

УДК 547.873+547.78+547.567

*Н.В. Поліш<sup>а</sup>, Н.Г. Марінцова<sup>а</sup>, А.І. Кархут<sup>а</sup>, Л.Р. Журахівська<sup>а</sup>, Р.Т. Конечна<sup>а</sup>,  
О.Ю. Воскобойнік<sup>б</sup>, С.І. Коваленко<sup>б</sup>, В.П. Новіков<sup>а</sup>*

## СИНТЕЗ НОВИХ 1,2,4-ТРИАЗИНО- ТА 1,2,4-ТРИАЗОЛОВМІСНИХ ПОХІДНИХ 1,4-НАФТОХІНОНУ ЯК ПЕРСПЕКТИВНИХ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК

<sup>а</sup> Національний університет «Львівська політехніка», м. Львів, Україна

<sup>б</sup> Запорізький медичний університет, м. Запоріжжя, Україна

Описано синтез нових 1,2,4-триазино- та 1,2,4-триазоловмісних похідних 1,4-нафтохінону. Встановлено, що досліджувані 1,5-бінуклеофіли реагують з 1,4-нафтохіноном лише по одному нуклеофільному центру молекули, аніліновому фрагменту. Синтезовано 2-((2-(6-арил-5-оксо-2,5-дигідро-1,2,4-триазин-3-іл)феніл)аміно)-нафтален-1,4-діони та 2-((2-(3-арил-1*H*-1,2,4-триазол-5-іл)феніл)аміно)нафтален-1,4-діони шляхом приєднання аміногрупи до електроннодефіцитного подвійного зв'язку 1,4-нафтохінону з подальшим окисненням утвореного 1,4-діолу надлишком 1,4-нафтохінону. Здійснено прогноз біологічної активності одержаних 1,2,4-триазино- і 1,2,4-триазоловмісних похідних 1,4-нафтохінону із застосуванням програм *PASS Online* та *Gusar* та спрогнозовано їх високу протиракову та протимікробну активність та низьку токсичність, що вказує на цей клас органічних сполук як на перспективний у плані одержання нових лікарських засобів. 1,2,4-Триазоловмісні похідні нафтохінону, ймовірно, є інгібіторами гістидинкінази і можуть бути перспективними протимікробними препаратами. Проведений первинний скринінг біологічної активності та токсичності синтезованих сполук свідчить про високу доцільність подальших експериментальних досліджень протиракової та протимікробної активності з метою пошуку нових ефективних лікарських субстанцій.

**Ключові слова:** 1,4-нафтохінон, 1,2,4-триазини, 1,2,4-триазоли, аза-реакція Міхаєля, *PASS Online*, *GUSAR*.

**DOI:** 10.32434/0321-4095-2020-132-5-73-80

### *Вступ*

Зацікавленість похідними 1,2,4-триазину зумовлена схожістю їх будови з нуклеїновими основами. У зв'язку з цією особливістю для цих гетероциклічних сполук характерна противірусна, протизапальна, протиракова та протисудомна дії [1,2]. Важливе місце в сучасній медицині також займають похідні 1,2,4-триазолу, які проявляють фунгіцидну, протимікробну, анксиолітичну, гіпотензивну, спазмолітичну, противірусну дію, тощо [3,4]. Вони є складовою таких вискоєфективних лікарських препаратів як флуконазол, ітраконазол, які мають фунгіцидну дію, анксиолітик тразодон, противірусний препарат рибавірин та інші. З огляду літератури відомо, що, такі лікарські препарати як ворозол, летрозол і анастрозол, які містять у своїй структурі

1,2,4-триазольне кільце, в даний час використовуються при лікуванні раку молочної залози [5]. Відомо, що похідні 1,2,4-триазолу інгібують ферменти, відповідальні за зростання пухлин, таких як ароматаза та тубулінова полімераза [6]. В свою чергу, нафтохінони володіють широким спектром біологічної активності, зокрема, антибактеріальною, протигрибковою, протираковою, противірусною, протизапальною та регенеруючою [7,8].

У зв'язку з особливою цінністю хінонів, 1,2,4-триазино- та 1,2,4-триазоловмісних сполук безумовний інтерес викликають дослідження щодо синтезу сполук, які містять одночасно 1,2,4-триазиновий або 1,2,4-триазоловий фрагмент та хіноїдну систему зв'язків.

Наявність великої кількості даних про бі-

ологічну дію похідних 1,2,4-триазолу дає змогу розглядати цей клас органічних сполук як один з найперспективніших у плані одержання нових лікарських засобів [9,10].

#### **Експериментальна частина**

Вихідні речовини [11,12], допоміжні сполуки та розчинники, які були використані у роботі, одержували та очищали за стандартними методиками.

ІЧ-спектри реєстрували на інтерференційному Фур'є-спектрофотометрі «Thermo scientific Nicolet iZ10», з використанням алмазних віконць, з діапазоном спектра 4000–525 см<sup>-1</sup>. Спектри <sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz) записані на спектрометрі «Varian-Mercury 400» (DMSO-d<sub>6</sub>, хімічні зсуви <sup>1</sup>H виражені у δ-шкалі щодо внутрішнього стандарту ТМС, а інтегральні інтенсивності відповідають зробленим віднесенням). Елементний аналіз виконаний на стандартній апаратурі для мікроаналізу. Контроль за перебігом реакції здійснювався методом тонкошарової хроматографії на пластинках «Silufol UV-254», як елюент використовували гексан-ацетон (3:2), та за допомогою хроматомас-спектроскопії на приладі «Agilent 1100 LC/MSD» з мобільною фазою: А – Н<sub>2</sub>O+0,1% НСООН; В – MeCN+0,1% НСООН. Роздільна колона: Rapid Resolution HT Cartige 4.6r30 mm, MassQuad G1956B (MSD1-Pos, MSD2-Neg) 1.8-Micron, Zorbax SB C-18. Під час визначення температури топлення сполук поправка на виступаючий стовпчик ртуті не проводилася.

