

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ „ЛЬВІВСЬКА ПОЛІТЕХНІКА”

*кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису*

ПОЛОВКОВИЧ СВЯТОСЛАВ ВОЛОДИМИРОВИЧ

УДК 547.874+547.863+547.673+547.655.6

**КОНСТРУЮВАННЯ КОНДЕНСОВАНИХ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ
СИСТЕМ НА ОСНОВІ 1,4-ХІНОНІВ, ХІНОКСАЛІНІВ
ТА 1,3,5-ТРИАЗИНІВ**

02.00.03 - органічна хімія

Дисертація на здобуття наукового ступеня
доктора хімічних наук


Дисертація містить результати власних досліджень.
Використання ідей, результатів і текстів інших
авторів мають посилання на відповідне джерело

Половкович С.В.

Науковий консультант
доктор хімічних наук
професор В.П. Новіков

Ідентичність всіх примірників дисертації засвідчую:
вчений секретар спеціалізованої вченої ради Д 35.052.01



 проф. Будішевська О.Г.

АНОТАЦІЯ

Половкович С.В. Конструювання конденсованих гетероциклічних систем на основі 1,4-хінонів, хіноксалінів та 1,3,5-триазинів. - На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 - органічна хімія. - Національний університет „Львівська політехніка”, Міністерство освіти і науки України, Львів, 2019

У дисертаційній роботі представлені дослідження, що присвячені розробці нових напрямів використання реакцій нуклеофільного заміщення, циклоконденсації та циклоприєднання для конструювання на основі похідних хінонів, хіноксалінів та 1,3,5-триазинів нових нітрогено-, оксигено- та сульфуровмісних гетероциклів.

Вивчено особливості напрямків атаки N- або S- нуклеофільних центрів 4-аміно-5-(метилфураніл)-2,4-дигідро-[1,2,4]тріазол-3-тіонів в залежності від умов проведення синтезу. Було встановлено, що при використанні K_2CO_3 в етанолі при $40^{\circ}C$, спостерігали найкращі виходи продуктів N-нуклеофільного заміщення. В свою чергу найкращі виходи продукту S-нуклеофільного заміщення одержали при використанні Et_3N в толуолі при $80^{\circ}C$ протягом 4 годин. Експериментально та за допомогою квантово-хімічних розрахунків досліджено вплив електронного характеру замісника у 5-му положенні молекули 2,3-дихлоро-1,4-нафтохіну на регіоселективність перебігу реакції нуклеофільного заміщення. Розрахунок атомних індексів Фукуї реагуючих атомів з використанням програмного забезпечення Jaguar DFT методом B3LYP/6-31G(d,p) в моделі розчинника PBF (етанол), дозволив передбачити регіоселективність нуклеофільного заміщення для досліджуваного ряду сполук. З метою віднесення виділених сполук відповідним структурам можливих регіоізомерів було розроблено алгоритм, що базувався на порівнянні експериментально отриманих 1H -ЯМР спектрів з їх теоретично DFT розрахованими. Розрахунок 1H -ЯМР спектрів обох можливих форм продуктів було проведено програмним пакетом GAUSSIAN 09 використовуючи метод GIAO B3LYP/6-311+G(2d,p)//6-31G(d,p) у моделі розчинника РСМ (DMSO). Встановлено, що основними відмінностями між розрахованими ЯМР спектрами обох регіоізомерів є відмінність зсувів сигналів

протонів Н⁶, Н⁷, Н⁸ бензольного ядра хінону. Така відмінність пояснюється електронним впливом замісника приєднаного по С² чи С³ атому Карбону 1,4-хіноїдної системи. Проведено модифікацію синтезованих молекул ацилювання з утворенням моно- та диацильованих похідних, алкілювання з утворенням виключно продуктів S-алкілювання та циклоконденсації, що було здійснено реакціями циклізації S- та N-заміщених похідних шляхом формування тетрациклічних сполук. Реакцією нуклеофільного заміщення одержано ряд тіосульфатних похідних на основі галогенометильних похідних хінонів і хіноксалінів. Розроблено шлях одержання виключно продуктів S-алкілювання натрієвих солей *n*-аміно(*n*-ацетиламіно)-бензентіосульфокислот. Встановлено особливості перебігу реакції між натрієвими солями *n*-аміно(*n*-ацетиламіно)-бензентіосульфокислот та 2-(3-)хлорометил-1-метил-1*H*-бензо[*f*]індол-4,9-діонами від положення хлорометильного замісника в пірольному ядрі. Досліджено реакцію інтер- та інтрамолекулярного сполучення Бухвальд-Хартвіга та синтезовано 5-заміщені-5*H*-бензо[*b*]карбазол-6,11-діони, взаємодією 2-бromo-3-(2-бromoфеніл)-1,4-нафтохінону та ряду ароматичних амінів.

З метою одержання нових N-вмісних похідних хінонів, хіноксалінів та 1,3,5-триазинів досліджено закономірності перебігу реакції циклоконденсації галогенометильних похідних хінонів і хіноксалінів з рядом ароматичних та гетероциклічних гідразинів. Встановлено, що у випадку взаємодії 2,3-біс(бромометил)-1,4-диметоксиантрацен-9,10-діону з ароматичними гідразинами, на відміну від аналогічної реакції останніх з 2,3-біс(бромометил)хіноксаліном, спостерігається утворення продуктів з новим ендоциклічним подвійним -C=N- зв'язком фталазинового кільця. Ацилюванням, попередньо синтезованих гідразидів, одержано заміщені 2-бензоїл-1,2,3,4-тетрагідронафто[2,3-*g*]фталазин-6,11-діони та 2-бензоїл-1,2,3,4-тетрагідропіридазино[4,5-*b*]-хіноксаліни. Для встановлення просторової будови отриманих атропізомерів проведено їх конформаційний аналіз. Встановлення будови отриманих атропізомерів ґрунтувалося на порівнянні ¹H та ¹³C-ЯМР спектрів отриманих експериментально та розрахованих на Gaussian 09 у моделі PCM.

Дослідження реакції [4+2]-циклоприєднання 1,4-нафтохінону з 2,3-диметилбутадієном дозволило встановити, що окрім раніше описаного продукту 2,3-диметил-1,4,12-тетрагідроантрахінону було виділено нову карбоциклічну систему 2,3-диметил-1,4-дигідроантрахінон, яка містила ендоциклічний подвійний -C=C- зв'язк. Встановлено спрямовуючий вплив замісника у 5-му положенні 1,4-нафтохінону на регіоселективність проходження реакції [4+2]-циклоприєднання. Експериментально та аналізом значень атомних індексів Фукуї обчислених у пакеті Jaguar з'ясовано, що донорний вплив -OMe і -OCOMe груп у 5-му положенні 1,4-нафтохінону спрямовує атаку нуклеофільного центра дієну по C³ атому Карбону. Наявність у 5-му положенні 1,4-нафтохінону -NH₂, -OH і -NO₂ груп скеровує атаку по C² атому Карбону реагуючого фрагменту молекули 1,4-хінону. Встановлено, що реакція 5-R-1,4-нафтохінонів з 1-ацетокси-1,3-бутадієном, у кожному випадку веде до утворення двох полікарбоциклічних регіоізомерів. Такий перебіг реакції пояснюється електронним впливом відповідних замісників у 5-му положенні 1,4-нафтохінонів та відповідним орієнтуванням несиметричного 1-ацетокси-1,3-бутадієну у перехідному стані. Отримано нові конденсовані поліядерні гетероциклічні похідні взаємодією 5-заміщених 1,4-нафтохінонів з 2-бутеналь-N,N-диметилгідразоном та 1-метил-1H-піридин-2-оном. При дослідженні реакції Дільса-Альдера 2-бутеналь-N,N-диметилгідразону з рядом 5-заміщених 1,4-нафтохінонів було одержано відповідні дигідробензохіноліндіони. У випадку проведення реакції в етанолі при температурі 55-60⁰C у середовищі аргону було зафіксовано утворення продуктів елімінування двох протонів, подальше окиснення яких приводить до отримання похідних 1,4-хінонів з піридиновим кільцем. Для достовірного віднесення виділених продуктів відповідним структурам було проведено порівняння їх ¹H-ЯМР спектрів отриманих експериментально та розрахованих методом GIAO B3LYP/6-311+G(2d,p)//6-31G(d,p) у моделі розчинника PCM (DMSO).

Експериментальним шляхом та аналізом даних DFT розрахунків на рівні B3LYP/6-31G(d,p) було показано, що циклоприєднання біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазену з рядом 1,3-дієнів – 2,3-диметил-1,3-бутадієном, 2-метил-

1,3-бутадієном, 1-ацетокси-1,3-бутадієном та антраценом є полярною реакцією Дільса-Альдера та відбувається за узгодженим асинхронним механізмом. Було встановлено, що використання полярних розчинників для проведення даної реакції, виявилось оптимальним, що пояснюється великою полярністю перехідного стану. У випадку дослідження взаємодії між біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазеном та антраценом було зафіксоване проміжне утворення нестійкого забарвленого п-комплексу з переносом заряду з подальшим утворенням 11,12-триазино-9,10-епідіазаноантрацену. Було вивчено напрямки модифікації отриманих продуктів шляхом нуклеофільного заміщення атомів Хлору. Конформаційний аналіз отриманих продуктів модифікації на DFT рівні показав великий бар'єр обертання 1,3,5-триазинових циклів та їх ножичкових переходів, що говорить про стабільність їх оптичних ізомерів та можливе утворення атропізомерів при наявності різних замісників у триазиновому ядрі. Аналіз даних ЯМР-спектроскопії підтверджує існування утрудненого обертання триазинових циклів розщепленням сигналів медіальних та латеральних замісників триазинових ядер, зумовлене значною магнітною анізотропією ароматичних циклів.

Вперше показано реакційну здатність біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазену як електронодефіцитного дієну у оберненій реакції Дільса-Альдера. При дослідженні реакції біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазену зі стиреном було виділено один з можливих регоізомерів оберненої реакції Дільса-Альдера. При детальному дослідженні механізму реакції на M06-2X/6-31G(d,p) рівні було встановлено, що дана взаємодія відбувається через проміжне утворення термодинамічно нестабільного продукту нормальної реакції Дільса-Альдера з його наступним [3,3]-сігматропним перегрупованням у 6,8-дихлоро-2-(4,6-дихлоро-1,3,5-триазин-2-іл)-4-феніл-3,4-дигідро-2H-[1,3,5]триазино[2,1-c][1,2,4]-триазин. Одержаний ¹H-ЯМР спектр добре узгоджуються з результатами DFT модельовання та термодинамічними даними.

Вперше показано здатність біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазену регіоселективно взаємодіяти з електронозбагаченими кратними зв'язками у ролі дієну в оберненій реакції Дільса-Альдера. Експериментальними та DFT

дослідженнями реакції біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазену з фураном було встановлено, що при низьких температурах реакція відбувається у дві стадії, з початковим утворенням продукту нормальної реакції Дільса-Альдера (2,3-біс(4,6-дихлоро-1,3,5-триазин-2-іл)-7-окса-2,3-діазабіцикло [2.2.1] гепт-5-ену), та його наступним [3,3]-сігматропним перегрупуванням при піднятті температури у термодинамічно стійкий (6a*RS*,9a*SR*)-1,3-дихлоро-6-(4,6-дихлоро-1,3,5-триазин-2-іл)-6a,9a-дигідро-6*H*-фуоро[3,2-*e*][1,3,5]триазино[2,1-*c*][1,2,4] триазин. У випадку реакції біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазену з вініловими похідними утворення продукту оберненої реакції Дільса-Альдера відбувається одностадійно та з утворенням одного регіоізомеру. При дослідженні взаємодії біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазену з вінілетилловим етером та вінілацетатом в обох випадках був одержаний один з можливих регіоізомерів оберненої реакції Дільса-Альдера. Було встановлено, що у випадку вінілетилового етеру отримали продукт атаки -N=N- зв'язку у β-положення вінільного фрагменту, а у випадку вінілацетату атака відбувалася по атому Карбону в α-положенні. Дослідження причин такої регіоселективності шляхом моделювання на M06-2X/6-31G(d,p) рівні проходження реакції показали, що у випадку вінілетилового етеру утворюється термодинамічно та кінетично вигідний продукт, а у випадку вінілацетату напрямок реакції контролюється кінетично, в той час як енергії продуктів практично однакові. Одержані ¹H-ЯМР спектри продуктів добре узгоджуються з GIAO модельованими та з результатами термодинамічних розрахунків.

Встановлено новий напрямок реакції біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазену з циклогексан-1,3-дієном з утворенням продукту лінійної будови (*E*)-6,6'-(1-(гекса-2,5-дієн-1-іл)гідразин-1,2-диіл)біс(2,4-дихлоро-1,3,5-триазину). Це підтверджується даними ¹H та ¹³C ЯМР спектрів та аналізом РХ-МС даних виділеної сполуки, що показав збільшення маси продукту на дві одиниці від маси очікуваних продуктів енової та діє нової реакції. Для встановлення запропонованої гіпотези про участь розчинника у перебігу взаємодії дану реакцію було проведено у дейтерованому хлороформі. Аналіз спектру ¹H-ЯМР продукту, одержаного у CDCl₃, підтверджує участь розчинника у процесі та

опосередковано підтверджує проходження реакції через радикальні інтермедіати, між якими і хлороформом відбувається активний дейтерообмін. Аналіз просторової будови отриманого продукту показав, що завдяки дейтерообміну, що проходить по карболанцюгу молекули (*E*)-6,6'-(1-(гекса-2,5-дієн-1-іл)гідразин-1,2-диіл)біс(2,4-дихлоро-1,3,5-триазину), відбувається зміна конфігурації подвійного зв'язку з *cis* на термодинамічно стабільнішу *транс*.

Досліджено нові перетворення з використанням 1,4-нафтохінонів та їх похідних, у ролі синтетичних еквівалентів електронodefіцитних алкенів, як активних диполярoфілів у реакції [3+2] циклоприєднання. У роботі встановлено, що використання ацетату срібла просторово координує молекулу азометиніліду у перехідному стані, що пояснює отримання виключно продуктів *cis*-приєднання. При аналізі умов перебігу реакції була встановлена наступна закономірність, що при проведенні реакції за класичною методикою відбувається елімінування двох протонів по реагуючому фрагменту 1,4-нафтохінону, а при використанні мікрохвильового випромінювання отримуються дегідровані продукти з двома ендoциклічними подвійними зв'язками у гетерoциклічному фрагменті. При дослідженні взаємодії 5-ОН-1,4-нафтохінону з рядом азометинів вдалось отримати тільки один з можливих регіoізомерів. Розрахунками DFT на M06-2X/6-31G(d,p) рівні було встановлено, що реакція між хелатними комплексами азометинілідів з 5-ОН-1,4-нафтохіноном починається зі зближення найбільш електрофільних і нуклеофільних ділянок молекул. Формування зв'язку у перехідному стані починається між атомом Карбону у C² положенні нафтохінону та Карбону у α-положенні азометиніліду з енергією активації 12,4 ккал/моль, що узгоджується з можливими канонічними формами азометинілідів. Розрахунок ¹H-ЯМР спектрів обох можливих регіoізомерів було проведено програмним пакетом GAUSSIAN 09 використовуючи метод GIAO B3LYP/6-311+G(2d,p)//6-31G(d,p) у моделі розчинника РСМ (CHCl₃). Встановлено, що основними відмінностями між розрахованими ЯМР спектрами обох регіoізомерів є відмінність зсувів сигналів протонів Н⁶, Н⁷, Н⁸ бензольного ядра хінону. Така відмінність пояснюється електронним впливом нуклеофільного центру приєданого по С² чи С³ атому

Карбону 1,4-хіноїдної системи. Порівнянням даних ^1H -ЯМР спектрів та РСА отриманих продуктів з їх DFT розрахованими дозволив віднести структури отриманих продуктів відповідному регіоізомеру та підтвердити запропонований механізм реакції модельований на M06-2X/6-31G(d,p) рівні. Результати РСА досліджень показали, що використаний підхід, який ґрунтувався на порівнянні отриманих ^1H -ЯМР спектрів та DFT розрахованих для одержаних продуктів із використанням програмного пакету GAUSSIAN 09 використовуючи метод GIAO B3LYP/6-311+G(2d,p)//6-31G(d,p) у моделі розчинника PCM (CDCl_3) корелюється з даними рентгеноструктурного аналізу та може бути використаний у випадках потреби віднесення одержаних сполук до відповідних структур.

Проведений скринінг синтезованих сполук методами *in silico* та експериментальними дослідженнями дозволив виділити низку сполук з ряду синтезованих, що можуть бути цікавими для подальших досліджень. За результатами PASS та молекулярного докінгу вибрано шляхи дослідження біологічної активності синтезованих сполук. На основі фармакологічних досліджень виявлено ряд активних речовин з антимікробною, протипухлинною та антитромботичною активностями, а також ряд сполук – інгібіторів ТПКаз. Результати антимікробної активності 240 синтезованих сполук встановили, що тіосульфонатні похідні хіноксалінового ряду проявляють ширший спектр та вищі значення антимікробної активності на штами досліджуваних мікроорганізмів ніж похідні хінонів. Встановлено, що ацильовані та неацильовані тіосульфонатні похідні хінонів та хіноксалінів проявляють відмінні значення активностей, що може свідчити про різний механізм реалізації дії у хіноксалінових та хінонових рядах тіосульфонатів. В ході аналізу отриманих результатів було встановлено, що карбоциклічні похідні 1,4-нафтохінону з ацетильним фрагментом проявляють ширший спектр та вищі значення дії на штами досліджуваних мікроорганізмів ніж неацильовані аналоги. Також було виявлено залежність антимікробної активності від будови у випадку дослідження продуктів на основі 1,3,5-триазину. Було встановлено, що введення аміногрупи у молекулу похідних 1,3,5-триазину веде до втрати протигрибкової активності на відміну від відповідних метоксипохідних 1,3,5-триазину.

Дослідження протипухлинної активності серед синтезованих сполук дозволило виділити сім речовини з вираженою протираковою активністю. Так, амінобензенсульфонотіоатні похідні хінонів проявили цитотоксичну активність, а їх ацильовані похідні виявились ефективними цитостатиками. Докінгові дослідження синтезованих сполук показали високий ступінь їх афінитету до активної зони BCR-ABL тирозинкінази, що свідчить про ймовірний механізм реалізації протиракової активності. Для підтвердження результатів *in silico* досліджень проведені біохімічні дослідження дії синтезованих сполук на мембранозв'язуючу та цитозольну фракції тирозинкіназ. Показано, що досліджувані сполуки є потенційними інгібіторами нерцепторних ТПКаз, що в загальному корелюється з результатами докінгових досліджень та дозволяє передбачити можливий механізм дії на ракові клітини Jurkat лейкемічних Т-лімфоцитів.

Дослідження антитромботичної активності серед тіосульфонатних похідних хінонів показали, що найвище значення інгібуючої активності щодо агрегації тромбоцитів має S-[(1,4-диметокси-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-іл)метил]-4-амінобензенсульфонотіоат, ступінь інгібування пропорційна до його концентрації. Встановлено, що наявність вільної аміногрупи в фрагменті тіосульфонату досліджуваних хінонів забезпечує вищі значення антитромбоцитарної активності.

Ключові слова: 1,4-нафтохінони, біфункціональні нуклеофіли, хіноксаліни, тіосульфонати, карбо- та гетероциклічні похідні хінонів, 1,3,5-триазин, біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазен, антрацен, фуран, стирен, амінокислоти, азометиніліди, нуклеофільне заміщення, циклоконденсація, 1,3-диполярне, [3+2]-циклоприєднання, [4+2]-циклоприєднання, полярна реакція Дільса-Альдера регіоселективність, індекси Фукуї, DFT-розрахунки, віртуальний скринінг, біологічна активність.

SUMMARY

Polovkovych S.V. Design of condensed heterocyclic systems based on 1,4-quinones, quinoxalines and 1,3,5-triazines. – On the right of manuscript.

Dissertation for doctor of chemistry degree in speciality 02.00.03 – «Organic chemistry» (102 – Chemistry). – Lviv Polytechnic National University, Ministry of Education and Science of Ukraine, Lviv, 2019.

The dissertation is devoted to the development and investigation of new directions in the use of reactions of nucleophilic substitution, cyclocondensation and cycloaddition for the design of new nitrogen-, oxygen- and sulfur-containing heterocycles based on quinone, quinoxaline and 1,3,5-triazine derivatives with their subsequent modification.

Impact of synthesis conditions on the attack route of N- or S-nucleophilic centers of molecules of bifunctional nucleophiles of 4-amino-5-(methylfuranyl)-2,4-dihydro-[1,2,4]triazole-3-thiones was studied. The highest yield of N-nucleophilic substitution product was obtained using K_2CO_3 in ethanol at 40°C for 4 h, while the highest yield of S-nucleophilic substitution product was obtained using Et_3N in toluene at 80°C for 4 h. The little-known features of influence of electronic character of substituent in the 5th position of the 2,3-dichloro-1,4-naphthoquinone molecule on the regioselectivity of nucleophilic substitution reaction were studied experimentally and using quantum-chemical calculations. Calculation of atomic Fukui indices of reactive atoms using software Jaguar by the DFT B3LYP/6-31G(d,p) method in the solvent PBF (ethanol) model allowed us to predict the regioselectivity of nucleophilic substitution reaction for the tested compounds, whereas comparison of index values of reactive atoms C_2 and C_3 showed that tested reactive center had mostly electrophilic properties. To classify synthesized compounds in accordance with structure of possible regioisomers, an algorithm was developed. The algorithm is based on the comparison of experimentally measured 1H -NMR spectra with theoretically calculated DFT spectra for both possible forms of obtained products using GAUSSIAN 09 GIAO B3LYP/6-311+G(2d,p)//6-31G(d,p) method in PCM (DMSO) model. It was found that the basic difference between the calculated NMR spectra for both regioisomers was change of shift of signals of protons H^6 , H^7 , H^8 of aromatic ring of quinoid

fragment that may be explained by the effect of substituent attached to the C₂ or C₃ position. The structure modification of synthesized molecules based on the 2,3-dichloro-1,4-naphthoquinone derivatives was carried out by acylation with the formation of mono- or diacylated derivatives, by alkylation with the formation of only products of S-alkylation, and by cyclocondensation due to cyclization of S- and N-substituted derivatives and formation of tetracyclic compounds. A variety of thiosulfonate derivatives based on halogenmethyl derivatives of quinoides and quinoxalines were obtained by the reaction of nucleophilic substitution. Optimal conditions for S-alkylation of sodium salts of *n*-amino(*n*-acetylamino)-benzenthiosulfoacids were developed. The dependence of behavior and time of reaction between sodium salts of *n*-amino(*n*-acetylamino)-benzenthiosulfoacids and 2-(3-)chloromethyl-1-methyl-1*H*-benz[*f*]indole-4,9-diones on the position of chloromethyl substituent in the pyrrole ring was determined. The inter- and intramolecular Buchwald-Hartwig cross coupling reaction was tested and 5-substituted-5*H*-benzo[*b*]carbazole-6,11-diones were synthesized by the reaction between 2-brom-3-(2-bromophenyl)-1,4,-naphthoquinone and aromatic amines. The conditions of nucleophilic substitution and cyclocondensation were optimized in accordance with the aromatic substituent character.

Cyclocondensation reaction for obtaining N-containing derivatives of quinones and quinoxalines with a number of aromatic and heterocyclic hydrazines was studied. It was revealed that products with new endocyclic double bonds were formed in the reaction of 2,3-bis(bromomethyl)-1,4-dimethoxyanthracen-9,10-dione and aromatic hydrazines, but these products were not formed in the reaction with 2,3-bis(bromomethyl)quinoxaline. 2-benzoyl-3-substituted-1,2,3,4-tetrahydronaphtho[2,3-*g*]phthalazine-6,11-diones and 2-benzoyl-3-substituted-1,2,3,4-tetrahydropyridazino[4,5-*b*]-quinoxalines were obtained by acylation of previously synthesized hydrazides. Conformation analysis was performed to identify spatial structure of the obtained atropisomers by comparing ¹H and ¹³C-NMR spectra recorded experimentally and calculated using PCM model in Gaussian 09.

Besides the previously described 2,3-dimethyl-1,4,12-tetrahydroanthraquinone product, a carbocyclic system with a new endocyclic double bond – 2,3-dimethyl-1,4-

hydroanthraquinone was detected and isolated as a result of [4+2]-cycloaddition reaction of 1,4-naphthoquinone and 2,3-dimethylbutadiene. The directional influence of a substituent in the aromatic ring of quinone on the regioselectivity of the [4+2]-cycloaddition reaction was determined. Having tested experimentally and analyzed quantum-chemical calculations of atomic Fukui indices using Jaguar software at the B3LYP/6-31G(d,p) level in PBF model (ethanol), it was found that donor effect of -OMe and -OCOMe groups in the 5th position of 5-R-1,4-naphthoquinone directed the attack of nucleophilic center of diene into the 3rd position, whereas -NH₂, -OH and -NO₂ groups – into the 2nd position of reactive of 1,4-quinone molecule. A new approach to carry out the reaction of 5-R-1,4-naphthoquinones with 1-acetoxy-1,3-butadiene leading to the formation of two polycarbocyclic regioisomers in each case was developed. Such reaction pathway may be explained by the electronic effect of substituents in the 5th position of 1,4-naphthoquinones and the orientation of unsymmetrical 1-acetoxy-1,3-butadiene. The cycloaddition reaction behavior was studied and new condensed polynuclear heterocyclic derivatives based on 5-substituted 1,4-naphthoquinones from the reaction with 2-butenal-N,N-dimethylhydrazone and 1-methyl-1H-pyridine-2-one were obtained. It was found that Diels-Alder reaction of 2-butenal-N,N-dimethylhydrazone and 5-substituted 1,4-naphthoquinones in different conditions in both cases resulted in the formation of dihydrobenzoquinolinedione derivatives. The products of two protons elimination, the following oxidation of which resulted in the formation of 1,4-quinones with pyridine cycle, were also detected. To classify the obtained compounds, DFT calculations of ¹H-NMR spectra of both possible forms of products were performed using GAUSSIAN 09, GIAO B3LYP/6-311+G(2d,p)//6-31G(d,p) method in PCM (DMSO) model. ¹H-spectra measured experimentally and calculated in accordance with the proposed algorithm were compared.

Having tested experimentally and analyzed quantum-chemical DFT calculations at the B3LYP/6-31G(d,p) level, it was shown that cycloaddition between azo-bis-2,4-dichloro-1,3,5-triazine and a variety of 1,3-dienes, such as 2,3-dimethyl-1,4-butadiene, 2-methyl-1,4-butadiene, 1-acetoxybutadiene, and anthracene, is a polar Diels-Alder reaction, which underwent through concerted asynchronous mechanism.

High polarity of the transition state was consistent with significant effect of solvent on the reaction rate. Reaction between azo-bis-2,4-dichloro-1,3,5-triazine and anthracene gave an intermediate product of coloured charge-transfer p-complex. Conformation analysis of chemical modification products of the direct Diels-Alder reaction at the DFT level showed a large barrier to rotation of 1,3,5-triazine cycles and their twisting transitions, that suggested the stability of their optical isomers and possible formation of atropisomers in the presence of different substituents in the triazine ring. The analysis of NMR-spectroscopy data confirmed presence of restricted rotation of triazines by splitting signals of medial and lateral substituents in the triazine rings.

In the result of the reaction between azo-bis-2,4-dichloro-1,3,5-triazine and styrene, one of the possible regioisomers of the inverse Diels-Alder reaction was detected and its structure was determined. Having thoroughly studied the reaction mechanism at the M06-2X/6-31G(d,p) level, it was discovered that the interaction went through the formation of intermediate thermodynamically unstable product of a normal Diels-Alder reaction with its further [3,3]-sigmatropic rearrangement into the 6,8-dichloro-2-(4,6-dichloro-1,3,5-triazine-2-yl)-4-phenyl-3,4-dihydro-2H-[1,3,5]-triazino[2,1-c][1,2,3]triazine. The obtained ¹H-NMR spectra complied with the DFT-modeled spectra and thermodynamic data. New transformations demonstrating the ability of azo-bis-2,4-dichloro-1,3,5-triazine to interact regioselectively with electron-enriched unsaturated compounds in the inversed Diels-Alder reaction as a diene were proposed. Having analyzed experimentally and using DFT investigations of the reaction with furan, it was revealed that the reaction went in two steps: firstly a product of the normal Diels-Alder reaction was formed, and then, the product was subjected to [3,3]-sigmatropic rearrangement into a formal product of the inversed Diels-Alder reaction. In the case of vinyl ethers, formation of the product of the inversed Diels-Alder reaction occurred regioselectively and in a one-step. Reaction of azo-bis-2,4-dichloro-1,3,5-triazine with vinyl ester or vinyl acetate resulted in formation of one of the regioisomers of the inversed Diels-Alder reaction. However, the reaction with vinyl ester gave product of azo attack in β -position of vinyl

fragment, whereas in the reaction with vinyl acetate the carbon atom in the α -position was attacked.

Investigations into the origin of such a regioselectivity by simulating the reaction with forming two possible cycloaddition isomers at the M06-2X/6-31G(d,p) level showed that the reaction with a vinyl ethyl ester resulted in thermodynamically and kinetically advantageous product, while in the case of vinyl acetate the reaction was kinetically controlled. It should be noted that the energy level of the yield products was virtually the same. The obtained $^1\text{H-NMR}$ spectra of the products were consistent with the GIAO simulated ones and the results of thermodynamic calculations.

A new pathway of the reaction of azo-bis-2,4-dichloro-1,3,5-triazine and cyclohexadiene resulted in forming the product with linear structure was determined. The structure of the compound was confirmed by the $^1\text{H-NMR}$ and LC-MS data. It was found that molecular mass of the isolated product was higher in two units than mass of the expected products. To determine the proposed system of double bonds and to confirm the hypothesis about solvent participation in the reaction pathway, the reaction was conducted in deuterated chloroform. The $^1\text{H-NMR}$ analysis confirmed the solvent participation in the process and indirectly confirmed the reaction path through the radical intermediates, which took part in the active deuterium exchange with the chloroform. The analysis of steric structure of the obtained product showed that the configuration of the double bond from *cys* was changed into the thermodynamically more stable *trans*, because the deuterium exchange occurred precisely in this part of the molecule.

New transformations with the use of 1,4-naphthoquinones and their derivatives as the synthetic equivalents of electron-deficient alkenes activated by dipolarophile in the reaction of [3+2]-cycloaddition were studied. It was discovered that use of silver acetate catalyst strictly spatially coordinated the molecule of azomethynilide in the transition state, that explained the obtaining only the products of *cys*-addition. Having analyzed the reaction conditions, the following consistent pattern was revealed: if the reaction was conducted by the classic technique, cyclic products of annealing of two protons in the quinoid fragment would be mainly formed, but if the microwave

radiation was applied in the reaction, the dehydrated products with two endocyclic double bonds in the heterocyclic fragment would be obtained with higher yield.

Having studied the interaction 5-OH-1,4-naphthoquinones with the azomethynilides, a product in the form of one of the possible regioisomers was isolated. DFT calculations showed that reaction between the chelate complexes of azomethynilides began from the convergence of the most electrophilic and nucleophilic regions of molecules azomethynilides and 5-OH-1,4-naphthoquinones. Due to the forming of polar transition state, the endo-closing of pyrrole ring with formation of the products occurred. The above-mentioned mechanism of a regioselective path of nucleophilic attack on the C² of quinoid fragment was confirmed by the comparison of ¹H-NMR and DFT data for possible forms of the obtained products with the RSA data. The analysis proved that in such conditions the attack of activated azomethynilide by the nucleophilic center passed only on the C-2 carbon atom of the quinoid due to its higher reactivity. The RSA data showed that the applied approach based on the comparison of obtained ¹H-NMR spectra and DFT calculated spectra for possible forms of the isolated products using software GAUSSIAN 09 by method of GIAO B3LYP/6-311+G(2d,p)//6-31G(d,p) in the PCM (CDCl₃) solvent correlated with the data of roentgen structural analysis and it can be used to study the structure of the obtained products.

In silico and experimental screening of the synthesized compounds allowed us to isolate the variety classes of compounds that could be interesting for the further investigations. Based on the results of PASS and molecular docking, models for predicting the biological activity of the tested compounds were identified. In virtue of pharmacological studies, a variety of active substances with antimicrobial, antitumor and antithrombotic activities, tyrosine kinase inhibitors were determined. Testing of antimicrobial activity of 240 synthesized compounds showed that thiosulfonate derivatives of quinoxalines exhibited broader spectrum and higher level of antimicrobial activity than quinone derivatives. It was also found that acylated and non-acylated thiosulfonate derivatives of quinones and quinoxalines had completely different values of activity that may be associated with different mechanism of action. The analysis also revealed that carbocyclic derivatives of 1,4-naphthoquinone with

acetyl fragment possessed a broader spectrum and higher values of action against the tested microorganisms as compared to non-acylated ones. It was discovered that introduction of amino groups led to the loss of antifungal activity in contrast to the corresponding oxyderivatives. It can be supposed that not only amino- or oxy fragment, but the whole structure of the molecule have the influence on the antifungal activity. This also may indicate a different mechanism of action of triazine derivatives.

In the results of antitumor testing of synthesized compounds, 6 substances with pronounced anticancer activity were determined. Aminobenzensulfonothioate derivatives of quinones were found to have cytotoxic activity, while their acylated derivatives were proven to be effective cytostatic compounds. Docking studies showed that the synthesized compounds had a high affinity for the active zone of BCR-ABL tyrosine kinase, suggesting a possible mechanism for their anticancer activity. Biochemical studies of the action of synthesized compounds on the membrane-bound and cytosolic fractions of tyrosine kinases were carried out to confirm the results of *in silico* tests. It was found that tested compounds were potential inhibitors of non-receptor tyrosine kinase that, in general, was correlated with the results of docking studies and allowed predicting the possible mechanism of action on Jurkat T lymphocyte leukemia cells.

Investigation of antithrombotic activity of five selected thiosulfonate derivatives of quinones showed that S-[(1,4-dimethoxy-9,10-dioxo-9,10-dihydroanthracen-2-yl)methyl]-4-aminobenzensulfonothioat provided the highest level of platelet aggregation inhibition, and its inhibition value was proportional to the concentration. It was also determined that free amino groups in the thiosulfonate fragment of tested quinones increased the antithrombotic activity.

Keywords: 1,4-naphthoquinones, bifunctional nucleophiles, quinoxalines, thiosulfonates, carbo- and heterocyclic quinone derivatives, 1,3,5-triazine, azo-bis-2,4-dichloro-1,3,5-triazine, anthracene, furan, stiren, amino acids, azomethynilides, nucleophilic substitution, cyclocondensation, 1,3-dipolar-cycloaddition, [3+2]-cycloaddition, [4+2]-cycloaddition, Diels-Alder reaction, regioselectivity, Fukui indices, DFT calculations, virtual screening, biological activity.

Список публікацій здобувача

Статті

1. Реакція Дільса-Альдера у синтезі нових гетероциклічних похідних 1,4-хіноїдних сполук / Ю. Думанська, І. Щекун, Ю. Шах, А. Кудрінецька, В. Сингаєвський, Б. Литвин, А. Кархут, С. Половкович, І. Губицька, Л. Болібрух // Вісник Національного університету "Львівська політехніка". Хімія, технологія речовин та їх застосування.- 2012.- № 726. С. 123-130.
2. Синтез нових полігетероциклічних похідних 1,4-хінонів як потенційних протиракових препаратів / Ю.І. Шах, А.В. Кудрінецька, Ю.А. Думанська, Б.Я. Литвин, О.І. Ковальчук, Х.Б. Болібрух, А.І. Кархут, Р.Т. Конечна, С.В. Половкович, В.П. Новіков // Ученые записки Таврического национального университета имени В. И. Вернадського. Научный журнал. Серия: Биология, химия.-2013.-Том 26.-№4.-414-427.
3. Синтез аналогів природних шиконінів та їх антимікробна активність / Р.Б. Винницька, Р.Т. Конечна, А.С. Крвавич, Н.Є. Стадницька, Л.Р. Журахівська, Н.Г. Марінцова, С.В. Половкович, В.П. Новіков // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.-2013.-16 № 1 (11).-С. 42-45.
4. Дослідження взаємодії похідних 5-R-1,4-нафтохінону з 2,3-диметилбутадієном та прогнозування біологічної активності продуктів реакції методом 2D-QSAR аналізу / Ю. Думанська, О. Маршалок, І. Щекун, Ю. Шах, А. Кудрінецька, Х. Болібрух, А. Кархут, С. Половкович, В. Огурцов, В. Новіков // Вісник Національного університету "Львівська політехніка". Хімія, технологія речовин та їх застосування.- 2014.- № 787. С. 192-199.
5. Синтез нових трициклічних гетероциклічних систем на основі 1,4-нафтохінонів та азометинів α -амінокислот/ Ю.А. Думанська, А.В. Кудрінецька, Х.Б. Болібрух, Ю.І. Шах, М.С. Слесарчук, І.А. Паранчук, А.І. Кархут, С.В. Половкович // Вісник Національного університету "Львівська політехніка". Хімія, технологія речовин та їх застосування. -2014.- № 787. С. 199-212.
6. Синтез нових аліциклічних похідних 1,4-хінонів / О. Ковальчук, Н. Марінцова, Л. Журахівська, Л. Болібрух, С. Половкович, І. Струбіцький, В. Новіков // Вісник Національного університету "Львівська політехніка". Хімія, технологія речовин та їх застосування.-2014.-№ 787.-С. 199-212.

7. Пошук інгібіторів тирозинових протеїназ серед похідних хінонів та хіноксалінів // М. Кузнецова, Т. Галенова, О. Савчук, Х. Болібрух, С. Половкович / Вісник Київського Національного Університету імені Тараса Шевченка. Біологія - 2014.-№2(67) - С.76-80.
8. Вплив нового тіосульфонатного похідного хінону на АДФ-індуковану агрегацію тромбоцитів /Т. Галенова, Х. Болібрух, С. Половкович, В. Новіков// Вісник Київського Національного Університету імені Тараса Шевченка. Біологія -2014.-№3(68) - С.36-40.
9. Половкович С. 1,4-Нафтохінони в реакціях [3+2] і [4+2]-циклоприєднання та QSAR-прогнозування біологічної активності / С. Половкович // Наукові записки Тернопільського національного педагогічного університету ім. Володимира Гнатюка. Серія: хімія.-2014.-№ 21.-6-18.
10. Регіоселективність реакції нуклеофільного заміщення між 5-заміщеними 1,4-нафтохінонами та амініотріазолами / Ю. Шах, А. Кархут, Х. Болібрух, С. Половкович // Вісник Національного університету "Львівська політехніка". Хімія, технологія речовин та їх застосування.-2015 - № 812.-С. 210-217.
11. Синтез та хімічні перетворення сульфанілгідразинів на основі 1,3,5-триазину / М. Слесарчук, А. Кархут, Х. Болібрух, А. Кудриницька, В. Сингаєвський, С. Половкович // Вісник Національного університету "Львівська політехніка". Хімія, технологія речовин та їх застосування.-2016.-№ 841.-С. 233-240.
12. Експериментальні та DFT дослідження взаємодії біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазен у зі стиролом / А.І. Кархут, Х. Б. Болібрух, І.І. Губицька, В.Т. Самборський, С.В. Половкович // Вісник Національного університету "Львівська політехніка". Хімія, технологія речовин та їх застосування.-2017.-№ 868.-С. 153-159.
13. Оптимізація та синтез фосфо- та амінокислотних похідних на основі 4,6,4',6'-тетрахлоро-гідразо-біс-1,3,5-триазину / М.С. Слесарчук, А.І. Кархут, В.О. Сингаєвський, Л.Д. Болібрух, С.В. Половкович, В.П. Новіков // Вісник Національного університету "Львівська політехніка". Хімія, технологія речовин та їх застосування.-2017.-№ 868.-С. 251-255.

14. Реакція [3+2] циклоприєднання у синтезі нових похідних 1,4-нафтохінону / В. Сингаєвський, М. Слесарчук, А. Кудрінецька, Х. Болібрух, С. Половкович // Вісник Національного університету “Львівська політехніка”. Серія : Хімія, технологія речовин та їх застосування.-2018.-№ 886.-С. 146-158.
15. Дослідження регіоселективності циклоприєднання біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазен у з вінільними похідними / А.І. Кархут, В.Т. Самборський, Х.Б. Болібрух, С.В. Половкович, В.П. Новіков // Вісник Національного університету “Львівська політехніка”. Серія : Хімія, технологія речовин та їх застосування.-2018.-№ 886.-С. 128-136.
16. Synthesis of new thiosulfonate derivatives with quinone and quinoxaline fragments / Kh. Bolibruxh, N. Monka, S. Polovkovych, V. Lubenets, V. Novikov, O. Khoumeri, T. Terme, P. Vanelle, O. Solovyov // Chemical Technology.-2013. -Vol. 63.-P. 14-20.
17. Influence of substituents 5-substituted 1,4-naphthoquinones on regioselectivity Diels-Alder reaction / Yu. Dumanska, Yu. Shakh, R. Konechna, M. Kurka, O. Kovalchuk, A. Karkhut, S. Polovkovych, V. Novikov // Journal of Chemical and Pharmaceutical Research.- 2015.- 7(8).-P. 697-702.
18. Synthesis of New Fused Tricyclic Quinoid Systems and Studying of Their Biological Activity *In-Silico* / Yu. Dumanska, Yu. Shakh, A. Kudrinetska, Kh. Bolibruxh, A. Karkhut, B. Lytvyn, O. Kovalchuk, O. Marshalok, M. Platonov, S. Polovkovych, V. Novikov // Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences.-2013.-Vol. 4.-№ 4.-P. 1471-1479.
19. Synthetic approaches in obtaining novel biologically active quinones / S. Polovkovych, G. Zagoriy, O. Bondarchuk, R. Vynnytska, Yu. Shakh, Kh. Bolibruxh, A. Karkhut, O. Kovalchuk, M. Ponomarenko, A. Komar, V. Novikov // Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences.-2013. -Vol. 4.-№ 2.-P. 128-144.
20. Synthesis of New Schiff Bases and Polycyclic Fused Thiopyranothiazoles Containing 4, 6-Dichloro-1, 3, 5-Triazine Moiety / S.V. Polovkovych, A.I. Karkhut, N.G. Marintsova, R.B. Lesyk, B.S. Zimenkovsky V.P. Novikov / Journal of Heterocyclic Chemistry.-2013. 50(6).-P. 1419-1424.

21. Synthesis and conformational analysis of [3-(6-chloropyridazin-3-yl)-3,4-dihydropyridazino[4,5-b]quinoxalin-2-yl](phenyl)methanone / A. Karkhut, K. Bolibrukh, S. Polovkovych, O. Khoumeri, O. Solovyov, T. Terme, P. Vanelle, V. Novikov // *Химия гетероциклических соединений*.-2014.-№ 3.-С. 453-458.
22. Novel Synthesis of 5-Substituted 5H-Benzo[b]carbazole-6,11-diones via Double Buchwald-Hartwig Reaction / K. Bolibrukh, O. Khoumeri, S. Polovkovych, V. Novikov, T. Terme, P. Vanelle, // *Synlett*.-2014.-10, 25(19).-P. 2765-2768.
23. Synthesis and Anti-Platelet Activity of Thiosulfonate Derivatives Containing a Quinone Moiety / K. Bolibrukh, S. Polovkovych, O. Khoumeri, T. Halenova, I. Nikolaeva, O. Savchuk, T. Terme, P. Vanelle, V. Lubenets, V. Novikov, // *Sci Pharm*.-2015.-83.-P. 221-231.
24. Chemical Reaction of 5-Substituted 1,4-Naphthoquinones with Crotonaldehyde-N,N-Dimethylhydrazone and Investigation of Derived Compounds Antimicrobial Activity / S. Polovkovych, Yu. Dumanska, V. Syngaevsky, Y. Shakh, R. Konechna, O. Marshalok, O. Vashchenko, O. Kovalchuk, A. Karkhut, V. Novikov // *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*.-2016.-Vol. 7.- № 3.- P. 2125-2134.
25. Application of the 2(5H)furanone motif in the synthesis of new thiopyrano[2,3-d]thiazoles via the hetero-Diels-Alder reaction and related tandem processes / A. Lozynskiy, B. Zimenkovsky, A. Karkhut, S. Polovkovych, A. K Gzella, R. Lesyk // *Tetrahedron Letters*.-2016.-Volume 57, Issue 30.-P. 3318-3321.
26. Synthesis and antimicrobial activity of 1,4-naphthoquinones derivatives with [1,2,4]-triazole-3-thione substitution / Y. Shakh, I. Romanenko, M. Slesarchuk, V. Syngaevsky, O. Kovalchuk, K. Bolibrukh, A. Karkhut, L. Bolibrukh, I. Gubyska, O. Komarovska-Porokhnyavets, S. Polovkovych, V. Novikov // *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*.-2017.-Volume 79, Issue 4.- P. 650-654.
27. Polovkovych S. Experimental and DFT Study of Azo-bis-Cyanuric Chloride Polar Diels-Alder Reaction with a Number of Dienes. Ways of Further Modification of the Obtained Products / A. Karkhut, S. Polovkovych, V. Novikov // *Chemistry and Chemical Technology*.-2018.-Volume 12, Issue 1.-P. 18-23.
28. DFT study of charge transfer assisted Diels-Alder reaction of azo-bis-2,4-dichloro-1,3,5-triazine and anthracene / A.I. Karkhut, S.V. Polovkovych, M.S. Kurka,

L.R. Zhurakhivska, V.P. Novikov // *Voprosy Khimii i Khimicheskoi Tekhnologii*.- 2018.- Issue 2.- P. 24-29.

29. Interaction of 5-Substituted 1,4-Naphthoquinones and Amino Thiotriazoles: Reaction Ways and Regioselectivity / Yu. Shakh, M. Slesarchuk, V. Syngaevsky, Kh. Bolibruxh, A. Karkhut, S. Polovkovych, L. Shevchuk, V. Novikov // *Chemistry and Chemical Technology Volume*. -2018.-Volume 12, Issue 2.- P. 167-175.

Патенти України

30. Патент 65700 UA, МПК (2011.01) C07D 519/00, A61K 31/429 (2006.01), A61K 31/535, C07B 43/00, A61P 35/00 (2006.01), A61K 31/382 (2006.01) «Спосіб одержання нових гетероциклічних похідних тіопіранотіазолу, що виявляють протиракову активність» / Половкович С. В., Марінцова Н.Г., Кархут А. І., Бондарчук О. П., Атаманюк В. В., Лесик Р.Б., Зіменковський Б. С., Новіков В. П.; заявник Національний університет «Львівська політехніка», Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького. - № u201106768; заявл. 30.05.2011; опубл. 12.12.2011; бюл. № 23, 2011.

31. Патент 74254 UA, МПК (2012.01) C07H 15/00, A61P 31/00, C07H 13/00 «9-О-(2-ацетамідо-3,4,6-три-О-ацетил-2-дезоксi- α -D-глюкопіранозил)-антрацен-1,4-діон та 9,10-ди-О-(2-ацетамі-до-3,4,6-три-О-аце-тил-2-дезоксi- α -D-глюкопіранозил)-антрацен-1,4-діон, що проявляють протимікробну активність» / Бондарчук О. П., Винницька Р. Б., Половкович С. В., Кархут А. І., Марінцова Н. Г., Новіков В. П.; заявник Національний університет «Львівська політехніка», - № u201203333; заявл. 20.03.2012; опубл. 25.10.2012; бюл. № 20, 2012.

32. Патент 107280 UA, МПК (2016.01) A61P 7/02 (2016.01), C07C 303/00, C07C 50/00, C07B 45/00, A61K 31/558 (2016.01) «Спосіб одержання тіосульфонатного похідного антрахінону з антитромботичною активністю» / Болібрух Х. Б., Половкович С. В., Лубенець В. І., Новіков В. П., Галенова Т. І., Савчук О. М., Остапченко Л. І. заявник Національний університет «Львівська політехніка», - № u201512648; заявл. 21.12.2015; опубл. 25.05.2016; бюл. № 10, 2016.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	30
ВСТУП.....	31
ОСОБЛИВОСТІ СИНТЕЗУ ТА ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ S,N-ВМІСНИХ ГЕТЕРОЦИКЛІВ НА ОСНОВІ НАФТАЛІН-1,4-ДІОНІВ, ХІНОКСАЛІНІВ ТА 1,3,5,-ТРИАЗИНІВ.....	41
1.1. Синтез хіноксалінів, нафталін-1,4-діонів та їх галогенпохідних	41
1.2. Основні підходи одержання нових S,N-вмісних гетероциклів на основі галогенпохідних 1,4-хіноксалінів та хінонів	46
1.3. Синтез конденсованих поліциклічних S,N-вмісних гетероциклів на основі 2,3-дихлоронафталін-1,4-діону.....	54
1.4. Взаємодія 5-заміщених-2,3-дихлоронафталін-1,4-діонів та амініотіотриазолів	58
1.5. Використання квантово-хімічних розрахунків у дослідженні реакційної здатності 5-R-2,3-дихлоронафталін-1,4-діонів	59
1.6. Синтез нових екзофункціоналізованих поліциклічних S,N-вмісних гетероциклів на основі 5-R-2,3-дихлоронафталін-1,4-діонів.....	65
1.7. Модифікація поліциклічних S,N-вмісних гетероциклів на основі нафталін-1,4-діону.....	72
1.7.1. Алкілювання конденсованих поліциклічних S,N-вмісних гетероциклів нафталін-1,4-діону.....	72
1.7.2. Синтез натрієвих солей 4-(3-хлоро-1,4-діоксо-нафтален-2-іл аміно)-5-метилфураніл-4Н-[1,2,4] триазолілсульфаніл оцтових кислот.....	76
1.7.3. Ацилювання конденсованих поліциклічних S,N-вмісних гетероциклів на основі нафталін-1,4-діону.....	77
1.8. Синтез нових четвертинних амонієвих солей 2,3-дихлоронафталін-1,4-діону	79
1.9. Синтез похідних хінонів, хіноксалінів та 1,3,5-триазинів з тіосульфатним фрагментом.....	80
1.9.1. Синтез тіосульфоестерів на основі хінонів і	82

<i>хіноксалінів</i>	
1.9.2. <i>Синтез та хімічні перетворення сульфанілгідразинів на основі 1,3,5-триазину</i>	93
РОЗДІЛ 2. ДОСЛІДЖЕННЯ РЕАКЦІЇ ЦИКЛОКОНДЕНСАЦІЇ У СИНТЕЗІ НОВИХ ПОЛІЦИКЛІЧНИХ ГЕТЕРОПОХІДНИХ НА ОСНОВІ ХІНОНІВ, ХІНОКСАЛІНІВ ТА 1,3,5-ТРИАЗИНІВ	97
2.1. Реакції циклізації S,N-нуклеофілів з похідними 1,4-хінонів та хіноксалінів.....	97
2.2. Циклізація поліциклічних S,N-вмісних похідних нафталін-1,4-діону	101
2.3. Синтез нових тетрациклічних гетеропохідних 2,3-дибромо-нафталін-1,4-діону	105
2.3.1. <i>Одержання 2-бромо-3-(2-бромофеніл)-1,4-нафтохінону реакцією Судзукі-Міяура</i>	106
2.3.2. <i>Одержання нових 5-заміщених-5H-бензо[b]карбазол-6,11-діонів реакцією Бухвальда-Хартвіга</i>	107
2.4. Дослідження реакції циклоконденсації у синтезі нових піридазиновмісних похідних хінонів та хіноксалінів.....	110
2.4.1. <i>Синтез нових похідних 1,2,3,4-тетрагідронафто[2,3-g]фталазину</i>	111
2.4.2. <i>Модифікація похідних нафто[2,3-g]фталазину</i>	114
2.4.3. <i>Отримання похідних 1,2,3,4-тетрагідропіридазино[4,5-b]хіноксаліну</i>	116
2.4.4. <i>Модифікація похідних піридазино[4,5-b]-хіноксаліну</i>	118
2.4.5. <i>Дослідження реакції циклоконденсації у синтезі нових піридазиновмісних похідних хінонів та хіноксалінів з триазиновими фрагментами</i>	120
2.5. Конформаційний аналіз N'-заміщених-бензогідразидів антрахінону та хіноксаліну.....	126
2.5.1. <i>Дослідження структури атропізомерів (3-(6-хлоропіридазин-3-іл)-3,4-дигідропіридазино[4,5-b] хіноксалін-2(1H)-іл)(феніл)метанону</i>	126

2.5.2. Дослідження структури атропізомерів 2-бензоїл-3-(4-хлорофтала-зин-1-іл)-5,12-диметокси-1,2,3,4-тетрагідронафто[2,3 g]фталазин-6,11-діону.....	133
РЕАКЦІЯ ЦИКЛОПРИЄДНАННЯ У СИНТЕЗІ ПОЛЦИКЛІЧНИХ ПОХІДНИХ 5-R-НАФТАЛІН-1,4-ДІОНОНУ ТА 1,3,5-ТРИАЗИНУ.....	142
3.1. Реакції циклоприєднання у синтезі гетероциклічних систем.....	142
3.2 Періциклічні реакції [4+2]- і [3+2]- циклоприєднання. Синтетичний потенціал і механізм реакцій.....	143
3.3. Реакції циклоприєднання Дільса-Альдера до похідних 5-R-1,4-нафтохінону. Синтез карбоциклічних похідних 5-R-нафталін-1,4-діону....	156
3.4. Розрахункові методи у оцінці регіоспецифічності реакції циклоприєднання. Індеси глобальної електрофільності ω та нуклеофільності N та індеси реакційної здатності Фукуї	162
3.4.1. Розрахунок індесів глобальної електрофільності ω та нуклеофільності N та їх роль для оцінки реакційної здатності у реакції Дільса-Альдера.....	164
3.4.2. Розрахунок індесів Фукуї у прогнозування перебігу реакції Дільса-Альдера для похідних нафталін-1,4-діону	166
3.5. Синтез трикарбоциклічних похідних взаємодією 5 заміщених нафталін-1,4-діонів з 1-ацетоксибута-1,3-дієном	167
3.6. Взаємодія 5 заміщених нафталін-1,4-діонів з 2-(2-бутен-1-іліден)-1,1-диметилгіdraзином	175
3.7. Дослідження взаємодії 5-R-нафталін-1,4-діонів із 1-метил-1 <i>H</i> -піридин-2-оном	182
3.8. DFT-Дослідження біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазену та полярних реакцій циклоприєднання Дільса-Альдера з його участю.....	185
3.9. Дослідження реакційної здатності біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазену з розчинниками.....	187
3.10. Експериментальні та DFT-дослідження реакції циклоприєднання Дільса-Альдера біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазену з лінійними карбодієнами.....	190
3.11. Аналіз спектрів ЯМР та конфірмаційний аналіз отриманих	200

продуктів.....	
3.12. Дослідження реакції Дільса-Альдера біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазену з циклічними карбодієнами.....	202
3.13. Експериментальні та DFT-дослідження реакції циклоприєднання Дільса-Альдера біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазену з циклічними ароматичними карбосистемами	207
3.13.1. Експериментальні та DFT-дослідження реакції циклоприєднання Дільса-Альдера біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазену з стиролом.....	208
3.13.2. Експериментальні та DFT-дослідження реакції циклоприєднання Дільса-Альдера біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазену з антраценом.....	213
3.14. Експериментальні та DFT-дослідження реакції циклоприєднання Дільса-Альдера біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазену з гетероатомними дієнами та дієнофілами.....	217
3.14.1. Експериментальні та DFT-дослідження реакції циклоприєднання Дільса-Альдера біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазену з фураном.....	218
3.14.2. Експериментальні та DFT-дослідження реакції циклоприєднання Дільса-Альдера біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазену з з етил-вініловим етером та вінілацетатом.....	227
3.14.3. Дослідження реакції циклоприєднання Дільса-Альдера біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазену з N-1-метил-1H-піридин-2-оном.....	232
3.15. Дослідження реакції 1,3-диполярного [3+2]-циклоприєднання у синтезі нових гетеропохідних нафталін-1,4-діону.....	234
3.16. Дослідження реакції азометинілідів на основі естерів α -амінокислот у якості 1,3-диполів.....	239
3.17. DFT-дослідження реакційної здатності азометинілідів на основі естерів α -амінокислот та нафталін-1,4-діонів	240
3.18. Синтез нових похідних 1,4-хінону [3+2] циклоприєднанням азометинілідів на основі естерів α -амінокислот.....	244

3.19. Синтез нових похідних 5-ОН-нафталін-1,4-діонону [3+2] циклоприєднанням азометинілідів на основі естерів α -амінокислот. Дослідження регіо та стереонапрявленості реакції	251
РОЗДІЛ 4. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	262
4.1. Опис методів експериментальних досліджень	262
4.2. Синтез гетероциклічних похідних 1,4-хінонів.....	263
4.2.1. Загальна процедура синтезу гетероциклічних похідних нафталін-1,4-діонів шлях А.....	263
4.2.2. Загальна процедура синтезу гетероциклічних похідних нафталін-1,4-діонів шлях Б.....	264
4.2.3. Загальна процедура синтезу гетероциклічних похідних 5-R-нафталін-1,4-діонів шлях А.....	265
4.2.4. Загальна процедура синтезу гетероциклічних похідних 5-R-нафталін-1,4-діонів шлях Б.....	266
4.3. Загальна методика синтезу тріазолілсульфаніл оцтових кислот на основі хінонвмісних амініотріазолів.....	267
4.4. Загальна методика синтезу солей тріазолілсульфаніл оцтових кислот на основі хінонвмісних амініотріазолів	268
4.5. Загальна методика синтезу четвертинних амонієвих солей 2,3-дихлоронафталін-1,4-діону	268
4.6. Синтез тіосульфатних похідних хінонів та хіноксалінів.....	269
4.6.1. Загальна процедура синтезу хінон- та хіноксалінвмісних похідних <i>n</i> -амінобензенсульфонотіоату.....	269
4.6.2. Загальна методика одержання хінон- та хіноксалінвмісних похідних <i>n</i> -ацетамідобензенсульфонотіоату	270
4.7. Загальна методика синтезу сульфонілгідразинів на основі 1,3,5-тріазину.....	271
4.8. Синтез нових тетрациклічних похідних нафталін-1,4-діону.....	275
4.8.1. Загальна методика синтезу нових тетрациклічних конденсованих хінонів на основі похідних амініотріазолів.....	275
4.8.2. Загальна методика синтезу нових тетрациклічних похідних на основі 2-бромо-3-R-нафталін-1,4-діону.....	276

4.9. Синтез нових фталазиновмісних гетероциклів на основі похідних антрахінону, хіноксаліну та 1,3,5-триазину.....	277
4.9.1. Загальна методика синтезу піридазиновмісних антрахінонів на основі ароматичних та гетероциклічних гідразинів.....	277
4.9.2. Загальна методика одержання нових 3-заміщених-2-бензоїл-5,12-диметокси-1,2,3,4-тетрагідронафто[2,3-g]фталазин-6,11-діонів.....	278
4.9.3. Загальна методика синтезу піридазиновмісних хіноксалінів на основі ароматичних та гетероциклічних гідразинів.....	280
4.9.4. Загальна методика одержання (3-заміщених-3,4-дигідропіридазино[4.5-b]хіноксалін-2(1H)-іл)(феніл)метанонів	281
4.10. Синтез поліциклічних похідних нафталін-1,4-діону реакцією циклоприєднання Дільса-Альдера.....	283
4.10.1. Загальна методика синтезу карбоциклічних похідних 5-R-нафталін-1,4-діону	283
4.10.2. Загальна методика синтезу антрахіноїдних систем похідних 5-R-нафталін-1,4-діону	284
4.10.3. Загальна методика синтезу карбоциклічних похідних 5-R-нафталін-1,4-діонів з 1-ацетокси-1,3-бутадієном.....	285
4.10.4. Загальна методика окислення дигідроантрацендіонів.....	285
4.10.5. Загальна методика синтезу продуктів взаємодії 5-заміщених нафталін-1,4-діонів з 2-бутеналь-N,N-диметилгідразоном.....	286
4.10.6. Загальна методика синтезу гетероциклічних похідних 5-R-1,4-нафтохінонів з циклічними дієнами.....	292
4.11. Методики синтезу похідних біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазену реакцією циклоприєднання Дільса-Альдера.....	294
4.11.1. Загальна методика синтезу похідних біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазену з рядом карбодієнів.....	294
4.11.2. Загальна методика модифікації одержаних похідних біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазену з рядом карбодієнів.....	296
4.11.3. Загальна методика синтезу продукту реакції біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазену з циклогексادیєном.....	297
4.11.4. Загальна методика одержання похідних біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-	298

<i>триазин-2-іл)-діазену зі стиреном</i>	
4.11.5. Загальна методика одержання похідних біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазену з антраценом.....	298
4.11.6. Загальна методика одержання продукту реакції біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазену зі фураном.....	299
4.11.7. Загальна методика одержання продукту реакції біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазену з вінільними похідними	300
4.12. Методики синтезу гетероциклічних похідних 1,4-хінонів.....	301
4.12.1. Загальна методика синтезу гетероциклічних похідних нафталін-1,4-діону	301
4.12.2. Загальна методика синтезу гетероциклічних похідних 5-ОН-нафталін-1,4-діону	302
РОЗДІЛ 5. ДОСЛІДЖЕННЯ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ	
СИНТЕЗОВАНИХ СПОЛУК	304
5.1 Методи <i>in silico</i> у прогнозуванні біоактивності	
5.1.1. Прогнозування біологічної активності синтезованих сполук програмою PASS.....	304
5.1.2. Молекулярний докінг у прогнозуванні біоактивності	307
5.2 Дослідження біологічної активності <i>in vitro</i>	312
5.2.1 Встановлення протимікробної активності синтезованих речовин.....	313
5.2.1.1. Встановлення протимікробної активності синтезованих тіотриазольних похідних нафталін-1,4-діону.....	313
5.2.1.2. Встановлення протимікробної активності синтезованих тіосульфонатних похідних хіноксаліну та хінонів.....	314
5.2.1.3. Встановлення протимікробної активності синтезованих полікарбоциклічних похідних хінону.....	314
5.2.1.4. Встановлення протимікробної активності синтезованих полігетероциклів хінону	315
5.2.1.5. Встановлення протимікробної активності синтезованих похідних біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазену з 1,3-карбодієнами.....	316

5.2.1.6. Встановлення протимікробної активності синтезованих продуктів модифікації метокси- та діетиламіно- фрагментами	317
5.2.2. Дослідження протипухлинної активності синтезованих сполук	317
5.2.2.1 Оцінка результатів дослідження протипухлинної активності синтезованих сполук	317
5.2.3 Дослідження інгібуючої дії синтезованих сполук на тирозинкінази.....	319
5.2.3.1 Виділення цитозольної та мембранної фракції клітин м'язової тканини щурів.....	320
5.2.3.2 Дослідження інгібування тирозинпротеїнкіназної активності у фракціях тканин щурів тіосульфатних та гідразинових похідних хінонів і хіноксалінів	320
5.2.4 Дослідження інгібуючої дії синтезованих сполук на агрегацію тромбоцитів.....	322
ВИСНОВКИ.....	325
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	329
ДОДАТКИ	389

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ALA	- аланін
ARG	- аргінін
A. niger	- <i>Aspergillus niger</i>
C. tenuis	- <i>Candida tenuis</i>
DMSO	- диметилсульфоксид
DMF	- диметилформамід
DCNQ	- 2,3-дихлоро-1,4-нафтохінон
DFT	- Density Functional Theory
E. coli	- <i>Escherichia coli</i>
Et	- етил
FDA	- Food and Drug Administration
GIAO	- Gauge-Independent Atomic Orbitals
LD	- летальна доза
Me	- метил
M. luteum	- <i>Mycobacterium luteum</i>
OPLS2005	- Optimized Potential for Liquid Simulations 2005
PASS	- Prediction of Activity Spectra for Substances
PDB	- Protein Data Bank
PCM	- polarizable continuum model
PHE	- фенілаланін
PROPKA	- The PROPKA GUI is written in the Tool Command programming Language with the Tk graphical user interface (Tcl/Tk) as a platform-independent plug-in for the VMD program.
PRO	- пролін
St. aureus	- <i>Staphylococcus aureus</i>
SER	- серин
TBS	- трет-бутилдиметилсиліл
TDDFT	- Time-Depended Density Functional Theory
TYR	- тирозин

VAL	- валін
АДФ (ADF)	- аденозиндифосфат
АТФ	- аденозинтрифосфат
BCI (NBS)	- N-бромсукцинімід
ВЗМО	- вища зайнята молекулярна орбіталь
ДМС (DMS)	- диметилсульфід
ДНК	- дезоксирибонуклеїнова кислота
ІЧ	- інфра-червоний
КССВ	- константа спін-спінової взаємодії
МБсК	- мінімальна бактеріостатична концентрація
МФсК	- мінімальна фунгістатична концентрація
МБцК	- мінімальна бактерицидна концентрація
МФцК	- мінімальна фунгіцидна концентрація
МО	- молекулярні орбіталі
МПА	- м'ясопептонний агар
МАО	- моноамінооксидаза
МПА	- м'ясопептонний агар
МПБ	- м'ясопептонний бульйон
МТТ	3-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-2,5-дифенілтетразолію
ПЗТ	- плазма, збагачена тромбоцитами
ПМР	- протонний магнітний резонанс
РХ-МС (LC-MS)	- рідинна хроматографія-мас-спектрометрія
СА	- сусло-агар
сп.	- сполука
ТГФ (THF)	- тетрагідрофуран
ТДАЕ (TDAE)	- тетракіс(диметиламіно)етилен
ТПК	- тирозин протеїнкаіаза
T_{пл.}	- температура плавлення
ТС	- трипановий синій
ТШХ	- тонкошарова хроматографія
ЯМР	- ядерний магнітний резонанс

ВСТУП

Актуальність роботи. Інтенсивний розвиток хімії гетероциклічних сполук впродовж останніх десятиріч детермінується їх високою та специфічною реакційною здатністю, різноманітністю синтетичних перетворень і широким спектром практично корисних властивостей. Серед них чільна роль відводиться похідним хінонів, хіноксалінів та шестичленних азотистих гетероциклів.

Хінони – це клас сполук, що завдяки широкому спектру біологічної активності викликає інтерес у науковців. Серед відомих лікарських засобів класу хінонів є Мепрон (антипротозойна активність), Мітоміцин (протипухлинна активність), Мітоксантрон (антинеопластична активність), Доксорубіцин і Даунорубіцин (цитостатична активність) та інші. Високий ступінь біодоступності та значна розповсюдженість похідних 1,4-хінонів у живих організмах аргументує використання хіноїдного скелету як основи для конструювання біоактивних сполук. Для похідних хіноксаліну характерні антибактеріальна, противірусна, протипухлинна, протигрибкова та протизапальна дії. 1,3,5-триазин та його похідні: меламін, ціанурова кислота і 2,4,6-трихлоро-1,3,5-триазин (ціанур хлорид), є важливими вихідними сполуками для створення різноманітних продуктів з практичним використанням. *Сим*-триазин як скаффолд привертає увагу багатьох дослідників, оскільки на його основі легко одержати ключові структури з ефективними для подальшої модифікації функціональними угрупованнями та фармакофорними фрагментами.

Різноманітність біологічних проявів свідчить про високий потенціал та клінічне значення цих класів сполук, що привертає увагу багатьох дослідників до вивчення шляхів синтезу поліфункціональних похідних з поєднанням в одній структурі різних фармакофорних фрагментів. Саме тому створення стратегії ефективних синтетичних підходів до одержання гетерофункціоналізованих систем на основі хінонів, хіноксалінів та 1,3,5-триазинів та пошук шляхів використання реакцій заміщення, конденсації та

приєднання для конструювання на їх основі нових гетероциклів є науково обґрунтованою та актуальною проблемою сучасної органічної та медичної хімії.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є частиною фундаментальних досліджень кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка» та виконувалась в рамках держбюджетної теми «Створення нових перспективних біологічно активних сполук на основі сульфуро- і нітрогеновмісних похідних карбоциклічних і гетероциклічних структур» (№ держреєстрації 0116U004138) та міжнародних проектів М/113-2018 (№ держреєстрації 0118U005109) і М/85-2017 (№ держреєстрації 0117U001618) (Україна-Франція) «Створення сульфуровмісних похідних карбоциклічних та гетероциклічних систем – потенційних антитромботичних субстанцій», ГД 0496 «Розробка біотехнології одержання концентрованих спорових продуктів», гранта Президента для підтримки молодих вчених «Синтез нових біологічно активних похідних 1,3,5-триазину» (№ держреєстрації Ф49/391-2013).

Мета та завдання дослідження. Метою роботи є запропонувати стратегію розробки методів синтезу та нових шляхів використання реакцій нуклеофільного заміщення, циклоконденсації та циклоприєднання для одержання конденсованих та неконденсованих карбо- та гетероциклічних похідних хінонів, хіноксалінів і 1,3,5-триазинів з подальшою їх хімічною модифікацією та пошук серед них ефективних біологічно активних сполук.

Для досягнення мети необхідно було виконати наступні завдання:

- розробити нові ефективні методи синтезу конденсованих похідних на основі 2,3-дихлоро-1,4-нафтохінону, використовуючи реакцію нуклеофільного заміщення з 4-аміно-5-[2(3)-метил-фуран-(2)3-іл]-2,4-дигідро-[1,2,4]тріазол-3-тіонами;
- розробити препаративно зручні методи та оптимальні методики

селективного введення біфункціональних солей тіосульфокислот і продуктів їх ацилювання у реакцію з галогенометильними похідними хінонів, хіноксалінів та 1,3,5-триазинів;

- дослідити закономірності поведінки продуктів N- та S-заміщення 2,3-дихлоро-1,4-нафтохінону в умовах реакції циклоконденсації;

- встановити закономірності поведінки дибромометильних похідних хінонів і хіноксалінів у реакції циклоконденсації з гетероциклічними та ароматичними гідразинами;

- дослідити можливість використання Pd-каталізованого інтра- та інтрамолекулярного сполучення Бухвальда-Хартвіга для синтезу похідних 5-заміщених-карбазол-6,11-діонів;

- розробити нові методи та методики синтезу конденсованих полікарбоциклічних похідних на основі 5-заміщених 1,4-нафтохінонів та визначити регіоселективність реакції циклоприєднання;

- встановити закономірності одержання конденсованих полігетероциклічних похідних на основі 5-заміщених 1,4-нафтохінонів та встановити вплив замісника у ароматичному кільці хінону на регіоселективність реакції циклоприєднання;

- розробити синтетичні підходи до біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазену та дослідити закономірності поведінки вказаної сполуки у реакції Дільса-Альдера;

- розробити методи синтезу 4-ариліденаміно-2-R-метилацетатів та дослідити закономірності їх поведінки у реакції 1,3-диполярного циклоприєднання до 5-заміщених 1,4-нафтохінонів;

- використовуючи методи комп'ютерної хімії дослідити реакційну здатність реагуючих центрів молекул, ймовірний механізм і регіоселективність проходження досліджуваних реакції та встановити структуру отриманих продуктів;

- визначити прогнозовану та експериментальну біологічну активність одержаних сполук.

Об'єкт дослідження – реакції нуклеофільного та електрофільного заміщення, циклоконденсації і циклоприєднання, методи синтезу, хімічні та фізико-хімічні дані, квантово-хімічні результати, конфірмаційний аналіз і біологічні властивості синтезованих сполук.

Предмет дослідження – похідні хінонів, хіноксалінів та 1,3,5-триазинів, солі тіосульфокислот, арил(гетерил)аміни та гідразини, аліфатичні та гетероциклічні дієни, тіотріазоли, піридазинові похідні.

Методи дослідження – органічний синтез, тонкошарова та колонкова хроматографія, елементний аналіз, спектральні методи (УФ-, ІЧ-, ЯМР-спектроскопії, а саме ^1H ЯМР, ^{13}C ЯМР та NOESY-спектри, мас- і хроматомас-спектрометрії), рентгеноструктурний аналіз, квантово-хімічні розрахунки, віртуальний *in silico* та експериментальний *in vitro* біологічний скринінг.

Наукова новизна одержаних результатів.

Дисертаційна робота присвячена пошуку стратегії розробки методів синтезу та нових шляхів використання реакцій нуклеофільного заміщення, циклоконденсації і циклоприєднання для конструювання на основі похідних хінонів, хіноксалінів та 1,3,5-триазинів нових нітрогено-, оксигено- та сульфуровмісних гетероциклів з подальшою їх модифікацією.

Вперше розроблено методи синтезу та встановлено закономірності перебігу взаємодії нафтохінонів, антрахінонів, хіноксалінів, 1,3,5-триазинів у реакціях нуклеофільного та електрофільного заміщення, циклоконденсації і циклоприєднання, із тіотріазольними, тіосульфонатними, арил(гетерил)-амінними та гідразинними фрагментами, карбо- та гетеродієнами.

Опрацьовано новий підхід до синтезу конденсованих похідних на основі 2,3-дихлоро-1,4-нафтохінону та його 5-заміщених похідних шляхом взаємодії з 4-аміно-5-[2(3)-метил-фуран-(2)3-іл]-2,4-дигідро-[1,2,4]тріазол-3-тіонами. На основі експериментальних даних та результатів квантово-хімічних розрахунків досліджено вплив замісника у ароматичному кільці хінону на регіоселективність реакції нуклеофільного заміщення.

Встановлено залежність тривалості реакції між натрієвими солями 4-аміно(4-ацетиламіно)-бензентіосульфокислот і 2-(3)- хлорометил-1-метил-1*H*-бензо[*f*]індол-4,9-діонами від положення хлорометильного замісника в пірольному ядрі.

Вперше за реакцією Бухвальд-Хартвіга синтезовано 5-заміщені-5*H*-бензо[*b*]карбазол-6,11-діони із 2-бromo-3-(2-бromoфеніл)-1,4-нафтохінону та ряду ароматичних амінів.

Встановлено, що 5-*R*-2-хлоро-3-{[3-(Het)-5-тіоксо-1,5-дигідро-4*H*-1,2,4-триазол-4-іл]аміно}нафталін-1,4-діони та 5-*R*-3-{[4-аміно-5-(Het)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл]сульфаніл}-2-хлоронафталін-1,4-діони схильні до внутрішньо-молекулярної циклоконденсації з утворенням циклічних систем, що містять тіадіазинове кільце та семіхіноїдні фрагменти.

Вперше показано, що у випадку взаємодії 2,3-біс(бромометил)-1,4-диметоксиантрацен-9,10-діону з ароматичними гідразинами, на відміну від аналогічної реакції з 2,3-біс(бромометил)-хіноксаліном, спостерігається утворення 2-*Ar*-5,12-диметокси-1,2-дигідронафто[2,3-*g*]-фталазин-6,11-діонів шляхом елімінування двох протонів.

Одержано ряд нових полікарбоциклічних 5-*R*-1,4-дигідроантрацен-9,10-діонів на основі 5-заміщених-1,4-нафтохінонів. Досліджено вплив замісника у ароматичному ядрі хінону на регіоселективність реакції циклоприєднання.

Вперше, використовуючи пряму та обернену реакцію гетеро-Дільса-Альдера, синтезовано ряд полігетероциклічних похідних на основі біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазену. Встановлено, що продукти взаємодії з сполуками, які містять 1,3-дієнову спряжену систему утворюються за механізмом прямої реакції Дільса-Альдера. Взаємодія з фураном та стереном відбувається з утворенням продукту оберненої реакції Дільса-Альдера за механізмом прямої реакції Дільса-Альдера через стадію 3,3-сігматропного перегрупування. Утворення продуктів з вініловими похідними, проходять за механізмом оберненої гетеро-Дільса-Альдера реакції в одну стадію.

Вперше показано, що при перебігу реакції Дільса-Альдера між біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазеном та циклогексادیєном утворюється продукт карболінійної структури (E)-6,6'-(1-(гекса-2,5-дієн-1-іл)гідразин-1,2-диіл)біс(2,4-дихлоро-1,3,5-три-азину).

Вперше реакцією 1,3-диполярного [3+2]-циклоприєднання одержано гетероциклічні хінони із строго визначеною геометрією. Встановлено, що при перебігу реакції відбувається елімінація двох протонів з утворенням 1-R-4,9-діоксо-3-Ar-2,3,4,9-тетрагідро-1H-бензо[f]ізоіндол-1-метил карбоксилатів, а у деяких випадках – чотирьох протонів з формуванням 1-R-4,9-діоксо-3-Ar-4,9-дигідро-1H-бензо[f]ізоіндол-1-метил карбоксилатів.

Проведено *in silico* та *in vitro* дослідження біологічної активності вперше синтезованих сполук, проаналізовано результати антимікробної, протипухлинної, антитромботичної активностей та встановлено вплив отриманих речовин на тирозинові протеїнкінази.

Практичне значення одержаних результатів.

Представлений у роботі експериментальний матеріал є новим у галузі синтезу гетероциклічних похідних хінонів, хіноксалінів та триазинів. Запропоновано стратегію нових шляхів використання реакцій нуклеофільного заміщення, циклоконденсації та циклоприєднання, а також розроблено методи синтезу похідних хінонів та хіноксалінів з різними фрагментами, що дало можливість здійснити цілеспрямований дизайн нових біологічно активних сполук. Завдяки *in vitro* дослідженням біологічної активності синтезованих сполук виявлено низку перспективних з точки зору практичного використання нових речовин, які проявляють антимікробну, антитромботичну та протипухлинну активності, впливають на параметри гомеостазу, що прогнозувалися віртуальним скринінгом.

Особистий внесок здобувача є визначальним на всіх етапах дослідження та полягає у формуванні стратегії і тактики дослідження, виборі об'єктів дослідження, плануванні експериментів, інтерпретації фізико-хімічних даних

для встановлення будови синтезованих сполук, обробці результатів біологічних досліджень, формуванні висновків, які виносяться на захист. Обговорення результатів досліджень здійснювались сумісно з науковим консультантом д.х.н., проф. Новіковим В.П. У виконанні синтетичної частини роботи брали участь: к.х.н. Болібрux X.Б. (синтез піразолхінонів і хінаксолінів), к.х.н. Думанська Ю.Я. (синтез карбо- та гетероциклічних хінонів), ас. Кархут А.І. (синтез похідних триазину, квантово-хімічні розрахунки), Шах Ю.І. (синтез та дослідження властивостей тіотріазолів, прогнозування біологічної активності), Сингаєвський В.О. (синтез пірольмісних хінонів), к.х.н. Комаровська-Порохнявець О.З. (дослідження протимікробної активності), д.б.н., проф. Стойка Р.С., Інститут біології клітини НАН України, (дослідження протиракової активності), к.б.н., Галенова Т.І., ННЦ «Інститут біології» Київського національного університету ім. Тараса Шевченка (дослідження функцій впливу на систему гомеостазу та ферментативної активності), завдяки наданому Інститутом монокристалів НАН України в особі д.х.н., проф. О.В. Шишкіна програмному забезпеченню та обчислювальним потужностям, а також наданому компанією Schrödinger, LLC тестового доступу до програмного пакету Small-Molecule Drug Discovery Suite проведено квантово-хімічні розрахунки. Автор висловлює вдячність завідувачу відділу механізмів органічних реакцій Інституту органічної хімії НАН України д.х.н, проф. Вовку М.В. за допомогу у проведенні спектральних досліджень.

