

## Амінокислотні похідні 6,7-*N*-заміщеного 1,4-нафтохінону і дослідження їхнього впливу на морфологію зародків в'юна впродовж ембріогенезу

І. Бучкевич, О. Яремкевич, О. Фігурка, О. Станько, М. Стасевич,  
Р. Мусянович, В. Новіков\*

Національний університет «Львівська політехніка»  
вул. С. Бандери, 12, Львів, 79013, Україна

**Резюме.** Уперше синтезовано ряд нових 7-нітро-6-амінокислотних похідних заміщеного 1,4-нафтохінону. Серед одержаних речовин виявлено сполуки, які викликають затримку росту і розвитку ембріонів в'юна *Misgurnus fossilis* L., що є вагомим підставою для їх подальших досліджень на протипухлинну активність.

**Ключові слова:** амінокислота, нафтохінон, зародки в'юна *Misgurnus fossilis* L., морфологія, ембріотоксичність.

**Вступ.** Широкий спектр фармакологічної дії нітрогенвмісних сполук пов'язаний з їхнім впливом на основні процеси, що протікають у живих організмах, зокрема на регуляцію судинного тонуусу, агрегацію тромбоцитів, нейро-медіаторні процеси, цитотоксичну активність макрофагів, здатних спричинити загибель пухлинних клітин. Шляхом тонкої модифікації структури природних нітрогенвмісних сполук вдалося отримати препарати з максимальною вибірковою дією на організм при незначних побічних ефектах [1].

Амінокислотні похідні 1,4-нафтохінону мають різноманітну високу фізіологічну активність і можуть застосовуватись як фармакологічні препарати в медицині, а також як фунгіциди й інсектициди [2]. Такий широкий спектр дії нітрогенвмісних сполук є основою для пошуку серед їхніх похідних нових біологічно активних сполук.

**Результати й обговорення.** У процесі взає-

модії раніше отриманих нами сполук **1a-d** [3] з відповідними амінокислотами відбувається заміщення, в основному за атомом хлору в 6-му положенні, оскільки у 2-*N*-заміщених структурах **1a-d** відбувається дезактивація атома вуглецю у 3-му положенні.

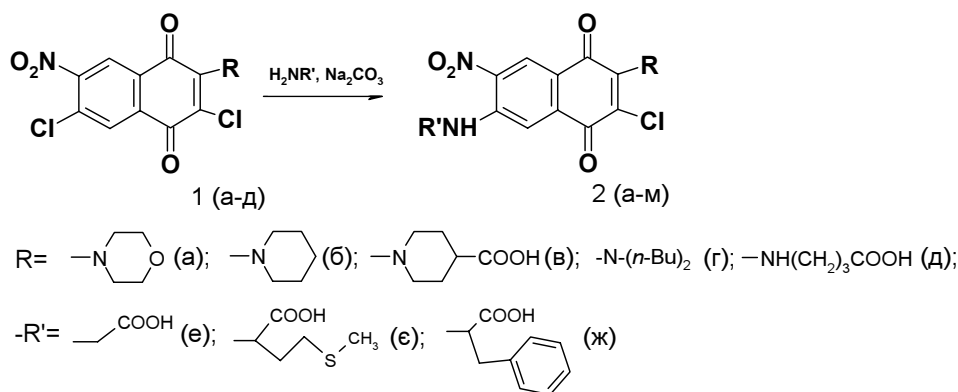
Реакцію проводили методом трансфазного каталізу в присутності краун-етеру для іонів  $\text{Na}^+$  в середовищі 70%-го етанолу (схема 1). Як акцептор  $\text{HCl}$  використовували  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Контроль за перебігом реакцій та індивідуальністю сполук проводили за допомогою ТШХ.

Так, наприклад, у спектрі  $^1\text{H}$  ЯМР 2,7-діаміно-3,6-дихлор-1,4-нафтохінону **2a** присутні сигнали при 9,64 і 6,79 м.ч. у вигляді синглетів, характерні для двох протонів бензенового кільця нафтохінону, при 5,94 м.ч. — сигнал, який свідчить про наявність протона групи  $\text{NH}$ , при 3,70-3,62 м.ч. — сигнал у вигляді мультиплету восьми протонів, характерний для  $\text{CH}_2$ -груп морфоліну. В ІЧ-спектрі спостерігаються інтенсивні смуги поглинання в області  $3203\text{ cm}^{-1}$ , характерні для коливань амінокислотної  $\text{NH}$ -групи, та смуги поглинання при  $1690\text{--}1678\text{ cm}^{-1}$ , що відповідають хіноїдним  $\text{C}=\text{O}$  групам.

\* Corresponding author.

Tel./fax: +38032-2532209

E-mail address: vnovikov@polynet.lviv.ua

Одержання 6-амінокислотних похідних 2-*N*-заміщених-3-хлоро-7-нітро-1,4-нафтохінонів

Нітрогрупу в синтезованих сполуках **2a-m** відновлювали залізом у присутності еквівалентної кількості HCl в етиловому спирті (схема 2). Одночасно з реакцією відновлення нітрогрупи до аміногрупи відбувалося утворення відповідного гідронафтохінону **3a-m**, що підтверджено ІЧ- та <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопіями (в ІЧ-спектрах спостерігали сигнали ОН-груп в області 3500 см<sup>-1</sup>, були відсутні піки поглинання, характерні для С=О груп хіноїдного фрагмента, в області 1690 та 1660 см<sup>-1</sup>).

Окиснення проміжних гідроксинафтохінонів **3a-m** проводили барботуванням повітря в реакційну суміш.

У спектрі <sup>1</sup>H ЯМР 2-морфоліно-3-хлоро-6-*N*-гліцино-7-аміно-1,4-нафтохінону **4a** присутні сигнали у вигляді синглетів при 9,65 і 6,94 м.ч., характерні для протонів бензенового кільця нафтохінону, та сигнал при 5,94 м.ч., що свідчить про наявність протонів груп NH<sub>2</sub> і NH, при 3,70–3,62 м.ч. — сигнал у вигляді мультиплету протонів CH<sub>2</sub>-груп морфолінового фрагмента.

В ІЧ-спектрі сполуки **4a** спостерігаються інтенсивні смуги поглинання в області 3439 і 3360 см<sup>-1</sup>, характерні для групи NH<sub>2</sub>, в області 3203 см<sup>-1</sup>, характерні для протонів групи NH, і смуги поглинання при 1694 та 1678 см<sup>-1</sup>, що відповідають *n*-хіноїдним С=О групам.

