

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ “ЛЬВІВСЬКА ПОЛІТЕХНІКА”

САБАДАХ ОКСАНА ПЕТРІВНА



УДК 547.673.+ 547.496.2

СИНТЕЗ, ВЛАСТИВОСТІ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ

ТРИАЗЕНІВ

9,10-АНТРАЦЕНДІОНУ І ЙОГО ПОХІДНИХ

02.00.03- органічна хімія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата хімічних наук

Львів - 2019

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі хімії середовища та хімічної освіти факультету природничих наук ВНДЗ «Прикарпатський національний університет імені Василя Стефаника» Міністерства освіти та науки України

Науковий керівник: кандидат хімічних наук, доцент
Тарас Тетяна Миколаївна,
ВНДЗ «Прикарпатський національний університет імені Василя Стефаника»,
завідувач кафедри хімії середовища та хімічної освіти

Офіційні опоненти:
доктор хімічних наук
Гевусь Орест Іванович
Національний університет «Львівська політехніка»
доцент кафедри органічної хімії
Інституту хімії та хімічних технологій

кандидат хімічних наук, доцент
Онисько Михайло Юрійович
ДВНЗ Ужгородський Національний університет МОН України,
завідувач кафедри органічної хімії

Захист відбудеться «09» вересня 2019р. о 14⁰⁰ год на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 35.052.01 у Національному університеті "Львівська політехніка" за адресою: 79013, м. Львів, пл. Св. Юра, 3/4, ауд. 240

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Національного університету „Львівська політехніка” за адресою: 79013, м Львів, вул. Професорська, 1.

Автореферат розісланий «02» липня 2019 р.

Вчений секретар спеціалізованої вченої ради



О.Г.Будішевська

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність роботи. Хімія 9,10-антрацендіону і його похідних давно відокремилась в окрему галузь органічної хімії. Це обумовлено тим, що фрагмент антрахінону є важливим будівельним блоком для одержання цілого ряду барвників, лікарських засобів (проносних - емодін, дантрон; протималарійних – руфігалол; протипухлинних - мітоксантрон, піксантрон, антрацикліни; протизапальних – діацереїн), ДНК-барвників для цитометрії і флуоресцентної мікроскопії, окисно-відновних каталізаторів. Ряд похідних антрацену поширені у природі (алоє, листя сенни, ревінь, тощо). Тому, у зв'язку з практично цінним комплексом властивостей похідних антрацендіону, хімія цих сполук інтенсивно розвивається. Перспективним напрямком досліджень є цілеспрямований синтез та дослідження хімічних і біологічних властивостей нових сполук ряду антрахінону, особливо його триазенових та гетероциклічних похідних. Актуальність дослідження останніх обумовлена не тільки синтетичними задачами, але і задачами теоретичної хімії. Необхідно зазначити, що незважаючи на накопичений достатньо об'ємний експериментальний матеріал із синтезу та дослідження реакційної здатності похідних антрахінону, на теперішній час існують певні прогалини, до яких можна віднести дослідження синтезу та властивостей триазенових похідних антрахінону. Таким чином, вирішення цих проблем є важливим і актуальним завданням.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є частиною фундаментальних досліджень кафедри неорганічної та фізичної хімії, а в теперішній час кафедри хімії середовища та хімічної освіти Державного вищого навчального закладу «Прикарпатський національний університет імені Василя Стефаника» та виконувалась в межах науково-дослідних робіт «Розробка науково-теоретичних основ синтезу нових нітрогеновмісних похідних 9,10-антрахінону, як потенційних біологічно-активних сполук та барвників» (№ держреєстрації 0109U001420) і «Синтез новітніх біологічно-активних сполук на основі нітрогеновмісних гетеросистем та триазенів антрахінонового ряду» (№ держреєстрації 0113U006314).

Мета та завдання досліджень. Метою дисертаційного дослідження є розроблення нових та вдосконалення відомих методів синтезу триазеновмісних похідних антрахінону, вивчення їх властивостей та пошук серед них ефективних і малотоксичних речовин з біологічною активністю.

Для досягнення цієї мети необхідно було виконати наступні завдання:

- запропонувати прості препаративно зручні методи синтезу триазен-антрахінонів та одержати нові речовини цього ряду, зокрема, сполуки з біологічною активністю;

- встановити основні закономірності реакції N-сполучення солей заміщеного антраценілдіазонію з амінами та визначити оптимальні умови їх проведення;
- провести віртуальний скринінг за програмою PASS біологічної активності заміщених триазенантрахінонів, здійснити комп'ютерне прогнозування гострої токсичності досліджуваних речовин і провести *in silico* молекулярний докінг нових синтезованих сполук щодо протипухлинної дії;
- провести експериментальні *in vitro* біологічні дослідження досліджуваних речовин, визначити перспективні сполук-лідери для подальших випробувань.

Об'єкт дослідження: методи синтезу, фізико-хімічні властивості, віртуальний комп'ютерний *in silico* та експериментальний *in vitro* біологічний скринінг синтезованих похідних антрахінону, реакції азосполучення і фосфорилування.

Предмет дослідження: триазени 9,10-антрацендіону, антрахінонгідразони, 1- і 2-антрахінонфосфонові кислоти та їх амонійні солі.

Методи дослідження: сучасні методи органічного синтезу, елементний аналіз, хроматографія (препаративна, колонкова, ТШХ), спектральні методи (УФ, ІЧ, ^1H і ^{13}C ЯМР), хромато-мас-спектрометрія, віртуальний *in silico* та експериментальний *in vitro* біологічний скринінг.

Наукова новизна отриманих результатів. В результаті виконання проведених досліджень вперше:

- створено ефективний препаративно зручний метод синтезу триазенів 9,10-антрацендіону за реакцією діазотування 1-аміно-9,10-антрахінону та його похідних з наступним N-азосполученням з аліфатичними, ароматичними та гетероциклічними амінами;
- визначено константи швидкості реакції антрахінонілдіазоній сульфату та діетиламіну при різних співвідношеннях реагентів та проаналізовано вплив аміну на перебіг реакції N-азосполучення під час синтезу триазенів антрахінонового ряду;
- розроблено новий метод одержання антрахінонгідразонів шляхом взаємодії триазенантрахінонів з метиленактивними сполуками;
- встановлено, що амінокислота тирозин не вступає в реакцію N-азосполучення з антрахінондіазонієвими солями з утворенням відповідного триазену, однак її метиловий естер в аналогічних умовах утворює бажаний триазенілантрахінон;
- показано, що діазонієве похідне бромамінової кислоти вступає у реакцію нуклеофільного заміщення атому броду на залишок стрептоциду, але у випадку використання етилового естеру кислоти відбувається N-азосполучення зі стрептоцидом з утворенням триазену;
- одержанно [9,10-антрахінон-1(2)-іл]- та (4-бром-2-карбоксил-9,10-антрахінон-1-іл)фосфонові кислоти та їх амонійні солі і досліджено закономірності синтезу цих кислот;

- спрогнозовано *in silico* біологічну активність та гостру токсичність ряду синтезованих речовин і встановлено залежність між структурою сполук та величиною активності їх біологічної дії;
- на основі докінгових досліджень запропоновано ймовірний механізм реалізації протипухлинної активності синтезованих сполук.

Практичне значення отриманих результатів. Розроблено препаративно зручні нові методики синтезу раніше неописаних 35-ти нових та декількох відомих похідних 9,10-антрахінону.

Одержано ряд речовин, які за результатами експериментального біологічного скринінгу проявляють високу протипухлинну, фунгіцидну, бактерицидну та протитуберкульозну активність при низькому показнику гострої токсичності, і є перспективними для подальших досліджень. Триазени і фосфонові кислоти 9,10-антрахінону є зручними реагентами для синтезу на їх основі нових біологічно активних сполук.

Фрагменти роботи впроваджено у навчальний та науковий процеси Державного вищого навчального закладу «Прикарпатський національний університет імені Василя Стефаника», Національного університету «Львівська політехніка», Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, Національного фармацевтичного університету, Державного вищого навчального закладу «Український державний хіміко-технологічний університет» (акти впровадження від 05.09.2017р., 14.09.2017р., 05.10.2017, 07.11.2017р., 15.11.2017р., відповідно).

Особистий внесок здобувача. Автором дисертаційної роботи зроблена детальна обробка поставлених завдань, проведено літературний пошук та аналітичний огляд наукової літератури, планування та виконання експериментальної частини роботи, інтерпретація фізико-хімічних, хроматографічних і спектральних даних для встановлення будови синтезованих сполук, обробка результатів біологічних досліджень, формулюванні основних положень та висновків роботи.

Постановка завдань, планування, аналіз та обговорення результатів дослідження, формування основних положень та висновків роботи здійснювались разом з науковим керівником к.х.н., доц. Тарас Т. М., спектральні дослідження - сумісно з к.х.н., пров.н.с. **Поволоцким М. Й.** (Інститут органічної хімії НАН України, м. Київ), біологічні дослідження - віртуальні з д.б.н., проф. Поройковим В. В. (Федеральна державна бюджетна наукова установа «Науково-дослідний інститут біомедичної хімії імені В. Н. Ореховича», Москва, Росія) та експериментальні: з протипухлинної - з доктором В. Л. Нараянаном (Національний інститут раку, Бетесда, США), з протитуберкульозної - з к.мед.н.,зав. Бактеріологічною лабораторією О. П. Заргаряном (КУ ЛОР «Львівський регіональний фтизіопульмонологічний лікувально-діагностичний центр», Львів), з антимікробної – з к.х.н., доц. Комаровською-Порохнявець О.З. (Національний університет «Львівська політехніка», Львів).