Апробація результатів дисертації. Основні результати роботи доповідались на 4th International Symposium «Methods and Applications of Computational Chemistry» (Львів, 2011), V Всеукраїнській науковій конференції «Домбровські хімічні читання» (Ніжин, 2012), 14th JCF-Fruehjahrssymposium (Росток, Німеччина, 2012), III Всеукраїнській науково-практичній конференції «Хімія природних сполук» (Тернопіль, 2012), XXIII українській конференції з органічної хімії (Чернівці, 2013), 5-ій науково-практичній конференції з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних

процесів створення лікарських препаратів» (Тернопіль, 2013), IX International conference «daRostim» (Львів, 2013), 3rd International Conference of Young Scientists, CCT-2013 (Львів, 2013), Національній науково-технічній конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми синтезу і створення нових біологічно активних сполук та фармацевтичних препаратів» (Львів, 2013), VI Всеукраїнській науковій конференції студентів та аспірантів «Хімічні Каразінські читання – 2014» (Харків, 2014), XVI конференції молодих вчених та студентів-хіміків південного регіону України із міжнародною участю (Одеса, 2014), XI Українському біохімічному конгресі (Київ, 2014), IV науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології» (Харків, 2014), XV науковій конференції «Львівські хімічні читання» (Львів, 2015), 6th International Youth Science Forum «Litteris et Artibus» (Lviv, 2016), XXIV українській конференції з органічної хімії (Полтава 2016), XVIII науковій молодіжній конференції «Проблеми та досягнення сучасної хімії» (Київ, 2016), міжнародній науково-практичній конференції «Хімічна технологія та інженерія» (Львів, 2017), Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченої 80-річчю з дня народження доктора фармацевтичних наук, професора О. М. Гайдукевича (Харків, 2018).

Публікації. Основний зміст дисертації опубліковано у **29** статтях. У наукових періодичних виданнях України опубліковано **18** статей, з яких **14** у наукових фахових виданнях України та **3** – у виданнях, що включені до наукометричних баз даних, **11** – у наукових періодичних виданнях інших держав (з них **9** – у виданнях, що включені до наукометричних баз даних). Отримано **3** патенти України на корисну модель.

Структура та обсяг роботи. Дисертаційна робота складається із вступу, п'ятих розділів, висновків та додатків, список використаних літературних джерел включає 501 найменування. Матеріали основної частини викладено на 288 сторінках машинописного тексту та містять 35 таблиць і 89 рисунків. У

першому розділі узагальнено та систематизовано літературні дані, що стосуються методів одержання та хімічних властивостей 1,4-хінонів, хіноксалінів, тіосульфокислот, викладено методологію синтезу екзофункціоналізованих похідних хінонів, хіноксалінів та триазинів із застосуванням реакції нуклеофільного заміщення. У другому розділі наведено аналіз попередніх досліджень реакції циклоконденсації 1,2-, 1,3-, 1,4-нуклеофілів з галогенопохідними хінонів, хіноксалінів і триазинів, розглянуто методологію синтезу конденсованих гетероциклічних систем з хіноїдним, хіноксаліновим та триазиновим каркасами. У третьому розділі викладено аналіз попередніх досліджень реакцій циклоприєднання за участю хінонів та подано результати власних досліджень, а також запропоновано стратегію одержання нових анельованих гетероциклічних систем. У четвертому розділі наведено методики експериментів та дані фізико-хімічних досліджень отриманих сполук. У п'ятому розділі представлено результати вивчення біологічної активності синтезованих сполук.

РОЗДІЛ 1.

ОСОБЛИВОСТІ СИНТЕЗУ ТА ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ S,N-ВМІСНИХ ГЕТЕРОЦИКЛІВ НА ОСНОВІ НАФТАЛІН-1,4-ДІОНІВ, ХІНОКСАЛІНІВ ТА 1,3,5,-ТРИАЗИНІВ

1.1. Синтез хіноксалінів, нафталін-1,4-діонів та їх галогенпохідних.

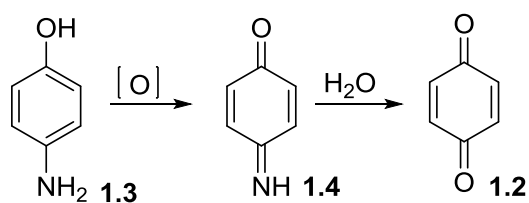
У наш час важливим питанням органічної хімії є одержання нових сполук, що проявляють різні типи біоактивності. Отримання нових сполук, дослідження їх реакційної здатності, вивчення біоактивності це основні завдання, що ставляться вченими сьогодні. Стрімка потреба у створенні ефективних за своєю дією та нових за хімічною будовою лікарських субстанцій викликана підвищенням рівня резистентності до уже відомих лікарських засобів. Серед препаратів на базі хіноксалінів та хінонів найширше використання знайшли антибіотики та препарати із протираковою дією. Поліциклічні сполуки, що містять гетероатоми широко поширені у природі та беруть активну участь у ключових біохімічних процесах життєдіяльності. Одержання синтетичним шляхом структурних аналогів сполук біологічного походження дозволяє швидше створити нові лікарські субстанції. З погляду вагомого внеску у розробку нових гетероциклів вельми привабливим видається поєднання в одній молекулі кількох гетероциклічних фрагментів з використанням простих синтетичних підходів, що вписуються у концепцію «зеленої хімії». Враховуючи, що синтетичний потенціал реакції нуклеофільного заміщення вже достатньо вивчений, проте, у даний час ми можемо спостерігати активне використання даного типу перетворень для конструювання нових гетероциклічних систем. Значний ступінь зацікавленості вчених даним типом перетворень базується на простоті методу, можливості проведення перетворень у «зелених» розчинниках, великій швидкості реакції та зночному ступені конверсії з високими виходами очікуваних продуктів.

Тривале зацікавлення вчених похідними хінонів викликане реакційною здатністю останніх, широкою розповсюдженістю в природі та промисловій

доступності [1]. Спершу похідні хінонів використовували, як барвники [2-5], потім відкрито здатність проявляти себе як люмінофори [6,7]. Велика кількість похідних хінонів знайшла застосування у сільському господарстві серед них відомі гербіциди, фунгіциди та регулятори росту [8-14].

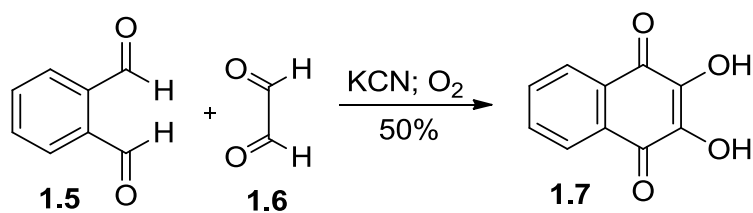
Дослідження хінонів ведуться вже протягом ста років дослідження та пошук нових шляхів одержання та хімічної модифікації хінонів залишається актуальним.

Вперше одержання найпростішого представника класу хінонів вдалось Ліббіху. Провівши окиснення хінної кислоти у середовищі сірчаної кислоти двоокисом марганцю, вперше було одержано нафталін-1,4-діон **1.2** [15]. Загальний спосіб синтезу хінонів, що знайшов ширше застосування, базується на тому, що в *para*-положення вихідного фенолу чи аніліну



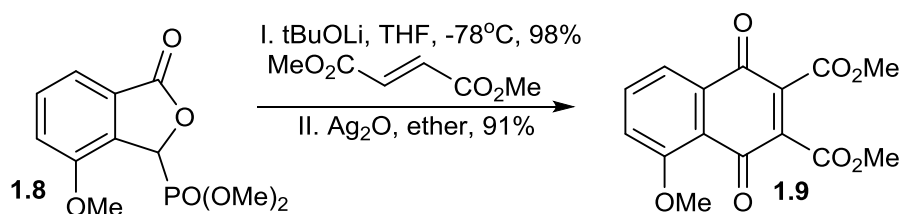
вводять окси- чи аміногрупу, з подальшим окисненням у кислому середовищі [15]. Дане перетворення проходить з високими виходами кінцевого продукту.

Для синтезу деяких похідних хінонів зокрема 2,3-дигідрокси- нафталін-1,4-діону **1.7** використовують конденсацію гліоксалу **1.6** з о-фталевим діальдегідом **1.5**. Реакцію проводять у

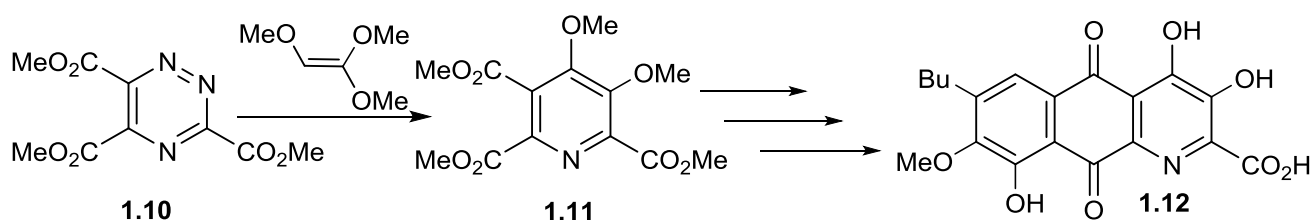


присутності натрію карбонату і ціаніду калію у водному діоксані.

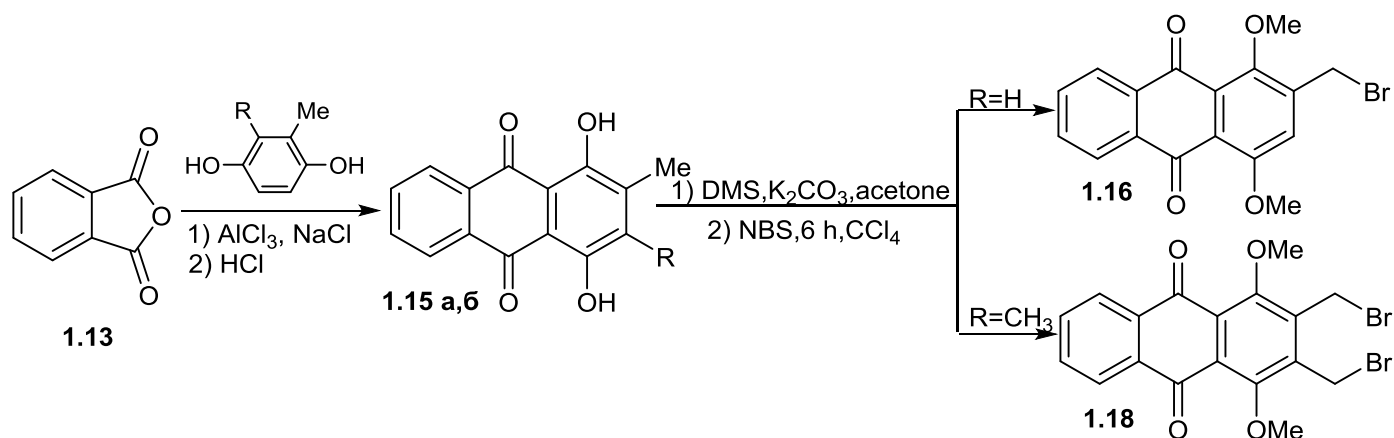
В свою чергу, заміщені зі сторони ароматичного фрагменту нафталін-1,4-діони вдалось синтезувати з використанням регіоселективної реакції диметилфталід-3-фосфонатом **1.8** і дефіцитним алкеном. У наведеній реакції можуть бути успішно утилізовані різноманітні алкени: акриламід, алкілмалеати, вінілкетони, алкілфумарати та незаміщені естери [16].



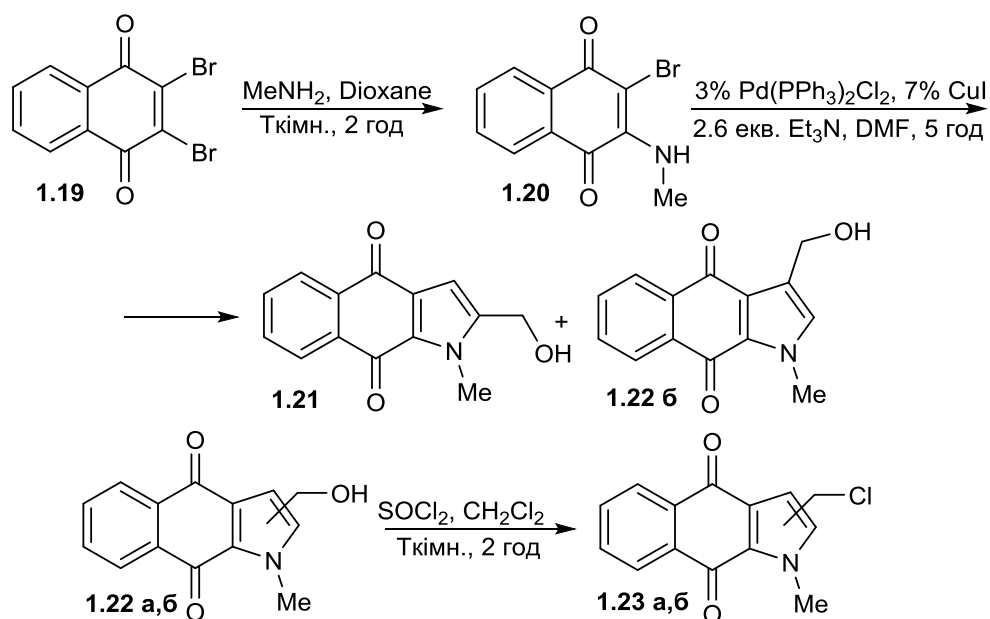
Антрахінони та їх похідні можна одержати реакцією циклоприєднання Дільса-Альдера. При взаємодії відповідних 1,3-дієнів з *n*-бензохіноном, нафталін-1,4-діоном антрахінони одержуються в одну та дві стадії відповідно. Цікавим підходом використання реакції циклоприєднання є повний синтез фомазарину **1.12**, що ґрунтується на одержанні проміжного 3,4-диметокси піридин-2,5,6-трикарбоксилату **1.11**, що був синтезований реакцією циклоприєднання Дільса-Альдера 1,2,4-триазин-3,5,6-трикарбоксилату **1.10** з 1,1,2-триметоксиетаном [23].



Ванель та ін. використали альтернативний шлях та одержали похідні антрахінону конденсацією фталевого ангідриду **1.13** в присутності хлориду алюмінію з 2-метил-3-*R*-гідрохіноном-1,4. Одержали 2-метил-3-*R*-антрахінон-1,4-дигідрокси **1.15 а,б** з виходом 80%. Продукт **1.15 а,б** метилювали в ацетоні диметилсульфатом з подальшим бромованням *N*-бромосукцинімідом [17,18].



Науковою групою проф. Ванеля [19] розроблено синтетичний підхід та одержано гетеропохідні 1-метил-1*H*-бензо[*f*]індол-4,9-діону **1.23 а,б**.

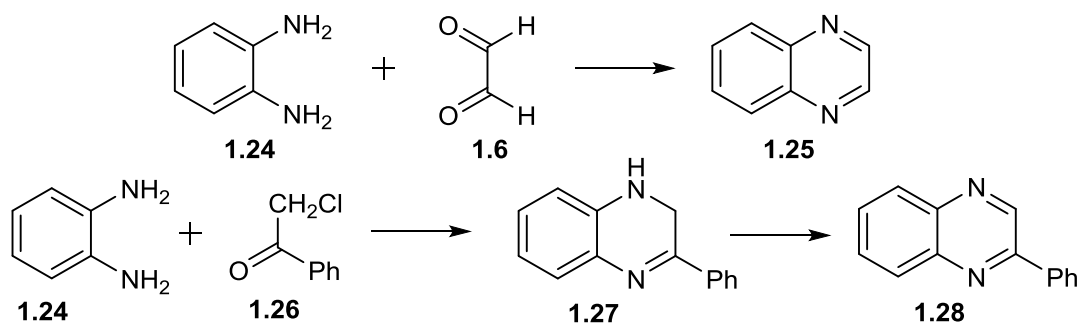


У даний час погляди науковців зосереджені на розробці нових підходів для одержання складних продуктів. Ретросинтетичний аналіз складних молекул змушує використовувати прості реакції для їх синтезу. Увагу науковців привертають прості з першого погляду реакції нуклеофільного заміщення та приєднання, проте широкий синтетичний потенціал досліджуваних реакцій відкриває нові можливості синтезу нових сполук [15,21,22].

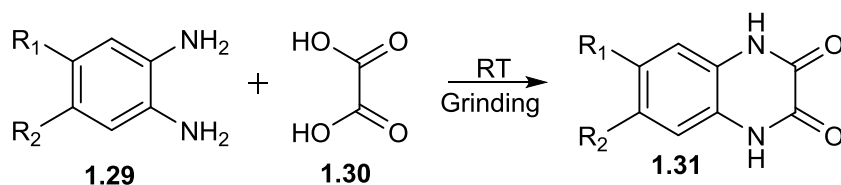
Для синтезу заміщених хіноксалінів використовують ряд синтетичних підходів, проте, найбільш поширеним методом з виходом продуктів 34-85% залишається конденсація феніл-1,2-діаміну з дикарбонільними сполуками в етанолі або ацетатній кислоті при кип'ятінні 2-12 годин [24-27].

Дизаміщені хіноксаліни отримують конденсацією в метанолі чи ацетатній кислоті при дії мікрохвильового випромінювання [29]. Відомі способи проведення йод-каталізованого циклоприєднання заміщених *o*-фенілендіамінів із дикарбонільними сполуками в ДМСО [30], ацетонітрилі [31] та реакцією приєднання Судзукі-Міяура [28]. У присутності каталітичних кількостей *o*-йодобензойної кислоти реакція може відбуватися в ацетатній кислоті за кімнатної температури [32].

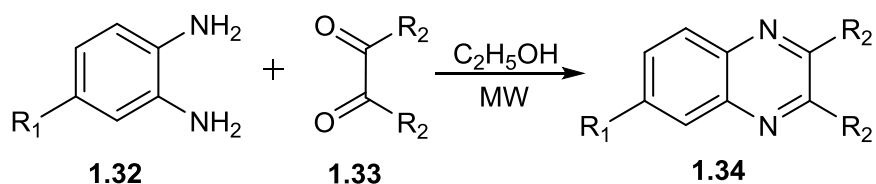
Хіноксалін **1.25** одержаний реакцією циклоконденсації *o*-фенілендіаміну **1.24** та гліоксалу **1.6**. Продукт 2-фенілхіноксалін **1.28** отриманий циклоконденсацією **1.24** та фенілацилхлориду **1.26** відповідно [33].



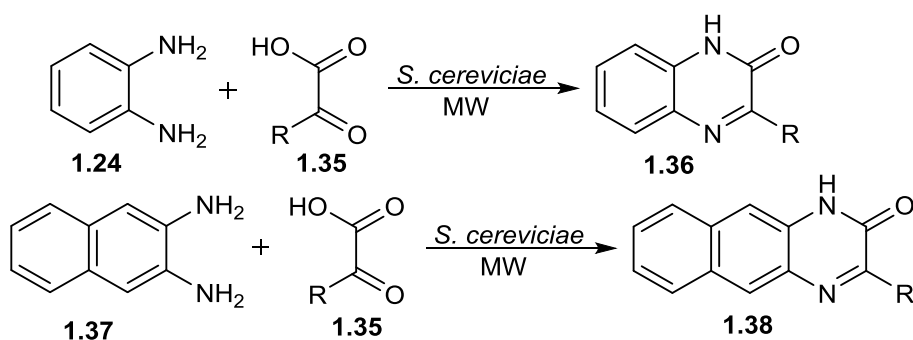
Синтезу заміщених хіноксалінів може бути реалізований, як класичним методом [34], так із використанням мікрохвильового випромінювання [35, 36]. Однореакторний «зелений» синтез хіноксалін-1,4-дигідро-2,3-діонів **1.31** проводять за кімнатної температури без використання розчинника.



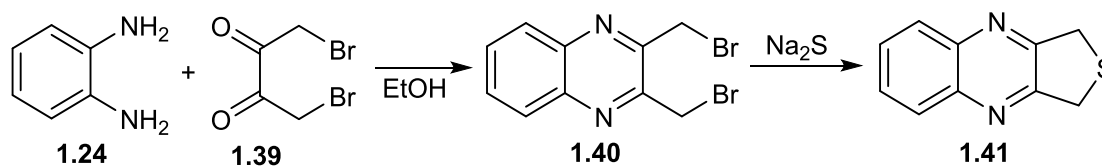
Конденсацією заміщених *o*-фенілендіамінів **1.32** із дикарбонільними сполуками **1.33** в етанолі при мікрохвильовому випромінюванні уже за декілька хвилин перебігу реакції спостерігають утворення відповідних хіноксалінів **1.34** [35].



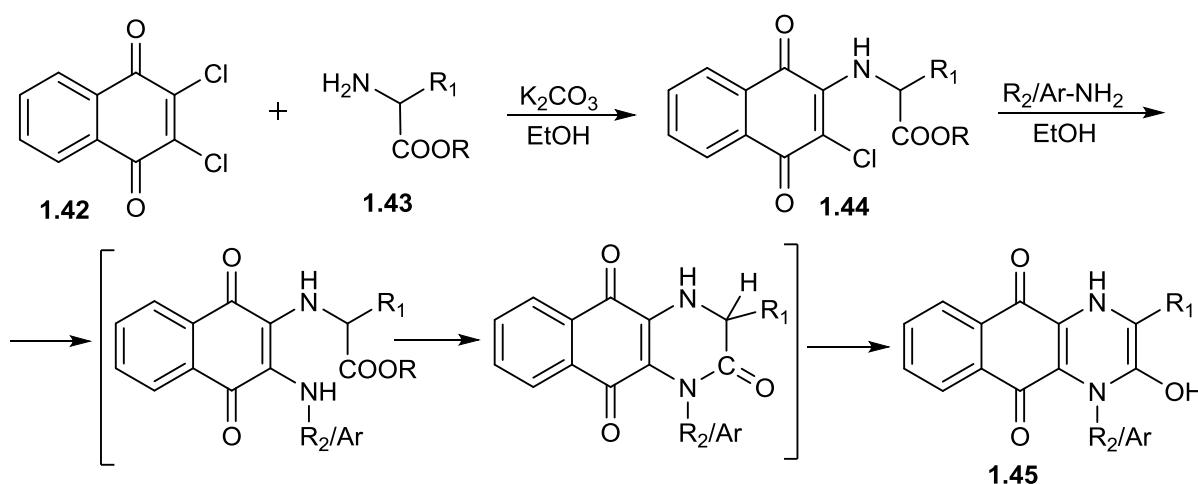
Гріс та ін. взаємодією *o*-фенілендіаміну **1.24** або *o*-нафталендіаміну **1.37** з α -кетокислотами **1.35** в умовах ферментативного каталізу та мікрохвильового випромінювання отримали похідні хіноксаліну **1.36**, **1.38** [36].



В ході циклоконденсації дибромметильної похідної хіноксаліну **1.40** з сульфідом натрію отримували нову трициклічну систему **1.41** [37].



У роботі [34] описано оригінальний підхід одержання ряду 1,2,3-заміщених-1,4-дигідробензо-[g]-хіноксалін-5,10-діонів **1.45**. Взаємодія 2,3-дихлоронафталін-1,4-діону **1.42** із естерами L- α -амінокислот відбувається в етанолі за присутності карбонату калію.



Взаємодія проходить із утворенням відповідних етилових естерів N-(3-хлоронафталін-1,4-діон-2-іл)- α -амінокислот **1.44**. Синтетичний підхід включає в себе реакцію нуклеофільного заміщення в 2,3-дихлоронафталін-1,4-діоні **1.42** атома Хлору з наступним введенням у взаємодію відповідних амінів, що веде до утворення 1,2,3-заміщених-1,4-дигідробензо-[g]-хіноксалін-5,10-діонів **1.45** [38].

1.2. Основні підходи одержання нових S,N-вмісних гетероциклів на основі галогенпохідних 1,4-хіноксалінів та хінонів.

Велика кількість похідних хінонів, хіноксалінів та 1,3,5-триазинів може бути одержана шляхом проведення реакції нулеофільного заміщення атому

галогену відповідною електрононасиченою групою. Переважна більшість реакцій проходить з використанням, як нуклеофілів амінів, тіолів та спиртів.

Синтез сполук з хіноїдною та хіноксалиновою структурою дозволяє найкоротшим шляхом синтезувати нові речовини з практично корисними властивостями, що вносить вагомий внесок у розвиток сучасної органічної хімії. На даний час погляди науковців активно привертають добре досліджені реакції нуклеофільного заміщення та приєднання. Дані перетворення базуються на простоті методу, можливості проведення перетворень у «зелених» розчинниках, великій швидкості реакції та значному ступені конверсії з високими виходами очікуваних продуктів. Ренесанс реакції нуклеофільного заміщення викликаний бурхливим розвитком нових екологічно дружніх методів синтезу, що базуються на концепції «зеленої хімії».

Гетероциклічні похідні хіноксалинів та хінонів описані у літературі, як сполуки, що проявляють антитромботичну [39-41], протимікробну [47-51], протиракову [52-74], та ін. типи активності [42-46].

Завдяки електроноакцепторним властивостям речовини, які у своїй будові містять хіноїдне ядро відіграють важливу роль у процесі фотосинтезу [42,43] та аеробному диханні [44]. Також гетероциклічні похідні хінонів здатні інгібувати деякі ферменти [45,46].

Антибіотики групи кінаміцину, що містять у своїй будові ядро хінону, виявились активними проти грампозитивних бактерій. Похідні кінаміцину отримні з *Streptomyces murayamensis* [47,48]. Деякі похідні хінонів, що проявляють властивості антибіотиків отримні з культур *Streptomyces*, *Fusarium solani* і *Fusarium monilliforme* [49,50]. Хінони виділені з бактерій *Streptomyces tanashiensis* [51] та *Streptomyces griseus* [51] володіють значними протимікробними властивостями.

На даний момент вченими Національного Інституту Раку протестовано значну кількість хінонів [52]. Результати досліджень показали активність проти L 1210 лінії клітин Лейкемії, лінії клітин 755 Карциноми та лінії клітин 130 Саркоми. Антрацикліни та мітоміцин С проявили у даних дослідженнях

найвищі ступені активності. Антрацикліни є класом природних хінонів, що знайшли широке застосування у хіміотерапії раку [53-55,59-61].

Дауноміцин виділений із штаму *Streptomyces* знайшов своє місце у клінічній практиці під торговою назвою Керубідин[®]. Доксорубіцин проявляє високі значення протипухлинної активності[56]. Згодом були отримані його похідні епірубіцин, ідарубіцин, пірарубіцин та зорубіцин [57,58]. Нові тетрацикліни антрахінони, що містять атом Оксигену у циклі показали вищу протиракову дію ніж акроніцин [62].

Вченим Муром похідні вінілметиленхінонів та метиленхінонів віднесено до біоредуктивних алкілюючих агентів [63-66]. Біологічні дослідження, встановили, що всі синтетичні хінони інгібують продукцію ДНК та РНК[64-67].

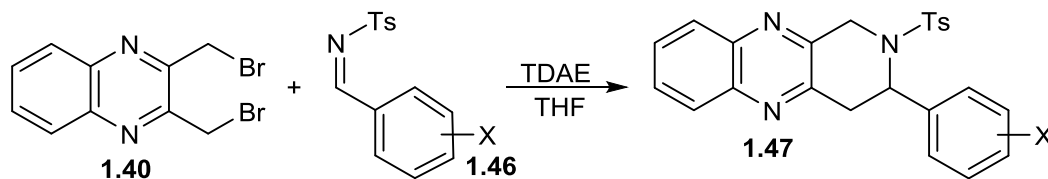
Сартореллі та ін.. встановили залежність алкілюючої здатності хінонів та їх окисно-відновним потенціалом [68-74].

На даний час у світі синтезовано багато хіноїдних конденсованих систем з нітроген -вмісними гетероциклами. Проте у науковій літературі наявно досить мало інформації стосовно сполук, що мають сульфурвмісні гетероцикли.

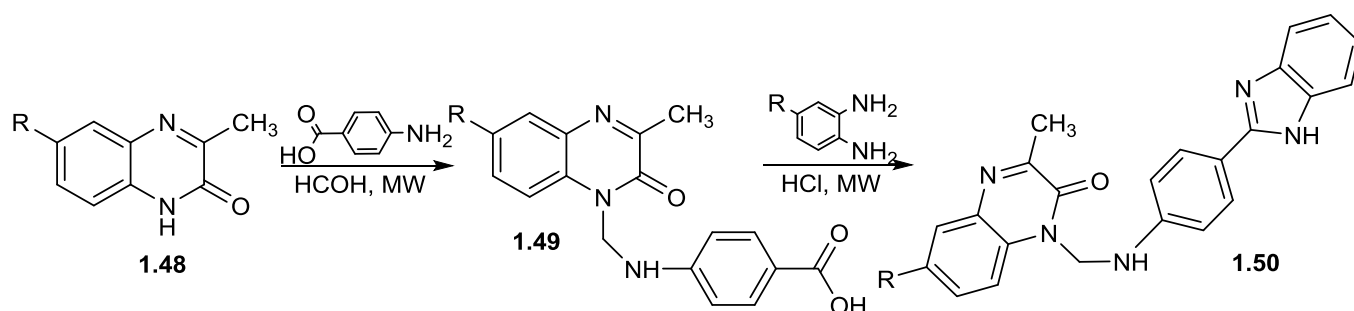
З метою наповнення вибірки гетероциклів новими речовинами, перспективним є функціоналізація хінонів, хіноксалінів та 1,3,5-триазинів шляхом введення фрагментів з дослідженою біологічною активністю, зокрема тіосульфокислотних, амінотіотриазольних, гідразинних та амінних. З метою виконання поставленого завдання проведено синтез нових тіотриазольних, тіосульфонатних та амінопохідних хінонів хіноксалінів та 1,3,5-триазинів використовуючи реакцію нуклеофільного заміщення.

Циклізація хіноксалінів **1.40** із N-(толуенсульфоніл)бензилімінами **1.46** веде до утворення нових похідних **1.47** піридо[3,4-*b*]хіноксалінів. Дане перетворення, як було описано авторами у роботі [75] може реалізовуватися за участі двох механізмів реакції. Перший механізм передбачає реакцію 2,3-біс-(бромометил)хіноксаліну **1.40** з ТДАЕ. Утворений карбоаніон приєднується до сульфоніміну з наступним заміщенням Бромом. Другий механізм реалізується

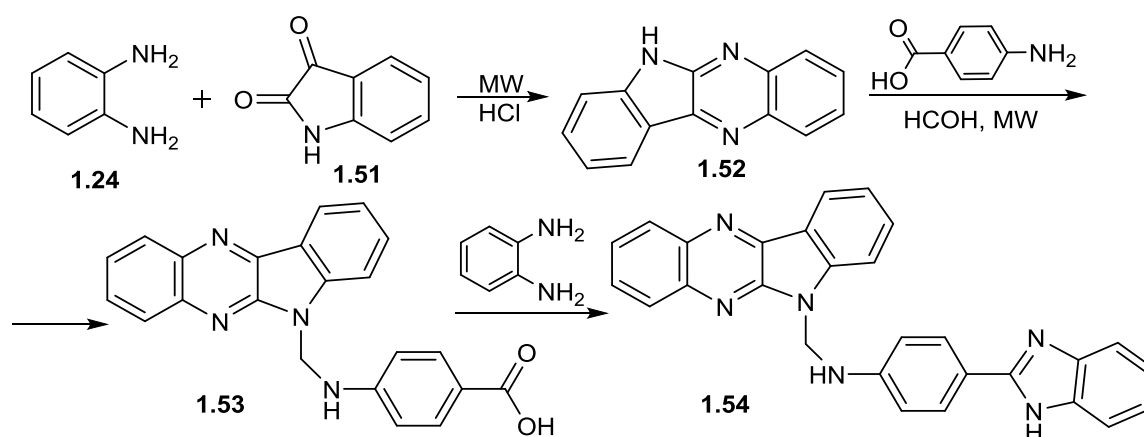
шляхом утворення з 2,3-біс(бромметил)хіноксаліну бірадикалу, який потім взаємодіє з відповідним аміном [75].



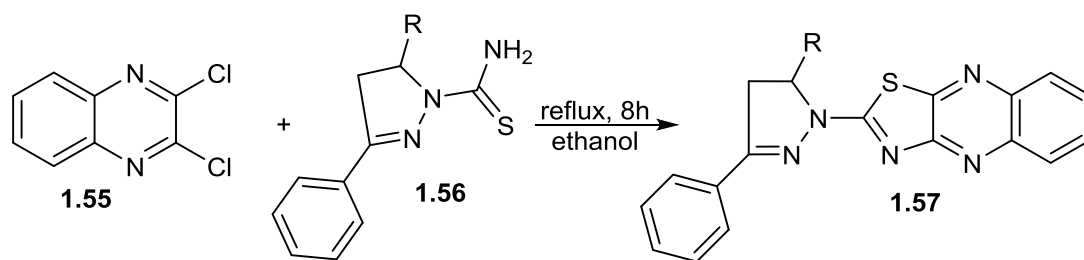
Описаний у роботі [76] 3-метилхіноксалін-2(1*H*)-он **1.48** реагує за Манніхом із формальдегідом та *n*-амінобензойною кислотою утворюючи 4-[3-метил-2-оксохіноксалін-1(2*H*)метил]амінобензойну кислоту **1.49**, подальша взаємодія якої із *o*-фенілендіаміном в умовах мікрохвильового випромінювання веде до утворення сполуки **1.50** [76].



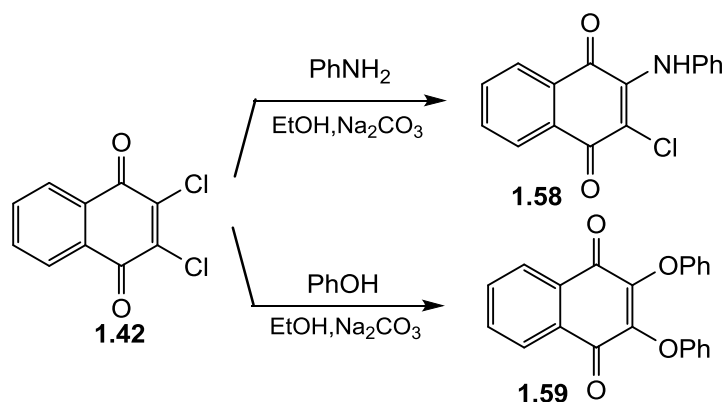
Реакція ізатину **1.51** із *o*-фенілендіаміном **1.24** в присутності соляної кислоти веде до утворення похідних хіноксаліну **1.52**, які конденсуються з *o*-фенілендіаміном до бензімідазолхіноксалінів **1.54**.



Одержання нових похідних 2-(5-*R*-3-феніл-1-піразолініл)-1,3-тіазол[5,4-*b*]хіноксаліну **1.57** здійснено Будакоті [77]. В подальшому було проведено дослідження протиамебної дії отриманих сполук. Виявлено, що ряд синтезованих сполук показав кращу активність ніж метронідазол.



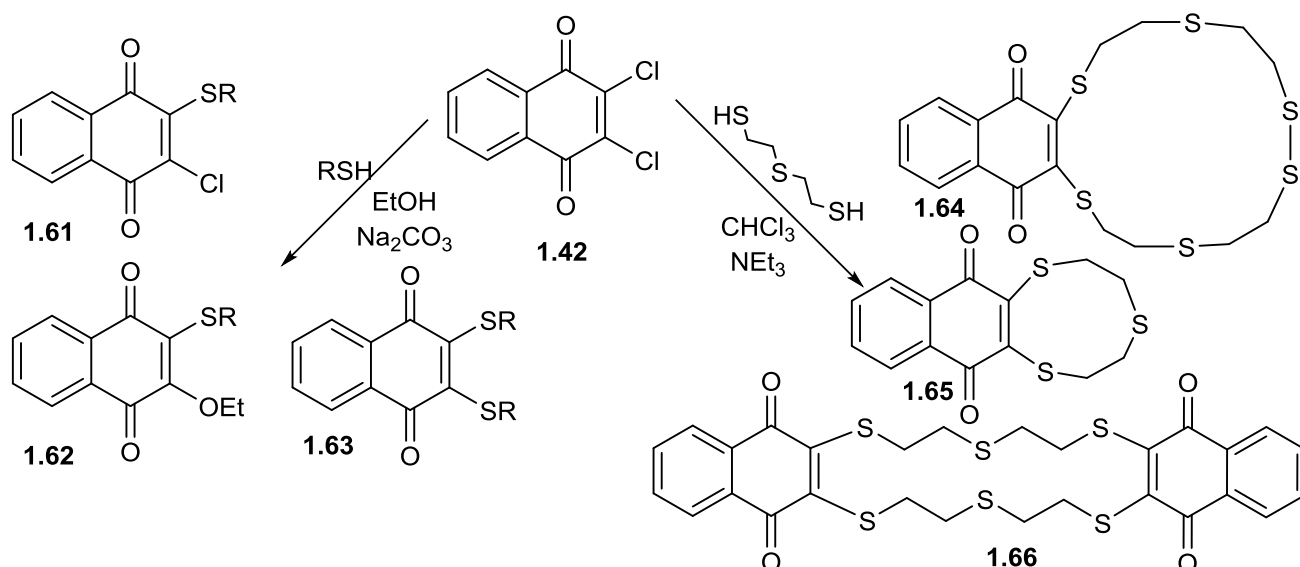
Ключовим прекурсором в хімії похідних хінонів був і досі залишається 2,3-дихлоронафталін-1,4-діон. Використання останнього, як субстрату у органічному синтезі дає широкі можливості по дослідженню реакції нуклеофільного заміщення. На схемі наведено типові приклади послідовного введення за однакових реакційних умов в 2 і 3 положення 2,3-дихлоронафталін-1,4-діону **1.42** різних замісників з утворенням сполук **1.58,1.59** [78-80]. У своїй роботі ми наводимо основні і загальні підходи, що стосуються реакції нуклеофільного заміщення, оскільки, у ряді різних літературних джерел вони повторюються.



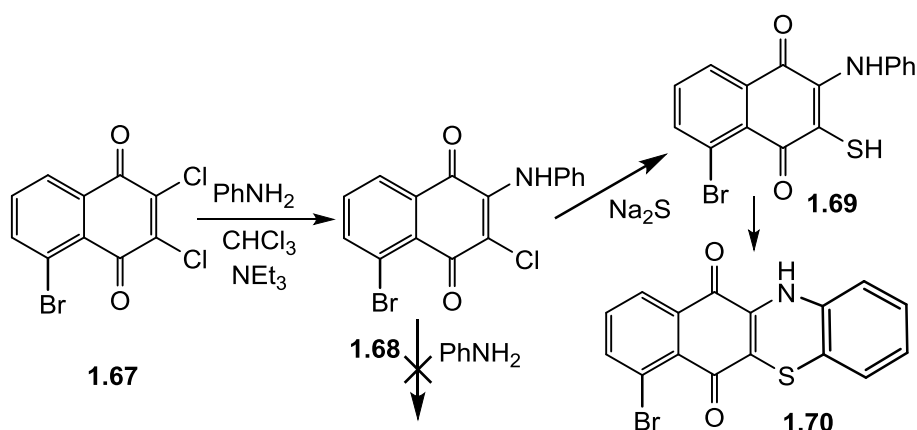
Тіоли та тіофеноли взаємодіють з нафталін-1,4-діонами утворюючи алкілтіо- та арилтіохінони [81-85]. За рахунок вищої реакційної здатності тіолятів металів їх селективність є гіршою у реакціях нуклеофільного заміщення у порівнянні з відповідними тіолами [86, 87].

У 2,3-дихлоронафталін-1,4-діоні **1.42** заміщення атомів Хлору дало можливість одержати ряд тіольних похідних **1.61-1.66**. Будова отриманих тіолів залежала від умов взаємодії та природи тіолу [88].

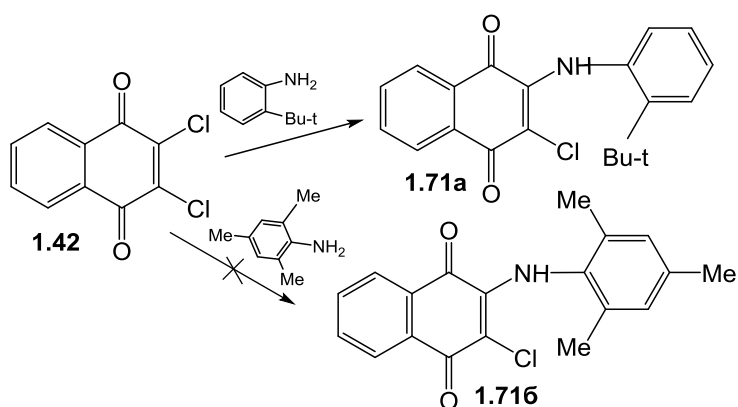
При дослідженні реакції по заміщенню атомів Хлору у молекулі 2,3-дихлоронафталін-1,4-діону S-вмісними нуклеофілами, встановлено, що важливим аспектом виявився вибір розчинника [89,90].



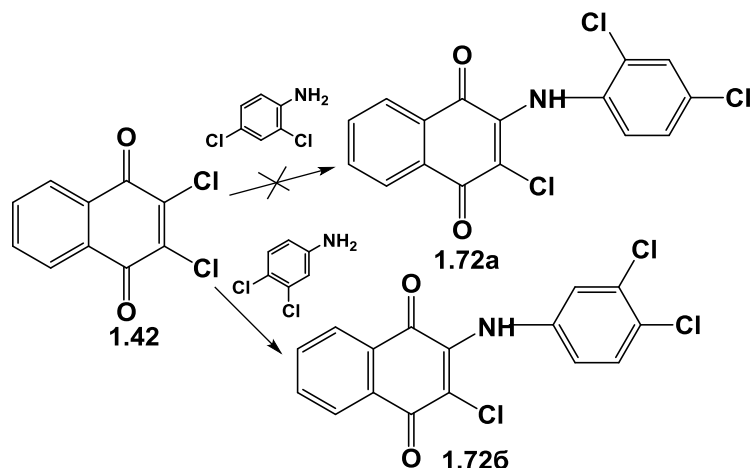
У роботах [91] описано шляхи введення в 2 та 3 положення N- та S-вмісних замісників з отриманням продуктів циклоприєднання **1.69,1.70**



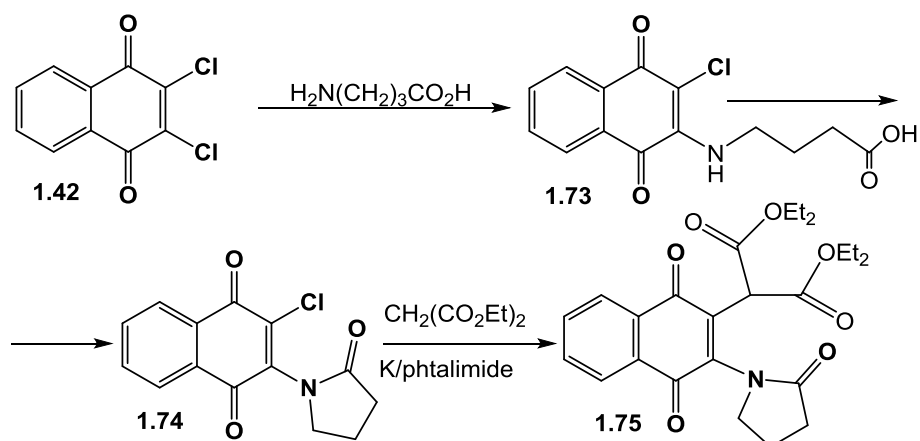
Вченим Буу-Хої вивчено питання стеричних обмежень, і встановлено, що взаємодія 2,3-дихлоронафталін-1,4-діону з аніліном в ароматичному ядрі якого присутній один орто-замісник успішно відбувається з утворенням продукту **1.71a**, проте, у випадку заміщення обидвох орто-положень утворення продукту **1.71b** не спостерігається [92].



У роботі [93] авторами показано, що накладання стеричних і електронних ефектів сильно впливає на перебіг досліджуваних реакцій. Наприклад, наявність одного орто-електроноакцепторного замісника буде унеможлилювати утворення сполуки **1.72a**, проте, синтез продукту **1.72b** буде проходити з кількісними виходами [93].

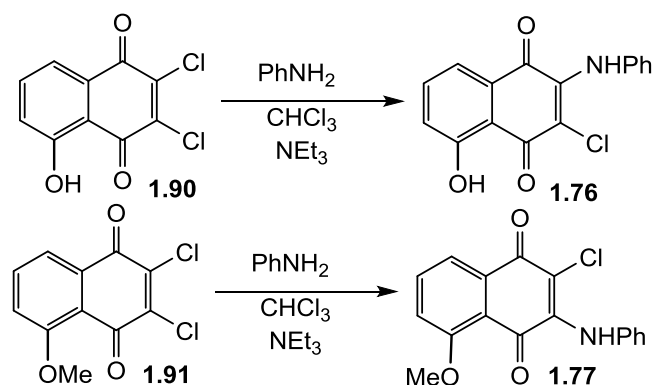


Реакції заміщення і циклізації у молекулах нафталін-1,4-діонів широко використовуються для синтезу антибіотиків мітоміцинового ряду. Вчені Окамото і Охата створили оригінальний підхід, що веде до одержання 2-(1,3-біс(діетокси)-1,3-діоксопропан-2-іл)-3-(2-оксопіролідин-1-іл)-нафталін-1,4-діону **1.75** [94].



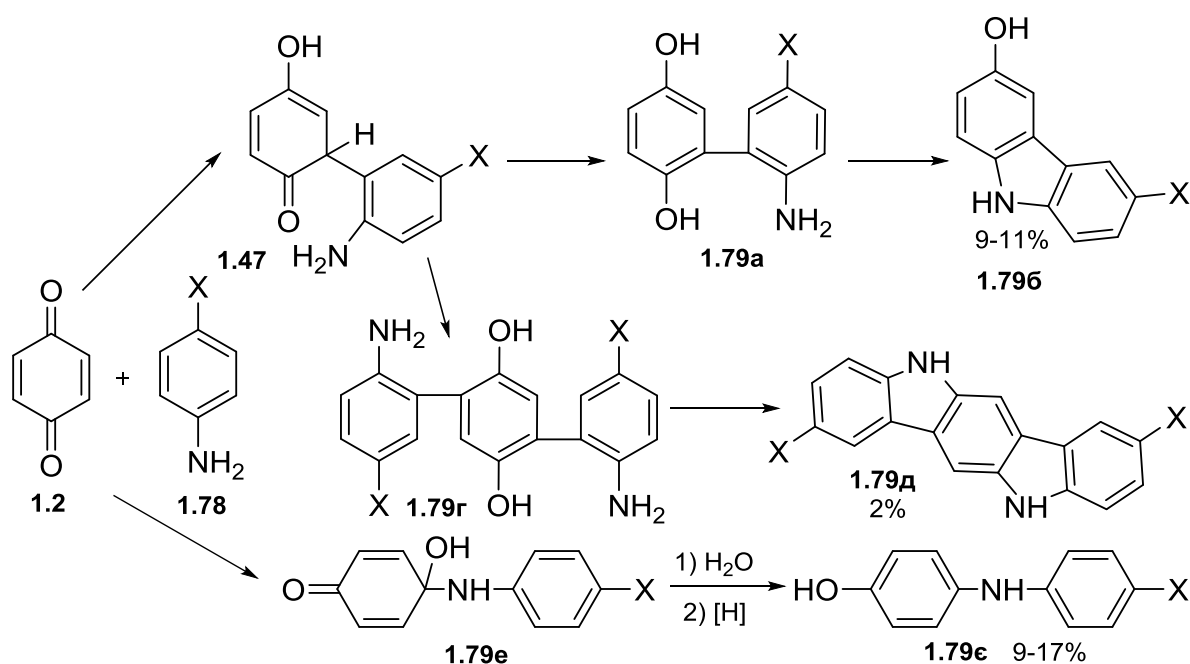
У ряді наукових робіт описано вплив замісника в 5-ому положенні 2,3-дихлоронафталін-1,4-діону при взаємодії з амінами [15]. Таким чином, автори показали, що у випадку наявності в положенні 5 замісника –ОН основним є продукт нуклеофільної атаки по атомом Карбону у 2-му положенні **1.76**, а у

випадку замісника -OMe одержаний основний продукт нуклеофільного заміщення по атомом Карбону у 3-му положенні **1.877** [15].

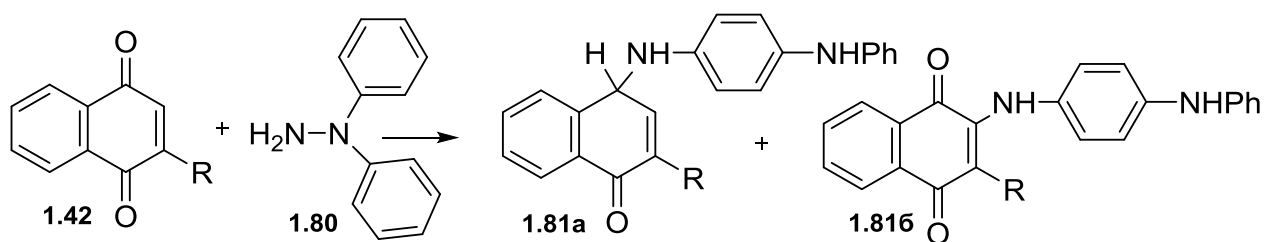


Для нафталін-1,4-діону положення 2 можна активувати введенням донорних замісників у 2 та 6 положення. Введення акцепторних замісників у положення 5 активує атаку за другим положенням. Положення 3 молекули нафталін-1,4-діону активується введенням донорного замісника у положення 5 [15].

Взаємодія похідних анілінів **1.78** з *n*-бензохіноном **1.2** відбувається з утворенням продуктів **1.79a-є** [95].



Взаємодія гідразинів **1.80** з нафталін-1,4-діонами **1.42** відбувається з утворенням моно- та дигідразонів [96] у випадку використання фенілгідразину відбуваються окисно-відновні процеси [97,98].

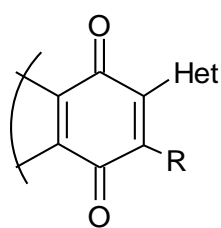


Реакція нафталін-1,4-діону **1.42** з дифенілгідразином **1.80**, відбувається з утворенням екзофункціоналізованих хінонів **1.81a** та **1.81b**

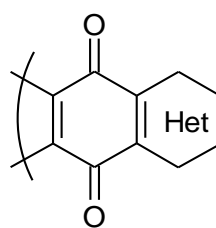
1.3. Синтез конденсованих поліциклічних S,N-вмісних гетероциклів на основі 2,3-дихлоронафталін-1,4-діону

Висока зацікавленість вченими, що відображена у наукових публікаціях за останні роки, похідними 1,2,4-тріазолу зумовлена широкими можливостями створення нових ефективних лікарських субстанцій на їх основі. Тіотріазольне ядро складає частину різних терапевтичних агентів, які зокрема показали високу антимікробну активність [99]. Конденсація такого гетероциклу з різними фармакофорними фрагментами, зокрема 1,4-хіноїдним, дає можливість конструювати тіадіазинові системи, які можуть мати потенційну протимікробну, протипухлинну та протизапальну активності [100-106]. Молекула тіотріазолу є біфункціональним нуклеофілом. За рахунок присутності у її молекулі тіон-тіольної таутомерії активацію S-нуклеофільного центру можна провести шляхом зміщення таутомерної рівноваги. Так у неполярних розчинниках переважає тіонна форма, а в полярних - тіольна таутомерна форма біфункціонального нуклеофілу [107].

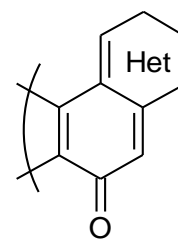
Є три основні варіанти можливих структур утворених поєднанням в молекулярній структурі хіноїдного і гетероциклічного фрагментів. Екзофункціоналізовані похідні у яких гетероциклічний компонент ведено у хіноїдний фрагмент молекули (тип А) і похідні у яких гетероциклічні компоненти конденсовані з хіноїдним ядром (тип Б, В).



Тип А



Тип Б

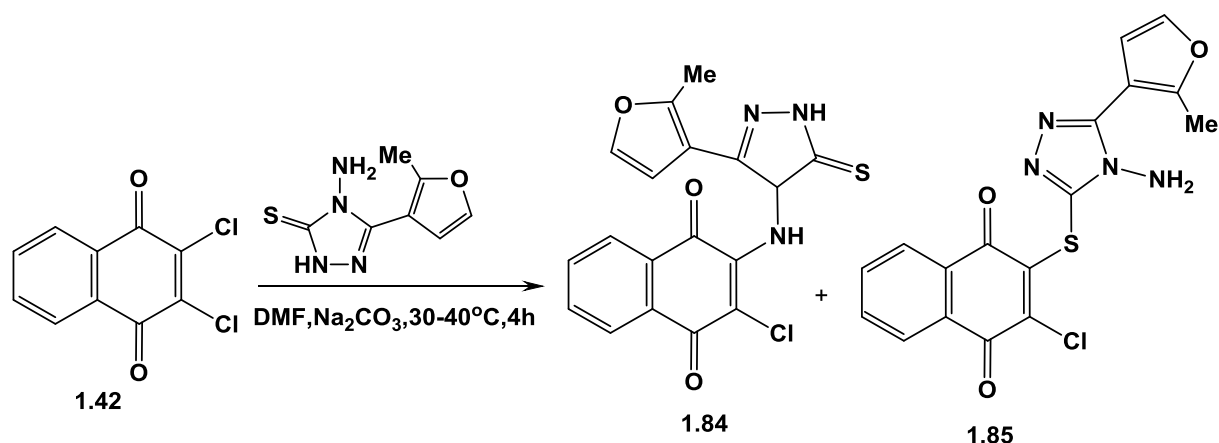


Тип В

У даному підрозділі роботі розглянуто синтез ряду нових екзофункціоналізованих гетероциклів за типом **Структури А**. Реалізацію даного підходу вдало здійснено шляхом взаємодії відповідних N,S-біфункціональних гетериламінотіотриазолів **1.82**, **1.86** з 2,3-дихлоронафталін-1,4-діоном **1.42**.

Вивчення взаємодії хінону **1.42** із 4-аміно-5-(2-метилфуран-3-іл)-2,4-дигідро-[1,2,4]тріазол-3-тіоном **1.82** в присутності Na_2CO_3 при 30-40 °С в ДМФА показало, що після 4 годин взаємодії утворюються продукти N-нуклеофільного заміщення 2-хлоро-3-[3-(2-метил-фуран-3-іл)-5-тіоксо-1,5-дигідро-[1,2,4]тріазо-1-4-іламіно]-нафталін-1,4-діону **1.84** та S-заміщення 2-[4-аміно-5-(2-метил-фуран-3-іл)-4Н-[1,2,4]тріазол-3-ілсульфаніл]-3-хлоро-нафталін-1,4-діону **1.85** з виходом 35% та 43% відповідно [135].

Схема 1.1



Для оптимізації реакції нуклеофільного заміщення було використано основи (K_2CO_3 , Na_2CO_3 , Et_3N), взаємодію проводили у розчинниках (діоксан, EtOH, MeOH, толуол, бензол) за різних температур при взаємодії 4 год.

Таблиця 1.1

Оптимізація умов реакції 2,3-дихлоронафталін-1,4-діону **1.42** з
4-аміно-5-(2-метил-фуран-3-іл)-2,4-дигідро-[1,2,4]тріазол-3-тіоном **1.82**

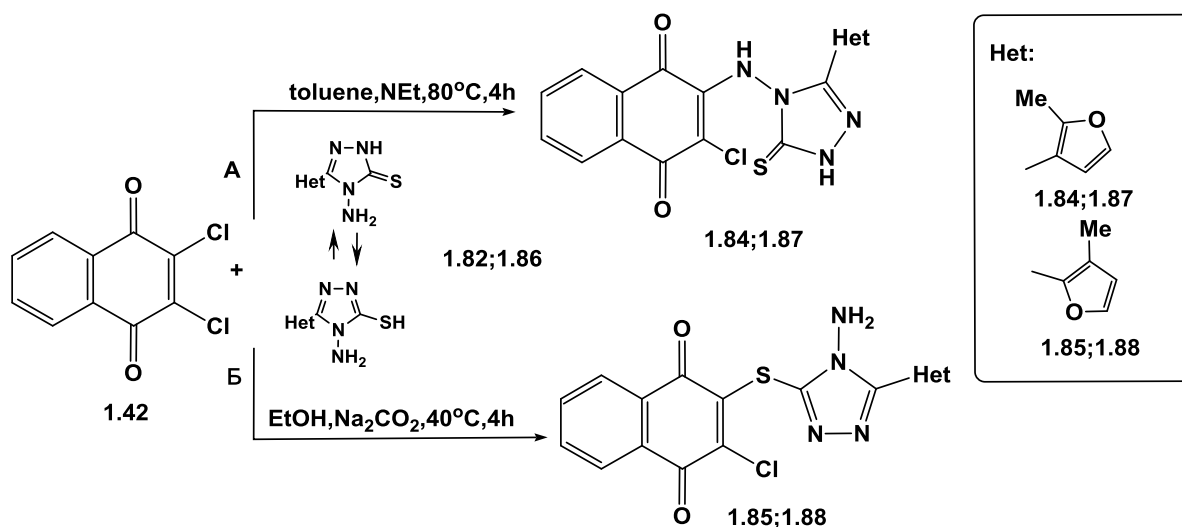
Розчинник	Основа	Т, °С	Час, год	Вихід, %	
				N- заміщення	S-заміщення
ДМФА	K ₂ CO ₃	30-40	4h	28	57
ДМФА	Na ₂ CO ₃	30-40	4h	35	43
діоксан	K ₂ CO ₃	40	4h	0	69
діоксан	Na ₂ CO ₃	40	4h	0	62
EtOH	K₂CO₃	40	4h	0	89
EtOH	Na ₂ CO ₃	40	4h	0	77
MeOH	K ₂ CO ₃	40	4h	0	71
MeOH	Na ₂ CO ₃	40	4h	0	63
толуен	Et₃N	50	4h	78	0
бензен	Et ₃ N	80	4h	65	0

Залежно від умов проведення реакції одержано різне співвідношення продуктів N- та S-заміщення атома Хлору. При проведенні взаємодії у середовищі DMF протягом 4 годин кращі виходи були зафіксовані при використанні як основи K₂CO₃. Найвищий вихід продукту N-нуклеофільного заміщення **1.84** (89%) одержали при використанні K₂CO₃ як основи при 40 °С в етанолі протягом 4 годин. В свою чергу найкращі виходи продукту S-нуклеофільного заміщення **1.85** (78%) одержали при використанні Et₃N, як основи при 50 °С в толуені протягом 4 годин. Встановлено, що підбираючи умови реакції можна одержати з кількісними виходами, як продукти N-нуклеофільного заміщення так, відповідно, і S- заміщення атома Хлору. Напрямок реакції визначається умовами взаємодії де основним фактором є властивості розчинника[135].

Таким чином, оптимізація умов проведення реакції, дозволила нам селективно одержати продукти N-нуклеофільного заміщення **1.84**, **1.87** (шлях

А) та, відповідно, S-заміщення атома Хлору **1.85**, **1.88** (шлях Б), що відображено на нижче наведеній схемі 1.2.

Схема 1.2



Реакція нуклеофільного заміщення Хлору у 2,3-дихлоронафталін-1,4-діоні **1.42** на 4-аміно-5-(гетерил)-2,4-дигідро-[1,2,4]тріазол-3-тіони **1.82**, **1.86** контролюється умовами перебігу реакції. Так в апротонних розчинниках нам вдалось виділити виключно продукти N-ацилювання, у спиртових середовищах отримали з високими виходами - продукти S-ацилювання [135].

На ІЧ-спектрах сполук **1.84**, **1.87** прописуються сигнали при 1749-1680 см⁻¹, що відповідають коливанням νCO-груп. Спектрам продуктів **1.84**, **1.87** характерні смуги коливань νC=C-зв'язку при 1640-1470 см⁻¹ та інтенсивні смуги поглинання («амід-II») при 1660-1590 см⁻¹, що характеризують змішані валентно-деформаційні коливання зв'язків C-N та NH, а також характеризуються коливаннями νNH-групи в області 3250-3050 см⁻¹. В ІЧ-спектрах сполук **1.84**, **1.87** присутні смуги коливання, характерні для тіокарбонільних груп, що прописуються у діапазоні 1454-1450 см⁻¹. Що стосується ІЧ-спектрів сполук **1.85**, **1.88** вони характеризуються коливаннями νCO-груп при 1734-1630 см⁻¹. Для сполук **1.85**, **1.88** характерні слабоінтенсивні смуги при 1640-1468 см⁻¹ коливань νC=C-зв'язку та інтенсивні коливання NH₂-групи при 3550-3474 см⁻¹. В ІЧ-спектрах сполук **1.85**, **1.88** відсутні смуги коливання, характерні для

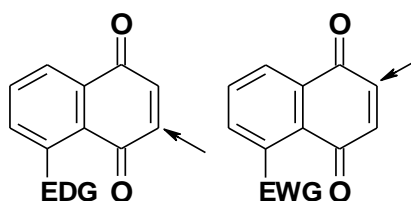
тіокарбонільних груп і присутні смуги коливання, характерні для групи C-S, що прописуються при $700\text{-}560\text{см}^{-1}$.

В спектрах ^1H ЯМР сполук **1.84-1.88** реєструються сигнали ароматичних протонів нафтохіноїдного фрагмента молекули, що знаходяться у «класичній» ароматичній ділянці спектра та прописуються мультиплетами в області 7.98-7.71 м.ч., сигнали протонів фуранільного фрагменту реєструються двома сигналами з відповідною мультиплетністю та хімічним зсувом: дублет в області 7.76-7.68 м. ч. та дублет при 6.80-6.60 м.ч.. У свою чергу CH_3 - група у сполуках **1.85-1.88** резонує як трипротонний синглет у сильнопольній ділянці спектру в межах 2.23-2.54 м.ч..

Цікавим аспектом ^1H ЯМР-спектрів сполук **1.85, 1.87** є резонування протонів NH_2 -групи, які реєструються у вигляді уширеного двопротонного синглету при 6,27-6,24 м.ч.. Слабопольний хімічний зсув протонів NH_2 -групи пов'язаний з дейтерообміном із розчинником. Для сполук **1.84, 1.87**, що є продуктами N-нуклеофільного заміщення спостерігаємо уширений синглет в області 8,43-8,41 м.ч., інтеграл якого відповідає одному протону, амідної групи. Відсутність у спектрах синглетного NH-протону тіотриазольного циклу пояснюється швидким дейтерообміном із розчинником.

1.4. Взаємодія 5-заміщених-2,3-дихлоронафталін-1,4-діонів та амініотіотриазолів.

Встановлено, що у реакціях нуклеофільного заміщення регіоселективність взаємодії спостерігається у випадку введення замісника у ароматичне ядро 2,3-дихлоронафталін-1,4-діону. Показано, що природа замісника відіграє основну роль в утворенні одного з можливих регіоізомерів реакції заміщення [15, 106, 108-112].



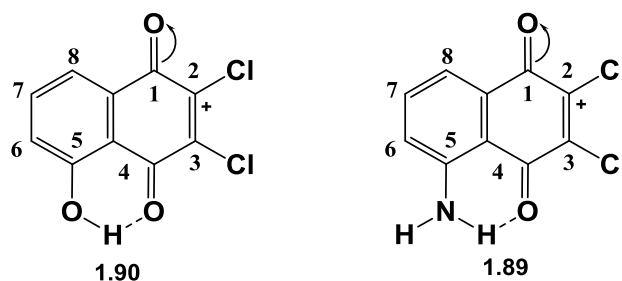
Присутність електродонорного замісника у положенні 5 нафталін-1,4-діону спрямовує атаку нуклеофільним центром реагуючої молекули в положення 3 нафталін-1,4-діону завдяки створенню часткового позитивного заряду, а наявність електроакцепторного - у 2-ге положення нафталін-1,4-діону, що було показано у роботах [108-112].

Опираючись на результати попередніх досліджень, де було визначено оптимальні умови перетворень, нами проведено взаємодію з одержанням нових N- або S- гетероциклів нафталін-1,4-діону використовуючи реакцію нуклеофільного заміщення.

В якості заміщених похідних нафтохінону у реакції використано 5-NH₂-2,3-дихлоронафталін-1,4-діон **1.89** та 5-OH-2,3-дихлоронафталін-1,4-діон **1.90**, 5-OMe-2,3-дихлоронафталін-1,4-діон **1.91**, як похідні з електродонорним замісником у положенні 5 та 5-NO₂-2,3-дихлоронафталін-1,4-діон **1.92** з електроакцепторним.

1.5. Використання квантово-хімічних розрахунків у дослідженні реакційної здатності 5-R-2,3-дихлоронафталін-1,4-діонів.

Формування водневого зв'язку в молекулі 5-OH-2,3-дихлоронафталін-1,4-діону **1.90** та 5-NH₂-2,3-дихлоронафталін-1,4-діону **1.89** визначає напрямок нуклеофільної атаки по атомом Карбону у 2 положенні хіноїдного ядра. Перерозподіл електронної густини на атомі кисню при C⁴-атомі викликає збільшення електрофільності атома C² у порівнянні з C³-атомом [110-112].



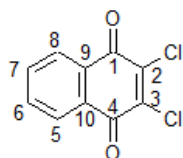
Можливість формування водневого зв'язку у нафтохінонах **1.90**, **1.89** підтверджена експериментальними даними наведеними у роботах [113-119].

Значну перевагу утворення регіоізомеру атаки нуклеофільним центром по 2-му положенню молекули нафтохінону можна пояснити участю у процесі однієї з можливих резонансних структур [120].

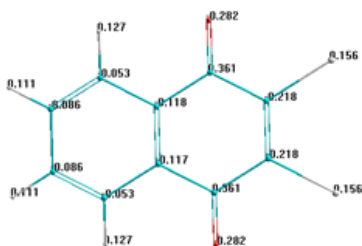
Вищенаведені міркування добре узгоджуються з результатами розрахунків, виконаних за програмою Hyper Chem 7 для 5-R-2,3-дихлоронафталін-1,4-діонів **1.89-1.92**. Просторова будова, молекулярні діаграми та розрахункові параметри наведені на рис. 1.1-1.4

Розподіл значень величини дипольного моменту та зарядів на атомах свідчить про високу полярність у молекулах **1.90** і **1.89**, що обумовлено супряженням з π -орбіталями хіноїдного та ароматичного ядер та поляризуючим ефектом гідрокси- або аміно- групи у положенні 5 та двох карбонільних груп. Розрахунки показали, що молекули **1.90**, **1.89** поляризовані таким чином, що вони є активними об'єктами для атаки нуклеофільним реагентом по атомом Карбону у другому положенні, за рахунок локалізації більших значень позитивного заряду та значень електронної густини НВМО у порівнянні з атомом Карбону в третьому положенні.

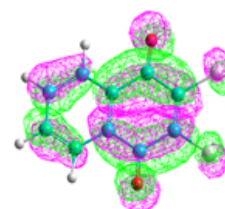
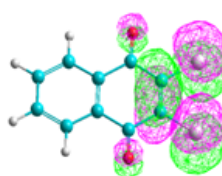
Розглядаючи взаємодію між електрофільним і нуклеофільним центрами необхідно врахувати різницю в жорсткості та м'якості реагентів [121]. Згідно концепції Пірсона [122,123] найбільш сприятливою буде взаємодія між собою жорсткого нуклеофільного та електрофільного центрів (реалізується зарядовий контроль) або за м'якими центрами (реалізується орбітальний контроль реакції). Оскільки нафтохінони можна віднести до слабких електрофільних реагентів [124], а аміни відносяться більш до жорстких нуклеофільних реагентів, найбільш імовірною буде взаємодія, що контролюється орбітальним контролем (максимальним вкладом НВМО), але необхідно також враховувати і зарядовий контроль взаємодії.



1.42



Заряди на атомах

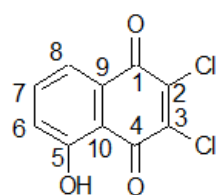


ВЗМО - 9.692191

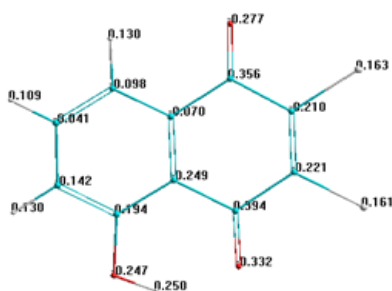
НВМО - 1.774028

	ВЗМО		НВМО
C ¹	1.158609	C ⁸	1.175076
C ²	1.240834	C ⁹	1.175076
C ³	1.240834	C ¹⁰	1.199328
C ⁴	1.199328	Cl ¹¹	1.977165
C ⁵	1.158757	Cl ¹²	1.977165
C ⁶	1.158757	O ¹³	1.862258
C ⁷	1.158609	O ¹⁴	1.862258

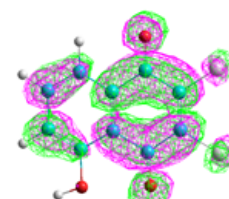
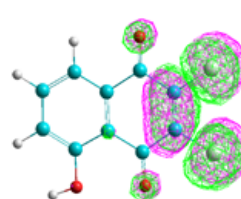
Електронна густина НВМО



1.90



Заряди на атомах



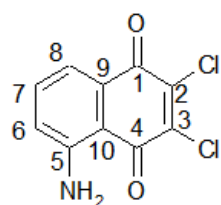
ВЗМО - 9.607285

НВМО - 1.686189

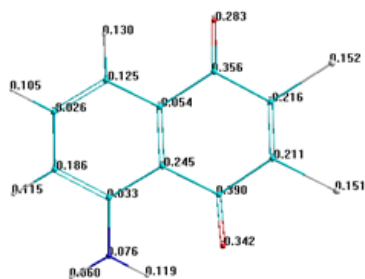
	ВЗМО		НВМО
C ¹	1.233842	C ⁸	1.164755
C ²	1.318248	C ⁹	1.220098
C ³	1.154299	C ¹⁰	1.132496
C ⁴	1.213881	Cl ¹¹	1.976931
C ⁵	1.200889	Cl ¹²	1.977272
C ⁶	1.246250	O ¹³	1.863143
C ⁷	1.154199	O ¹⁴	1.863044

Електронна густина НВМО

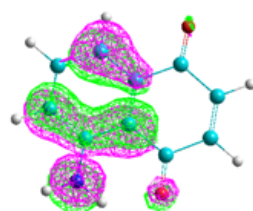
Рисунок 1.1. Розрахункові значення НВМО і зарядів на атомах C² і C³ у молекулі 2,3-дихлоронафталін-1,4-діонів **1.42** та **1.90**



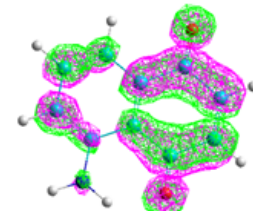
1.89



Заряди на атомах



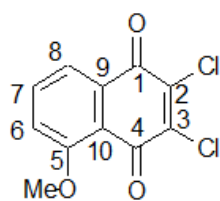
ВЗМО - 8,48506



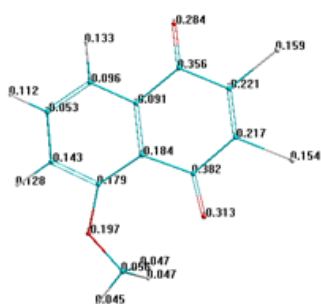
НВМО - 1.398108

C ¹	1.233840	C ⁸	1.164755
C ²	1.348813	C ⁹	1.220098
C ³	1.164800	C ¹⁰	1.132496
C ⁴	1.248885	Cl ¹¹	1.976931
C ⁵	1.210888	Cl ¹²	1.977272
C ⁶	1.236450	O ¹³	1.863143
C ⁷	1.164144	O ¹⁴	1.863044

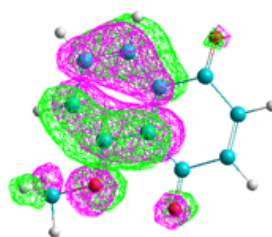
Електронна густина НВМО



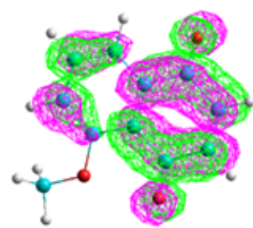
1.91



Заряди на атомах



ВЗМО - 9,539222



НВМО - 1.418715

C ¹	1.208574	O ¹³	1.135665
C ²	1.102996	C ¹⁴	0.878692
C ³	1.285469	O ¹⁵	1.834205
C ⁴	1.169769	O ¹⁶	1.135665
C ⁵	1.182753	H ¹⁷	0.89237
C ⁶	1.176893	H ¹⁸	0.877720
C ⁷	1.168078	H ¹⁹	0.869780
C ⁸	1.182870	H ²⁰	0.939001
C ⁹	1.184388	H ²¹	0.970616
C ¹⁰	1.180742	H ²²	0.970616
Cl ¹¹	1.864345		
Cl ¹²	1.863824		

Електронна густина НВМО

Рисунок 1.2. Розрахункові значення НВМО і зарядів на атомах C² і C³ у молекулах заміщених 2,3-дихлоронафталін-1,4-діонах **1.89**, **1.91**

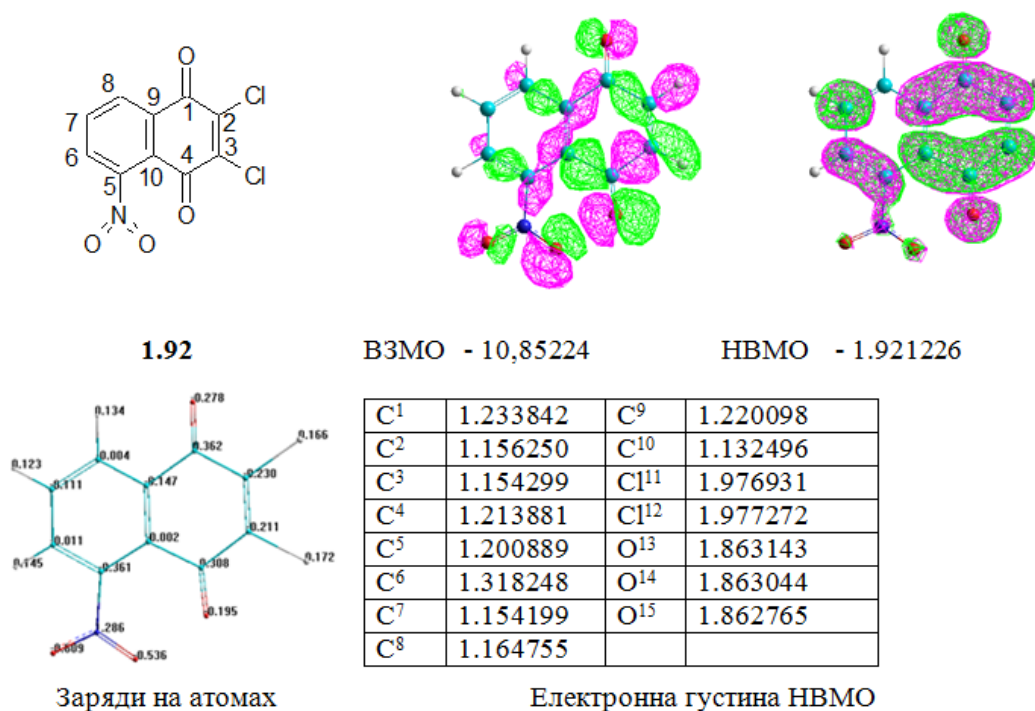


Рисунок 1.3. Розрахункові значення НВМО і зарядів на атомах C² і C³ у молекулах заміщених 2,3-дихлоронафталін-1,4-діонів **1.92**

Значення НВМО і зарядів на атомах C² і C³ у молекулі 2,3-дихлоронафталін-1,4-діону **1.42** однакові (рис. 1.1), то при наявності замісника в положенні 5 спостерігаються відмінності у вище наведених показниках. У випадку 5-ОН- **1.90** і 5-NH₂-2,3-дихлоронафталін-1,4-діону **1.89** атом C² володіє максимальним вкладом за значеннями НВМО, так і за величиною заряду (рис. 1.3, 1.4) напрям реакції з нуклеофільним центром буде протікати за участю C²-реакційного центру, про що свідчить більший відсоток виходу C²-ізомера у порівнянні з C³ - ізомером.

Теоретичною величиною оцінки реакційності молекул є індекси Фукуї. Індекси реакційної здатності можна обчислити методом молекулярних орбіталей. Даний підхід найпростішим квантово-хімічним методом, що зможе бути застосований до хімічних перетворень. Індекси реакційної здатності, вираховуються з молекулярних орбіталей молекул досліджуваних сполук. Отримані дані співставляються з шляхами реакції так щоб криві потенційної енергії для різних типів взаємодії неперетиналися. Отримані енергії граничних МО і будуть визначати реакційні властивості досліджуваних сполук і

радикалів. Здатність молекули взаємодіяти з електроноакцепторами буде характеризувати ВЗМО, а НВМО, відповідно, буде характеризувати здатність молекули взаємодіяти з електронодонорами. Іншими словами можна сказати, що додатні значення енергії НВМО будуть зумовлювати нуклеофільні властивості, а відємні значення будуть визначати електрофільні властивості молекули.

При використанні значень часткових зарядів на атомах для дослідження напрямку реакцій достатнім буде розрахувати електронну структуру атомів реагентів і скласти залежність між отриманими за допомогою розрахунків зарядами на атомах і шляхом проходження реакції. Таким способом найчастіше пояснюють вплив електронного ефекту замісників на шлях реакцій нуклеофільного заміщення у ароматичних сполуках. Проте не для всіх реакцій вдається провести подібні кореляції. Бувають випадки коли кореляцію можна провести між виходами продуктів реакції та електронною будовою інтермедіату утвореного на одній із стадій. В даній ситуації доцільним буде проведення квантово-хімічних розрахунків для стабільних проміжних продуктів і відборі електронної структури інтермедіата, що дозволить пояснити експериментально одержаний шлях реакції.