**Дослідження змін морфології зародків в'юна впродовж ембріогенезу за умов впливу амінокислотних похідних 6,7-*N*-заміщеного 1,4-нафтохінону.**

Для експерименту використовували яйцеклітини і зародки прісноводної кісткової риби в'юна *Misgurnus fossilis* L., які отримували і запліднювали за методикою Нейфаха [4] з використанням додаткових методик [5–10]. Стадії розвитку контролювали візуально, методом світлової мікроскопії, за допомогою мікроскопа МБС-9.

Інкубація зародків в'юна в середовищах з додаванням 2-морфоліно-3-хлор-6-гліцино-7-аміно-1,4-нафтохінону **2a** та 2-піперидино-3-хлор-6-гліцино-7-аміно-1,4-нафтохінону **2г** у

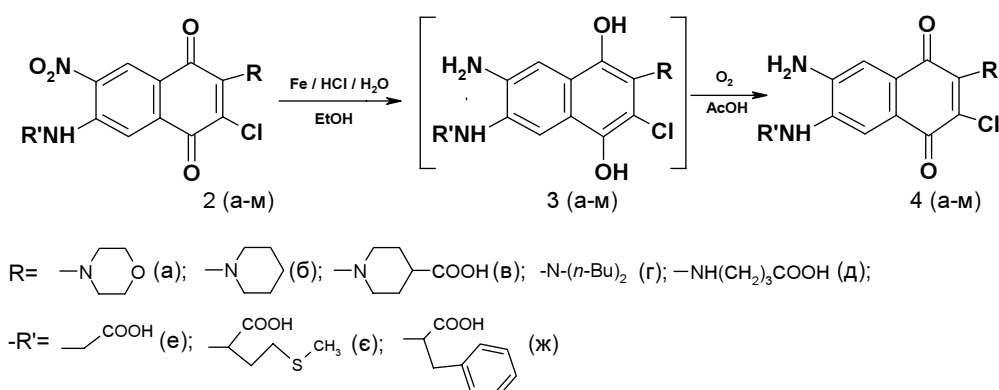
Одержання 7-аміно-3-хлоро-2,6-*N*-заміщених-1,4-нафтохінонів



Рис. 1. Руйнування плазматичної мембрани зародків і вихід жовтка в перивітеліновий простір (б).

концентрації  $1 \times 10^{-3}$  мкг/мл в обох випадках призводила до затримки розвитку на 3,5 год (у порівнянні з контролем) і загибелі зародків через добу. У перші години розвитку спостерігалася деформація перших зародкових клітин (2 бластомери), що призводило до відсутності утворення бластомерів наступних стадій.

Через добу після запліднення (25-та година розвитку) за наявності в середовищі 2-морфоліно-3-хлор-6-гліцино-7-аміно-1,4-нафтохінону **2a** за тієї ж концентрації спостерігали руйнування плазматичної мембрани зародків і вихід жовтка в перивітеліновий простір (рис. 1).

Імовірно, це можна пояснити тим, що амінокислотний фрагмент молекул досліджуваних речовин легко проникає через перивітелінову оболонку та плазматичну мембрану зародків, що супроводжується руйнуванням останньої і призводить до загибелі зародка.

Оскільки застосування розчину 2-морфоліно-3-хлор-6-*N*-гліцино-7-аміно-1,4-нафтохінону **2a** і 2-піперидино-3-хлор-6-*N*-гліцино-7-

аміно-1,4-нафтохінону **2г** у концентрації  $1 \times 10^{-3}$  мкг/мл призводило до летальних наслідків упродовж першої доби розвитку, тому для подальших морфологічних досліджень було відібрано менші концентрації досліджуваних речовин —  $4 \times 10^{-5}$ ,  $1 \times 10^{-7}$  і  $1 \times 10^{-9}$  мкг/мл. У зародків, які розвивалися в обох досліджуваних розчинах з концентраціями  $1 \times 10^{-5}$ ,  $1 \times 10^{-7}$  та  $1 \times 10^{-9}$  мкг/мл, спостерігалася відділення жовткової оболонки від поверхні бластомера, утворення перивітелінового простору і формування цитоплазматичного горбика, як це спостерігали в контрольних дослідах (рис. 2). Перший поділ відбувався через 90 хв (2 бластомери), кожний наступний — через  $30 \pm 2$  хв. Поділи відповідали визначеним стадіям за таблицями нормального розвитку Астаурова [7].

У зародків, що розвивалися в досліджуваних розчинах, чітко спостерігалася залежність між концентрацією досліджуваної речовини і ступенем затримки розвитку на наступних стадіях утворення бластомерів (рис. 3).

У результаті було встановлено, що присутність у середовищі сполуки **2a** в концентрації  $1 \times 10^{-5}$  мкг/мл протягом кількох наступних поділів призводить до значної деформації зародкових клітин і часткового руйнування жовтка, що унеможлиблює подальший розвиток за таких концентрацій. Менше впливає на затримку росту зародків в'юнів присутність у середовищі нафтохінону **2a** в концентрації  $1 \times 10^{-7}$  мкг/мл. За присутності в середовищі нафтохінону **2a** в концентрації  $1 \times 10^{-9}$  мкг/мл на наступних стадіях утворення бластомерів

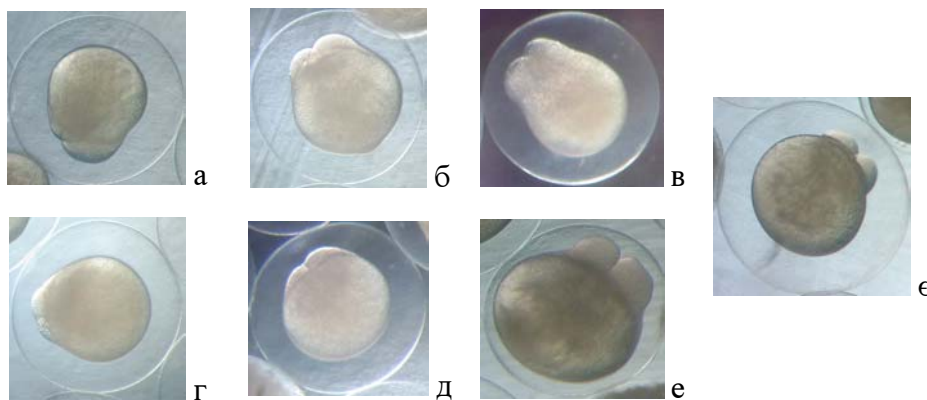


Рис. 2. Стадія I розвитку зародків в'юна (90 хв після запліднення) за умов впливу 2-морфоліно-3-хлор-6-*N*-гліцино-7-аміно-1,4-нафтохінону (**2a**) в концентрації  $1 \times 10^{-5}$  (а),  $1 \times 10^{-7}$  (б),  $1 \times 10^{-9}$  (в) і 2-піперидино-3-хлор-6-*N*-гліцино-7-аміно-1,4-нафтохінону (**2г**) у концентрації  $1 \times 10^{-5}$  (г),  $1 \times 10^{-7}$  (д),  $1 \times 10^{-9}$  (е) та контролю (е).