Апробація результатів дисертації. Основні результати роботи доповідались на Першій всеукраїнській науковій конференції студентів, аспірантів і молодих вчених «Хімічні проблеми сьогодення» (Донецьк, 2007р.), VI Всеукраїнській конференції молодих вчених, студентів та аспірантів з актуальних питань хімії (Харків, 2008р.), XII Науковій конференції «Львівські хімічні читання 2009» (Львів, 2009р.), Четвертій Всеукраїнській науковій конференції студентів, аспірантів і молодих вчених «Хімічні проблеми сьогодення» (Донецьк, 2010р.), Одинадцятій Всеукраїнській науковій конференції студентів та аспірантів «Сучасні проблеми хімії» (Київ, 2010р.), XII Українській конференції з органічної хімії (Ужгород, 2010р.), Дванадцятій Всеукраїнській конференції з міжнародною участю студентів та аспірантів «Сучасні проблеми хімії», (Київ, 2011р.), 4th International symposium «Methods and Applications of Computational Chemistry», (Львів, 2011р.), 6th International Conference Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles CNCH-2012 (Харків, 2012р.), Чотирнадцятій Міжнародній конференції студентів та аспірантів «Сучасні проблеми хімії» (Київ, 2013р.), XIII Українській конференції з органічної хімії (Чернівці, 2013р.), Міжнародному науковому конгресі «Modern Directions in Chemistry, Biology, Pharmacy and Biotechnology» (Львів, 2015р.), Дев'ятнадцятій Міжнародній конференції студентів та аспірантів «Сучасні проблеми хімії» (Київ, 2018 р.) .

Публікації. Зміст дисертаційної роботи висвітлено у 23 наукових працях, з яких 7 статей у наукових фахових виданнях України, 2 статті – у наукових періодичних виданнях інших держав, тезах 14 доповідей на конференціях, одержано 1 патент України.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 146 сторінках друкованого тексту і складається з анотації, вступу, 4 розділів, висновків, списку використаних джерел та додатків. Робота ілюстрована 10 таблицями 9 схемами та 1 рисунком. Бібліографія налічує 397 посилань.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У **вступі** висвітлена актуальність обраної теми, сформульовано мету і завдання досліджень, визначено об'єкт і предмет досліджень, вказано використані методи дослідження, відзначено наукову новизну і практичне значення одержаних результатів, зазначено відомості про впровадження і апробацію результатів дисертаційної роботи та представлено її структуру.

Розділ 1. Триазенові похідні 9,10-антрацендіону, їх синтез, хімічні та біологічні властивості (Огляд літератури)

У розділі наведено аналіз літературних джерел про методи діазотування амінопохідних антрацендіонів, узагальнено та систематизовано дані щодо одержання триазенів на їх основі, зокрема, здійснено пошук даних щодо реакційної здатності триазенів ряду 9,10- антрацендіону. Таким чином, як видно з аналізу літературних джерел, існує певна проблема в розробці нових і вдосконаленні відомих методів синтезу триазенів 9,10-антрахінону. Враховуючи те, що біологічні дослідження триазенантрахінонів не проводилися

взагалі, а серед похідних антрахінону виявлено багато сполук з різноманітною високою біологічною активністю, які впроваджено у лікарську практику, доцільним є цю прогалину ліквідувати відповідними дослідженнями.

Розділ 2. Синтез триазенових похідних антрацендіонового ряду

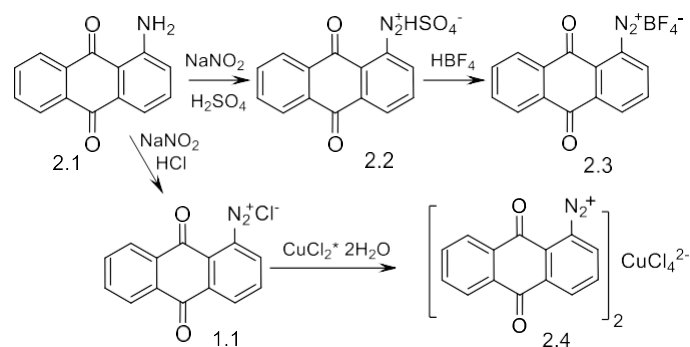
Триазенові похідні антрацендіонового ряду приваблюють як потенційні біологічно активні сполуки з однієї сторони і як цікаві проміжні сполуки для подальших синтезів - з іншої.

Поведінка содей антрацендіондіазонію у реакціях N-азосполучення

Враховуючи легкодоступність солей 9,10-антрацендіондіазонію, не виникає ніяких сумнівів у доцільності їх використання як проміжних продуктів для одержання триазенових похідних антрахінону. При застосуванні типової методики діазотування ароматичних амінів для аміноантрахінону спостерігаються певні проблеми. Ця методика є простою і полягає у додаванні до аміну, розчиненого у водяній мінеральній кислоті, нітриту лужного металу за низької температури. Однак застосування цієї методики вимагає індивідуального підходу, що залежить від природи діазотованого аміну. Саме властивості аміну, його основність та схильність до окиснення і вимагають детальнішого вибору методів діазотування з врахуванням особливостей аміну і тих синтетичних методів, в яких надалі будуть використовуватися діазосполуки.

Ми дослідили реакцію N-сполучення солей 1-(9,10-діоксо-9,10-дигідро-1-антраценіл)діазонію з різними аліфатичними, ароматичними і гетероциклічними амінами. Реакція відбувалася неоднозначно і, на нашу думку, на її перебіг впливає декілька факторів. Аміногрупа в аміноантрахінонах має низьку основність із-за спряження електронної пари азоту з ароматичним ядром і електроноакцепторним впливом карбонільної групи. Нами було розроблено новий метод одержання триазенів. Для цього діазотування заміщених аміноантрахінонів проводять при зворотньому додаванні гарячого розчину аміноантрацендіону і натрій нітриту у суміші апротонного полярного розчинника з безводним спиртом у співвідношенні 10 : 0,5-2 до розчину соляної та оцтової кислот у співвідношенні 2 : 0,5-1 за температури 35-50°C. Діазосполуку **1.1** без виділення використовували для подальшої реакції з амінами (патент України).

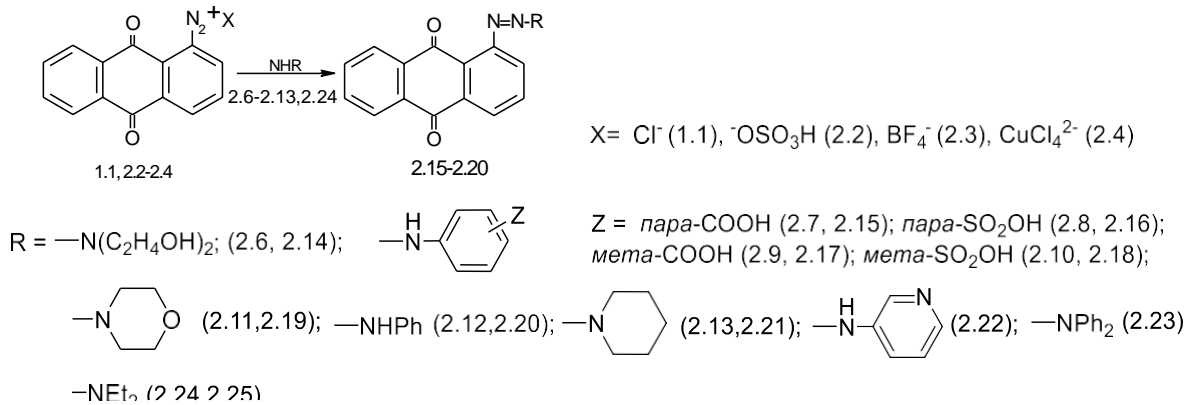
Схема 1.



Синтез триазенів антрахінонового ряду

З метою одержання триазенів, що містять антрахіноновий фрагмент, була досліджена реакція N-азосполучення солей 1-(9,10-діоксо-9,10-дигідро-1-антраценіл)діазонію **1.1**, **2.2-2.4** з аліфатичними, ароматичними і гетероциклическими амінами. Реакцію N-азосполучення проводили за різними методиками – у слабкислому або у слаболужному водному середовищі, а також у розчині диметилформаміду у присутності K_2CO_3 (схема 2.2).