*Загальна методика синтезу 2-[2-(6-арил)-5-оксо-2,5-дигідро-1,2,4-триазин-3-іл)феніл)аміно]нафтален-1,4-діонів (4a-b)*

До розчину (0,5 ммоль) відповідного 2-(6-арил-5-оксо-2,5-дигідро-1,2,4-триазин-3-іл)аніліну (2) в 10 мл льодяної ацетатної кислоти при постійному перемішуванні додали 0,16 г (1 ммоль) 1,4-нафтохінону, витримували при температурі 25°C протягом 8 год. Завершення реакції відстежували за допомогою ТШХ-аналізу. Кількісний склад продукту у реакційній суміші аналізували, використовуючи метод LC-MS. Реакційну суміш висаджували водою (30 мл), фільтрували, промивали водою та сушили одержаний осад. Після цього осад суспендували в 20 мл бутилацетату, нагрівали до кипіння, фільтрували від домішок, фільтрат охолоджували до кімнатної температури, осаджені кристали фільтрували, висушували у вакуумі при 80°C. Отримали кристали оранжевого (сполука 4a) і жовтого (4b) кольорів.

*2-[2-(2-(6-(4-Фторофеніл)-5-оксо-2,5-дигідро-1,2,4-триазин-3-іл)феніл)аміно]нафтален-1,4-діон (4a)*

Кристали оранжевого кольору; вихід 85%, T<sub>пл</sub>>250°C, ІЧ, ν, см<sup>-1</sup>: 3653, 3174, 3069, 2918, 2862, 1750, 1673, 1626, 1601, 1562, 1524, 1455, 1409, 1356, 1279, 1160, 1115, 989, 840, 770, 725, 581; <sup>1</sup>H ЯМР ДМСО d<sub>6</sub> (δ, м.ч.): 14,35 (уш.с, 1H, NH), 10,30 (уш.с, 1H, NH), 8,24 (уш.с, 2H), 8,06 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,95 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,9–7,83 (м, 2H), 7,80 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,73 (д, J=3,5 Гц, 2H), 7,43 (дт, J=7,6, 3,8 Гц, 1H), 7,34 (т, J=8,7 Гц, 2H), 6,26 (с, 1H, CH хінону); MS (ESI), m/z (%): 439,0 [M+H]<sup>+</sup> (100); C<sub>25</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>. Розраховано, %: С 68,49; Н 3,45; N 12,78; Знайдено, %: С 68,55; Н 3,50; N 12,84. HPLC: t<sub>r</sub>=0,983 хв.

*2-[2-(2-(6-(4-Ізопропілфеніл)-5-оксо-2,5-дигідро-1,2,4-триазин-3-іл)феніл)аміно]нафтален-1,4-діон (4b)*

Кристали жовтого кольору. Вихід 84% T<sub>пл</sub>>250°C, <sup>1</sup>H ЯМР ДМСО d<sub>6</sub> (δ, м.ч.): 14,29 (уш.с, 1H, NH), 10,35 (уш.с, 1H, NH), 8,13–8,03 (м, 3H), 7,95 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,89 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,86 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,80 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,76–7,67 (м, 2H), 7,46–7,39 (м, 1H), 7,37 (д, J=8,0 Гц, 2H), 6,26 (с, 1H, CH хінону), 2,95 (гепт, J=6,7 Гц, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,24 (д, J=6,8 Гц, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). MS (ESI), m/z (%): 463 [M+H]<sup>+</sup> (100). C<sub>28</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>. Розраховано, %: С 72,71; Н 4,79; N 12,11. Знайдено, %: С 72,75; Н 4,83; N 12,14. HPLC: t<sub>r</sub>=1,086 хв.

*Загальна методика синтезу 2-[2-(3-арил-1H-1,2,4-триазол-5-іл)феніл)аміно]нафтален-1,4-діонів (5a-g)*

До 0,5 ммоль відповідного 2-(3-арил-1H-1,2,4-триазол-5-іл)аніліну (3) в 10 мл льодяної ацетатної кислоти при постійному перемішуванні за кімнатної температури додали 0,16 г (1 ммоль) 1,4-нафтохінону, витримували протягом 12 год. Завершення реакції відстежували за допомогою ТШХ-аналізу. Кількісний склад реакційної суміші аналізували, використовуючи метод LC-MS. Реакційну суміш висаджували водою (30 мл), фільтрували, промивали водою та сушили одержаний осад. Після цього осад суспендували в 25 мл бутилацетату, нагрівали до кипіння, фільтрували від домішок, фільтрат охолоджували до кімнатної температури, осаджені кристали фільтрували, висушували у вакуумі при 80°C.

*2-[2-(3-(3-Фторофеніл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)феніл)аміно]нафтален-1,4-діон (5a)*

Кристали фіолетового кольору. Вихід 80%.

$T_{\text{пл}} > 250^{\circ}\text{C}$ ,  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ , м.ч.: 11,46 (уш.с, 1H, NH), 8,21–8,08 (м, 3H), 7,97 (д,  $J=7,3$  Гц, 1H), 7,88 (т,  $J=7,3$  Гц, 1H), 7,83 (т,  $J=7,2$  Гц, 1H), 7,75 (д,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,68–7,55 (м, 2H), 7,37 (т,  $J=8,5$  Гц, 1H), 7,32 (т,  $J=7,7$  Гц, 1H), 6,56 (с, 1H, СН хінону).  $^{19}\text{F}$  ЯМР ДМСО  $d_6$  ( $\delta$ , м.ч.): –112,26. MS (ESI),  $m/z$  (%): 411  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100).  $\text{C}_{24}\text{H}_{15}\text{FN}_4\text{O}_2$ . Розраховано, %: С 70,24; Н 3,68; N 13,65. Знайдено, % С 70,28; Н 3,72; N 13,69. HPLC:  $t_r=1,157$  хв.