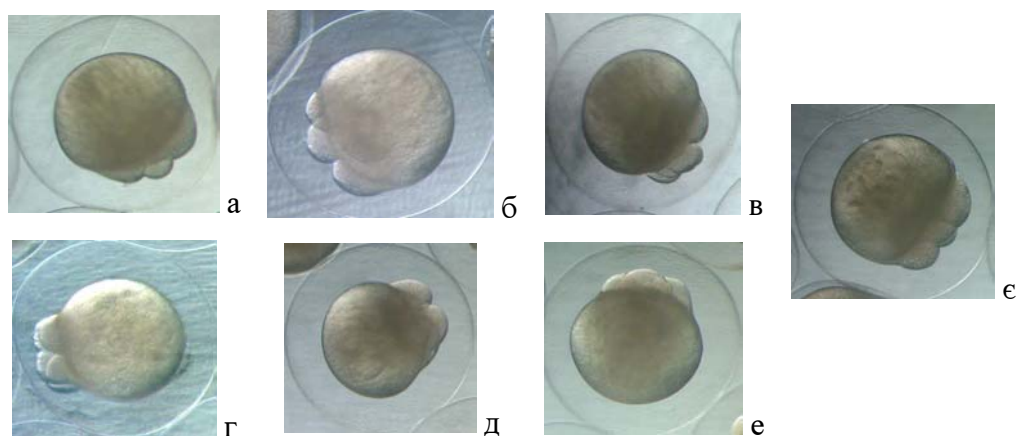


Рис. 3. Стадія III та IV розвитку зародків в'юна (2,5-3 год після запліднення) за умов впливу 2-морфоліно-3-хлор-6-*N*-гліцино-7-аміно-1,4-нафтохінону **2a** в концентрації  $1 \times 10^{-5}$  (а),  $1 \times 10^{-7}$  (б),  $1 \times 10^{-9}$  (в) і 2-піперидино-3-хлор-6-*N*-гліцино-7-аміно-1,4-нафтохінону **2g** у концентрації  $1 \times 10^{-5}$  (г),  $1 \times 10^{-7}$  (д),  $2g \times 10^{-9}$  (е) та контролю (е).

спостерігалася незначна затримка розвитку відповідно до часових норм. Аналогічна ситуація, але більш яскраво виражена, спостерігається в присутності нафтохінону **2g** у досліджуваному середовищі. Додавання до середовища інкубації нафтохінону **2g** у тих самих концентраціях призводило до затримки поділу бластомерів (приблизно на 1 годину): замість 16 виявлено 4 бластомери.

Результати аналізу отриманих даних засвідчують, що наявність піперидинової групи в нафтохіноні **2g** викликає більшу ембріотоксичність, ніж морфолінова група в нафтохіноні **2a**. Утворення аномальних клітин виявлено за умов впливу амінокислотного фрагмента нафтохінону **2g**, оскільки тільки в незначній кількості зародків (менше 5 %) виявлено нормальне формування зародкових клітин (рис. 4).

Подальше інкубування зародків у присутності досліджуваних речовин призводило до їхньої загибелі на стадії формування сомітів тулуба — через 27-48 годин після запліднення.

Тільки в незначній кількості зародків, які вижили, спостерігався нормальний розвиток — відбувалася закладка центральної нервової системи, завершувався процес обростання жовтка бластодермою, зародки були витягнуті в довжину, передній кінець якого розширений, а задній дещо піднятий над жовтковою пробкою (рис. 5). Зародки, які пройшли ці етапи розвитку, виявлено за умов впливу всіх досліджуваних амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону, але очевидно є затримка їхнього розвитку в порівнянні з контролем навіть у низьких концентраціях (рис. 5в і 5е).

#### Експериментальна частина. Матеріали і

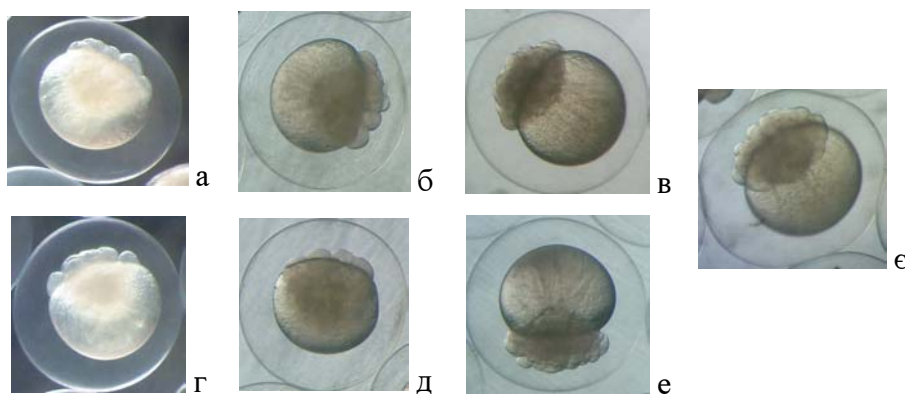


Рис. 4. Перша доба розвитку зародків в'юна за умов впливу 2-морфоліно-3-хлор-6-*N*-гліцино-7-аміно-1,4-нафтохінону **2a** в концентрації  $1 \times 10^{-5}$  (а),  $1 \times 10^{-7}$  (б),  $1 \times 10^{-9}$  (в) і 2-піперидино-3-хлор-6-*N*-гліцино-7-аміно-1,4-нафтохінону **2g** у концентрації  $1 \times 10^{-5}$  (г),  $1 \times 10^{-7}$  (д),  $2g \times 10^{-9}$  (е) та контролю (е).