Схема 2



У спектрах ЯМР H^1 сполук **2.14-2.25**, наприклад у **2.20** є сигнали з хімізсувом у області 7.15-7.66 м.ч. (м, 5H, C_6H_5), що відповідають протонам ароматичного фрагменту та 8.10-8.25 м.ч. (м, $2H^{5,8}$), 7.91-8.00 м.ч. (м, $2H^{6,7}$), які характерні для 1-заміщеного антрахінону-9,10. Також у спектрі присутній пік з хімізсувом 13.47 м.ч. (с, 1H, NH). При аналізі спектра ЯМР H^1 сполуки **2.14** виявлено сигнали в аналогічних до попереднього спектру ділянках, що свідчить наявності антрахінонового фрагмента, та в області 3.77-3.97 (т, 2H, NCH_2), 3.20 (т, 2H, OCH_2) і 4.84 м.ч. (с, 1H, CH_2OH), що відповідає фрагменту діетаноламіну.

Більшість α -похідних антрахінондіазонію є достатньо стабільними, проте, для збільшення стійкості катіону діазонію як аніон використовували тетрафтороборатну кислоту. Одержану сіль антрахінондіазонію **2.3** використовували в реакціях сполучення з ароматичними амінами.

Реакція солей антрахінондіазонію з ароматичними амінами відбувалась з низьким виходом триазенів і утворенням великої кількості продуктів розкладу. Це, на нашу думку, пов'язано з низкою факторів, які потребують подальших досліджень. У реакції утворення діазоаміносполук як розчинник використовували диметилформамід (DMF). Для реакції N-азосполучення з аніліном, морфоліном, 4- і 3-амінобензойними кислотами, *m*-амінопіридином, 4- і 3-амінобензенсульфою, дифеніламіном та діетиламіном кінетично встановлено, що значення рН середовища не повинно бути занадто низьким, тому що за цих умов значно прискорюється зворотня реакція розкладу триазену до діазонієвого йону та аміну. Наведені аміни вступають у реакцію N-азосполучення по-різному. Найкраще взаємодіють вторинні аміни. У результаті реакції після перекристалізації одержували практично чисті цільові продукти. При використанні N-азоскладової аліфатичних амінокислот цільові

триазени практично не утворювались, у реакційній суміші спостерігали утворення продуктів розкладу. Здатність вступати в реакцію залежить від основності аміногрупи. Тому у реакції запропоновано використати естери амінокислот, які мають вільну аміногрупу. Проте, наші намагання синтезувати такі естери не призвели до позитивних результатів. Не вдалося виділити нам і відповідні триазени при використанні моноетаноламіну та γ -амінобутиратної кислоти. Позитивні результати нами були отримані тільки у випадку взаємодії діетиламіну з діазонієвою сіллю, однак у результаті цієї реакції, крім бажаного триазену **2.25**, також утворюються 1-гідрокси-9,10-антрахінон **2.25**, 1-аміно-9,10-антрахінон **2.1** та продукти невизначеного складу. Використання у реакції багатократного надлишку аміну на вихід цільових триазенів практично не впливало.

Кінетичне вивчення реакції діазонійсульфату антрахінону з діетиламіном

Для пояснення описаних вище результатів було проведено дослідження модельної реакції 9,10-антрацендіон діазоній сульфату з діетиламіном при різному співвідношенні реагентів та певному значенні рН середовища. Швидкість реакції визначали за зміною концентрації солі діазонію у реакційній суміші, яку визначали колориметрично ($\lambda = 540$ нм) за утворенням азобарвника реакцією солі діазонію з натрій 2-нафтол-3,6-дисульфوناتом (R-сіллю). Дослідження проводили за температури $^{\circ}\text{C}$ у 0,1н буферних розчинах на основі одно- і двозаміщених фосфатів натрію, натрій тетраборату, хлоридної кислоти і натрій гідроксиду. Йонну силу розчинів 0,25 досягали додаванням необхідної кількості KCl.

Константу швидкості реакції обчислювали за формулою:

$$k = \frac{1}{t} \cdot \ln \frac{D_i}{D_0 - D_k}$$

де : t – час, с; D_i – оптична густина барвника у даний момент часу; D_0 – оптична густина барвника в нульовий момент часу; D_k – оптична густина барвника в кінцевий момент часу.

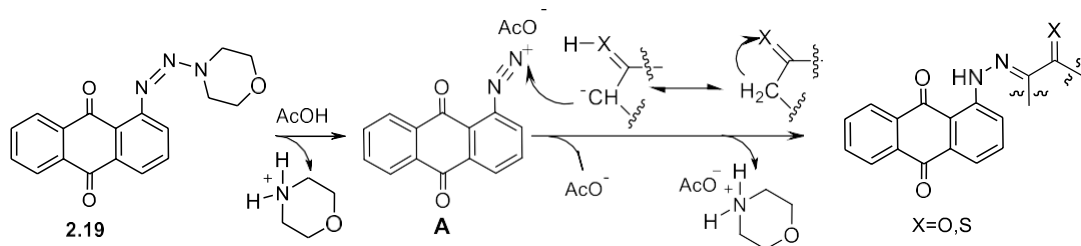
Значення констант швидкості витрати солі діазонію за відсутності аміну та при мольному співвідношенні сіль діазонію : діетиламін як 10:1 та 5:1 практично не відрізняються і складають відповідно $k = 2,5 \cdot 10^{-4} \text{ c}^{-1}$, $2,3 \cdot 10^{-4} \text{ c}^{-1}$ та $2,1 \cdot 10^{-4} \text{ c}^{-1}$. При подальшому збільшенні кількості триетиламіну у реакційній суміші (співвідношення сіль діазонію : діетиламін 1:1, 1:5 та 1:10) швидкість витрати солі діазонію збільшується і значення константи швидкості складає $3 \cdot 10^{-4}$, $5,3 \cdot 10^{-4}$ та $2,35 \cdot 10^{-3} \text{ c}^{-1}$ відповідно. Отримані дані вказують, що діетиламін можна розглядати як каталізатор розкладу діазосполуки. Він може безпосередньо впливати на розклад солі діазонію, або каталізувати розклад утвореного триазену, який швидко гідролізує з виділенням вільного азоту та заміщенням азоту антрахінонового фрагменту на ОН-групу. Імовірнішим варіантом на нашу думку є другий варіант, за яким збільшення надлишку діетиламіну сприяє зміщенню рівноваги діазонійкатіон \rightleftharpoons триазен у бік утворення останнього.

Розділ 3. Синтез потенційно біологічно активних речовин на основі похідних 9,10-антрацендіону

Використання триазенів 9,10-антрацендіону у реакціях зі сполуками з активними метиленовими групами

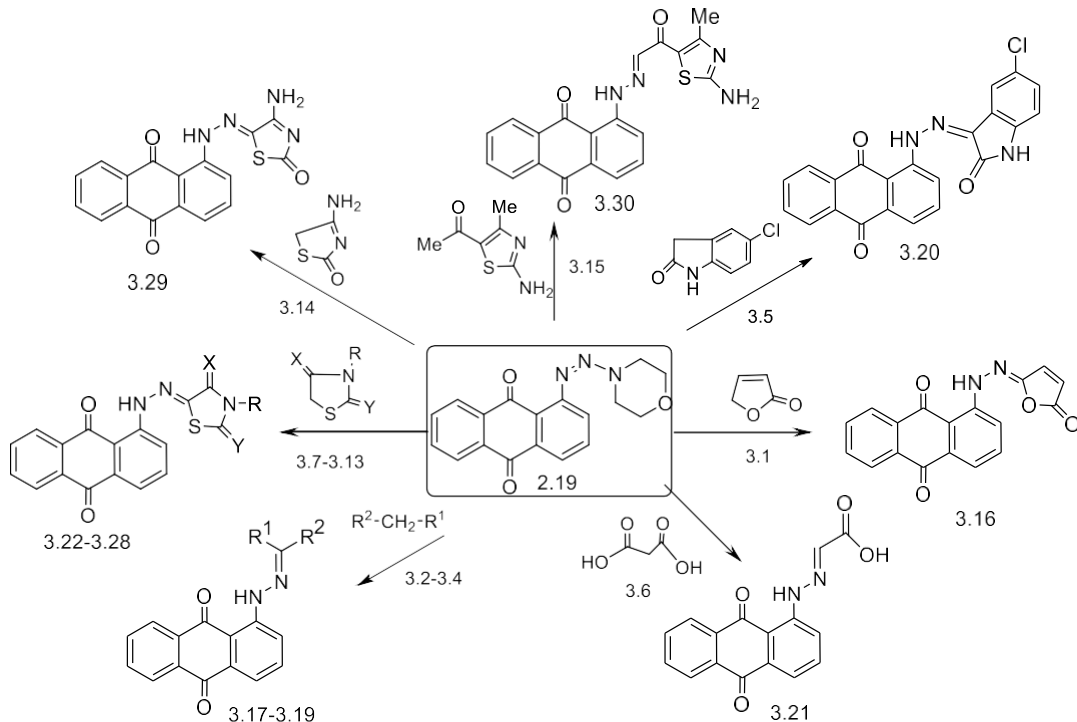
Встановлено, що абсолютно у всіх випадках, реакція 1-(морфолінодіазеніл)-антрацен-9,10-діон **2.19** зі сполуками з активною метиленовою групою відбувається із заміщенням амінного фрагменту на залишок СН-кислот **3.1–3.15**. Ймовірний механізм цього процесу наведений нижче (схема 3).