*2-[(2-(3-(2-Фторфеніл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)феніл)аміно]нафтален-1,4-діон (5b)*

Кристали червоного кольору. Вихід 53%.  $T_{\text{пл}} > 250^{\circ}\text{C}$ , ІЧ,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3654, 3217, 3169, 3109, 3085, 2980, 1677, 1640, 1615, 1586, 1538, 1485, 1428, 1345, 1286, 1246, 1164, 1138, 1104, 990, 815, 736, 686, 540;  $^1\text{H}$  ЯМР ДМСО  $d_6$  ( $\delta$ , м.ч.): 14,71 (уш.с, 1H, NH), 11,12 (уш.с, 1H, NH), 8,45 (д,  $J=7,1$  Гц, 1H), 8,29–8,08 (м, 2H), 8,02–7,68 (м, 4H), 7,66–7,50 (м, 3H), 7,46 (д,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7,33 (т,  $J=9,2$  Гц, 1H), 6,52 (с, 1H, СН хінону). MS (ESI),  $m/z$  (%): 411  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100).  $\text{C}_{24}\text{H}_{15}\text{FN}_4\text{O}_2$ . Розраховано, %: С 70,24; Н 3,68; N 13,65. Знайдено, %: С 70,21; Н 3,65; N 13,62. HPLC:  $t_r=1,144$  хв.

*2-[(2-(3-(2-Хлорфеніл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)феніл)аміно]нафтален-1,4-діон (5c)*

Кристали червоного кольору. Вихід 55%.  $T_{\text{пл}} > 250^{\circ}\text{C}$ ,  $^1\text{H}$  ЯМР ДМСО  $d_6$  ( $\delta$ , м.ч.): 14,79 (уш.с, 1H, NH), 10,89 (уш.с, 1H, NH), 8,24–8,02 (м, 3H), 7,97 (д,  $J=7,4$  Гц, 1H), 7,86 (т,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,80 (т,  $J=7,4$  Гц, 1H), 7,73 (д,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7,65 (т,  $J=7,5$  Гц, 1H), 7,62–7,49 (м, 3H), 7,34 (т,  $J=7,9$  Гц, 1H), 6,48 (с, 1H, СН хінону). MS (ESI),  $m/z$  (%): 427  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100).  $\text{C}_{24}\text{H}_{15}\text{ClN}_4\text{O}_2$ . Розраховано, %: С 67,53; Н 3,54; Cl 8,30, N 13,13. Знайдено, %: С 67,48; Н 3,49; Cl 8,25, N 13,08. HPLC:  $t_r=1,153$  хв.

*2-[(2-(3-(2-Бромфеніл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)феніл)аміно]нафтален-1,4-діон (5d)*

Кристали помаранчевого кольору. Вихід 57%.  $T_{\text{пл}} > 250^{\circ}\text{C}$ , ІЧ,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3656, 3255, 2980, 2889, 1676, 1640, 1586, 1534, 1471, 1381, 1344, 1286, 1138, 1077, 988, 770, 741, 569, 543;  $^1\text{H}$  ЯМР ДМСО  $d_6$  ( $\delta$ , м.ч.): 14,81 (уш.с, 1H, NH), 10,97 (уш.с, 0,4H, NH), 10,79 (уш.с, 0,6H, NH), 8,20 (уш.с, 1H), 8,08 (д,  $J=7,4$  Гц, 1H), 7,97 (д,  $J=7,5$  Гц, 1H), 7,91–7,77 (м, 3H), 7,73 (д,  $J=7,4$  Гц, 1H), 7,64–7,42 (м, 4H), 7,34 (ш.с, 1H), 6,47 (с, 1H, СН хінону). MS (ESI),  $m/z$  (%): 472  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100).  $\text{C}_{24}\text{H}_{15}\text{BrN}_4\text{O}_2$ . Розраховано, %: С 61,16; Н 3,21; N 11,89. Знайдено, %: С 61,21; Н 3,26; N 11,94. HPLC:  $t_r=0,837$  хв.

*2-[(2-(3-(3-Бромфеніл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)феніл)аміно]нафтален-1,4-діон (5e)*

Кристали бордового кольору, вихід 74%.  $T_{\text{пл}} > 250^{\circ}\text{C}$ , ІЧ,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3655, 3165, 3083, 2980, 2890, 1677, 1610, 1587, 1537, 1456, 1434, 1358, 1282, 1151, 1126, 977, 740, 719, 679, 566;  $^1\text{H}$  ЯМР ДМСО  $d_6$  ( $\delta$ , м.ч.): 15,03 (уш.с, 0,5H, NH), 14,85 (уш.с, 0,5H, NH), 11,65 (уш.с, 0,5H, NH), 11,35 (уш.с, 0,5H, NH), 8,63 (уш.с, 0,5H), 8,56 (уш.с, 0,5H), 8,24 (уш.с, 1,5H), 8,12 (д,  $J=7,1$  Гц, 1H), 8,07 (уш.с, 0,5H), 7,95 (д,  $J=7,4$  Гц, 1H), 7,86 (т,  $J=7,3$  Гц, 1H), 7,81 (т,  $J=7,3$  Гц, 1H), 7,73 (уш.с, 2H), 7,55 (уш.с, 2H), 7,30 (уш.с, 1H), 6,54 (с, 1H, СН хінону). MS (ESI),  $m/z$  (%): 472,8  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100).  $\text{C}_{24}\text{H}_{15}\text{BrN}_4\text{O}_2$ . Розраховано, %: С 61,16; Н 3,21; N 11,89. Знайдено, %: С 61,21; Н 3,26; N 11,94. HPLC:  $t_r=1,220$  хв.

*2-[(2-(3-(3-Метоксифеніл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)феніл)аміно]нафтален-1,4-діон (5f)*

Кристали малинового кольору. Вихід 76%.  $T_{\text{пл}} > 250^{\circ}\text{C}$ , ІЧ,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3655, 3134, 3051, 2980, 2890, 1675, 1609, 1587, 1540, 1455, 1359, 1284, 1239, 1154, 1124, 978, 852, 743, 716, 685, 575;  $^1\text{H}$  ЯМР ДМСО  $d_6$  ( $\delta$ , м.ч.): 11,49 (уш.с, 1H, NH), 8,19 (д,  $J=7,6$  Гц, 1H), 8,03 (д,  $J=7,3$  Гц, 1H), 8,00–7,92 (м, 2H), 7,91–7,76 (м, 3H), 7,72 (д,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,56 (т,  $J=7,5$  Гц, 1H), 7,47 (т,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7,29 (т,  $J=7,4$  Гц, 1H), 7,07 (д,  $J=7,7$  Гц, 1H), 6,56 (с, 1H, СН хінону), 3,98 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ). MS (ESI),  $m/z$  (%): 423  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100).  $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3$ . Розраховано, %: С 71,08; Н 4,30; N 13,26. Знайдено, %: С 71,12; Н 4,34; N 13,30. HPLC:  $t_r=1,129$  хв.