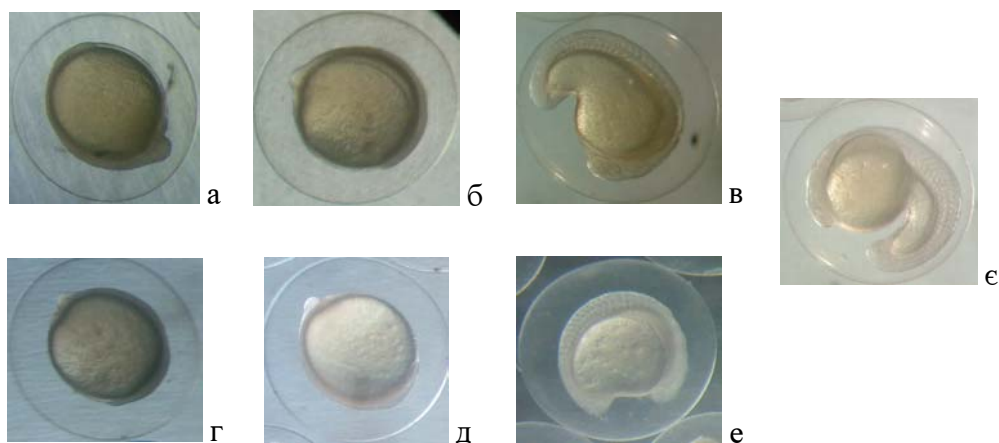


Рис. 5. Друга доба розвитку зародків в'юна за умов впливу 2-морфоліно-3-хлор-6-N-гліцино-7-аміно-1,4-нафтохінону **2a** в концентрації  $1 \times 10^{-5}$  (а),  $1 \times 10^{-7}$  (б),  $1 \times 10^{-9}$  (в) і 2-піперидино-3-хлор-6-N-гліцино-7-аміно-1,4-нафтохінону **2g** у концентрації  $1 \times 10^{-5}$  (z),  $1 \times 10^{-7}$  (д),  $1 \times 10^{-9}$  (е) та контролю (е).

**методи.** Інфрачервоні спектральні дослідження проведено на спектрофотометрі «SPECORD M 80», спектри Н<sup>1</sup> ЯМР знято на спектрометрі «Mercury-400» (Varian) з робочою частотою 400 МГц, розчинник — DMSO-d<sub>6</sub>. Елементний аналіз виконано на мікроаналізаторі «Perkin-Elmer CHNO/S 2400».

**Загальна методика синтезу амінокислотних похідних — 2,6-заміщених-3-хлор-7-нітро-1,4-нафтохінонів (2a-e).** До суспензії 0,03 моль 2-заміщеного-3,6-дихлор-7-нітро-1,4-нафтохінону **1a-e** у 50 мл 70%-го етанолу додавали 2,16 г (0,03 моль) карбонату натрію. Суміш нагрівали до 40 °С, додавали відповідну амінокислоту і 2-3 краплі краун-етеру для іонів Na<sup>+</sup>. Суспензію нагрівали до 50 °С і витримували за цієї температури протягом 5-6 год. Фільтрували осад, який кристалізували з толуену, вихід становив 75-89 % (табл. 1).

**Загальна методика синтезу 2,6-заміщених-7-аміно-3,6-дихлор-1,4-нафтохінонів (4a-e).** До суспензії 1,48 г (0,026 моль) відновленого заліза в 50 мл оцтової кислоти додавали 20 мл (0,052 моль) 10%-го водного розчину HCl. Суспензію нагрівали до 50 °С, повільно порціями додавали 0,07 моль 2,6-заміщеного-3-хлор-7-нітро-1,4-нафтохінону **2a-e**. Через 1 год реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і барботуванням повітря в реакційну суміш окиснювали гідрохіноїдний фрагмент сполук **3a-в**. Фільтрували осад, який кристалізували з толуену, вихід становив 80-87 % (табл. 1).

**Загальна методика біологічних досліджень.** Морфогенетичні зміни зародків в'юна

(*Misgurnus fossilis* L.) за дії розчинів амінокислотних похідних 1,4-нафтохінонів спостерігали протягом двох діб їхнього розвитку. Овуляцію стимулювали внутрішньом'язовим введенням самкам хоріогонічного гонадотропіну (500 од.). Ікру одержували через 36 год після стимуляції та запліднювали в чашках Петрі суспензією спермів. Сім'яники отримували після декапітації та розтину черевної порожнини самців. Через 5-10 хв запліднені зиготи відмивали й інкубували у фізіологічному розчині Гольтфретера при температурі 20-22 °С. Стадії розвитку контролювали візуально під біноклярним мікроскопом МБС-9. Запліднену в штучних умовах ікру в'юна інкубували в різних концентраціях досліджуваних речовин та з метою контролю в розчині Гольтфретера для холоднокровних.

**Висновки.** Серед отриманих 7-амінокислотних похідних 1,4-нафтохінонів виявлено сполуки, які викликають затримку росту та розвитку ембріонів в'юна (*Misgurnus fossilis* L.), що є вагомим підставою для їх подальших досліджень на протипухлинну активність. У зародків, що розвивались у досліджуваних розчинах, чітко спостерігалася залежність між концентрацією досліджуваної речовини і ступенем затримки розвитку на наступних стадіях утворення бластомерів. Встановлено, що наявність піперидинового фрагмента викликає більшу ембріотоксичність, ніж морфолінове угруповання.

Надійшла в редакцію 15.04.2010 р.