Схема 3



Процес взаємодії триазена **2.19** зі сполукою, що містить активну метиленову групу починається з кислотною деградацією сильно електрофільного протонованого морфоліну та утворенням активної проміжної діазоформи **A** у вигляді ацетату діазонію, який в подальшому піддається нуклеофільній атаці енольною формою СН – кислот **3.1–3.15** з утворенням нових антрахінонових похідних.

Схема 4



$R^1 = \text{CN}$, $R^2 = \text{COOEt}$ (3.1, 3.17); $R^1 = R^2 = \text{CN}$ (3.2, 3.18); $R^1 = R^2 = \text{COMe}$ (3.3, 3.19); $X = Y = \text{O}$, $R = \text{H}$ (3.7, 3.22)

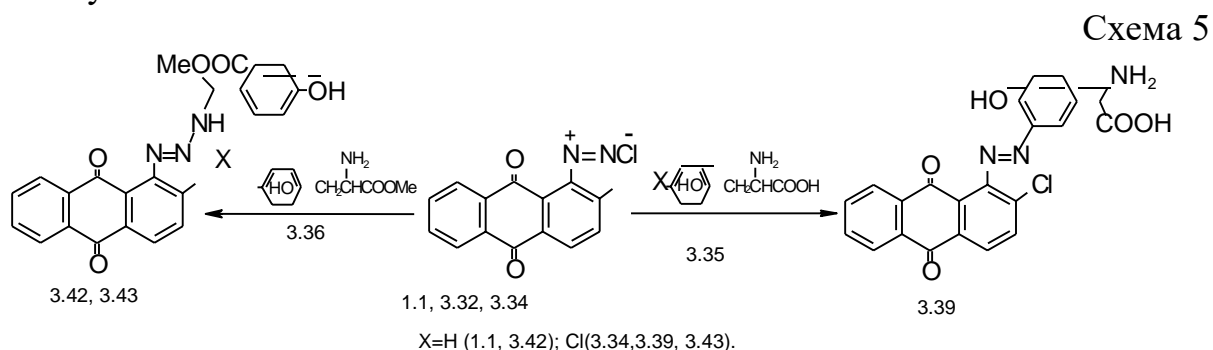
$X = \text{O}$, $Y = \text{S}$, $R = \text{H}$ (3.8, 3.23); $X = \text{S}$, $Y = \text{O}$, $R = \text{H}$ (3.9, 3.24); $X = \text{O}$, $Y = \text{S}$, $R = 4\text{-OH-C}_6\text{H}_4$ (3.10, 3.25);

$X = \text{O}$, $Y = \text{S}$, $R = (\text{CH}_2)_2\text{-COOH}$ (3.11, 3.26); $X = \text{O}$, $Y = 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4\text{-N=}$, $R = \text{H}$ (3.12, 3.27); $X = \text{S}$, $Y = \text{Ph-N=}$, $R = \text{Ph}$ (3.13, 3.28)

Взаємодія морфолінотриазенантрахінона **2.19** з 2(5H)-фураноном **3.1** та 5-хлоро-2,3-дигідроіндол-2-оном **3.5** в оцтовій кислоті при кип'ятінні протягом 10 хв. призводить до одержання відповідних гетероциклічних похідних **3.16** і **3.20** з виходами 91% та 68% (схема 4). Будову отриманих продуктів **3.16** і **3.20** підтверджено сукупністю фізико-хімічних методів аналізу ТШХ, ІЧ-, ^1H і ^{13}C ЯМР і хромато-мас-спектроскопії. Так у ^1H ЯМР спектрі сполуки **3.16** спостерігаються характерні сигнали дев'яти протонів фуранонового і антрахінонового кілець. В ІЧ спектрі наявні смуги поглинання -NH- при 3188 см^{-1} , валентних коливань фуранонової карбонільної групи при 1760 см^{-1} і 1684 см^{-1} , 1658 см^{-1} (C=O, Ant). Спектри ^1H і ^{13}C ЯМР **3.20** також містять характерні піки протонів та 13 атомів вуглецю, а ІЧ спектр - смуги поглинання при 3190 см^{-1} (NH), 1706 см^{-1} (C=O індольного циклу), при 1686 см^{-1} , 1640 см^{-1} (C=O, Ant) та при 1620 см^{-1} (C=N). В ІЧ спектрах усіх отриманих речовин **3.22-3.30** наявні характеристичні смуги поглинання зв'язку груп в межах 3178 см^{-1} – 3285 см^{-1} (NH), 1733 см^{-1} – 1768 см^{-1} (C=O, гетер.), 1630 см^{-1} – 1686 см^{-1} (C=O, Ant). У ^{13}C ЯМР спектрах присутні характерні сигнали вуглецевих атомів груп C=O в межах $179,43$ – $196,76$ м.ч., а сигнали азометинового вуглецю тiazолідинового фрагменту в межах $144,46$ - $161,91$ м.ч. Таким чином, нами було розроблено новий метод одержання антрахінонгідразонів з хорошими виходами взаємодією триазенових похідних антрацендіону зі сполуками, що містять активну метиленову групу. Триазени у цих реакціях виступають як зручні еквіваленти солей діазонію.

Синтез триазенів на основі заміщених антрахінонів

Достеменно відомо, що введення у молекулу фармакофорних угруповань підвищує біологічну активність речовин. Враховуючи ці обставини, ми вибрали галогеноантрахінондіазоній хлориди **3.32-3.34**, а як аміноскладову – D,L-тирозин **3.35**, його метиловий естер **3.36** та 4-амінобензенсульфамід **3.47**. Однак, не у всіх випадках ми отримали триазени. Так, взаємодію 2-хлорантрахіноніл-1-діазоній хлориду **3.32**, який був одержаний *in situ*, з тирозином **3.35** – замість бажаного триазену, отримали неочікуваний продукт C-азосполучення **3.39**

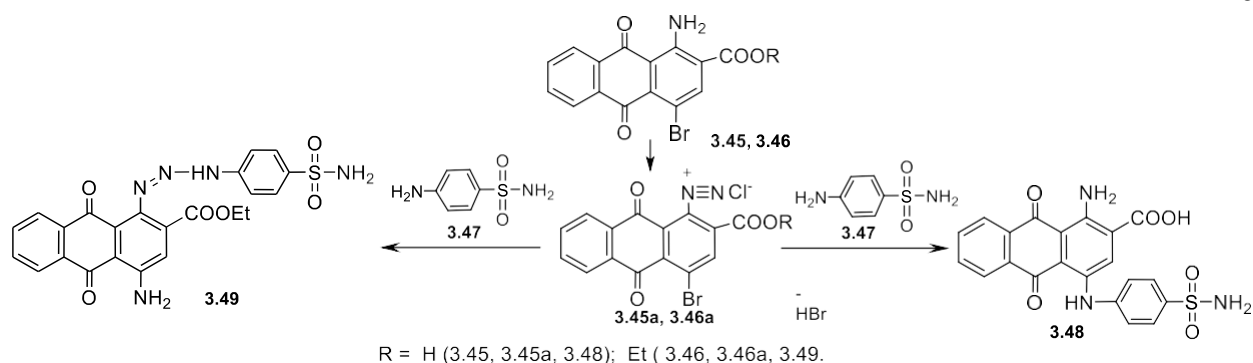


Цей цікавий напрямок реакції можна пояснити наступним чином. По-перше, в умовах реакції ароматична амінокислота тирозин **3.35** існує у вигляді бетаїну **3.35a** і основність атома азоту є незначною. По-друге, індукційний вплив гідроксильної групи приводить до активації атома

вуглецю в орто-положенні. Для підвищення основності аміногрупи у реакції азосполучення ми використали метиловий естер тирозину **3.36**, який містить вільну аміногрупу. У цьому випадку в результаті реакції утворюються бажані триазени **3.42** і **3.43**, які містять у своїй структурі одночасно два фармакофорних фрагмента: антрахіноновий і амінокислотний.

Як інший об'єкт для утворення триазенів ми використали доступну, що випускається промисловістю, бромамінову кислоту **3.45** і її етиловий естер **3.46** та стрептоцид **3.47** (схема 6).

Схема 6



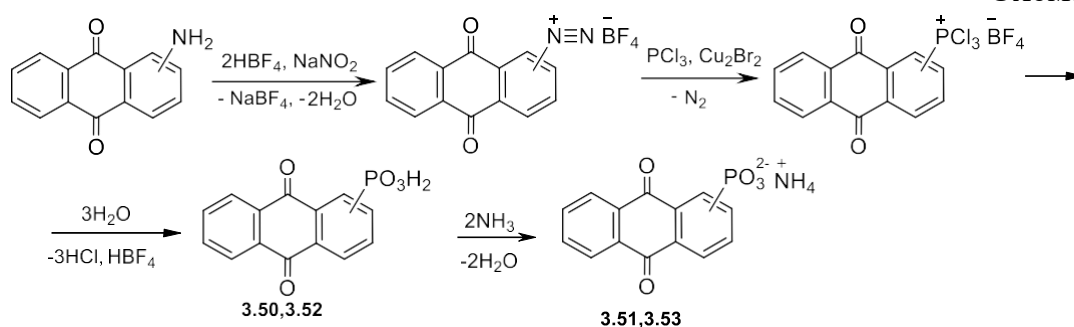
В цей же час, стрептоцид **3.47** вступає в реакцію азосполучення з більш основною фенільною аміногрупою, ніж сульфамідною.