З метою прогнозування та пояснення регіоселективного проходження реакції нуклеофільного заміщення нами було розраховано атомні індекси Фукуї [125-128] реагуючих атомів. Обрані для досліджень сполуки розраховані на програмному забезпеченні Jaguar [129] методом DFT на рівні B3LYP/6-31G(d,p) [130-133] у моделі розчинника PBF (етанол) [132]. Локальні індекси Фукуї є корисні у випадку встановлення у рядах молекул відмінностей у реакційній здатності досліджуваних атомів. Отримані результати дозволили передбачити регіоселективність реакції нуклеофільного заміщення. Розраховані індекси Фукуї реагуючих атомів хінонів наведені в таблиці 1.2.

Враховуючи, що атомам C² та C³ у нафталін-1,4-діонах **1.42**, **1.89**, **1.92**, **1.90**, **1.91** характерні електрофільні властивості, нами був проведений аналіз отриманих даних та виконані порівняння значень LUMO f_{NN}, високі додатні

значення будуть свідчити про вищу електрофільну здатність реагуючих атомів сполук **1.42, 1.89, 1.92, 1.90, 1.91**.

Таблиця 1.2

Атомні індекси Фукуї C^2 та C^3 атомів 5-R-2,3-дихлоронафталін-1,4-діонів **1.42, 1.89, 1.92, 1.90, 1.91**.

R	H		NO ₂		OCH ₃		NH ₂		OH	
Номер атома C	C ³	C ²	C ³	C ²	C ³	C ²	C ³	C ²	C ³	C ²
f_NN HOMO	0,12	0,12	0,18	0,18	0,00	0,00	0,00	0,01	0,00	0,01
f_NN LUMO	0,12	0,12	0,10	0,11	0,12	0,10	0,13	0,10	0,11	0,11

Опираючись на отримані результати припускаємо, що електрофільні центри 5-R-2,3-дихлоронафталін-1,4-діонів з вищими значеннями індексів будуть першочергово вступати у взаємодію з нуклеофільними атомами 4-аміно-5-гетерил-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіолів **1.82, 1.86** [134].

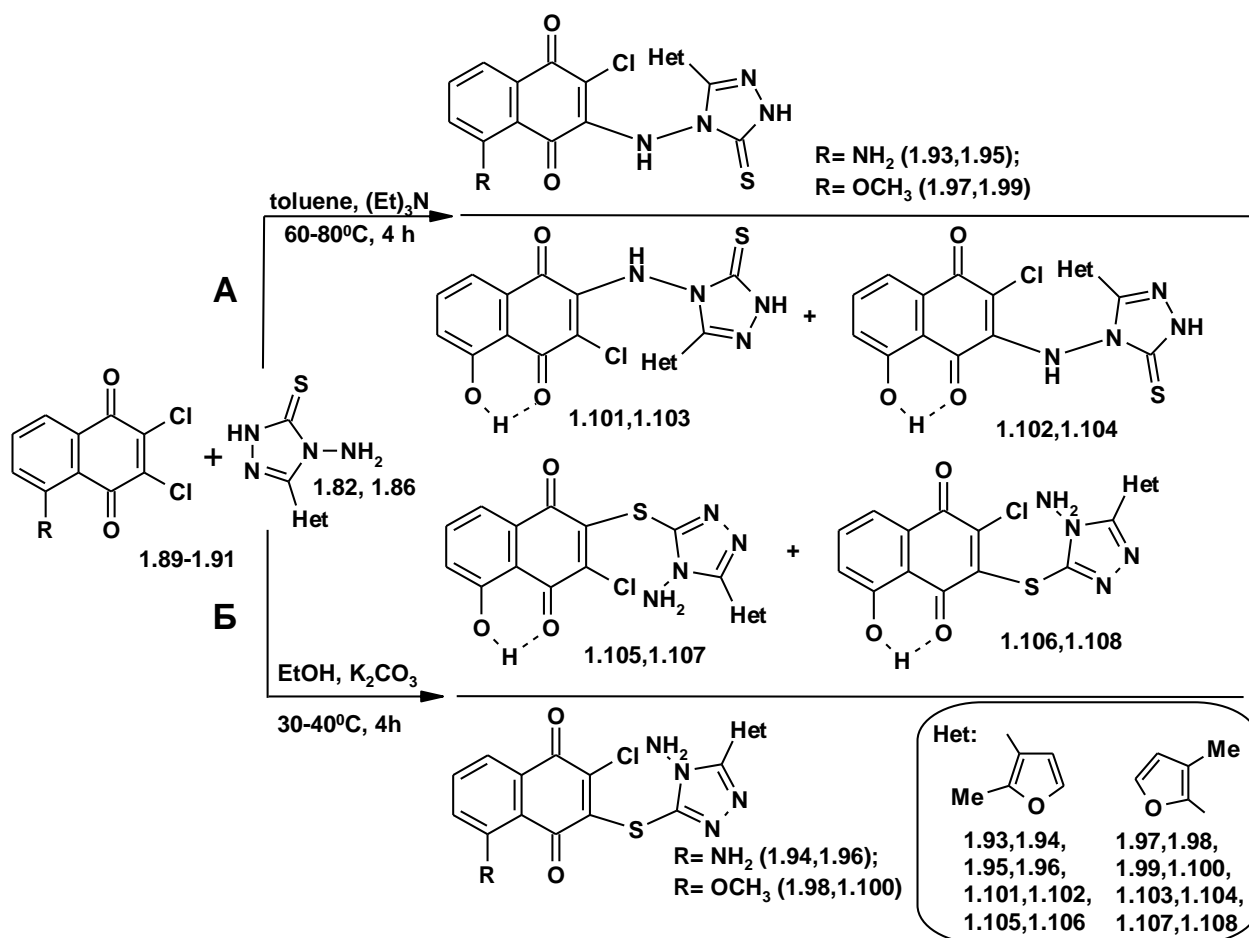
1.6. Синтез нових екзофункціоналізованих поліциклічних S,N-вмісних гетероциклів на основі 5-R-2,3-дихлоронафталін-1,4-діонів

Взаємодія 5-NH₂-2,3-дихлоронафталін-1,4-діону **1.89**, 5-OH-2,3-дихлоронафталін-1,4-діону **1.90** та 5-OMe-2,3-дихлоронафталін-1,4-діону **1.91** з 4-аміно-5-гетерил-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіолами **1.82, 1.86** проходила за двома альтернативними шляхами **А** та **Б** (Схема 1.3).

У результаті бімолекулярного нуклеофільного заміщення атома Хлору утворилися N-заміщені продукти **1.93, 1.95, 1.97, 1.95, 1.101-1.108**. Взаємодію проводили у толуені у присутності Et₃N. Реакційну суміш нагрівали та витримували при температурі 60-80 °С протягом 4-ох годин. Осад відфільтровували і перекристалізовували (Шлях А). При проведенні реакції в етанолі у присутності еквівалентної кількості K₂CO₃ були виділені продукти мономолекулярного нуклеофільного заміщення (S-заміщення) **1.94, 1.96, 1.98, 1.100, 1.105-1.108**. Реакційну суміш у ході реакції нагрівали і витримували при

температурі 40 °С протягом 2-х годин. Осад відфільтровували та перекристалізували (Шлях Б) [134-138].

Схема 1.3



Аналіз отриманих експериментальних даних, дозволив припустити, що синтез протікає регіоспецифічно з утворенням з високими виходами сполук **1.99-1.100** (57-71%). Ґрунтуючись на аналізі результатів розрахунку індексів Фукуї можна припустити, що отримані сполуки **1.93-1.100** є продуктами реакції S- та N- нуклеофільного заміщення атому Хлору у третьому положенні нафтохіноїдного кільця. Провівши аналіз та порівняння значень LUMO $f_{\text{NN}} \text{C}^3$ NH_2 -2,3-дихлоронафталін-1,4-діону **1.89** встановлено, що $(\text{LUMO } f_{\text{NN}} \text{C}^3 \text{ 0,13}) > (\text{LUMO } f_{\text{NN}} \text{C}^2 \text{ 0,10})$. Отримана залежність дозволяє зробити припущення, що вищою електрофільною активністю володіє C^3 реакційний атом Карбону. Також, аналогічну залежність можемо бачити для 5-ОМе-2,3-дихлоронафталін-1,4-діону **1.91** $(\text{LUMO } f_{\text{NN}} \text{C}^3 \text{ 0,12}) > (\text{LUMO } f_{\text{NN}} \text{C}^2 \text{ 0,10})$. Дослідження реакції 5-ОН-2,3-дихлоронафталін-1,4-діону **1.90** з 4-аміно-5-

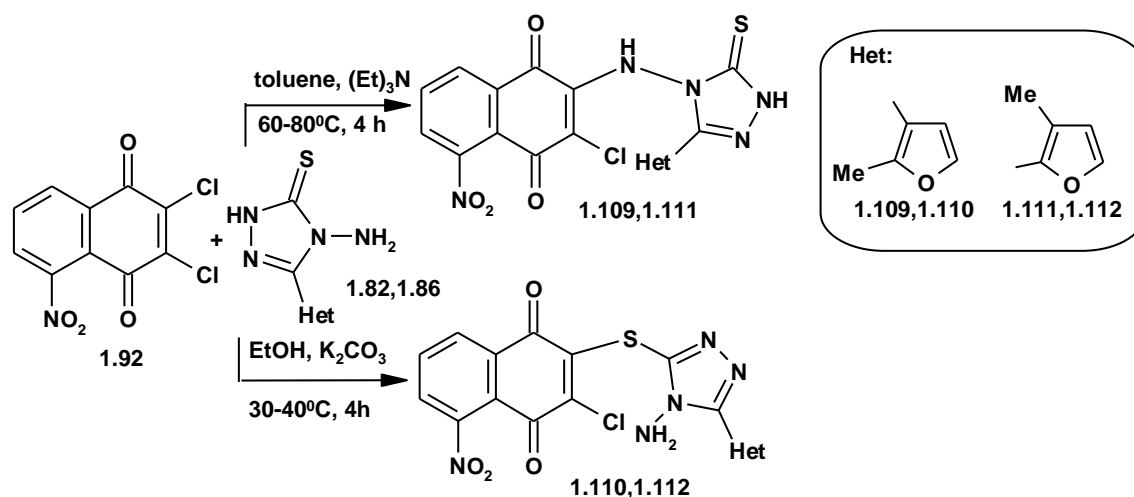
гетерил-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіолами **1.82**, **1.86** дозволило встановити, що взаємодія відбувається з формуванням двох продуктів по шляху **А** та двох продуктів по шляху взаємодії **Б**. Порівняння значень LUMO f_{NN} сполуки **1.90** показало, що (LUMO f_{NN}C³ 0,11)=(LUMO f_{NN}C² 0,11) і свідчить про однакові електрофільні властивості обох реакційних атомів Карбону. Аналіз продуктів нуклеофільного заміщення **1.101-1.108** показав, що взаємодія відбувається з формуванням двох регіоізомерів. Проте, переважаючим було утворення продукту нуклеофільної атаки за С² реакційним центром. Виходи отриманих продуктів **1.101, 1.103, 1.105, 1.107 (Φ1)** знаходились в межах (48-61 %), а продуктів **1.102, 1.104, 1.106, 1.108 (Φ2)** в межах (10-15 %). Встановлена регіоспрямованість нуклеофільної атаки у реакції 5-ОН-2,3-дихлоронафталін-1,4-діону **1.90** з 4-аміно-5-гетерил-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіолами **1.82, 1.86** пояснюється формуванням водневого зв'язку між Гідрогеном ОН-групи та атомом Кисню карбонільної групи у положенні С⁴ з наступним перерозподілом електронної густини у хіноїдному ядрі [134].

Одержану суміш регіоізомерів **1.101,1.102; 1.103,1.104; 1.105,1.106; 1.107,1.108** розділяли методом препаративної хроматографії на пластинках Stratocrom SI у тонкому шарі сорбенту. Пластинки сушили при температурі 110⁰С та охолоджували. Розчинені в ДМФА зразки наносили на пластинки. Далі пластинку висушували, охолоджували та хроматографували у камері. Як елюент використовували суміш (2:1) метанол:толуен. Після хроматографування пластинку висушували, розділені шари добували механічно, переносили у колонку та елюювали використовуючи суміш метанол:хлороформ (1:2). Осад продукту отримували відгонкою під вакуумом отриманого елюату з подальшою перекристалізацією з ДМФА/EtOH (2:1).

Реакція 5-NO₂-2,3-дихлоронафталін-1,4-діону **1.92** з гетериламінотіо-тріазолами **1.82, 1.86** підпорядковувалась описаним вище правилам орієнтування для електроноакцепторних замісників. В ході реакції були одержані N-, та S-заміщені продукти нуклеофільної атаки по атому Хлору біля С³ атома Карбону.

Аналіз продуктів взаємодії дозволив встановити, що синтез протікає регіоспецифічно з утворенням виключно одного регіоізомеру. Виділено та встановлено будову продуктів нуклеофільного заміщення **1.109-1.112**. Порівняння даних квантово-хімічних розрахунків LUMO f_{NN} 5-NO₂-2,3-дихлоронафталін-1,4-діону **1.92** показало, що (LUMO $f_{NN_C^2}$ 0,11) > (LUMO $f_{NN_C^3}$ 0,10). Отримана залежність дозволяє зробити припущення про більшу реакційну здатність та електрофільні властивості C² реакційного атома Карбону. Виходячи з цього напрошується висновок, що виділені сполуки **1.109-1.112** є продуктами нуклеофільної атаки по C² атому вуглецю хіноїдної системи, що в загальному підтверджується експериментальними даними.

Схема 1.4



На ІЧ-спектрах сполук **1.93, 1.95, 1.97, 1.99, 1.101-1.104, 1.109, 1.111** чітко прописуються сигнали в області 3250-3050 см⁻¹, що характеризуються коливаннями νNH-групи, а також характерні коливання νCO-груп при 1730-1670см⁻¹. Отриманим продуктам характерні коливання при 1660-1590 см⁻¹ смуги поглинання яких прописуються інтенсивними сигналами («амід-II»), що відповідають валентно-деформаційним коливанням NH та C=N зв'язків. В ІЧ-спектрах сполук **1.93, 1.95, 1.97, 1.99, 1.101-1.104, 1.109, 1.111** присутні смуги коливання, характерні для тіокарбонільних груп (C=S), що прописуються у ділянці 1466-1410 см⁻¹.

Що стосується ІЧ-спектрів сполук **1.94, 1.96, 1.98, 1.00, 1.102-1.108, 1.110, 1.112** вони характеризуються інтенсивними смугами, що притаманні

симетричним та асиметричним валентним коливанням NH_2 -групи при $3530\text{-}3274\text{ см}^{-1}$, коливання νCO -груп прописуються при $1734\text{-}1630\text{ см}^{-1}$. Для сполук **1.94, 1.96, 1.98, 1.00, 1.102-1.108, 1.110, 1.112** характерні слабоінтенсивні смуги при $1644\text{-}1466\text{ см}^{-1}$ коливань $\nu\text{C}=\text{C}$ -зв'язку. В ІЧ-спектрах сполук **1.94, 1.96, 1.98, 1.00, 1.102-1.108, 1.110, 1.112** відсутні смуги коливання, характерні для тіокарбонільних груп, проте, присутні смуги коливання, характерні для групи C-S , що прописуються при $690\text{-}570\text{ см}^{-1}$. Для сполук **1.93-1.96** спостерігаємо чіткі характерні сигнали, що відповідають коливанням NH_2 -групи нафтохіноїдного фрагменту. Характер сигналу свідчить про формування водневого зв'язку, що підтверджується наявністю в спектрі ІЧ смуг зв'язаних та вільних валентних коливань $\nu(\text{NH})$ в області $3330\text{-}3290\text{ см}^{-1}$ та зникненням смуг деформаційних коливань $\delta(\text{NH})$ у ділянці 1530 см^{-1} . Смуга валентних коливань $\nu(\text{C}=\text{O})$ карбонільної групи, що зазвичай знаходиться у ділянці $1690\text{-}1660\text{ см}^{-1}$ зміщується в область $1740\text{-}1720\text{ см}^{-1}$.

Встановлено, що ІЧ-спектри сполук **1.101-1.108** характеризуються смугами асоційованих валентних коливань νOH -груп при $3510\text{-}3430\text{ см}^{-1}$ та областю при $994\text{-}956\text{ см}^{-1}$ неплоских деформаційних коливань $\gamma(\text{OH}\dots\text{O})$ -фрагменту. Смуга валентних коливань $\nu(\text{C}=\text{O})$ карбонільної групи зміщується в область $1740\text{-}1720\text{ см}^{-1}$.

Що стосується ІЧ-спектрів сполук **1.109-1.112** вони характеризуються симетричними $1532\text{-}1506\text{ см}^{-1}$ та асиметричними $1354\text{-}1308\text{ см}^{-1}$ валентними коливаннями групи $\nu(\text{NO}_2)$.

З метою віднесення виділених продуктів структурам відповідних регіоізомерів був проведений DFT розрахунок ^1H -ЯМР спектрів для обох регіоізомерів та порівняння з ^1H -ЯМР спектрами отриманими експериментально. Для розрахунків використано програмний пакет GAUSSIAN 09 та метод GIAO B3LYP/6-311+G(2d,p)//6-31G(d,p) у моделі розчинника РСМ (ДМСО) [125-133].

Основними відмінностями, що були встановлені, між розрахованими ^1H -ЯМР спектрами та отриманими експериментально є різні значення зсувів

сигналів Н⁶, Н⁷, Н⁸ ароматичних протонів хіноїдного фрагменту для SN_C² та SN_C³ форм. Така відмінність пояснюється електронним впливом замісника приєднаного по С² чи С³ реагуючому центрі. На прикладі дослідження реакції 5-ОН-2,3-дихлоронафталін-1,4-діону **1.90** було розроблено ефективний алгоритм, що допоміг віднести одержані сполуки структурам відповідних регіоізомерів[134]. Дані ¹Н-ЯМР розраховані та отримані експериментально для **1.101, 1.102, 1.105, 1.106** наведені у таблиці 1.3.

Таблиця 1.3

Розраховані та отримані експериментально ¹Н-ЯМР спектральні дані сполук **1.101, 1.102, 1.105, 1.106**

Номер протона	Хімічний зсув, ppm			
	GIAO ¹ Н-ЯМР		¹ Н-ЯМР в DMSO-d6	
	SN_C ²	SN_C ³	Форма 1	Форма 2
Н-похідні				
6	7.62	7.63	7.42 (dd)	7.20 (dd)
7	7.89	8.10	7.84 (t)	7.72 (t)
8	7.83	8.12	7.73 (dd)	7.77 (dd)
С-похідні				
6	7.67	7.59	7.35 (dd)	7.22 (dd)
7	7.95	8.01	7.72 (t)	7.66 (t)
8	7.90	8.12	7.65 (dd)	7.82 (dd)

Встановлено, що основна відмінність у ¹Н-ЯМР спектрах двох регіоізомерів полягала у положенні сигналів Н⁶ та Н⁸ відносно протона Н⁷, що прописувався на спектрі триплетом. Даної відмінності у спектрах достатньо щоб провести віднесення записаних спектрів виділених продуктів **Ф1** та **Ф2** з розрахованими структурами регіоізомерів нуклеофільного заміщення по С² (SN_C²) чи С³ (SN_C³) атомом Карбону.

Розташування на ¹Н-ЯМР спектрі продуктів **1.101, 1.103, 1.105, 1.107 (Ф1)** сигналів протонів, що прописуються комбінацією t, Н⁷; dd, Н⁸; dd, Н⁶ відповідає розрахованому ¹Н-ЯМР спектру для регіоізомеру SN_C². Для отриманих сполук **1.102, 1.104, 1.106, 1.108 (Ф2)** сигнали протонів на ¹Н-ЯМР спектрі dd, Н⁶; t, Н⁷; dd, Н⁸ відповідають регіоізомеру SN_C³ (таблиця 1.3) [134].

Порівняння значень $\Delta\delta$, *ppm*, GIAO обчислена / знайдена
для сполук **1.101, 1.102, 1.105, 1.106**

Номер протона	$\Delta\delta$, <i>ppm</i> , GIAO обчислена / знайдена			
	Форма 1		Форма 2	
	SN_C ²	SN_C ³	SN_C ²	SN_C ³
N-похідні				
H ₆ -H ₇	0.27/0.42	0.57/0.42	0.27/0.52	0.57/0.52
H ₇ -H ₈	0.06/0.11	0.02/0.11	0.06/0.05	0.02/0.05
H ₆ -H ₈	0.21/0.31	0.59/0.31	0.21/0.59	0.59/0.57
S-похідні				
H ₆ -H ₇	0.28/0.37	0.42/0.37	0.28/0.44	0.42/0.44
H ₇ -H ₈	0.05/0.07	0.11/0.07	0.05/ 0.16	0.11/0.16
H ₆ -H ₈	0.23/ 0.30	0.53/0.30	0.23/ 0.50	0.53/0.50

На завершення даного підрозділу можна підсумувати наступне, що з метою прогнозування та пояснення регіоселективного проходження реакції нуклеофільного заміщення можна проводити розрахунки значень атомних індексів Фукуї реагуючих атомів. Встановлено, що взаємодія 5-NH₂-2,3-дихлоронафталін-1,4-діону **1.89**, 5-OH-2,3-дихлоронафталін-1,4-діону **1.90** та 5-OMe-2,3-дихлоронафталін-1,4-діону **1.91** з 4-аміно-5-гетерил-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіолами **1.82, 1.86** проходила за двома альтернативними шляхами **A** та **B**. В результаті бімолекулярного нуклеофільного заміщення атома Хлору утворилися N-заміщені продукти **1.93, 1.95, 1.97, 1.99, 1.101-1.104**, мономолекулярного нуклеофільного заміщення (S-заміщення) **1.94, 1.96, 1.98, 1.100, 1.105-1.108**. Експериментально показано вплив електронодонорного та електроноакцепторного замісника у 5-му положенні 2,3-дихлоронафталін-1,4-діону на регіоселективність реакції нуклеофільного заміщення [134,135].

Порівняння експериментальних ¹H-ЯМР спектрів з DFT розрахованими дозволило віднести одержані сполуки відповідним структурам. Використання даного алгоритму у подальшій роботі набагато спрощує аналіз отриманих продуктів [134].

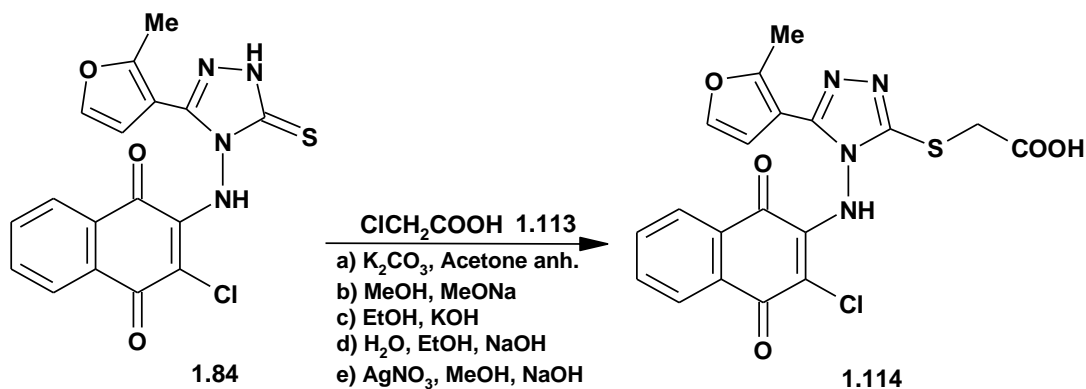
1.7. Модифікація поліциклічних S,N-вмісних гетероциклів на основі нафталін-1,4-діону

З метою оптимізації та модифікації структур синтезованих раніше молекул було проведено реакції ацилювання (хлорангідридом оцтової кислоти з утворенням моно- та диацильованих похідних), алкілювання (моно хлороцтовою кислотою з утворенням виключно продуктів S-алкілювання) та циклоконденсації шляхом формування тетрациклічних сполук, що було здійснено реакціями циклізації S- та N-заміщених похідних.

Оскільки одержані продукти **1.84-1.112** є нерозчинними у воді їх розчинність досягнуто за рахунок введення у молекулу замісника з гідрофільними властивостями. Таким замісником було обрано карбоксильний фрагмент, введення якого здійснювали алкілюванням монохлороцтовою кислотою. Карбоксильна група є відомим фрагментом, що часто використовується при конструюванні нових лікарських препаратів. Також дана функціональна група є фармакофором, її введення в молекулу надає можливість забезпечувати ряд “лікоподібних” характеристик Ліпінського через одержання її солей (підвищення гідрофільності) або естерів (підвищення ліпофільності) [139].

1.7.1. Алкілювання конденсованих поліциклічних S,N-вмісних гетероциклів нафталін-1,4-діону

Виходячи з можливості існування тіон-тіольної таутомерії в ряді одержаних похідних **1.84-1.112** при проведенні реакції в полярних розчинниках та підвищенні SH-кислотності вихідної сполуки алкілювання вихідних сполук відбувається виключно з утворенням продуктів S-алкілювання. Активацію тіольного центру проводять шляхом утворення відповідних солей. Для утворення солей використовують спиртовий розчин гідроксиду калію, K_2CO_3 у безводному ацетоні, водний розчин гідроксиду натрію, метилат натрію або лужний розчин нітрату срібла [138].



Активацію тіольної групи проводили шляхом утворенням SK-солі. Алкілування сполуки **1.84** монохлороцтовою кислотою **1.113** проводили при за кімнатної температури у безводному ацетоні при додаванні еквімолекулярної кількості K_2CO_3 , час реакції становив 2-3 години (Схема 1.5). Після півгодинної витримки проводили підкислення реакційного розчину до рН 4-3, реакційну суміш охолоджували і отримували відповідну кислоту **1.114** з виходом 30%.

Слід також зазначити, що відповідний тіон **1.84** також алкілюються монохлороцтовою кислотою у середовищі спирту у присутності еквімолярної кількості метилату натрію (Схема 1.5). Проте, виходи цільових продуктів у даному випадку значно менші і зазначений метод не є препаративним.

Використання для утворення тіолятів спиртового розчину гідроксиду калію, водного розчин гідроксиду натрію, лужного розчину нітрату срібла не показали високих виходів очікуваних продуктів.

Проведена оптимізація умов реакції не дала можливості провести перетворення з високими виходами очікуваних продуктів. Це можна пов'язати з перебігом побічних реакцій, а саме нуклеофільного заміщення атома Хлору у хіноїдному кільці, на -ОН, MeO-, EtO- групи.

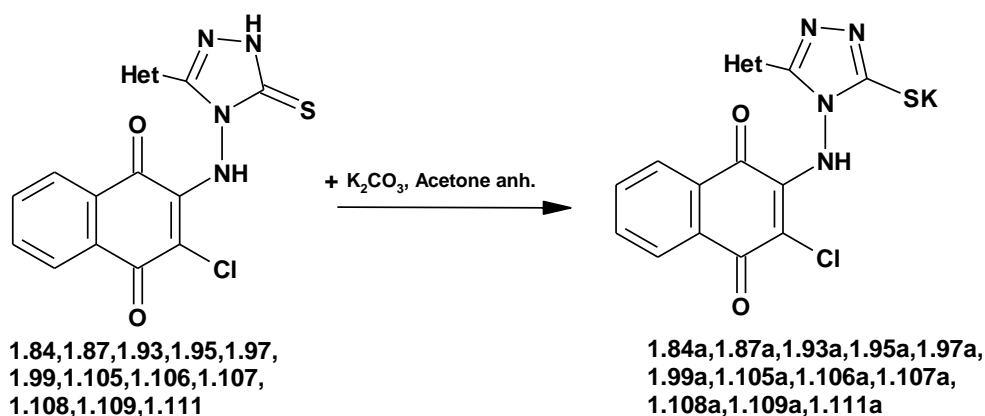
Розроблено ефективну препаративну методику, яка ґрунтувалася на використанні нереакційноздатних по відношенню до електрофільного центру хінону розчинників, а активацію тіолу проводити не в умовах *in situ*, а одержати та виділити відповідні калієві солі.

Оптимізація умов реакції продукту **1.84** з моно хлороцтовою
кислотою **1.113**

Розчинник	Основа	Т, °С	Час, год	Вихід, %
Ацетон безводний	K₂CO₃	20-30	2-3h	30
Ацетон безводний	Na ₂ CO ₃	20-30	4h	28
MeOH	MeONa	20-30	4h	10
MeOH	MeOK	20-30	4h	<10
EtOH	KOH	20-30	4h	17
EtOH	NaOH	20-30	4h	15
EtOH, H ₂ O	KOH	20-30	4h	<10
EtOH, H ₂ O	NaOH	20-30	4h	<10
MeOH	AgNO ₃	20-30	4h	<10

Кращі виходи спостерігали при роботі з відповідними калієвими солями. Калієві солі одержували взаємодією відповідних тіолів з 0,8 екв. K₂CO₃ в середовищі безводного ацетону. Після 3-х годинної витримки розчинник відганяли під вакуумом, утворений осад промивали ефіром.

Схема 1.6



Що стосується ІЧ-спектрів сполук **1.84a, 1.87a, 1.93a, 1.95a, 1.97a, 1.99a, 1.101a-1.104a, 1.109a, 1.111a**, то вони характеризуються смугами валентних коливань калій тіолятів, що резонують при 1678-1472 см⁻¹, тобто мають значний батохромний зсув (на 76-110 см⁻¹). Значний зсув смуг поглинання однозначно вказує на наявність іонного зв'язку поміж катіоном калію та тіольною групою у молекулі. На факт існування іонного зв'язку у сполуках вказують валентні коливання νNH-груп при 3898-3064 см⁻¹, у разі сполук **1.84a, 1.87a, 1.93a, 1.95a,**

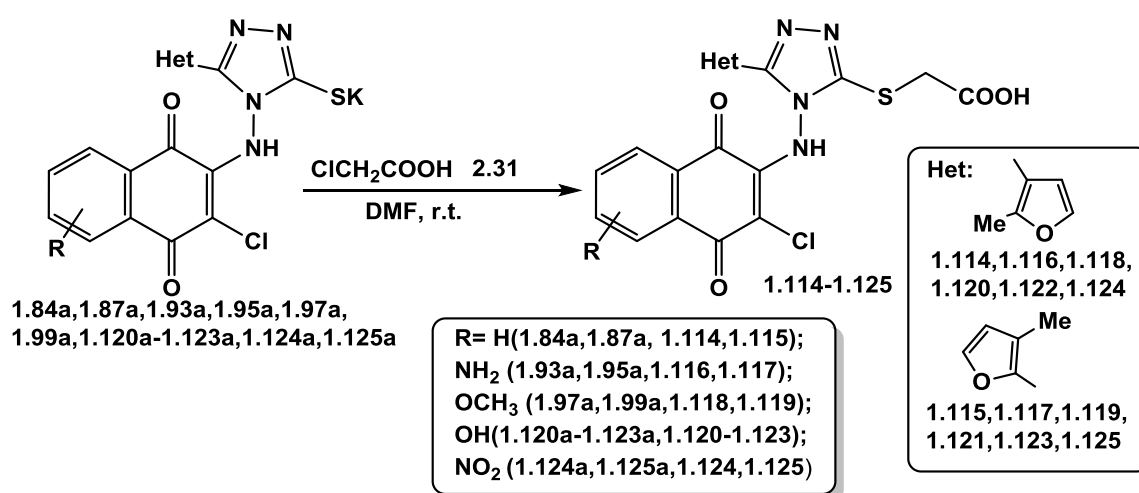
1.97a, 1.99a, 1.101a-1.104a, 1.109a, 1.111a вони мають уширений контур або зовсім відсутні. Тоді як, у вихідних тіонах **1.85, 1.87, 1.93, 1.95, 1.97, 1.99, 1.101-1.104, 1.109, 1.111** коливання ν_{NH} -груп високоінтенсивні і резонують у області $3564\text{-}3016\text{ cm}^{-1}$.

При взаємодії відповідних калієвих солей у середовищі ДМФА за кімнатної температури з монохлороцтовою кислотою **1.113** з високими виходами (65-80%) отримували відповідні кислоти **1.114-1.125**.

Збільшення температури та тривалості реакції не дало очікуваного збільшення виходу продуктів реакції. А результати ТШХ (BuOH:AcOH:PhMe=2:1:1) свідчать, що у реакційній масі міститься низька концентрація початкових реагентів, а кількість продуктів реакції змінюється протягом часу перебігу реакції, що свідчить про утворення нових продуктів, які важко розділяються і не були ідентифіковані.

В ^1H ЯМР-спектрах сполук **1.114-1.125** характеристичним є двопротонний синглет $-\text{S}-\text{CH}_2-$ групи при 4.03-3.89 м.ч., який зміщений у слабке за рахунок наявності поруч карбоксильної групи. Карбоксильна група відповідних кислот **1.114-1.121** у ^1H ЯМР-спектрі резонує як синглет у слабкому полі при 13.63-12.72 м.ч.

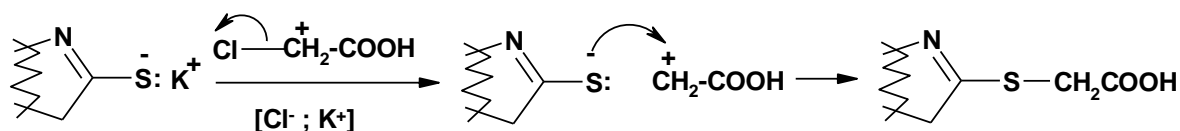
Схема 1.7



При розгляді механізму перебігу реакції алкілування можна припустити, що взаємодія відбувається шляхом утворення відповідного карбокатиону у

полярному розчиннику, який далі реагує з утвореним тіолят-аніоном, що веде до формування продукту S-алкілування.

Схема 1.8

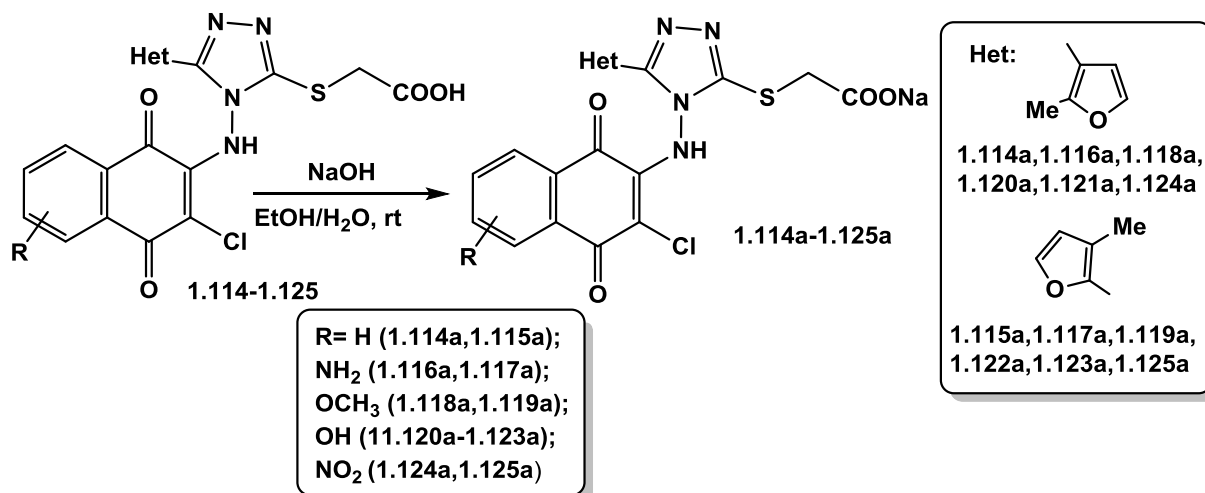


1.7.2. Синтез натрієвих солей 4-(3-хлоро-1,4-діоксо-нафтален-2-іл аміно)-5-метилфураніл-4Н-[1,2,4]тріазолілсульфаніл оцтових кислот

Відомо, що для покращення розчинності органічних сполук у медичній та фармацевтичній хімії на практиці застосовують різноманітні фізико-хімічні процеси: комплексоутворення, ацилування, утворення солей та інші. Одним із завдань у роботі постало питання розробки препаративно зручної методики одержання солей.

Синтез натрієвих солей проведено шляхом взаємодії кислот **1.114-1.125** з натрію гідроксидом у водно-спиртовому середовищі. Кінцеві продукти реакції виділяли шляхом відгону розчинника під вакуумом.

Схема 1.9



Індивідуальність та будова сполук підтверджена ІЧ-спектрами. ІЧ-спектри солей **1.114a-1.125a** у відмінності від кислот **1.114-1.125** характеризуються відсутністю групи сигналів, що відповідають νОН-групи та наявністю двох інтенсивних смуг поглинання симетричних та асиметричних валентних коливань νCOO-групи при 1650-1550 см⁻¹ та 1400-1300 см⁻¹.

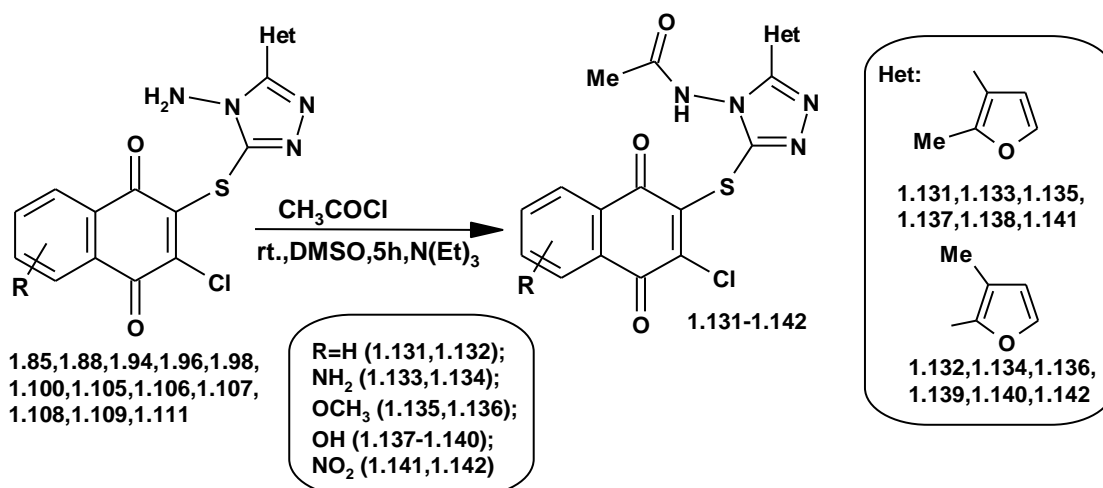
1.7.3. Ацилювання конденсованих поліциклічних *S,N*-вмісних гетероциклів на основі нафталін-1,4-діону

Наступну модифікацію синтезованих сполук було реалізовано ацилюванням хлорангідридом оцтової кислоти з утворенням моно- та диацильованих *N*-заміщених продуктів.

Реакцію проводили в середовищі ДМСО взаємодією 2 еквівалентів оцтового ангідриду з одержаними раніше продуктами **1.98,1.100,1.105-1.108,1.110,1.112** у присутності 2 еквівалентів триетиламіну. Розчин перемішували за кімнатної температури та витримували протягом 5 год. У реакційну суміш додавали льодяну воду і тричі екстрагували хлористиметиленом, продукт одержували шляхом відгонки у вакуумі та перекристалізували у системі диметилформамід (ДМФА)/етанол (EtOH).

У спектрах ^1H -ЯМР сполук **1.131-1.142** метильна група резонує трьохпротонним синглетом у області сильного поля при 2,00-2,48 м.ч..

Схема 1.10

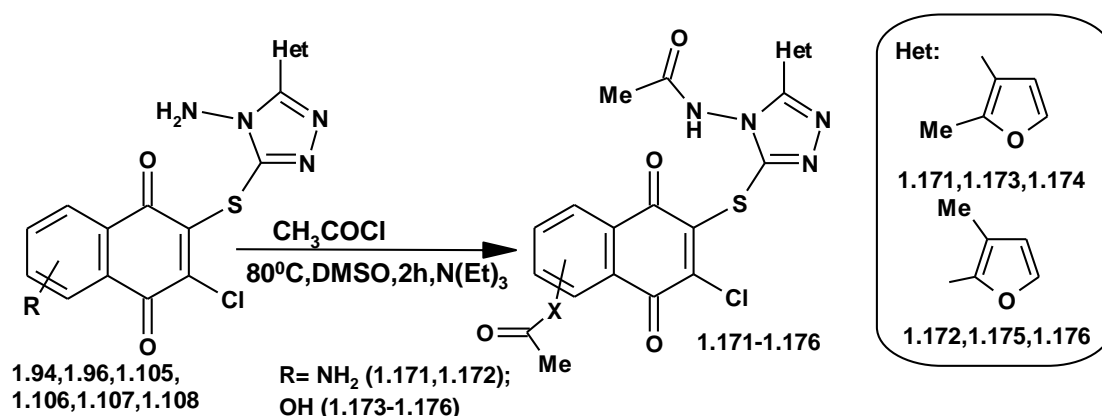


Проведення оптимізації умов ацилювання одержаних тіотріазолів дозволив встановити наступну особливість. Всі спроби збільшити вихід продуктів ацилювання шляхом проведення взаємодії у більш жорстких умовах приводили до зменшення виходу продуктів реакції та збільшення складу реакційної суміші (контроль ТШХ). Спроби розділити реакційну суміш

дозволили нам додатково виділити продукти реакції, спектри ^1H -ЯМР яких зафіксували подвоєну кількість сигналів метильної групи ацильного фрагменту.

Аналіз умов проведення реакції дозволив припустити, що збільшення температури призводить до утворення діацильованих похідних **1.171-1.176**. Так при проведенні реакції у середовищі ДМСО за температури 80°C продукти реакції були зафіксовані (контроль ТШХ) після 2 год взаємодії (схема 1.11).

Схема 1.11

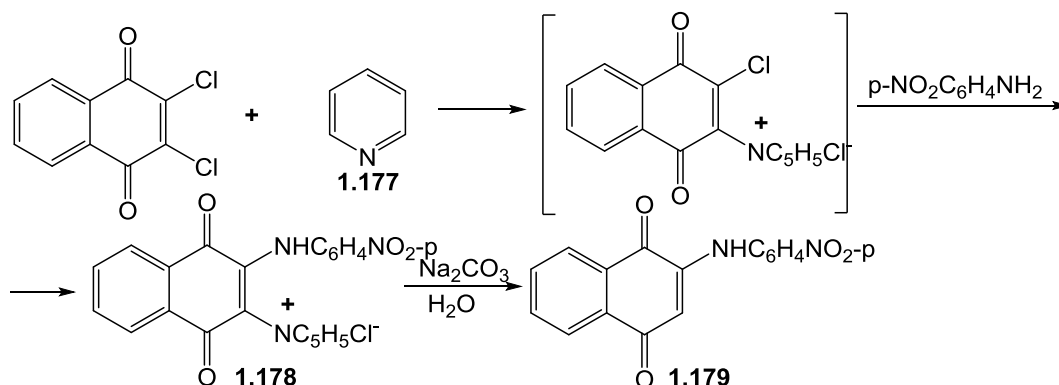


На ^1H -ЯМР спектрах діацильованих сполук **1.171-1.176** характерною є поява двох синглетів метильних груп ацетильних залишків, що прописуються в області сильного поля в діапазонах 2,44-2,48 та 1,97-2,18 м.ч.

Що стосується ІЧ-спектрів сполук **1.171-1.176** вони характеризуються коливаннями, як хіноїдних так і ацетильних νCO -груп при $1734\text{-}1630\text{ cm}^{-1}$. Для отриманих сполук **1.171-1.176** характерні слабоінтенсивні смуги при $1642\text{-}1468\text{ cm}^{-1}$ коливань $\nu\text{C}=\text{C}$ -зв'язку. В ІЧ-спектрах сполук **1.171**, **1.172** відсутні інтенсивні смуги коливання NH_2 -групи при $3550\text{-}3474\text{ cm}^{-1}$ характерні для амінопохідних та присутні смуги коливання, характерні для амідних груп при $1698\text{-}1654\text{ cm}^{-1}$ («амід-I»), що обумовлені коливаннями νCO -групи та смугами поглинання при $1626\text{-}1574\text{ cm}^{-1}$ («амід-II»), що характерні змішаним валентно-деформаційним коливанням зв'язків C-N, NH.

1.8. Синтез четвертинних амонієвих солей 2,3-дихлоронафталін-1,4-діону

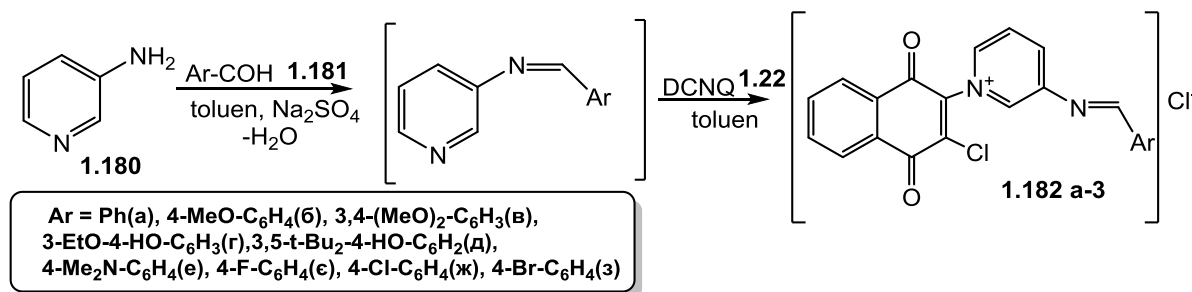
Шляхи і методи модифікації 2,3-дихлоронафталін-1,4-діону з утворенням гетероциклів вивчалися Рейнольдсом та його співробітниками [139]. Вони дослідили можливість одержаний продукту **1.179**.



Показана у даній роботі властивість 2,3-дихлоронафталін-1,4-діону утворювати солі з піридином стала об'єктом для подальшого вивчення. Це спонукало нас провести перетворення з використанням похідних 3-амінопіридину. Амінопіридини є зручними вихідними реагентами для одержання біоактивних сполук. Досліджувалися два можливі шляхи приєднання амінопіридинового фрагмента до нафталін-1,4-діону [140].

Одержання основ Шиффа з альдегідів **1.181a-з** та амінів **1.181** проводили у середовищі толуену та безводного сульфату натрію [141]. Взаємодія відбувається при надлишку альдегіду та без виділення проміжних продуктів.

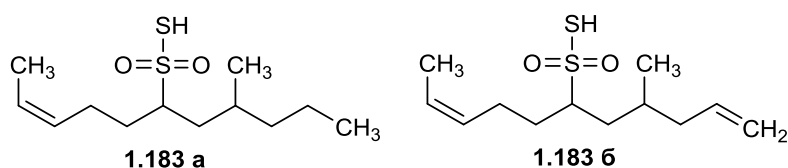
Схема 1.12



В спектрі ¹H-ЯМР для сполук **1.182 б** та **1.182 в** сигнали протонів метоксильних груп прописуються в області сильного поля синглетами при 3,83 м.ч. та 3,76 м.ч. Протони гідроксильних груп **1.182 г** та **1.182 д** прописуються синглетами при 9,12 м.ч. та 5,78 м.ч. [142].

1.9. Синтез похідних хінонів, хіноксалінів та 1,3,5-триазинів з тіосульфонатним фрагментом

Тіосульфонати є ключовими прекурсорами для побудови багатьох гетероциклічних систем. Велика кількість тіосульфосполук отримується з природніх джерел. Високий вміст тіосульфосполук знайдено у рослин роду *Allium*, морських водоростях *Echihocardium cordatum* та цвітній капусті [143]. Виділено та ідентифіковано наступні тіосульфоокислоти **1.183a** та **1.183б** [144,145].



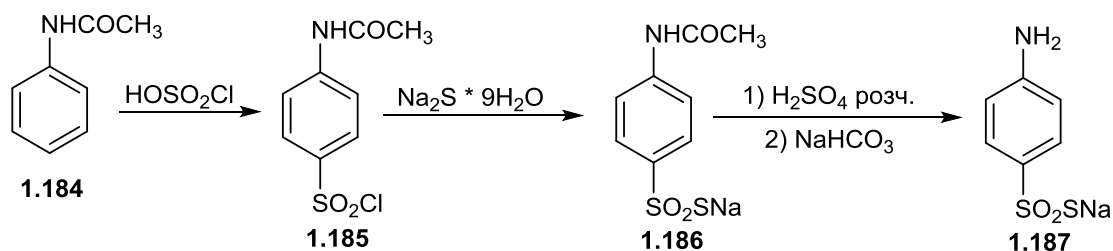
Симетричні естери тіосульфоокислот одержують окисленням тіолів [146].



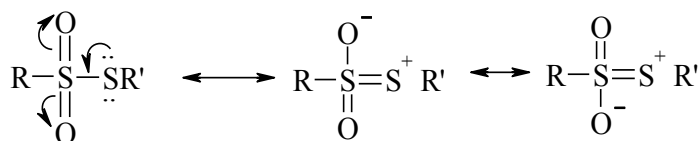
Шляхом окислення дисульфідів різноманітними окисниками пероксидом водню у льодяній ацетатній кислоті [147, 148], пероксидами лужних металів [149, 150], пероксикислотами [147,151,152], сульфурилхлоридом [153], диметилдіоксираном [154], динітрогентетраоксидом [155, 156], електрохімічним окисненням [157] можна отримати симетричні та змішані S-естери тіосульфоокислот.

Часто використовуваними методами синтезу естерів тіосульфоокислот є алкілування в еквімолярних кількостях солей відповідних тіосульфоокислот галогенпохідними у водно ацетоновому середовищі [158-161] або ДМСО [162,164, 165,166] за кімнатної температури або у спирті чи в диметилформаміді при кип'ятінні [120-122,163].

Похідні тіосульфоокислот отримують із ацетаніліду **1.151** послідовними перетвореннями. На першій стадії відбувається взаємодія із хлорсульфоновою кислотою далі із сульфідом натрію та з наступним зняттям ацетльного захисту розчином сульфатної кислоти [167].



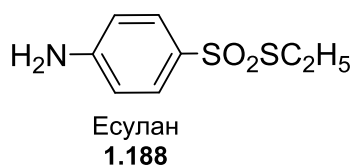
Тіосульфоестери є активними реагентами у реакціях з нуклеофілами, електрофілами та радикалами. Нуклеофільне заміщення відбувається з руйнуванням зв'язку -S-S- за рахунок перерозподілу електронної густини у молекулі відбувається визначення напрямку атаки нуклеофілу [168-170].



Швидкість реакції нуклеофільного заміщення сульфонільного атома сульфуру нижча за швидкість заміщення сульфенільного [169] і залежить від структури тіосульфоестеру і реагуючого нуклеофілу [159, 171-173].

Науковою групою Болдирева досліджувалася взаємодія тіосульфоестерів з метилен активними сполуками [162, 174, 175]. В ДМФА в присутності K_2CO_3 [176], у спирті в присутності алкоголятів [174] взаємодія відбувається через з проміжним утворенням естерів сульфенових кислот. Взаємодія тіосульфоестерів зі метиленактивними сполуками відбувається через утворення проміжних карбаніонів з утворенням сульфінових солей та метиленових тіопохідних [177, 178].

Естери тіосульфокислот проявляють широкий спектр біологічної дії [179-181]. Найбільше дослідженим напрямком є пошуки серед них сполук з протигрибковою активністю [182-187]. Високий ступінь та широкий спектр антимікробної дії дозволили запропонувати ці речовини, як лікарські субстанції [179,188,189].



Етилтіосульфонілат **1.188** як 1% мазь використовувався для лікування епідермофітії стоп, що забезпечує ефект завдяки кератолітичним властивостям [1488,189].

Високі значення протимікробної активності до збудників туберкульозу в

експериментах *in vitro* показали циклопентан- та циклогексантиосульфоокислоти та S-алкілалкантіосульфонати. [190]. Через інактивацію сироваткою крові отримані похідні можуть використовуватися як дезінфікуючі засоби [187, 191].

Тіосульфонати є активними детоксикуючими агентами та стимуляторами неспецифічного імунітету [142]. Дитіосульфоестери із загальною формулою $\text{RSO}_2\text{S}(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{SR}$ проявляють активність проти лейкозу, що близька до препарату Мілеран [192]. Протипухлинну дію також проявляють амінотіосульфонати [193]. Феніловий естер метантиосульфоокислоти має протипухлинну дію [193,194].

Ароматичні тіосульфонати виявилися ефективними інгібіторами агрегації тромбоцитів Отримані результати стали підґрунтям для одержання і пошуку нових антитромботичних засобів на їх основі [195]. Органічні тіосульфонати використовуються для попередження ціанідної інтоксикації аналогічно тіосульфату натрію.[181,196].

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_3\text{C}-\text{S}-\text{S}-\text{CH}_3 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$$
 S-Метилметантиосульфонат **1.189**, одержаний із цвітної капусти, у комплексі з препаратом Суліндак показали інгібування канцерогенезу товстого кишківника [197].

1.9.1. Синтез тіосульфоестерів на основі хінонів і хіноксалінів

Високим ступенем зацікавленості користуються дослідження, що стосуються вивчення антитромботичної здатності похідних хінонів [198,199], хіноксалінів [205], тіосульфонатів [194-200]. Оскільки попередні дослідження [199] показали значний рівень інгібування згортання тромбоцитів похідними хінонів та тіосульфонатів, цікавим з практичної точки зору є одержання подібних типів молекул

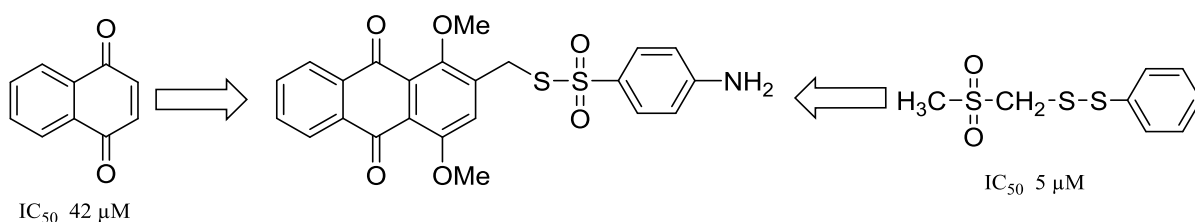


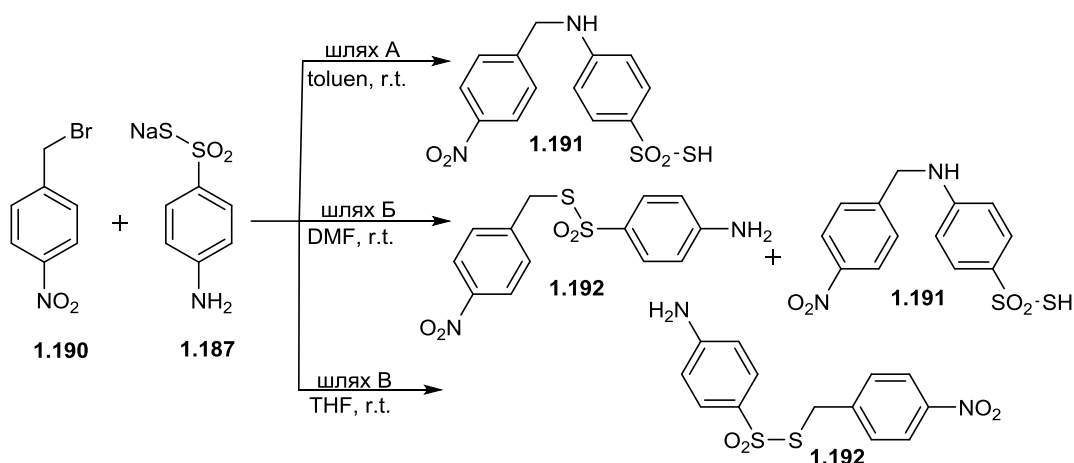
Рис. 1.5. Пошук нових похідних на основі хінону та тіосульфоестерів

Враховуючи недостатність вивчення питання синтезу тіосульфатних похідних хіноксалінів та хінонів та високій імовірності прояву біоактивності відповідними похідними нами було прийнято рішення провести синтез зазначених похідних використовуючи реакцію нуклеофільного заміщення.

Даний підрозділ роботи присвячено синтезу нових похідних на основі хіноксалінів та хінонів з тіосульфатним фрагментом. Екзофункціоналізацію хіноксалінів та хінонів проводили взаємодією солей тіосульфокислот із галогенметильними похідними хіноксалінів та хінонів. Обрані об'єкти досліджень є біфункціональними молекулами та здатні вступати в реакції нуклеофільного заміщення із галогенпохідними хіноксалінів та хінонів по тіосульфатному фрагменту (шлях В) і за аміногрупою (шлях А). Шлях проходження взаємодії визначається умовами проведення реакції.. Одержані похідні S-нуклеофільного заміщення та N-заміщення атома галогену.

Встановлено, що при перебігу реакції в середовищі толуену у присутності триетиламіну при кипінні отримано продукт **1.191** з виходом 25 % (шлях А).

Схема 1.13



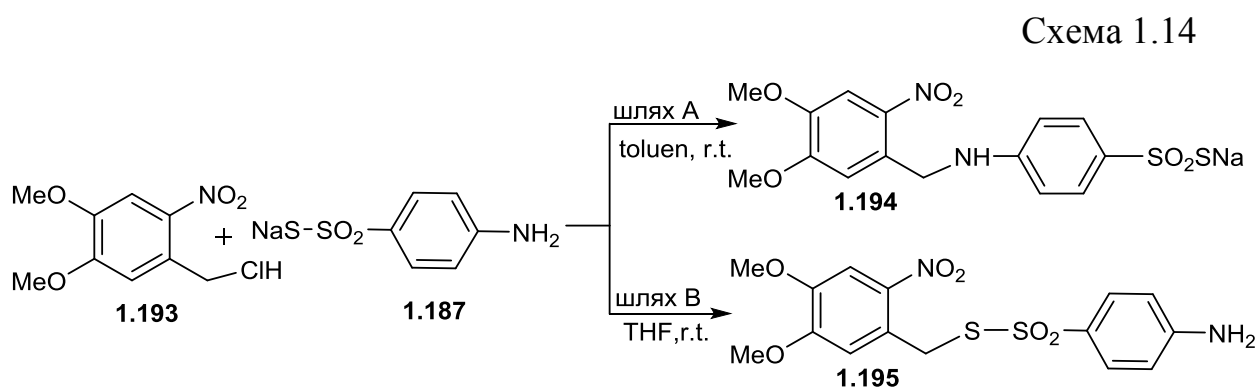
Проте, при проведенні взаємодії у середовищі ТГФ, продукт реакції **1.192** отримано з виходом 63 % (шлях В). Взаємодія в середовищі ДМФА відбувалася з утворення суміші S- та N-продуктів.

У роботах професора Лубенець [201-204] показано, що тіосульфокислоти та солі на їх основі є високоефективними реагентами у реакціях нуклеофільного заміщення. Взаємодію здійснювали у

водноацетоновому середовищі. У нашому випадку використання для одержання тіосульфатних похідних водного ацетону у якості середовища не дало результатів. Продукти отримано з низькими виходами. Використання низькомолекулярних спиртів показало незначні виходи продуктів реакцій.

Встановлено, що оптимальним для одержання продукту **1.192** є шлях В. Взаємодію солі 4-амінобензентіосульфоїкислоти **1.187** з галогенометильною похідною **1.190** проводили у середовищі ТГФ за кімнатної температури[206].

Для підтвердження залежності шляху проходження реакції від умов було проведено дослідження взаємодії натрієвої солі *n*-амінобензентіосульфоїкислоти **1.187** та 1-(хлорометил)-4,5-диметокси-2-нітробенzenом **1.193**. При проведенні синтезу в толуені отримано продукт заміщення по аміногрупі **1.194** з виходом 14%.



Взаємодія між **1.187** та **1.193** в середовищі ТГФ за кімнатної температури при п'ятигодинній витримці приводила до утворення продукту **1.195** з виходом 29%. Для виділення продукту реакції у реакційну суміш вносили льодяну воду та екстрагували хлористим метиленом. Органічну фазу осушували над безводним сульфатом натрію. Після упарювання продукт очищали колонковою хроматографією з використанням як елюента хлористий метилен:діетиловий етер (90:10).

Синтез тіосульфатних похідних хіноксалінів **1.21 а-в** проводили за описаною вище методикою[37]. Продукти отримали з виходами 35-49%.

На спектрі ^1H ЯМР *S,S'*-(хіноксалін-2,3-діілбіс(метилен))біс(4-амінобензенсульфонотіоату) **1.196в** дві метиленові групи прописуються син глетом при 4,67 м.ч.. Сигнали чотирьох протонів аміногруп резонують при 6,33 м.ч.

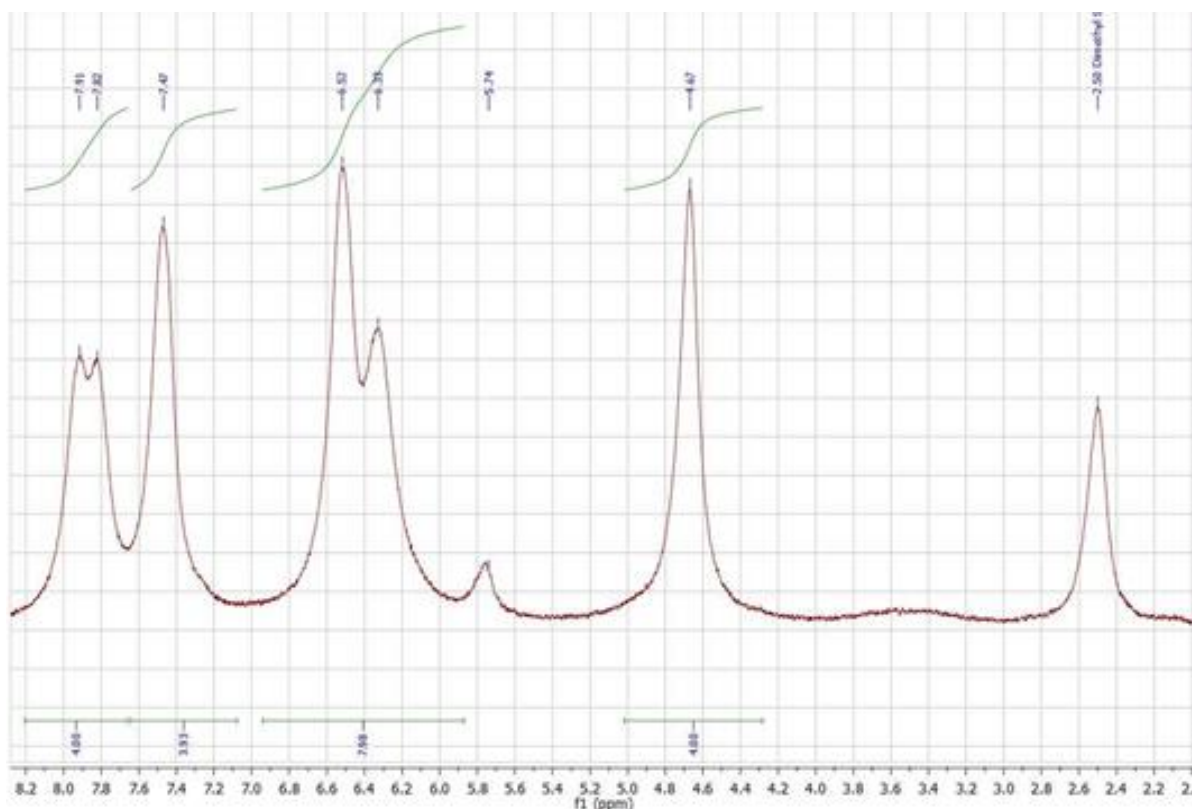
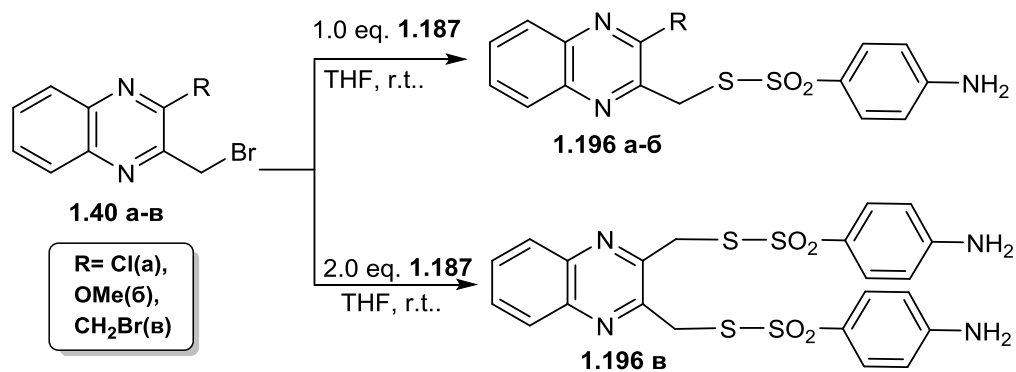
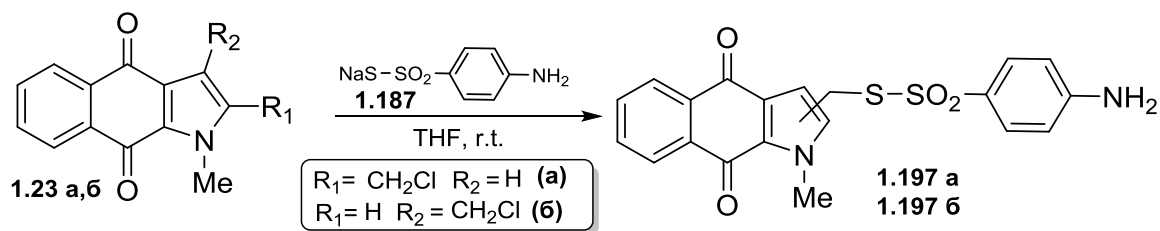


Рис. 1.4 Спектр ¹H-ЯМР, DMSO-d₆ S,S'-(хіноксалін-2,3-діілбіс(метилен))біс(4-амінобензенсульфонотіоату) **1.196в**

При одержанні похідних із 1-метил-1*H*-бензо[*f*]індол-4,9-діонів **1.23а,б** для пришвидшення проходження взаємодії та підвищення виходів продуктів реакцію проводили у присутності еквімолярних кількостей натрію йодиду. Показано, що реакція нуклеофільного заміщення між **1.23а** та 4-амінобензен-тіосульфокислоти натрієва сіль **1.87** відбувається вдвічі швидше ніж з похідною **1.23б**, що містить хлорометильну групу у третьому положенні [206].



Виходи продуктів **1.197б** та **1.197а** склали 70% та 32% відповідно.

У ^1H ЯМР спектрі продукту **1.197а** метильна група пірольного ядра прописується трьохпротонним синглетом при 3,89 м.ч. Двохпротонний синглет при 4,46 м.ч. відповідає сигналам метиленової групи. Спектральні дані свідчать про утворення продукту за тіосульфатним фрагментом, оскільки на спектрі присутні сигнали протонів аміногрупи, що резонують при 6,33 м.ч..

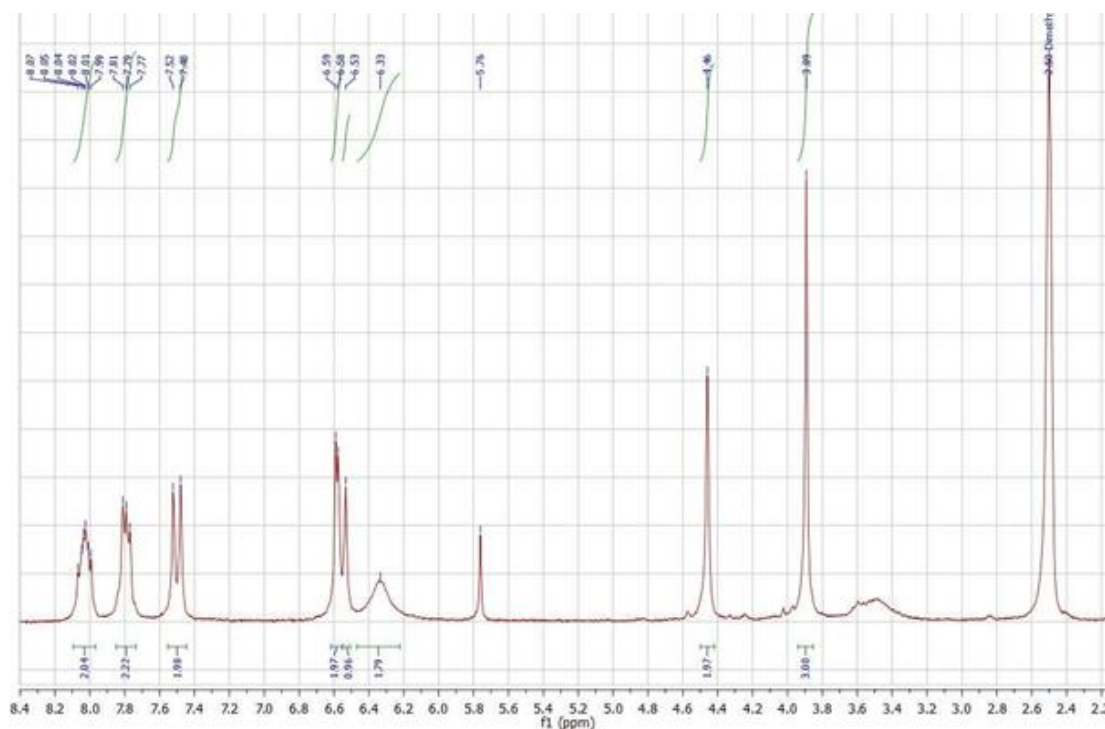


Рис. 1.6 Спектр ^1H -ЯМР, DMSO- d_6 , S-((1-метил-4,9-діоксо-4,9-дигідро-1H-бензо[*f*]індол-2-іл)метил)-4-амінобензенсульфотіоату **1.197а**

Реакцією нуклеофільного заміщення одержано ряд тіосульфатних похідних антрахінонів **1.198 а,б** [206].

В ^1H -ЯМР спектрі S-((1,4-Диметокси-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-іл)метил)-4-амінобензенсульфотіоату **1.198а** сигнал протону в орто положенні відносно метоксильного фрагменту ароматичної системи

антрахінону прописується характерним однопротонним синглетом 7.28 м.ч., сигнал протонів метиленової групи прописується при 4.35 м.ч..

Схема 1.17

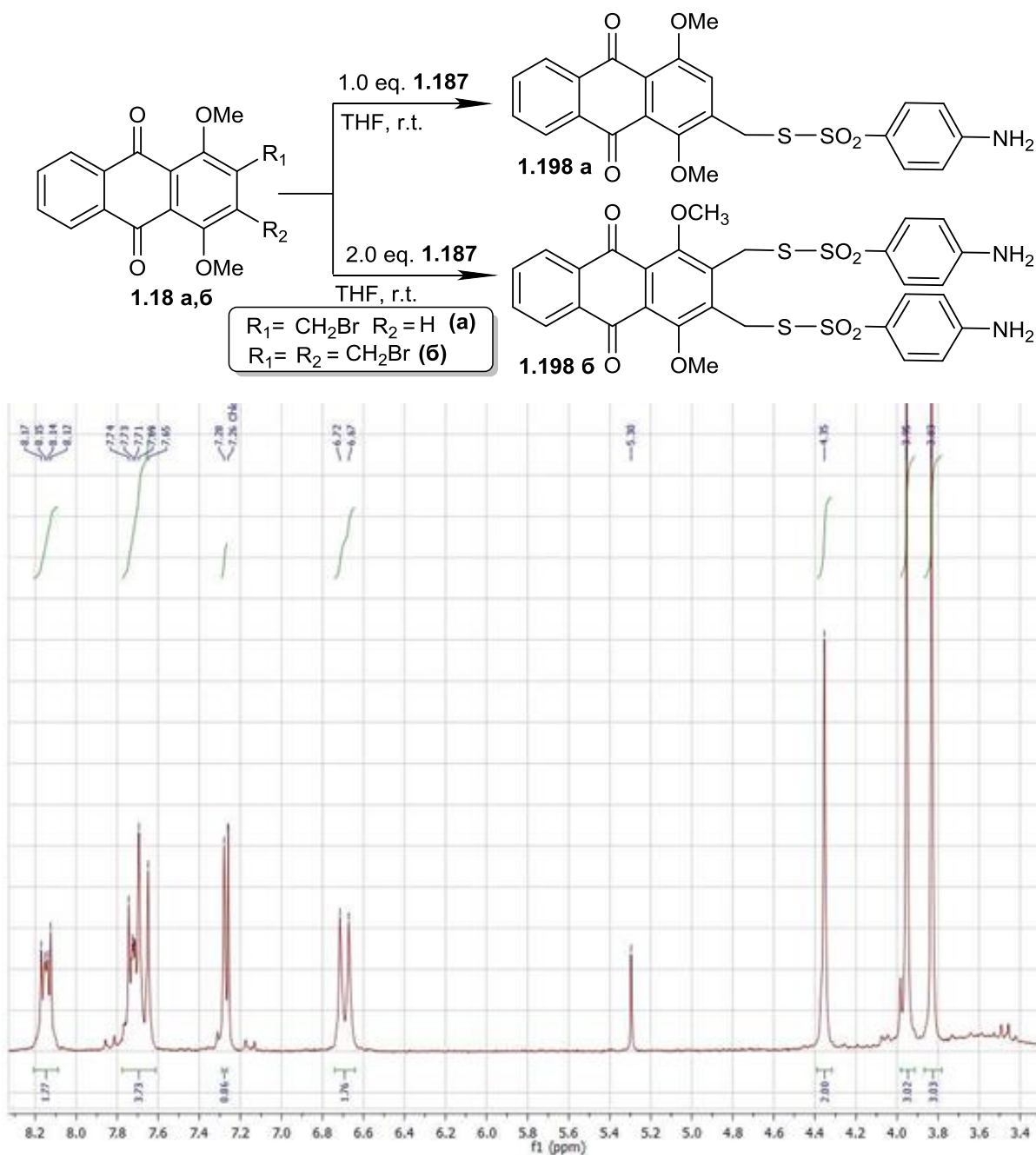


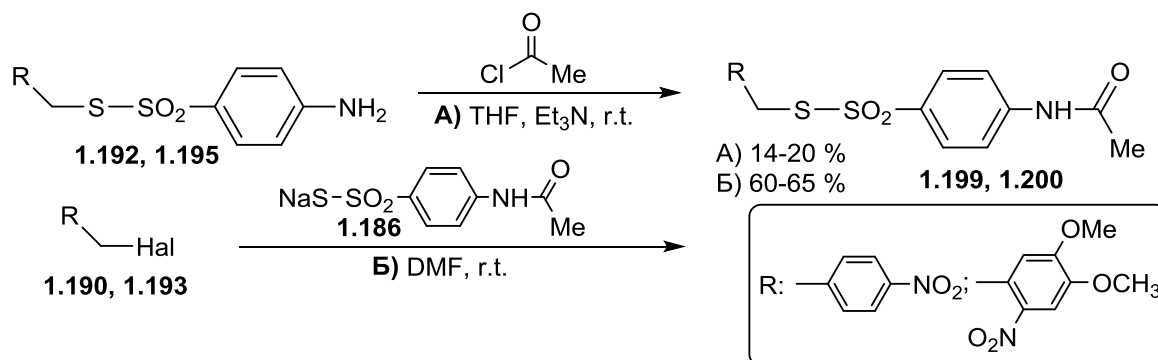
Рис. 1.7 Спектр ¹H-ЯМР, CDCl₃, S-((1,4-диметокси-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-іл)ме-тил)-4-амінобензенсульфонотіоату **1.198a**

При розгляді механізму реакції можна припустити, що утворення продукту S-алкілування відбувається через стадію генерування відповідного карбокатиону, що взаємодіє з тіолят-аніоном [206].

Досліджено шляхи ацилювання нуклеофільних центрів продуктів **1.192** та **1.195** ацетилхлоридом.

При проведенні перетворень за шляхом А продукти **1.199** та **1.200** отримані з низькими виходами, для збільшення виходу у реакції використано натрієву сіль тіосульфокислоти **1.186**.

Схема 1.19



Використання уже ацильованих тіосульфокислот дозволило провести перетворення у жорсткіших умовах та отримати *S*-4-нітробензил-4-ацетамідобензенсульфонотіоат **1.199** та *S*-4,5-диметокси-2-нітробензил-4-ацетамідобензенсульфонотіоат **1.200** з високими виходами, оскільки унеможливило проходження *N*-алкілювання (шлях А, схема 1.19).

За розробленою методикою було синтезовано хіноксалинові похідні на основі тіосульфокислоти **1.186**. Взаємодія відбувалася у ДМФА, реакційну суміш витримували за кімнатної температури при постійному перемішуванні 5 год. Контроль реакції здійснювали ТШХ. Після закінчення реакції у реакційну суміш вносили льодяну воду та екстрагували хлористим метиленом. Органічну фазу промивали водою, а потім сушили над безводним сульфатом натрію. Продукт очищали на колонці використовуючи, як елюент хлористий метилен:діетиловий етер (90:10). Продукт перекристалізували з етанолу.

В спектрі ^1H -ЯМР сигнал двох метальних груп ацетамідних фрагментів прописується шестипротонним синглетом при 2,07 м.ч., на наявність метиленової групи у досліджуваній структурі вказує двохпротонний синглет, що прописується при 4,77 м.ч.. Присутність протонів двох амідних груп

підтверджена синглетом при 10,29 м.ч.. Сигнали ароматичних протонів прописуються складною системою піків у межах 7,59-7,77 м.ч.