Таблиця 1

Висновки, температура топлення, дані елементного аналізу і спектральні дані синтезованих сполук

№ стол.	Формула	T <sub>топл.</sub>	Вихід, %	Розраховано, знайдено, %						¹H ЯМР (δ, м.ч.)	ГЧ, см <sup>-1</sup>
				C	H	Cl	N	S			
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
2a	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>7</sub>	158-160	79	48,56 48,44	3,57 3,42	8,96 9,05	10,62 10,57	-	9,36 (2H, c, NH, OH); 9,11 (1H, c, CH <sub>аром.</sub> ); 7,15 (1H, c, CH <sub>аром.</sub> ); 4,41 (2H, c, CH <sub>2</sub> ); 3,70-3,62 (8H, м, CH <sub>2</sub> )	3520 (OH), 3203 (NH), 1690, 1678 (C=O)	
2б	C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>7</sub> S	192-194	84	50,28 50,32	4,44 4,65	7,81 7,92	9,26 9,35	7,06 7,01	10,07 (2H, c, NH, OH); 9,04 (1H, c, CH <sub>аром.</sub> ); 7,30 (1H, c, CH <sub>аром.</sub> ); 3,98-3,95 (1H, м, CH); 3,70-3,62 (8H, м, CH <sub>2</sub> ); 2,59 (2H, т, CH <sub>2</sub> ); 2,07 (3H, c, CH <sub>3</sub> )	3520 (OH), 3203 (NH), 1690, 1678 (C=O)	
2в	C <sub>23</sub> H <sub>19</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>7</sub>	138-140	89	56,86 57,05	4,15 4,17	7,30 7,25	8,65 8,57	-	10,35 (2H, c, NH, OH); 9,09 (1H, c, CH <sub>аром.</sub> ); 7,52-7,38 (2H, д, CH <sub>аром.</sub> ); 7,40 (1H, т, CH <sub>аром.</sub> ); 7,15 (1H, c, CH <sub>аром.</sub> ); 4,09 (1H, т, CH); 3,70-3,62 (8H, м, CH <sub>2</sub> )	3525 (OH), 3211 (NH), 1692, 1685 (C=O)	
2г	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>6</sub>	165-167	87	51,85 51,64	4,10 4,14	9,00 9,08	10,67 10,59	-	9,36 (2H, c, NH, OH); 9,09 (1H, c, CH <sub>аром.</sub> ); 7,15 (1H, c, CH <sub>аром.</sub> ); 4,41 (2H, c, CH <sub>2</sub> ); 3,40-3,32 (4H, м, CH <sub>2</sub> ); 1,60-1,52 (6H, м, CH <sub>2</sub> )	3517 (OH), 3213 (NH), 1685, 1675 (C=O)	
2д	C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>6</sub> S	185-186	86	53,15 53,27	4,91 5,02	7,84 7,75	9,30 9,35	7,09 7,04	10,07 (1H, c, NH); 9,02 (1H, c, CH <sub>аром.</sub> ); 7,30 (1H, c, CH <sub>аром.</sub> ); 3,98-3,95 (1H, м, CH); 3,40-3,32 (4H, м, CH <sub>2</sub> ); 2,44-2,17 (2H, м, CH <sub>2</sub> ); 2,07 (3H, c, CH <sub>3</sub> ); 1,60-1,52 (6H, м, CH <sub>2</sub> )	3535 (OH), 3217 (NH), 1684, 1667 (C=O)	
2e	C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>6</sub>	201-203	81	59,57 59,53	4,58 4,62	7,33 7,45	8,68 8,59	-	10,35 (1H, c, NH); 9,08 (1H, c, CH <sub>аром.</sub> ); 7,52-7,46 (2H, м, CH <sub>аром.</sub> ); 7,40 (1H, т, CH <sub>аром.</sub> ); 7,15 (1H, c, CH <sub>аром.</sub> ); 7,11-7,07 (2H, м, CH <sub>аром.</sub> ); 4,09 (1H, т, CH <sub>аром.</sub> ); 3,40-3,32 (4H, м, CH <sub>2</sub> ); 1,60-1,52 (6H, м, CH <sub>2</sub> )	3526 (OH), 3207 (NH), 1681, 1661 (C=O)	
2е	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>6</sub>	215-218	83	49,16 49,24	4,13 4,10	8,06 8,12	9,55 9,49	-	9,63 (3H, c, NH, OH); 9,09 (1H, c, CH <sub>аром.</sub> ); 7,15 (1H, c, CH <sub>аром.</sub> ); 4,41 (2H, c, CH <sub>2</sub> ); 4,30-4,25 (4H, м, CH <sub>2</sub> ); 2,36 (1H, м, CH); 1,92-1,73 (4H, м, CH <sub>2</sub> )	3537 (OH), 3221 (NH), 1695, 1682 (C=O)	
2ж	C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>6</sub> S	208-210	85	50,65 50,58	4,86 4,91	7,12 7,09	8,44 8,47	6,44 6,51	10,10 (3H, c, NH, OH); 9,02 (1H, c, CH <sub>аром.</sub> ); 7,30 (1H, c, CH <sub>аром.</sub> ); 4,32-4,24 (4H, м, CH <sub>2</sub> ); 3,98-3,95 (1H, м, CH); 2,59 (2H, т, CH <sub>2</sub> ); 2,44-2,17 (2H, м, CH <sub>2</sub> ); 2,07 (3H, c, CH <sub>3</sub> ); 1,92-1,73 (4H, м, CH <sub>2</sub> )	3530 (OH), 3200 (NH), 1690, 1668 (C=O)	
2з	C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>6</sub>	188-190	87	56,88 56,72	4,20 4,14	6,72 6,67	7,96 7,90	-	10,29 (3H, c, NH, OH); 9,08 (1H, c, CH <sub>аром.</sub> ); 7,50-7,49 (2H, д, CH <sub>аром.</sub> ); 7,40 (1H, т, CH <sub>аром.</sub> ); 7,15 (1H, c, CH <sub>аром.</sub> ); 7,09-7,07 (2H, м, CH <sub>аром.</sub> ); 4,35-4,22 (4H, м, CH <sub>2</sub> ); 4,11-4,08 (1H, м, CH); 2,36-2,32 (1H, м, CH); 1,92-1,71 (4H, м, CH <sub>2</sub> )	3515 (OH), 3200 (NH), 1685, 1670 (C=O)	
2и	C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>6</sub>	119-120	84	54,86 55,01	5,52 5,48	8,10 8,13	9,60 9,57	-	9,36 (2H, c, NH, OH); 9,14 (1H, c, CH <sub>аром.</sub> ); 7,15 (1H, c, CH <sub>аром.</sub> ); 4,41 (2H, c, CH <sub>2</sub> ); 3,63 (4H, т, CH <sub>2</sub> ); 1,93-1,86 (4H, м, CH <sub>2</sub> ); 1,44-1,35 (4H, м, CH <sub>2</sub> ); 0,94 (6H, т, CH <sub>3</sub> )	3527 (OH), 3210 (NH), 1694, 1671 (C=O)	
2і	C <sub>23</sub> H <sub>20</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>6</sub> S	185-187	79	55,69 55,40	6,10 6,03	7,15 7,11	8,47 8,42	6,46 6,53	10,07 (2H, c, NH, OH); 9,07 (1H, c, CH <sub>аром.</sub> ); 7,30 (1H, c, CH <sub>аром.</sub> ); 3,98-3,95 (1H, м, CH); 3,63 (4H, т, CH <sub>2</sub> ); 2,07 (3H, c, CH <sub>3</sub> ); 1,93-1,86 (4H, м, CH <sub>2</sub> ); 1,44-1,35 (4H, м, CH <sub>2</sub> ); 0,94 (6H, т, CH <sub>3</sub> )	3525 (OH), 3213 (NH), 1697, 1682 (C=O)	
2й	C <sub>27</sub> H <sub>30</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>6</sub>	166-168	75	61,42 61,37	5,73 5,74	6,71 6,64	7,96 8,04	18,18 18,10	10,35 (2H, c, NH, OH); 9,13 (1H, c, CH <sub>аром.</sub> ); 7,50-7,48 (2H, м, CH <sub>аром.</sub> ); 7,40 (1H, т, CH <sub>аром.</sub> ); 7,15 (1H, c, CH <sub>аром.</sub> ); 7,11-7,07 (2H, м, CH <sub>аром.</sub> ); 4,09 (1H, т, CH); 3,63 (4H, т, CH <sub>2</sub> ); 1,93-1,86 (4H, м, CH <sub>2</sub> ); 1,44-1,35 (4H, м, CH <sub>2</sub> ); 0,94 (6H, т, CH <sub>3</sub> )	3535 (OH), 3220 (NH), 1675, 1664 (C=O)	
2к	C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>6</sub>	184-186	84	48,09 48,15	2,79 2,74	10,92 10,87	29,57 29,61	-	9,14 (4H, c, NH, OH); 9,13 (1H, c, CH <sub>аром.</sub> ); 7,19 (1H, c, CH <sub>аром.</sub> ); 4,41 (2H, c, CH <sub>2</sub> ); 3,40 (2H, т, CH <sub>2</sub> ); 2,27 (2H, т, CH <sub>2</sub> ); 2,10-2,04 (2H, м, CH <sub>2</sub> )	3535 (OH), 3200 (NH), 1696, 1688 (C=O)	
2л	C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>6</sub> S	176-178	87	50,20 50,18	3,95 4,02	9,26 9,32	7,32 7,35	8,38 8,34	9,49 (4H, c, NH, OH); 9,07 (1H, c, CH <sub>аром.</sub> ); 7,35 (1H, c, CH <sub>аром.</sub> ); 3,98-3,95 (2H, м, CH); 3,40 (2H, т, CH <sub>2</sub> ); 2,44-2,35 (2H, м, CH <sub>2</sub> ); 2,28-2,07 (2H, м, CH <sub>2</sub> )	3540 (OH), 3213 (NH), 1687, 1665 (C=O)	