Таким чином, використання в реакціях азосполучення діазонієвих солей з аміновмісними формами дозволяє отримувати бажані триазени.

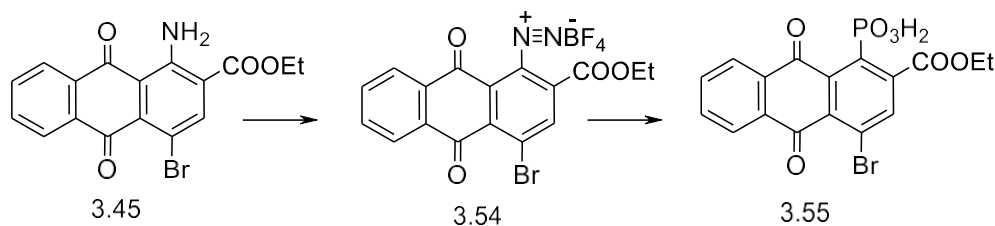
Синтез антрахінонфосфонових кислот.

1(2)-Аміноантрахінонфосфонові кислоти **3.50** і їх амонійні солі **3.51** були одержані за методом Дока-Фрідмана. Хімізм цієї реакції та її перебіг завжди супроводжується утворенням ряду побічних продуктів. На наш погляд, ймовірний шлях перетворень наведений нижче.

Схема 7



За подібною схемою з бромамінової кислоти **3.45** було отримано сполуку **3.54**:

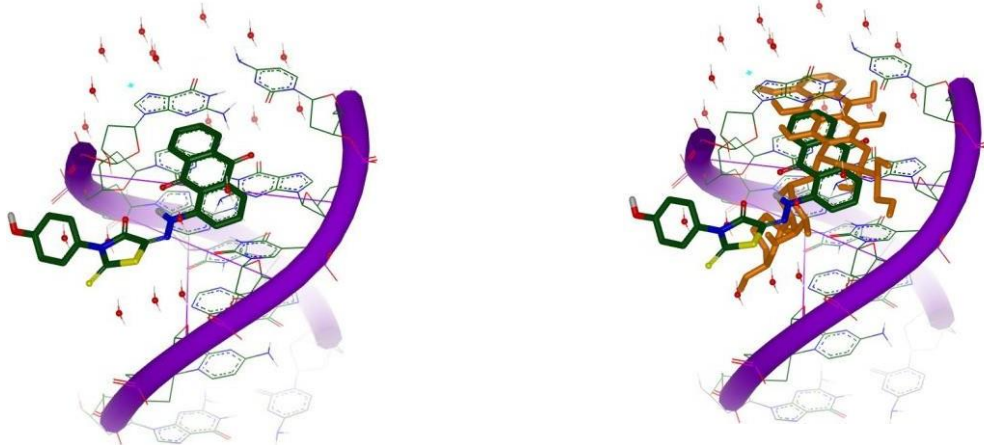


Таким чином, одержано і досліджено реакції синтезу антрахінон фосфонових кислот **3.50**, **3.52**, **3.55** та їх амонійних солей **3.51**, **3.53**– зручних проміжних продуктів для наступних цілеспрямованих синтезів біологічно-активних сполук.

Віртуальний скринінг біологічної активності

З метою визначення шляхів практичного застосування для отриманих у роботі сполук здійснено дослідження їх біологічної активності. Для триазен-9,10-антрацендіонів використано підходи *in silico* у визначенні напрямків досліджень біологічної активності (PASS Online, Antiviral Compound Prediction) та експериментальні дослідження *in vitro*. Результати спрогнозованої біологічної активності триазенових похідних 9,10-антрацендіонів за програмою PASS Online показали, що для переважної більшості структур найбільш вираженою є протипухлинна активність, яка в багатьох випадках доповнюється прогнозом антивірусної активності стосовно адено- та ріновірусів.

Встановлена можливість імітування сполуки з взаємодією відомого типового ліганду морфолінодоксорубіцину до фрагменту ДНК d(CGTCAG). Необхідно зазначити, що саме антрахіноновий фрагмент досліджуваної сполуки 1-{N'-[3-(4-гідроксифеніл)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-5-іліден]гідразино}антрахінона **3.25** відтворює гідрофобну взаємодію фрагменту ліганду з нуклеозидами цитозином, гуанозином та тимидином. Також імовірний гідрофобний тип взаємодії тіазолідинового фрагменту з вище названими нуклеозидами, що відповідає зв'язуванню фрагменту заміщеного антрахінону з молекулою стандартного інгібітору (рис.1).



*Рис.1. 3D-Моделі зв'язування сполуки-лідера **3.25** у порівнянні з стандартним лігандом з активною зоною фрагменту ДНК d(CGTCAG).*

Проведене прогнозування ймовірної цитотоксичної дії стосовно різних ліній раку з використанням веб-ресурсу Cell Line Cytotoxicity Predictor (CLC-Pred) показало, що протестовані речовини **3.17-3.20**, **3.22-3.25**, **3.27** не проявили значну протипухлинну активність, за виключенням 1-{N'-[3-(4-гідроксифеніл)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-5-іліден]гідразино}антрахінону **3.25**, який був активним на лінії клітинного раку легенів NCI-H460 (MA=13,25%) та раку товстої кишки HCT-116 (MA=13,69%) і помірково

активним до раку товстої кишки HT-29 (МА=32,98%), НСТ-15 (МА=33,06%), SW-620 (МА=33,30%) та раку легенів NCI-H226 (МА=32,33%).

Синтезовані антрацендіони **2.14**, **2.15**, **3.50** за фунгіцидною активністю знаходяться на рівні еталону 9,10-антрахінону, а тіазолідинонові антрахінони **3.20**, **3.25**, **3.27** і антрахінони **3.43**, **3.49**, **3.54** навіть перевищують показники обох еталонів – ТМТД та 9,10-антрацендіону.

Експериментальне тестування біологічної дії одержаних триазенів та похідних 9,10-антрацендіону показали, що найбільшим біологічним потенціалом володіють тіазолідинонові похідні антрахінону та бромамінової кислоти, а також деякі триазени проявляють більш високу фунгібактерицидну активність, ніж вихідні антрахінони. Дослідження антимікробної активності стосовно штамів *Escherichia coli* B-906, *Staphylococcus aureus* 209-P, *Mycobacterium luteum* B-917, *Candida tenuis* VKM Y-70 та *Aspergillus niger* VKM F-1119 з використанням методів дифузії в агар речовин та серійних розведень високу бактерицидну активність сполук **2.17**, **2.18**, **3.25**, **3.20**, **3.29**, **3.49**, **3.50**, **3.54**. У більшості випадків високій фунгіцидній активності антрахінонів відповідає висока бактерицидна активність.

Відсутність росту колоній мікобактерій туберкульозу свідчить про наявність протитуберкульозної активності синтезованих сполук **2.15-2.18**, **2.20**, **3.23**, **3.28**, **3.30** щодо мікобактерій туберкульозу штаму H₃₇R_v.

ВИСНОВКИ

У дисертаційному дослідженні запропоновано нові препаративно прості зручні методи синтезу триазенів, гідразонів та фосфонових кислот – похідних 9,10-антрацендіону та визначено біологічна активність синтезованих сполук.

1. Розроблено ефективний препаративно зручний новий метод синтезу триазенів ряду 9,10-антрацендіону, який полягає у діазотуванні аміноантрахінону та наступним N-азосполученням з аліфатичними та ароматичними амінами.

2. Запропоновано новий спосіб процесу діазотування, яке проводять зворотнім додаванням гарячого розчину аміноантрахінону і натрію нітриту у суміші апротонного полярного розчинника і безводного спирту в співвідношенні 10:0,5-2 до розчину хлоридної та ацетатної кислот у співвідношенні 2:0,5-1 за температури 35-50°C, і наступною реакцією N-азосполучення з аліфатичними та ароматичними амінами у присутності гідроксидів лужних металів за температури 40-60°C.

3. Розроблено новий метод отримання антрахінонгідразонів шляхом взаємодії антрахінонтриазенів зі сполуками, що містять активну метиленову групу. Показано, що у цих реакціях триазени завдяки їх стабільності та достатньо високим виходам є зручним еквівалентом солей діазонію.

4. Амінокислоти не реагують з антрахінондіазонієвими солями з утворенням триазенових похідних. Але у випадку використання в цій реакції естерів амінокислот приводить до одержання бажаних антрахінонтриазенів.

5. Одержано і досліджено перебіг синтезу антрахінонілфосфонових кислот та їх амонійних солей – зручних проміжних продуктів для наступних синтезів біологічно-активних сполук.

6. За результатами віртуального скринінгу за програмою PASS найбільш привабливими напрямками експериментальних біологічних досліджень є скринінг синтезованих сполук на протипухлинну, антимікробну, протитуберкульозну, антиоксидантну, антидіабетичну, антивірусну активності.