Схема 1.20

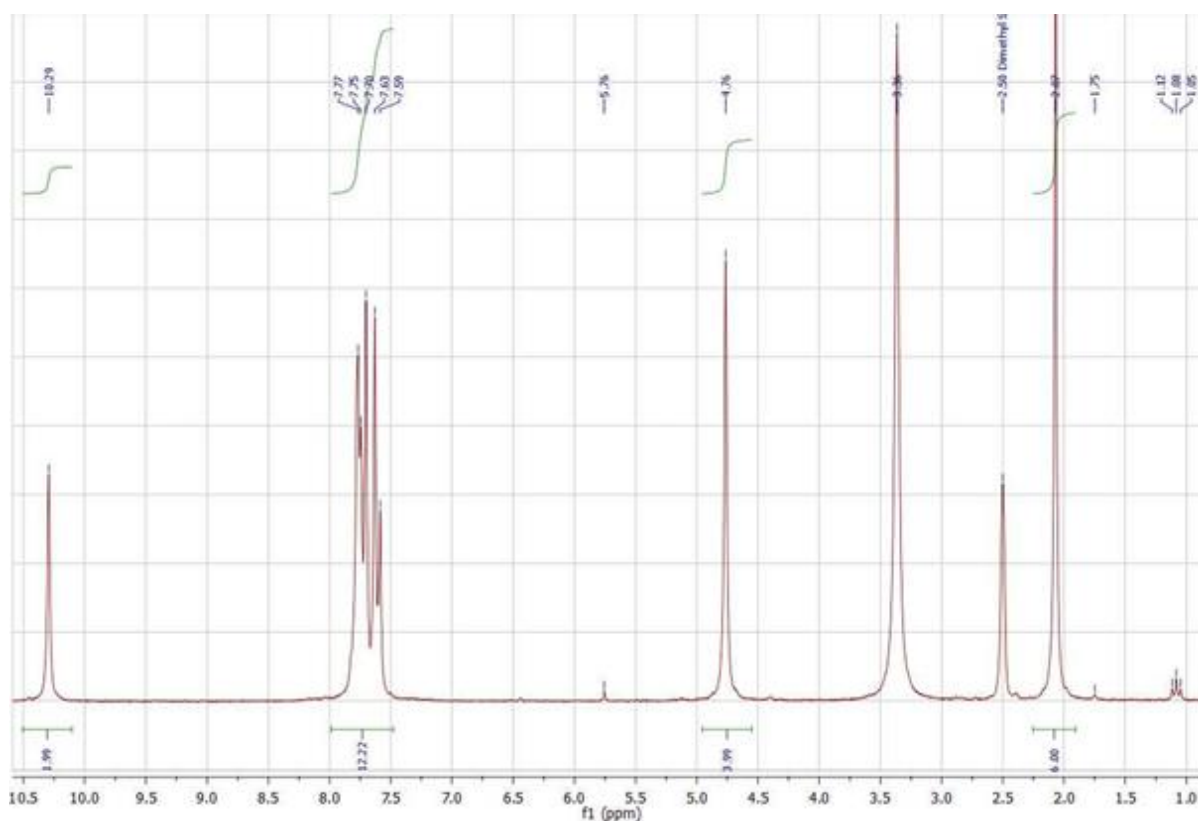
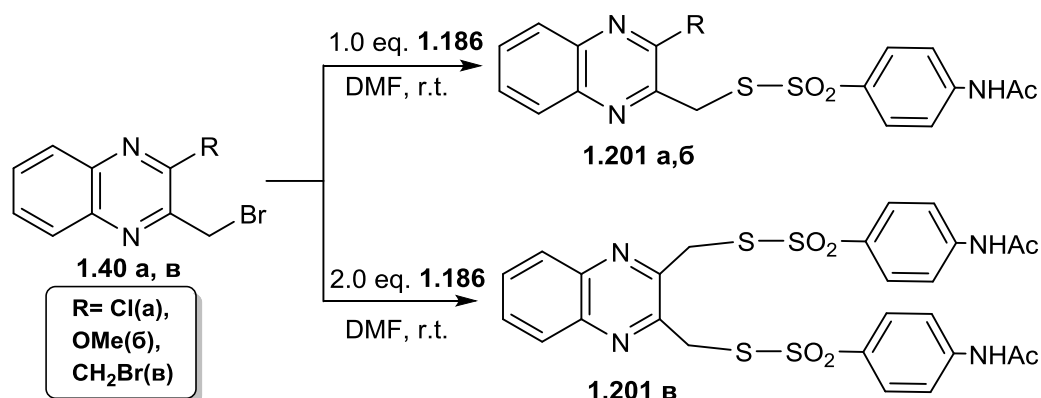


Рис. 1.8. Спектр ¹H-ЯМР, DMSO-d₆, S,S'-(хіноксалін-2,3-диілбіс-(метилен))біс(4-ацетамідобензенсульфотіоату) **1.201в**

Запропонована будова продукту **1.201в** підтверджена спектром ¹³C-ЯМР. Метиленові групи прописуються при 31,7 м.ч.; сигнали метильних карбонів при 24,2 м.ч відповідають ацетамідним групам. Карбони карбонільних груп прописуються при 169,1 м.ч.

У випадку використання у реакції 2(3)-хлорометил-1-метил-1*H*-бензо[*f*]індол-4,9-діонів **1.23а,б** спостерігається залежність виходу продуктів реакції заміщення від розміщення хлорометильного замісника. Виходи продуктів **1.202 б** та **1.202 а** склали 70% та 55% відповідно.

Схема 1.21

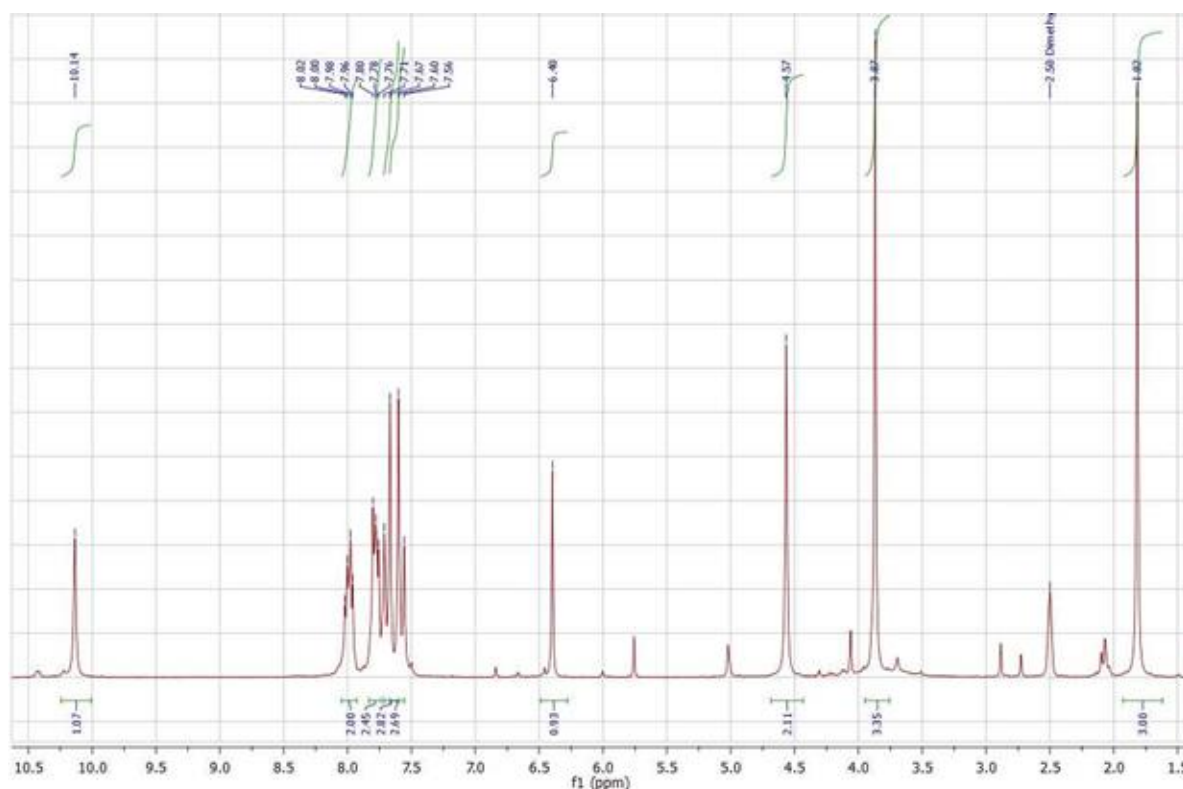
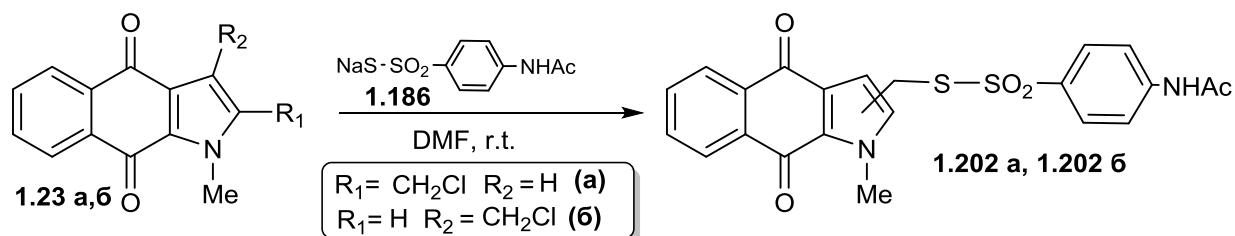


Рис. 1.9 Спектр ¹H-ЯМР, DMSO-d₆, хінонової похідної S-((1-метил-4,9-діоксо-4,9-дигідро-1*H*-бензо[*f*]індол-2-іл)метил)4-ацетамідобензенсульфоно-тіоату **1.202а**

В ¹H-ЯМР спектрі продукту **1.202а** спостерігаємо трьохпротонний синглет ацетамідного залишку, що прописується при 1,82 м.ч., метильні групи прописуються трьохпротонним синглетом при 3,87 м.ч.. Наявність у структурі

молекули метиленової групи підтверджена двохрантонним синглетом при 4,57 м.ч. сигнал протону пірольного фрагмента резонує при 6,40 м.ч..

^{13}C -ЯМР-спектр відповідає запропонованій структурі індолметилацетамідобензенсульфонотіоату **1.202a**. Атоми Карбону карбонільної та метильної груп прописуються при 23,9 м.ч. та 168,7 м.ч.. Сигнали метиленової та метильної груп резонують при 30,8 м.ч. та 32,9 м.ч. відповідно. Сигнали двох карбонільних груп хіноноїдного фрагмента прописуються при 174,8 м.ч. та 179,7 м.ч..

Продукти реакції 1,4-диметоксиантрацен-9,10-діонів **1.18 а,б** із **1.186** одержали за описаною вище методикою [206].

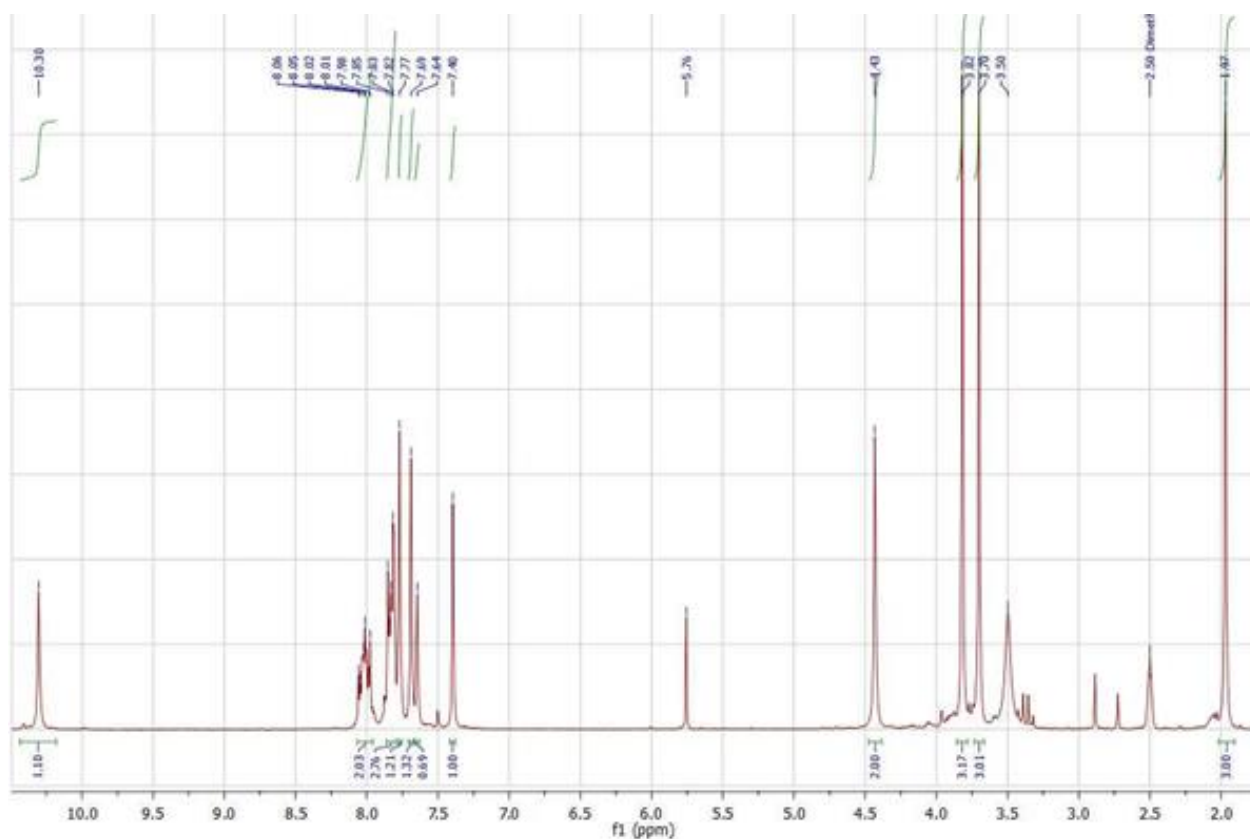
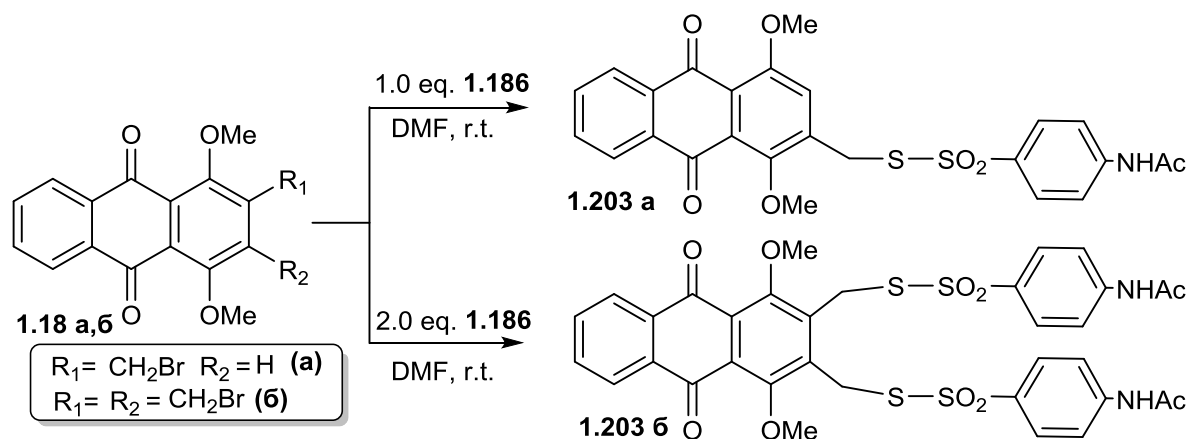


Рис. 1.10 Спектр ^1H -ЯМР, DMSO-d_6 , S-((1,4-диметокси-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-іл)ме-тил)-4-ацетамідобензенсульфонотіоату **1.203a**

Збільшення виходів продуктів реакції нуклеофільного заміщення, використовуючи як розчинник ДМФА, пояснюється його високою полярністю.



Встановлено, що при проходженні взаємодії в середовищі ТГФ отримано виключно продукти S-алкілювання. В реакції з ацильованими похідними взаємодію проводили в ДМФА та отримали продукти взаємодії по тіосульфатному фрагменту. Встановлено залежність між положенням хлорметильного замісника для продуктів **1.23a,б** та виходом продуктів синтезу [206,207].

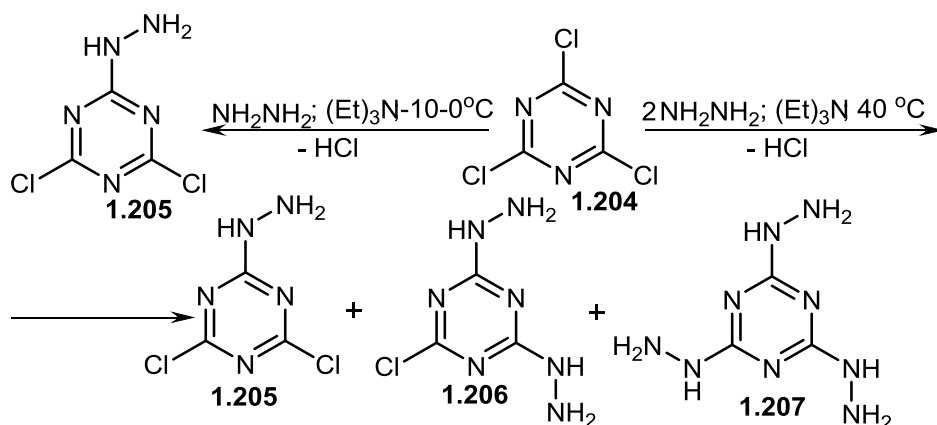
1.9.2. Синтез та хімічні перетворення сульфанілгідразинів на основі 1,3,5-триазину

Похідні 1,3,5-триазину знайшли широке використання у фармацевтичній, текстильній і гумовій промисловостях, а також використовуються в якості пестицидів, барвників, оптичних відбілювачів, вибухових речовин і поверхнево-активних агентів [208-211]. Основними проблемами сучасної синтетичної органічної хімії є селективність проходження взаємодії, необхідність підвищення її ефективності, а також уникнення використання токсичних реагентів і отримання побічних продуктів. З цієї точки зору, велику увагу приділяють розробці синтезу нових похідних 1,3,5-триазину, як прекурсорів для органічного. Легкість заміщення атомів Хлору в ціанурхлориді різними нуклеофілами, в присутності акцептору хлоридної кислоти (карбонату натрію, бікарбонату, гідроксиду або третинних амінів), дозволяє одержати моно-, ди- і три- замічені 1,3,5-триазини [208]. Ступінчасте

заміщення атома Хлору можна контролювати температурним режимом. Беручи до уваги спостереження, існує емпіричне правило, що моно-заміщення Хлору відбувається нижче або при 0 °С, ди-заміщення - за кімнатної температури і три-заміщення - вище 60 °С. Шлях заміщення також залежить від структури нуклеофільного агенту, його основної сили і стеричних факторів, замісників s-триазинового кільця і природи розчинника, що використовується [209]. Таким чином, емпіричне правило, наведене вище є лише приблизними орієнтиром. Шляхом контролю температури, часу і оптимізації умов синтезу, таких як розчинник і основа, заміщення Хлору в 2,4,6-трихлор-1,3,5-триазині різними замісниками можна провести однореакторним синтезом, якщо дотримуватись правильного порядку додавання нуклеофілів (наприклад, спочатку використовують N-нуклеофіли, потім - O-нуклеофіли). Ще одним цікавим та важливим напрямком використання похідних 1,3,5-триазинів є їх висока біологічна активність. Серед них відомі сполуки, що проявляють антималярійні властивості [211], досліджені сполуки, що є потенційними протипухлинними препаратами на основі триазиону [212]. Протипухлинній активності похідних триазиону присвячено ще кілька нових публікацій, що з'явилися останнім часом [213-215].

Згідно методик [215-219] нами була проведена спроба одержання моно-, ди- та тризаміщені продукти взаємодії 2,4,6-трихлоро-1,3,5-триазиону **1.204** з гідрaziном. Для зв'язування HCl, що виділяється у ході реакції використовували триетиламін.

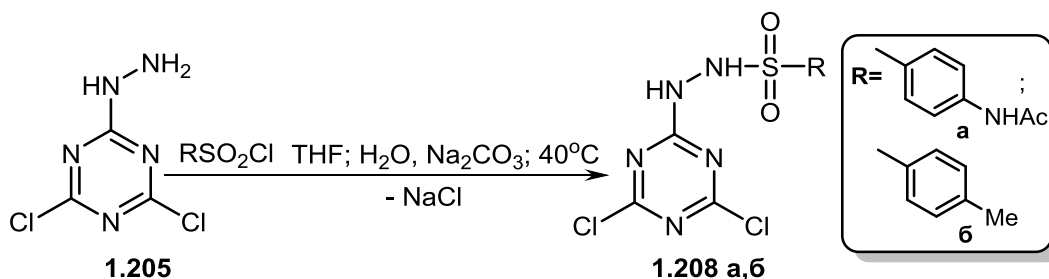
Схема 1.23



У випадку синтезу дизаміщених похідних одержали суміш продуктів, які важко розділялися та були одержані з низькими виходами. Суміш складається з продуктів моно-, ди- та три заміщення атомів Хлору у молекулі 2,4,6-трихлоро-1,3,5-триазину та продукту димеризації.

Модифікацію **1.205** проводили введенням арилсульфонатного фрагменту.

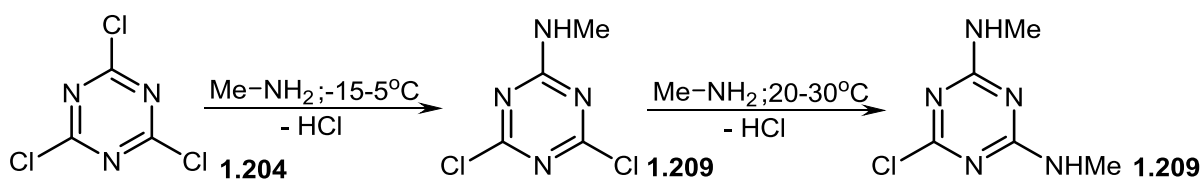
Схема 1.24



В ІЧ спектрах продуктів **1.208a,b** спостерігаються скелетні коливання триазинового кільця: наявні інтенсивні максимуми поглинання в інтервалі 1400-1410 cm^{-1} , пов'язані з областю “відбитків пальців” коливаннями триазинового кільця. Інтенсивні смуги поглинання при 800-820 cm^{-1} характерні для позаплощинних деформаційних коливань циклу. Площинним деформаційним коливанням відповідають смуги поглинання в області 700-710 cm^{-1} . Амідний фрагмент проявляється на спектрі інтенсивними смугами при 1616-1630 cm^{-1} і 3310-3350 cm^{-1} . Сульфамідний фрагмент характеризується інтенсивними смугами при 1116-1126 cm^{-1} та 1310-1320 cm^{-1} симетричних і асиметричних коливань SO_2 групи.

З метою розширення бібліотеки триазинових похідних та покращення біодоступності у наступному етапі роботи було проведено заміщення атомів Хлору метиламіном за наступною схемою.

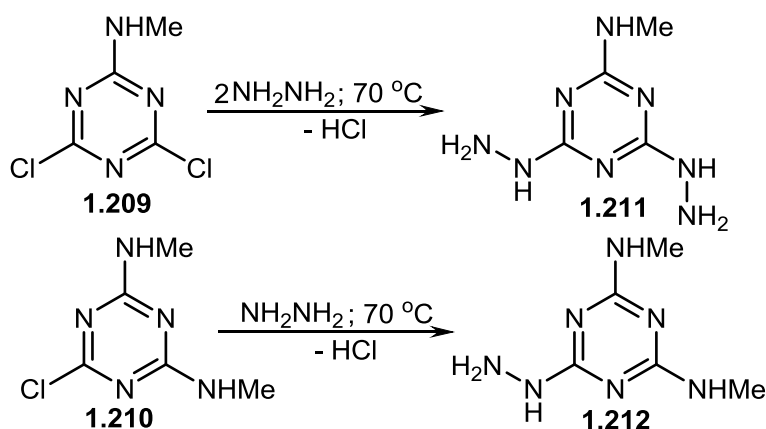
Схема 1.25



Одержані сполуки 2-метиламіно-4,6-дихлоро-1,3,5-триазин **1.209** та 2,4-ди(метиламіно)-6-хлоро-1,3,5-триази **1.210** є цікавими синтонами, що були використані у роботі для одержання широкого спектру нових сполук, що дало змогу реалізувати поставлені задачі.

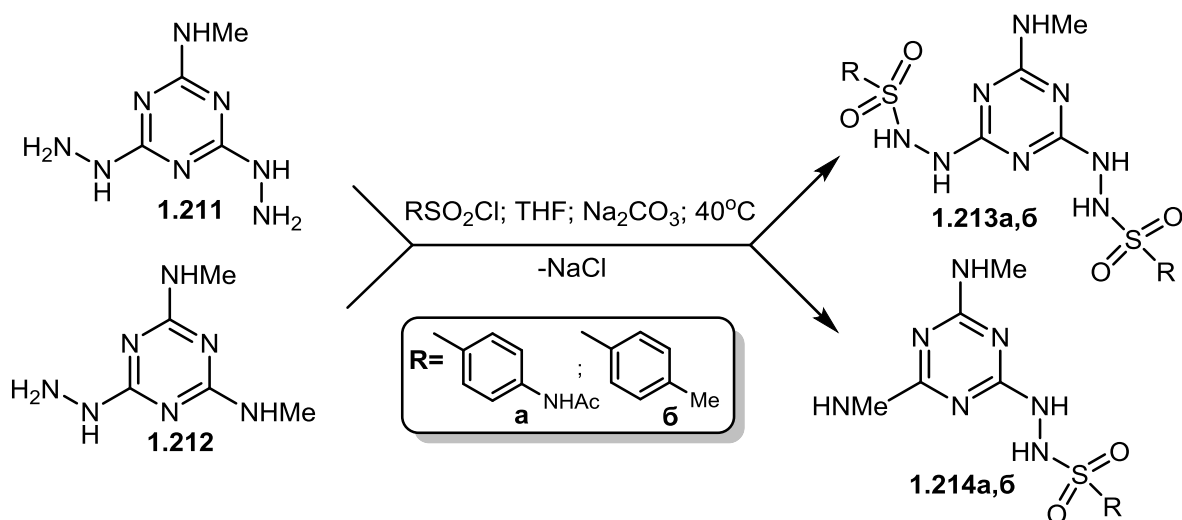
На основі синтезованих похідних **1.209,1.210** було одержано відповідні гідразини **1.211** та **1.212** реакцією нуклеофільного заміщення атомів Хлору. Взаємодію проводили в середовищі ТГФ при 70°C. Для зв'язування HCl, що виділяється у ході реакції використовували триетиламін.

Схема 1.26



Модифікацію отриманих похідних **1.211,1.212** здійснювали взаємодією відповідних заміщених фенілсульфохлоридів у водному ТГФ при 40°C.

Схема 1.27



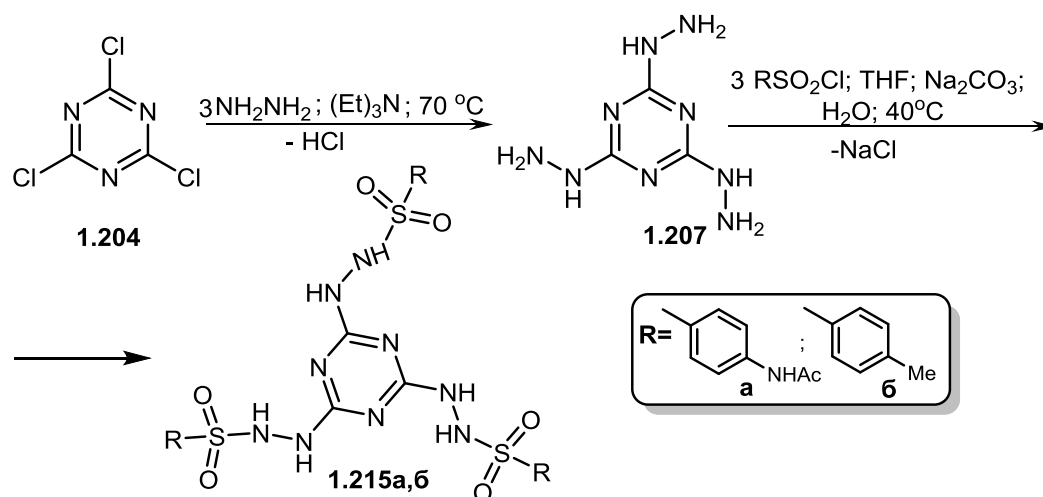
В ІЧ спектрах продуктів **1.209-1.214a,6** спостерігаються скелетні коливання триазинового кільця в інтервалі 1390-1416 cm^{-1} . Амідний фрагмент проявляється на

спектрі інтенсивними смугами при 1614-1630 cm^{-1} і 3310-3352 cm^{-1} . Сульфамідний фрагмент характеризується інтенсивними смугами при 1116-1126 cm^{-1} та 1314-1326 cm^{-1} симетричних і асиметричних коливань SO_2 групи.

В ІЧ спектрах продуктів **1.207** та **1.215a,б** спостерігаються скелетні коливання триазинового кільця в інтервалі 1392-1416 cm^{-1} . Амідний фрагмент проявляється на спектрі інтенсивними смугами при 1612-1630 cm^{-1} та 3308-3352 cm^{-1} . Сульфамідний фрагмент характеризується інтенсивними смугами при 1114-1126 cm^{-1} та 1310-1326 cm^{-1} симетричних і асиметричних коливань SO_2 групи.

На основі сполуки **1.207** було одержано відповідні гідразини **1.215a,б**. Взаємодію проводили в середовищі ТГФ при 40°C з трьома еквівалентами гідразину.

Схема 1.28



2,4,6-Трихлор-1,3,5-триазин використано, як скафолд для отримання аміно- та гідразинопохідних з наступною їх модифікації арилсульфохлаоридами. Досліджено вплив температури, співвідношення реагентів та основи на утворення моно-, ди- та три заміщених похідних триазину[220].

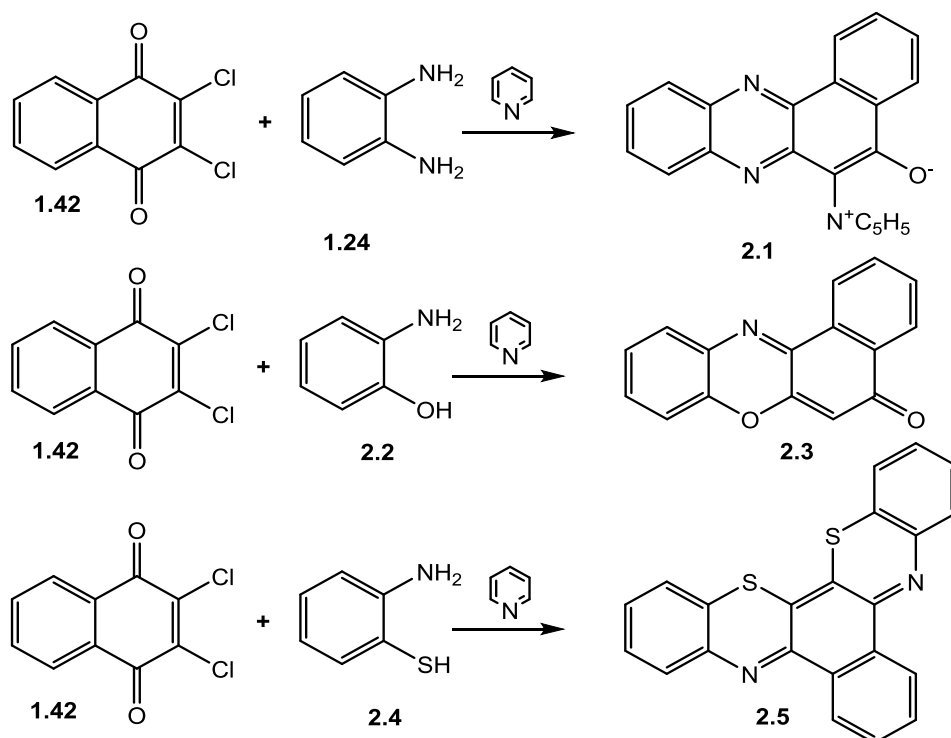
РОЗДІЛ 2.

ДОСЛІДЖЕННЯ РЕАКЦІЇ ЦИКЛОКОНДЕНСАЦІЇ У СИНТЕЗІ НОВИХ ПОЛІЦИКЛІЧНИХ ГЕТЕРОПОХІДНИХ НА ОСНОВІ ХІНОНІВ, ХІНОКСАЛІНІВ ТА 1,3,5-ТРИАЗИНІВ

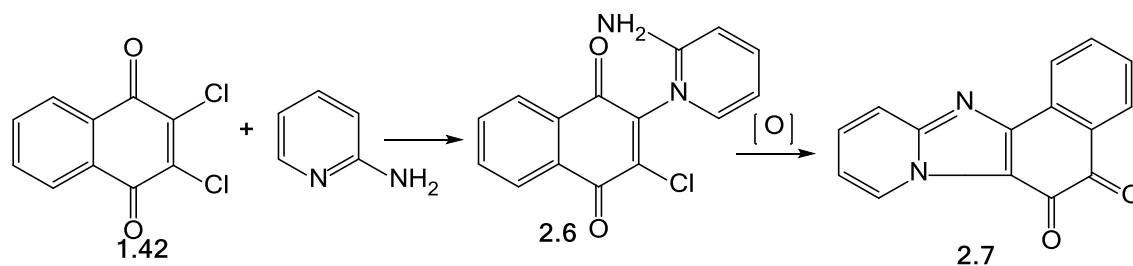
2.1. Реакції циклізації S,N-нуклеофілів з похідними 1,4-хіноксалінів та хінонів

Хімія полігетероциклів хінону викликає значний інтересу дослідників, оскільки це клас сполук, що включає в себе багато продуктів природного походження і ряд важливих синтетичних речовин [221-223]. Широкий спектр біологічної дії, яку вони проявляють стимулює розробку нових підходів одержання їх синтетичних аналогів та близьких систем. Також актуальним залишається завдання щодо синтезу як простих, так і складних похідних нафталін-1,4-діону з метою пошуку серед них ефективних лікарських речовин з різносторонньою біологічною активністю.

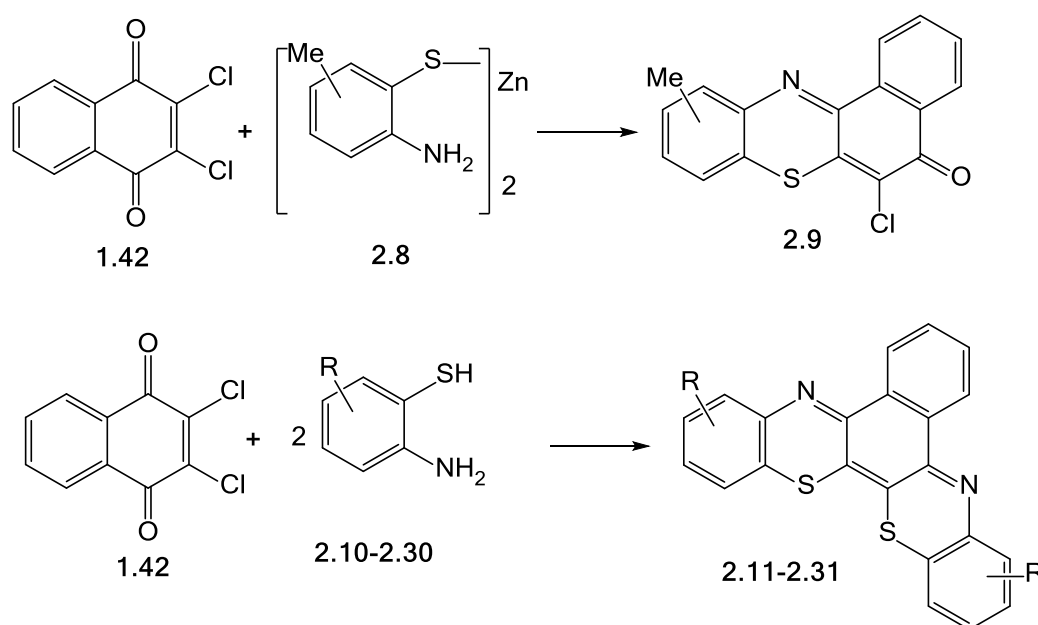
Циклоконденсація ароматичних біфункціональних 1,4-бінуклеофілів з 2,3-дихлоронафталін-1,4-діоном в піридині веде до утворення нових поліциклічних гетеросистем **2.1-2.5** [224].



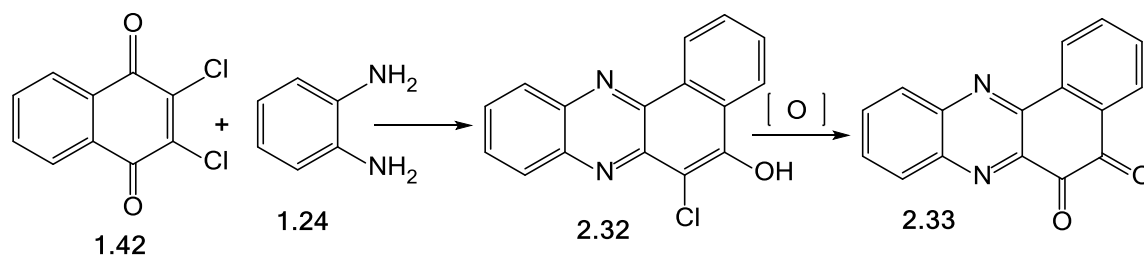
Вченими Рейнольдсом і Ван-Аланом отримано структуру **2.7** шляхом взаємодії 2,3-дихлоронафталін-1,4-діону з амінопіридином [139].



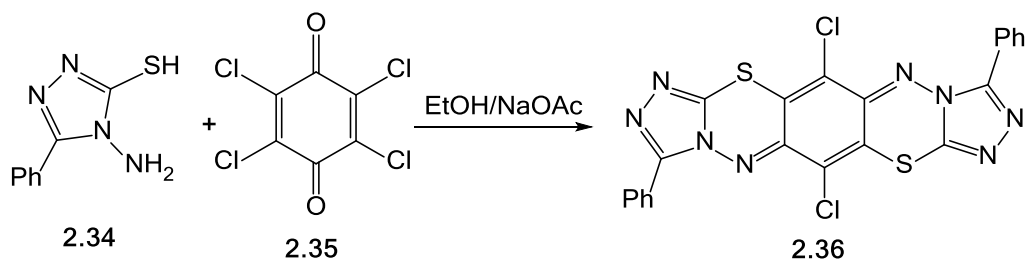
Мітал і Агравал у своїй роботі описали моноциклізацію 2,3-дихлоронафталін-1,4-діону **1.42**, використовуючи сіль цинку відповідного тіолу з утворенням продукту **2.9**, а реакція з вільними тіолами веде до формування ряду біспродуктів **2.11-2.31** [225].



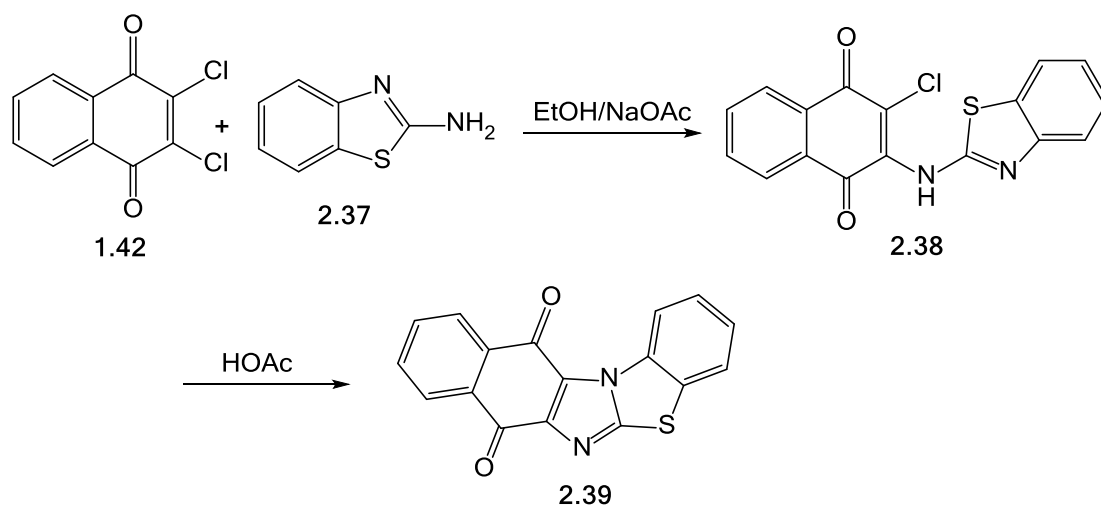
Мітал та ін. показали, що використання, як розчинника піридину, з подальшим окисненням продукту реакції **2.32** веде до утворення похідного 1,2-хінону **2.33** [226].



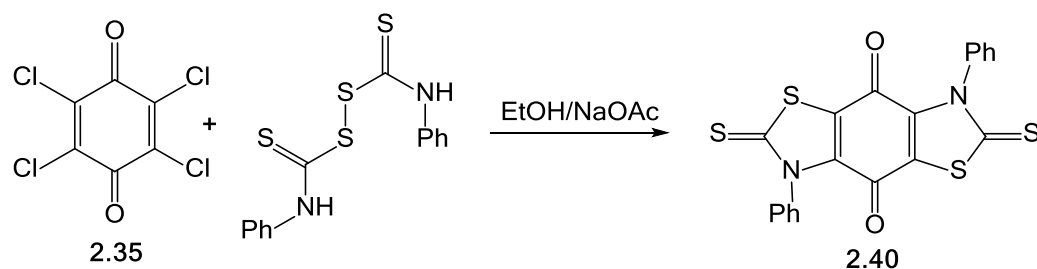
Циклоконденсація тетрахлоробензохінону з похідними амінотіотриазолів веде до утворення біс похідних з загальною структурою типу **2.36** [227].



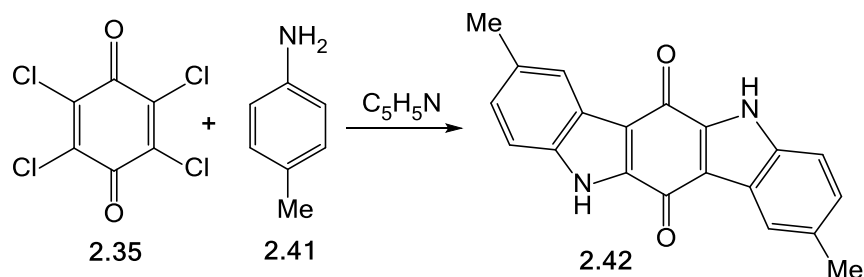
У літературі [228,229] описаний новий підхід синтезу хіноїдного похідного амінобензтіазолу. Авторами досліджений синтетичний підхід та встановлено, що взаємодія відбувалася через стадію нуклеофільного заміщення з подальшою циклоконденсацією і формуванням продукту **2.39** [228,229].



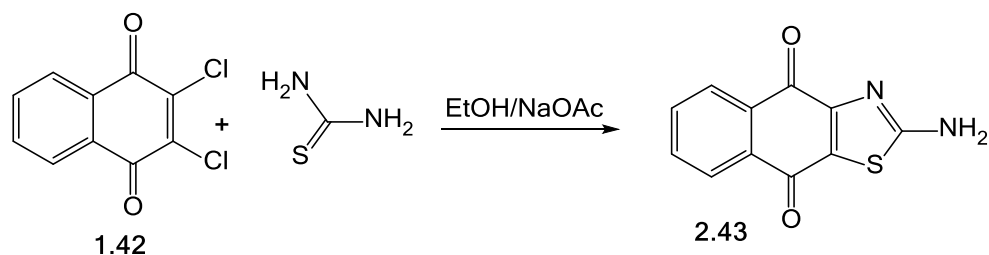
Соні та Саксена у своїй роботі показали утворення гетероциклу **2.40** реакцією тетрачлоробензохінону з заміщеними дитіокарбаматами [230].



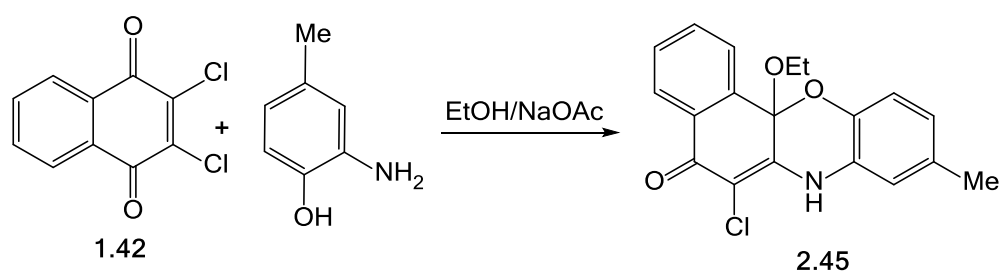
У середовищі піридину аніліни реагують з тетрачлоробензохіноном з утворенням диіндолхінону **2.42**, що описано у роботі [231].



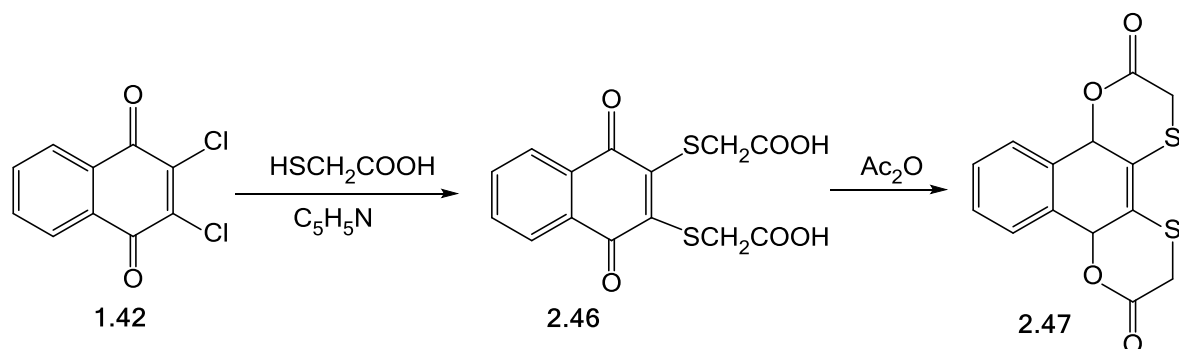
Хамам та співробітники дослідили взаємодію амідів [232] та тіоамідів [233] з 2,3-дихлоронафталін-1,4-діоном та отримали в результаті гетероциклічні діони **2.43** з високим виходом.



У роботах [234-236] досліджено реакцію 2,3-дихлоронафталін-1,4-діону з метиламінофенолом та показано можливість утворення гетероциклу **2.45**.

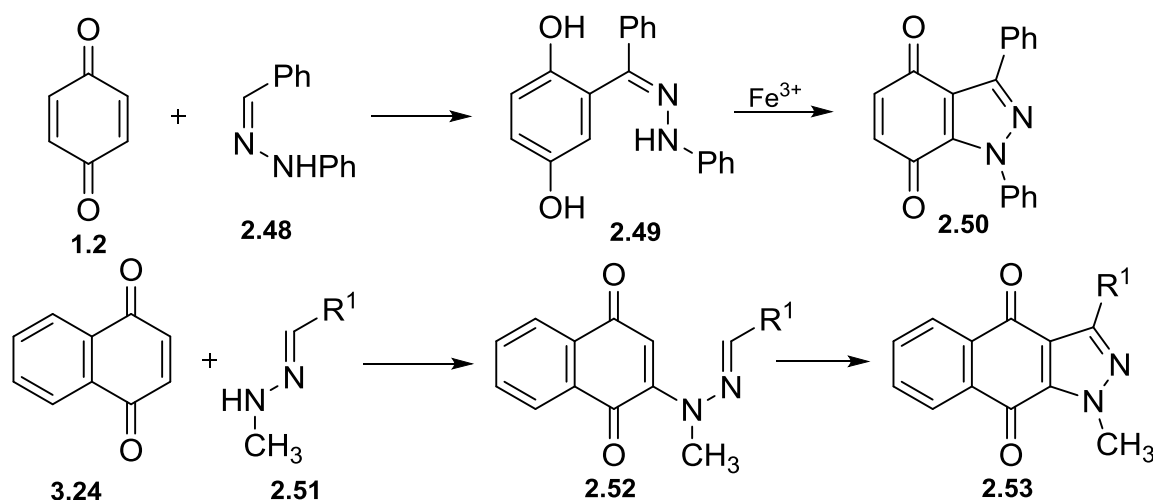


У роботі [237] досліджено одержання ряду поліциклічних функціоналізованих хіноїдних сполук, проводячи заміщення 2,3-дигалогенхінонів меркаптооцтовою кислотою. Результатом реакції циклоконденсації є формування біслактонів типу **2.47**.

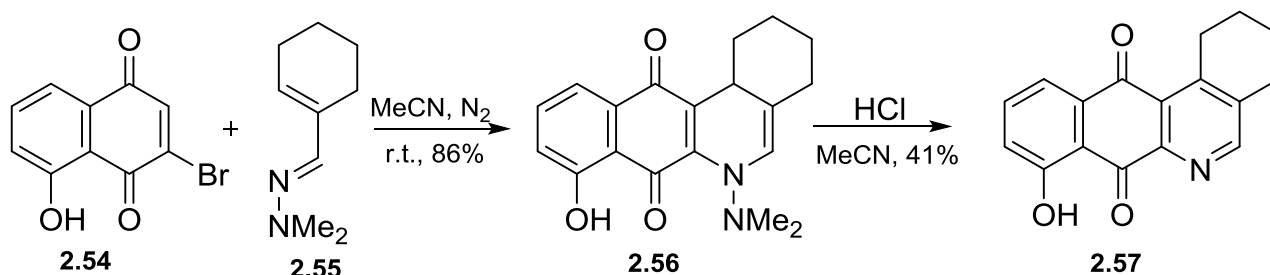


У роботі [240] Буф та Кюклендер описали спосіб отримання конденсованих похідних хінонів шляхом приєднання гідрозонів **2.48** та **2.51** до бензохінону **1.2** та нафтохінону **3.24**. Встановлено, що взаємодія бензохінону **1.2** відбувається за участю Карбону азометинової групи і веде до утворення продукту **2.49**. Подальше окиснення продукту **2.49** дає індазолхінон **2.50**. У випадку проведення взаємодії нафталін-1,4-діону авторами було зафіксовано

утворення продукту приєднання **2.52**, що в подальшому циклізується у відповідний індазолхінон **2.53**. Різні шляхи утворення продуктів **2.49**, **2.52** пояснюються різною нуклеофільністю гідразонів **2.48** та **2.51**.

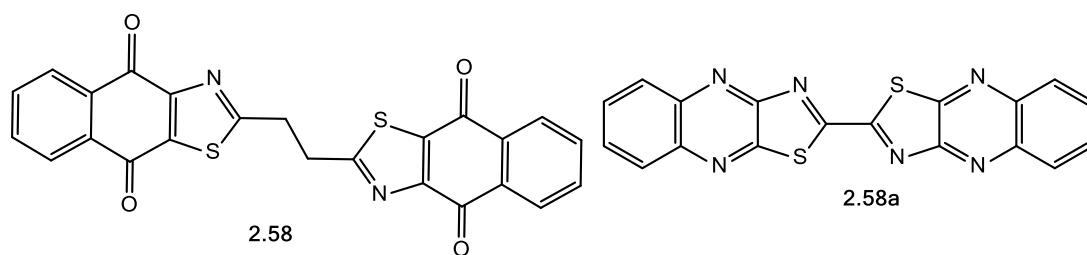


Вальдерамою та вченими синтезовано, взаємодією 3-бромоюглону **2.54** із 1-циклогексенкарбоксальдегіддиметилгідразоном **2.55**, тетрациклічний скелет ангуциклічних антибіотиків [241].

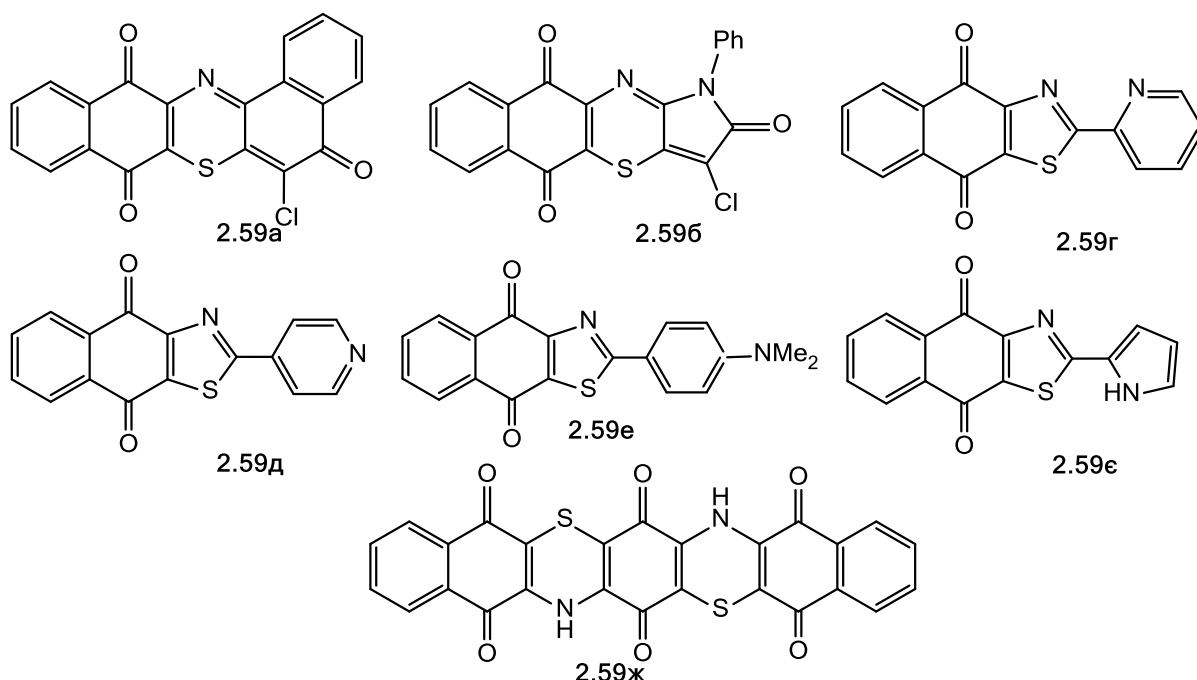


2.2. Циклізація поліциклічних S,N-вмісних похідних нафталін-1,4-діону

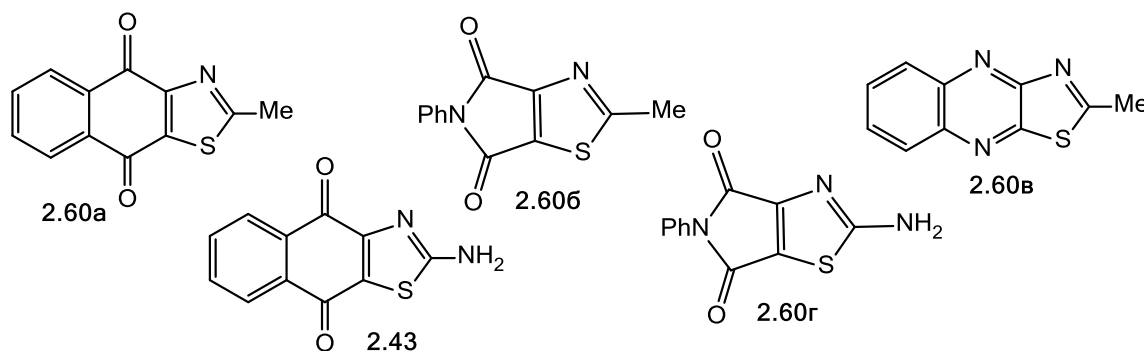
Зустрічаються роботи у яких вченими описуються перетворення за участю 2,3-дихлоронафталін-1,4-діону та 2,3-дихлорохінасоліну з використанням реакції нуклеофільного заміщення з широким спектром N,S-бінуклеофілів, таких як о-фенілендіамін, о-амінотіофенол і дитіооксамід. Так, наприклад, N,S-бінуклеофіл дитіосукцинамід містить у своїй структурі дві функціональні тіоамідні групи, які конденсуються з 2 молями 2,3-дихлоронафталін-1,4-діону з утворенням біснафто[2,3-d]тіазол-4,9-діону **2.58** [238] з 2,3-дихлорохінасоліном відповідно утворюється похідне дитіазолу **2.58a** [239].



Реакції циклоконденсації 2-меркапто-3-аміно-нафталін-1,4-діону, що є активним 1,4-N,S-бінуклеофілом з 2,3-дихлор-нафталін-1,4-діоном, 4-піридинкабоксальдегідом, 2,3-дихлор-N-фенілмалеїмідом, 2-піридинкарбоксальдегідом, пірол-2-карбоксальдегідом, 4-диметиламінобензальдегідом, 2,3,5,6-тетрахлоробензохіноном проходять з утворенням відповідних похідних тіазинів **2.59а-ж** [239].



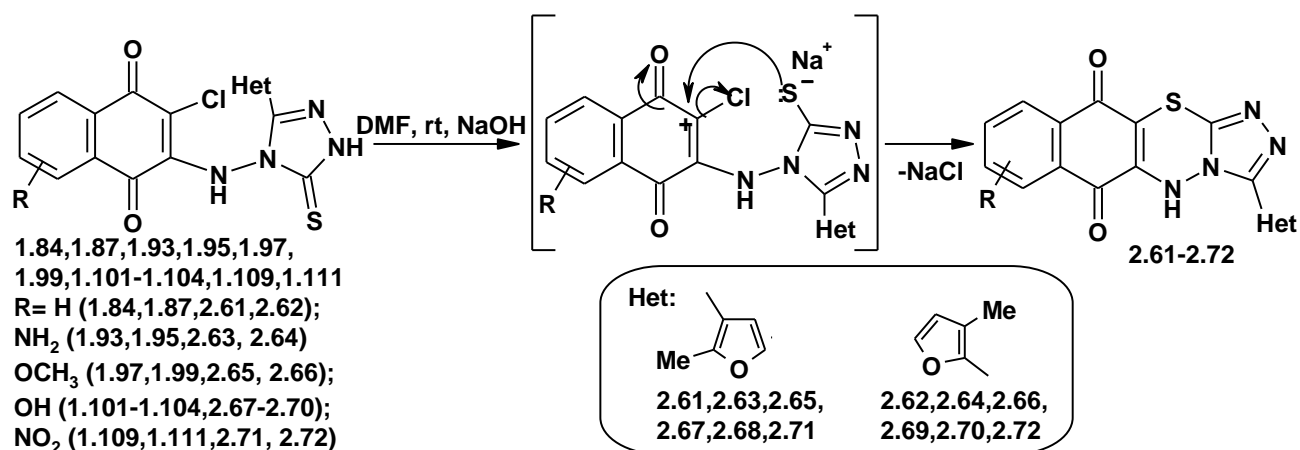
Аналогічні реакції 1,3-N,S-бінуклеофілу тіоацетаміду з 2,3-дихлоронафталін-1,4-діоном, 2,3-дихлор-N-фенілмалеїмідом, 2,3-дихлорохінаксоліном ведуть до утворення відповідних тіазолів **2.60а-в** [239]. Також серед реакцій N,S-бінуклеофілів досліджена взаємодія тіосечовини з 2,3-дихлоронафталін-1,4-діоном і 2,3-дихлоро-N-фенілмалеїмідом продуктами якої є похідні тіазолів **2.43,2.60г** [239].



Нами також було досліджено циклоконденсацію отриманих на попередніх стадіях продуктів нуклеофільного заміщення **1.84-1.112**. Для N- та S-заміщених похідних результатом реакції було формування тетрациклічних систем, що містять тіадіазинове кільце. У літературі була знайдена єдина згадка де було описано формування подібних гетероциклічних систем [242]

Так для сполук **1.84,1.86,1.93,1.95,1.97,1.99,1.101-1.104,1.109,1.111** реакція циклізації відбувалась через утворення інтермедіату у вигляді S-натрієвої солі з наступним елімуванням NaCl і формуванням тетрациклічних систем **2.61-2.72** (Схема 2.1).

Схема 2.1

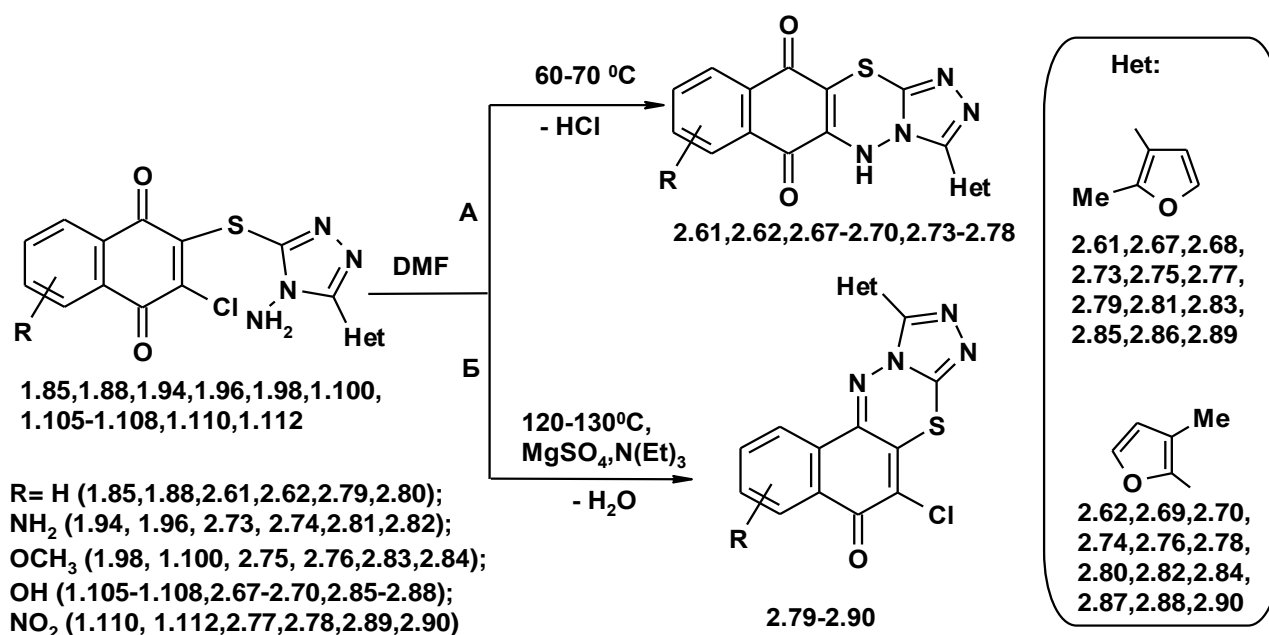


При розгляді перебігу реакції ми припускаємо наступний механізм, що у полярному розчиннику тіолят-аніон проводить нуклеофільну атаку атомом Карбону хіноїдного ядра з утворенням продукту гетероциклізації.

Аналіз літературних відомостей дозволяє зробити припущення, що теоретично реакція циклізації продуктів **1.85, 1.88, 1.94, 1.96, 1.98, 1.100, 1.105, 1.108, 1.110, 1.112** може протікати у двох напрямках. Першим напрямком

безумовно, є нуклеофільне заміщення аміногрупою атома Хлору з утворенням відповідних лінійних тетрациклічних систем, що містять тіадіазинове кільце **2.61,2.62,2.67-2.70,2.73-2.78** (шлях А), а також можливість перебігу другого напрямку (шлях Б) нуклеофільної атаки з утворенням відповідних семіхіноїдних систем **2.79-2.90** (схема 2.2).

Схема 2.2



Експериментальні дані показали, що взаємодія відбувається з утворенням продуктів двох типів **2.61,2.62,2.67-2.70,2.73-2.78** та **2.79-2.90** одночасно. Продукти були виділені і була підтверджена їх структура.

Проведені експерименти показали, що за м'яких умов (діоксан, DMF, 60-70⁰С, 0,5 год.) досліджувана реакція веде до утворення лінійних тетрациклічних тіадіазинових систем **2.61,2.62,2.67-2.70,2.73-2.78** з високим виходом 45-75%, вихід семіхіноїдної сполуки значно менший 15-23%. ¹Н-ЯМР спектр продукту **2.61** характеризується складною системою сигналів ароматичних протонів - мультиплетом двох протонів при 7,97-7,93 м.ч. та мультиплетом при 7,79-7.63 м.ч. що відповідає двом протонам ароматичного ядра хінону.

За більш жорстких умов у DMF при 120-130⁰С взаємодія відбувається за атомом Карбону карбонільної групи; при цьому протікає нуклеофільне приєднання аміно групи тіотріазолу з подальшою дегідратацією. Встановлено,

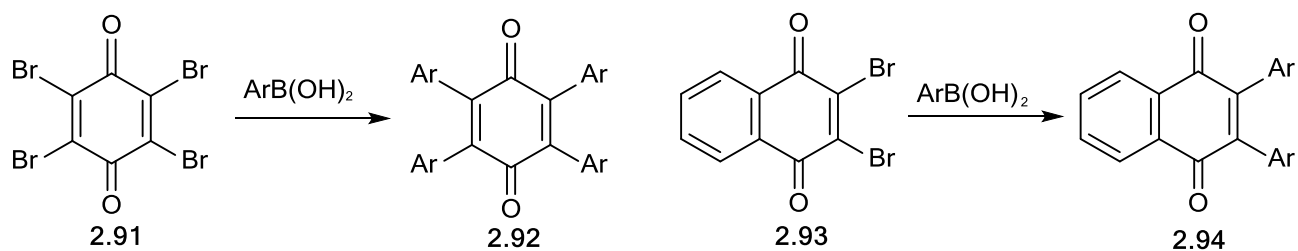
що додавання до реакційної суміші триетиламіну дозволяє отримати з більшим виходом семіхіноїдні системи **2.79-2.90**. Така напрямленість взаємодії відбувається шляхом зниження електрофільності атомом Карбону біля атому Хлору і відповідно при цьому збільшується електрофільність атомом Карбону карбонільної групи. В ході реакції утворюється семіхіноїдні тетрацикліні системи **2.79-2.90** з високим виходом 65-78%, а вихід лінійних тетрациклічних структур при цьому є незначним.

Спектр ^1H -ЯМР сполуки **2.79** характеризується сигналом чотирьох ароматичних протонів хіноїдного ядра, що прописуються складним мультиплетом протонів при 8.04-7.69 м.ч., а його ІЧ-спектр містить чіткий характерний пік поглинання семіхіноїдного угруповання при 1668 см^{-1} .

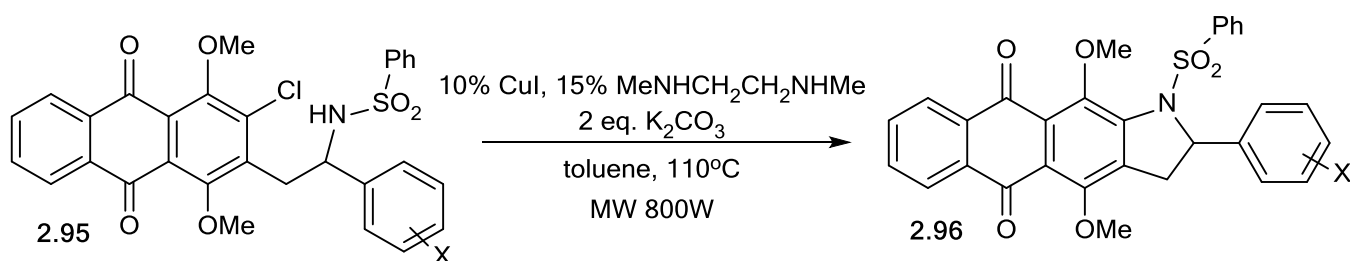
Для тетрациклічних тіадіазинових похідних **2.61,2.62,2.67-2.70,2.73-2.78** характерним сигналом на ІЧ-спектрах є смуги поглинання двох карбонільних груп хіноїдного фрагменту у ділянці $1740-1720$ та $1695-1675\text{ см}^{-1}$. А для семіхіноїдних сполук **2.79-2.90** характерною є поява лише смуги поглинання однієї $\text{C}=\text{O}$ групи в в діапазоні $1715-1745\text{ см}^{-1}$.

2.3. Синтез нових тетрациклічних гетеропохідних 2,3-дибромо-нафталін-1,4-діону

Функціоналізація гетероциклів посідає важливе місце у сучасній органічній хімії. Реакції приєднання каналізовані Pd знайшли широке використання в органічній хімії в синтезі нових кандидатів у лікарські засоби та аналогів природних продуктів [243-245]. Реакція Судзукі використовується для синтезу біарильних сполук взаємодією арилгалогенідів та боронової кислоти, що каталізується Pd, успішно використовується у синтетичній хімії [246-248]. Використання механізму крос-приєднання боронових кислот веде до утворення переважно несиметричних біарилів. Хасан вивчав реакцію крос-приєднання та синтезував тетраарил-*n*-бензохінон **2.92** та 2,3-діарилнафталін-1,4-діон **2.94** [249].



Перспективним напрямом сучасного органічного синтезу в області одержання сполук з C-N зв'язками є взаємодія між арилгалогенідами та амінами. Дані взаємодії відбуваються у присутності комплексів паладію. В хімії похідних хінонів також спостерігається зацікавленість у використанні реакції Бухвальда-Хартвіга для синтезу нітрогенвмісних гетеропохідних хінонів [250].



З моменту початку активного використання реакції Бухвальд-Хартвіга вона стала ефективним методом отримання ароматичних та гетероароматичних похідних з формуванням C-N зв'язку [251-258]. Проте недостатньо дослідженим залишається синтез використовуючи подвійну реакцію приєднання Бухвальд-Хартвіга [259-261].

Враховуючи широке використання гетероциклів на основі хінонів в медичній хімії, перспективним є розробка нового підходу одержання функціоналізованих бензо[*b*]карбазол-6,11-діонів.

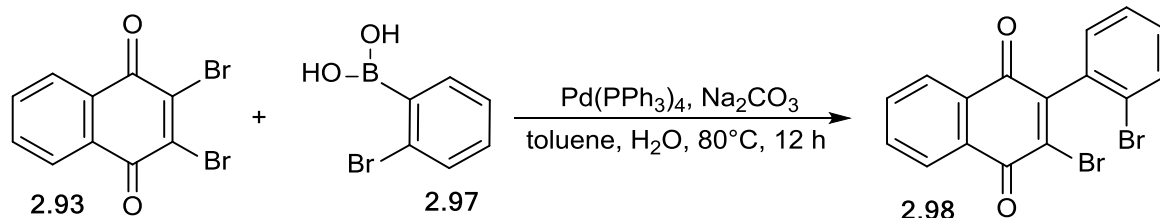
2.3.1. Одержання 2-бромо-3-(2-бромофеніл)-нафталін-1,4-діону реакцією Судзукі-Міяура

Використовуючи Pd-каталізовану реакцію інтер- та інтрамолекулярного приєднання Бухвальд-Хартвіга синтезовано ряд 5-заміщених-5*H*-бензо[*b*]карбазол-6,11-діонів **2.101a-і**.

Прекурсор, необхідний для подвійної реакції приєднання, 2-бромо-3-(2-бромофеніл)-нафталін-1,4-діон **2.98**, отриманий реакцією Судзукі-Міяура виходячи із 2,3-дибромо-нафталін-1,4-діону **2.93** та 2-бромборонової кислоти

2.97 використовуючи комплекс Pd та трифенілфосфіну у присутності натрію карбонату у середовищі толуол-вода. При 12 год перебігу реакції за 80 °C отримали монозаміщений продукт **2.98** [262,263].

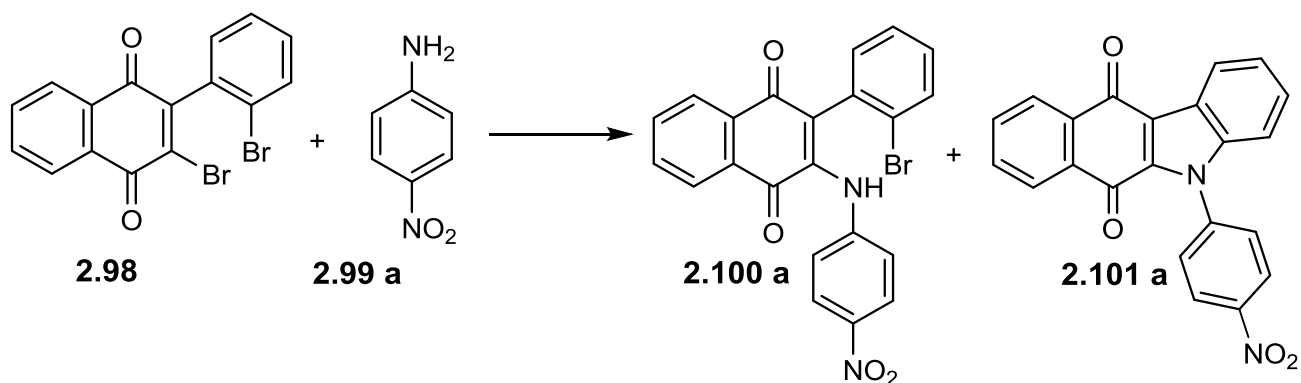
Схема 2.3



2.3.2. Одержання нових 5-заміщених-5H-бензо[*b*]карбазол-6,11-діонів реакцією Бухвальда-Хартвіга

Одностадійну реакцію приєнання 2-бromo-3-(2-бromoфеніл)-нафталін-1,4-діону **2.98** до похідних аніліну проведено з використанням солі та комплекси паладію, як каталізатор. З метою скорочення часу взаємодії - реакцію проводили за умов мікрохвильового випромінювання.

Схема 2.4



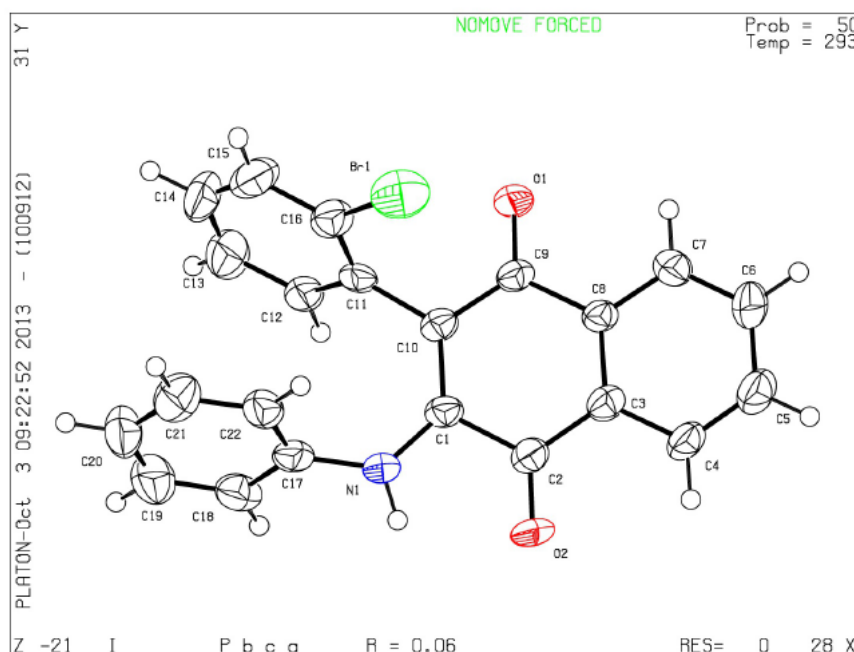
Продуктом взаємодії **2.98** із 4-нітроаніліном **2.99a** у толуені протягом 2 годин уз використанням Pd(OAc)₂ (15моль%), BINAP, K₂CO₃ (2екв.) за 80 °C є циклічний продукт 5-(4-нітрофеніл)-5H-бензо[*b*]карбазол-6,11-діон **2.101a** з виходом 83%. З метою оптимізації реакції сполучення і проведення у одну стадію досліджено можливість використання ряду каталізаторів (Pd(OAc)₂, Pd(PPh₃)₄), основ (K₂CO₃, Cs₂CO₃) взаємодію проводили при різній температурі та тривалості. Найкращий вихід 5-(4-нітрофеніл)-5H-бензо[*b*]карбазол-6,11-діону **2.101a** (85%) одержали в толуені протягом 2 годин при використанні 15

моль %, Pd(OAc)₂ та BINAP, 2екв. K₂CO₃ за температури 100 °С. При використанні аналогічної системи каталізаторів при проведенні взаємодії класичним методом нагріванням 24 години отримали **2.100a** з виходом 68%.

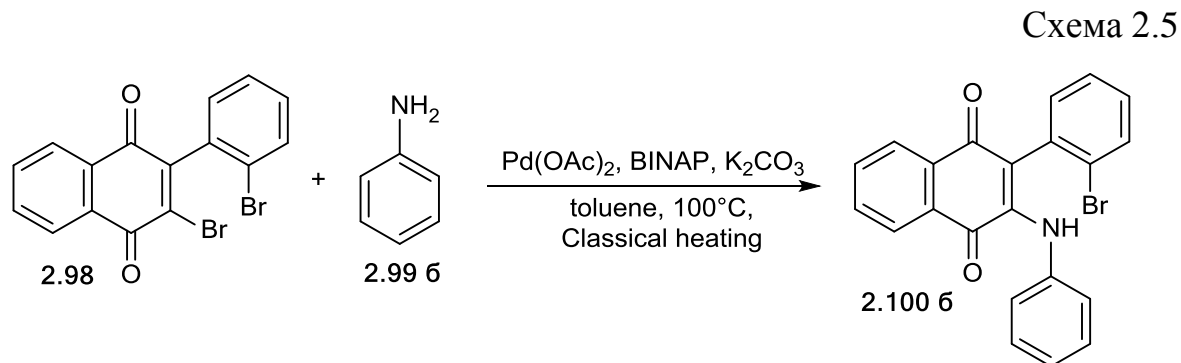
Встановлено, що одержання 5-заміщених-5*H*-бензо[*b*]карбазол-6,11-діонів **2.101a** відбувається з утворенням проміжного продукту **2.100a**. Проведення взаємодії 2 години за умов мікрохвильового випромінювання веде до зростання виходу продукту **2.101a** (85%), замість суміші **2.100a** (52%) та **2.101a** (34%) при нагріванні одну годину [264].

Таблиця 2.1

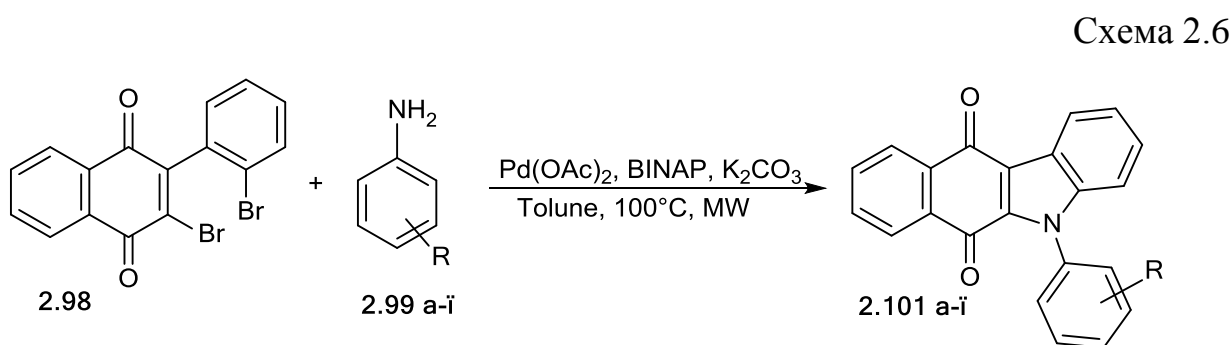
Т, °С	Нагрівання	Основа	Каталізатор, Ліганд	Час, год	Вихід, %	
					2.100a	2.101a
80	MW	K ₂ CO ₃	Pd(OAc) ₂ , BINAP	2h	0	83
100	MW	K ₂ CO ₃	Pd(OAc) ₂ , BINAP	1h	52	34
100	MW	K₂CO₃	Pd(OAc)₂, BINAP	2h	0	85
100	MW	Cs ₂ CO ₃	Pd(OAc) ₂ , BINAP	2h	74	0
100	MW	K ₂ CO ₃	Pd(PPh ₃) ₄	2h	0	0
100	classical	K ₂ CO ₃	Pd(OAc) ₂ , BINAP	24h	68	0

Рис. 2.1 ORTEP вигляд інтермедіату **2.100 б**

РСА продукту **2.100б** показав, що за досліджуваних умов у толуені, 2 годин, 15 моль %, Pd(OAc)₂ та BINAP, 2екв. K₂CO₃ за температури 100 °С атака нуклеофілом проходить за Карбоном хіноїдного ядра в 2-му положенні, завдяки його вищій реакційній здатності.