Продовження таблиці 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
2М	$C_{23}H_{21}ClN_3O_8$	173-175	83	57,91 57,93	3,64 3,69	8,55 8,62	6,75 6,77	-	9,87 (4H, c, NH, OH); 9,17 (1H, c, CH <sub>аром.</sub> ); 7,68-7,24 (1H, м, CH <sub>аром.</sub> ); 7,22 (1H, c, CH <sub>аром.</sub> ); 3,40 (2H, т, CH <sub>2</sub> ); 2,27 (2H, т, CH <sub>2</sub> ); 2,10-2,04 (2H, м, CH <sub>2</sub> );	3537 (OH), 3220 (NH), 1690, 1668 (C=O)
4а	$C_{16}H_{10}ClN_3O_5$	167-168	73	52,54 52,61	4,41 4,45	9,69 9,62	11,49 11,54	-	9,64 (1H, c, CH <sub>аром.</sub> ); 6,79 (1H, c, CH <sub>аром.</sub> ); 5,94 (4H, c, NH, NH, OH); 4,26 (2H, c, CH <sub>2</sub> ); 3,70-3,62 (8H, м, CH <sub>2</sub> );	3520 (OH), 3439, 3360 (NH <sub>2</sub> ), 3203 (NH), 1694, 1678 (C=O)
4б	$C_{10}H_{31}ClN_3O_5S$	187-190	75	51,88 52,02	5,04 5,12	8,06 8,11	9,55 9,47	7,29 7,32	7,57 (1H, c, CH <sub>аром.</sub> ); 6,94 (1H, c, CH <sub>аром.</sub> ); 6,30 (4H, c, NH <sub>2</sub> , NH, OH); 3,70-3,62 (8H, м, CH <sub>2</sub> ); 2,59 (2H, т, CH <sub>2</sub> ); 2,44-2,15 (2H, м, CH <sub>2</sub> ); 2,07 (3H, c, CH <sub>3</sub> );	3530 (OH), 3440, 3355 (NH <sub>2</sub> ), 3200 (NH), 1697, 1668 (C=O)
4в	$C_{23}H_{21}ClN_3O_5$	196-197	79	60,60 60,67	4,86 4,81	7,78 7,72	9,22 9,27	-	7,63 (1H, c, CH <sub>аром.</sub> ); 7,50-7,49 (2H, м, CH <sub>2</sub> ); 7,40 (H, т, CH <sub>аром.</sub> ); 7,09 (2H, т, CH <sub>аром.</sub> ); 6,79 (1H, c, CH <sub>аром.</sub> ); 6,44 (4H, c, NH <sub>2</sub> , NH, OH); 3,70-3,62 (8H, м, CH <sub>2</sub> );	3531 (OH), 3445, 3357 (NH <sub>2</sub> ), 3191 (NH), 1683, 1671 (C=O)
4г	$C_{17}H_{17}ClN_3O_4$	184-186	76	56,13 56,17	4,99 5,09	9,75 9,68	11,55 11,47	-	7,63 (1H, c, CH <sub>аром.</sub> ); 6,79 (1H, c, CH <sub>аром.</sub> ); 5,94 (4H, c, NH <sub>2</sub> , NH, OH); 4,26 (2H, c, CH <sub>2</sub> ); 3,40-3,32 (4H, м, CH <sub>2</sub> ); 1,59-1,51 (6H, м, CH <sub>2</sub> );	3540 (OH), 3439, 3350 (NH <sub>2</sub> ), 3200 (NH), 1685, 1678 (C=O)
4д	$C_{10}H_{23}ClN_3O_5S$	207-209	68	54,85 54,91	5,52 5,58	8,10 8,15	9,59 9,64	7,32 7,41	7,55 (1H, c, CH <sub>аром.</sub> ); 6,94 (1H, c, CH <sub>аром.</sub> ); 6,30 (4H, c, NH <sub>2</sub> , NH, OH); 3,71-3,67 (1H, м, CH); 3,40-3,32 (4H, м, CH <sub>2</sub> ); 2,59 (2H, т, CH <sub>2</sub> ); 2,44-2,15 (2H, м, CH <sub>2</sub> ); 2,07 (3H, c, CH <sub>3</sub> ); 1,60-1,52 (6H, м, CH <sub>2</sub> );	3527 (OH), 3443, 3365 (NH <sub>2</sub> ), 3215 (NH), 1695, 1665 (C=O)
4е	$C_{27}H_{23}ClN_3O_4$	212-214	72	63,50 63,55	5,33 5,41	7,81 7,77	9,26 9,32	-	7,61 (1H, c, CH <sub>аром.</sub> ); 7,50-7,48 (2H, д, CH <sub>аром.</sub> ); 7,4 (H, т, CH <sub>аром.</sub> ); 7,10-7,07 (2H, т, CH <sub>аром.</sub> ); 6,79 (1H, c, CH <sub>аром.</sub> ); 6,44 (4H, c, NH <sub>2</sub> , NH, OH); 3,82 (1H, т, CH); 3,42-3,27 (4H, м, CH <sub>2</sub> ); 1,60-1,52 (6H, м, CH <sub>2</sub> );	3525 (OH), 3454, 3372 (NH <sub>2</sub> ), 3212 (NH), 1676, 1654 (C=O)
4є	$C_{18}H_{17}ClN_3O_6$	198-200	75	52,75 52,82	4,92 5,04	8,65 8,72	10,25 10,18	-	7,63 (1H, c, CH <sub>аром.</sub> ); 6,79 (1H, c, CH <sub>аром.</sub> ); 5,94 (4H, c, NH <sub>2</sub> , NH, OH); 4,32-3,28 (4H, м, CH <sub>2</sub> ); 4,26 (2H, c, CH <sub>2</sub> ); 2,35 (1H, т, CH); 1,94-1,70 (4H, м, CH <sub>2</sub> );	3530 (OH), 3439, 3340 (NH <sub>2</sub> ), 3195 (NH), 1676, 1654 (C=O)
4ж	$C_{21}H_{23}ClN_3O_5S$	224-226	71	52,12 52,17	5,41 5,49	7,33 7,38	8,68 8,73	6,63 6,71	7,55 (1H, c, CH <sub>аром.</sub> ); 7,07 (5H, c, NH <sub>2</sub> , NH, OH); 6,94 (1H, c, CH <sub>аром.</sub> ); 4,33-4,23 (4H, м, CH <sub>2</sub> ); 3,71-3,67 (1H, м, CH); 2,59 (2H, т, CH <sub>2</sub> ); 2,44-2,15 (2H, м, CH <sub>2</sub> ); 2,07 (3H, c, CH <sub>3</sub> ); 1,93-1,67 (4H, м, CH <sub>2</sub> );	3520 (OH), 3445, 3372 (NH <sub>2</sub> ), 3227 (NH), 1685, 1678 (C=O)