7. Молекулярним докінгом спрогнозована достатня спорідненість антрахінонових структур з фрагментами ДНК d(CGTCAG) протеїну BcL-XI і що свідчить на користь апоптозного механізму протипухлинної активності. Національним інститутом раку (США) виявлена висока протипухлинна активність 1- $\{N'-[3-(4\text{-гідроксифеніл})-4\text{-оксо-2-тіоксотіазолідин-5-іліден}]гідразино\}$ антрахінона **3.25** проти лінії клітинного раку легенів NCI-H460 та раку товстої кишки HCT-116. Триазенантрахінони, за результатами віртуального і експериментального скринінгу є сполуками з низькою токсичністю; в цей же час антрахінони з тіазолідиноновим фрагментом практично не токсичні.

10. Сполуки 1- $\{N'-[3-(4\text{-гідроксифеніл})-4\text{-оксо-2-тіоксотіазолідин-5-іліден}]гідразино\}$ антрахінон **3.25**, 1- $\{N'-[2-(2\text{-аміно-4-метилтіазол-5-іл})-2\text{-оксоетилідене}]гідразино\}$ антрахінон **3.30**, етил $\{4\text{-бромо-9,10-діоксо-1-[3-(4\text{-сульфоілфеніл})\text{триаз-1-ен-1-іл}]}$ -9,10-дигідроантрацен-2 $\}$ -карбоксилат **3.49** і 4-бромо-1-фосфоніл-9,10-дигідроантрацен-2-карбонова кислота **3.54**. проявляють достатньо високу фунгіцидну і бактерицидну активність, що перевищує показники еталонів.

11. Протитуберкульозну дію щодо мікобактерій штаму H₃₇R_v в концентрації 100 мкг/мл проявляють триазени 4-[4-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)триаз-2-ен-1-іл]бензенсульфонова кислота **2.16**, 4-[4-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)триаз-2-ен-1-іл]бензойна кислота **2.18** та антрахінони 1-[$N'-(4\text{-оксо-тіоксотіазолідин-5-іліден})гідразино$]антрахінон **3.23**, з гетероциклічними фрагментами 1-[$N'-(4\text{-аміно-2-оксо-2H-тіазол-5-іліден})гідразино$]антрахінон **3.28**.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. **Сабадах О. П.** Амінокислотні похідні 9, 10–антрахінону. Їх синтез та дослідження / **О. П. Сабадах**, Л. Д. Болібрух, Т. М. Тарас // *Вісник НУ „Львівська політехніка” „Хімія, технологія речовин та їх застосування”*. – Львів. – 2007. – № 590. – С.88 – 91. (*Особистий внесок автора полягає у дослідженні умов синтезу та одержання амінокислотних похідні 9, 10–антрахінону і написанні статті*)

2. **Сабадах О. П.** Синтез потенційно біологічно активних сполук на основі похідних 9, 10 – антрахінону / **О. П. Сабадах**, М. З. Федорів, О. З. Комаровська –Порохнявець, Т. М. Тарас // *Вісник НУ „Львівська політехніка” „Хімія, технологія речовин та їх застосування”*. – Львів. –

2008. – № 622. – С.47–50. (Особистий внесок автора полягає у синтезі похідних 9, 10-антрахінону і написанні статті)

3. Сабадах О. П. Синтез триазенів на основі похідних 9, 10 – антрахінону / **О. П. Сабадах**, Є. Р. Лучкевич, Т. М. Тарас // *Вісник НУ „Львівська політехніка” „Хімія, технологія речовин та їх застосування”*. – Львів. – 2010. – № 667. – С.144 – 146. (Особистий внесок автора полягає, дослідженні умов, синтезі триазенів на основі похідних 9, 10-антрахінону і написанні статті)

4. **Сабадах О. П.** Реакції N – азосполучення антрахінон – діазоній катіона / О. П. Сабадах, Є. Р. Лучкевич, Т. М. Тарас // *Вісник НУ „Львівська політехніка” „Хімія, технологія речовин та їх застосування”*. – Львів. – 2011. – № 700. – С.104 – 107. (Особистий внесок автора полягає у дослідженні умов та написанні статті)

5. **Сабадах О. П.** Поведінка антрахінон – діазоній катіону в реакціях N – азосполучення / **О. П. Сабадах**, Є. Р. Лучкевич, Т. М. Тарас // *Вісник НУ „Львівська політехніка” „Хімія, технологія речовин та їх застосування”*. – Львів. – 2012. – № 726. – С. 134 – 137. (Особистий внесок автора полягає у проведенні кінетичних досліджень і написанні статті)

6. **Сабадах О. П.** Вплив аніонів та середовища на реакцію азосполучення 9, 10 – антрахінон – діазоній катіону / **О. П. Сабадах**, Є. Р. Лучкевич, Т. М. Тарас // *Вісник НУ „Львівська політехніка” „Хімія, технологія речовин та їх застосування”*. – Львів. – 2013. – № 761. – С. 158 – 162. (Особистий внесок автора полягає у дослідженні умов проведення реакції N-азосполучення і написанні статті)

7. Сабадах О. П. Підбір умов синтезу триазенів антрахінонового ряду / О. П. Сабадах, Є. Р. Лучкевич, Т. М. Тарас // *Вісник НУ „Львівська політехніка” „Хімія, технологія речовин та їх застосування”*. – Львів. – 2014. – № 787. – С. 249 – 253. (Особистий внесок автора полягає у підборі умов синтезу та дослідженні фізико-хімічних характеристик триазенів антрахінонового ряду і написанні статті)

8. **Сабадах О. П.** Синтез триазенових производных 9, 10 – антрахинона / **О. П. Сабадах**, Е. Р. Лучкевич, Т. М. Тарас, В. П. Новиков // *Журнал органической химии*. – Т.51, № 2. – 2015. – С. 287 – 288. (Особистий внесок автора полягає у синтезі та дослідженні фізико-хімічних характеристик триазенових похідних 9,10-антрахінону)

9. **Sabadakh O. P.** The application of anthraquinone – based triazenes as equivalents of diazonium salts in reaction with methylene active compounds / **O. Sabadakh**, A. Lozynskyi, E. Luchkevych, T. Taras, R. Vynnytska, O. Karpenko, V. Novikov, R. Lesyk // *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*. – 2018. – Vol. 193, №7. – P. 409 – 414. (Особистий внесок автора полягає у дослідженні умов, синтезі триазенів та написанні статті)

10. Патент 59328 Україна, МПК 2011.01 C07C 245/00 Спосіб отримання триазенів ряду 9, 10 – антрахінону / **О. П. Сабадах**, М. Г. Мокляк, Є. Р. Лучкевич, Т. М. Тарас, В. М. Луцишин, І. В. Олянюк // Прикарпатський національний університет імені Василя Стефаника. – № 59328; заявл.

28.10.2010.; опубл. 10.05.2011; Бюл. №9. (*Особистий внесок – участь у патентному пошуку, плануванні та виконанні експериментальних досліджень, узагальненні результатів, оформлення патенту на корисну модель*).

11. **Сабадах О. П.** Синтез амінокислотних похідних 9, 10 – антрахінону / **О. П. Сабадах**, А. Р. Рев'юк, Т. М. Тарас // Збірка тез доповідей Першої всеукраїнської наукової конференції студентів, аспірантів і молодих вчених «Хімічні проблеми сьогодення». – Донецьк, 27 – 29 березня 2007 – Донецьк: ДонНУ, – 2007. – С.80.

12. **Сабадах О. П.** Синтез β – антрахінонфосфонової кислоти / **О. П. Сабадах**, А. Р. Рев'юк, О. І. Братчук, Т. М. Тарас // Матеріали VI Всеукраїнської конференції молодих вчених, студентів та аспірантів з актуальних питань хімії, м. Харків 3 – 6 червня 2008 р. – Харків. – 2008 – С.88

13. **Сабадах О.П.** Особливості реакцій діазотування похідних аміноантрахінону / **О. П. Сабадах**, Л. М. Заяць, Є. Р. Лучкевич, Т. М. Тарас // Матеріали XII наукової конференції «Львівські хімічні читання 2009», м. Львів 1 – 4 червня 2009 р. – Львів. – 2009 – С. 81.

14. **Сабадах О. П.** Реакції тетрафторборату – 9, 10 – антрахінон – 1 – діазонію з амінокислотами / **О. П. Сабадах**, Є. Р. Лучкевич, Т. М. Тарас // Збірка тез доповідей Четвертої Всеукраїнської наукової конференції студентів, аспірантів і молодих вчених «Хімічні проблеми сьогодення», м. Донецьк 16 – 18 березня 2010 р. – Донецьк: «Ноулідж», – 2010 – С.145.

15. **Сабадах О. П.** Реакції тетрафторборату – 9, 10 – антрахінон – 1 – діазонію з ароматичними амінами / **О. П. Сабадах**, Є. Р. Лучкевич, Т. М. Тарас // Збірка тез доповідей Одинадцятої Всеукраїнської наукової конференції студентів та аспірантів «Сучасні проблеми хімії» м. Київ 19 – 21 травня 2010 р. – Київ: Київський національний університет ім. Т. Шевченка – 2010 – С. 85

16. **Сабадах О. П.** Реакційна здатність 9, 10 – діоксо – 9, 10 – дигідроантрацен – 1 – діазоній катіону / **О. П. Сабадах**, Є. Р. Лучкевич, Т. М. Тарас // Збірка тез доповідей XXII Української конференції з органічної хімії м. Ужгород, 20 – 25 вересня 2010 р. – Ужгород: «Патент». – 2010 – С. 125.