2-Бromo-3-(2-бromoфеніл)-нафталін-1,4-діон **2.98** отриманий реакцією Судзукі-Міяура та утилізований у реакції Бухвальда-Хартвіга взаємодією з ароматичними амінами **2.99а-ї** [264].



Взаємодію 2-бromo-3-(2-бromoфеніл)-нафталін-1,4-діону **2.98** із ароматичними амінами **2.99а-ї** відбувалася у мікрохвильовому реакторі. За оптимізованою раніше методикою одержано 5-заміщені-5*H*-бензо[*b*]карбазол-6,11-діони **2.101а-ї** з виходами 52-85% [264].

У ході досліджень Pd-каталізованих реакцій інтер- та інтрамолекулярного приєднання Бухвальд-Хартвіга встановлено, що у випадку проведення взаємодії за класичною методикою утворюються ациклічні продукти нуклеофільного заміщення. У випадку використання мікрохвильового випромінювання отримуються продукти реакції циклоконденсації.

Таблиця 2.2

R	Сполука	Вихід, %
4-NO ₂	2.101 а	85
H	2.101 б	61
3-Cl	2.101 в	73
3-NO ₂ ,4-Me	2.101 г	75
3,4-Cl	2.101 д	62
2-Cl	2.101 е	52
3-NO ₂	2.101 є	85
2-CN, 4-NO ₂	2.101 ж	83
4-CF ₃	2.101 з	63
2-NO ₂ ,4-OMe	2.101 і	70
2-Me,3-NO ₂	2.101 ї	71

Реакція циклоконденсації відбувається при використанні мікрохвильового випромінювання шляхом формування у першу чергу ациклического інтермедіату. Просторове розташування фенільних замісників відносно до ядра хінону знаходяться в різних площинах, що може утруднювати проходження реакції за класичною методикою (рис. 2.1) [264].

2.4. Дослідження реакції циклоконденсації у синтезі нових піридазиновмісних похідних хіноксалінів та хінонів

Типи біоактивності яку проявляють сполуки, що містять хіноксалінові та антрацендіонові компоненти зумовлюють дослідників для проведення роботи у пошуку нових способів одержання похідних хіноксаліну та антрахінону.

Гідразини є високореакційноздатним прекурсором і використовують для одержання нових азотовмісних гсполук із формуванням пірольних, піразольних, піридазинових циклічних фрагментів [265-268], які знайшли використання в медичній практиці.

Враховуючи особливість будови похідних гідразину, що є 1,2-бінуклеофіламинами розроблено синтетичний підхід з використанням реакції циклоконденсації з метою отримання нових антрахінонових та хіноксалінових похідних.

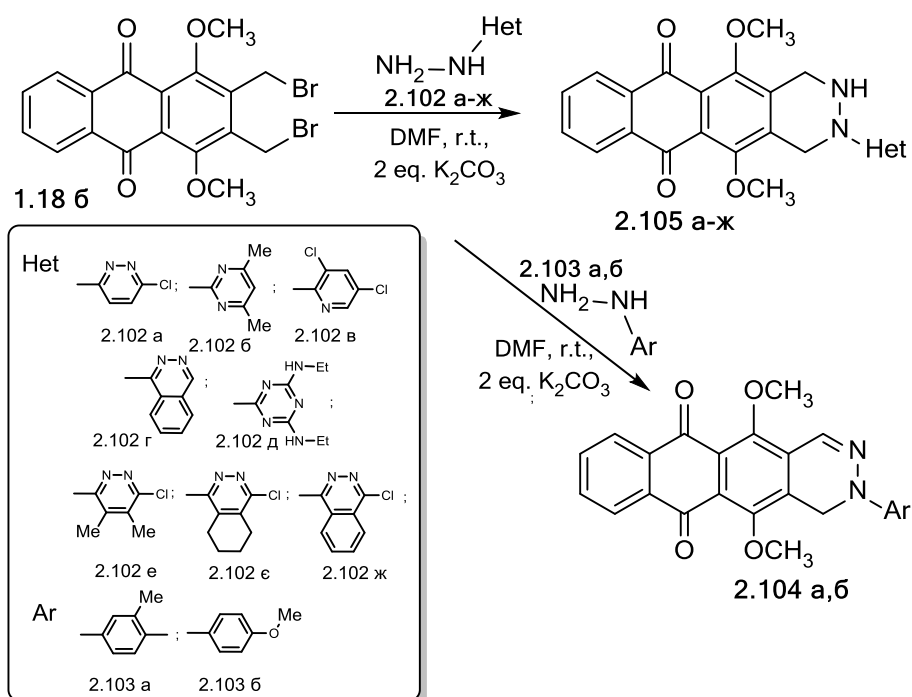
2.4.1. Синтез нових похідних 1,2,3,4-тетрагідронафто[2,3-*g*]фталазину

Реакцією 2,3-біс(бромометил)-1,4-диметоксиантрацен-9,10-діону **1.18 б** з ароматичними та гетероциклічними гідразиніями **2.102а-ж** та **2.103а,б** отримано 1,2,3,4-тетрагідронафто[2,3-*g*]фталазини **2.105а-ж** та **2.104а,б**.

Оптимізацію реакційних умов проведено з використанням у якості розчинників толуен, етанол, ДМФА та режимів нагрівання за кімнатної температури, при 60-65 °С та при 100-105 °С. Як акцептори НВr використано: K_2CO_3 , $NaHCO_3$, Cs_2CO_3 .

Аналіз отриманих результатів впоказав, що оптимальними реакційними умовами для проведення синтезу є середовище ДМФА в атмосфері азоту за кімнатної температури у присутності K_2CO_3 .

Схема 2.7



Спроби проведення аналогічних перетворень дією мікрохвильового випромінювання [268-270] не забезпечило зростання виходів очікуваних продуктів на відміну від оптимізованої методики з використанням класичного нагріву [273].

Результати хроматомас аналізу продуктів із ароматичними замісниками **2.104а** та **2.104б** показали наявність двох фракції **Ф1** та **Ф2**, якщо відрізнялись

між собою на дві масові одиниці. В подальшому на прикладі реакції гідразину **2.103a** встановлено, що в атмосфері азоту одержано з високим виходом продукт з $M=429$ фракція **Ф2**. При відсутності інертної атмосфери кількість продукту з $M=427$ фракція **Ф1** у суміші збільшується. Зменшення молекулярної маси обумовлено дегідрогенуванням з формуванням $N=C$ зв'язку піридазинової системи, що підтверджено даними 1H - та ^{13}C -ЯМР спектроскопії.

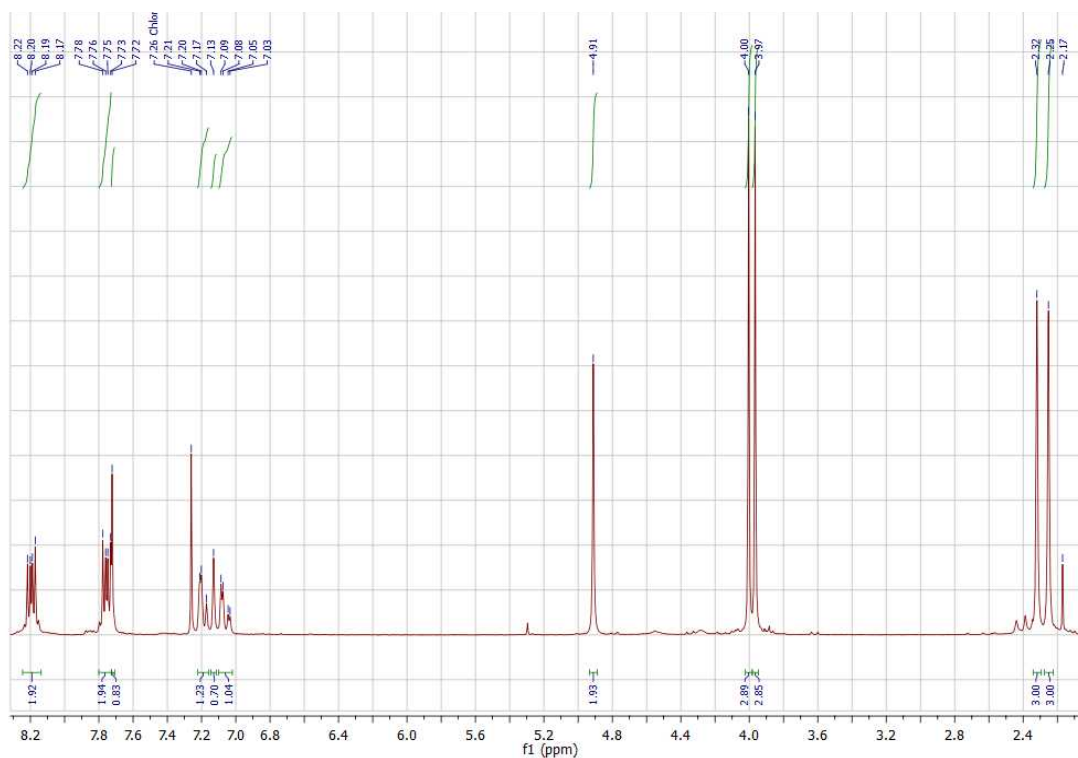
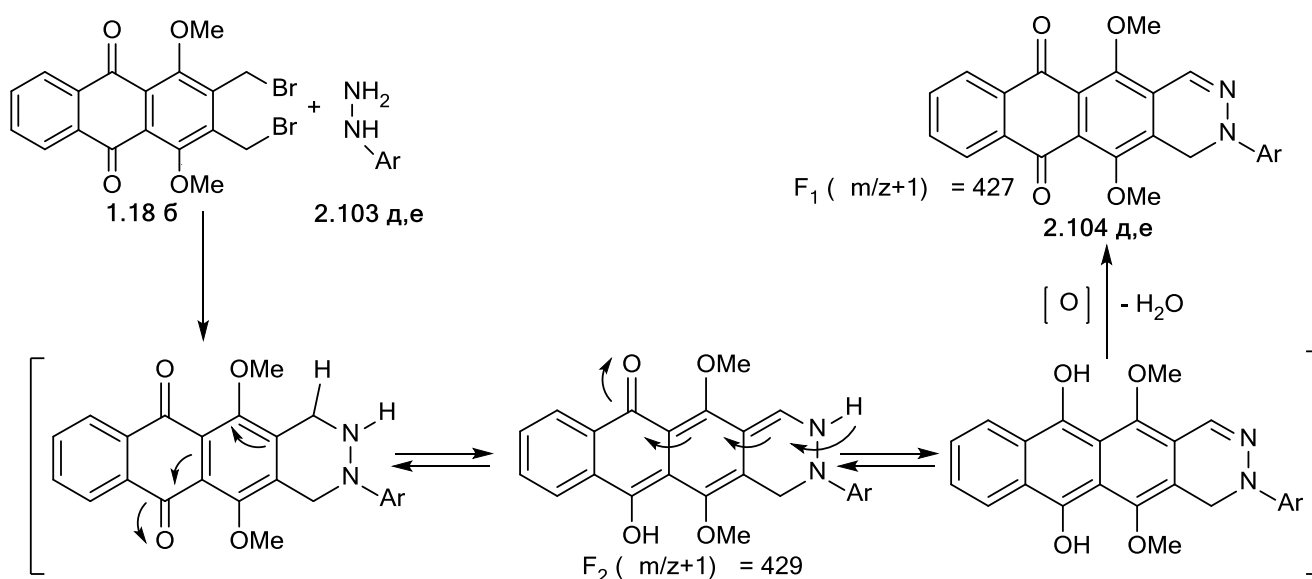


Рис. 2.2 Спектр 1H -ЯМР, $DMSO-d_6$, 2-(3,4-диметилфеніл)-5,12-диметокси-1,2-дигідронафто[2,3-g]фталазин-6,11-діону **2.104a**

На 1H -ЯМР спектрі продукту **2.104a** відсутні сигнали в області 4-5 м.ч. що відповідають протонам метиленово метиленової групи резонують при 4,90 м.ч. В ароматичній частині спектру продукту **2.104a** спостерігається однопротонний синглет, що резонує при 7,71 м.ч. і відповідає протону новоутвореного $-N=CH-$ зв'язку. Встановлену особливість проходження реакції дегідрогенування виключно у випадку використання 2,3-біс(бромометил)-1,4-диметоксиантрацен-9,10-діону **1.18** можна пояснити оксиним ефектом хінону з

утворенням нестійкого гідрохіноїдного продукту, який не був зафіксований РХ-МС аналізом.

Схема 2.8



Дослідження аналогічної взаємодії з використанням гетероциклічних гідразинів **2.102а-ж** дозволило встановити, що процес дегідрогенування не відбувається. Така особливість імовірно пояснюється можливістю формування водневого зв'язку між Гідрогеном імінної групи та Нітрогеном гетероциклічного ядра (Рис. 2.3) [273].

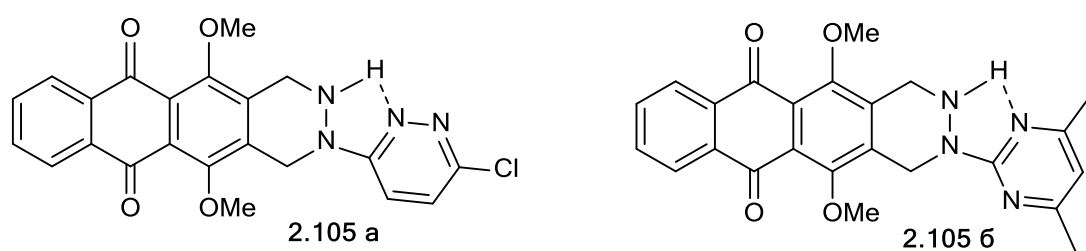


Рис. 2.3 Схема формування водневого зв'язку у продуктах **2.105а** та **2.105б**

У ¹H-ЯМР спектрі продукту **2.105а** протони метоксигруп прописуються синглетами при 3,78 та 3,83 м.ч., сигнали двох метиленових груп резонують при 4,34 та 5,57 м.ч. відповідно.

Спектр ¹³C-ЯМР узгоджується з запропонованою структурою продукту **2.105а**. На спектрі присутні сигнали атомів Карбону при 61,5, 63,0 м.ч. та 54,9

м.ч., що відповідають двом метокси- та двом метиленовим групам та сигнали карбонільних груп хіноїдної системи при 181,4 та 181,9 м.ч.

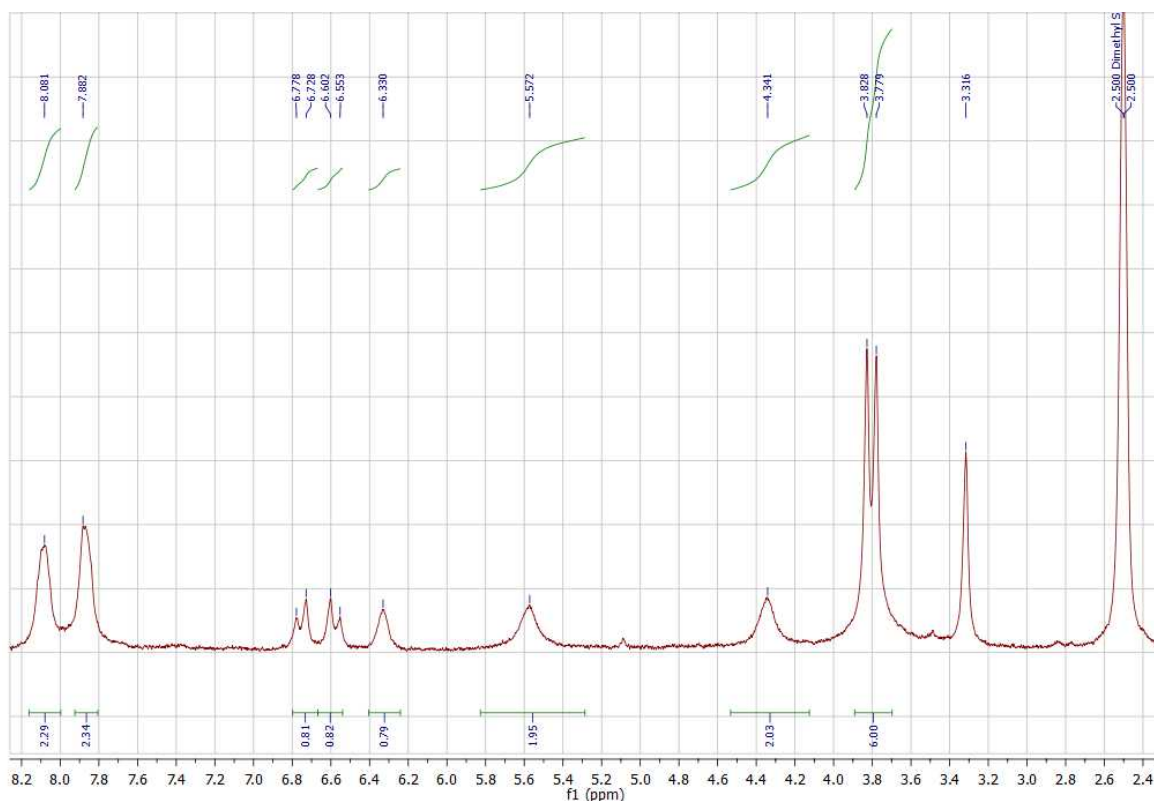


Рис. 2.4 Спектр ^1H -ЯМР, DMSO-d_6 , 2-(6-хлоропіридазин-3-іл)-5,12-диметокси-1,2,3,4-тетрагідронафто[2,3-g]фталазин-6,11-діону **2.105a**

2.4.2. Модифікація похідних нафто[2,3-g]фталазину

З метою дослідження хімічних властивостей та розширення бібліотеки похідних нафто[2,3-g]фталазину проведено ацилювання продукту **2.105a,б** хлорангідрідами бензолсульфонової, оцтової та бензойної кислот.

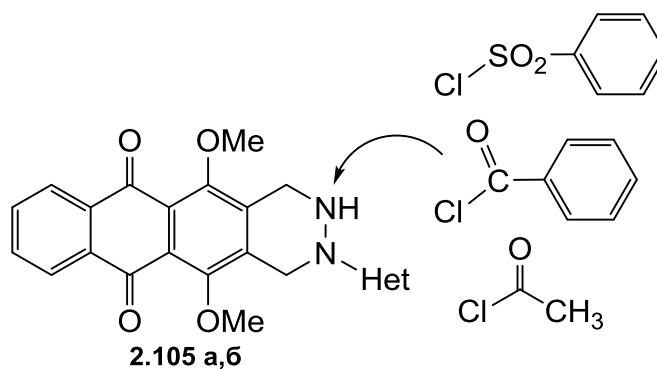
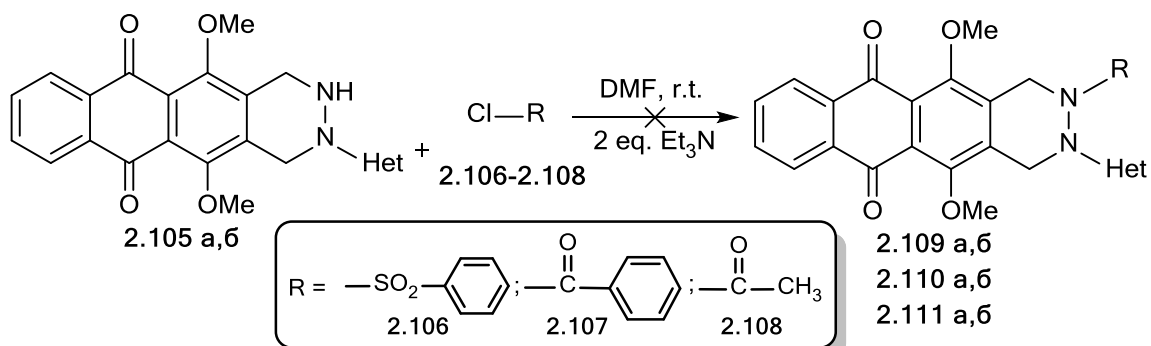


Рис. 2.5 Шляхи модифікації структури сполук **2.105a,б**

Взаємодія нафтофталазинів **2.105a,b** з хлорангідритами **2.106-2.108** відбувалася у середовищі ДМФА за кімнатної температури у присутності 2 екв. Et₃N.

Схема 2.8



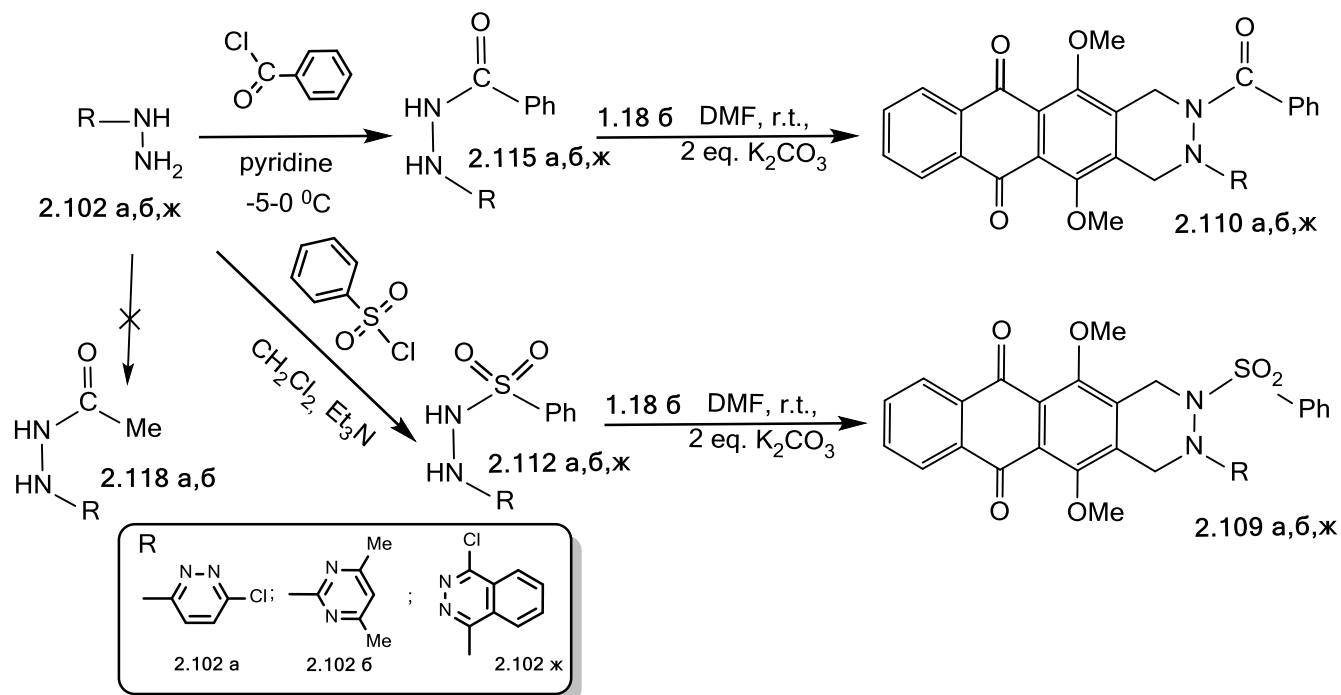
Запропонований шлях реакції з метою отримання похідних **2.109-2.111a,b** не дав очікуваного результату. З цією метою розроблено нових підхід за яким першочергово отримували гідразиди **2.112a,b,ж** та **2.115a,b,ж** які потім циклоконденсувались з 2,3-біс(бромометил)-1,4-диметоксиантрацен-9,10-діоном **1.186**.

Ацилювання гідразинів **2.102a,b,ж** бензенсульфонілхлоридом проводили у середовищі хлористого метилену у присутності триетиламіну. У випадку використання бензоїлхлориду взаємодію проводили протягом 3 годин у піридині при охолодженні.

Циклоконденсація гідразидів **2.112a,b,ж** **2.115a,b,ж** відбувалася у ДМФА за кімнатної температури. Отримані бензенсульфоніл- **2.109a,b,ж** та бензоїлвмісні продукти **2.110a,b,ж**.

Відсутність можливості проведення прямого ацилюванням піридазинового ядра 1,2,3,4-тетрагідронафто[2,3-g]фталазину (Схема 2.8) пояснюється зміною електронної густини на атомі Нітрогену імінного фрагменту та стабілізацією амідного протона через формування водневого зв'язку (Рис. 2.3) [271,273].

Схема 2.9

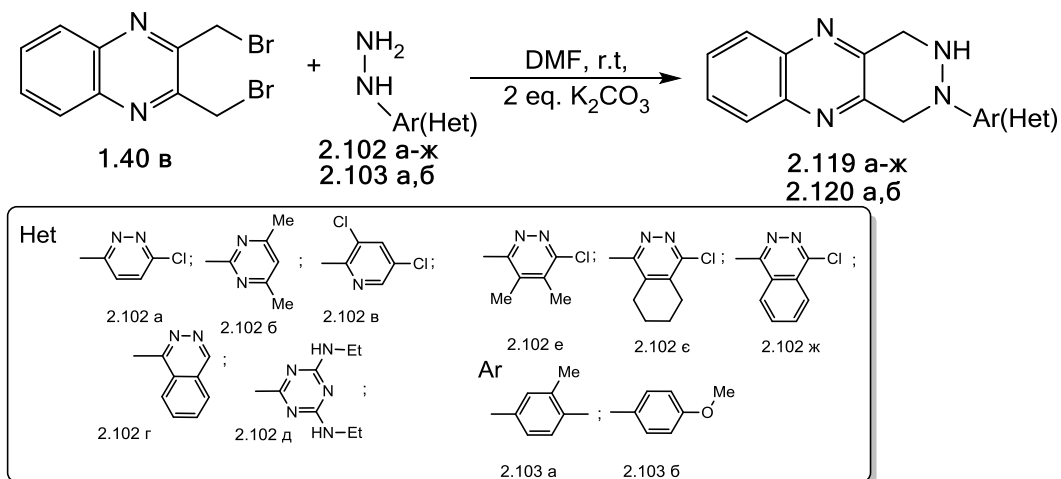


Результати РХ-МС аналізу реакційної суміші показали, що взаємодія між 2,3-біс(бромометил)-1,4-диметоксиантрацен-9,10-діоном **1.186** та N-заміщеними бензогідрозидами **2.115a,б,ж** відбувається з утворенням декількох продуктів, які були розділені препаративною хроматографією (елюент дихлорометан:діетиловий етер, 95:5) Встановлено, що отримані продукти були з однаковою молекулярною масою.

2.4.3. Отримання похідних 1,2,3,4-тетрагідропіридазино[4,5-*b*]хіноксаліну

Оптимізацію реакційних умов при дослідженні отримання хіноксалінових похідних ароматичних та гетарильних гідрозинів здійснювали використовуючи, як середовище ДМФА, толуен, етанол. Температурний режим варіював у межах від к. т. далі при 60-65 °С та при 100-105 °С. Як акцептори НВг використано: K_2CO_3 , NaHCO_3 , Cs_2CO_3 . Найвищі виходи цільових продуктів одержані при використанні карбонату калію в ДМФА та в інертній атмосфері за кімнатної температури при еквімолярному співвідношенні реагентів. Контроль реакції здійснювали РХ-МС аналізом реакційної суміші. Після відгонки розчинника отриманий осад очищали на колонці заповненій силікагелем із використанням суміші хлористого метилену та діетилового етеру (95:5).

Схема 2.10



Встановлено, що проходження реакції арилгідразинів із хіноксаліном **1.40в** відбувається без подальшого дегідрування двох протонів на впротивагу аналогічної реакції із 2,3-біс(бромометил)-1,4-диметоксиантрацен-9,10-діоном **1.186**. У спектрі ^1H -ЯМР продукту **2.120а** чітко видно синглети протонів двох метиленових груп при 4,70 та 4,53 м.ч. [271,273].

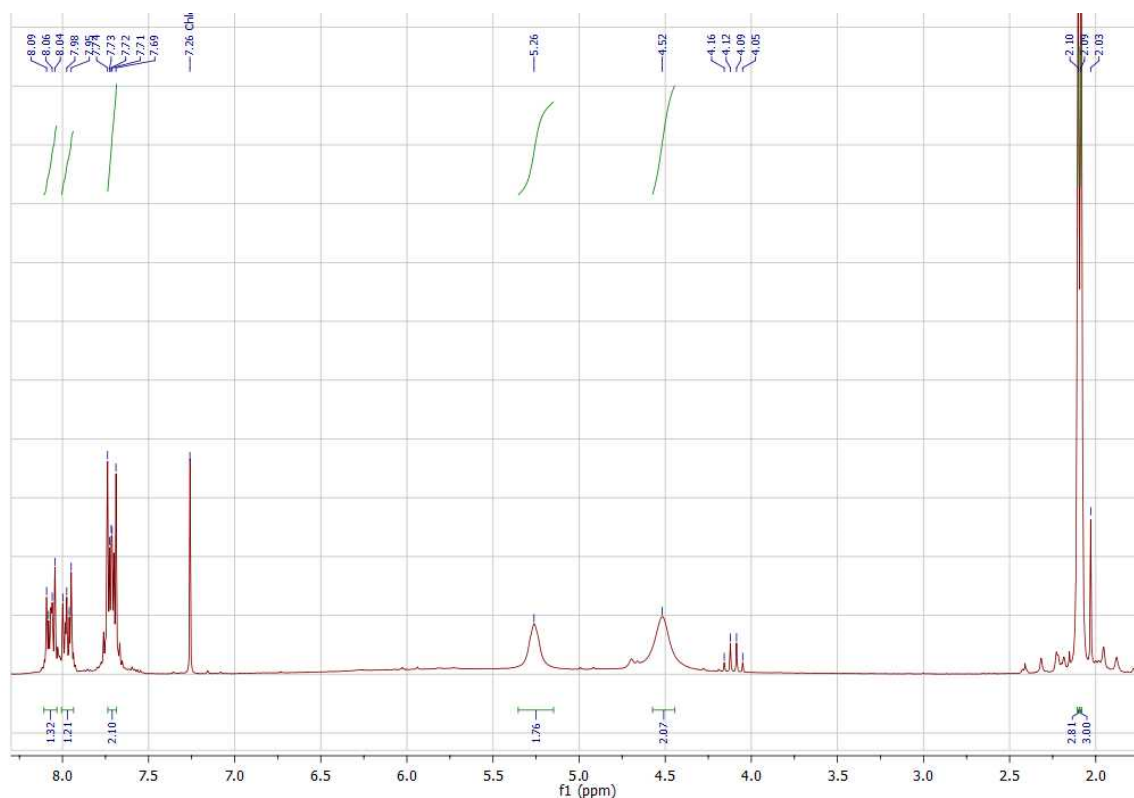


Рис. 2.6 Спектр ^1H -ЯМР, $CDCl_3$, 2-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-1,2,3,4-тетрагідропіридазино-[4,5-*b*]-хіноксаліну **2.119б**

На спектрах ^1H -ЯМР піридазинохіноксалінів **2.119а-ж** з бічним гетероциклічним фрагментом сигнали метиленових груп прописуються двохпротонними синглетами у діапазоні 5,20-5,90 та 4,40-4,70 м.ч.. Проте у піридазино[4,5-*b*]хіноксалінах **2.120а,б** екзофункціоналізованих ароматичними фрагментами протони метиленових груп прописуються в області 4,65-4,70 та 4,50-4,55 м.ч. відповідно [273].

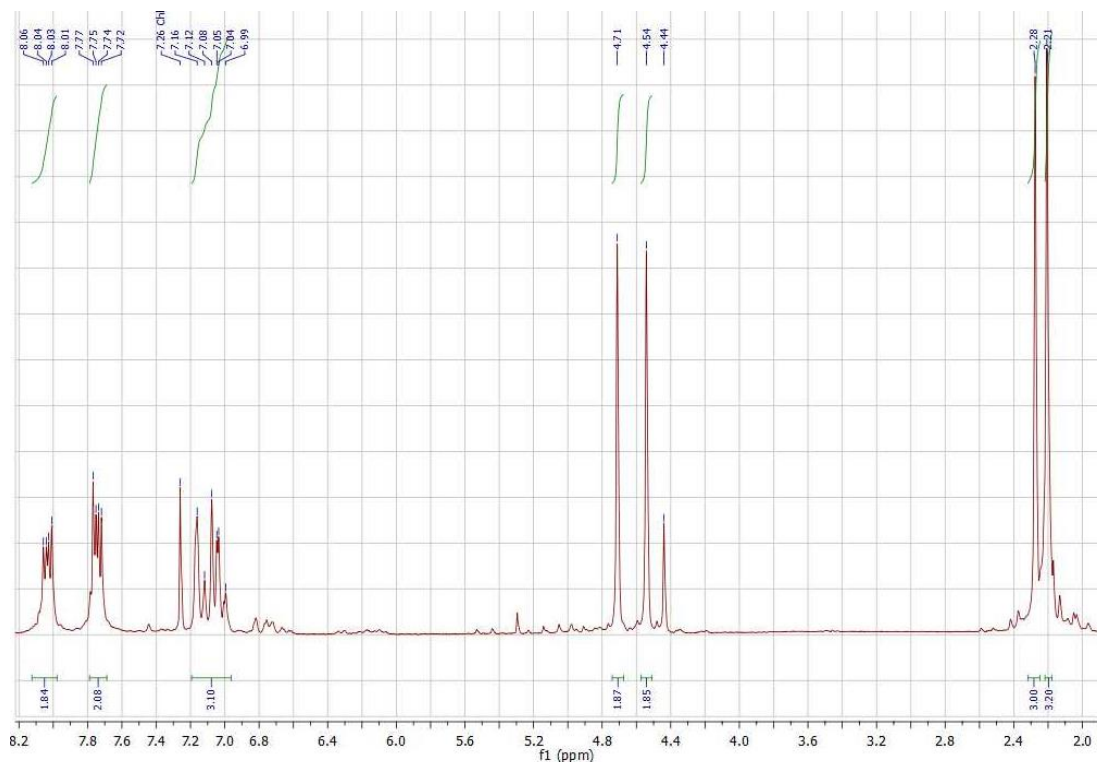


Рис. 2.7 Спектр ^1H -ЯМР, CDCl_3 , 2-(3,4-диметилфеніл)-1,2,3,4-тетрагідропіридазино[4,5-*b*]хіноксаліну **2.120 а**

2.4.4. Модифікація похідних піридазино[4,5-*b*]хіноксаліну

Одержати ряд ацильованих похідних 1,2,3,4-тетрагідропіридазино[4,5-*b*]хіноксалінів безпосередньою взаємодією із хорангітридами **2.106-2.108** не призвела до очікуваного результату (Схема 2.11).

Проведено спроби отримати ацильвані похідні шляхом проведення трикомпонентного синтезу (3-(6-хлоропіридазин-3-іл)-3,4-дигідропіридазино[4,5-*b*]хіноксалін-2(1*H*)-іл)(феніл)метанону **2.121а**, проте отриману суміш продуктів не було розділено та проаналізовано (Схема 2.12).

Схема 2.11

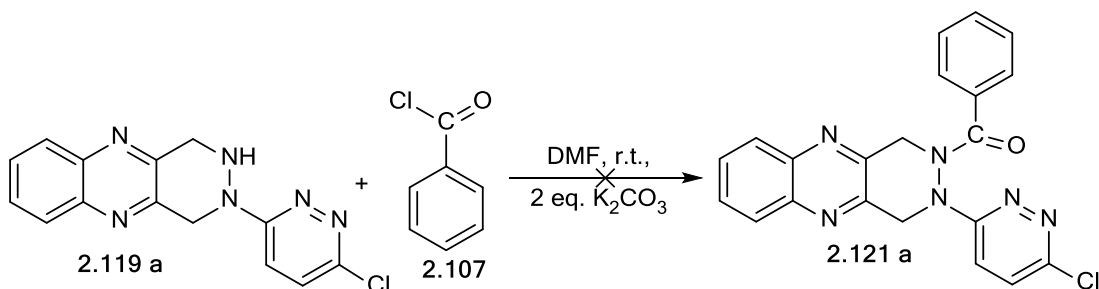
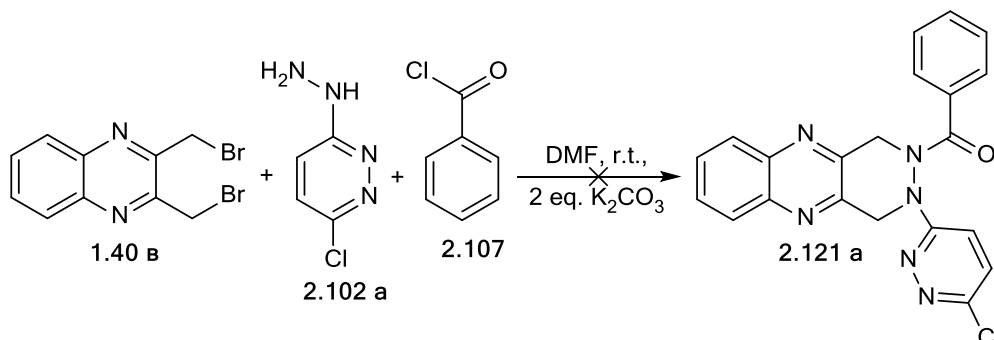
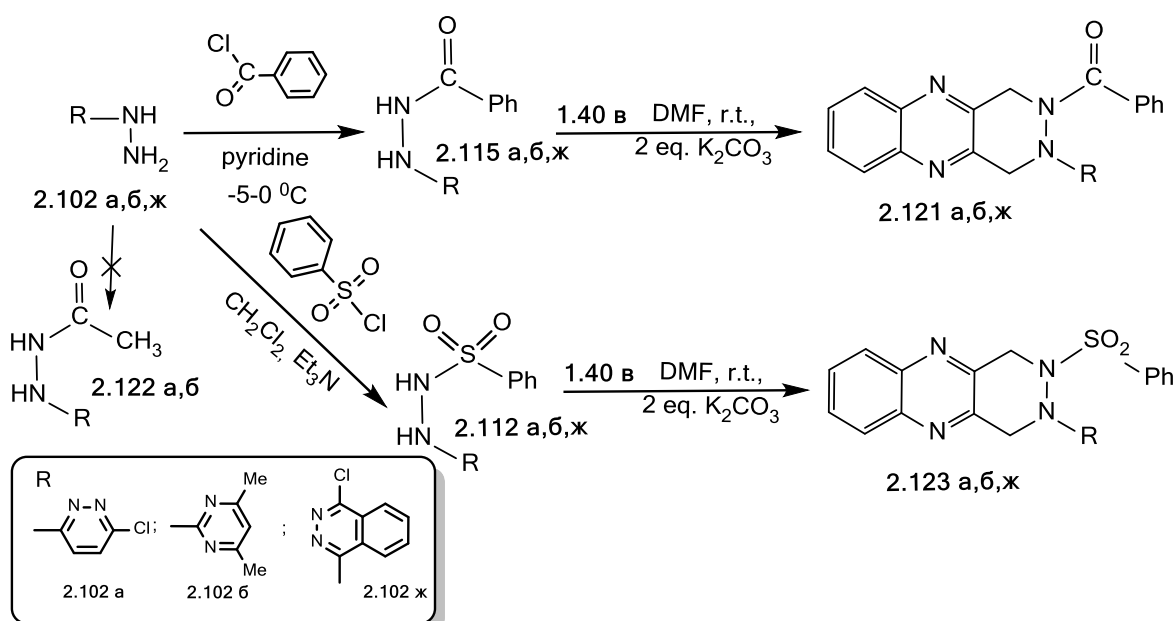


Схема 2.12



Для реалізації поставленої задачі використано попередній підхід, що ґрунтувався на першочерговому одержанні N'-(6-хлоропіридазин-3-іл)бензогідразиду **2.115а**, який утилізували у реакції з 2,3-біс(бромометил)хіноксаліном **1.40в**. Використання даного підходу дало можливість одержати ацильовані піридазино[4,5-*b*]хіноксаліни **2.121а,б,ж**. Взаємодію проводили у середовищі ДМФА за кімнатної температури у присутності основи.

Схема 2.13

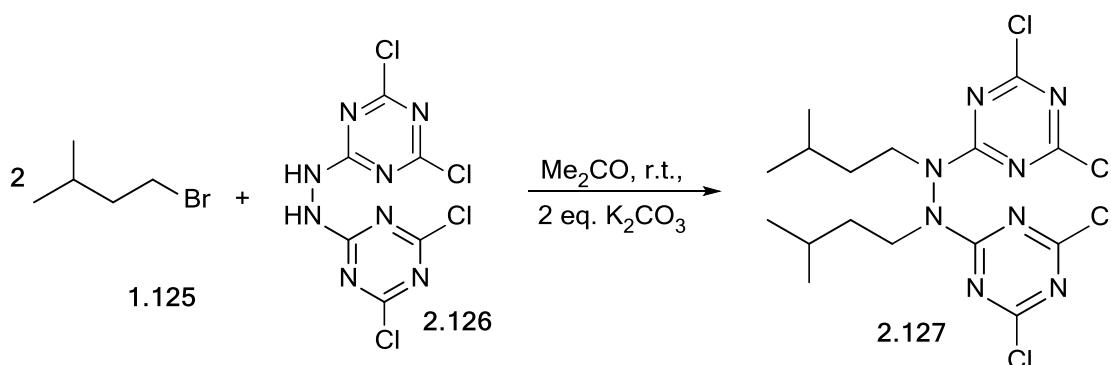


Розділення реакційної суміші дозволило виділити декілька фракцій з однаковою молекулярною масою, що можуть бути конфірмаційними ізомерами одного продукту[271,273].

2.4.5. Дослідження реакції циклоконденсації у синтезі нових піридазиновмісних похідних хіноксалінів та хінонів з триазиновими фрагментами

Для дослідження можливості алкілування N нуклеофільних центрів N, N'-біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-гідразину **2.126** та оптимізації умов проведення реакції в якості вихідного алкілуючого агенту було використано 1-бромо-3-метил-бутан **1.125**.

Схема 2.14



Реакцію проводили за методикою описаною раніше, а саме, в середовищі ДМФА при використанні в якості основи карбонату калію, за кімнатної температури і 40°C. При зміні основи на карбонату натрію спостерігалось зменшення виходу очікуваного продукту.

З метою оптимізації було прийняте рішення частково змінити умови проведення реакції, а саме збільшити час проведення реакції до 24 год. Порівнюючи відсоток виходу даного експерименту з результатами взаємодії попередніх разів, встановлено, що ключовим фактором являється тривалість реакції.

Для визначення впливу розчинника на перебіг реакції і одержання кінцевого продукту, було прийнято рішення також провести реакцію

нуклеофільного заміщення триазину **2.126** в середовищі ацетону. Порівнюючи результати взаємодії в ацетоні і в ДМФА, встановлено, що використання ацетону в якості розчинника являється найоптимальнішим для даної реакції нуклеофільного заміщення. Так, в середовищі ацетону, при використанні в якості основи K_2CO_3 та кімнатній температурі, спостерігалось одержання найбільшого виходу бажаного продукту при витримці одну добу.

Таблиця 2.3

Оптимізація умов синтезу N, N'-біс-(4, 6-дихлоро - [1,3,5]-триазин-2-іл)- N, N'-біс-(3-метил бутил)-гідразину **2.127**.

Розчинник	Основа	Т, °С	Час, год	Вихід, %
ДМФА	K_2CO_3	24	6	25
ДМФА	Na_2CO_3	24	6	21
ДМФА	K_2CO_3	24	24	51
ДМФА	Na_2CO_3	24	24	39
ДМФА	K_2CO_3	40	6	27
ДМФА	Na_2CO_3	40	6	19
ДМФА	K_2CO_3	40	24	24
ДМФА	Na_2CO_3	40	24	13
Ацетон	K_2CO_3	24	6	29
Ацетон	Na_2CO_3	24	6	25
Ацетон	K_2CO_3	24	24	67
Ацетон	Na_2CO_3	24	24	53
Ацетон	K_2CO_3	40	6	39
Ацетон	Na_2CO_3	40	6	27
Ацетон	K_2CO_3	40	24	38
Ацетон	Na_2CO_3	40	24	23

Будова сполуки **2.127** підтверджена даними 1H -ЯМР-спектроскопії. Так, на спектрі присутні сигнали чотирьох протонів метиленових груп, що знаходяться в альфа положенні відносно атомів азоту гідразинового фрагменту та прописуються триплетом при 4,09 м.ч.; сигнали чотирьох протонів метиленових груп, що знаходяться в бета положенні відносно атомів азоту гідразинового фрагменту прописуються триплетом в області сильного поля при 1,61 м.ч.; сигнали двох СН-протонів були зафіксовані при 1,44 м.ч. у вигляді

квартету; сигнали чотирьох метилових груп прописуються дублетами при 0.88-0.91 м.ч..

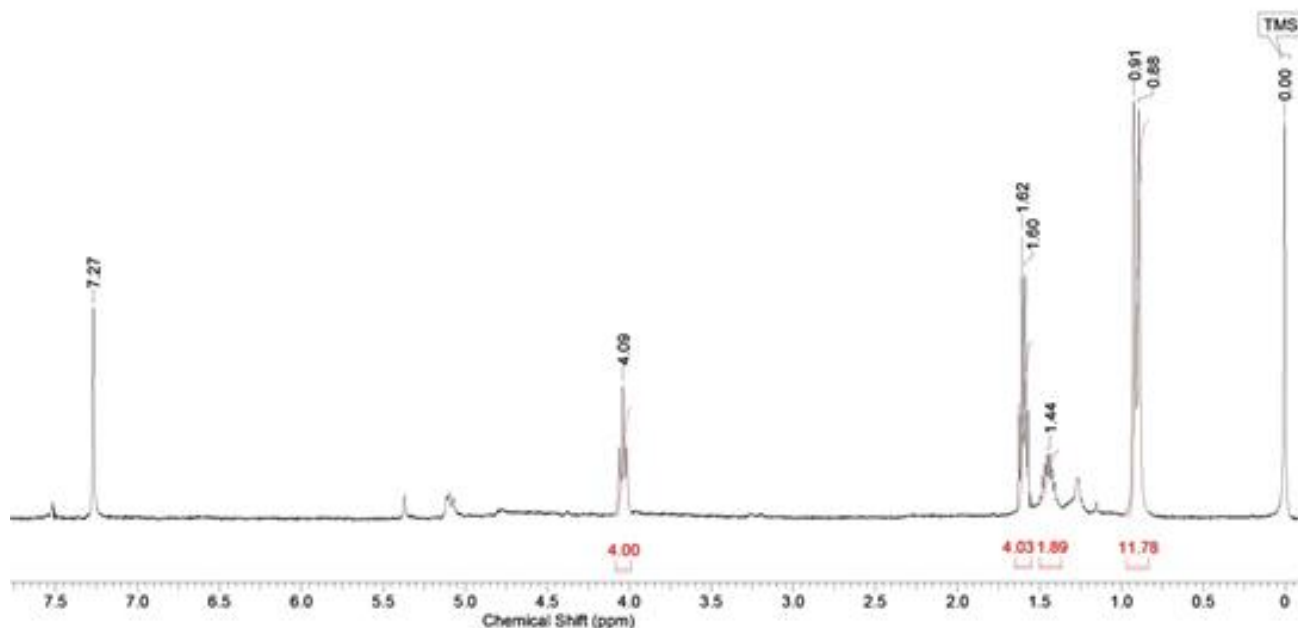
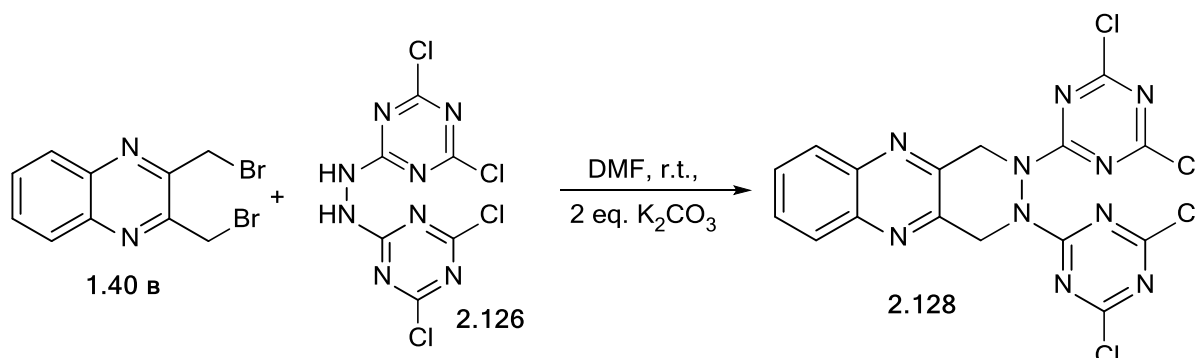


Рис. 2.8 Спектр ^1H -ЯМР, CDCl_3 , N, N'-біс-(4, 6-дихлоро - [1,3,5]-триазин-2-іл)- N, N'-біс-(3-метил-бутил)-гідразину **2.127**

Після встановлення оптимальних умов взаємодії бромпохідних з гідразо-біс-триазином, далі було проведено взаємодію бінуклеофіла **2.126** з 2,3-біс-бромметилхіноксалін **1.40 в**, що через свої властивості π -дефіцитної сполуки являється особливо привабливим, як реагент нуклеофільного заміщення (схема 2.15).

Схема 2.15



Використання, як середовища реакції ацетону було неможливим, оскільки хіноксалінове похідне не розчинне в ацетоні. Взаємодія відбувалася у середовищі ДМФА, порівнюючи вихід продукту, було встановлено значний

вплив температури і основи на ступінь утворення кінцевого продукту. Підвищення температури з кімнатних умов до 40 °С показало значне зниження виходу кінцевого продукту **2.128**. Витримка реакції до 6 і до 24 год. показала, що вплив часу на хід реакції є незначним, оскільки основне утворення кінцевого продукту спостерігається при перших шести годинах реакції.

Таблиця 2.4

Оптимізація умов синтезу 2,3-біс-(4,6-дихлоро-1,3,5-триазин-2-іл)-1,2,3,4-тетрагідропіридазино[4,5-*b*]хіноксаліну **2.128**.

Розчинник	Основа	T, °C	Час, год	Вихід, %
ДМФА	K ₂ CO ₃	24	6	28
ДМФА	Na ₂ CO ₃	24	6	21
ДМФА	K₂CO₃	24	24	49
ДМФА	Na ₂ CO ₃	24	24	37
ДМФА	K ₂ CO ₃	40	6	25
ДМФА	Na ₂ CO ₃	40	6	19
ДМФА	K ₂ CO ₃	40	24	21
ДМФА	Na ₂ CO ₃	40	24	15

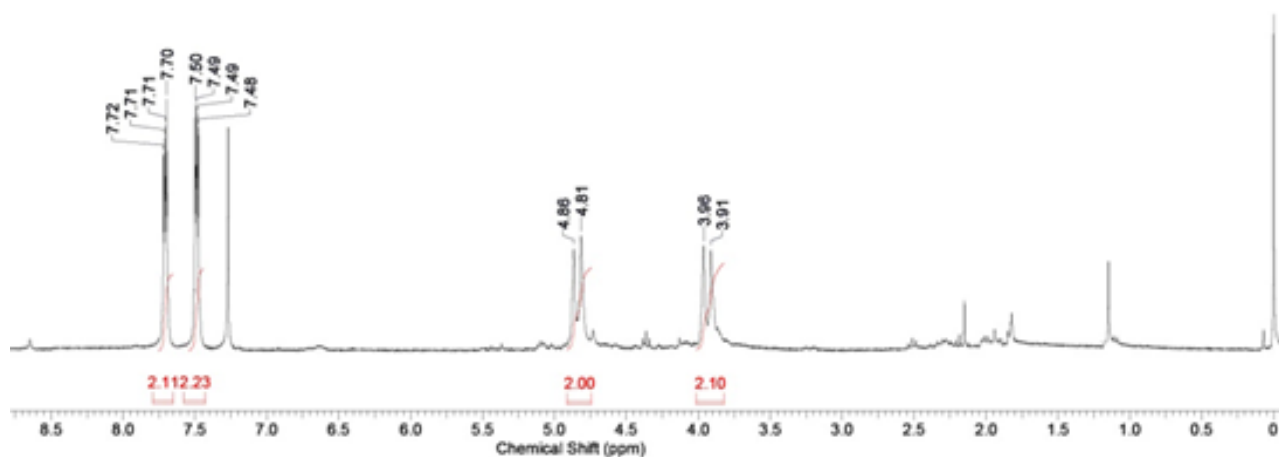
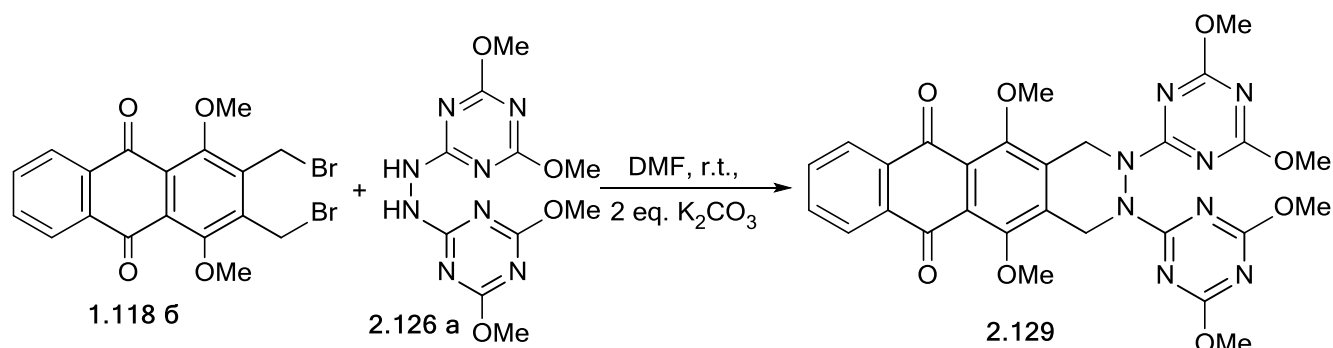


Рис. 2.9 Спектр ¹H-ЯМР, CDCl₃, 2,3-біс-(4,6-дихлоро-1,3,5-триазин-2-іл)-1,2,3,4-тетрагідропіридазино[4,5-*b*]хіноксаліну **2.128**

В ході попередніх досліджень встановлено низький вихід очікуваних продуктів взаємодії гідразо-біс-триазину з незаміщеними хлорами, що пов'язано з низькою стабільністю молекули при підвищенні температури. Щоб

усунути «зшивання» гіdraзинового димеру, яке можливо відбувалось під час попередніх дослідів, було прийняте рішення замінити замісники Хлору в молекулі оскіметильною групою.

Схема 2.16



Оскільки роль розчинника в хімічному процесі є одним із найважливіших факторів керування реакцією, проведення взаємодії 2,3-біс (бромметил) -1,4-диметоксіантрацен-9,10-діону **1.18 б** і 1,2-біс-метокси-(4,6-R-1,3,5-триазин-2-іл)-гідразином **2.126а** проводили у середовищі ДМФА.

Таблиця 2.5

Оптимізація умов синтезу 2,3-біс-(4,6-диметокси-[1,3,5]-триазин-2-іл) - 5,12диметокси-1,2,3,4,-тетрагідронафто-[2,3-g]фталазин -6,11-діона **2.129**

Розчинник	Основа	Т, °С	Час, год	Вихід,%
ДМФА	K ₂ CO ₃	24	6	67
ДМФА	Na ₂ CO ₃	24	6	51
ДМФА	K₂CO₃	24	24	75
ДМФА	Na ₂ CO ₃	24	24	65
ДМФА	K ₂ CO ₃	40	6	69
ДМФА	Na ₂ CO ₃	40	6	61
ДМФА	K ₂ CO ₃	40	24	71
ДМФА	Na ₂ CO ₃	40	24	68

Порівнюючи дані результатів реакції із зміною температури і часу, було встановлено що при наявності двохкратного надлишку основи, ні температура, ні тривалість реакції не мають значного впливу виходи утворення продукту.

Будова продукту **2.129** підтверджена даними ¹H-ЯМР-спектроскопії. Так, на спектрі присутні сигнали чотирьох протонів ароматичного фрагменту, що прописуються двома квартетами 8.12-8.10 м.ч. та 7.90-7.88 м.ч.; сигнали

метоксигруп антрахінонового фрагменту прописується шести протонним синглетом при 3.78 м.ч. Сигнали чотирьох метоксигруп триазинових фрагментів прописуються двома синглетами при 3.84 та 3.99 м.ч., характерні сигнали протонів метиленових груп прописуються двома дублетами при 4.80 м.ч. та при 3.89 м.ч.. сигнал якого наклався з сигналами метоксигруп.

Для пояснення був проведений DFT-конфірмаційний аналіз одержаних молекул на рівні B3LYP/6-31G(d,p) у хлороформі (PCM) досліджувались бар'єри обертання триазинових ядер, а також бар'єри їх «ножичкових» переходів. Скан обертання показав бар'єр близько 25-30 ккал/моль, чого цілком достатньо для блокування обертання циклів та виродження сигналів медіальних та латеральних метокси груп у ^1H -ЯМР -спектрі, що викликано магнітною анізотропією через вплив 1,3,5-триазинових ядер. Ми припускаємо, що є можливість існування стійких атропоізомерів у випадку введення різних замісників у триазинове ядро.

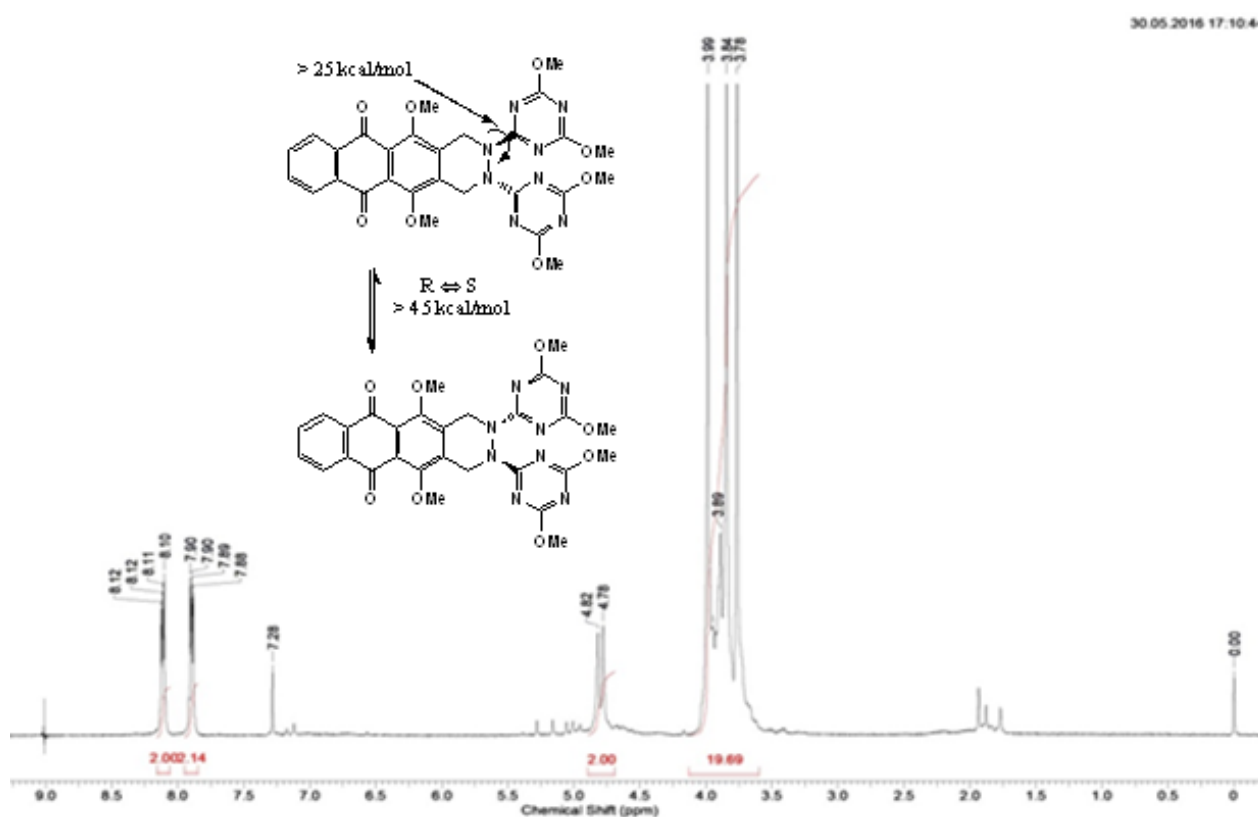


Рис. 2.10 Спектр ^1H -ЯМР, CDCl_3 , 2,3-біс-(4,6-диметокси-[1,3,5]-триазин-2-іл) - 5,12диметокси-1,2,3,4,-тетрагідронафто-[2,3-g]фталазін -6,11-діона **2.129**

Дослідження «ножичкових» переходів показало бар'єр не менше 45 ккал/моль, таке велике значення бар'єру переходу свідчить про існування у молекулі стійкої спіральної хіральності і відповідно існування у вигляді двох енантіомерів R-S, що не переходять один в одного.

2.5. Конформаційний аналіз N'-заміщених-бензогідразидів антрахінону та хіноксаліну

Одержані продукти **2.110а,б,ж 2.121а,б,ж**, були хроматографічно розділені на колонці та були виділені, як індивідуальні речовини. Результати РХ-МС показали, що утворені сполуки мають однакові значення молекулярної маси та деякі відмінності у їх ¹H-ЯМР спектрах. Дані продукти містять шестичленний піридазиновий цикл для сполук такого типу можливе існування атропізомерів через ускладнене обертання бензоїльного замісника навколо (O=C)-N зв'язку. У описаних у роботі [274] сполуках рівновага між ротамерами спостерігається при кімнатній температурі, що зумовлено мнизькою жорсткістю циклу[274]. У випадку описаному у роботі стійкість атропізомерів має збільшуватись через наявність конденсованого ароматичного ядра.

Дослідження можливих конформацій, що можуть існувати у розчині за допомогою аналізу експериментальних та обчислених ¹H-ЯМР при різних температурах для близьких за структурою речовин описано у роботі [274]. Для встановлення структури одержаних сполук проведено пошук стабільних конформерів з подальшим моделюванням їх ЯМР спектрів за допомогою програми Gaussian 09 [275] на DFT рівні теорії (Density Functional Theory). Значення повної енергії молекули аналізувалась у газовій фазі з B3LYP/6-31+G(d,p).

2.5.1. Дослідження структури атропізомерів (3-(6-хлоропіридазин-3-іл)-3,4-дигідропіридазино[4,5-*b*] хіноксалін-2(1H)-іл)(феніл)метанону

Аналіз результатів РХ-МС та спектрів ¹H-ЯМР дозволив висунути гіпотезу про можливість існуванні у розчині стабільних атропізомерів (3-(6-

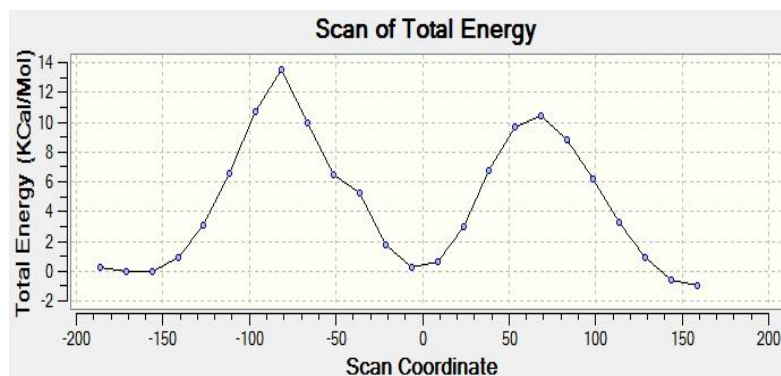
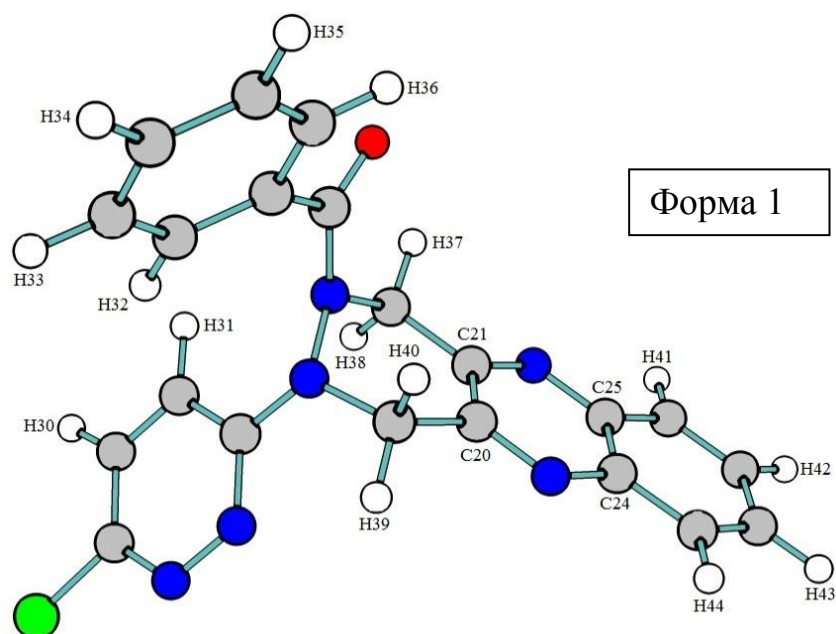


Рис. 2.13. Діаграма повної енергії молекули **2.121a** при обертанні бензоїльного фрагмента.

DFT методом на рівні B3LYP/6-31+G(d,p) з подальшим NBO-аналізом [276] та частотними обчисленнями проведено реоптимізацію геометрії. Оптимізовані геометрії обох форм продукту наведені на рис. 2.14. Визначення електронних енергій молекул проведено методом RI-MP2 LPNO-CEPA1/CBS з екстраполяцією cc-pVDZ/cc-pVTZ [277]. Енергія (ZPVE) нульових коливань бралась з результатів обчислень на B3LYP/6-31+G(d,p) рівні, енергія сольватації остановила різницю електронних енергій отриманих на B3LYP/6-31G(d,p) оптимізованих у вакуумі та у моделі розчинника PCM [278]. Для наступних розрахунків ЯМР використовувались оптимізовані з використанням PCM геометрії досліджуваних атропізомерів.



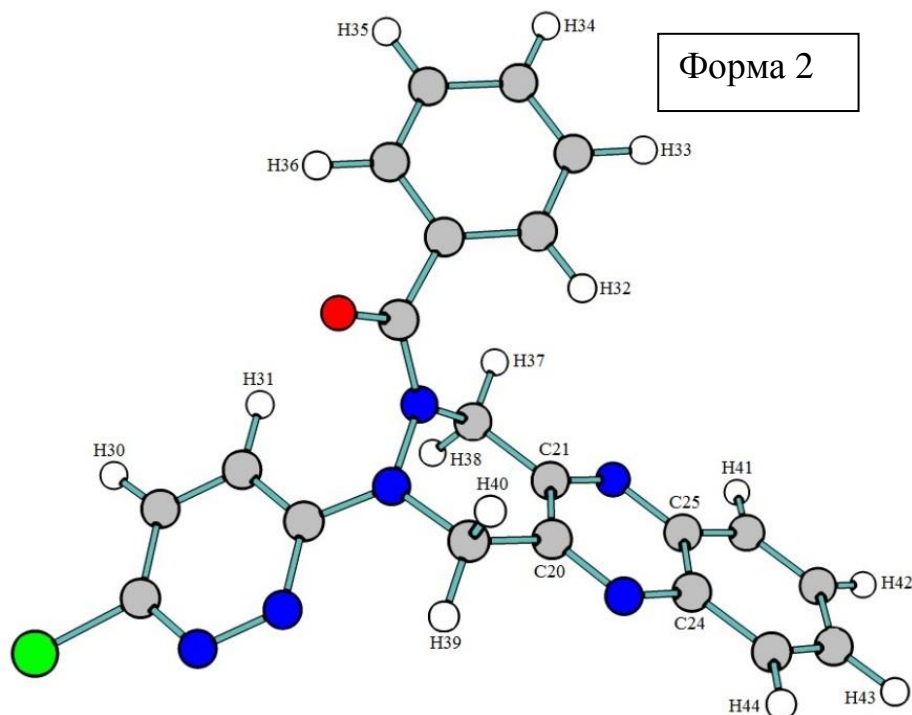


Рис. 2.14. B3LYP/6-31+G(d,p) - оптимізовані геометрії атропізомерів.

Існування форми продукту **2.121a** з розташуванням CO зв'язку у *транс*-положенні відносно атомів Нітрогену хіноксалінового циклу є енергетично вигідним та підтверджується різницями енергій атропізомерів, які одержані на LPNO-CEPA1/CBS, програмний пакет ORCA [279] з врахуванням значення ZPVE та енергії сольватації, що становить 3,41 ккал/моль.

Таблиця 2.6

Розраховані енергії атропізомерів.

Енергія	Форма 1	Форма 2
E (B3LYP), Ha	-1673,51312	-1673,50887
E (LPNO-CEPA1/CBS), Ha	-1670,94665	-1670,93988
E (solv., B3LYP/PCM), Ha	-0,00544	-0,00498
G^{298} , ккал/моль	-1048169,07	-1048165,66
ZPVE, ккал/моль	206,97	206,77

З метою встановлення конформації одержаних продуктів проведено порівняння отриманих ^{13}C та ^1H -ЯМР спектрів та модельованих для обох форм з використанням B3LYP/6-311G(2d,p)//6-31G(d,p) у моделі розчинника PCM (хлороформ).

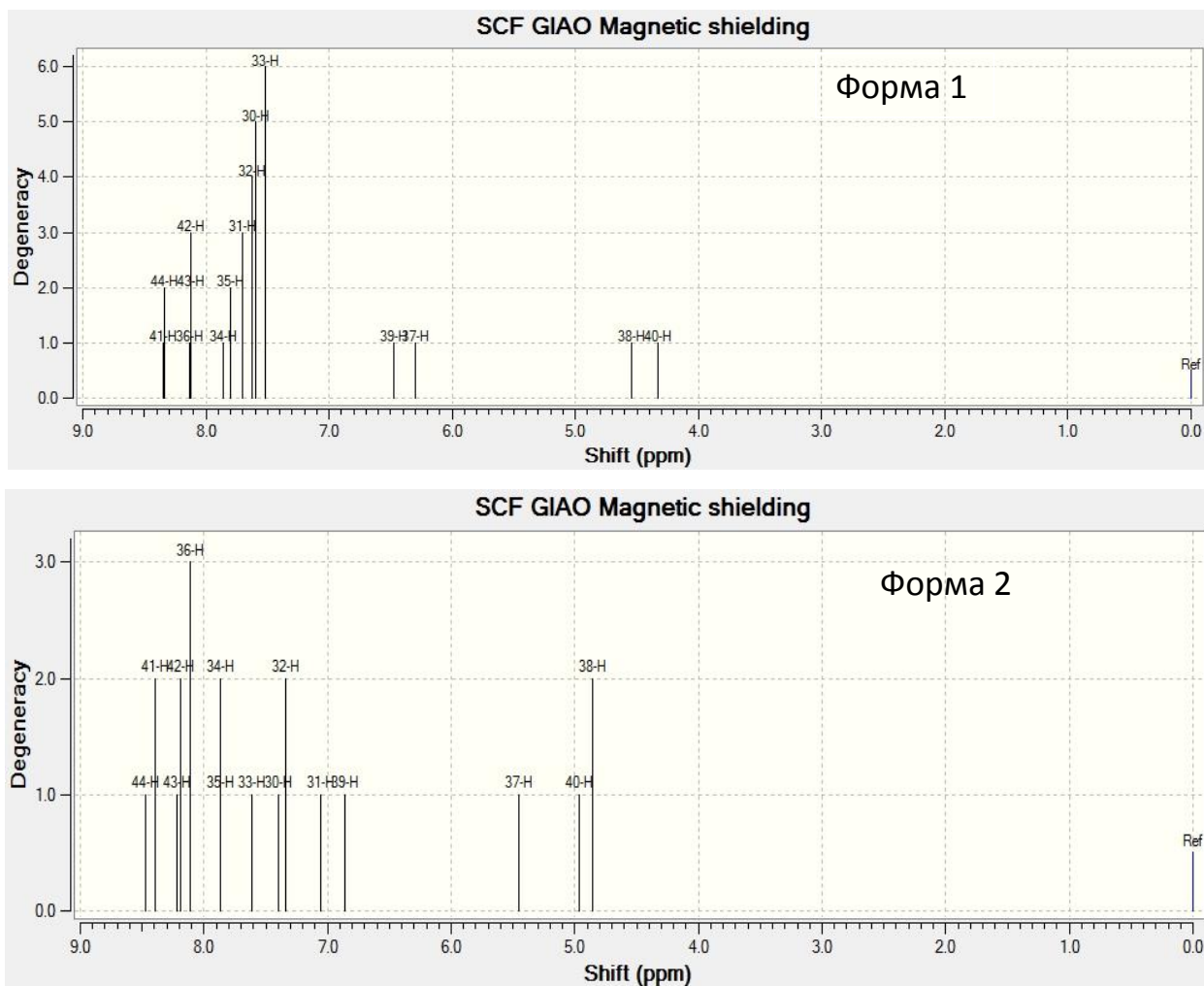


Рис. 2.15 GIAO/V3LYP ¹H-ЯМР спектри форми 1 та 2 (3-(6-хлоропіридазин-3-іл)-3,4-дигідропіридазино[4,5-*b*]хіноксалін-2(1H)-іл)(феніл)метанону **2.121a**.

Основними відмінностями між спектрами ЯМР двох виділених форм є зміна сигналів протонів піридазинового та бензоїльного фрагментів та асиметрія магнітного екранування хіноксалинового ядра у **Ф2**. Різниця сигналів метиленових груп у обох формах продукту зумовлена різною жорсткістю гідразинового циклу. Визначені $\Delta\delta$ протонів **41** та **44**, **42** та **43**, **30** та **31** добре корелюються з значеннями отриманими розрахунково для обох атропізомерів **Ф1** та **Ф2** [271] (таблиця 2.7, 2.8, додаток 1 А).

Відмінність у двох формах отриманого продукту жорсткості піридазинових циклів підтверджують розрахунки коливань (ІЧ-спектр), результати наведені на рис. 2.16, та NBO аналіз, що показав присутність водневих зв'язків, що утворюють п'ятичленні цикли. У випадку для Ф1 (_{LP}O(2) ... Н(37)-С(18), E(2) 4.98 кДж/моль, 2.27 Å; _{LP}N(5) ... Н(39)-С(19),

$E(2)$ 7,36 кДж/моль, 2.31 Å) утворюється два водневих зв'язки. Для форми 2 (${}_{LP}N(5) \cdots H(39)-C(19)$, $E(2)$ 8.28 кДж/моль, 2.30 Å) спостерігається утворення одного подвійного зв'язку.

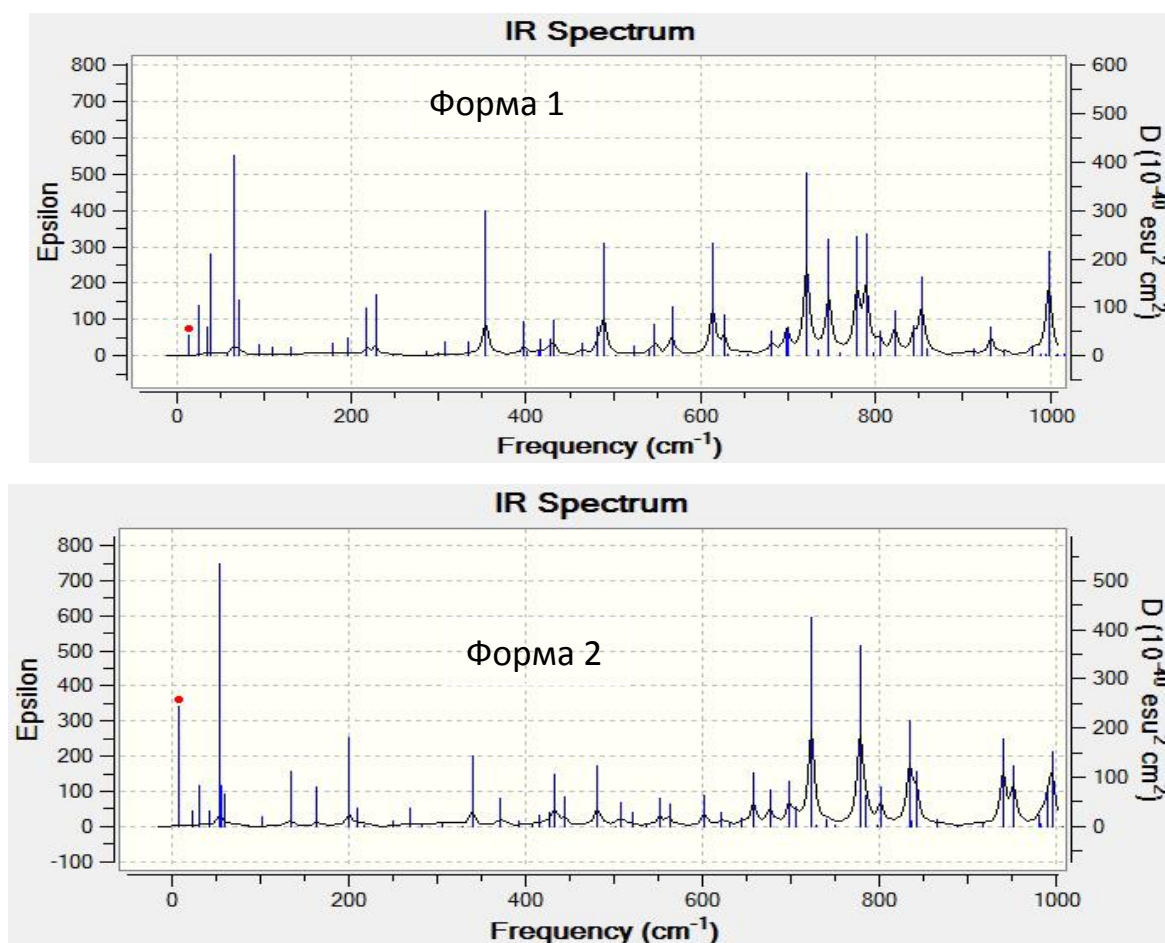


Рис. 2.16. Низькочастотна частина розрахованих коливальних спектрів атропізомерів форми 1 та 2 (3-(6-хлоропіридазин-3-іл)-3,4-дигідропіридазино[4,5-*b*]хіноксалін-2(1H)-іл)(феніл)метанону **2.121a**.