*2-[(2-(3-(4-Метоксифеніл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)феніл)аміно]нафтален-1,4-діон (5g)*

Кристали бордового кольору. Вихід 81%.  $T_{\text{пл}} > 250^{\circ}\text{C}$ ,  $^1\text{H}$  ЯМР ДМСО  $d_6$  ( $\delta$ , м.ч.): 14,71 (уш.с, 0,65H, NH), 14,59 (уш.с, 0,35H, NH), 11,59 (уш.с, 0,35H, NH), 11,29 (уш.с, 0,65H, NH), 8,35–8,17 (м, 3H), 8,14 (д,  $J=7,1$  Гц, 1H), 7,98 (д,  $J=7,4$  Гц, 1H), 7,88 (т,  $J=7,2$  Гц, 1H), 7,82 (т,  $J=7,3$  Гц, 1H), 7,76–7,67 (м, 1H), 7,55 (ш.с, 1H), 7,35–7,24 (м, 1H), 7,22–7,05 (м, 2H), 6,55 (с, 1H, СН хінону), 3,86 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ). MS (ESI),  $m/z$  (%): 423  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100).  $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3$ . Розраховано, %: С 71,08; Н 4,30; N 13,26. Знайдено, %: С 71,04; Н 4,26; N 13,22. HPLC:  $t_r=1,120$  хв.

#### Результати та обговорення

Як відомо з літературних джерел, 1,4-нафтохінони становлять собою циклічні дикетони, котрі мають у своїй структурі електронodefіцитний ненасичений зв'язок та дві спряжені з ним карбонільні групи, завдяки чому вони

можуть вступати в реакцію приєднання нуклеофільних реагентів до подвійного зв'язку або до карбонільних груп, а також проявляють окисні властивості, відновлюючись до гідрохінонів [8]. В свою чергу, 2-(6-R-5-оксо-2,5-дигідро-1,2,4-триазин-3-іл)аніліни є класичними 1,5-бінуклеофільними реагентами, що можуть реагувати з нуклеофільними центрами 1,4-нафтохінону з утворенням конденсованих або неконденсованих гетероциклічних систем.

Спираючись на дані отримані під час літературного пошуку [9], ми очікували, що 1,4-нафтохінон буде взаємодіяти з відповідними 2-(6-R-5-оксо-2,5-дигідро-1,2,4-триазин-3-іл)анілінами (2) шляхом гетероциклізації. Проте, в усіх досліджених умовах продукти циклізації одержані не були. Ми виділили лише хіноїдні продукти лінійної будови, утворені аза-реакцією Міхаеля по одному нуклеофільному центру з наступним окисненням проміжного 1,4-діолу. Імовірно, це зумовлено тим, що в першу чергу у реакцію з C=C зв'язком нафтохінону вступає NH<sub>2</sub>-група, а не NH-група 1,2,4-триазинового циклу, що унеможливує (просторова недоступність) наступну циклізацію продукту за участю хіноїдної кето-групи з відщепленням води. Не дивлячись на те, що після окислення проміжного 1,4-діолу знову утворюється 1,4-нафтохіноїдна система, її подвійний зв'язок дезактивований електронодонорною аміногрупою, що унеможливує наступне приєднання за аза-реакцією Міхаеля, тому циклізація продуктів за таким механізмом також не відбувається. Отже, взаємодією 1,4-нафтохінону (1) з похідними 1,2,4-триазины (2) за механізмом аза-реакції Міхаеля було отримано ряд 2-(6-феніл)-5-оксо-2,5-дигідро-1,2,4-триазин-3-іл)феніл)аміно)нафтален-1,4-діонів (4a-b) (схема 1).

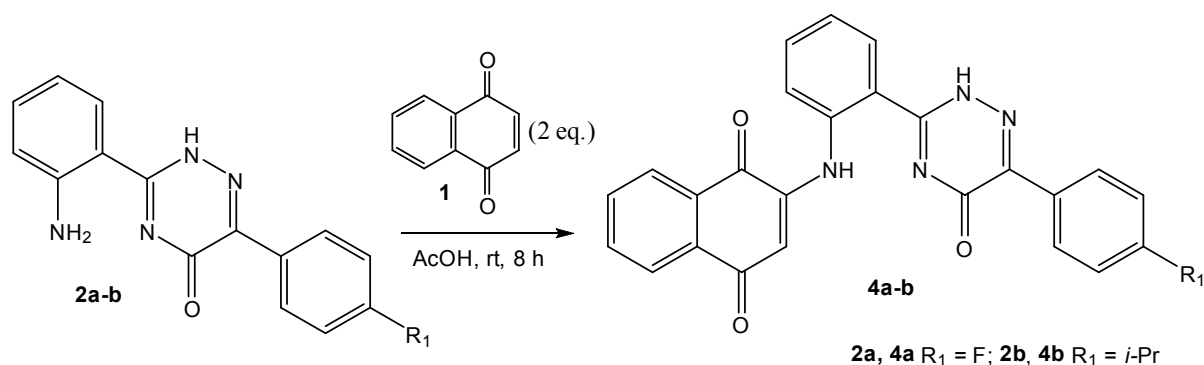
Синтез виконували в різних умовах: при кімнатній температурі та нагріванні до 65–90°C, в розчинниках (AcOH, ДМСО, ацетонітрил,

ДМФА). При взаємодії еквімолярних кількостей 1,4-нафтохінону та відповідного похідного 1,2,4-триазины при кімнатній температурі, навіть після 20 год перемішування, в реакційній суміші окрім продукту залишається 30% відповідного вихідного 1,2,4-триазины, натомість 1,4-нафтохінон повністю вичерпався. Це пояснюється тим, що другий еквівалент вихідного нафтохінону витрачається на окислення заміщеного гідрохінону, утвореного при приєднанні нуклеофілу до C=C зв'язку та відновленні ароматичності. Барботування повітря крізь реакційну суміш незначно покращило конверсію, натомість найефективнішим виявилось використання надлишку 1,4-нафтохінону. Утворений при його відновленні нафтаген-1,4-діол добре відділяється від продукту при промивці великою кількістю води та подальшій перекристалізації. Так, при взаємодії двократного надлишку (1 ммоль) 1,4-нафтохінону з (0,5 ммоль) похідного 1,2,4-триазины (2) в реакційній суміші, за результатами LC-MS, спостерігаємо повну конверсію вихідної сполуки.