17. **Sabadakh O. P.** Computer prediction of biological activity of derivatives of 9, 10 – anthraquinone / **O. P. Sabadakh**, E. R. Luchkevych, O. Z. Komarivska – Porohnjavets, T. M. Taras // Збірка тез доповідей 4th International symposium « Methods and Applications of Computational Chemistry ». Lviv, Ukraine, 28 June – 2 July 2011. – P. 149.

18. **Сабадах О. П.** Одержання 4 – бром – 1 – антрахінонфосфонової кислоти / **О. П. Сабадах**, Є. Р. Лучкевич, Т. М. Тарас // Збірка тез доповідей Дванадцятої Всеукраїнської наукової конференції студентів та аспірантів «Сучасні проблеми хімії» м. Київ 19 – 21 травня 2011 р. – Київ: Київський національний університет ім. Т. Шевченка – 2011 – С. 85.

19. **Sabadah O. P.** Synthesis of bio – active triazenes on the basis of 9, 10 – anthraquinone derivatives with heterocyclic fragments / **O. P. Sabadakh**, E. R.

Luchkevych, T. M. Taras, V. P. Novikov // 6th International Conference Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles CNCH – 2012. 12th – 16th November, 2012, Kharkiv, Ukraine Book of Abstracts. – Kharkiv, Ekskluziv Publ., – 2012. – P. 93.

20. **Сабадах О. П.** Вплив середовища в реакціях N – азосполучення антрахінон – діазоній катіону / **О. П. Сабадах**, Д. М. Галярник, Є. Р. Лучкевич, Т. М. Тарас // Збірка тез доповідей Чотирнадцятої Міжнародної конференції студентів та аспірантів «Сучасні проблеми хімії» м. Київ 15 – 17 травня 2013 р. – Київ: Київський національний університет ім. Т. Шевченка – 2013 – С. 78.

21. **Сабадах О. П.** Синтез циклічних похідних 1 – аміно – 9, 10 – антрахінону / **О. П. Сабадах**, Ю. І. Дейчаківський, Є. Р. Лучкевич, Т. М. Тарас // Збірка тез доповідей Чотирнадцятої Міжнародної конференції студентів та аспірантів «Сучасні проблеми хімії» м. Київ 15 – 17 травня 2013 р. – Київ: Київський національний університет ім. Т. Шевченка – 2013 – С. 87.

22. **Сабадах О. П.** Протийони 9, 10 – антрахінон – діазоній катіону в реакціях N – азосполучення / **О. П. Сабадах**, Є. Р. Лучкевич, Т. М. Тарас, В. П. Новіков // Матеріали ХХІІІ Української конференції з органічної хімії (Чернівці 16 – 20 вересня 2013 р.) – Чернівці: Чернівецький нац. Ун– т. – 2013 – С. 378.

23. **Сабадах О.П.** Дослідження біологічної активності синтезованих триазенів ряду 9,10-антрахінону. Шупенюк В.І., Тарас Т.М., **Сабадах О.П.**, Дейчаківський Ю.І.// Дев'ятнадцята міжнародна конференція студентів та аспірантів «Сучасні проблеми хімії», – м.Київ 22–24 травня 2018.– Київ: Київський національний університет ім. Т. Шевченка – 2018 – С. 101.

АНОТАЦІЯ

Сабадах О.П. Синтез, властивості та біологічна активність триазенів 9,10-антрацендіону та його похідних. –На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія. Національний університет «Львівська політехніка», Міністерство освіти і науки України, Львів, 2019.

Дисертаційна робота присвячена розробці ефективних шляхів синтезу триазенів 9,10-антрацендіону, вивчення їх хімічних властивостей та біологічної активності. Метою дисертаційного дослідження є розроблення нових та вдосконалення відомих методів синтезу триазенів антрахінону, вивчення їх властивостей та пошук серед них ефективних і малотоксичних речовин з біологічною активністю.

Нами запропоновано препаративно зручний і простий метод синтезу триазенів 9,10-антрацендіону. З метою одержання триазенів, що містять антрахіноновий фрагмент, була досліджена реакція N-азосполучення 1-(9,10-діоксо-9,10-дигідро-1-антраценіл)діазоній катіонів з аліфатичними, ароматичними і гетероциклічними амінами. Визначені константи швидкості

розкладу антрахінонілдіазоній катіона у присутності діетиламіну та проаналізовано вплив аміну на перебіг реакції N-азосполучення під час синтезу триазенів антрахінонового ряду. Розроблено ефективний препаративно зручний новий метод синтезу триазенів ряду 9,10-антрацендіону діазотуванням аміноантрахінону та N-азосполученням з аліфатичними та ароматичними амінами, що підтверджено патентом України. Поставлена мета досягається тим, що діазотування проводять зворотнім методом додавання гарячого розчину аміноантрахінону і нітриту натрію в суміші апротонного полярного розчинника і безводного спирту в співвідношенні 10 : 0,5-2 до розчину соляної та оцтової кислот у співвідношенні 2 : 0,5-1 і температури 35-50°C і без виділення діазосполуки використовували при подальшій реакції з амінами з утворенням антрахінон триазенів. Як аміни були використані: 4(3)-амінобензойні кислоти, 4(3)-амінобензолсульфо кислоти, діетаноламін, морфолін, анілін, дифеніламін, діетиламін, піперидин, 2-, 3- і 4-амінопіридини.

З метою пошуку нових потенційно біологічно активних сполук з антрахіноновим фрагментом та встановлення реакційної здатності триазенів була досліджена взаємодія антрахінонтриазенів із сполуками, що містять активну метиленову групу. В якості антрахінонтриазену був обраний 1-(морфолінодіазеніл)-антрацен-9,10-діон, який є легко доступним, а як сполуки з активним метиленовим угрупованням були обрані як класичні СН-кислоти: **3.1**, малононітрил **3.2**, ацетил ацетон **3.3**, етилціаноацетат **3.4**, 5-хлоро-2,3-дигідроіндол-2-он **3.5**, маленова кислота **3.6** так і різноманітні похідні тiazолідинону **3.7-3.15**. Встановлено, що абсолютно у всіх випадках, реакція морфоліотриазенантрахінона зі сполуками з активною метиленовою групою протікає із заміщенням амінного фрагменту на залишок СН-кислот. Запропоновано імовірний механізм цього процесу, який починається з кислотною деградацією сильно електрофільного протонованого морфоліну та утворенням активної проміжної діазоформи у вигляді ацетату діазонію, який в подальшому піддається нуклеофільній атаці енольною формою СН – кислот **3.1–3.15** з утворенням нових антрахінонових похідних.

Враховуючи, що введення у молекулу фармакофорних угруповань підвищує біологічну активність речовин, було проведено взаємодію галогеноантрахінондіазоній хлоридів з амінами: D,L-тирозином, його метиловим естером і стрептоцидом. У випадку 2-хлороантрахінондіазоній хлориду реакція з тирозином приводить до неочікуваного продукту C-азосполучення, а з метиловим естером тирозину- до бажаного продукту N-азосполучення. Цей цікавий перебіг процесу можна пояснити наступним чином. По-перше, в умовах реакції ароматична амінокислота тирозин **3.35** існує у вигляді бетаїну **3.35a** з вже протонованою аміногрупою і основність атома азоту мізерна. По-друге, індукційний вплив гідроксильної групи приводить до активації атома вуглецю в орто-положенні і відбувається процес C-азосполучення.

Діазоній хлорид бромамінової кислоти в реакції зі стрептоцидом утворює продукт заміщення атома бромю на його залишок, а діазоній хлорид

етилового естеру бромамінової кислоти утворює продукт N-азосполучення. Стрептоцид **3.47** вступає в реакцію азосполучення з більш основною фенільною аміногрупою, ніж сульфамідною.

1(2)-Аміноантрахінонфосфонові кислоти та їх амонійні солі були синтезовані за методом Дока Фрідмана з відповідних аміноантрахінонів та етилового естеру бромамінової кислоти і запропоновано імовірний механізм їх утворення.

Синтезовано 35 неописаних раніше нових сполук, структура і чистота яких підтверджена методами ^1H , ^{13}C ЯМР-, УФ-, ІЧ-спектроскопії, мас-спектрометрії, елементного аналізу та ТШХ.

Біологічна активність синтезованих у роботі нових сполук була досліджена *in silico* за допомогою веб-ресурсів PASS Online, Antiviral Compound Prediction (AVCpred) і SAR та QSAR.

За результатами віртуального скринінгу за програмою PASS найбільш привабливими напрямками експериментальних біологічних досліджень є скринінг синтезованих сполук на протипухлинну, антимікробну, протитуберкульозну, антиоксидантну, антидіабетичну, антивірусну активності.