Вихід атропізомерів 27% для **Ф1** та 20% для **Ф2** узгоджується з значеннями розрахованих енергій. Взаємне відштовхування електронних пар гетероциклу та атомів Нітрогену гідрозинового фрагменту у перехідному стані роблять неможливим розташування бензоїльного фрагменту у *транс*-положення, що пояснює формування конформера *цис*-форми зв'язку -N-N-C=O сполуки **2.121 a** [271].

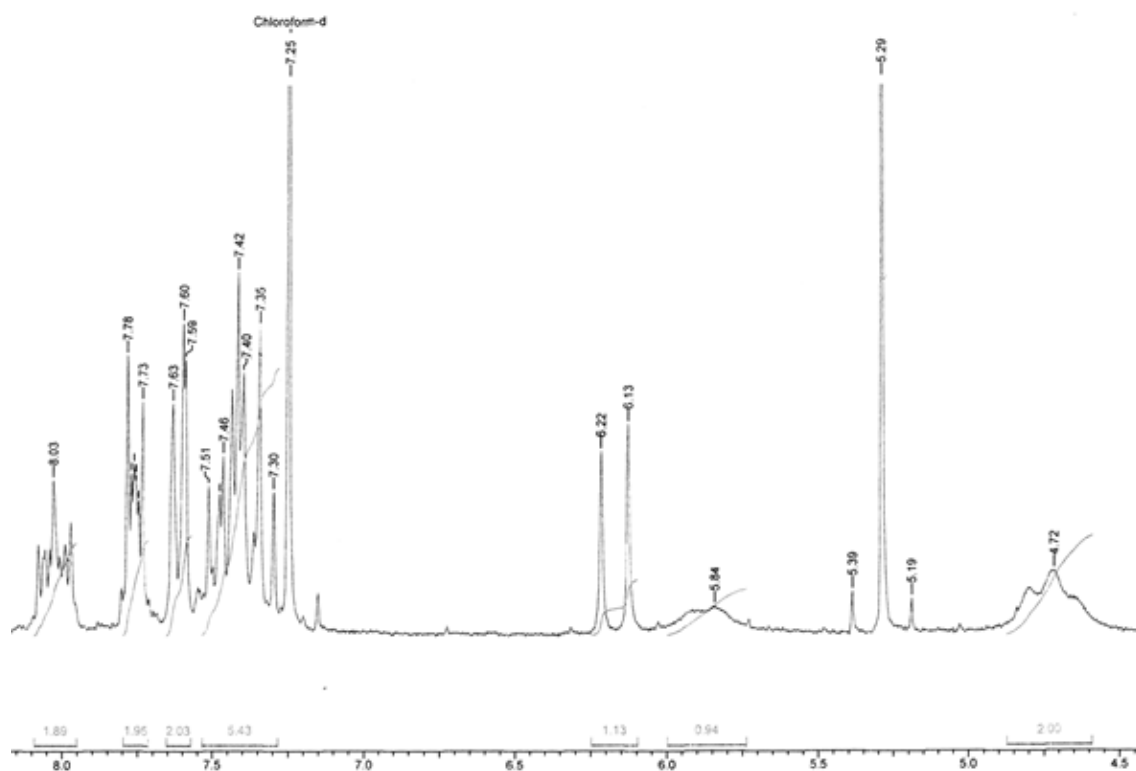


Рис. 2.17 ^1H -ЯМР спектр (3-(6-хлоропіридазин-3-іл)-3,4-дигідропіридазино[4,5-*b*]хіноксалін-2(*1H*)-іл)(феніл)метанону **2.121a**, $\Phi 1$.

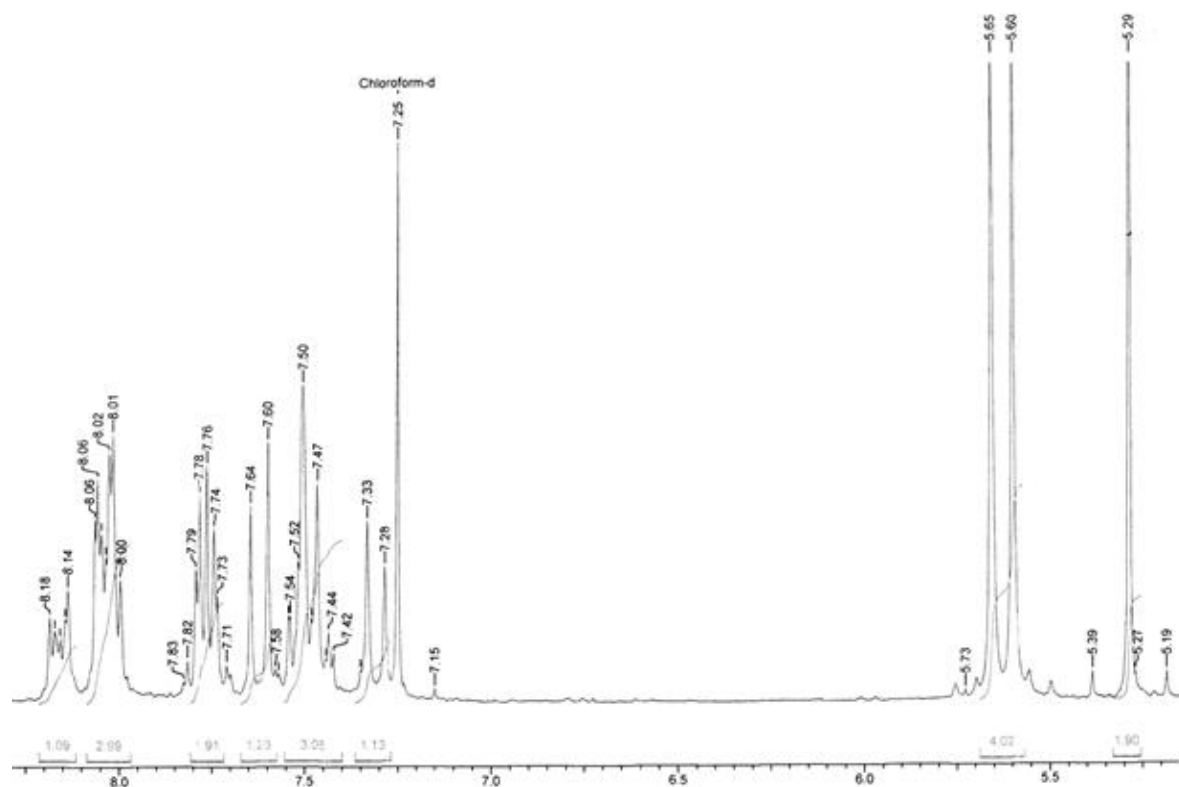


Рис. 2.18 ^1H -ЯМР спектр (3-(6-хлоропіридазин-3-іл)-3,4-дигідропіридазино[4,5-*b*]хіноксалін-2(*1H*)-іл)(феніл)метанону **2.121a**, $\Phi 2$

2.5.2. Дослідження структури атропізомерів 2-бензоїл-3-(4-хлорофталазин-1-іл)-5,12-диметокси-1,2,3,4-тетрагідронафто[2,3g]фталазин-6,11-діону

Для продукта **2.110ж**, виділеного у вигляді трьох форм 43:31:26 проведені аналогічні розрахунки. ВЗLYP/6-31G(d,p) скан 360° обертання бензоїльного фрагмента показав два мінімуми переходу **Φ2-Φ1**. Розрахований скан при обертанні фталазинового замісника при *цис*-розташуванні системи -N-N-C=O зв'язків для **Φ2** виявив конформер **Φ3**, що відповідає розміщенню фталазинового циклу в одній площині з антрахіноїдним фрагментом стабілізованим водневим зв'язком.

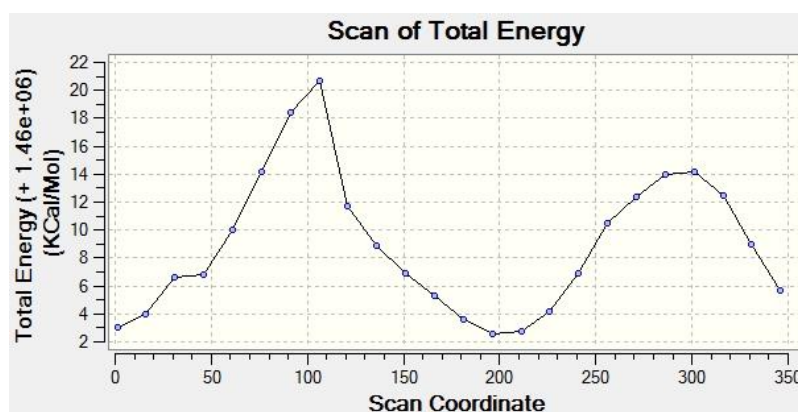


Рис. 2.19 Діаграма повної енергії молекули щодо обертання бензоїльного фрагмента на 360°, відповідає переходам між **Φ1** та **Φ2**.

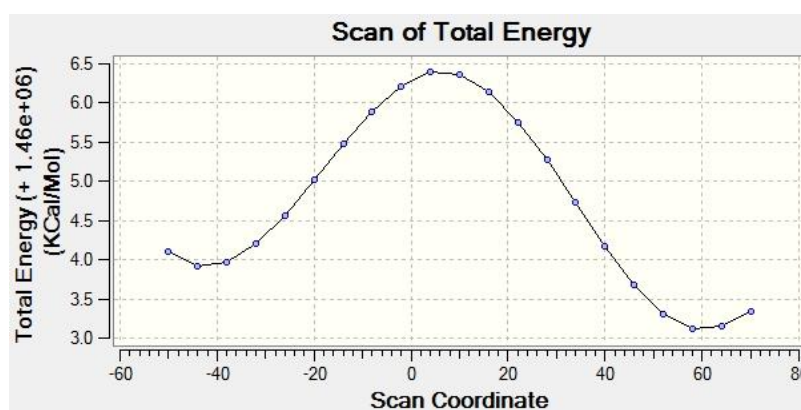
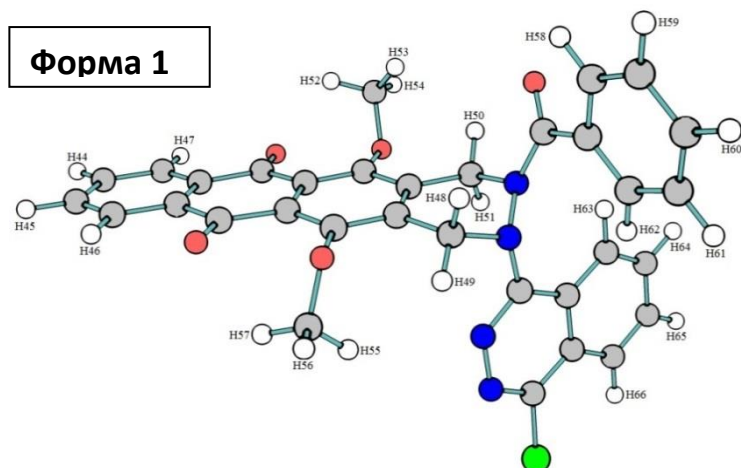
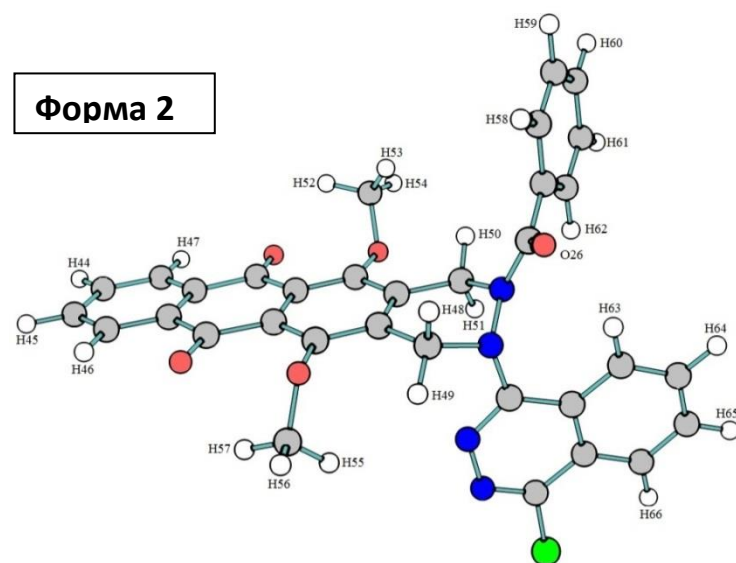


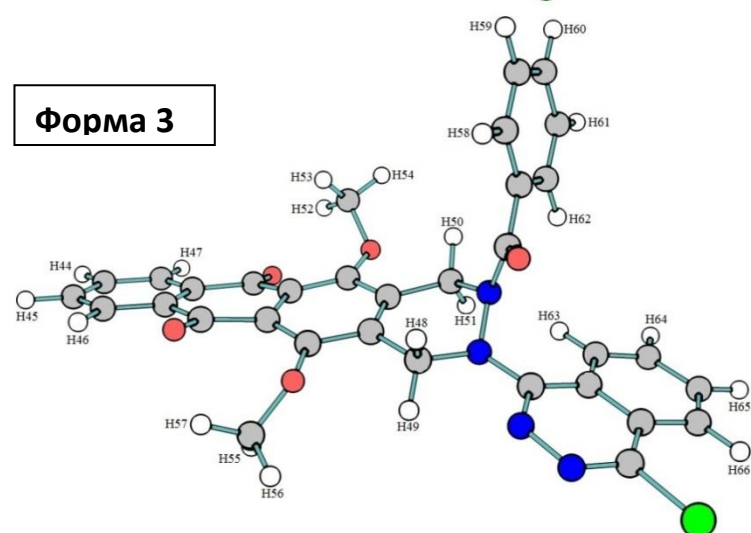
Рис. 2.20 Діаграма повної енергії молекули переходу **Φ2** та **Φ3**.



- 1) $_{LP}O(26) - H(50)-C(18)$, $E(2) 5.78$
кДж/моль,
 2.24 \AA ;
2) $_{LP}N(17) - H(63)-C(40)$,
 $E(2) 4,36$ кДж/моль,
 2.31 \AA ;
3) $_{LP}N(31) - [H(49)-C(15)-H(48)]$,
 $E(2) 4.23+3,10$ кДж/моль,
 2.30 \AA



- 1) $_{LP}N(31) - C(15)-H(48)$,
 $E(2) 2.57$ кДж/моль,
 2.72 \AA



- 1) $_{LP}N(17) - H(63)-C(40)$,
 $E(2) 3,48$ кДж/моль,
 2.38 \AA

Рис. 2.22 ВЗЛР/6-31+G(d,p) - оптимізовані геометрії атропізомерів та параметри внутрішньомолекулярних водневих зв'язків.

Стабільність одержаних атропізомерів пояснюється виявленими NBO аналізом водневими зв'язками та значними просторовими обмеженнями обертання фталазинового замісника рис. 2.22.

Електронні енергії молекул розраховувались аналогічно до попередніх сполук, використовуючи LPNO-CEPA1/CBS.

Таблиця 2.9.

Розраховані енергії атропізомерів

Енергія	Форма1	Форма2	Форма 3
E (B3LYP), Ha	-2326,653987	-2326,653132	-2326,65175
E (LPNO-CEPA1/CBS), Ha	-2323,54717	-2323,54604	-2323,54229
E (solv., B3LYP/PCM), Ha	0,01384279	0,01512185	0,01601017
G^{298} , ккал/моль	-1457786,77	-1457787,08	-1457784,54
ZPVE, ккал/моль	313,02355	312,84466	312,8213

Виходи одержаних атропізомерів корелюють з значеннями їх енергій Гіббса. -1457786,773 ккал/моль для **Ф1**, -1457787,084 для **Ф2** та -1457784,536 для **Ф3**.

Після B3LYP/6-31+G(d,p) реоптимізації зотриманих мінімумів проведено частотні розрахунки, NBO-аналіз та GIAO розрахунок ^1H -ЯМР спектрів на базисі B3LYP/6-311G(2d,p) у моделі розчинника PCM.

Протони хіноїдного ядра не зазнають зміни хімічного зсуву залежно від конформації виділеного продукту на відміну від протонів фталазинового циклу, що зазнають значної зміни зсуву сигналів. Протон **63** у досліджуваних ротамерах прописується 9,50 м.ч. (**Ф1**), 8,91 м.ч. (**Ф3**) та 8,58 м.ч. (**Ф2**) відповідно. Встановлені хімічні зсуви обумовлені утворенням водневих зв'язків у **Ф1** та **Ф3**. У випадку **Ф2** протон **63** водневих зв'язків не утворює. Експериментальні $\Delta\delta$ протонів фталазинового циклу добре укорелюють з розрахованими значеннями досліджуваних протонів (табл. 2.10, 2.11 додаток 1.Б).

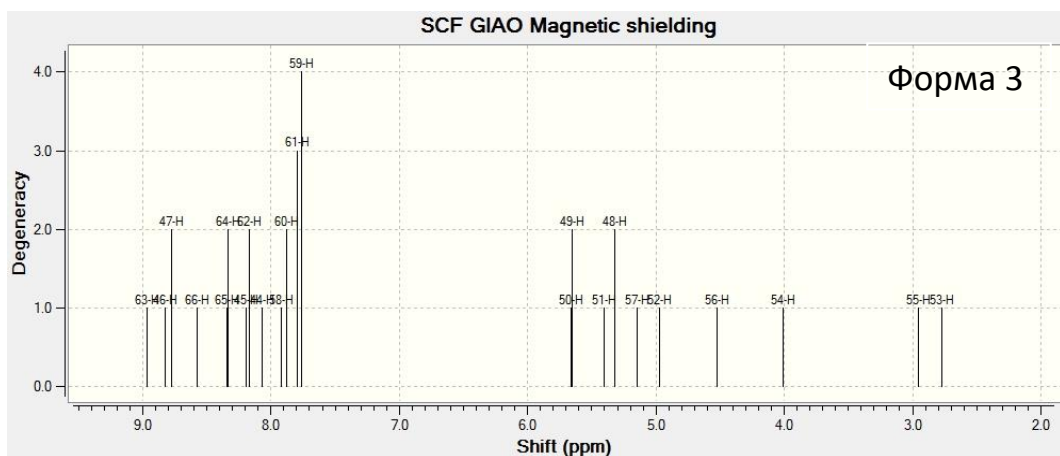
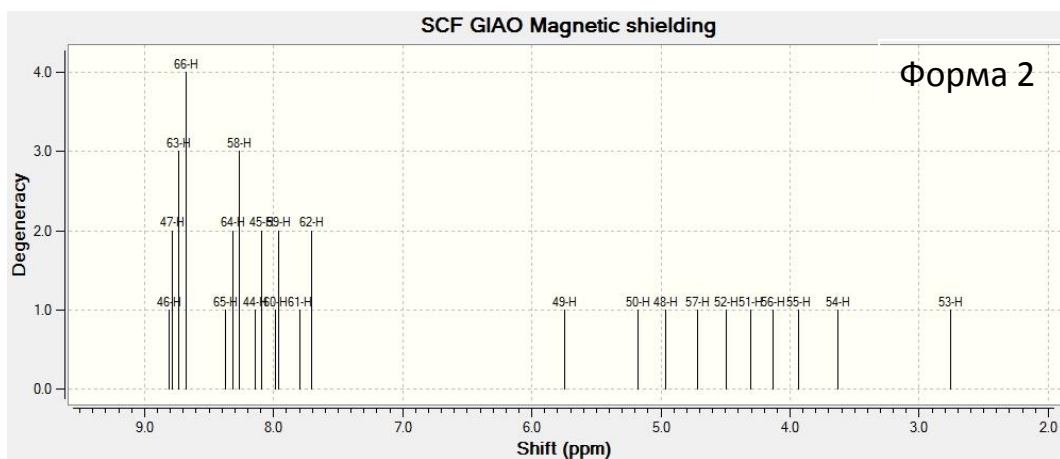
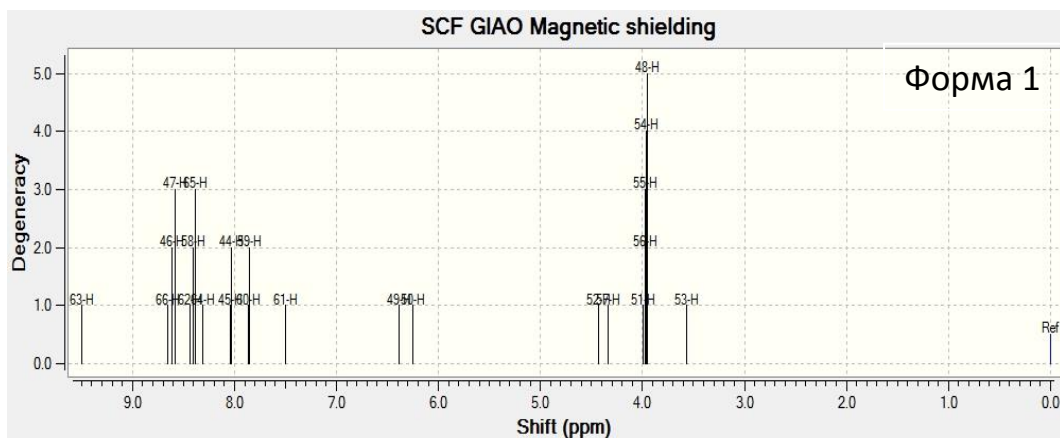


Рис. 2.23 GIAO/ВЗLYP ^1H -ЯМР спектри атропізомерів сполуки **2.110ж** у хлороформі (модель РСМ).

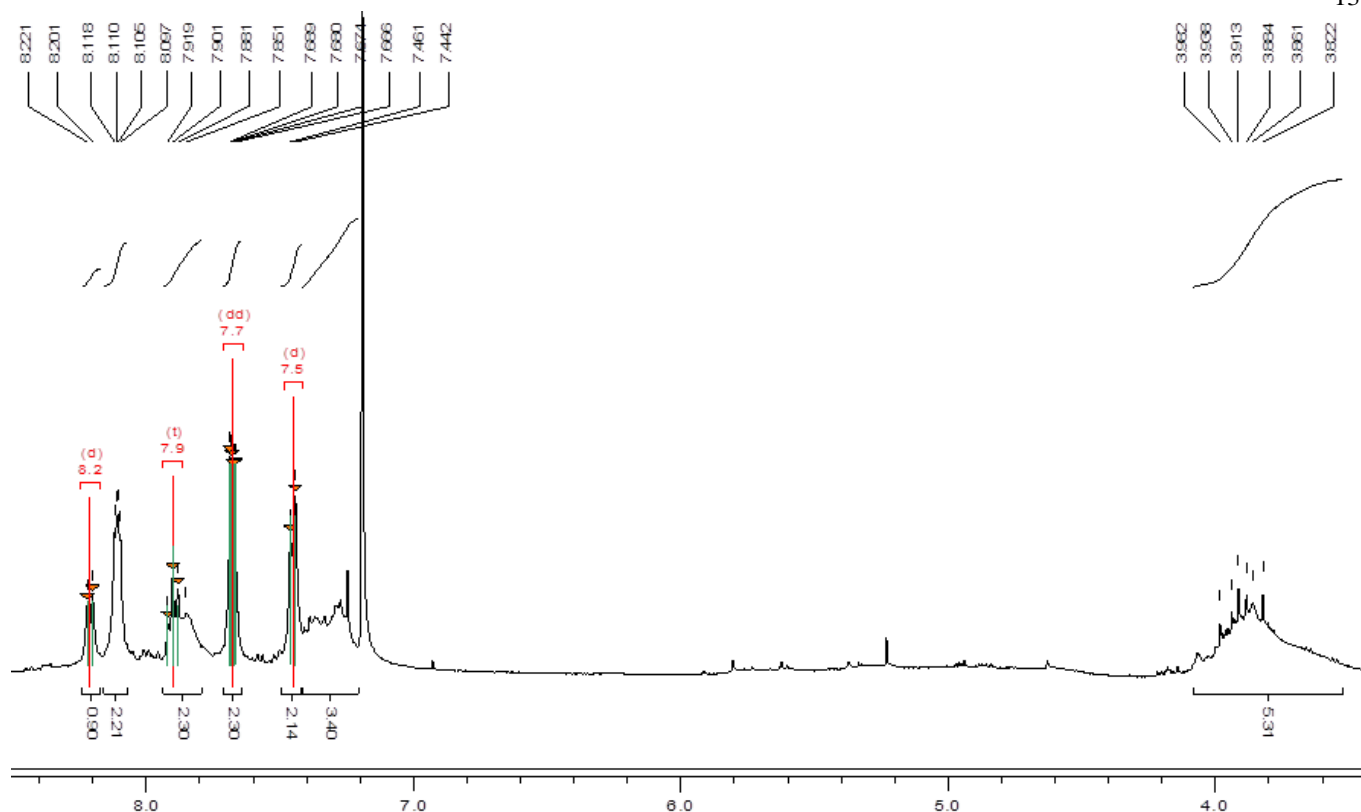
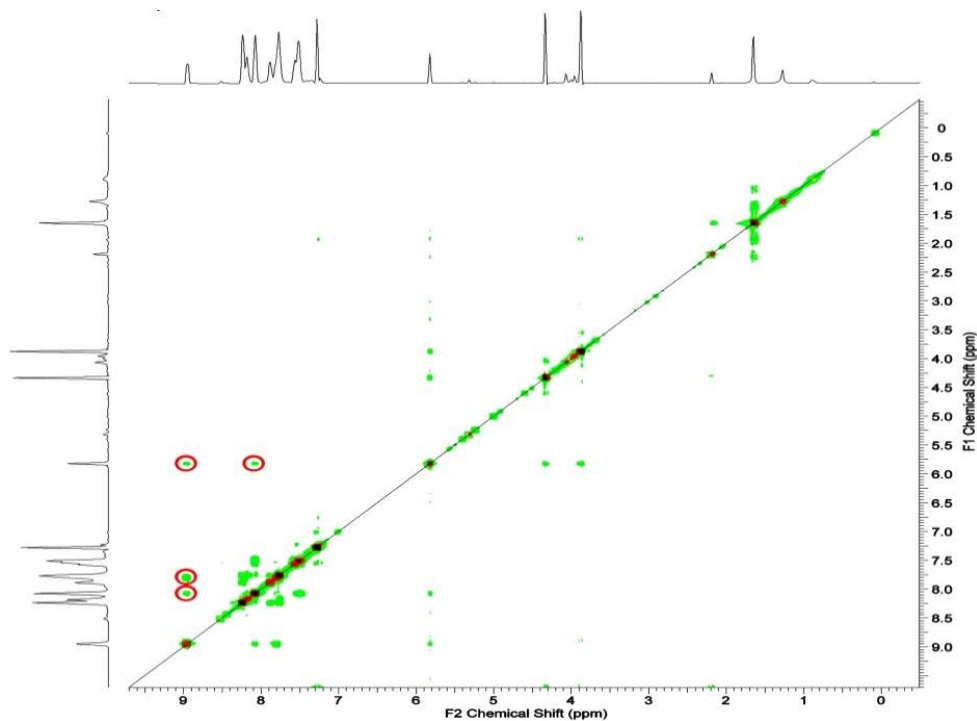


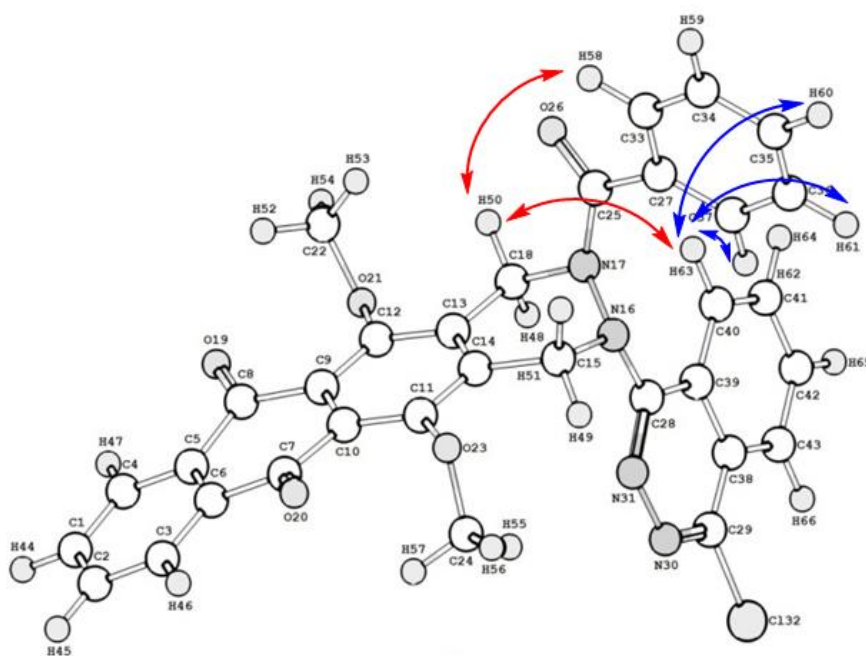
Рис. 2.26. ^1H -ЯМР спектр сполуки **2. 2.110ж г, Ф3**.

Записані для досліджуваних атропізомерів спектри NOESY (рис 2.37), дозволили віднести **Ф1** структурі розрахованого атропізомеру за значеннями сигналів, що відповідають взаємодії протона 63 фталазинового фрагменту з метиленою групою та 58 та 62 протонами бензоїльної групи. Незначні заємодії даних протонів у **Ф2** та **Ф3** пояснюються віддаленістю протонів.



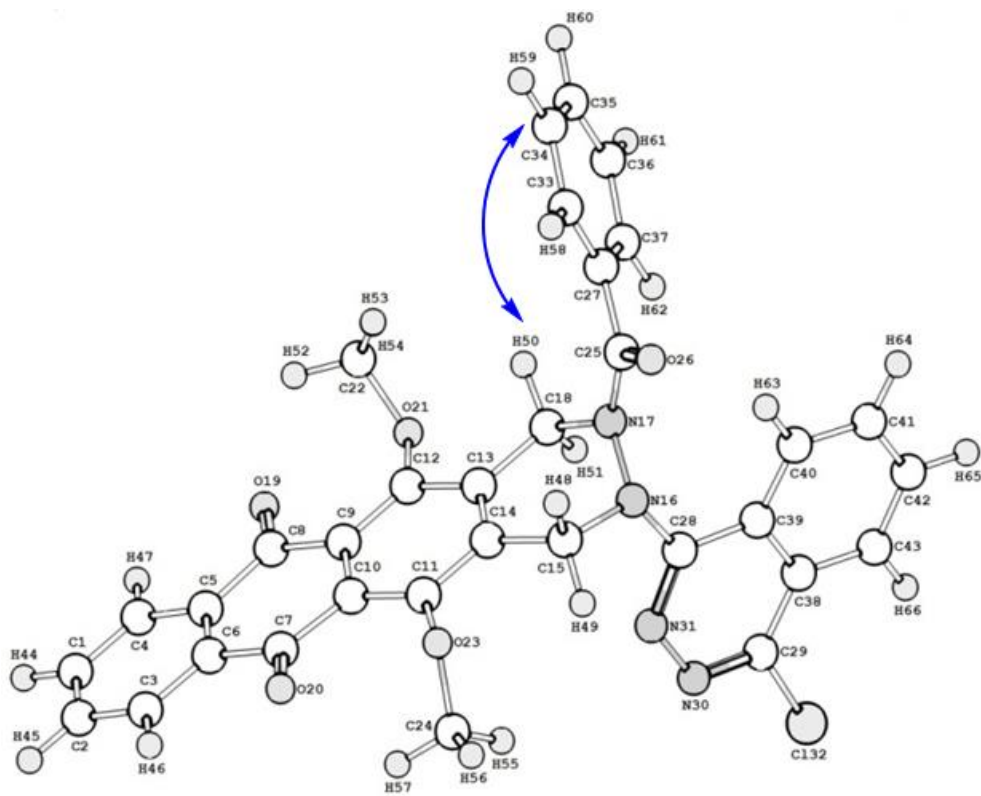
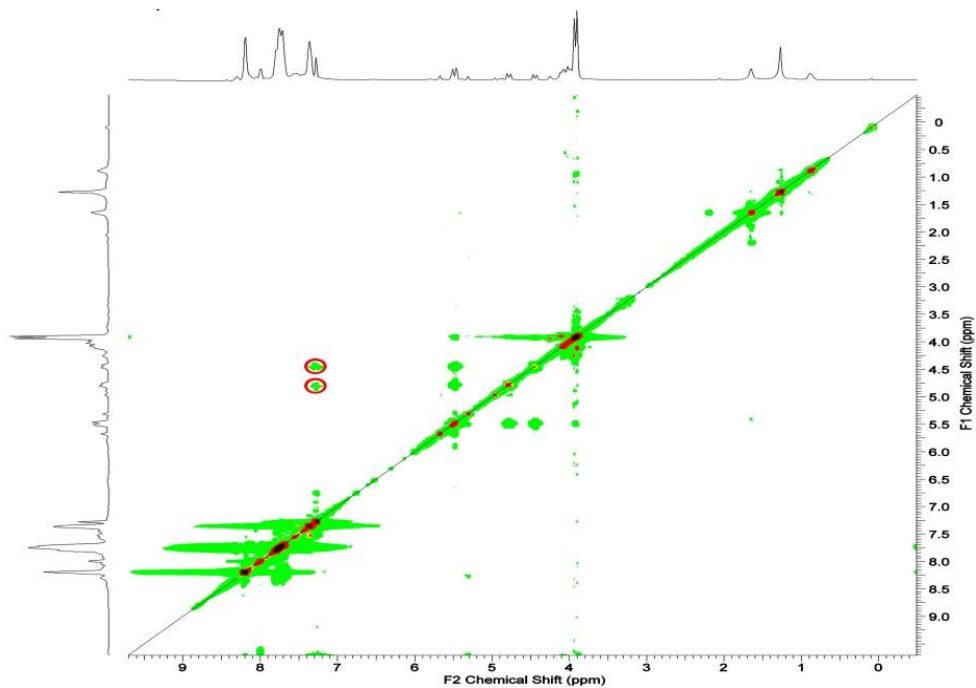
Форма 1.

Відмічено взаємодію протона б3 фталазинового замісника з d(2H) та m(3H) бензоїлу і метиленою групою, а також d(2H) бензоїлу з метиленою групою.



Форма 2.

Відмічено
взаємодію
m(3H) бензоїлу з
протонами
метиленової групи.



Форма 3.
Відмічено
взаємодію
протона б3
фталазинового
замісника з d(2H)
бензоїлу

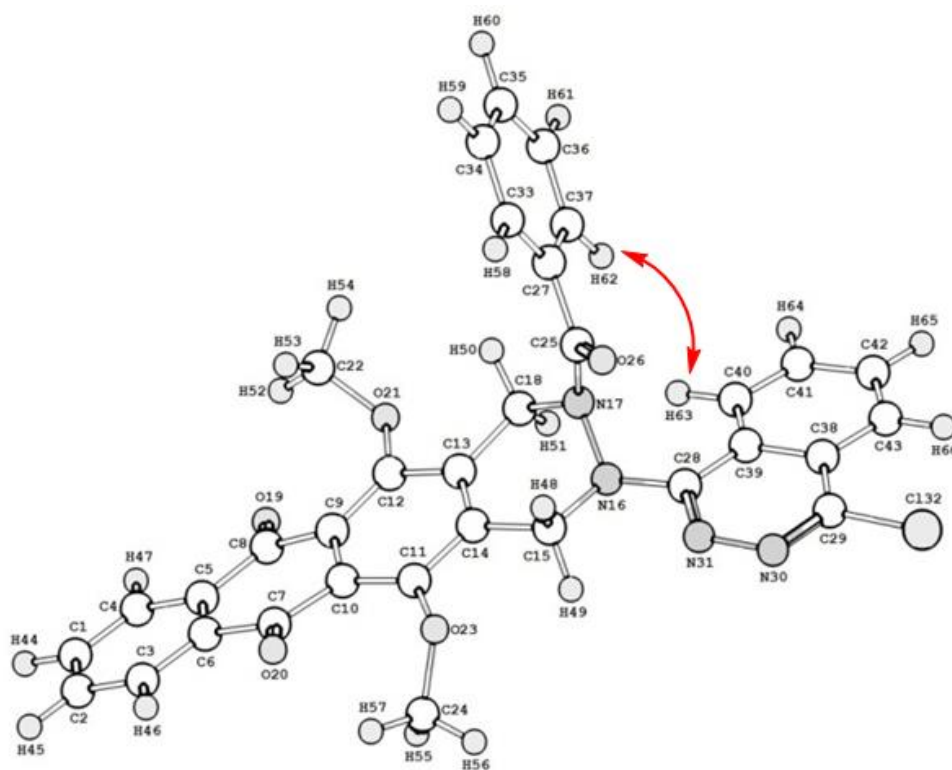
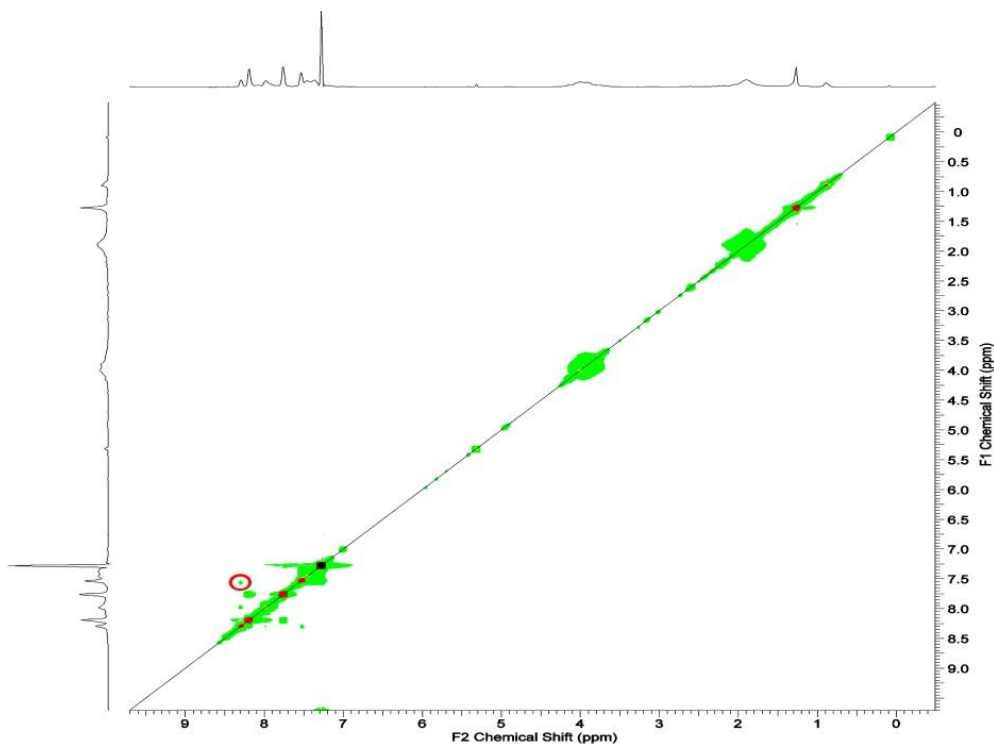


Рис. 2.27. ^1H -ЯМР NOESY спектри конформерів сполуки **2.117г**.

РОЗДІЛ 3

РЕАКЦІЯ ЦИКЛОПРИЄДНАННЯ У СИНТЕЗІ ПОЛЦИКЛІЧНИХ ПОХІДНИХ 5-R-НАФТАЛІН-1,4-ДИОНОНУ ТА 1,3,5-ТРИАЗИНУ

3.1. Реакції циклоприєднання у синтезі гетероциклічних систем

Оскільки структурна складність нових сполук одержаних, як з природної серовини так і синтетично, зростає з кожним роком, то важкість синтетичних завдань, які ставляться перед хіміками повинні вирішуватися шляхом пошуку методів одержання нових прекурсорів, що будуть зручними у роботі.

Один з найважливіших класів реакцій що дозволяє отримувати різноманітні конструкції є реакція циклоприєднання. Основна кількість реакцій циклоприєднання, які використовуються у синтезі карбо- та гетероциклічних систем відносяться до перициклічних реакцій [280].

Будь яка досліджувана пере циклічна реакція відповідає кільком основним правилам: стерео селективність, регіоселективність, стерео специфічність, що дозволяє прогнозувати на етапі планування синтезу структуру і стереохімію отриманих продуктів.

Реакції циклоприєднання можна класифікувати по числу реагуючих атомів, як $[m+n]$, проте важлива також звертати увагу на число електронів, що приймають участь у реакції. Реакція циклоприєднання Дільса-Альдера ($[4+2]$ -циклоприєднання) та 1,3-диполярне ($[3+2]$ -циклоприєднання) є вагомим класом шести-електронних циклоприєднань, що використовується для побудови нових карбосполук та гетероциклів. Менш поширеним у синтетичній практиці є чотири-електронне $[2+2]$ -циклоприєднання. Ще менш затребуваними є $[8+2]$, $[4+3]$ і $[6+4]$ -циклоприєднання [280].

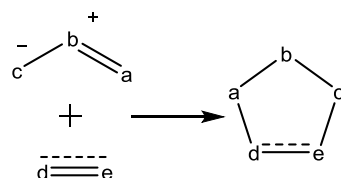
Відомі реакції $[2+2]$ -, $[3+2]$ - і $[4+2]$ -циклоприєднання, що утворюють оригінальні чотири-, п'яти- і шестичленні системи за участю хіноїдних сполук.

Завдяки своїй синтетичній простоті реакції циклоприєднання переважають у застосуванні у багатьох синтезах складних за будовою природних сполук [281].

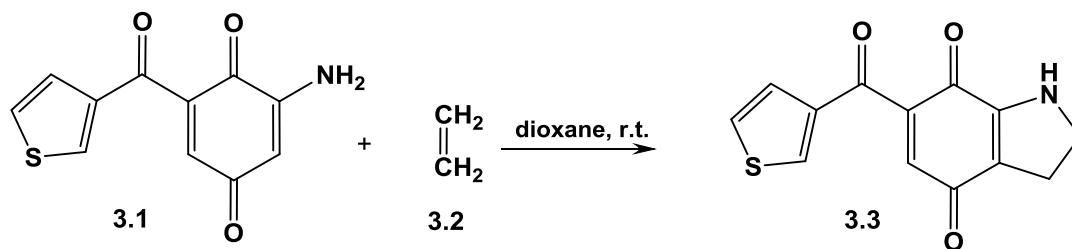
3.2. Періциклічні реакції [3+2]- і [4+2]- циклоприєднання. Синтетичний потенціал і механізм реакцій

Періциклічні реакції циклоприєднання це реакції з утворенням нового циклу з двох реагуючих молекул без елімінування будь-яких груп або атомів, що супроводжуються загальним зменшенням кратності зв'язків. Найбільш важливими періциклічними реакціями циклоприєднання є реакції [4+2] циклоприєднання (дієнового синтезу або реакція Дільс-Альдера) і реакції [3+2] - циклоприєднання (1,3-диполярного циклоприєднання) [282-284].

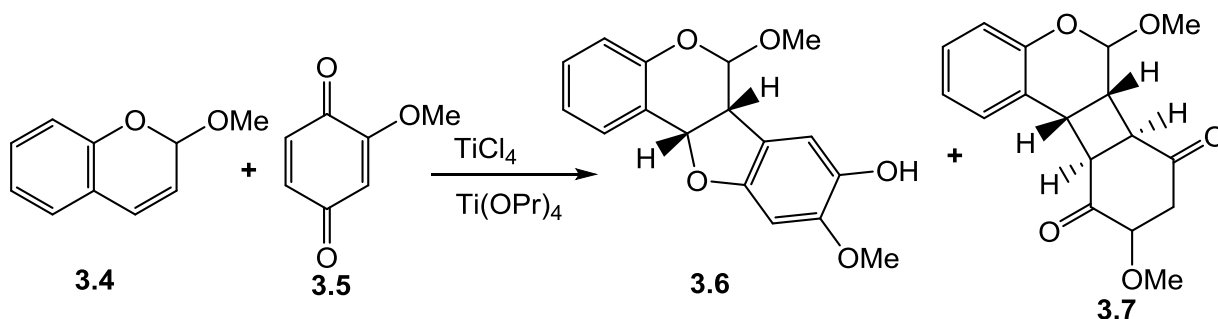
Реакції [3+2] - циклоприєднання (1,3-диполярного циклоприєднання) - це приєднання 1,3-диполярних молекул до кратних зв'язків різних класів сполук (диполярофілів) з утворенням п'ятичленних гетероциклів [285, 286]. 1,3-Диполь - це спряжена система з трьох атомів (різні комбінації атомів C, N, O або S), між якими розподілені 4π -електрона система.



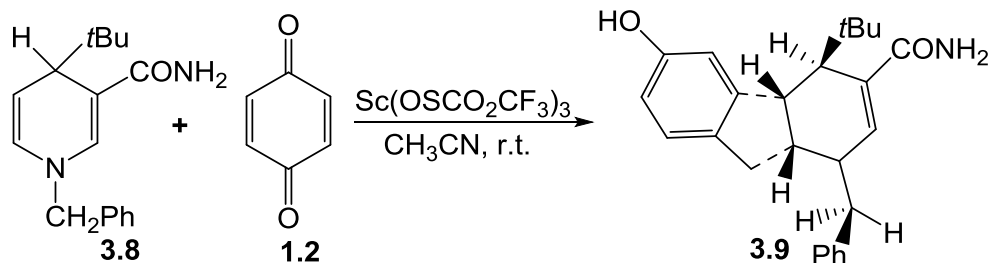
Авторами показано, що в зазначених умовах 6-аміно-2-(3-тіоеноїл)-п-бензохінон **3.1** взаємодіє з етиленом **3.2** за механізмом [3+2] циклоприєднання з утворенням гетероциклічної системи **3.3** проте при фотохімічній реакції утворюється продукт [2+2] циклоприєднання [287]. Енглером були описані стереоспецифічні [2+2]- та стереоселективні [3+2]- реакції циклоприєднання алкенів до хінонів [288]. Встановлено, що будова утвореного циклоаддукту залежить від каталізатора та природи замісників в алкені і хіноні.



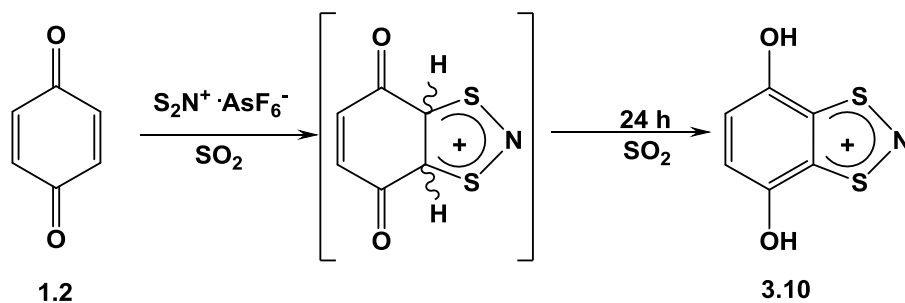
У наступних роботах Енглера [289] було доповнено дослідження [2+2]- і [3+2]-циклоприєднання *2H*-хроменів **3.4** і 2-алкокси-*p*-бензохінонів **3.5**. Встановлено, що взаємодія [3+2]-циклоприєднання веде до утворення птерокарпану **3.6**, а [2+2]-циклоприєднання відбувається з утворенням циклобутанового продукту **3.7**.



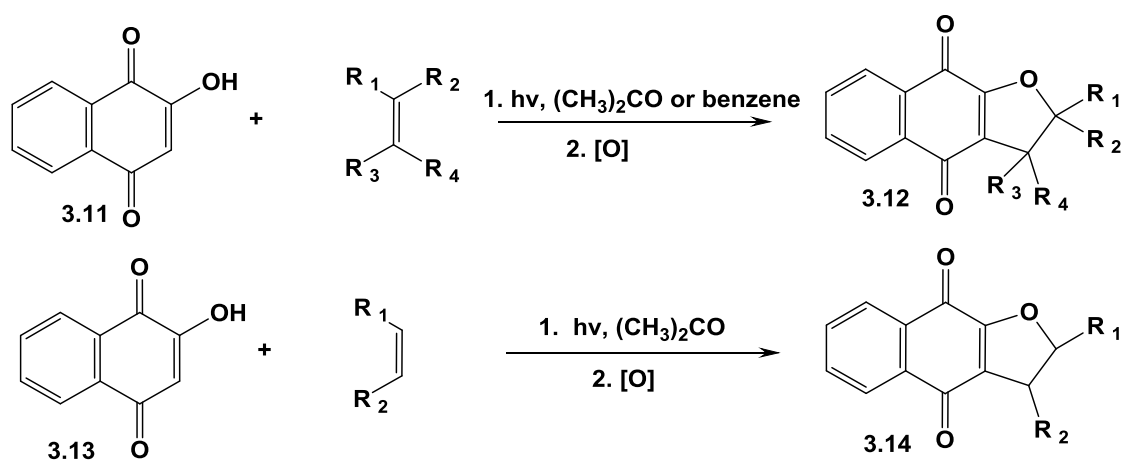
У своїх роботах Фукузімі [290] показав можливість взаємодії 1-бензил-4-*трет*-бутил-дигідронікотинаміду **3.8** з *n*-бензохіноном **1.2**. Дослідження механізму та кінетичних аспектів реакції показали, що взаємодія відбувається виключно у присутності $\text{Sc}(\text{OSO}_2\text{CF}_3)_3$. Утворенням [2+3]-циклоаддукту **3.9** відбувається в ацетонітрилі при кімнатній температурі.



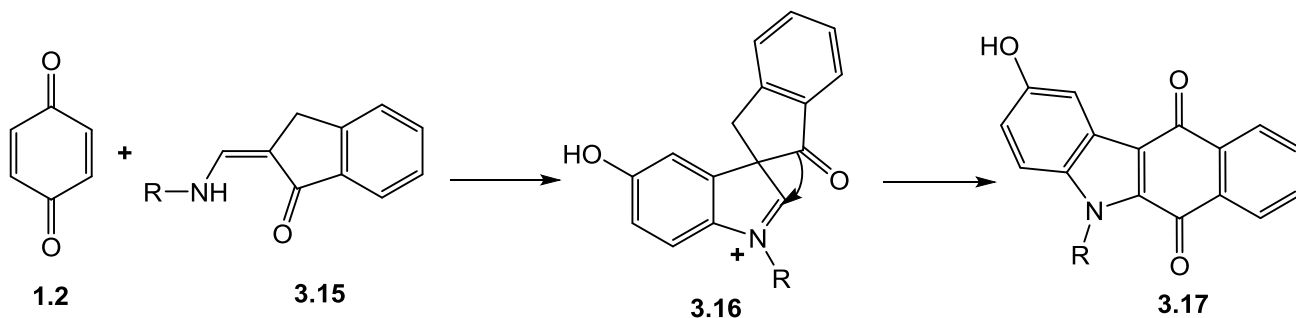
Декен і співр. у своїй роботі вперше описали псевдо-1,3-диполярне циклоприєднання та описали можливість утворення бензоконденсованої 1,3,2-дитіазол-[AsF_6^-] солі **3.10** шляхом циклоприєднання *n*-бензохінону **1.2** до солі дитіазо $^+[\text{AsF}_6^-]$ ($\text{S}_2\text{N}^+[\text{AsF}_6^-]$) [291].



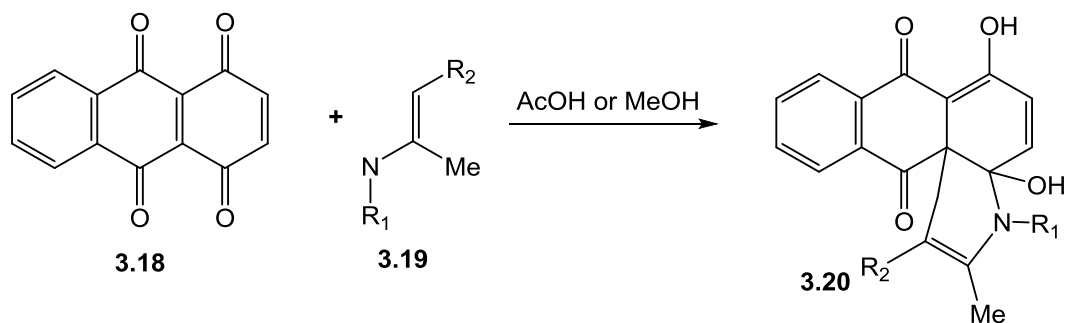
Одностадійне [3+2]-циклоприєднання 2-гідроксинафтохінонів [292,293] та гідроксибензохінону [294] з різноманітними алкенами дозволяє регіоселективно одержати похідні дигідрофурану **3.12,3.14**.



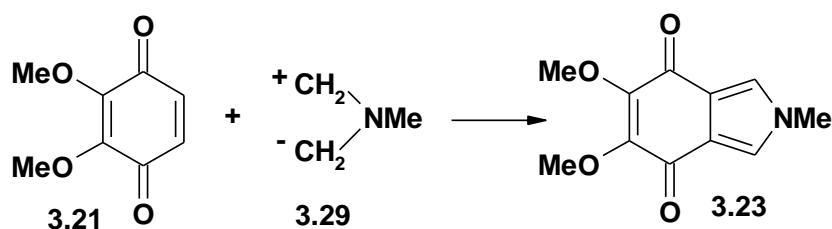
Модифікована реакція Неніцеску дозволяє отримати бензокарбазолдіони **3.17**, взаємодією *p*-бензохінону **1.2** із амінометиленаінданонами **3.15** [295-297].



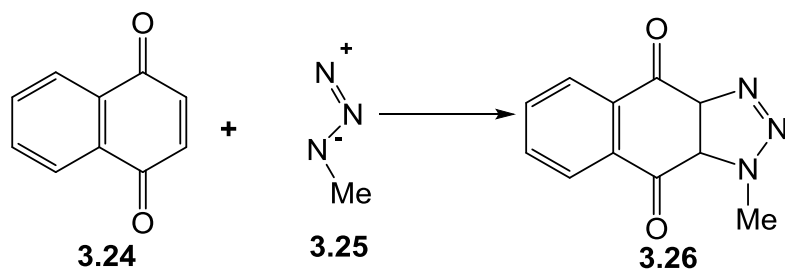
1,4,9,10-Антрадихінон **3.18** вступає в реакцію циклоприєднання з енамінами **3.19** з утворенням нових гетероциклів на основі хінонів **3.20** [298] .



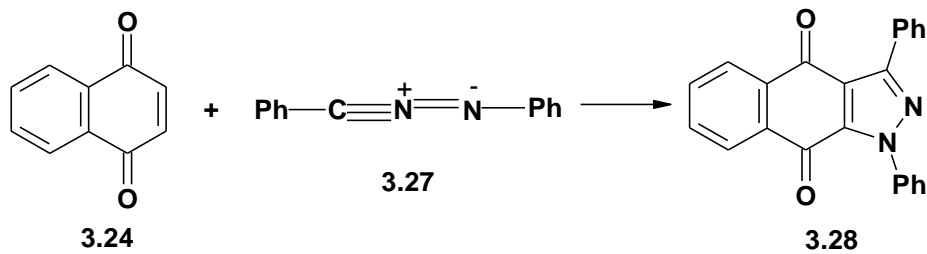
Гетероциклічний ізоіндолохінон **3.23** синтезований реакцією [3+2]-циклоприєднання між 2-метоксибензохіноном **3.21** іта азометинілідом **3.29**, що формується з дією фториду срібла на ціанотриметилсилілметиламінів [299,300].



Гетероциклічні хінони отримують 1,3-диполярним циклоприєднанням метилазиду **3.25** з нафталін-1,4-діононом **3.24** з утворенням відповідного триазолхінону **3.26** [300,301].

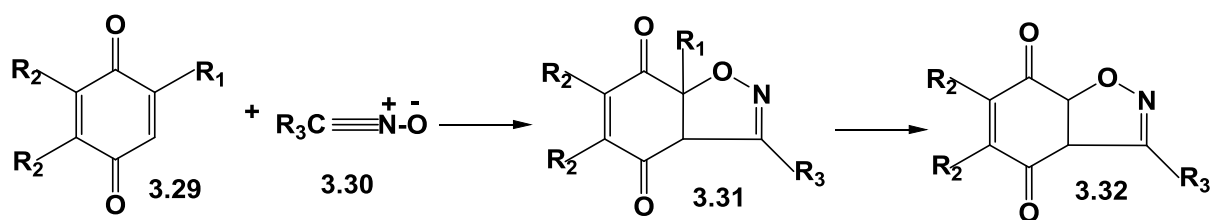


При піролізі за температури 160-170°C 2,5-дифенілтетразолу генерується дифенілнітрилімін **3.27**, що здатен взаємодіяти з нафталін-1,4-діононом **3.24** з утворенням нафтопіразолохінону **3.28** з високим виходом [302].

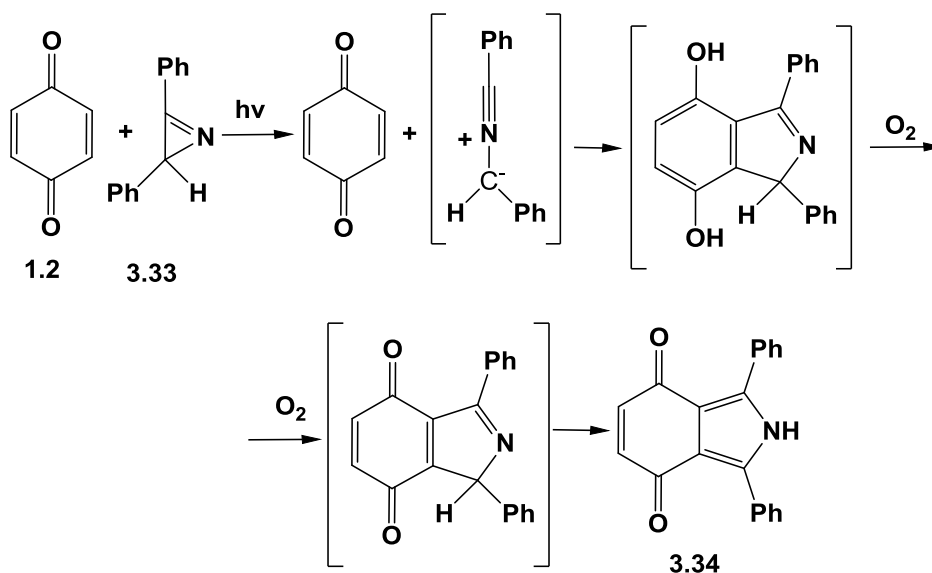


[3+2]-Циклоприєднання бензохінону доволі часто використовується для отримання гетероциклів на основі хінонів [303]. Реакція аліфатичних або

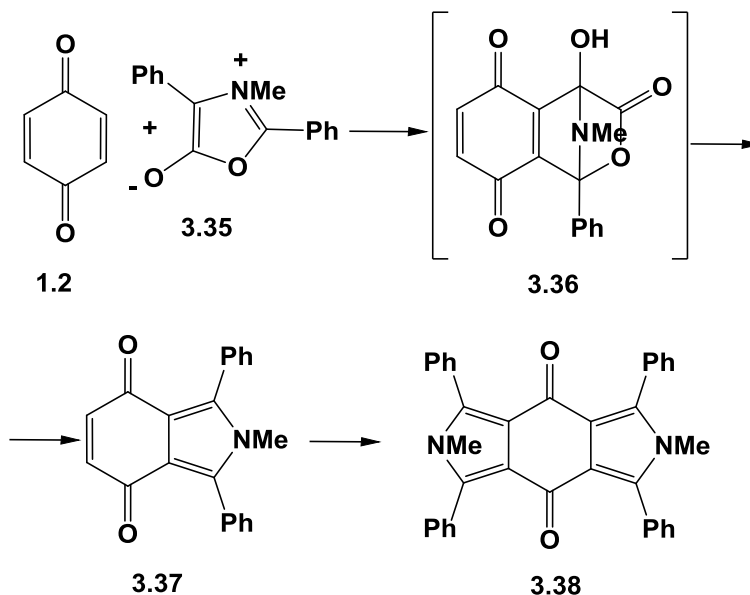
ароматичних нітрилоксидів **3.30** із заміщеними бензохінонами **3.29** відбувається з утворенням ізоксалиноанельованих похідних **3.31**, що швидко можуть конвертуватися у ізоксазолхінони **3.32** [304].



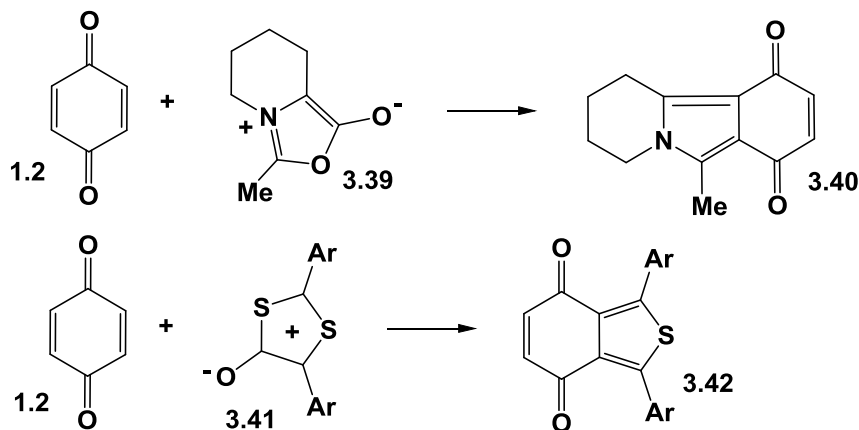
Використовуючи реакції [3+2]-циклопрієднання можна здійснити синтез ізоіндолхінонів. 1,3-Дифенілізоіндол-4,7-хінон **3.34** можна одержати фотолізом розчину бензохінону **1.2** та 2,3-дифеніл-2*H*-азирину **3.33** в присутності кисню [305].



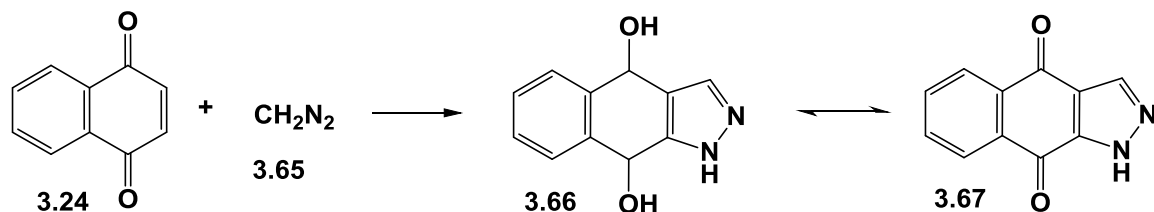
Використання мезойонних оксидів оксазолію **3.35**, що були отримані із похідних N-ацигліцину дозволило провести новий тип реакції циклопрієднання [306]. Приєднання до молекули хінону відбувається через мезойонну систему у 2 та 4-позиції. Утворена проміжна сполука **3.36** легко віддає діоксид карбону і перегрупується у ізоіндол **3.37**. Подальше циклопрієднання **3.37** веде до утворення трициклічної системи **3.38** [306].



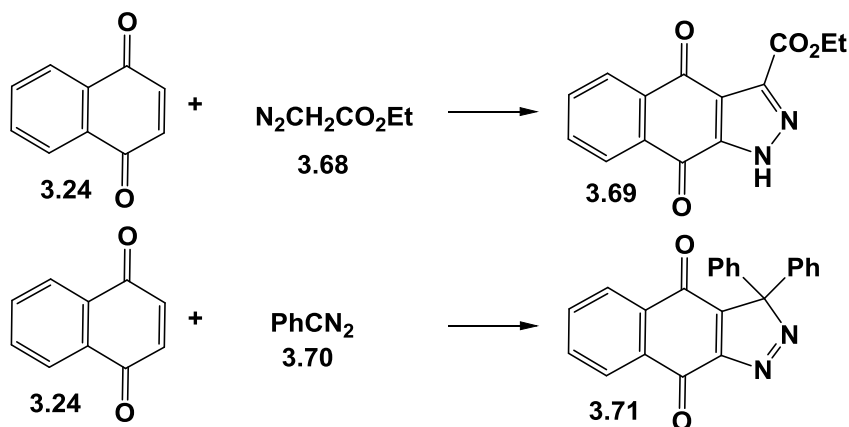
Оксиду оксазолію **3.39** при взаємодії з бензохіноном **1.2** утворює індолізінхінон **3.40**. Взаємодія бензохінону **1.2** з 1,3-дитіоліум-4-енолятом **3.41** веде до утворення продукту циклоприєднання ізобензотіофенхінону **3.42** [307,308].



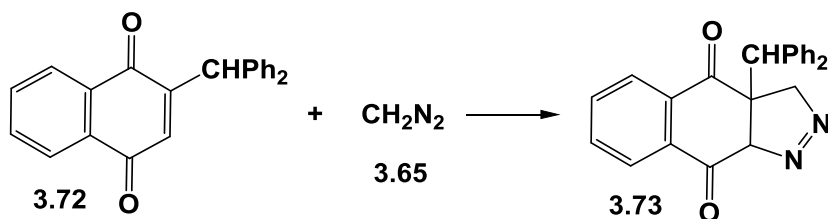
Вартими уваги залишаються реакції циклоприєднання діазосполук до хінонів, що відбуваються з утворенням гетероанельованих систем. Фізером вперше досліджено приєднання діазометану до *n*-бензохінону та нафталін-1,4-діонону [310,311]. Такі експерименти були мотивовані потребою одержання циклопропанових похідних на основі хінонів та гідрохінонів [312]. Циклоприєднання діазометану **3.65** до нафталін-1,4-діонону **3.24** проходить шляхом утворення сполуки **3.66**, яка потім окислюється до піразолонафтохінону **3.67** [309].



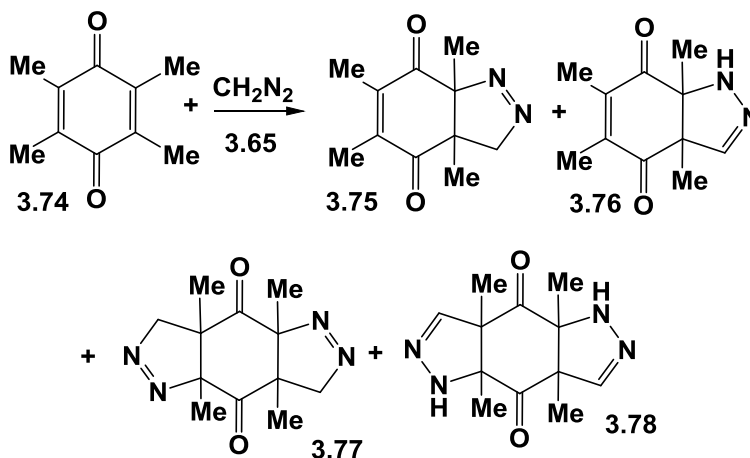
На думку авторів [309,313] у реакціях етилдїазоацетату **3.66** та дифенїлдїазометану **3.67** із нафталін-1,4-діононом **3.24**, на відміну від взаємодії з діазометаном, не утворюються проміжні гідрохінони [309,313]. Досліджувана взаємодія відбувалася з утворенням змішаних піразолонафтохінонів **3.69**, **3.71**.



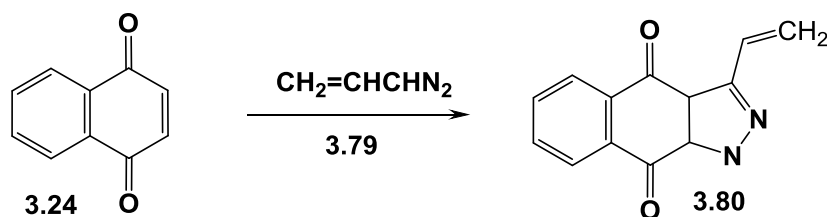
Фізеру і Хартвелу здійснили виділення продукту реакції на стадії утворення проміжного нафтопіразоліну **3.73** такого спіху вдалось досягти завдяки використанню «заблокованого» 2-дифенїлметил-нафталін-1,4-діонону **3.72** [311].



У наступних роботах [314,315] було продовжено тематику використання «заблокованих» хінонів. Взаємодією 2,3,5,6-тетраметил-*n*-бензохінону **3.74** з діазометаном вдалось отримати суміш піразоловмісних хінонів **3.75**, **3.76**, **3.77**, **3.78** [309].



У роботі [316] описано, що циклоприєднання вінілдіазометану **3.79** до нафталін-1,4-діонону **3.24** відбувається з утворенням піразолонафтохінону **3.80**. Утворений гетероцикл **3.80** може бути утилізований, як гетеродієн в реакції циклоприєднання Дільса-Альдера.



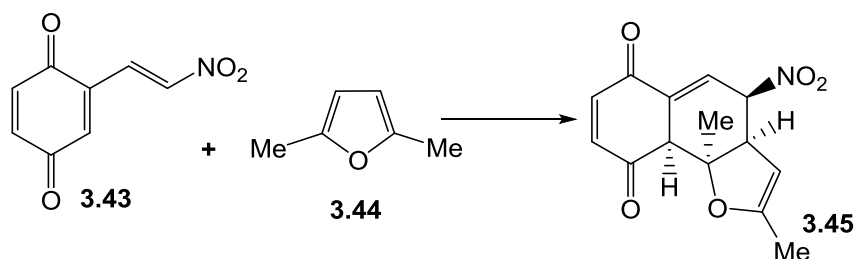
Реакція циклоприєднання Дільса-Альдера, [4+2]-циклоприєднання (дієновий синтез) - одна з небагатьох реакцій в органічній хімії, що здобула статус найбільш широко застосовуваних і є одним із найбільш зручних методів побудови шестичленних кілець. В наслідок великої різноманітності дієнів та дієнофілів, які можуть бути використані дана реакція використовується для синтезу різноманітних поліциклічних похідних, в тому числі природних сполук та їх синтетичних аналогів. Змінюючи природу дієну та дієнофілу, умови проведення синтезу дана реакція дозволяє отримувати найрізноманітніші карбоциклічні та гетероциклічні сполуки, нерідко з високою регіо- та стерео селективністю [280, 317-319].

Більшість реакцій циклоприєднання Дільса-Альдера відбуваються за участю електронозбагачених дієнів із електронодіфіцитними дієнофілами. Дієнофіли, заміщені двома електроноакцепторними замісниками (діетилфумарат, малеїновий

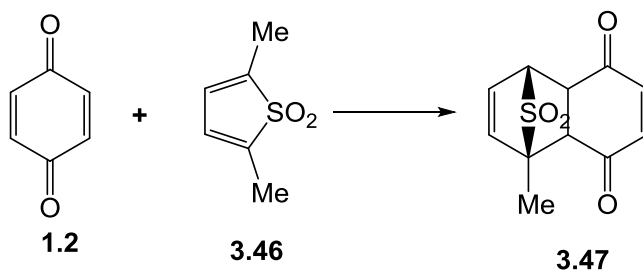
ангідрид, *n*-бензохінон), є високоактивними реагентами для реакції циклоприєднання Дільса-Альдера. Електронозбагачені дієнофіли здатні вступати у реакцію Дільса-Альдера із електронодіфіцитними дієнами за типом оберненої реакції циклоприєднання Дільса-Альдера [320].

n-Бензохінон та його похідні знайшли широке застосування у реакціях Дільса-Альдера. Корі і співр. [321] показали у своїй роботі можливість еантиоселективного циклоприєднання із використанням солей оксаборолідину як хіральних каталізаторів. У нещодавніх роботах написано про еантиоселективні і стереоселективні [4+2]-циклоприєднання за участю несиметричних хінонів [320] і сформовано ряд правил, за якими можна передбачити структуру і конфігурацію продукту.

Ноланд і Кедровські [322] показали, що електронодефіцитний вінілнітрохінон **3.43** легко взаємодіє із електронозбагаченими похідними фурану **3.44** з утворенням продукту оберненої реакції циклоприєднання Дільса-Альдера **3.45**.

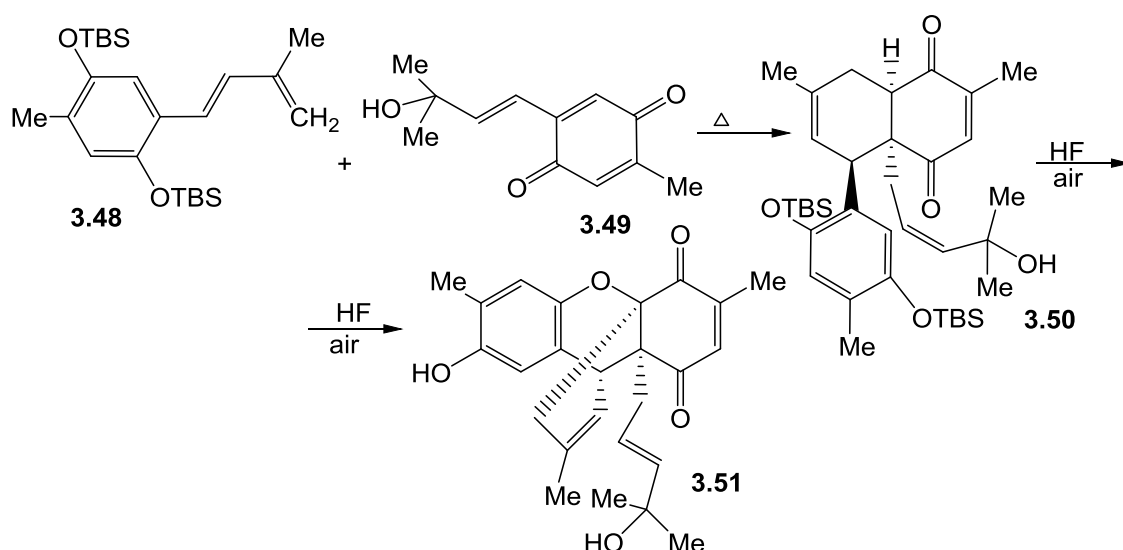


Канг зі співробітниками вивчали специфічну реакцію [4+2]-циклоприєднання *n*-бензохінону із тіофендіоксидом **3.46** та встановили, що утворюється продукт прямої реакції циклоприєднання Дільса-Альдера **3.47** [323]

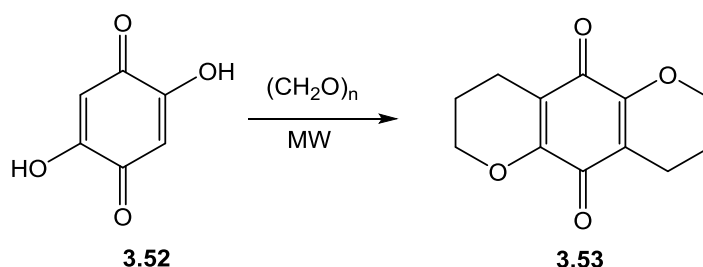


Стратакис і співробітники запропонували ефективний підхід одержання акремину G **3.51**. Описаний підхід ґрунтувався на селективній реакції [4+2]-циклоприєднання між дієном **3.48** і алкенілхіноном **3.49**. Утворений *ендо* аддукт

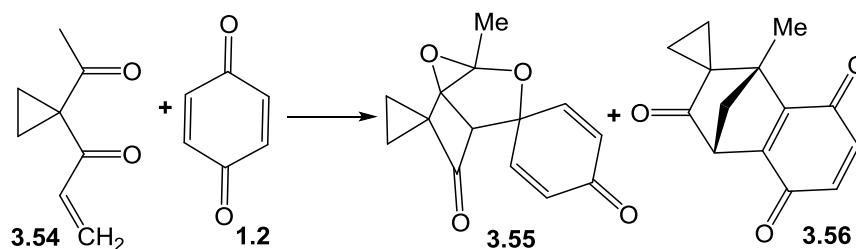
3.50 трансформувався до акреміну **G 3.51** зі зняттям захисту в атмосферному повітрі.



Показано можливість синтезув бiс-пірано-*n*-бензохінонiв **3.53** і встановлено, що взаємодія відбувалася ефективніше при використанні мікрохвильового випромінювання.

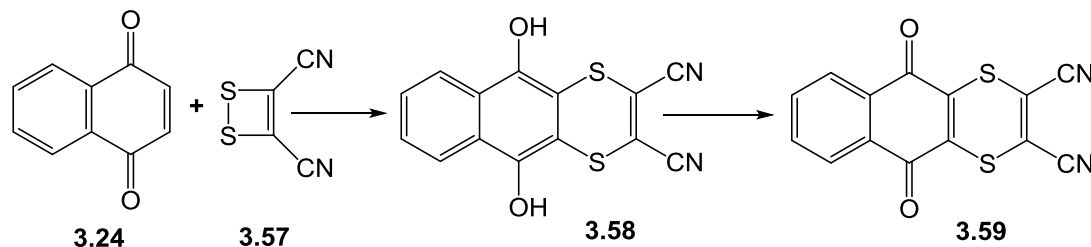


Піррунг і Каліаппан [325] розробили стратегію синтезу сполук, які містять спіроциклопропільну групу, що заснована на диполярних реакціях циклоприєднання *n*-бензохінононiв з вінілкетонoм **3.54**. Даніими взаємодіями отримують, як C=O **3.55**, так і C=C **3.56** продукти циклоприєднання.