Таким чином, оптимальними умовами виявилось протікання реакції у середовищі льодяної ацетатної кислоти при температурі 25°C та присутності двократного надлишку 1,4-нафтохінону як окисника. Після осадження водою та перекристалізації з бутилацетату виділені кристалічні продукти (4a-b), нерозчинні у воді та погано розчинні в органічних розчинниках, розчинні у ДМФА і ДМСО.

Взаємодія 1,4-нафтохінону (1) з (3-R-1H-1,2,4-триазол-5-іл)анілінами (3a-g) також відбувається лише по одному нуклеофільному центру за механізмом аза-реакції Міхаеля з наступним окисненням 1,4-діольного інтермедіату (схема 2).

Реакцію проводили в різних розчинниках (AcOH, ДМСО, ацетонітрил, ДМФА) та температурних умовах (25–90°C). Найвищі виходи



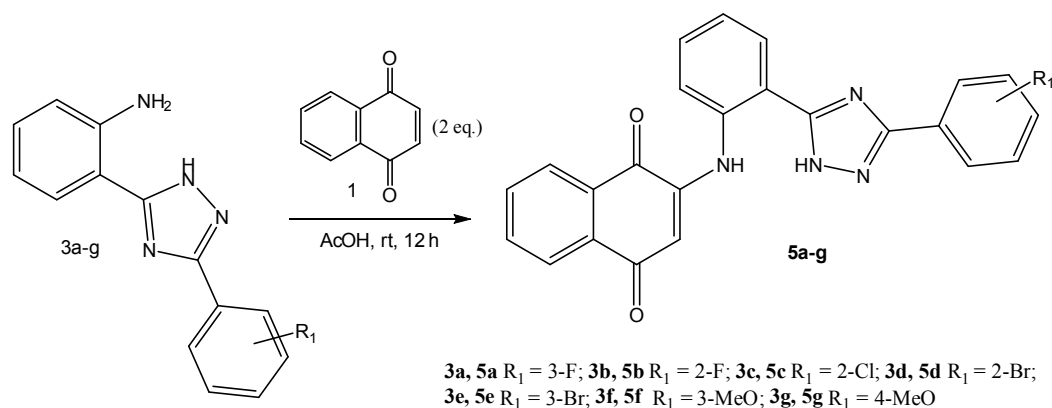


Схема 2

були одержані в льодяній ацетатній кислоті при кімнатній температурі у присутності двократно-го надлишку 1,4-нафтохінону як окисника. Після осадження та промивання водою одержані продукти кристалізували з ацетатної кислоти або бутилацетату. Кристалізація з бутилацетату дає змогу одержати значно чистіші (до 99% за результатами LC-MS) продукти.

Отримано високоплавкі ( $T_{\text{пл}} > 250^{\circ}\text{C}$ ) кристалічні сполуки (4a-b, 5a-g) яскравих, насичених кольорів, нерозчинні у воді, малорозчинні у більшості органічних розчинників, розчинні у ДМФА та ДМСО.

Будова одержаних сполук підтверджена  $^1\text{H}$  ЯМР, ІЧ та хромато-мас-спектроскопією. Дві NH-групи сполук 4 та 5 у  $^1\text{H}$  ЯМР спектрах спостерігаються у діапазоні 15,0–14,3 та 11,7–10,3 м.ч. У спектрах сполук 5d, 5e, 5g відбувається розщеплення сигналів обох NH-груп на два уширені синглети різних інтегральних інтенсивностей з сумою рівною одиниці, що свідчить про існування молекул у розчині у вигляді двох таутомерів. При цьому сигнали ABCD системи ароматичного ядра 1,4-нафтохінону у діапазоні 8,1–7,8 м.ч. та синглет СН хіноїдного циклу при 6,3–6,6 м.ч. залишаються чіткими, а сигнали протонів ароматичних циклів гетероциклічної частини сильно уширюються. У ЯМР спектрах сполук 5a та 5f виявляється лише сигнал NH-групи 2-аміно-1,4-нафтохіноїдного фрагменту поблизу 11,5 м.ч., що імовірно також пояснюється таутомерними переходами триазолу. Такі таутомерні перетворення відомі і описані для вихідних сполук [12], авторами проведено DFT моделювання та порівняння передбачених та одержаних спектральних характеристик.

У ІЧ спектрах продуктів спостерігаються смуги поглинання валентних коливань NH-груп при 3649–3656  $\text{cm}^{-1}$  та ряд смуг СН при 3000–

3100  $\text{cm}^{-1}$ . Наявність карбонільних груп підтверджує смуга поглинання при 1673–1683  $\text{cm}^{-1}$ . Присутні також численні смуги поглинань, що відповідають валентним та деформаційним коливанням ароматичних циклів.

В хромато-мас-спектрах синтезованих сполук 4a-b та 5a-g реєструються високоінтенсивні піки молекулярного іону  $[\text{M}+1]$ , які відповідають запропонованій розрахунковій молекулярній масі, однозначно доводять їх будову та індивідуальність.

Для прогнозування біологічної активності синтезованих сполук у ході роботи використовували методи *in silico*, попереднього комп'ютерного прогнозу за програмою PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances), що є важливим кроком на початковому етапі пошуку біологічно активних сполук [13]. Результати прогнозу подано в табл. 1.

Основні отримані результати прогнозування біологічної активності ( $P_a > 0,5$ ) для синтезованих наведено у табл. 1.