Молекулярним докінгом спрогнозована достатня спорідненість антрахінонових структур з фрагментами ДНК d(CGTCAG) протеїну BcL-XI і що свідчить на користь апоптозного механізму протипухлинної активності. Запропоновано на основі докінгових досліджень імовірний механізм реалізації протипухлинної активності.

Триазенантрахінони, за результатами віртуального і експериментального скринінгу, можна віднести до сполук з низькою токсичністю; в цей же час антрахінони з тiazолідиноновим фрагментом майже не токсичні взагалі.

Виявлена Національним інститутом раку (США) висока протипухлинна активність 1-{N'-[3-(4-гідроксифеніл)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-5-іліден]гідразино}антрахінона **3.25** проти лінії клітинного раку легенів NC1-H460 та раку товстої кишки HCT-116.

Достатньо високу фунгіцидну і бактерицидну активність, що перевищує показники еталонів, показали 1-{N'-[3-(4-гідроксифеніл)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-5-іліден]гідразино}антрахінона **3.25**, 1-{N'-[2-(2-аміно-4-метилтіазол-5-іл)-2-оксоетилідене]гідразино}антрахінон **3.30**, етил{4-бромо-9,10-діоксо-1-[3-(4-сульфоілфеніл)триаз-1-ен-1-іл]-9,10-дигідроантрацен-2}-карбоксилат **3.49** і 4-бромо-1-фосфоніл-9,10-дигідроантрацен-2-карбонова кислота **3.54**.

Протитуберкульозну дію щодо мікобактерій штаму H₃₇R_v в концентрації 100 мкг/мл проявляють триазени 4-[4-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)триаз-2-ен-1-іл]бензенсульфонова кислота **2.16**, 4-[4-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)триаз-2-ен-1-іл]бензойна кислота **2.18** та антрахінони 1-[N'-(4-оксо-тіоксотіазолідин-5-іліден)гідразино]антрахінон **3.23**, з гетероциклічними фрагментами 1-[N'-(4-аміно-2-оксо-2H-тіазол-5-іліден)гідразино]антрахінон **3.28**.

Встановлено залежність між структурою сполук та величиною активності їх біологічної дії. Експериментальними дослідженнями *in vitro* серед синтезованих сполук ряду триазенів та гідразонів 9,10-антрацендіону визначені речовини з антибактеріальною, протигрибковою, антиоксидантною, та протипухлинною активністю.

Ключові слова: 9,10-антрацендіон, антрахінон, триазени, N-азосполучення, діазотування, фосфонові кислоти, метиленактивні сполуки, тiazолідинонові похідні, комп'ютерне прогнозування, біологічна активність, токсичність, протипухлинна активність, фунгіцидна і бактерицидна дія, протитуберкульозна активність.

АННОТАЦІЯ

Сабадах О.П. Синтез, свойства и биологическая активность триазенов, 9,10-антрацендиона и его производных. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук за специальностью 02.00.03 – органическая химия. Национальный университет «Львівська політехніка», Министерство образования и науки Украины, Львов, 2019.

Диссертационная работа посвящена разработке эффективных путей синтеза триазенов 9,10-антрацендиона, изучение их химических свойств и биологической активности. С этой целью в работе были поставлены ряд задач. Предложить препаративно удобные и простые методы синтеза триазенов 9,10-антрацендиона. С целью получения триазенов, что содержат антрахиноновый фрагмент, была исследованная реакция N-азосочетания 1-(9,10-диоксо-9,10-дигидро-1-антраценил)диазоний катионов с алифатическими, ароматическими и гетероциклическими аминами. Определены константы скорости разпада антрахинонилдиазоний катиона в присутствии диэтиламина и проанализировано влияние амина на ход реакции N-азосочетания во время синтеза триазенов антрахинонового ряда. Разработан эффективный, удобный новый метод синтеза триазенов ряда 9,10-антрацендиона диазотированием аминоантрахинона и N-азосочетания их с алифатическими и ароматическими аминами, что подтверждено патентом Украины. Разработан новый метод получения антрахинонгидразонов путем взаимодействия антрахинонтриазенов с метиленактивными соединениями. Было установлено, что абсолютно во всех случаях, реакция морфолинотриазенантрахинона с соединениями с активной метиленовой группой протекает с замещением фрагмента амина на остаток СН-кислот.

Установлено, что аминокислота тирозин не вступает в реакцию N-азосочетания с антрахинондиазониевыми солями с образованием соответствующего триазена, однако ее метилат образует в аналогичных условиях желаемый антрахионотриазен. Аминокислоты не реагируют с антрахинондиазониевыми солями с образованием триазеновых производных. Но в случае использования в этой реакции эфиров аминокислот приводит к получению желаемых антрахионотриазенов. Показано, что диазоний хлорид

бромаминовой кислоты вступает в реакцию нуклеофильного замещение атома брома на остаток стрептоцида, но в случае использования этилата кислоты наблюдается N-азосоединение со стрептоцидом с образованием триазенового производного. Получено [9,10-антрахинон-1(2)-ил]- и (4-бром-2-карбоксил-9,10-антрахинон-1-ил) фосфоновую кислоты и их аммонийные соли - удобные промежуточные продукты для следующих синтезов биологически активных соединений и исследовано ход процесса синтеза этих кислот.

Синтезировано 35 неописанных ранее новых соединения, структура и чистота которых подтверждена методами ^1H , ^{13}C ЯМР-, УФ-, ИЧ-спектроскопии, масс-спектрометрии и элементного анализа.

Спрогнозировано *in silico* с помощью веб-ресурсов PASS Online, Antiviral Compound Prediction (Avcpred), не только биологическую активность, но и острую токсичность ряда синтезированных веществ и установлена зависимость между структурой соединений и величиной активности их биологического действия. Экспериментальными исследованиями *in vitro* среди ряда триазенов 9,10-антрацендиона и полученных их производных и определены соединения с антибактериальной, противогрибковой, антиоксидантной, и противоопухолевой активностью. Предложен на основе докинговых исследований вероятный механизм реализации противоопухолевой активности.

Ключевые слова: 9,10-антрацендион, триазени, N-азосоединение, диазотирование, фосфоновые кислоты, метиленактивные соединения, тиазолидиноновые производные, компьютерное прогнозирование, биологическая активность.

SUMMARY

Sabadakh O.P. Synthesis, properties and biological activity of triazenes 9,10-anthracen-dione and its derivatives. - On the rights of manuscript.

Thesis for the Degree of a Candidate of Chemical Sciences in specialty 02.00.03 - organic chemistry. - Lviv Polytechnic National University, Ministry of Education and Science of Ukraine, Lviv, 2019.

The dissertation is devoted to the development of effective ways of synthesis of triazenes 9,10-anthracenedione, the study of their chemical properties and biological activity. Tasks were set in the work.

To propose preparatively convenient and simple methods of synthesis of triazenes 9,10-anthracenedione. In order to obtain the triazenes containing the anthraquinone fragment, the reaction of the N-azo combination of 1- (9,10-dioxo-9,10-dihydro-1-anthracenyl) diazonium cations with aliphatic, aromatic and heterocyclic amines was investigated. The rate constants of the anthraquinonyldiazotization of the cation in the presence of diethylamine are determined and the effect of amine on the reaction of the N-azo combination during the synthesis of triazenes of the anthraquinone series has been analyzed.

An effective preparatively useful new method for the synthesis of triazenes in the 9,10-antracendione series by diazotization of aminoanthraquinone and N-azo combination with aliphatic and aromatic amines has been developed, which is confirmed by the Ukrainian patent.

A new method for obtaining anthraquinone hydrazones by interaction of anthragidrazontriazenes with methylene compounds is developed. It was found that tyrosine amino acid does not react with N-azo-interconnection with anthraquinondione-ionic salts to form the corresponding triazene, but its methylete forms, in similar conditions, the desired anthra-syntriasi. The amino acids do not react with anthraquinonedione salts to form triazine derivatives. However, in the case of the use of amino acids in this reaction, the resulting anthraquinontriazenes are obtained.

Diazonium chloride of anthranilic acid has been shown to react with a nucleophilic substitution of the bromine atom for the remainder of the streptocide, but in the case of use of the acid ethylete, N-azo combination with streptocide is observed to form the triazine derivative.

The resulting [9,10-anthraquinon-1 (2) -yl] - and (4-bromo-2-carboxyl-9,10-anthraquinon-1-yl) phosphonic acids and their ammonium salts are convenient intermediates for subsequent syntheses of biologically active compounds and the process of synthesis of these acids is investigated.

24 non-described previously new compounds were synthesized, the structure and purity of which were confirmed by methods of ^1H , ^{13}C NMR, UV, IR spectroscopy, mass spectroscopy and elemental analysis. Predict in silico, using PASS Online, Antiviral Compound Prediction (AVCpred) web resources, not only biological activity but also acute toxicity of a number of synthesized substances and establishes the relationship between the structure of compounds and the magnitude of their biological activity.

The directions of experimental studies of synthesized compounds are shown based on the results of computer prediction. Compounds with high selective bactericidal, fungicidal and antitumor effects were identified.

Key words: 9,10-anthracene, triazenes, N-azo-compounds, diazotization, phosphonic acids, methylene compounds, thiazolidinone derivatives, computer prediction, biological activity.