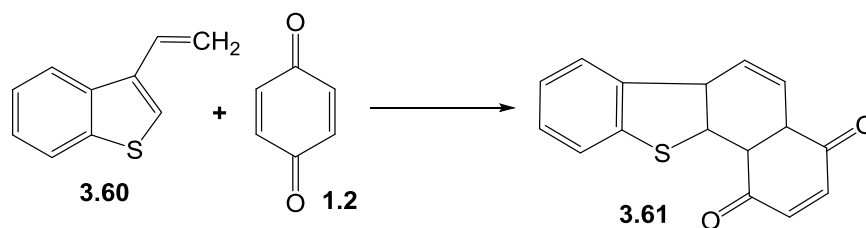


Взаємодію нафталін-1,4-діонону **3.24** з 1,2-дитіетеном **3.57** можна розглядати, як реакцію циклоприєднання Дільса-Альдера. 1,2-Дитіетен **3.57**

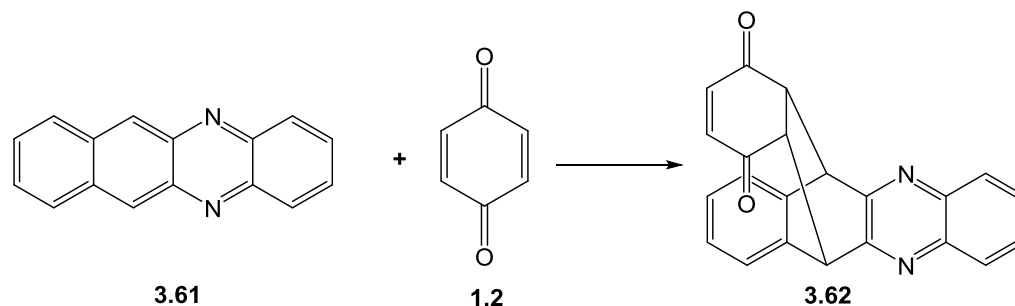
містить у своїй структурі дисульфідний зв'язок, що легко розривається, утворений інтермедіат веде себе у реакції, як гетеродієн. Взаємодія відбувається через проміжний хінол **3.58**, що перетворюється в дитіон **3.59** після окиснення FeCl_3 [326-329].



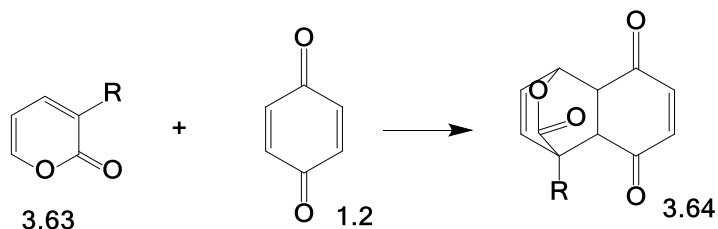
Ще одним цікавим прикладом реакції циклоприєднання є взаємодія 3-вінілбензотіофену **3.60** з *n*-бензохіноном **1.2**. Реакція відбувається з утворенням продукту прямої реакції циклоприєднання Дільса-Альдера **3.61** [330].



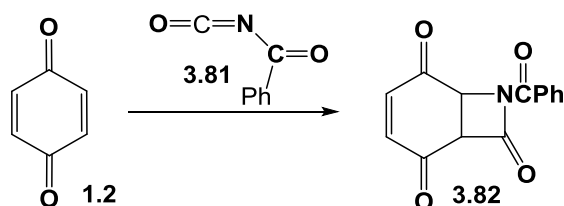
У роботі [331] описано реакцію бензо[*b*]-феназину **3.61** із *n*-бензохіноном **1.2**, що відбувається з утворенням продукту **3.62**.



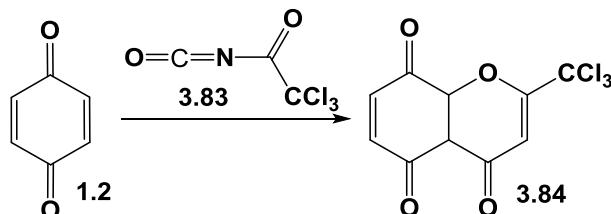
Описаний у роботі [331] синтез гетеронафтохінону **3.64** базується на взаємодії α -пірону **3.63** і *n*-бензохінону **1.2**. Подальше декарбосилування продукту **3.64** дає можливість одержати заміщені у положенні 5 нафталін-1,4-діонони.



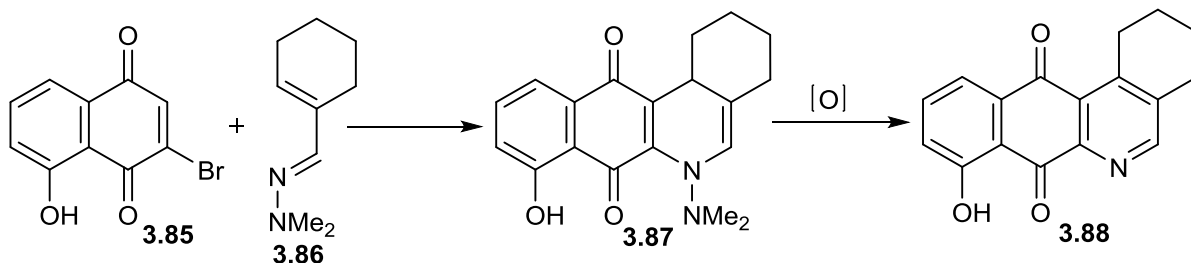
Відсоток [2+2]-циклоприєднань в хімії хінонів є незначним [301, 302, 303], проте, відомо цікавий приклад взаємодії *p*-бензохінону **1.2** з бензоїлізоціанатом **3.81** з утворенням адукту **3.82** [332].



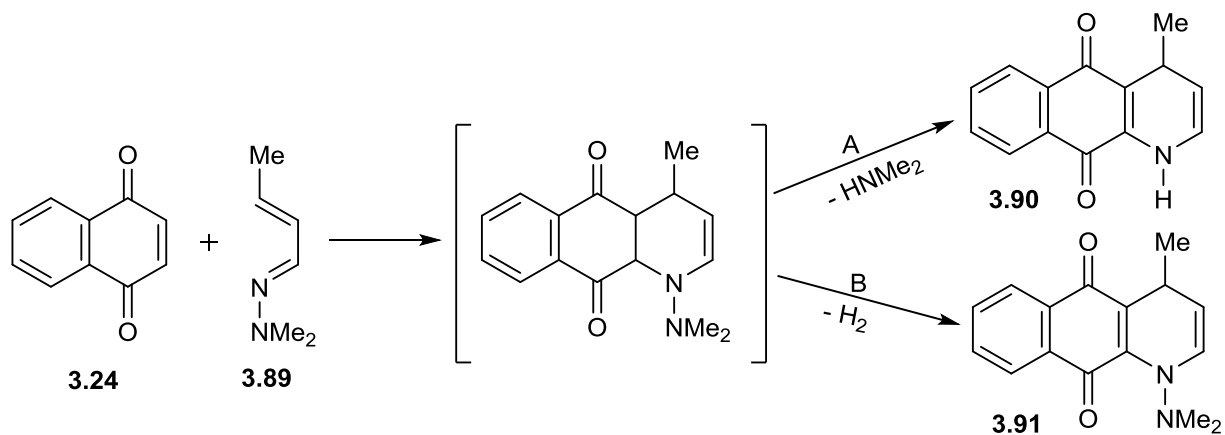
Напротивагу попередньому перетворенню взаємодія між *p*-бензохіноном **1.2** та трихлорацетилізоціанатом **3.83** відбувається за типом [4+2]-циклоприєднання з утворенням гідрованого бензопірану **3.84** [331].



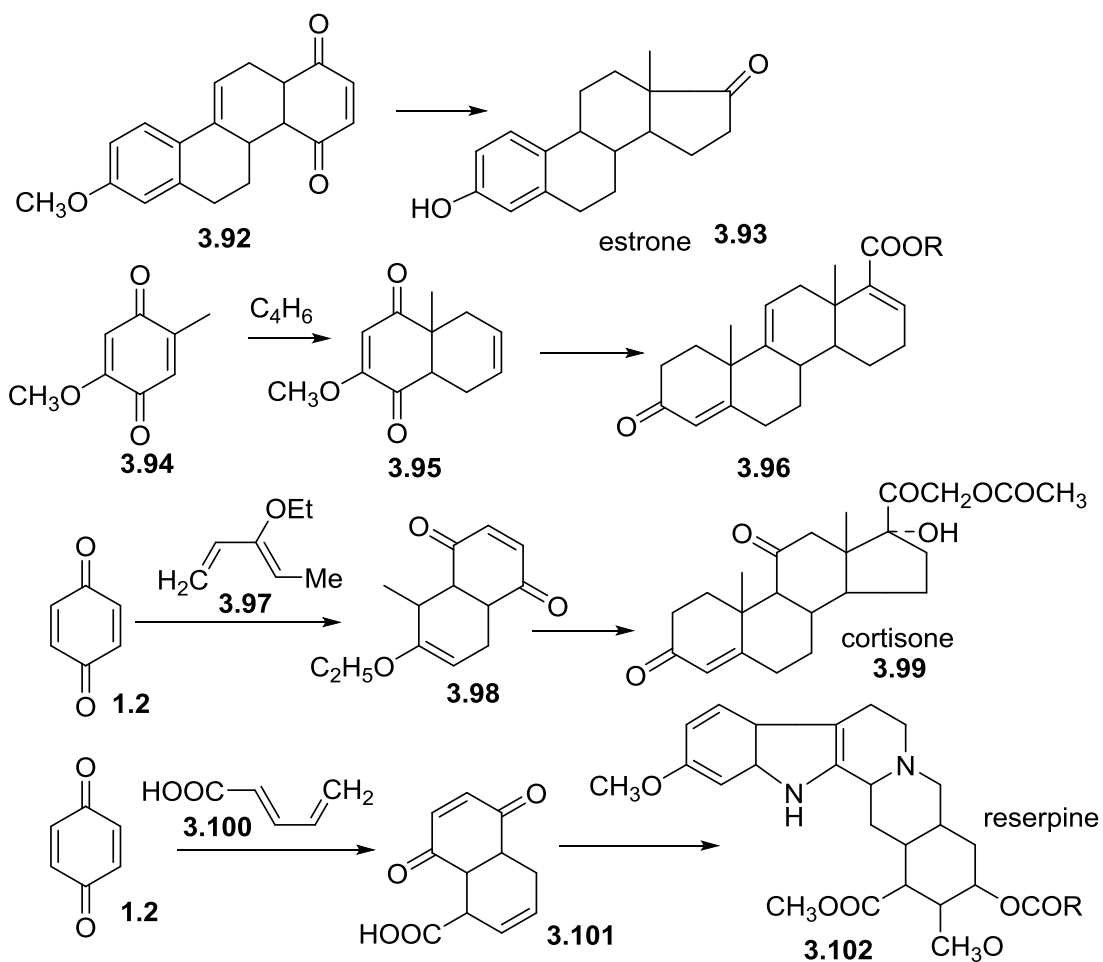
Одержання гетероциклів на основі хінонів взаємодією 3-бромюглону **3.85** із 1-циклогексенкарбоксальдегіддиметилгідрозом **3.86** здійснені Вальдерамою. Були виділені продукти, що містили тетрациклічний скелет ангуциклічних антибіотиків [333].



Буазі встановив, що досліджувана реакція циклоприєднання пришвидшується в умовах використання ультразвукового опромінення. Взаємодія відбувається з утворенням продуктів **3.90** та **3.91** [334].



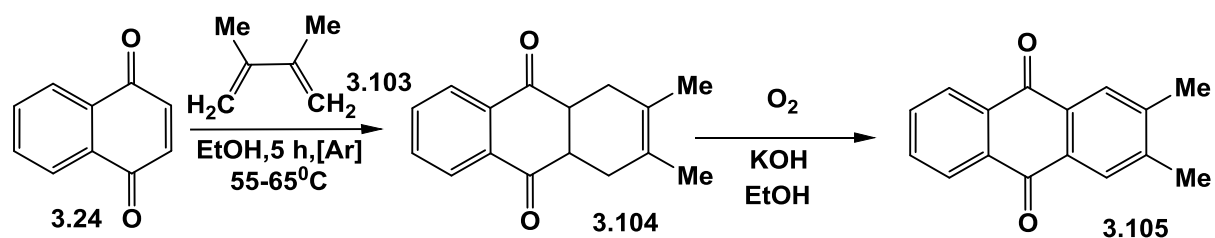
Реакції циклоприєднання *n*-бензохінону становлять основу синтезів стероїдів [335] (кортизон [336] і естрон [337]), резерпін [338], йохімбін [339] і тераміцин [340,341].



3.3. Реакція циклоприєднання Дільса-Альдера у синтезі карбоциклічних похідних 5-R-нафталін-1,4-діону

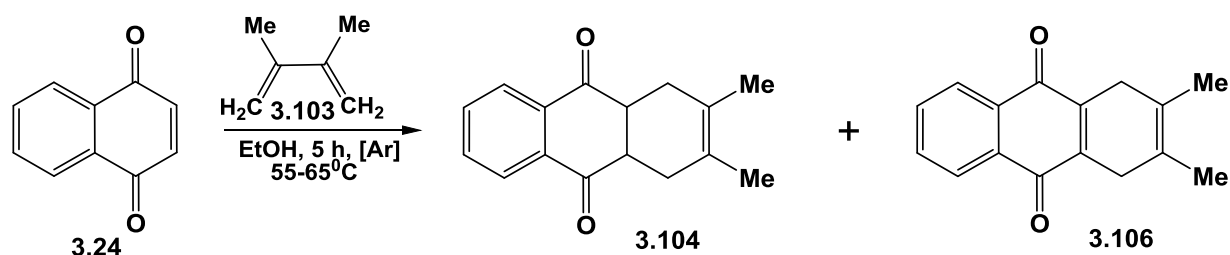
Нафталін-1,4-діони належать до активних субстратів, що використовуються у реакції циклоприєднання Дільса-Альдера. Завдяки електронодефіцитності, подвійного зв'язку між C^2-C^3 атомами Карбону хінони легко вступають у взаємодію з 1,3-дієнами. У літературі [342-344] описана реакція нафталін-1,4-діону **3.24** з 2,3-диметилбута-1,3-дієном **3.103** з утворенням система **3.104**, окислення якої дає антрахінон **3.105**.

Схема 3.1



При проведенні перетворень за наведеною раніше методикою [342-344] встановлено ряд особливостей, що не були описані авторами у своїй роботі. Встановлено, що взаємодія нафталін-1,4-діону з 2,3-диметилбута-1,3-дієном відбувалася з утворенням не тільки продукту циклоприєднання **3.104**, а також виділено ще 2,3-диметил-1,4-дигідроантрацен-9,10-діон **3.106**.

Схема 3.2



Раніше не описаним продуктом реакції є хіноїдна система з ендочіклічним подвійним зв'язком. Утворення нового подвійного зв'язку може відбуватися шляхом елімінування 2-ох протонів. Такі перетворення є можливими внаслідок окисдавної дії надлишкової кількості нафталін-1,4-діону. Порівняння спектрів сполук **3.104** та **3.106** доводить правдивість запропонованого

припущення. На спектрі 2,3-диметил-1,4-дигідроантрацен-9,10-діону **3.106** відсутні сигнали, що характерні протонам 4а та 9а, які прописувалися синглетом при 3.38 м.ч на спектрі продукту 2,3-диметил-1,4,4а,9а-тетрагідроантрацен-9,10-діону **3.104**.

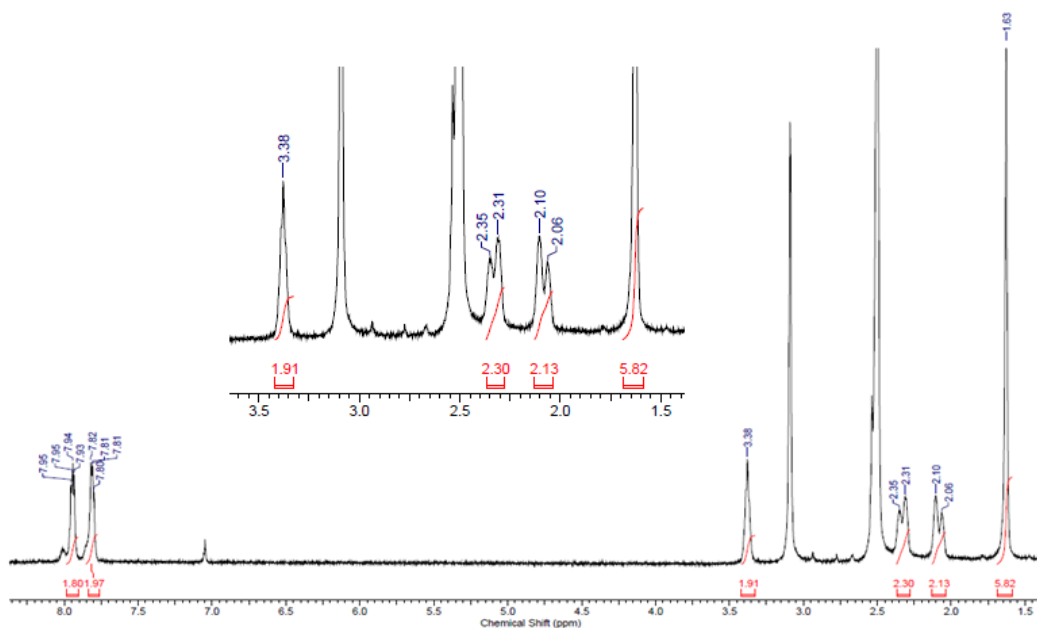


Рис.3.1. Спектр ^1H -ЯМР, DMSO-d_6 2,3-диметил-1,4,4а,9а-тетрагідро-антрацен-9,10-діону **3.104**

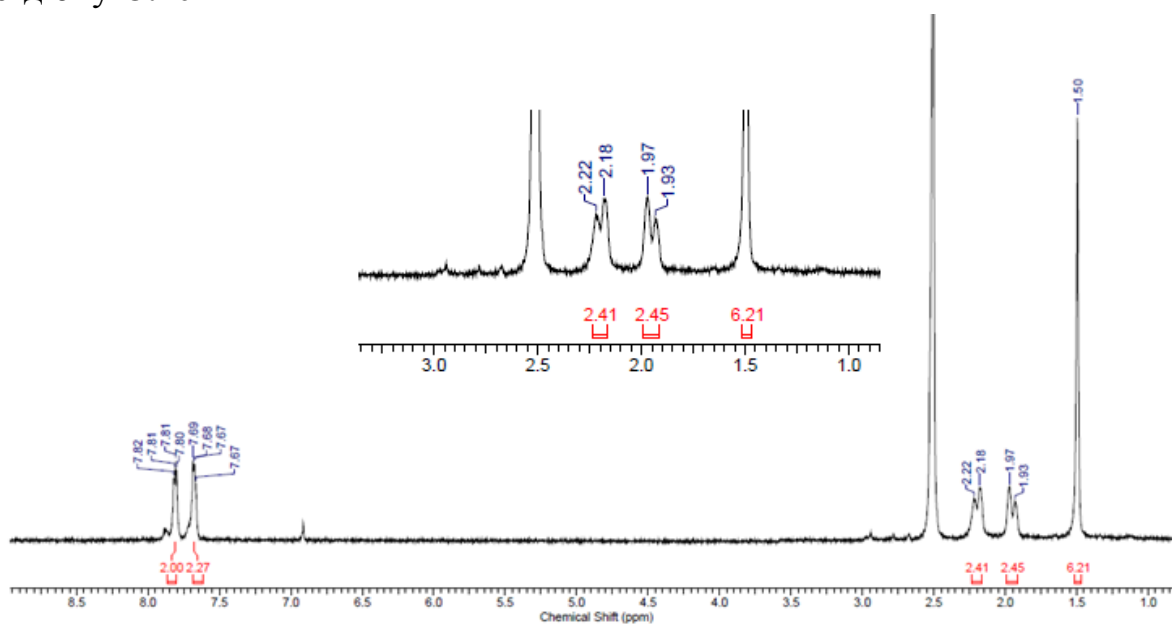
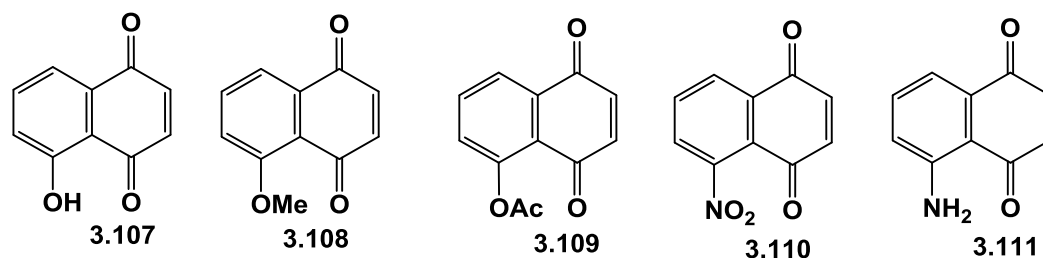


Рис.3.2. Спектр ^1H -ЯМР, DMSO-d_6 2,3-диметил-1,4-дигідроантрацен-9,10-діону **3.106**

Недостатня [345-349] кількість досліджень в яких описано перетворення з використанням 5-заміщених нафталін-1,4-діононів та заміщених карбо-1,3-дієнів та гетеродієнів спонукає більш детальному вивченню реакцій [4+2]-циклоприєднання. Розробка методології та дослідження реакція циклоприєднання Дільса-Альдера для синтезу нових поліциклічних систем є перспективним з погляду пошуку біоактивних сполук. Основним завданням наукового дослідження, що наведений у даному підрозділі, була розробка методології отримання трициклічних конденсованих систем з хіноїдним фрагментом. Для реалізації даного підходу проведено дослідження реакції циклоприєднання Дільса-Альдера за участю 2,3-диметилбута-1,3-дієну **3.103** та ряду дієнофілів: 5-ОН-**3.107**, 5-OMe- **3.108**, 5-ацетокси- **3.109**, 5-NO₂- **3.110**, 5-NH₂- **3.111** нафталін-1,4-діононів.



Встановлено, що результатом взаємодії еквімолярних кількостей нафталін-1,4-діононів **3.107-3.111** з 2,3-диметилбута-1,3-дієном **3.103** є суміш продуктів: 2,3-диметил-1,4-дигідроантрацен-9,10-діони **3.112**, **3.114**, **3.116**, **3.118**, **3.120** з виходом 81-85% та дегідровані продукти **3.113**, **3.115**, **3.117**, **3.119**, **3.121**, що були одержані у незначних кількостях (10-14%). Спектри ¹H-ЯМР продуктів [4+2]-циклоприєднання **3.112**, **3.114**, **3.116**, **3.118**, **3.120** характеризуються сигналами двох CH₂-груп, що прописуються двохпротонними дублетами у ділянці 1.95-2,27 м.ч [324, 362-369].

Встановлено, що дія надлишку непрореагованого нафталін-1,4-діонону на продукти **3.112**, **3.114**, **3.116**, **3.118**, **3.120** веде до дегідрогенування з утворенням продуктів **3.113**, **3.115**, **3.117**, **3.119**, **3.121**[362-369]. Дане припущення можна підтвердити результатами аналізу спектрів ¹H-ЯМР. На спектрах ¹H-ЯМР відсутні

сигнали протонів двох СН груп, а сигнали протонів двох СН₂-груп зміщені в область слабшого поля (Рис.3.3.).

Схема 3.3

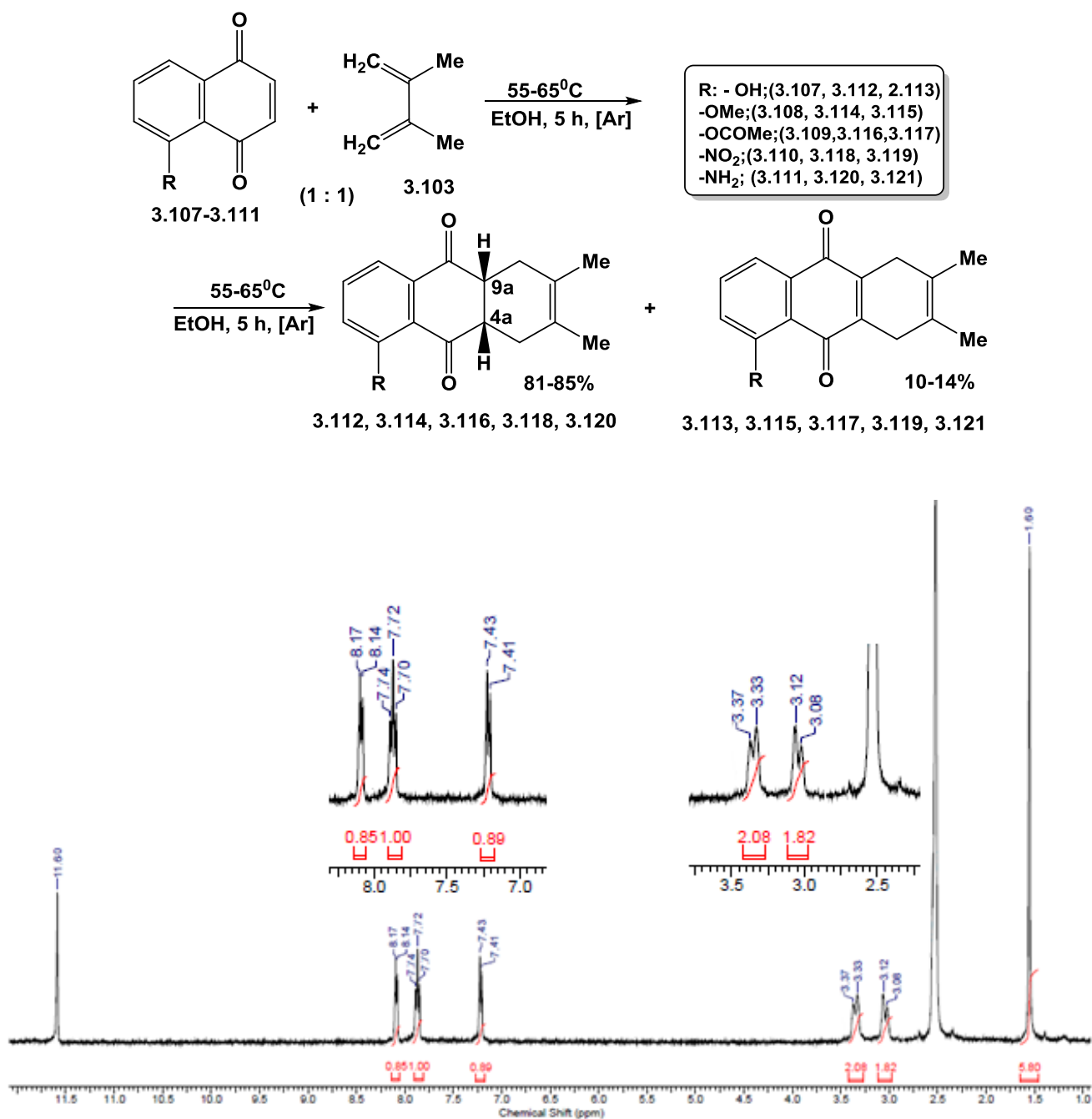
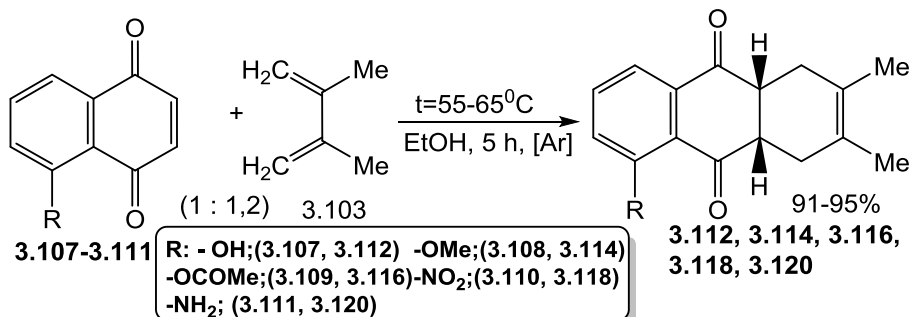


Рис.3.3. Спектр ¹H-ЯМР, DMSO-d₆ 5-ОН-2,3-диметил-1,4-дигідро-антрацен-9,10-діон **3.113**

Взаємодія нафталін-1,4-діононів **3.107-3.111** із 2,3-диметилбута-1,3-дієном **3.103** в співвідношенні 1:1,2 відбувається з утворенням виключно продуктів **3.112, 3.114, 3.116, 3.118, 3.120** із виходами 91-95%.

Схема 3.4



Такий перебіг взаємодії пояснюється присутністю надлишку 2,3-диметилбута-1,3-дієну, що вичерпно вилучав із сфери реакції 1,4-нафтохінон, що унеможливило внутрішньо-молекулярне дегідрогенування *in situ* у положеннях 4a та 9a. Та скеровував реакцію у сторону утворення продуктів **3.112, 3.114, 3.116, 3.118, 3.120**.

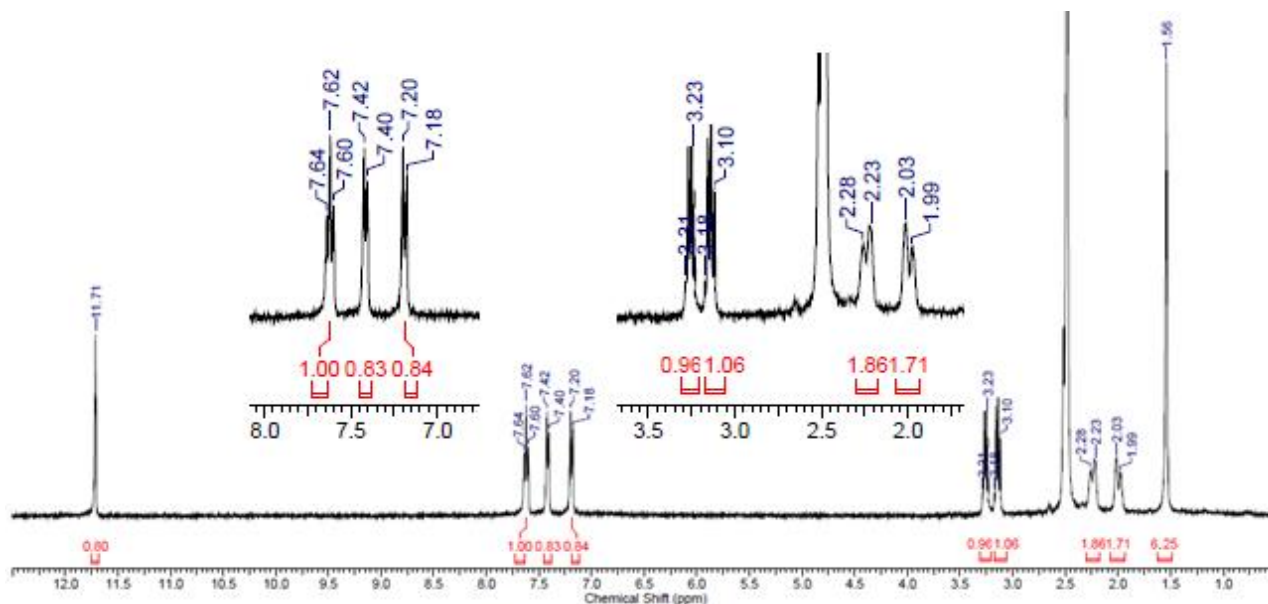
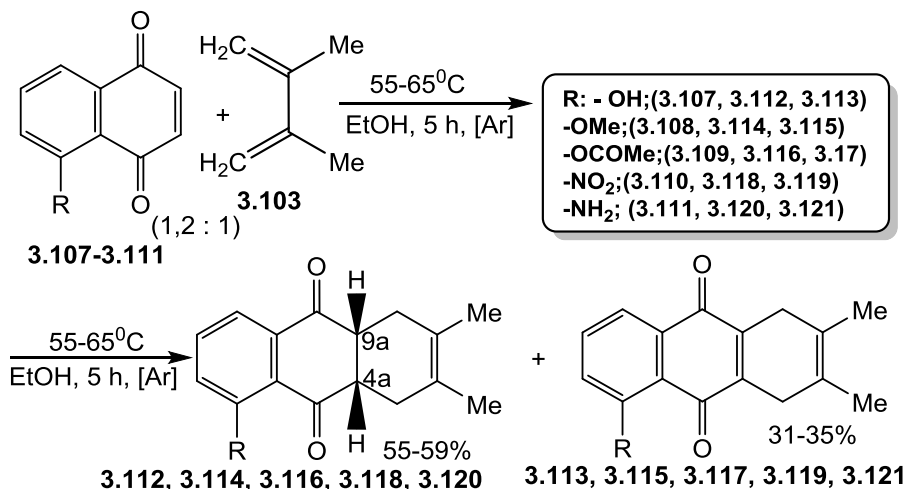


Рис.3.4. Спектр ¹H-ЯМР, DMSO-d₆ (4aS,9aR)-5-ОН-2,3-диметил-1,4,4a,9a-тетрагідроантрацен-9,10-діон **3.112**

При проведенні взаємодії надлишку нафталін-1,4-діононів **3.107-3.111** з 2,3-диметилбута-1,3-дієном **3.103** (1,2:1,0) з переважаючим виходом 55-59% отримано

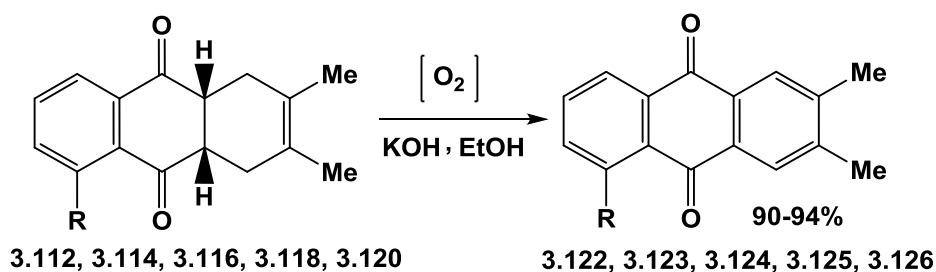
2,3-диметил-1,4-дигідроантрацен-9,10-діони **3.112**, **3.114**, **3.116**, **3.118**, **3.120** та дегідровані продукти **3.113**, **3.115**, **3.117**, **3.119**, **3.121** з виходами 31-35%.

Схема 3.5



Окисленням насичених трициклічних продуктів **3.112**, **3.114**, **3.116**, **3.118**, **3.120** отримано відповідні похідні антрахінону. Максимальні виходи продуктів **3.122**, **3.123**, **3.124**, **3.125**, **3.126** отримані про окисленні 2,3-диметил-1,4-дигідроантрацен-9,10-діонів отриманих у реакції нафталін-1,4-діонів **3.107-3.111** з надлишком 2,3-диметилбута-1,3-дієну.

Схема 3.6



Окислення сполук **3.112**, **3.114**, **3.116**, **3.118**, **3.120** проводили киснем повітря у спиртовому розчині КОН. Отримали антрахінони **3.122**, **3.123**, **3.124**, **3.125**, **3.126** у вигляді кристалів жовтого кольору з виходами 91-94%.

На ^1H -ЯМР спектрі продукту **3.122** присутні характерні сигнали ароматичних протонів системи антрахінону, що прописуються двома однопротонними дублетами при 7.53 м.ч. та 7.30 м.ч. та однопротонним триплетом при 7.73 м.ч. відповідно, що відповідає АМХ спіновій системі та

дублетом дублетів при 7.08-7.02 м.ч., що відповідає інтегральній інтенсивності двох протонів. Сигнали двох метильних фрагментів прописуються в області сильного поля шестипротонним синглетом при 2.54 м.ч.. Пік при 11.82 м.ч. відповідає протону гідроксильної групи.

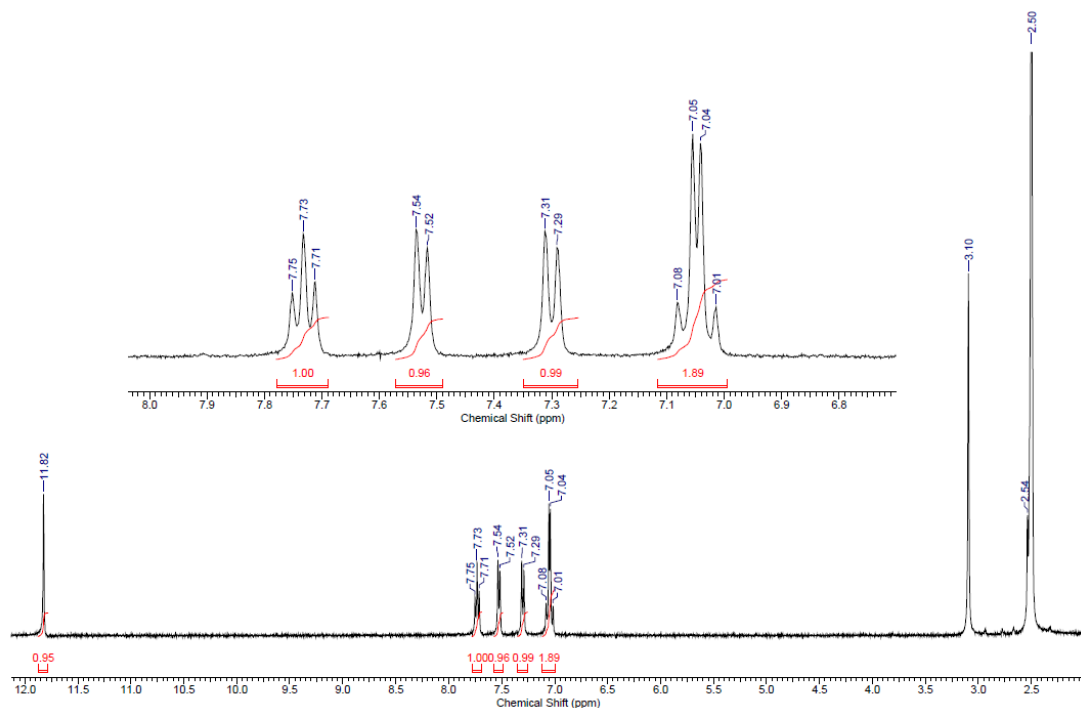


Рис.3.5. Спектр ¹H-ЯМР , DMSO-d₆ 5-ОН-2,3-диметилантрацен-9,10-діону **3.122**

3.4. Розрахункові методи у оцінці регіоспецифічності реакції циклоприсєднання. Індеси глобальної електрофільності ω та нуклеофільності N та індеси реакційної здатності Фукуї.

Починаючи з другої половини 20-го століття, отримав розвиток новий напрямок в розробці методів оцінки реакційної здатності молекул на основі уявлень квантової теорії хімічного зв'язку. Особливістю цього напрямку є визначення реакційних центрів в молекулах виходячи з молекулярної структури і розробка методів оцінки відносної реакційної здатності молекул. В сучасних хімічних дослідженнях все більш важливе теоретичне і практичне значення набуває прогнозування реакційної здатності вихідних реагентів по їх структурі.

Виходячи з методу граничних орбіталей, запропонованим К. Фукуї, властивості реагуючих молекул визначаються їх граничними орбіталями: вищою занятою (ВЗМО) та нижчою вільною (НВМО) молекулярними орбіталями [125-128]. Енергії ВЗМО та НВМО дуже широко використовуються у прогнозуванні перебігу реакції та складу отриманих продуктів

Абсолютна жорсткість та абсолютна м'якість - індекси реакційної здатності, запропоновані Пірсоном у 1986 р. в рамках теорії молекулярних орбіталей[121-123].

Абсолютну жорсткість (η) молекули визначають за формулою :

$$\eta = \frac{1}{2} (E_{\text{НВМО}} - E_{\text{ВЗМО}}),$$

де $E_{\text{НВМО}}$ - енергія нижчої вакантної, $E_{\text{ВЗМО}}$ - енергія вищої зайнятої молекулярних орбіталей.

Абсолютна м'якість (S):

$$S = 1/(2\eta),$$

де η - абсолютна жорсткість.

Введення абсолютних жорсткості η і м'якості S стерло чітку межу між твердими й м'якими сполуками: кожній системі притаманні обидві ці властивості. Тепер поняття переваги взаємодій «жорсткий-жорсткий» і «м'який-м'який» замінюються поняттям переваги взаємодій сполук електрофільної та нуклеофільної природи з близькими значеннями η і S [122,123].

Концепція Пірсона, як вже згадувалося, охоплює два різних типи реакцій: «контрольовані граничними орбіталями» і «контрольовані зарядом». Реакція вважається орбітально контрольованою, якщо основними внесками в енергію міжмолекулярної взаємодії перехідного комплексу є індукційний і дисперсійний[121,122]. В цьому випадку ВЗМО нуклеофіла і НВМО електрофіла відокремлені від інших зайнятих і вакантних молекулярних орбіталей різницею енергії не менше 1eВ. Реакція вважається зарядово контрольованою, якщо основним внеском в енергію міжмолекулярної взаємодії перехідного комплексу є електростатичний. При цьому величина різниці енергій, яка відділяє ВЗМО

нуклеофіла і НВМО електрофіла від інших зайнятих і вакантних МО набагато менше 1 eВ.

Порівняно недавно для оцінки періциклічних реакцій циклоприєднання застосований новий показник - індекс глобальної електрофільності реагентів (ω), що характеризує електрофільність в основному стані молекули, відповідно в її вихідній геометрії [350,356-358]:

Зазвичай для розрахунку енергій граничних орбіталей в даний час використовують квантово-хімічну теорію DFT, метод B3LYP в базисі 6-31G* і йому подібних [351]. Різниця в індексах глобальної електрофільності реагентів ($\Delta\omega$ 1,3-дієнів і дієнофілов, 1,3-диполів і діполярофілов) визначають полярність реакції. В принципі, чим більше дана різниця, тим в більшій мірі реакція циклоприєднання є періциклічна за однакових умов[355,358].

3.4.1. Розрахунок індексів глобальної електрофільності ω та нуклеофільності N та їх роль для оцінки реакційної здатності у реакції циклоприєднання Дільса-Альдера

Хоча емпіричні правила селективності реакції циклоприєднання Дільса-Альдера добре відомі, на сучасному рівні розвитку обчислювальної хімії її можна достовірно передбачити та кількісно оцінити методами молекулярного моделювання, серед яких найбільш привабливим є Теорія функціоналу густини (DFT) як в «чистому», так і у гібридному (з врахуванням точного HF-обміну) варіанті [351]. Розрахунки на DFT рівні мають високу точність, що наближається до точності MP2, але значно легше за пост-HF методи масштабуються (N^3 для чистих функціоналів і N^4 для гібридних). Все це робить DFT методом вибору для розрахунку термодинамічних та спектральних характеристик невеликих (~100 атомів) молекул [351].

DFT-розрахунки були виконані програмою GAUSSIAN 09 [353] з використанням гібридного функціоналу M06-2X [357] і базисного набору 6-

31G(d,p) [130-133,356] у всіх оптимізаціях, включно з перехідними станами. Ефект розчинника (хлороформ) враховувався з використанням моделі РСМ [354]. Для підтвердження досягнення стаціонарної точки і розрахунку термодинамічних параметрів оптимізованих структур проведені частотні розрахунки на тому ж рівні теорії (досягнення мінімуму підтверджувалось відсутністю уявних частот молекули, досягнення перехідного стану - однією уявною частотою, що відповідає координаті реакції). Початкові геометрії перехідних станів вибирались після проведення сканів поверхонь потенційної енергії. У порівнянні стабільності продуктів і перехідних станів використовувалась різниця їх енергій Гібса. Наведені у роботі повні енергії включно з ZPE були одержані для температури 298,15К.

Індекси глобальної електрофільності ω та нуклеофільності N [355,308] розраховувались за наступними рівняннями:

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta};$$

$$N = \varepsilon_{\text{HOMO}} - \varepsilon_{\text{HOMO(TSE)}}$$

у яких μ та η - відповідно електронегативність та хімічна жорсткість:

$$\mu = \frac{\varepsilon_{\text{HOMO}} + \varepsilon_{\text{LUMO}}}{2};$$

$$\eta = \varepsilon_{\text{LUMO}} - \varepsilon_{\text{HOMO}};$$

Відмінності у значеннях глобальної електрофільності реагентів визначають полярність реакції. Чим більше значення $\Delta\omega$ реагуючих молекул, тим більшою мірою дана реакція може бути періциклічною [359]. Крім глобальної електрофільності, може бути визначена локальна електрофільність ω_k : $\omega_k = \omega \cdot f^+$, де f^+ - нуклеофільна функція Фукуї [125-128]. Значення ω_k дозволяє визначити місце найімовірнішої атаки нуклеофіла.

Інша корисна характеристика реакцій періциклічного циклоприєднання - параметр ΔN_{max} - міра максимальної кількості електричного заряду, яке даний електрофіл може прийняти.

Для найбільш уживаних 1,3-дієнів, 1,3-диполів, дієнофілів і диполярфілів в літературі наведено розраховані параметри μ , η , ω , ΔN_{\max} , енергії їх ВЗМО і НСМО для [4+2]-циклоприєднання і [3+2]-циклоприєднання [359]. В отриманих єдиних шкалах для цих процесів реагенти розбиті по їх глобальній електрофільності на сильні, помірні і не активні (останні по суті - нуклеофіли), наприклад для 1,3-диполів: сильні електрофіли (озон, азоксиз'єднання і ін.), $\omega > 1.50$ eВ; помірні електрофіли (діазоалкани, нітрон, N₂O і ін.), $\omega = 0.93-1.50$ eВ; маргінальні електрофіли (нітрілоксида, азиди, азометиніліди, нітріліміни), $\omega < 0.93$ eВ [359]. У випадку дієнофілів маргінальними електрофілами є вінілові ефіри, енаміни і подібні похідні, нуклеофільні алкени ($\omega = 0.27-0.77$ eВ) [359,360].

Значення електронного хімічного потенціалу μ реагентів дозволяють віднести періциклічну реакцію циклоприєднання до однієї з трьох груп [359-361]. Якщо $\mu_{\text{дієна (1,3-диполя)}} > \mu_{\text{дієнофіла (диполярфіла)}}$, то це реакція I групи, при цьому дієн (1,3-диполь) є донором, а дієнофіл (диполярфіл) - акцептором. Якщо $\mu_{\text{дієна (1,3-диполя)}} < \mu_{\text{дієнофіла (диполярфіла)}}$, то це реакція III групи, дієн (1,3-диполь) виступає в якості акцептора, а дієнофіл (диполярфіл) - в якості донора. Якщо μ реагентів близькі (приблизно рівні), то це II група, нейтральна [361].

3.4.2. Розрахунок індексів Фукуї у прогнозуванні перебігу реакції ДА для похідних нафталін-1,4-діонону

З метою прогнозування та пояснення регіоселективного проходження реакції циклоприєднання Дільса-Альдера нами розраховано атомні індекси Фукуї [125-128] реагуючих атомів. Обрані для досліджень сполуки розраховані на програмному забезпеченні Jaguar [129] DFT методом B3LYP/6-31G(d,p) [130-133] у моделі розчинника PBF (етанол) [132]. Локальні індекси Фукуї є корисні у випадку встановлення у рядах молекул відмінностей у реакційній здатності досліджуваних атомів.

Розраховані атомні індекси Фукуї атомів дієнофілів

R	OAc		OCH ₃		NO ₂		NH ₂		OH	
	C ³	C ²	C ³	C ²	C ³	C ²	C ³	C ²	C ³	C ²
f_NN ВЗМО	0,02	0,01	0,03	0,01	0,02	0,03	0,00	0,01	0,00	0,00
f_NN HBMO	0,11	0,11	0,12	0,11	0,10	0,11	0,12	0,10	0,11	0,11

Враховуючи, що C² та C³ атоми у молекулі нафталін-1,4-діону проявляють електрофільні властивості, нами був проведений аналіз отриманих даних та виконані порівняння значень LUMO f_NN, високі додатні значення будуть свідчити про вищу електрофільну здатність реагуючих атомів C² або C³ для досліджуваного ряду сполук.

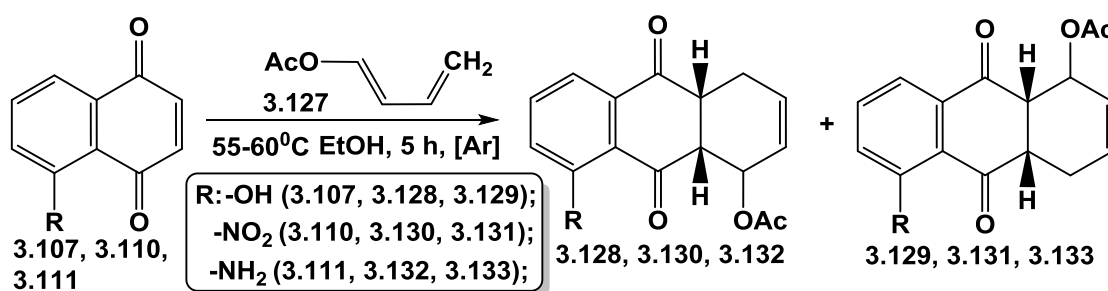
3.5. Синтез трикарбоциклічних похідних взаємодією 5 заміщених нафталін-1,4-діонів з 1-ацетоксибута-1,3-дієном

З метою визначення ефекту впливу замісника у п'ятому положенні на регіоселективний перебіг реакції циклоприєднання Дільса-Альдера та отримання ряду нових карбоциклічних похідних нафталін-1,4-діонів досліджено взаємодію 1-ацетоксибута-1,3-дієну **3.127** з та ряду дієнофілів: 5-ОН- **3.107**, 5-OMe- **3.108**, 5-ацетокси- **3.109**, 5-NO₂- **3.110**, 5-NH₂- **3.111** нафталін-1,4-діонів.

Реакція нафталін-1,4-діонів **3.107**, **3.110**, **3.111** з 1-ацетоксибута-1,3-дієном **3.127** пвідбувалася 5 год. в етанолі при 55-60⁰С. Аналіз реакційної суміші дозволив встановити, що взаємодія відбувається з формуванням двох продуктів реакції. З реакційної суміші кожної реакції виділено по два регіоізомери. Аналіз результатів показав, що продукти **3.128**, **3.130**, **3.132** були переважаючими і виділені з виходами 55%, 61%, 54%. В свою чергу продукти **3.129**, **3.131**, **3.133** виділені у меншій кількості - 25%, 19%, 25% відповідно. Таке проходження взаємодії можна пояснити електронними ефектами замісників у положенні 5

нафталін-1,4-діонів та відповідним орієнтуванням мезомерної форми 1-ацетоксибута-1,3-дієну **3.127** у перехідному стані [324, 370].

Схема 3.7



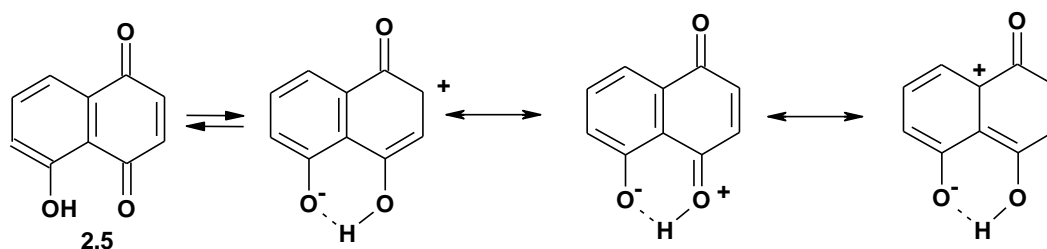
Враховуючи, що C^2 та C^3 атоми у молекулі нафталін-1,4-діону проявляють електрофільні властивості, нами був проведений аналіз отриманих даних та виконані порівняння значень LUMO f_{NN} , високі додатні значення будуть свідчити про вищу електрофільну здатність реагуючих атомів C^2 або C^3 для досліджуваного ряду сполук. Опираючись на аналіз отриманих даних можна припустити, що електрофільні центри 5-R-2,3-дихлоронафталін-1,4-діонів з вищими значеннями індексів будуть першочергово вступати у взаємодію з нуклеофільним центром 1-ацетоксибута-1,3-дієну **3.127**.

Встановлено, що продуктами реакції 5-NO₂-нафталін-1,4-діону **3.110** з 1-ацетоксибута-1,3-дієном **3.127** є два регіоізомери **3.130** та **3.131**. Порівняння даних квантово-хімічних розрахунків LUMO f_{NN} 5-NO₂-нафталін-1,4-діону **3.110** показало, що $(\text{LUMO } f_{NN_C^2} \text{ } 0,11) > (\text{LUMO } f_{NN_C^3} \text{ } 0,10)$ (див. Табл. 3.1). Отримана залежність дозволяє зробити припущення про більшу реакційну здатність та електрофільні властивості C^2 реакційного атома Карбону. Дослідження реакції 5-ОН-нафталін-1,4-діону **3.107** з 1-ацетоксибута-1,3-дієном **3.127** дозволило встановити, що взаємодія відбувається з формуванням двох продуктів взаємодії. Порівняння значень LUMO f_{NN} сполуки **3.107** показало, що $(\text{LUMO } f_{NN_C^3} \text{ } 0,11) = (\text{LUMO } f_{NN_C^2} \text{ } 0,11)$ і свідчить про однакові електрофільні властивості обох реакційних атомів Карбону (C^2 та C^3). Аналіз продуктів реакції циклоприєднання Дільса-Альдера **3.128** та **3.129** показав, що

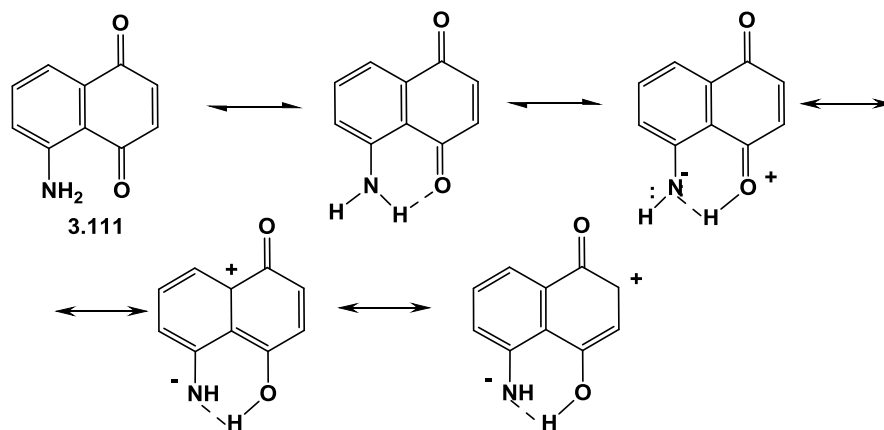
взаємодія відбувається з формуванням двох регіоізомерів з переважаючим утворенням продукту нуклеофільної атаки за C^2 реакційним центром. Провівши аналіз та порівняння значень LUMO f_{NN} 5-NH₂-нафталін-1,4-діону **3.111** показано, що $(HOMO f_{NN} C^3 0,12) > (HOMO f_{NN} C^2 0,10)$. Отримана залежність дозволяє зробити припущення, що вищою електрофільною активністю володіє C^3 реакційний атом Карбону.

Аналіз продуктів реакції циклоприєднання **3.128-3.133** показав, що взаємодія відбувається з формуванням двох регіоізомерів. Проте, переважаючим було утворення продукту атаки за C^2 реакційним центром. Виходи отриманих продуктів **3.128, 3.130, 3.132** ($\Phi 1$) знаходились в межах (55-61 %), а продуктів **3.129, 3.131, 3.133** ($\Phi 2$) в межах (19-25 %). Встановлена регіоспрямованість циклоприєднання у реакції 5-ОН-нафталін-1,4-діону **3.107** та 5-NH₂-нафталін-1,4-діону **3.111** з 1-ацетоксибута-1,3-діеном **3.127** пояснюється формуванням водневого зв'язку між Гідрогеном ОН-групи та атомом Кисню карбонільної групи у положенні C^4 з наступним перерозподілом електронної густини у хіноїдному ядрі [113-119]. У випадку 5-NO₂-нафталін-1,4-діону **3.110** можна пояснити електроноакцепторним впливом нітрогрупи у п'ятому положенні нафталін-1,4-діону [324, 370].

Схема 3.8

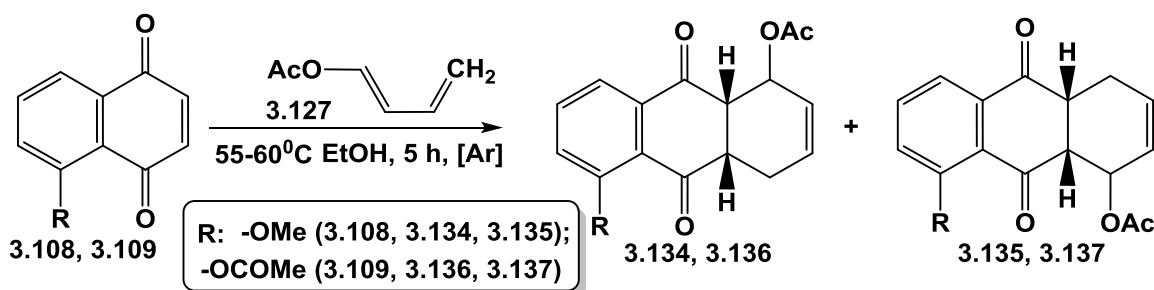


Формування водневого зв'язку в молекулі 5-ОН-нафталін-1,4-діону **3.107** та 5-NH₂-нафталін-1,4-діону **3.111** визначає напрямок нуклеофільної атаки по атомом Карбону у 2 положенні хіноїдного ядра. Перерозподіл електронної густини на атомі кисню при C^4 -атомі викликає збільшення електрофільності атома C^2 у порівнянні з C^3 -атомом [113-119].



Реакцію нафталін-1,4-діонів, що містять в п'ятому положенні електронодонорні - метокси- **3.108** та ацетокси- **3.109** групи з 1-ацетоксибута-1,3-дієном **3.127** проводили 5 год. в етанолі при 55-60⁰С. Аналіз реакційної суміші дозволив встановити, що взаємодія відбувається з формуванням двох продуктів реакції. З реакційної суміші кожної реакції виділено по два регіоізомери. Аналіз результатів показав, що продукти **3.134** і **3.136** були переважаючими і виділені з виходами 65% та 55%. В свою чергу продукти **3.135**, **3.137** виділені у кількості - 25% та 37% відповідно. Таке проходження взаємодії можна пояснити електронними ефектами замісників у 5-му положенні нафталін-1,4-діонів та відповідним орієнтуванням мезомерної форми 1-ацетоксибута-1,3-дієну **3.127** у перехідному стані [324, 370].

Схема 3.10



Провівши аналіз та порівняння значень LUMO f_{NN} 5-ОМЕ-нафталін-1,4-діону встановлено, що $(\text{HВМО } f_{NN_C^3} 0,12) > (\text{HВМО } f_{NN_C^2} 0,11)$. Отримана залежність дозволяє зробити припущення, що вищою електрофільною активністю володіє C^3 реакційний атом Карбону. Також, наступну залежність можемо бачити

для сполуки **3.109** (НВМО f_NN_C³ 0,11)=(НВМО f_NN_C² 0,11) та свідчить про однакові електрофільні властивості обох реакційних атомів Карбону (C² та C³). Аналіз продуктів реакції циклоприєднання показав, що взаємодія відбувається з формуванням двох регіоізомерів. Проте, переважаючим було утворення продукту атаки за C³ реакційним центром. Так вихід продукту **3.136 (Ф1)** (55%), а продукту **3.137 (Ф2)** (37 %). Експериментально встановлена залежність регіоселективного перебігу цтклоприєднання від природи замісника у п'ятому положенні узгоджується з літературними даними та результатами, отриманими розрахунковим методом [15, 106, 108-112]. Це дозволяє припустити, що використання індексів Фукуї для прогнозування шляху реакції та структури продуктів реакції є оправданим у подальших експеремнтах.

В ¹H ЯМР спектрі 5-гідрокси-9,10-діоксо-1,4,4а,9,9а,10-гексагідро-антрацен-1-іл-ацетату **3.129** протони ацетильного фрагменту прописуються трьохпротонним синглетом при 2.17 м.ч.. Протони хіноїдного фрагмента прописуються однопротонними мультиплетами при 3.95-3.86м.ч. та 3.44-3.42 м.ч., відповідно. Сигнали протонів двох -CH₂ груп прописуються двома ушириними двохпротонними дублетами при 2.70 м.ч. та 2.55м.ч..

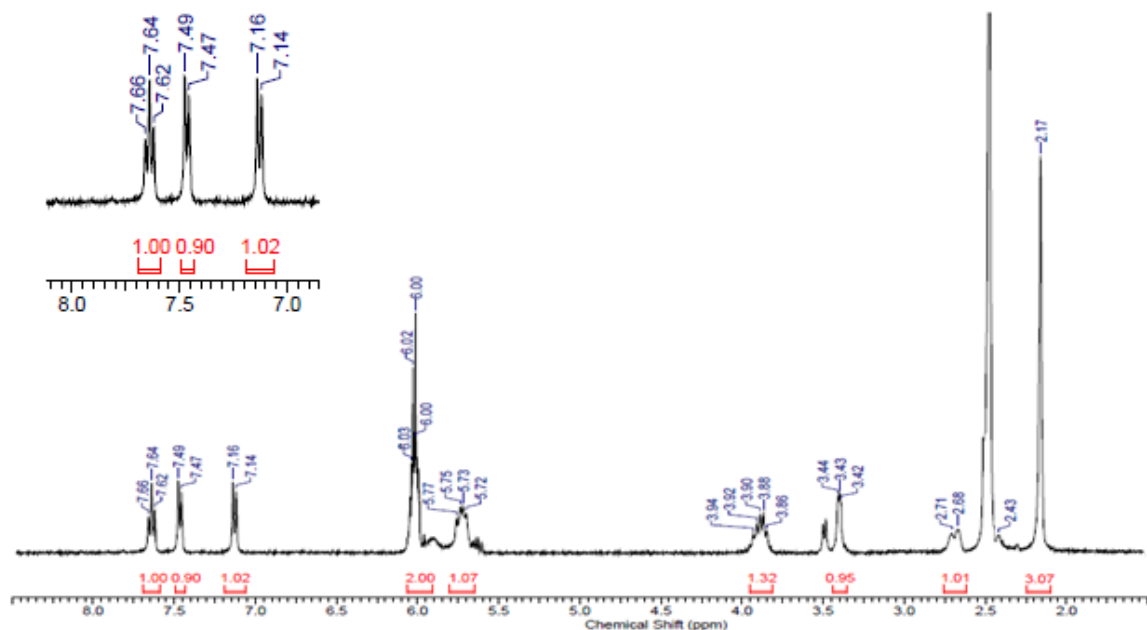


Рис.3.6. Спектр ¹H-ЯМР , DMSO-d₆ 5-гідрокси-9,10-діоксо-1,4,4а,9,9а,10-гексагідро-антрацен-1-іл-ацетат **3.129 Ф2**

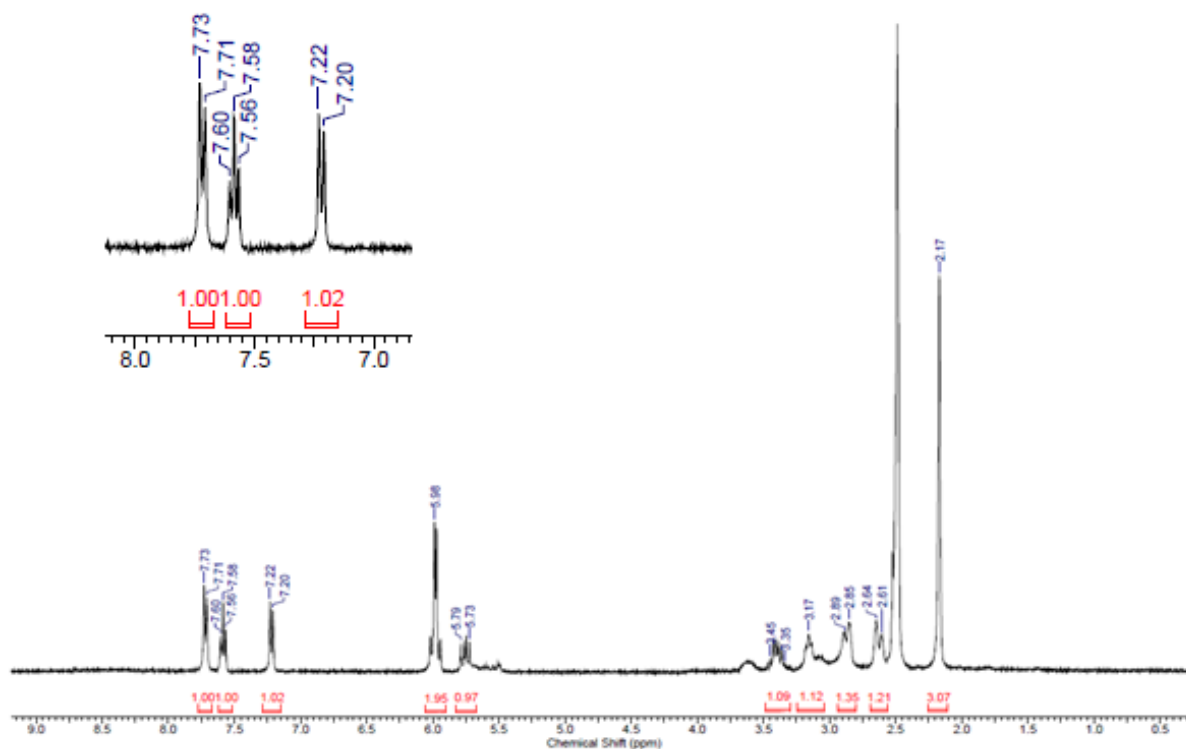


Рис.3.7. Спектр ¹H-ЯМР, DMSO-d₆ 8-гідрокси-9,10-діоксо-1,4,4а,9,9а,10-гексагідро-антрацен-1-іл-ацетат **3.128 Ф1**

Сигнали трьох протонів ароматичної системи прописуються двома однопротонними дублетами при 7.48 м.ч. та 7.15 м.ч., однопротонним триплетом при 7.73 м.ч. відповідно, що відповідає АМХ спіновій системі регіоізомеру 5-гідрокси-9,10-діоксо-1,4,4а,9,9а,10-гексагідро-антрацен-1-іл-ацетату **3.129**.

У спектрі 8-гідрокси-9,10-діоксо-1,4,4а,9,9а,10-гексагідро-антрацен-1-іл-ацетату **3.128** протони метильної прописуються трьох протонним синглетом при 2.17 м.ч. Протони хіноїдного фрагмента прописуються однопротонними мультиплетами при 3.45-3.35м.ч. та 3.16-3.19м.ч.. Сигнал двох -CH₂ груп прописуються на спектрі двома ушириненими двопротонними дублетами при 2.87м.ч. та 2.62 м.ч.. Сигнали ароматичних протонів хіноїдного фрагменту прописуються характерною АМХ системою сигналів, а саме, однопротонним дублетом при 7.72 м.ч., однопротонним триплетом при 7.56 м.ч., та дублетом, що відповідає одному протону при 7.21 м.ч..

З метою віднесення виділених продуктів структурам відповідних регіоізомерів був проведений DFT розрахунок ^1H -ЯМР спектрів для обох регіоізомерів та порівняння з ^1H -ЯМР спектрами отриманими експериментально. Для розрахунків використано програмний пакет GAUSSIAN 09 та метод GIAO B3LYP/6-311+G(2d,p)//6-31G(d,p) у моделі розчинника РСМ (DMSO).

Встановлено, що основна відмінність у ^1H -ЯМР спектрах двох регіоізомерів полягала у положенні сигналів H^6 та H^8 відносно протона H^7 , що прописувався на спектрі триплетом. Даної відмінності у спектрах достатньо щоб зробити віднесення записаних спектрів виділених продуктів **Ф1** та **Ф2** до розрахованих структур можливих регіоізомерів циклоприєднання за C_2 (CA_C²) чи C_3 (CA_C³) атомом Карбону.

Розраховані та отримані експериментально ^1H -ЯМР спектральні дані сполук **3.128**, **3.129** наведені у таблиці 3.2.

Оцінка взаємного розташування сигналів H^6 , H^7 , H^8 ($\Delta\delta$, ppm, GIAO обчислена/знайдена) дозволило провести віднесення одержаних сполук структурам відповідних регіоізомерів циклоприєднання нуклеофільним центром дієну по C^2 (CA_C²) або C^3 (CA_C³) атома Карбону. Оцінку взаємного розташування сигналів досліджуваних протонів проводили за величиною зміни зсувів один відносно одного сигналів протонів бензоїльного фрагмента $\Delta\delta$, м.ч. продуктів **3.128**, **3.129**.

Таблиця 3.2

Розраховані та отримані експериментально ^1H -ЯМР спектральні дані сполук **3.128**, **3.129**

Номер протона	Хімічний зсув, м.ч.			
	GIAO ^1H -ЯМР		^1H -ЯМР в DMSO-d6	
	CA_C ³	CA_C ²	Форма 2	Форма 1
6	7.21	7.41	7.15 (d)	7.20 (d)
7	7.74	7.74	7.64 (t)	7.56 (t)
8	7.58	7.84	7.48 (d)	7.72 (d)

Розташування на ^1H -ЯМР спектрі продукту **3.129** (**Ф2**) сигналів протонів ароматичного кільця, що прописуються комбінацією t, H⁷; d, H⁸; d, H⁶ відповідає розрахованому ^1H -ЯМР спектру для регіоізомеру CA_C³. Для отриманого продукту **3.128** (**Ф1**) розташування сигналів протонів на ^1H -ЯМР спектрі d, H⁶; t, H⁷; d, H⁸ відповідає регіоізомеру CA_C² (таблиця 3.2)

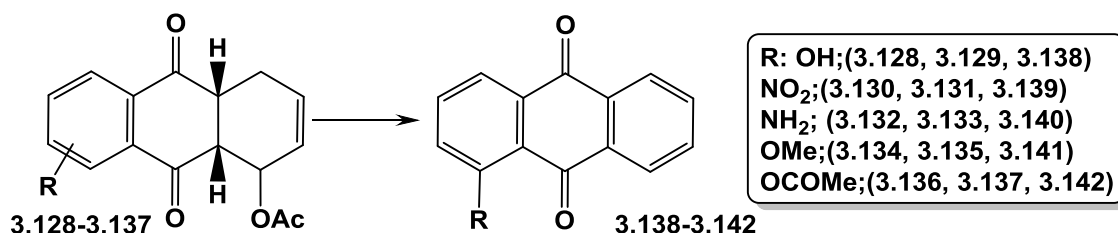
Таблиця 3.3

Порівняння значень $\Delta\delta$, м.ч., GIAO обчислена / знайдена
для продуктів **3.128**, **3.129**

Номер протона	$\Delta\delta$, м.ч., GIAO обчислена / знайдена			
	Форма 2		Форма 1	
	CA_C ³	CA_C ²	CA_C ³	CA_C ²
H ⁶ -H ⁷	0.53/0.51	0.33/0.51	0.53/0.36	0.33/0.36
H ⁷ -H ⁸	0.16/0.16	0.12/0.16	0.16/0.16	0.12/0.16
H ⁶ -H ⁸	0.37/0.33	0.43/0.33	0.37/0.52	0.43/0.52

Оцінка взаємного розташування сигналів H⁶, H⁷, H⁸ ($\Delta\delta$, ppm, GIAO обчислена/знайдена) дозволило провести віднесення одержаних сполук структурам відповідних регіоізомерів.

Схема 3.11



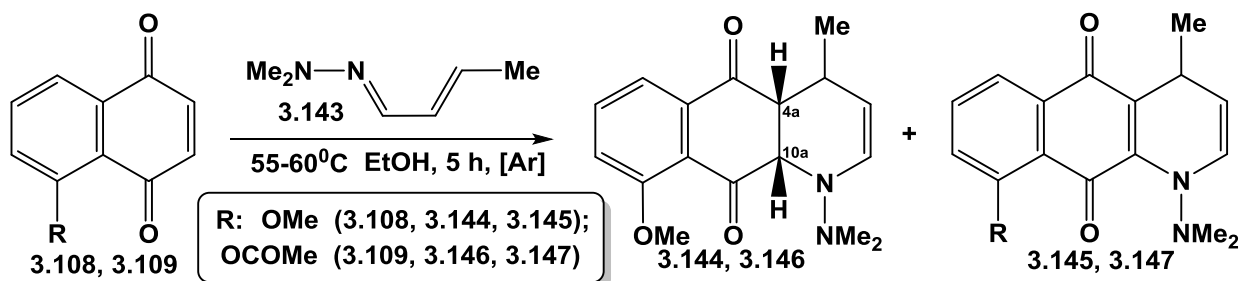
Антрахінони **3.138-3.142** отримані із виходом 89-94% окисненням оксидом мангану відповідних дигідроантрацендіонів **3.128-3.137**.

3.6. Взаємодія 5 заміщених нафталін-1,4-діононів з 2-(2-бутен-1-іліден)-1,1-диметилгідразином

Використання 5-ОН- **3.107**, 5-ОМе- **3.108**, 5-NH₂- **3.111**, 5-NO₂- **3.110**, 5-ацетокси- **3.109** нафталін-1,4-діононів, як карбоциклічних дієнофілів у регіоселективній реакції циклоприєднання Дільса-Альдера дозволяє поповнити базу нових гетероциклів.

Взаємодія 2-(2-бутен-1-іліден)-1,1-диметилгідразину **3.143** з 5-ОМе- **3.108** та 5-ацетокси- **3.109** нафталін-1,4-діононами проводили в етанолі за температури 55-60°C протягом 5 год в середовищі аргону. Реакційну суміш розділяли на колонці. В обох випадках реакції з переважуючою кількістю отримані регіоізмери **3.144**, **3.146** із виходами 53 % та 54 %. Сполуки **3.145**, **3.147**, що є продуктами елімінування двох атомів Гідрогену з положень 4а та 10а отримані з виходом 15% та 13%. Утворення сполук **3.145** і **3.147** запропонованої будови підтверджується відсутністю сигналів СН-груп при спектрах ¹Н-ЯМР [324, 371].

Схема 3.12

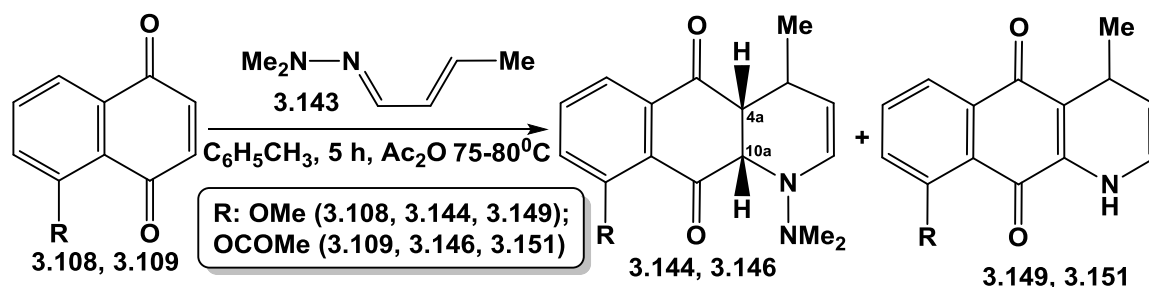


В спектрі ¹Н ЯМР 1-(диметиламіно)-9-метокси-4-метил-1,4,4а,10а-тетрагідробензо-[g]хінолін-5,10-діону **3.144** присутній шестипротонний синглет диметильної групи, що прописується при 2.59 м.ч. Протони 4а та 10а прописуються двома однопротонними мультиплетами при 3.40-3.32 м.ч. та 2.86-2.73 м.ч.. Утворення нової системи зв'язків підтверджується сигналами при 6.19 м.ч. $J=8.7$ Гц (однопротонний дублет) та сигналом триплета одного протону при 4.57 м.ч. $J=8.7$ Гц. У спектрі 1-(диметиламіно)-9-метокси-4-метил-1,4-дигідробензо[g]хінолін-5,10-діону **3.145** сигнали протонів 4а та 10а відсутні.

ІЧ-спектри сполук **3.144-3.147** характеризуються валентними коливаннями групи C=O в облпсті 1734-1664 cm^{-1} малоінтенсивними смугами коливань C=C-зв'язку при 1644-1468 cm^{-1} .

При проведені описаної вище взаємодії в інших умовах встановлено утворення нових гетероциклічних систем, що є результатом елімінування диметиламіно групи.

Схема 3.13



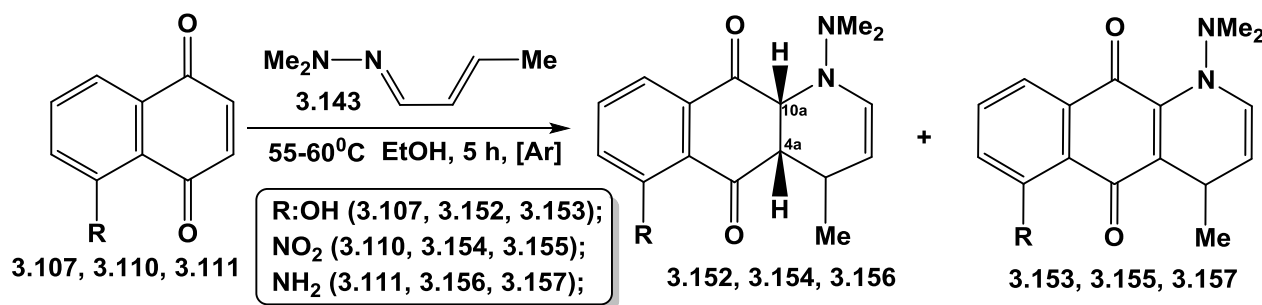
Взаємодію 5-ОМе- **3.108** та 5-ацетокси- **3.109** нафталін-1,4-діонів з 2-(2-бутен-1-іліден)-1,1-диметилгідрaziном **3.143** проводили в середовищі толуену за температури 75-80 $^\circ\text{C}$ з додаванням каталітичної кількості оцтового ангідриду. Аналіз реакційної суміші показав, що окрім утворення дигідробензохіноліндіонів **3.144, 3.146** з виходами 54% та 59%, утворюються сполуки **3.149** та **3.151**, вихід яких становив 24% та 19%.

В ^1H ЯМР спектрі 9-метокси-4-метил-1,4-дигідробензо[g]хінолін-5,10-діону **3.149** відсутні сигнали протонів 4a та 10a та відсутній шестипротонний синглет двох метильних груп, що свідчить про елімінування диметиламіну та двох атомів Гідрогену. На ІЧ-спектрах сполук **3.149, 3.151** присутні сигнали при 1734, 1690, 1668 cm^{-1} , що характеризують коливання C=O групи. Слабоінтенсивні смуги при 1644-1468 cm^{-1} коливань C=C-зв'язку. Також можна спостерігати смуги поглинання, що характеризують валентно-деформаційні коливання зв'язків C-N та NH при 1664-1584 cm^{-1} («амід-II»). Коливання NH-групи в області 3486-3152 cm^{-1}

Аналіз продуктів реакції показав, що взаємодія відбувається з утворенням регіоізомерів одного типу **3.144-3.151**.

Взаємодію нафталін-1,4-діононів **3.107**, **3.110**, **3.111** з 2-(2-бутен-1-іліден)-1,1-диметилгідрaziном **3.143** проводили за описаними вище методиками. В середовищі етанолу вдалось отримати регіоізомери **3.152**, **3.154**, **3.156** з виходами 54%, 52%, 55%, а також їх дегідрогенізовані продукти **3.153**, **3.155**, **3.157**, вихід яких складав 15%, 17%, 14% [324, 371].