Проаналізувавши отримані результати прогнозованої активності досліджуваних сполук, можна зробити висновок, що усі речовини, окрім 4b, з імовірністю  $P_a > 0,7$  володіють протираковою активністю. 1,2,4-Триазоловмісні похідні нафтохінону (5a-g) з імовірністю  $P_a > 0,8$  є інгібіторами гістидинкінази і можуть бути перспективними протимікробними препаратами. Також є перспектива дослідження синтезованих сполук як інгібіторів протеїнкінази у комплексній терапії раку. Отже, зроблені нами дослідження вказують на перспективність експериментальних біологічних досліджень протиракової активності синтезованих сполук.

Для синтезованих сполук було здійснено оцінку гострої токсичності, що є надзвичайно важливою характеристикою під час розроблен-

Таблиця 1

**PASS-прогноз біологічної активності для нових 1,2,4-триазино- та 1,2,4-триазоловмісних похідних 1,4-нафтохінону**

Активність	Сполука								
	4a	4b	5a	5b	5c	5d	5e	5f	5g
Протипухлинна	0,716	0,668	0,763	0,763	0,721	0,811	0,796	0,801	0,799
Інгібітор гістидинкінази	0,625	0,585	0,867	0,862	0,875	0,858	0,863	0,865	0,865
Інгібітор протеїнкінази	0,548	–	0,650	0,654	0,652	0,662	0,649	0,547	0,549
Інгібітор передачі сигналу трансдукції	0,552	–	0,566	0,637	0,528	0,606	0,660	0,497	0,507
Блокатор хлоридних каналів	0,453	–	0,480	0,478	0,472	0,534	0,594	0,462	0,461
Інгібітор альдегідоксидази	–	0,451	–	0,431	0,689	0,431	–	0,798	0,777
Регулятор метаболізму нуклеотидів	–	–	0,615	0,522	0,545	0,447	0,462	0,672	0,661
Інгібітор глюконат-2-дегідрогенази (акцептор)	–	–	–	–	–	–	–	0,677	0,636
Інгібітор ангиогенезу	–	–	0,447	0,423	–	0,408	0,507	0,463	0,462

ня нових лікарських препаратів. Проте, зважаючи на доволі високу ціну таких експериментальних досліджень, а також з етичних міркувань, ми провели прогнозування гострої токсичності 1,2,4-триазин- та 1,2,4-триазоловмісних похідних 1,4-нафтохінону для щурів за різних шляхів введення субстанцій (внутрішньочеревний, внутрішньовенний, оральний та підшкірний) у програмі GUSAR з використанням моделей QSAR [14,15]. Цей параметр є одним із найважливіших при розробці лікарських засобів.

Результати досліджень наведено в табл. 2. Отримані результати прогнозу гострої токсичності дають підстави стверджувати, що синте-

зовані 1,2,4-триазино- та 1,2,4-триазоловмісні похідні 1,4-нафтохінону, ймовірно, можна зарахувати до малотоксичних препаратів (4, 5 класи токсичності). Також отримані прогнозовані дані вказують на те, що сполуки 5d та 5e при внутрішньочеревному шляху введення, ймовірно, є нетоксичними (табл. 2).

**Висновки**

Вивчено реакцію 1,4-нафтохінону з рядом аміновмісних похідних 1,2,4-триазину та 1,2,4-триазолу. Встановлено, що досліджені 1,5-бінуклеофіли реагують з 1,4-нафтохіноном лише по одному нуклеофільному центру молекули. Реакція відбувається шляхом приєднання аміногрупи до електронodefіцитного подвійно-

Таблиця 2

**Прогнозована гостра токсичність синтезованих 1,2,4-триазин- та 1,2,4-триазоловмісних похідних 1,4-нафтохінону для щурів**

Сполука	Внутрішньочеревний шлях введення		Внутрішньовенний шлях введення		Оральний шлях введення		Підшкірний шлях введення	
	LD50 (мг/кг)	Класифікація токсичності речовини*	LD50 (мг/кг)	Класифікація токсичності речовини*	LD50 (мг/кг)	Класифікація токсичності речовини*	LD50 (мг/кг)	Класифікація токсичності речовини*
4a	727,200	Class 5	215,600	Class 4	1879,000	Class 4	1024,000	Class 5
4b	712,000	Class 5	126,900	Class 4	1268,000	Class 4	892,300	Class 4
5a	861,600	Class 5	159,900	Class 4	2320,000	Class 5	1102,000	Class 5
5b	857,100	Class 5	132,700	Class 4	2653,000	Class 5	1374,000	Class 5
5c	985,300	Class 5	118,900	Class 4	2579,000	Class 5	1200,000	Class 5
5d	1536,000	Non Toxic	120,400	Class 4	3213,000	Class 5	1909,000	Class 5
5e	1579,000	Non Toxic	131,000	Class 4	2783,000	Class 5	2263,000	Class 5
5f	861,700	Class 5	115,300	Class 4	1664,000	Class 4	1821,000	Class 5
5g	811,100	Class 5	145,500	Class 4	3306,000	Class 5	1691,000	Class 5

Примітка: \* Класифікація гострої токсичності для гризунів за проектом ОЕСР (Організації економічного співробітництва та розвитку).