4з	$C_{23}H_{23}ClN_3O_6$	215-217	73	60,30 60,25	4,86 4,79	7,12 7,10	8,44 8,47	-	7,61 (1H, c, CH <sub>аром.</sub> ); 7,50-7,49 (2H, м, CH <sub>аром.</sub> ); 7,40 (1H, м, CH <sub>аром.</sub> ); 7,19 (5H, c, NH <sub>2</sub> , NH, OH); 7,11-7,07 (2H, м, CH <sub>2</sub> ); 6,79 (1H, c, CH); 4,32-4,24 (4H, м, CH <sub>2</sub> ); 3,24 (2H, д, CH <sub>2</sub> ); 1,92-1,73 (4H, м, CH <sub>2</sub> );	3525 (OH), 3423, 3375 (NH <sub>2</sub> ), 3205 (NH), 1695, 1673 (C=O)
4и	$C_{20}H_{24}ClN_3O_4$	199-201	74	58,89 59,92	6,42 6,34	8,69 8,75	10,30 10,37	-	7,68 (1H, c, CH <sub>аром.</sub> ); 6,79 (1H, c, CH <sub>аром.</sub> ); 5,94 (4H, c, NH <sub>2</sub> , NH, OH); 4,26 (2H, c, CH <sub>2</sub> ); 3,63 (4H, т, CH <sub>2</sub> ); 1,93-1,86 (4H, м, CH <sub>2</sub> ); 1,44-1,35 (4H, м, CH <sub>2</sub> ); 0,94 (6H, т, CH <sub>3</sub> );	3537 (OH), 3449, 3347 (NH <sub>2</sub> ), 3225 (NH), 1679, 1663 (C=O)
4і	$C_{23}H_{31}ClN_3O_5S$	205-207	78	57,31 57,34	6,69 6,73	7,35 7,28	8,82 8,84	6,65 6,71	7,60 (1H, c, CH <sub>аром.</sub> ); 6,94 (1H, c, CH <sub>аром.</sub> ); 6,30 (4H, c, NH <sub>2</sub> , NH, OH); 3,71-3,61 (4H, м, CH <sub>2</sub> ); 2,60 (2H, т, CH <sub>2</sub> ); 2,40-2,17 (4H, м, CH <sub>2</sub> ); 2,07 (3H, c, CH <sub>3</sub> ); 1,93-1,86 (4H, м, CH <sub>2</sub> ); 1,44-1,35 (4H, м, CH <sub>2</sub> ); 0,94 (6H, т, CH <sub>3</sub> );	3513 (OH), 3433, 3365 (NH <sub>2</sub> ), 3220 (NH), 1687, 1675 (C=O)
4ї	$C_{27}H_{32}ClN_3O_4$	235-237	75	65,12 65,14	6,48 6,55	7,12 7,20	8,44 8,52	-	7,66 (1H, c, CH <sub>аром.</sub> ); 7,50-7,48 (2H, д, CH <sub>аром.</sub> ); 7,40 (1H, т, CH <sub>аром.</sub> ); 7,09 (2H, т, CH <sub>аром.</sub> ); 6,79 (1H, c, CH <sub>аром.</sub> ); 6,44 (2H, c, NH <sub>2</sub> , NH, OH); 3,81 (1H, т, CH); 3,63 (4H, т, CH <sub>2</sub> ); 3,26 (2H, д, CH <sub>2</sub> ); 1,93-1,86 (4H, м, CH <sub>2</sub> ); 1,44-1,35 (4H, м, CH <sub>2</sub> ); 0,94 (6H, т, CH <sub>3</sub> );	3523 (OH), 3445, 3381 (NH <sub>2</sub> ), 3200 (NH), 1690, 1686 (C=O)
4к	$C_{16}H_{17}ClN_3O_6$	222-224	67	52,98 53,07	3,76 3,80	12,03 12,11	9,51 10,06	-	7,67 (1H, c, CH <sub>аром.</sub> ); 6,94 (6H, c, NH <sub>2</sub> , NH, OH); 6,83 (1H, c, CH <sub>аром.</sub> ); 4,26 (2H, c, CH <sub>2</sub> ); 3,40 (2H, т, CH <sub>2</sub> ); 2,27 (2H, т, CH <sub>2</sub> ); 2,10-2,04 (2H, м, CH <sub>2</sub> );	3545 (OH), 3435, 3350 (NH <sub>2</sub> ), 3215 (NH), 1690, 1675 (C=O)
4л	$C_{10}H_{23}ClN_3O_5S$	215-217	71	52,10 52,15	4,65 4,71	9,61 9,67	7,59 7,64	8,69 8,73	7,60 (1H, c, CH <sub>аром.</sub> ); 7,17 (5H, c, NH <sub>2</sub> , NH, OH); 6,99 (1H, c, CH <sub>аром.</sub> ); 3,71-3,67 (1H, м, CH); 3,40 (2H, т, CH <sub>2</sub> ); 2,61-2,17 (2H, м, CH <sub>2</sub> ); 2,10-2,05 (2H, м, CH <sub>2</sub> );	3520 (OH), 3439, 3360 (NH <sub>2</sub> ), 3203 (NH), 1694, 1678 (C=O)
4м	$C_{23}H_{23}ClN_3O_6$	205-209	68	62,42 62,54	4,45 4,38	9,21 9,32	7,28 7,32	-	7,66 (1H, c, CH <sub>аром.</sub> ); 7,50-7,48 (2H, д, CH <sub>аром.</sub> ); 7,40 (1H, т, CH <sub>аром.</sub> ); 7,27 (6H, c, NH <sub>2</sub> , NH, OH); 7,09 (2H, т, CH <sub>аром.</sub> ); 3,82 (1H, т, CH); 3,40 (2H, т, CH <sub>2</sub> ); 2,27 (2H, д, CH <sub>2</sub> ); 2,28-2,25 (2H, м, CH <sub>2</sub> ); 2,1-2,04 (2H, м, CH <sub>2</sub> );	3518 (OH), 3430, 3372 (NH <sub>2</sub> ), 3200 (NH), 1690, 1674 (C=O)