го зв'язку 1,4-нафтохінону з подальшим окисненням утвореного 1,4-діолу надлишком 1,4-нафтохінону. Продуктів гетероциклізації у досліджених умовах не одержано. Склад та будова синтезованих сполук підтверджена результатами хромато-мас-, ІЧ- та <sup>1</sup>Н ЯМР-спектроскопії та елементним аналізом. <sup>1</sup>Н ЯМР спектри свідчать, що отримані продукти, подібно до вихідних сполук, характеризуються імін-імінною таутомерією гетероциклічних ядер. Проведений первинний скринінг біологічної активності та токсичності синтезованих сполук свідчить про високу доцільність подальших експериментальних досліджень протиракової та протимікробної активності з метою пошуку нових ефективних лікарських субстанцій.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *One pot synthesis and SAR of some novel 3-substituted 5,6-diphenyl-1,2,4-triazines as antifungal agents* / Sangshetti J.N., Jaiprakash N., Shinde D.B., Devanand B. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2010. – Vol.20. – No. 2. – P.742-745.
2. *Voskoboynik O.Yu., Shishkina S.V., Kovalenko S.I. [1,2,4]Triazino[2,3-c]quinazolines 3\*. Structure and anticancer activity of products obtained from reaction of 3-(2-aminophenyl)-6-R-1,2,4-triazin-5(2H)-ones with aryl iso(thio)cyanates* // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2018. – Vol.54. – No. 7. – P.717-728.
3. *Design, synthesis and biological evaluation of Schiff bases of 4-amino-1,2,4-triazole derivatives as potent angiotensin converting enzyme inhibitors and antioxidant activities* / Saadaoui I., Krichen F., Salah B.B., Mansour R.B., Miled N., Bougatef A., Kossentini M. // *J. Mol. Struct.* – 2019. – Vol.1180. – P.344-354.
4. *Synthesis and insecticidal activity of 1, 2, 4-triazole derivatives* / Chai B., Qian X., Cao S., Liu H., Song G. // *Arxivoc.* – 2003. – Vol.2003. – No. 2. – P.141-145.
5. *Novel 1,2,4-triazole derivatives as potential anticancer agents: design, synthesis, molecular docking and mechanistic studies* / El-Sherief H.A.M., Youssif B.G.M., Bukhari S.N.A., Abdel-Aziz M., Abdel-Rahman H.M. // *Bioorg. Chem.* – 2018. – Vol.76. – P.314-325.
6. *Synthesis, characterization and preliminary anticonvulsant evaluation of some 4-alkyl-1,2,4-triazoles* / Plech T., Luszczycki J.J., Wujec M., Flieger J., Pizon M. // *Eur. J. Med. Chem.* – 2013. – Vol.60. – P.208-215.
7. *Синтез та прогнозування біологічної активності нових гетероциклічних N-похідних нафтохінону* / Поліш Н., Марінцова Н., Журахівська Л., Новіков В., Вовк М. // *Хімія, технологія речовин та їх застосування.* – 2019. – Vol.2. – № 1. – С.69-75.
8. *Nucleophilic substitution reactions of 1,4-naphthoquinone and biologic properties of novel S-, S,S-, N-, and N,S-substituted 1,4-naphthoquinone derivatives* / Ibis C., Tuyun A.F., Bahar H., Ayla S.S., Stasevych M.V., Musyanovych R.Ya., Komarovska-Porokhnyavets O., Novikov V. // *Med. Chem. Res.* – 2014. – Vol.23. – No. 4. – P.2140-2149.
9. *[1,2,4]Triazino[2,3-c]quinazolines 1. Methods for the preparation and spectral characteristics of substituted 3-R<sup>1</sup>-6-R<sup>3</sup>-6,7-dihydro-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazolin-2-ones* / Voskoboynik O.Yu., Kolomoets O.S., Kovalenko S.I., Shishkina S.V. // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2017. – Vol.53. – P.892-904.
10. *Синтез та нуклеофільне розщеплення 2-R-[1,2,4]-триазоло[1,5-c]хіназолінів* / Коваленко С.І., Волошина В.О., Карпенко О.В. // *Журн. орг. фарм. хім.* – 2010. – Т.8. – № 2. – С.48-56.
11. *The structural optimization of [(2-R-quinazolin-4-ylidene)hydrazone] carboxylic acids and esters—approach for creating a new class of compounds with the anticancer activity* / Voskoboynik O.Y., Karpenko O.V., Kovalenko S.I., Berest G.G., Ivchuk V.V., Shvets V.M. // *Журн. орг. фарм. хім.* – 2014. – Vol.12. – No. 4(48). – P.3-20.
12. *Origin of substituent effect on tautomeric behavior of 1,2,4-triazole derivatives: combined spectroscopic and theoretical study* / Sergeieva T., Bilichenko M., Holodnyak S., Monaykina Y.V., Okovytyy S.I., Kovalenko S.I., Voronkov E., Leszczynski J. // *J. Phys. Chem. A.* – 2016. – Vol.120. – No. 51. – P.10116-10122.
13. *Prediction of the biological activity spectra of organic compounds using the PASS online web resource* / Filimonov D.A., Lagunin A.A., Glorizova T.A., Rudik A.V., Druzhirovskii D.S., Pogodin P.V., Poroikov V.V. // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2014. – Vol.50. – No. 3. – P.444-457.
14. *QSAR modelling of rat acute toxicity on the basis of PASS prediction* / Lagunin A., Zakharov A., Filimonov D., Poroikov V. // *Mol. Inform.* – 2011. – Vol.30. – No. 2-3. – P.241-250.
15. *Design, synthesis and 3D-QSAR studies of new diphenylamine containing 1,2,4-triazoles as potential antitubercular agents* / Krishna K.M., Inturi B., Pujar G.V., Purohit M.N., Vijaykumar G.S. // *Eur. J. Med. Chem.* – 2014. – Vol.84. – P.516-529.

Надійшла до редакції 26.05.2020

**SYNTHESIS OF NEW 1,2,4-TRIAZINE- AND 1,2,4-TRIAZOLE-CONTAINING 1,4-NAPHTHOQUINONE DERIVATIVES AND THE STUDY OF THEIR BIOLOGICAL ACTIVITY**

*N.V. Polish*<sup>a</sup>, *N.G. Marintsova*<sup>a</sup>, *A.I. Karkhut*<sup>a</sup>,  
*L.R. Zhurakhivska*<sup>a</sup>, *R.T. Konechna*<sup>a</sup>, *O.Y. Voskoboynik*<sup>b</sup>,  
*S.I. Kovalenko*<sup>b</sup>, *V.P. Novikov*<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Lviv Polytechnic National University, Lviv, Ukraine

<sup>b</sup> Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine

\* e-mail: polishn@ukr.net

This work describes the synthesis and a convenient method for obtaining new 1,2,4-triazine- and 1,2,4-triazole-containing 1,4-naphthoquinone derivatives. The studied 1,5-binucleophiles react with 1,4-naphthoquinone via only one nucleophilic center of the molecule, the aniline fragment. 2-(2-(6-aryl-5-oxo-2,5-dihydro-1,2,4-triazin-3-yl)phenyl) amino) naphthalene-1,4-dione and 2-((2-(3-aryl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)phenyl) amino) naphthalene-1,4-diones were prepared by bonding of an amino group to the electron-deficient double bond of 1,4-naphthoquinone followed by oxidation of formed 1,4-diol with an excess of 1,4-naphthoquinone. The biological activity of the synthesized 1,2,4-triazine- and 1,2,4-triazole-containing 1,4-naphthoquinone derivatives was evaluated by using PASS Online and Gusar software. High anticancer and antimicrobial activity and low toxicity of the obtained substances were predicted, which allows considering this class of organic compounds as a promising one in terms of preparation of new drugs. 1,2,4-Triazole-containing naphthoquinone derivatives are likely to be histidine kinase inhibitors and may be promising antimicrobials. The conducted primary screening of biological activity and toxicity of the synthesized compounds testified to high expediency of further experimental studies of anticancer and antimicrobial activity in order to find new effective drug substances.

**Keywords:** 1,4-naphthoquinone; 1,2,4-triazine; 1,2,4-triazole; aza-Michael reaction; PASS Online; GUSAR.

**REFERENCES**

1. Sangshetti J.N., Shinde D.B. One pot synthesis and SAR of some novel 3-substituted 5,6-diphenyl-1,2,4-triazines as antifungal agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2010, vol. 20, pp. 742-745.
2. Voskoboynik O.Yu., Shishkina S.V., Kovalenko S.I. [1,2,4]Triazino[2,3-c]quinazolines 3\*. Structure and anticancer activity of products obtained from reaction of 3-(2-aminophenyl)-6-R-1,2,4-triazin-5(2H)-ones with aryl iso(thio)cyanates. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2018, vol. 54, pp. 717-728.
3. Saadaoui I., Krichen F., Salah B.B., Mansour R.B., Miled N., Bougateg A., Kossentini M. Design, synthesis and biological evaluation of Schiff bases of 4-amino-1,2,4-triazole derivatives as potent angiotensin converting enzyme inhibitors and antioxidant activities. *Journal of Molecular Structure*, 2019, vol. 1180, pp. 344-354.
4. Chai B., Qian X., Cao S., Liu H., Song G. Synthesis and insecticidal activity of 1,2,4-triazole derivatives. *Arkivoc*, 2003, vol. 2003, no. 2, pp. 141-145.

5. El-Sherief H.A.M., Youssif B.G.M., Bukhari S.N.A., Abdel-Aziz M., Abdel-Rahman H.M. Novel 1,2,4-triazole derivatives as potential anticancer agents: design, synthesis, molecular docking and mechanistic studies. *Bioorganic Chemistry*, 2018, vol. 76, pp. 314-325.

6. Plech T., Luszczki J.J., Wujec M., Flieger J., Pizon M. Synthesis, characterization and preliminary anticonvulsant evaluation of some 4-alkyl-1,2,4-triazoles. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2013, vol. 60, pp. 208-215.

7. Polish N., Marintsova N., Zhurakhivska L., Novikov V., Vovk M. Syntez ta prohnouzovannya biolohichnoyi aktyvnosti novykh heterotsyklichnykh N-pokhidnykh naftokhinonu [Synthesis and prediction of biological activity of new heterocyclic N-derivatives of naphthoquinone]. *Khimiya, Tekhnolohiya Rechovyn ta yikh Zastosuvannya*, 2019, vol. 2, no. 1, pp. 69-75. (in Ukrainian).

8. Ibis C., Tuyun A.F., Bahar H., Ayla S.S., Stasevych M.V., Musyanovych R.Ya., Komarovska-Porokhnyavets O., Novikov V. Nucleophilic substitution reactions of 1,4-naphthoquinone and biologic properties of novel S-, S,S-, N-, and N,S-substituted 1,4-naphthoquinone derivatives. *Medicinal Chemistry Research*, 2014, vol. 23, pp. 2140-2149.

9. Voskoboynik O.Yu., Kolomoets O.S., Kovalenko S.I., Shishkina S.V. [1,2,4]Triazino[2,3-c]quinazolines 1. Methods for the preparation and spectral characteristics of substituted 3-R<sup>1</sup>-6-R<sup>3</sup>-6,7-dihydro-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazolin-2-ones. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2017, vol. 53, pp. 892-904.

10. Kovalenko S.I., Voloshyna V.O., Karpenko O.V. Syntez ta nukleofil'ne rozshcheplennya 2-R-[1,2,4]tryazolol[1,5-c]-khinazoliniv [Synthesis and nucleophilic cleavage of 2-R-[1,2,4]tryazole [1,5-c] quinazolines]. *Zhurnal Orhanichnoyi ta Farmatsevtichnoyi Khimiyi*, 2010, vol. 8, no. 2, pp. 48-56. (in Ukrainian).

11. Voskoboynik O.Y., Karpenko O.V., Kovalenko S.I., Berest G.G., Ivchuk V.V., Shvets V.M. The structural optimization of [(2-R-quinazolin-4-ylidene)hydrazono]carboxylic acids and esters—approach for creating a new class of compounds with the anticancer activity. *Zhurnal Orhanichnoyi ta Farmatsevtichnoyi Khimiyi*, 2014, vol. 12, no. 4, pp. 3-20.

12. Sergeieva T., Bilichenko M., Holodnyak S., Monaykina Y.V., Okovytyy S.I., Kovalenko S.I., Voronkov E., Leszczynski J. Origin of substituent effect on tautomeric behavior of 1,2,4-triazole derivatives: combined spectroscopic and theoretical study. *Journal of Physical Chemistry A*, 2016, vol. 120, pp. 10116-10122.

13. Filimonov D.A., Lagunin A.A., Glorizova T.A., Rudik A.V., Druzhilovskii D.S., Pogodin P.V., Poroikov V.V. Prediction of the biological activity spectra of organic compounds using the PASS online web resource. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2014, vol. 50, pp. 444-457.

14. Lagunin A., Zakharov A., Filimonov D., Poroikov V. QSAR modelling of rat acute toxicity on the basis of PASS prediction. *Molecular Informatics*, 2011, vol. 30, pp. 241-250.

15. Krishna K.M., Inturi B., Pujar G.V., Purohit M.N., Vijaykumar G.S. Design, synthesis and 3D-QSAR studies of new diphenylamine containing 1,2,4-triazoles as potential antitubercular agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2014, vol. 84, pp. 516-529.