**Amino acid derivatives of 6,7-*N*-substituted 1,4-naphthoquinone and investigation of their influence on embryo morphology of loach during embryogenesis**

I. Buchkevych, O. Yaremkevych, O. Figurka, O. Stanko, M. Stasevych,  
R. Musyanovych, V. Novikov

National University «Lviv Polytechnic»  
12, Bandera Str., Lviv-13, 79013, Ukraine

**Summary.** The synthesis of order of new 7-nitro-6-amino acid derivatives of substituted 1,4-naphthoquinone was carried out for the first time. It was found that in an order of the synthesized compounds there are substances which cause the growth inhibition and development of embryos of *Misgurnus fossilis* L., that is ponderable reason for subsequent investigations for antitumor activity.

**Keywords:** amino acids, naphthoquinone, *Misgurnus fossilis* L. embryos, morphology, embryotoxicity.

**Перелік літератури**

1. Vishnu K. Tandon, Dharmendra B. Yadav, Ravindra V. Singh, Meenu Vaish, Ashok K. Chaturvedi and Praveen K. Shukla. Synthesis and biological evaluation of novel (L)- $\alpha$ -amino acid methyl ester, heteroalkyl, and aryl substituted 1,4-naphthoquinone derivatives as antifungal and antibacterial agents // Bioorg. And Med. Chem. Lett. — 2005. — No. 15. — P. 5324-5328.
2. Коробов В.М., Тымочко М.Ф., Крыско О.М., Климишин Н.И., Павлюк Н.В., Кобылинская Л.И. О возможной адаптогенной роли карнозина // Международный симпозиум: Аминокислоты и их производные (химия, технология, биохимия, фармакология, питание, медицина). — Гродно, 1996. — С. 64.
3. Бучкевич І.Р., Платонов М.О., Стасевич М.В., Лубенець В.І., Мусянович Р.Я. Синтез нових азотмісних похідних 2,3,6-трихлор-1,4-нафтохінону // Вісник Національного університету «Львівська політехніка» / Хімія, технологія речовин та їх застосування. — 2009. — № 644. — С. 111-114.
4. Нейфах А.А. Молекулярная биология процессов развития. — М.: Наука, 1977. — 311 с.
5. Гойда О.А. Биофизические аспекты раннего онтогенеза животных. — К.: Наук. думка, 1993. — 224 с.
6. Белоусов Л.В., Дабагян Н.В., Чунаева М.З. Пособие к большому практикуму по эмбриологии. — М.: Изд-во МГУ, 1990. — Ч. 1. — 104 с.
7. Астауров Б.А. Объекты биологии развития. — М.: Наука, 1975. — 579 с.
8. Крыжановский С.Г. Эколого-морфологические закономерности развития карповых, вьюновых и сомовых рыб (Cyprinidae и Sisoridae) // Труды Ин-та морф. животных АН СССР. — 1949. — В. 1. — С. 186-195.
9. Гинзбург А.С. Оплодотворение у рыб и проблема полиспермии. — М.: Наука, 1968. — 368 с.
10. Костомарова А.А. Вьюн *Misgurnus fossilis*. — В кн.: Объекты биологии развития. — М.: Наука, 1975. — С. 308-323.