Схема 3.14



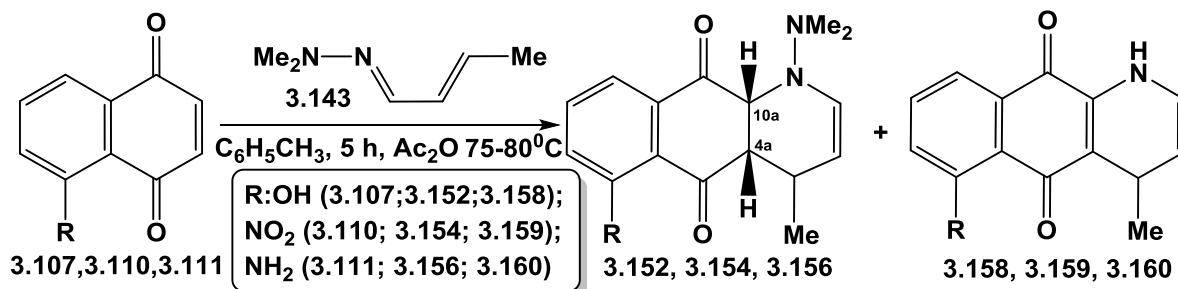
В спектрі ¹H ЯМР 6-аміно-1-(диметиламіно)-4-метил-1,4,4a,10a-тетрагідробензо[g]хінолін-5,10-діону **3.156** присутній шестипротонний синглет диметильної групи, що прописується при 2.60 м.ч. Протони 4a та 10a прописуються двома однопротонними мультиплетами при 3.22-3.12 м.ч. та 3.00-2.87 м.ч.. У спектрі 6-аміно-1-(диметиламіно)-4-метил-1,4-дигідробензо[g]хінолін-5,10-діон **3.157** сигнали протонів 4a та 10a відсутні.

Утворення водневого зв'язку у продуктах **3.156**, **3.157** фіксується наявністю в ІЧ-спектрі смуг поглинання в області 3300 та 3370 см⁻¹, що характерні для зв'язаних та вільних валентних коливань групи NH₂, та відсутністю смуг деформаційних коливань у ділянці 1530 см⁻¹ цієї групи. Смуга валентних коливань карбонільної групи хіноїдної системи зсувається в область високих частот і проявляється в спектрі сполук **3.156**, **3.157** при 1730 см⁻¹. У спектрах продуктів **3.152**, **3.155** присутні смуги при 3121-2850 см⁻¹, що характеризують коливання асоційованих ОН-груп, смуги при 1734-1710 см⁻¹ характеризують коливання СО-груп.

Взаємодію 5-ОН- **3.107**, 5-NO₂- **3.110**, 5-NH₂- **3.111** нафталін-1,4-діононів з 2-(2-бутен-1-іліден)-1,1-диметилгідрaziном **3.143** проводили в умовах аналогічних описаним вище. Основними продуктами реакції були сполуки **3.152**, **3.154**, **3.156** з

виходом 58%, 76% та 59%. У незначній кількості отримано продукти **3.158**, **3.159**, **3.160** утворені шляхом елімінування двох протонів та фрагменту диметиламіну з виходами 12%, 19% та 11% відповідно.

Схема 3.15



Відщеплення фрагмента диметиламіну підтверджується відсутністю у спектрі 1H ЯМР **3.159** шестипротонного синглету двох метальних груп в області 2.80-2.60 м.ч. В ІЧ-спектрах продуктів **3.158-3.160** смуги поглинання при 1664-1584 cm^{-1} («амід-II») характеризують валентно-деформаційні коливання зв'язків NH та C-N. Коливання NH-групи прописуються смугами поглинання в області 3486-3150 cm^{-1} .

Аналіз продуктів реакції дозволив встановити, що синтез протікає регіоспецифічно з утворенням виключно одного регіоізомеру. Виділено та встановлено будову продуктів нуклеоциклоприєднання **3.152**, **3.154**, **3.156**. Порівняння даних квантово-хімічних розрахунків дозволяє зробити припущення про більшу реакційну здатність та електрофільні властивості C^2 реакційного атома Карбону, що в загальному підтверджується експериментом [324, 371].

В спектрі 1H ЯМР продукту **3.158** присутній характерний однопротонний триплет метильної групи, яка зв'язана із метиновим фрагментом CH, протон якого резонує кватретом при 3.79-3.69 м.ч. даний фрагмент утворює характерні розщеплення, які можна віднести до A_3X спінової системи. В області слабого поля сигнал протону гідроксигрупи прописується синглетом при 11.82 м.ч. Сигнали ароматичних протонів хіноїдного фрагменту прописуються характерною AMX спіновою системою сигналів, а саме, одно протонним триплетом при 7.73

м.ч., дублетом, що відповідає одному протону при 7.65 м.ч. та дублетом одного протону при 7.19 м.ч., така картина сигналів відповідає структурі одержаного регіоізомеру.

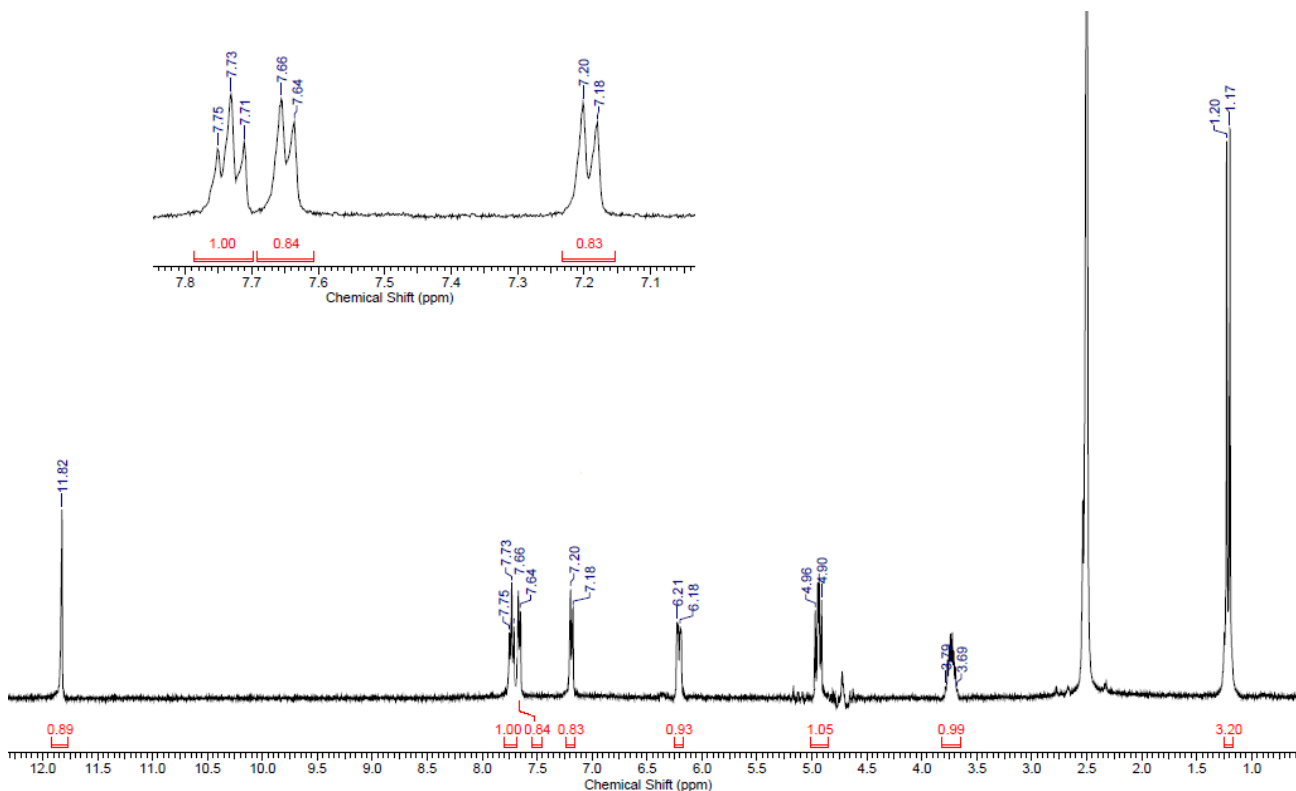


Рис.3.8. Спектр ^1H -ЯМР, DMSO-d_6 6-гідрокси-4-метил-1,4-дигідро-бензо[*g*]хінолін-5,10-діону **3.158 Ф1**

З метою віднесення виділених продуктів структурам відповідних регіоізомерів був проведений DFT розрахунок ^1H -ЯМР спектрів для обох регіоізомерів та порівняння з ^1H -ЯМР спектрами отриманими експериментально. Для розрахунків використано програмний пакет GAUSSIAN 09 та метод GIAOV3LYP/6-311+G(2d,p)//6-31G(d,p) у моделі розчинника PCM (DMSO).

Як і в описаному вище випадку, основна відмінність у спектрах ^1H -ЯМР двох регіоізомерів полягала у положенні протонів H^6 та H^8 відносно протона H^7 , що прописувався на спектрі триплетом.

Розраховані та отримані експериментально ^1H -ЯМР спектральні дані сполуки **3.158**

Номер протона	Хімічний зсув, м.ч.		
	GIAO ^1H -ЯМР		^1H -ЯМР в DMSO-d ₆
	CA_C ²	CA_C ³	
6	7.34	7.44	7.19 (d)
7	7.87	7.78	7.71 (t)
8	7.78	8.04	7.65 (d)

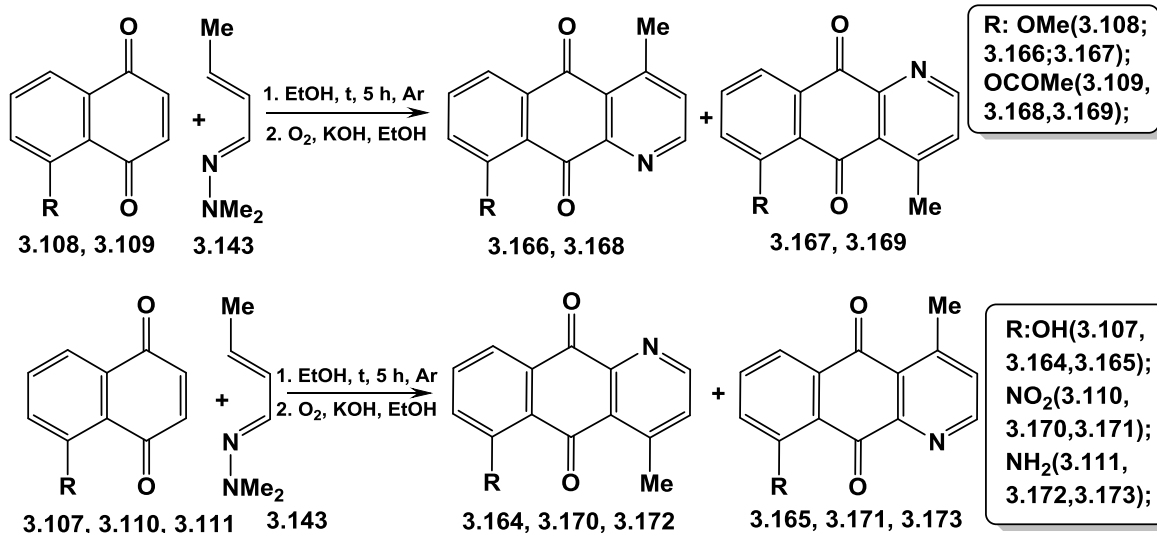
Оцінка взаємного розташування сигналів H^6 , H^7 , H^8 ($\Delta\delta$, *ppm*, GIAO обчислена/знайдена) продукту **3.158** дозволила провести віднесення одержаних сполук структурам відповідних регіоізомерів. Нозташування на ^1H -ЯМР спектрі сигналів протонів ароматичного кільця для сполуки **3.158** (**Ф1**) прописується на спектрі комбінацією сигналів t, H^7 ; d, H^8 ; d, H^6 відповідає регіоізомеру CA_C²

Таблиця 3.5

Значення $\Delta\delta$, м.ч., GIAO обчислена / знайдена для продукту **3.158**

Номер протона	$\Delta\delta$, м.ч.,	
	GIAO обчислена / знайдена	
	Форма 1	
	CA_C ²	CA_C ³
H^6 - H^7	0.53/0.52	0.34/0.52
H^7 - H^8	0.11/0.06	0.26/0.06
H^6 - H^8	0.44/0.46	0.60/0.46

Реакцію окислення продуктів взаємодії **3.107-3.111** з 2-(2-бутен-1-ілден)-1,1-диметилгідрaziном **3.143**, проводили в лужному етанолі пропускаючи кисень повітря протягом 24 год. Одержано сполуки **3.164**, **3.166**, **3.168**, **3.170**, **3.172** з виходами 59-71% та **3.165**, **3.167**, **3.169**, **3.171**, **3.173** з виходами 11-18%, які за структурою є піридиновмісними нафталін-1,4-діонами.



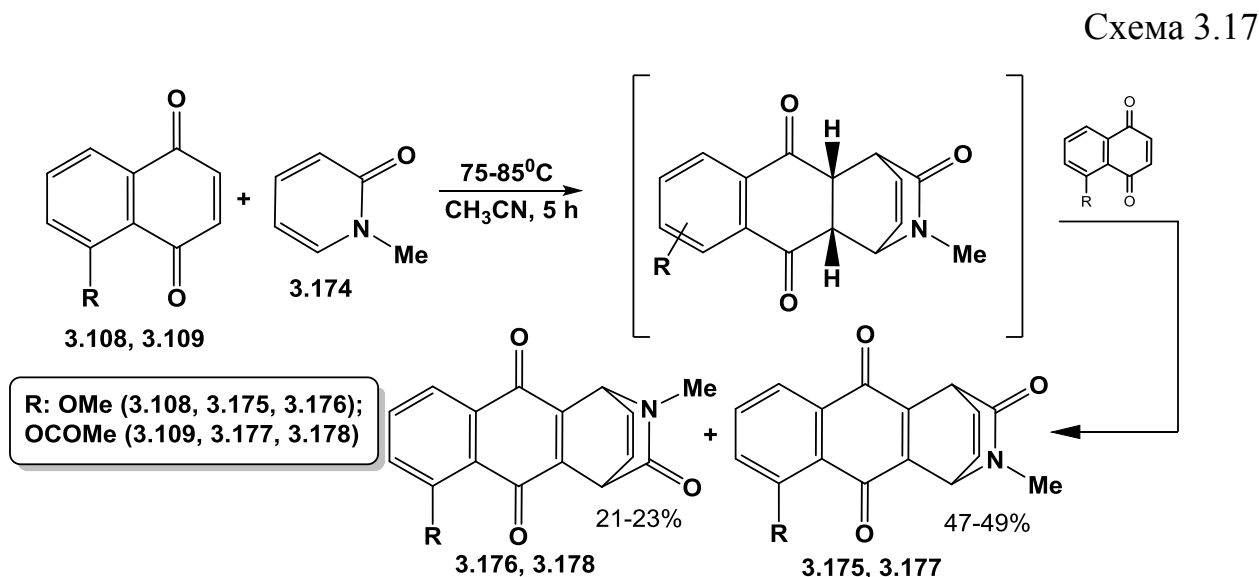
Будова отриманих продуктів підтверджена результатами ЯМР спектроскопії. Так, на ¹H-ЯМР спектрі продукту **3.172** сигнали протонів піридинового кільця прописуються двома однопротонними дублетами при 8.83 м.ч. $J=4.9$ Гц та 7.55 м.ч. $J=4.9$ Гц відповідно. Сигнали ароматичних протонів резонують однопротонним дублетом дублетів 7.81 м.ч. $J=7.6, 1.6$ Гц, триплетом одного протона 7.73 м.ч. $J=7,8$ Гц та дублетом дублетів при 6.81 м.ч. $J=7.8, 1,6$ Гц, що відповідають інтегральній інтенсивності одного протона. Протони аміногрупи прописуються широким синглетом при 7.67 м.ч., що можпояснюється утворенням водневого зв'язку. Водневий зв'язок проявляється в ІЧ-спектрі сполук **3.172, 3.173** двома смугами поглинання в області 3290 та 3370 cm^{-1} , що характеризують валентні коливання зв'язаних та вільних NH-груп. ІЧ-спектри продуктів **3.164, 3.165** характеризуються коливаннями при 3120-2855 cm^{-1} та 2997-2510 cm^{-1} асоційованих OH-груп, смугами при 1733-1665 cm^{-1} , що відповідають валентним коливанням СО-групи та (ОН...O)-фрагмента смугами при 995-955 cm^{-1} . В спектрі також присутні смуги поглинання у ділянці 1570-1630 cm^{-1} , що характерні піридиновому кільцю та С=C-зв'язку при 1643-1468 cm^{-1} .

Продукти **3.170**, **3.171** характеризуються на ІЧ-спектрах смугами симетричних та асиметричних валентних коливаннями при $1532\text{-}1506\text{ см}^{-1}$, $1354\text{-}1308\text{ см}^{-1}$ групи -NO_2 .

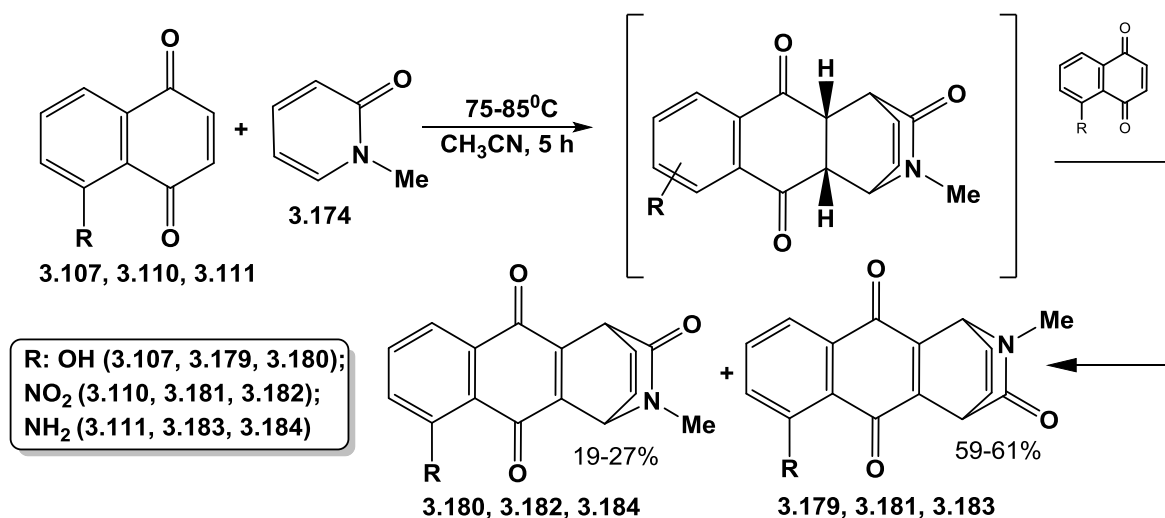
3.7. Дослідження взаємодії 5-R-нафталін-1,4-діононів із 1-метил-1*H*-піридин-2-оном.

Нові гетероциклічні нафталін-1,4-діонони одержані реакцією [4+2]-циклоприєднання з 1-метил-1*H*-піридин-2-оном у ролі дієну.

Встановлено, що взаємодія 5-ОМе- **3.108** та 5-ацетокси- **3.109** нафталін-1,4-діононів з 1-метил-1*H*-піридин-2-оном **3.174** в середовищі ацетонітрилу відбувалася з утворенням суміші регіоізомерів, серед яких основними продуктами були **3.175**, **3.177** вихід 47-49% та **3.176**, **3.178** вихід 21-23% [324].



В результаті реакції нафталін-1,4-діононів **3.107**, **3.110**, **3.111** з 1-метил-1*H*-піридин-2-оном **3.174** отримано регіоізомери **3.179**, **3.181**, **3.183** з виходами 59-61% та **3.180**, **3.182**, **3.184** та 19-27%, які були розділені методом препаративної ТШХ.



З метою віднесення виділених продуктів структурам відповідних регіоізомерів був проведений DFT розрахунок ¹H-ЯМР спектрів для обох регіоізомерів та порівняння з ¹H-ЯМР спектрами отриманими експериментально. Для розрахунків використано програмний пакет GAUSSIAN 09 та метод GIAOV3LYP/6-311+G(2d,p)//6-31G(d,p) у моделі розчинника PCM (DMSO).

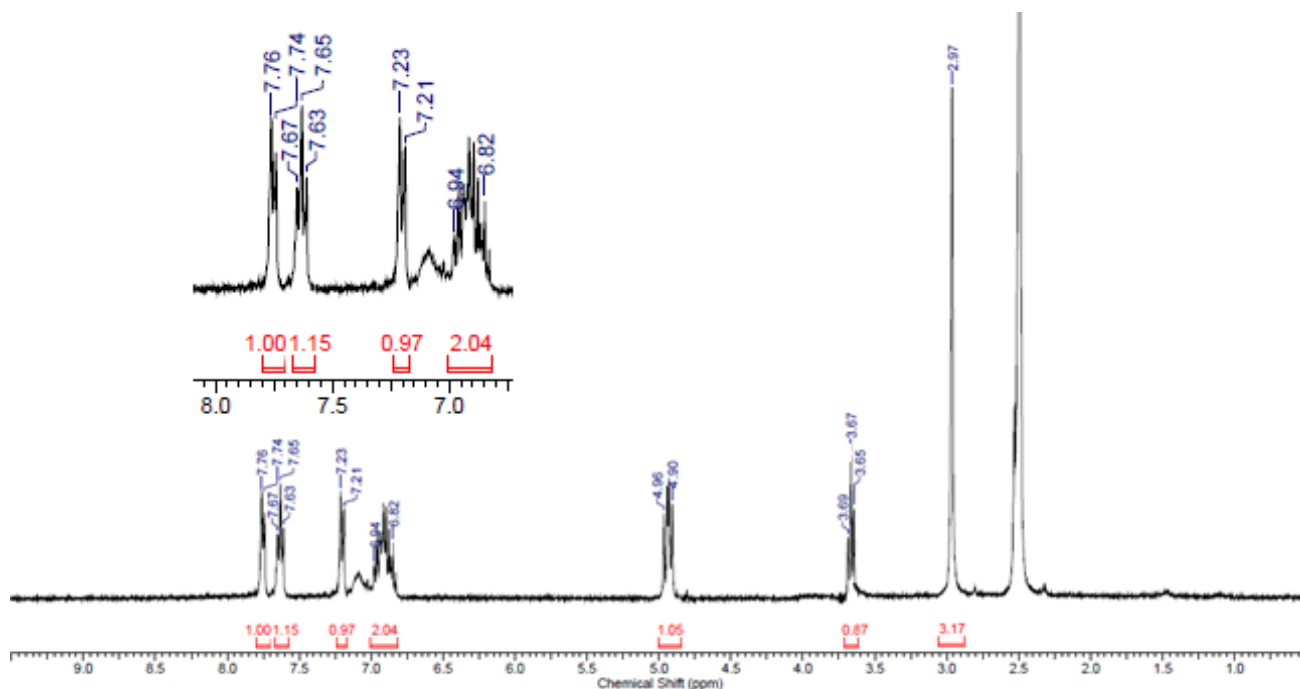


Рис.3.9. Спектр ¹H-ЯМР, DMSO-d₆ 8-гідрокси-12-метил-1,4-дигідро-1,4-(епімінометано)антрацен-9,10,11-триону **3.180 Ф2**

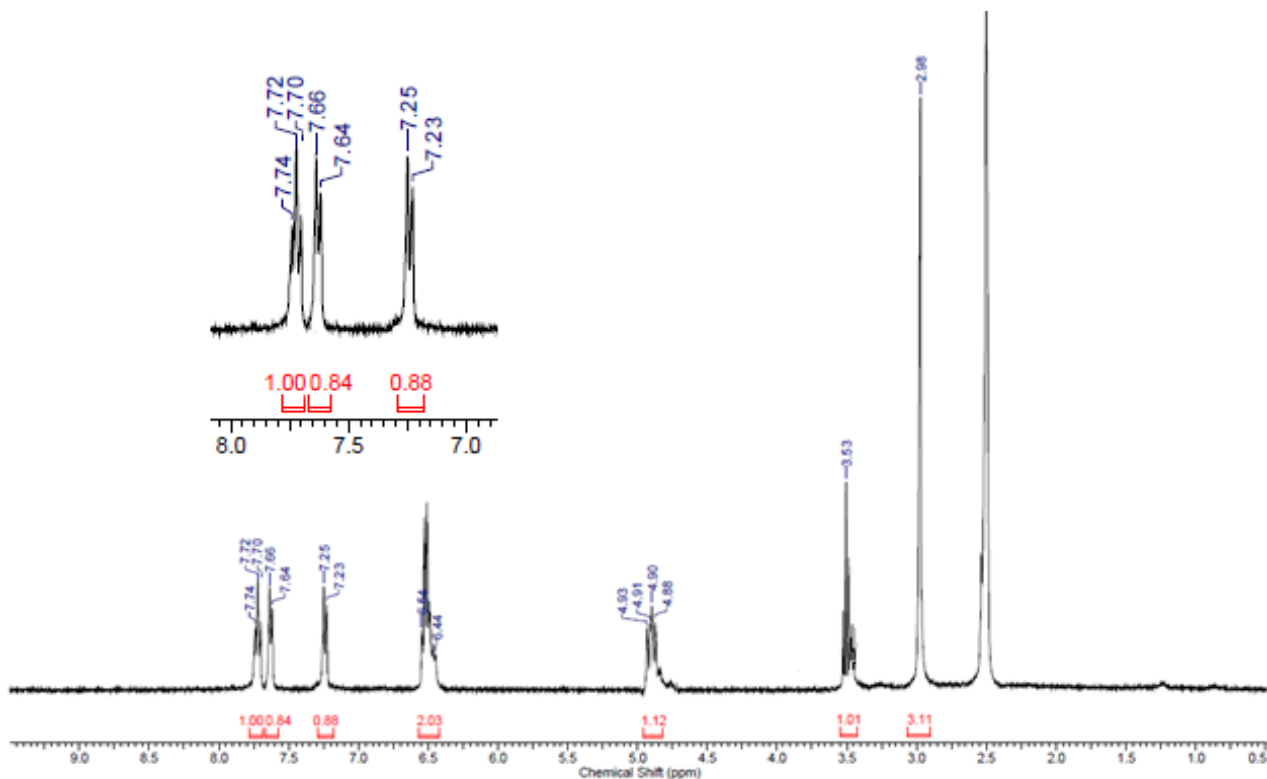


Рис.3.10. Спектр ^1H -ЯМР, DMSO-d_6 5-гідрокси-12-метил-1,4-дигідро-1,4-(епімінометано)антрацен-9,10,11-триону **3.179 Ф1**

Таблиця 3.6

Розраховані та отримані експериментально ^1H -ЯМР
спектральні дані сполук **3.179, 3.180**

Номер протона	Хімічний зсув, м.ч.			
	GIAO ^1H -ЯМР		^1H -ЯМР в DMSO-d_6	
	CA_C ²	CA_C ³	Форма 1	Форма 2
6	7.31	7.39	7.23 (d)	7.22 (d)
7	7.82	7.78	7.72 (t)	7.65 (t)
8	7.71	7.90	7.65 (d)	7.75 (d)

Оцінка взаємного розташування сигналів H^6 , H^7 , H^8 ($\Delta\delta$, *ppm*, GIAO обчислена/знайдена) дозволила провести віднесення одержаних сполук структурам відповідних регіоізомерів **3.179, 3.180**. Порівняння значень розрахованих та експериментальних спектральних даних ^1H -ЯМР для **3.179, 3.180** наведені в табл. 3.6.

Значення $\Delta\delta$, м.ч., GIAO обчислена / знайдена

для продуктів **3.179**, **3.180**

Номер протона	$\Delta\delta$, м.ч., GIAO обчислена / знайдена			
	Форма 1		Форма 2	
	CA_C ²	CA_C ³	CA_C ²	CA_C ³
H ⁶ -H ⁷	0.51/0.49	0.39/0.49	0.51/0.43	0.39/0.43
H ⁷ -H ⁸	0.11/0.07	0.12/0.07	0.11/0.10	0.12/0.10
H ⁶ -H ⁸	0.40/0.42	0.51/0.42	0.40/0.53	0.51/0.53

Відмінність у ¹H-ЯМР спектрах двох регіоізомерів **3.179**, **3.180** полягала у положенні протонів H⁶ та H⁸ відносно протона H⁷, що прописувався на спектрі триплетом. Даної відмінності у спектрах достатньо щоб зробити віднесення записаних спектрів виділених продуктів **Ф1**(59%) та **Ф2** (19%) до розрахованих структур можливих регіоізомерів циклоприєднання нуклеофільним центром дієну по C²(CA_C²) чи C³(CA_C³) атома Карбону.

Розташування на ¹H-ЯМР спектрі продукту **3.180** (**Ф2**) сигналів протонів ароматичного кільця, що прописуються комбінацією t, H⁷; d, H⁸; d, H⁶ відповідає розрахованому ¹H-ЯМР спектру для регіоізомеру CA_C². Для продукту **3.179** (**Ф1**) розташування сигналів протонів на ¹H-ЯМР спектрі d, H⁶; t, H⁷; d, H⁸ відповідає регіоізомеру CA_C³

Експериментально встановлена залежність регіоселективного перебігу цтклоприєднання від природи замісника у п'ятому положенні узгоджується з літературними даними та результатами, отриманими розрахунковим методом [144].

3.8. DFT-Дослідження біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазену та полярних реакцій циклоприєднання Дільса-Альдера з його участю

1,3,5-Триазин є зручним прекурсором, що дозволяє об'єднати у одній молекулі різноманітні фрагменти та модифікувати властивості сполук.

Синтезовані триазиновмісніполуки використовуються при лікуванні серцево-судинних, нейропсихіатричних хвороб, діабету, злоякісних утворень та ін. [383-402]. Завдяки електронодефіцитним властивостям триазинового ядра атоми Хлору 2,4,6-трихлоро-1,3,5-триазину легко заміщуються. Ступінчастість заміщення атомів Хлору легко контролюється температурними умовами та природою нуклеофілу [372-382]. Дієни та дієнофіли що містять у своїй будові спряжену з триазиновим ядром систему кратних зв'язків, є високоактивними, реагентами у реакціях циклоприєднання. Найближчий аналог біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазену - азодикарбоновий естер (DEAD) широко використовується в органічній хімії [403-407] та дуже добре досліджена. В свою чергу дослідження перетворень за участю біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазену обмежувались реакцією циклоприєднання Дільса-Альдера з найпростішими дієнами [408]. У зв'язку з цим дослідження реакцій біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазену з більш складними спряженими системами є актуальною задачею.

Так само як і DEAD, біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазен є сильним дегідрогенуючим агентом та дієнофілом, оскільки має високо розташовану вакантну зв'язуючу орбіталь. Його граничні орбіталі (-0,289 Ha / -0,145 Ha) в цілому подібні до DEAD (-0,262 Ha / -0,094 Ha), хоча більш делокалізовані на ядра 1,3,5-триазину. Це проявляється у активній взаємодії з рядом 1,3-дієнів, так і з субстратами, здатними дегідрогенуватись, а також у ролі дієну в обернених реакціях Дільса-Альдера. Додатковим фактором активації азозв'язку є його напруженість - на відміну від плоского азобензолу біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазен має значне відхилення від планарності - двохгранний кут між ядром триазину та азозв'язком по результатам DFT розрахунків складає 40,5°. Це пояснюється стеричними перешкодами через великий об'єм неподілених електронних пар нітрогенів азозв'язку та циклів.

Для кількісної оцінки реакційної здатності реагентів були розраховані їх глобальні індекси реакційності - глобальна електрофільність ω що є функцією електронегативності і хімічної жорсткості, та нуклеофільність N .

Відповідно до класифікації запропонованої Домінго та ін. [359,360] (електрофіли: $\omega > 1.50$ eV - сильні, $1.50 > \omega > 0.80$ eV - середні, $\omega < 0.80$ eV - слабкі; нуклеофіли: $N > 3.00$ eV - сильні, $3.00 > N > 2.00$ eV - середні, $N < 2.00$ eV - слабкі) [343,344], біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазен можна розглядати як дуже сильний електрофіл і дуже слабкий нуклеофіл. По рівню електрофільності біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазен значно перевищує бета-нітростирен, малеїновий ангідрид та азодикарбоновий естер і наближається до таких активних речовин як 4-нітробензодифуроксан (див. Табл. 3.8), для якого описаний цвіттерійонний механізм циклоприєднання.

Таблиця 3.8

Глобальні індекси реакційної здатності сильних електрофілів

Сполука	HOMO, eV	LUMO, eV	ω , eV	N , eV
тетраціаноетилен	-8,95	-4,74	5,55	0
біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазен	-7,87	-3,95	4,45	1,09
сим-тетразин	-6,94	-3,23	3,48	2,01
МАНГ	-8,22	-3,08	3,11	0,74
нітроетилен	-8,20	-2,67	2,67	0,75
DEAD	-7,13	-2,56	2,57	1,82
1,4-нафтохфнон			1,38	1,53

3.9. Дослідження реакційної здатності біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазену з розчинниками

Вплив розчинника на проходження реакцій циклоприєднання Дільса-Альдера був широко досліджений. У ряді робіт описано залежність перебігу реакції від природи реагентів і полярності реакції [409-411,414]. Полярністю

називають міру перенесення заряду між реагентами у перехідному стані реакції, вона дуже добре корелює з різницею електрофільності реагентів та з асиметрією перехідного стану [412].

Реакції циклоприєднання Дільса-Альдера протягом багатьох років вивчалися групою Домінго з використанням методів теорії функціоналу густини (DFT) [412,413], ними була знайдена дуже хороша кореляція ($R^2=0,99$) між переносом заряду у перехідному стані на B3LYP/6-31G(d) рівні та експериментальною константою швидкості реакції [12]. Відносно переносу заряду реакції можна класифікувати як:

1) Нормальні (синхронні) - реакції з незначним переносом заряду, у яких утворення обох зв'язків відбувається одночасно.

2) Полярні (з переносом заряду $< 0,15 e$). До них відносяться асинхронні (one-step two-stage) реакції з асиметричним перехідним станом, та їх крайній випадок - двостадійні (stepwise) реакції, що проходять через утворення цвіттеріонного або бірадикального інтермедіату та можуть бути неузгодженими. Такі реакції проходять регіоселективно, селективність визначається розташуванням реагентів у перехідному стані, яке забезпечує найкращий обмін зарядом.

3) Іонні реакції, один з реагентів яких є катіоном, або дуже рідко, аніоном, та проходять зі значним переносом заряду.

Найвагоміший вплив на нормальні реакції циклоприєднання Дільса-Альдера мають електроноакцепторні розчинники, вони збільшують швидкість, регіо- та стерео селективність реакцій та вихід продуктів [411]. Цей вплив має той самий механізм, що і каталіз кислотами Люїса і зумовлений пониженням НВМО дієнофілу і зменшенням різниці її енергії з ВЗМО дієну. Електронодонорні ефекти розчинника в цілому не мають великого впливу на перебіг реакції, однак розчинники з сильним донорним ефектом можуть зменшити вихід деяких реакцій.

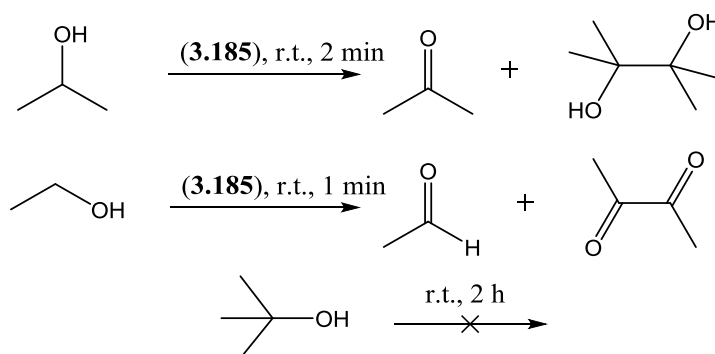
Зі збільшенням полярності реакції циклоприєднання Дільса-Альдера значно зростає вплив дипольності розчинника. Зі зростанням полярності розчинника

асиметрія перехідного стану таких реакцій зростає, а їх бар'єр активації знижується [409]. Окремо від цього можна виділити вплив води, що значно прискорює ряд циклоприсєднань, але не впливає на регіо- і стерео селективність і зумовлений гідрофобним «стисканням» молекул реагентів [414].

Вибір розчинника для роботи з біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазеном виявився сильно обмеженим його розчинністю та високою реакційною здатністю. Він нерозчинний у аліфатичних розчинниках та тетрахлорметані, миттєво реагує з ДМФА, ДМСО, первинними та вторинними спиртами, на світлі реагує з тетрагідрофураном, діоксаном та іншими етерами, повільно реагує з третинними спиртами, оцтовою кислотою, дуже повільно руйнується в ацетонітрилі.

Абсолютно інертними при кімнатній температурі розчинниками виявились ароматичні - бензол і толуен, та хлоровані аліфатичні розчинники - дихлорметан, дихлоретан, хлороформ та ін. У цих розчинниках розчинність сполуки виявилась приблизно однаковою - біля 5%, а розчини достатньо стабільними для проведення реакцій.

Схема 3.19

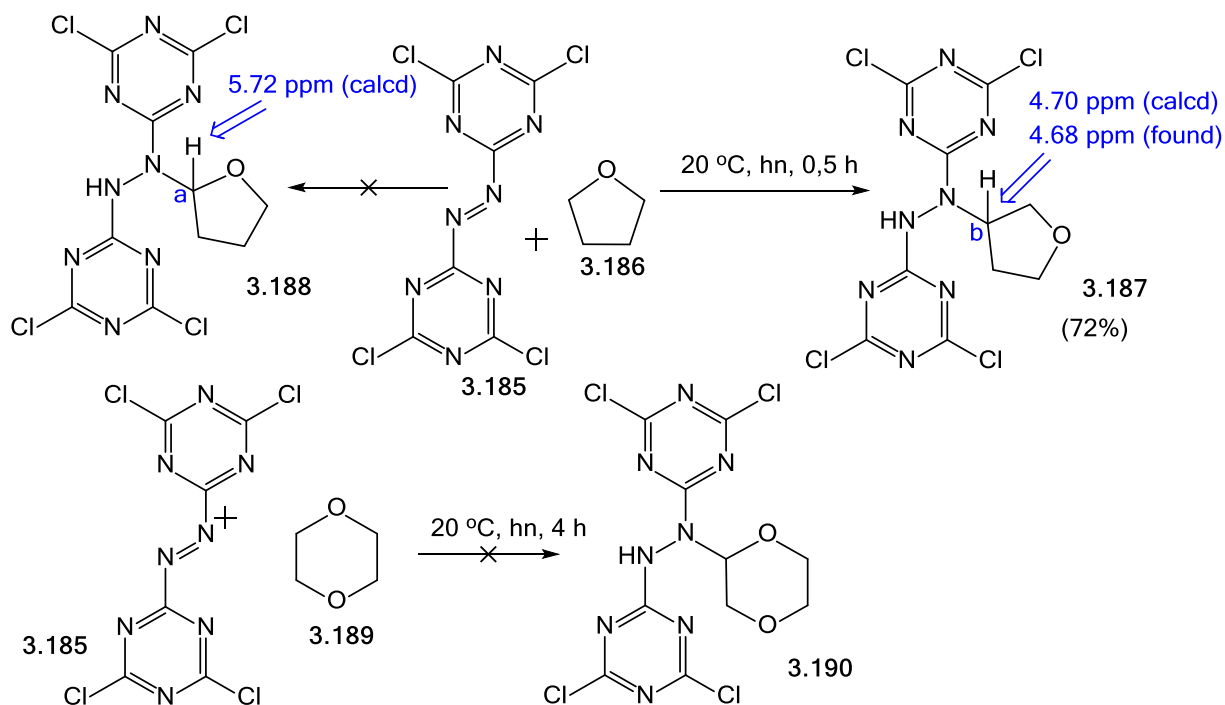


Реакція з діоксаном та тетрагідрофураном досліджувалась нами більш детально. Ці етери виявили зовсім різну активність щодо фотоіндукованого СН-присєднання біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазену.

Розчин біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазену в тетрагідрофурані знебарвлювався за півгодини при опроміненні дуговою ртутною лампою ДРШ-250 навіть при використанні світлофільтра УФ-1,4х (пропускання $\sim >400$ нм), то

діоксановий розчин не змінює свого забарвлення при опроміненні колби без фільтра (пропускання стінки $\sim >320$ нм). При аналізі ^1H -ЯМР -спектру продукту реакції з тетрагідрофураном виявилось що він практично повністю складається з β -ізомеру, а α -ізомер не був зареєстрований зовсім.

Схема 3.20



Це підтверджується положенням триpletу СН на 4,68 м.ч. (прогнозоване для α -СН 5,60 м.ч., для β -СН 4,70 м.ч.). З цього можна зробити висновок, що α -положення етерів є стійким до фотоіндукованої атаки біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазеном, а діоксан є достатньо стабільним розчинником для роботи з біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазеном.

3.10. Експериментальні та DFT-дослідження реакції циклоприсєднання Дільса-Альдера біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазену з лінійними карбодієнами

Дієнофіли, що містять ядро симетричного триазину, представляють великий інтерес, оскільки 1,3,5 триазиновий фрагмент є цікавою звязуючою ланкою, що дозволяє комбінувати різні фрагменти в одній молекулі та модифікувати

властивості продуктів. Біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазен **3.185** був описаний як дуже активний азодієнофіл, здатний швидко реагувати з 1,3 дієнами навіть при кімнатній температурі [408]. Тим не менше, вплив умов проведення реакції та реакційної здатності продуктів не наведений у літературі, так як реакція не вивчалася методами комп'ютерної хімії.

В цьому розділі описано синтез нових піридазинів, що містять 1,3,5-триазинові фрагменти за реакцією Дільса-Альдера, дослідження механізму реакції та структури продуктів за допомогою обчислювальних методів.

Першзавсе для початку нашої роботи був проведений аналіз реакцій з використанням глобальних та локальних індексів реакційності, обчислених за енергією електронів граничних молекулярних орбіталей, головним чином, глобальної електрофільності ω та ΔN_{\max} , розрахованих за електронним хімічним потенціалом (μ) та хімічною жорсткістю (η) визначається в значеннях енергії одного електрона граничних молекулярних орбіталей НОМО та LUMO [359,360].

Таблиця 3.9

Глобальні індекси реакційної здатності реагентів

Сполука	μ , (eV)	η , (eV)	ω , (eV)	ΔN_{\max}
біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]- триазин-2-іл)-діазен	-5.91	3.92	4.45	1.51
2,3-диметилбута-1,3-дієн	-3.13	6.03	0.81	0.52
2-метилбута-1,3-дієн	-3.32	5.74	0.96	0.58
1-ацетокси-1,3-бутадієн	-3.49	5.13	1.18	0.68

Висока активність біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазенів **3.185** пояснюється сильною електрофільною природою азозв'язку за рахунок електронодифіцитного впливу заміників дихлортриазину. Його глобальна електрофільність $\omega = 4,45$ eV робить його одним з найактивніших дієнофілів у реакції циклоприєднання Дільса-Альдера та є вищою ніж діетилазодикарбоксилат (DEAD) (2,57 eV), ніж деякі комплекси кислот Льюїса, тобто нітроетилен / BH_3

комплекс (4,33 еВ) [359,360,361]. Для прогнозування шляху проходження реакції можна здійснити шляхом порівняння глобальних індексів електрофільності реагентів, показаних у таблиці 3.9, що показують полярний або цвітейонний механізм циклоприєднання.

Також були визначені локальні індекси реакційної здатності Фукуї реагуючих атомів.

Таблиця 3.10

Індекси реакційної здатності Фукуї реагуючих атомів

Сполука	atom	f^-_{Ak}	f^+_{Ak}
біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]- триазин-2-іл)-діазен	N ¹ /N ²	0.39	0.26
2,3-диметилбута-1,3-дієн	C ¹ /C ⁴	0.32	0.29
2-метилбута-1,3-дієн	C ₁	0.38	0.33
	C ⁴	0.27	0.29
1-ацетокси-1,3-бутадієн	C ₁	0.25	0.24
	C ⁴	0.29	0.22

При скануванні координат реакцій у перехідному стані встановлено велику асиметрію перехідного стану, навіть у випадку симетрії обох вихідних реагентів біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазен **3.185** та 2,3-диметилбута-1,3-дієн **3.103**.

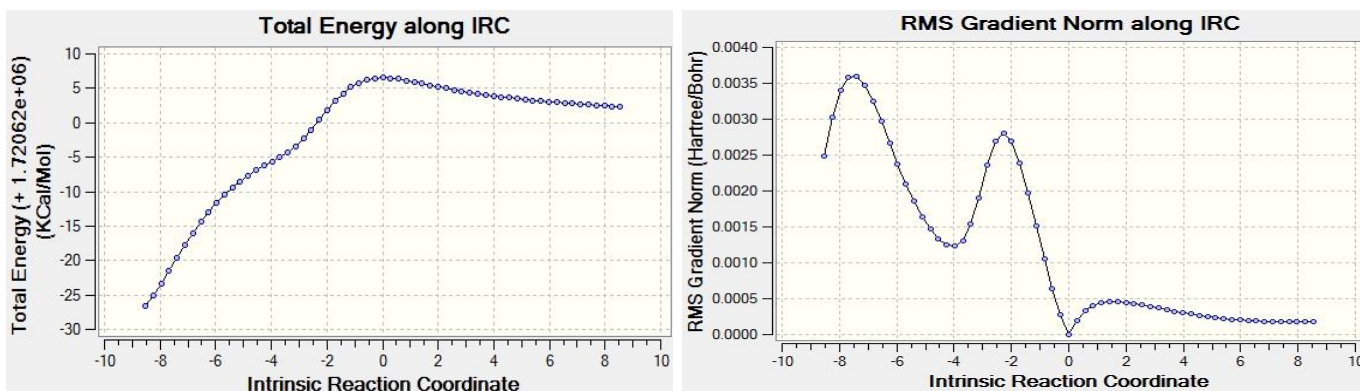


Рис. 3.11. Координата шляху реакції реакції біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазену з 2,3-диметилбута-1,3-дієном.

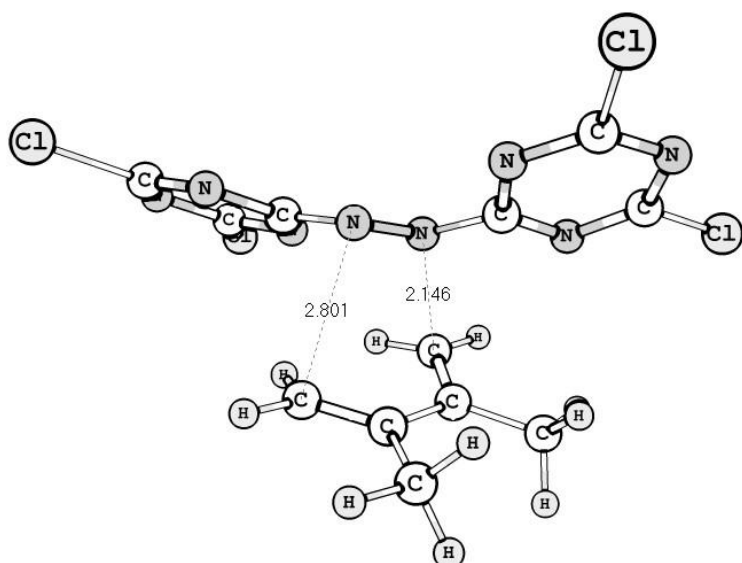


Рис.3.12. M06-2X/6-31G(d,p) геометрія перехідного стану реакції біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазену з 2,3-диметилбута-1,3-дієном **3.191**

Розрахункові довжини зв'язків у перехідному стані, енергії активації Гіббса реакцій наведені в таблиці 3.11. Проте у всіх випадках не було знайдено проміжних продуктів на шляхах IRC, тому це циклоприєднання може бути класифіковане, як асинхронна, узгоджена реакція циклоприєднання Дільса-Альдера з високополярним перехідним станом. Судити про можливий перебіг реакції через проміжний цвіттер-іон не є доречним оскільки на шляху реакції був знайдений лише один перехідний стан, що свідчить про відсутність стабільних інтермедіатів цвіттер-йонного типу[415].

Таблиця 3.11

Значення довжин зв'язків та термодинамічні параметри реагентів

Сполука	$N^1 - C^1$	$N^2 - C^4$	ΔG^\ddagger	ΔG_{rxn}
2,3-диметилбута-1,3-дієн	2.15	2.83	14.3	-44.2
2-метилбута-1,3-дієн	2.13	2.75	16.4	-40.7
(<i>E</i>)-1-ацетокси-1,3-бутадієн	2.65	2.20	21.0	-33.8
(<i>Z</i>)-1-ацетокси-1,3-бутадієн	2.58	2.24	24.5	-21.2*

*нестабільний конформер, переходить до стабільного конформеру (*E*)

Як видно з табл. 3.9 і 3.11, підвищення асиметрії перехідного стану та зменшення бар'єру активації відбувається з збільшенням відмінностей електрофільності реагентів - від 1-ацетоксибута-1,3-дієну **3.127** до 2,3-

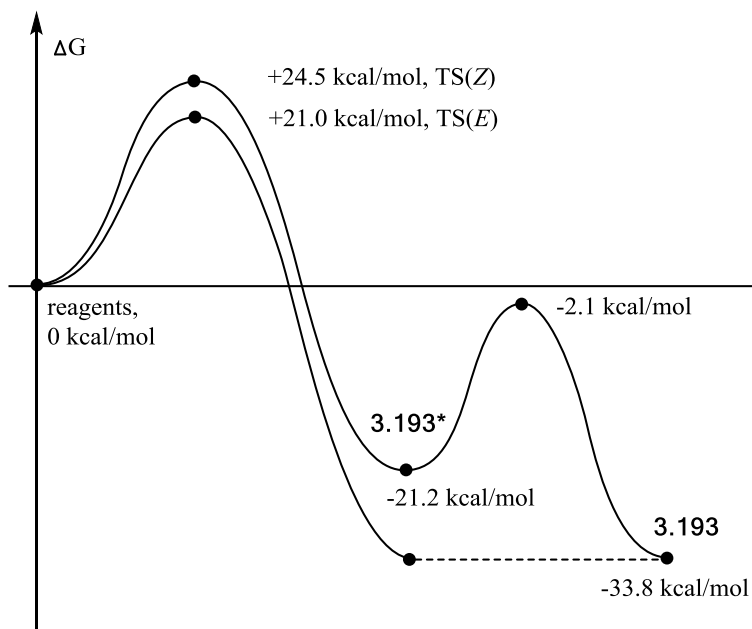


Рис.3.16. M06-2X/6-31G(d,p) розраховані енергетичні профілі реакції 1-ацетоксибута-1,3-дієну **3.127** та біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазену **3.185**

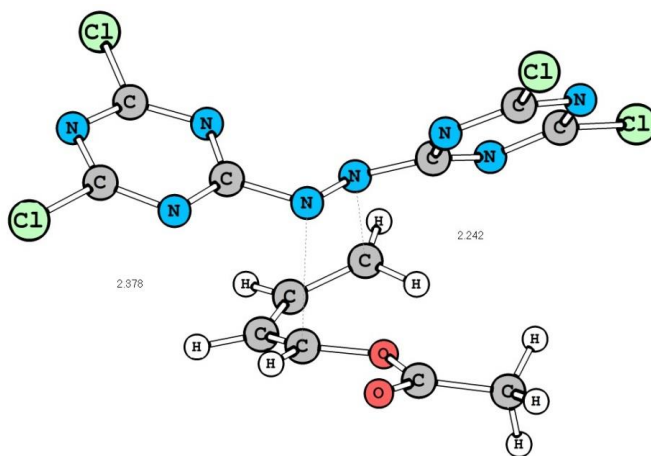


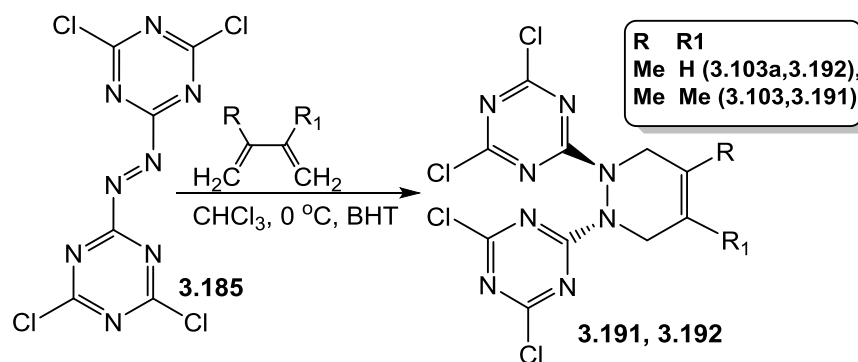
Рис.3.17. DFT-моделювана геометрія перехідного стану TS(Z)

На підставі дослідженого механізму для збільшення швидкості і виходу продуктів реакції взаємодію вирішено проводити у розчинниках, що стабілізують полярний перехідний стан. Перенесення заряду у перехідному стані, розраховане на B3LYP/6-31G(d) рівні для 2,3-диметилбута-1,3-дієну становить 0,38 e, однак, не дивлячись на велику його полярність, досліджуване циклоприсєднання проходить в одну стадію, що показано на схемі 3.21[415].

Висока реакційна здатність біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазену **3.185** робить неможливим використання більшості полярних розчинників. Ми вивчали його стійкість і час реакції ДА у великій кількості різних розчинників і, незважаючи на те, що біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазен здатен розкладатись у хлороформі протягом 24 годин, цей розчинник виявився найбільш оптимальним, оскільки швидкість реакції ДА на кілька порядків перевищує розпад вихідних речовин та продуктів. Виявлено, що наявність інгібітора радикальних реакцій у реакційній масі є важливою, оскільки, при його відсутності полімеризації не вдалось уникнути навіть використовуючи великий надлишок азосполуки[415].

Продукти з 2,3-диметилбута-1,3-дієном **3.103** та 2-метилбута-1,3-дієном **3.103a** отримували з високими виходами. Реакцію проводили при 0°C в хлороформі за присутності дибутилгідрокситолуєну протягом 15 хвилин. Після закінчення реакції, що видно по зникненню багряно-червоного забарвлення **3.185**, реакційну суміш фільтрували від побічних продуктів, нерозчинних у хлороформі, розчинник відганяли під вакуумом. Одержаний осад розчиняли у невеликій кількості ацетону та переосаджували гексаном, фільтрували та сушили у вакуумі[415].

Схема 3.22



Так, в спектрі ¹H-ЯМР продукту реакції **3.191** чітко видно два дублети протонів двох метиленових груп при 3.95 та 4,83 м.ч. відповідно, що прописуються характерною АВ спіновою системою.

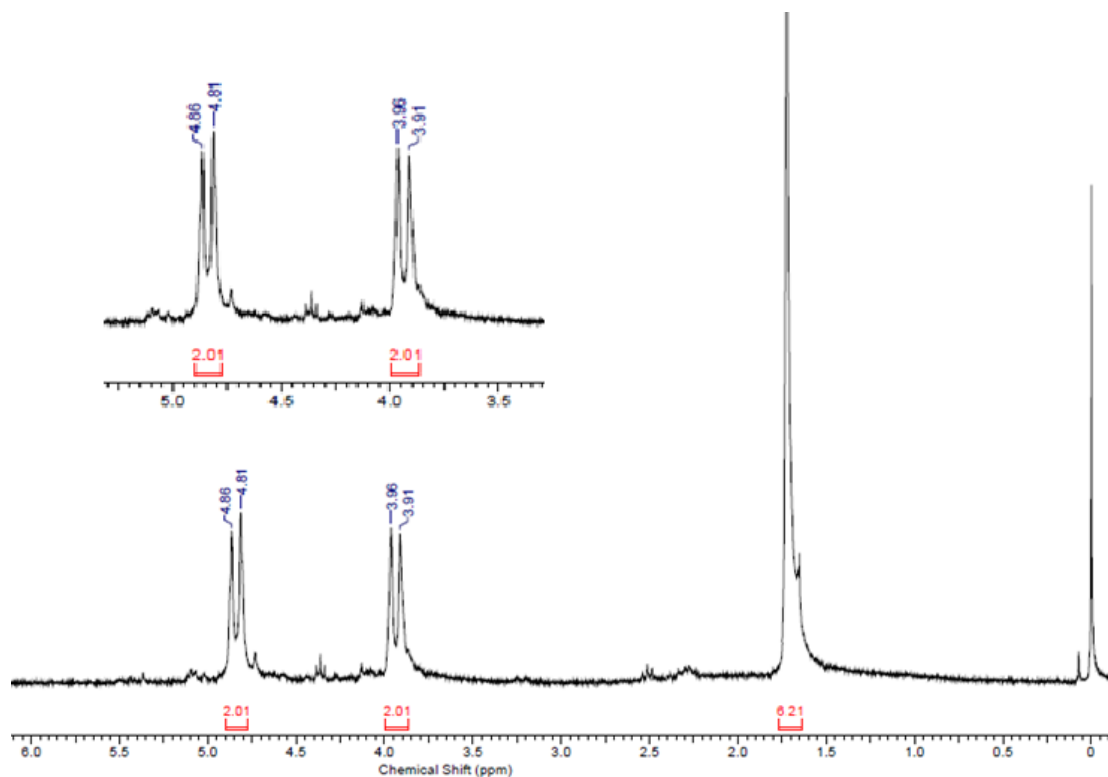
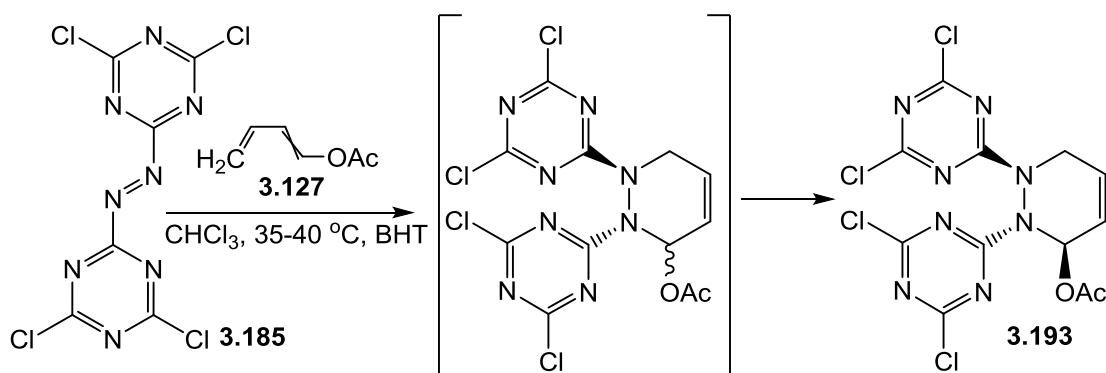


Рис.3.13. Спектр ^1H -ЯМР, CDCl_3 , 6,6'-(4,5-диметилпіридазин-1,2(3Н,6Н)-диіл)-біс-(2,4-дихлоро-1,3,5-триазину) **3.191**

Реакція з 1-ацетоксибута-1,3-дієном **3.127** проводили в умовах термодинамічного контролю при $35\text{-}40^\circ\text{C}$, встановлено, що обидва ізомери вичерпувалися у ході реакції з утворенням одного циклічного продукту **3.193**.

Схема 3.23



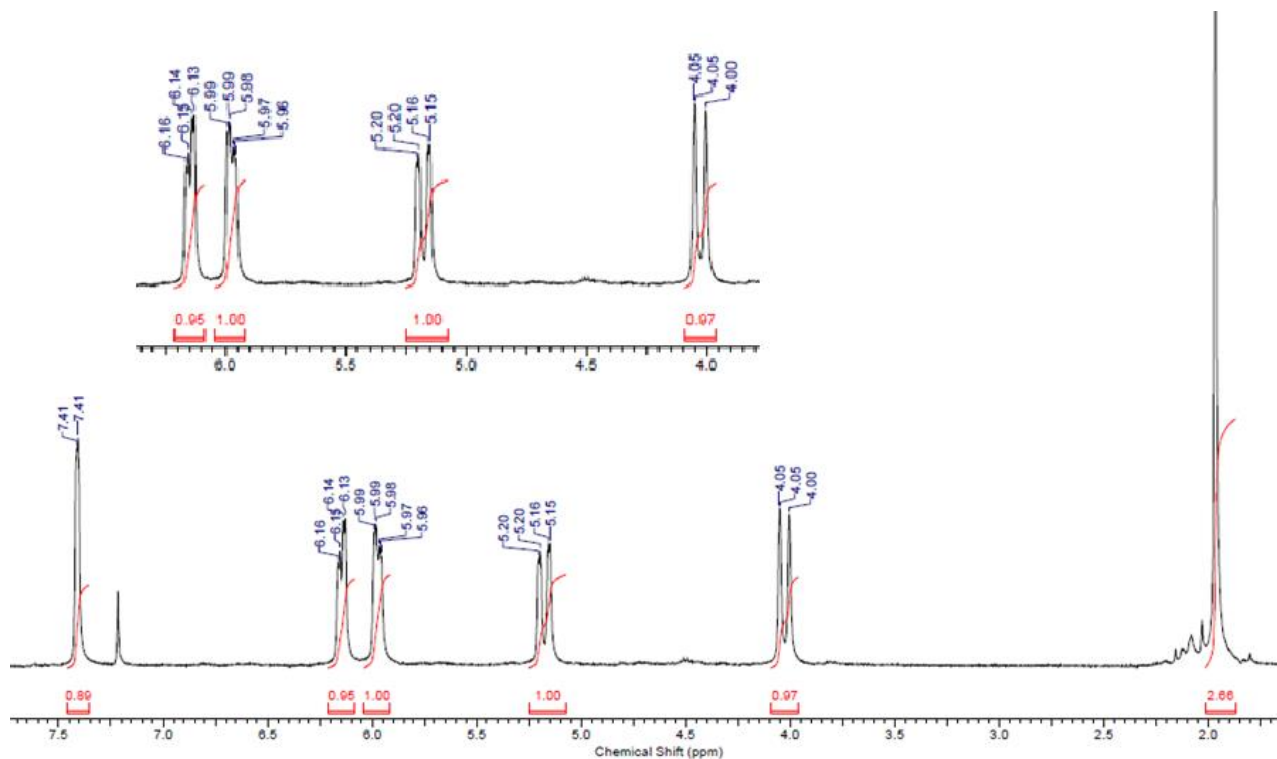


Рис.3.14. Спектр ^1H -ЯМР, CDCl_3 , 1,2-біс-(4,6-дихлор-1,3,5-триазин-2-іл)-1,2,3,6-тетрагідропіридазин-3-ілацетату **3.193**

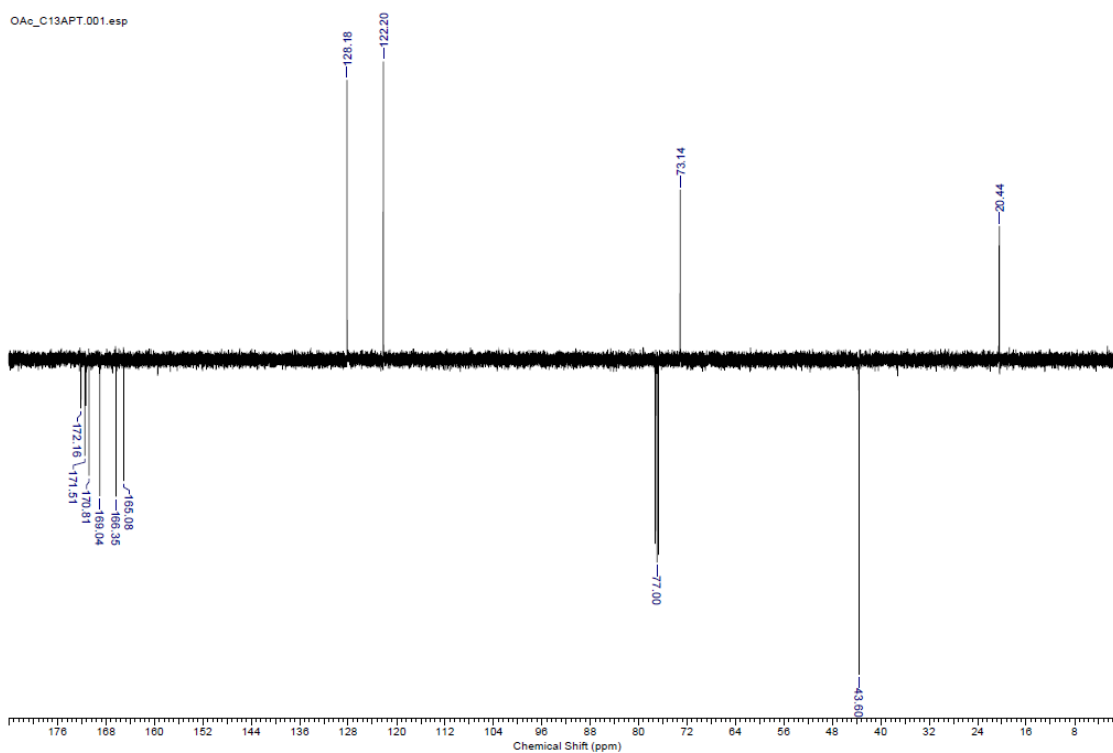


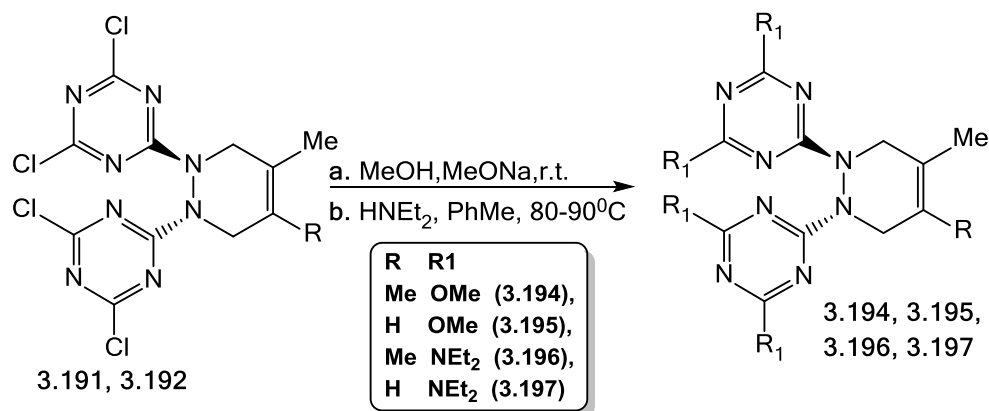
Рис.3.15. Спектр ^{13}C -АРТ ЯМР, CDCl_3 , 1,2-біс-(4,6-дихлор-1,3,5-триазин-2-іл)-1,2,3,6-тетрагідропіридазин-3-ілацетату **3.193**

У спектрі ^1H -ЯМР продукту **3.193** крім сигналів протонів метильної групи ацетильного фрагменту, що прописуються вигляді синглету трьох протонів при 1,96 м.ч., спостерігаємо дублет при 7,41 м.ч., що відповідає протону групи $-\text{CH}$, що знаходиться в α -положенні відносно ацетокси фрагменту, спостерігаються сигнали двох дублетів протонів $-\text{CH}=\text{CH}-$ фрагменту, що прописуються при 6,14 та 5,98 м.ч. відповідно. Подвоєний дублет при 5,18 м.ч. та дублет при 4,03 м.ч. відповідають двом діастереотопним протонам $-\text{CH}_2-$ групи протони якої у цій сполуці не еквівалентні через вплив триазинового ядра.

У ^{13}C -ЯМР спектрі продукту **3.193** спостерігаються сигнали шести карбонів триазинових ядер які є магнітно нееквівалентними через асиметрію молекули та великий бар'єр обертання циклів, що прописуються у ділянці 172-165 м.ч.. Наявність ацетокси групи підтверджується сигналами карбонільного Карбону при 43,6 м.ч. та Карбону метальної групи при 20,4 м.ч..

В ІЧ-спектрі сполуки крім характерних для похідних 1,3,5-триазину сильних валентних та слабких деформаційних і позаплощинних коливань спостерігаються також коливання $\text{C}=\text{O}$ групи при 1760 см^{-1} , коливання $-\text{CH}_3$ групи поблизу 3048 см^{-1} та слабкі коливання утвореного циклу при 1154, 1103 та 878 см^{-1} відповідно.

Були також вивчені способи модифікації отриманих продуктів шляхом нуклеофільного заміщення Хлору. Перша спроба полягала в тому, щоб провести кислотно-каталізований сольволиз. Відомо, що додавання кислоти каталізує заміщення атомів Хлору триазинового циклу. Так в присутності HCl сольволиз всіх трьох атомів Хлору ціанурхлориду в метанольному розчині відбувається при кімнатній температурі, у присутності ж основи третій атом Хлору не може бути заміщений метанолом навіть при кипінні. Але встановлено, що продукт **3.191** повністю розкладається в метанолі протягом 12 годин, LC-MS та ^1H -ЯМР спектроскопія продукту показали, що в результаті розпаду в основному утворюється 2-аміно-4,6-диметокси-1,3,5-триазин[415].



Подальші дослідження показали, що продукти нестійкий в кислих умовах, але стійкі до дії сильного лужного середовища. Всі атоми Хлору можуть бути заміщені алкоксигрупами під впливом різних алкоголятів натрію в MeOH або ТГФ при кімнатній температурі. Таким способом, були отримані повністю метоксилідовані похідні **3.194**, **3.195**. З іншого боку, було виявлено, що сполуки **3.191**, **3.192** достатньо термічно стабільні для амінування. Так при кип'ятінні у толуені протягом 3 годин ніякого розкладу не спостерігалось, що достатньо для повного заміщення Хлору різними амінами. Таким способом були отримані тетрадиетиламинопохідні - сполуки **3.196**, **3.197**. Досліджені шляхи модифікації продуктів показані на схемі 3.24. Сполука **3.193** в аналогічних умовах утворює суміш продуктів, які не були виділені[415].

3.11. Аналіз спектрів ЯМР та конфірмаційний аналіз отриманих продуктів

У спектрах ¹³C всіх отриманих продуктів та в ¹H спектрах їх метоксильованих похідних спостерігаються сигнали що можуть свідчити про утрудненне обертання 1-3,5-триазинового циклу, тобто в ¹H-ЯМР метоксильованого 2,3-диметилбута-1,3-дієнового продукту **3.194** метоксигрупи прописуються як два сингли 6H з Δδ 0,14 м.ч.. в області 3,8-4,0 м.ч.

Для пояснення такого подвоєння був проведений DFT-конфірмаційний аналіз одержаних молекул на рівні B3LYP/6-31G(d,p) у хлороформі (PCM). Було

досліджено бар'єри обертання триазинових ядер, а також бар'єри їх «ножичкових» переходів. Релаксований скан обертання показав бар'єр близько 25-27 ккал/моль, цього достатньо для блокування обертання циклів при кімнатній температурі та відповідно виродження сигналів медіальних та латеральних метоксигруп у ^1H -ЯМР -спектрі (це викликано магнітною анізотропією 1,3,5-триазинової системи - дві внутрішні метоксигрупи групи розташовані над сусіднім триазиновим циклом, та потрапляють під його магнітно-анізотропний вплив, інші дві - на периферії.). Отже, можна зробити висновок, що, це привело би до існування стійких атропоізомерів у випадку введення різних замісників у триазинове ядро.

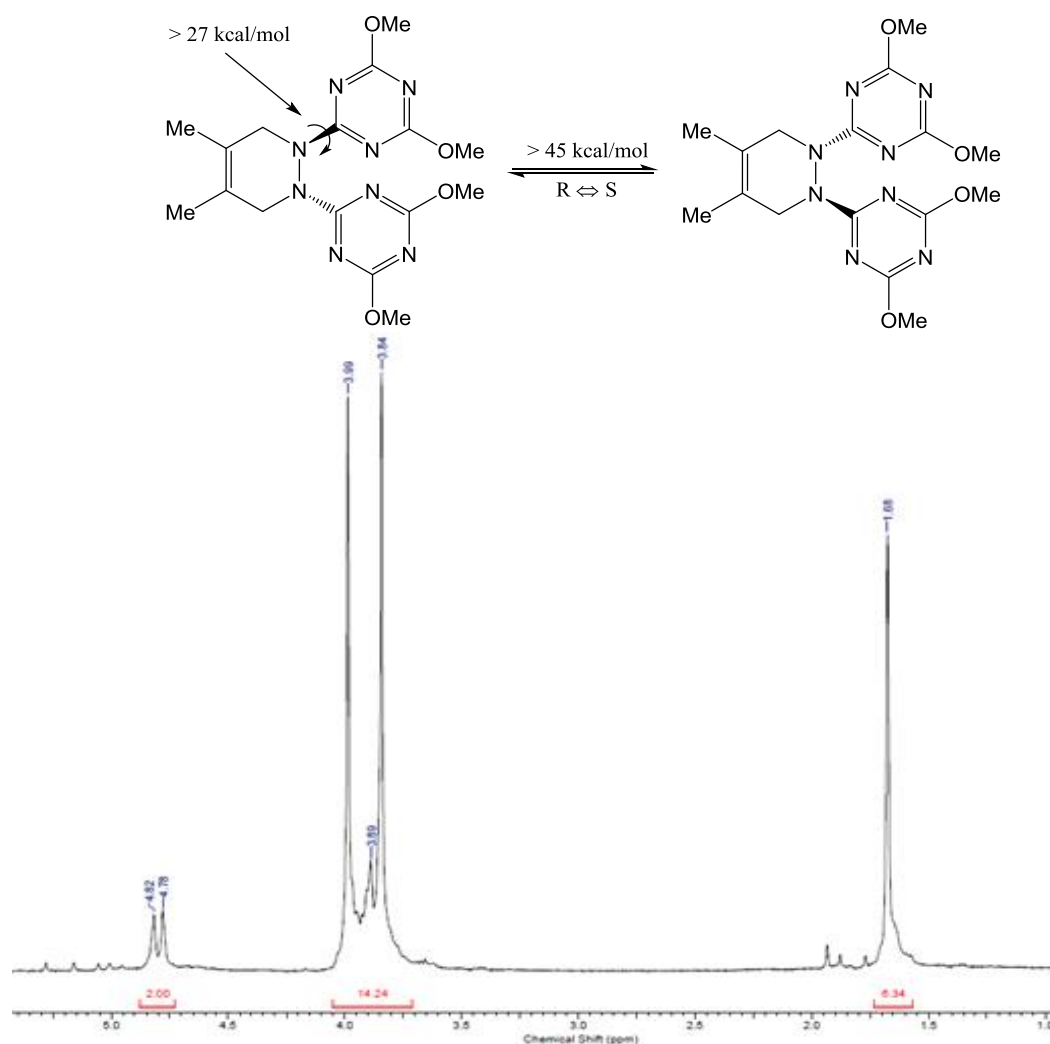
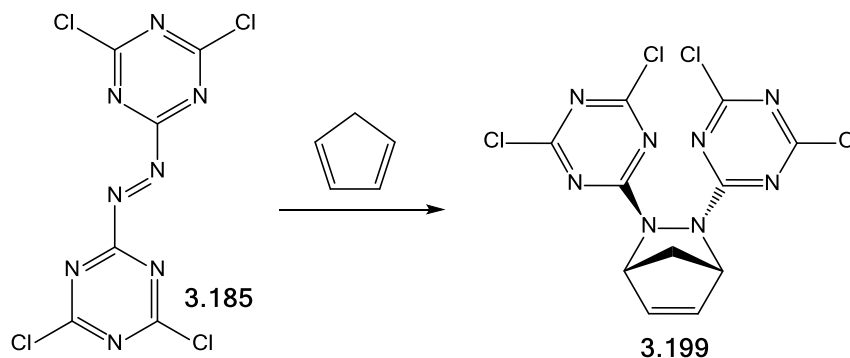


Рис.3.18. Спектр ^1H -ЯМР, CDCl_3 , 6,6'-(4-метилпіридазин-1,2(3H,6H)-диіл)-біс-(2,4-диметокси-1,3,5-триази́ну) **3.194**

Дослідження «ножичкових» переходів показало бар'єр не менше 45 ккал/моль, таке велике значення бар'єру переходу свідчить про існування у молекулі стійкої спіральної хіральності і відповідно існування у вигляді двох енантіомерів R-S, що не переходять один в одного. Подібне розщеплення з $\delta\delta$ приблизно 0,8 ppm спостерігається в ^{13}C ЯМР спектрах. Ці результати є важливими для докінгових досліджень одержаних молекул та при подальшому дослідженні їх біоактивності.

3.12. Дослідження реакції Дільса-Альдера біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазену з циклічними карбодієнами.

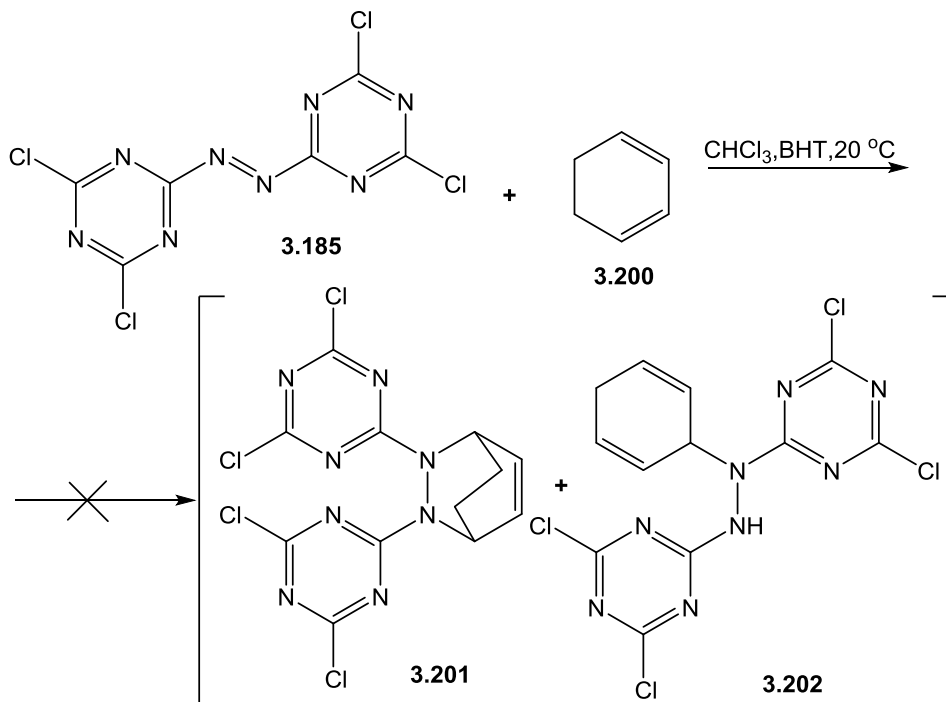
Біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазен **3.185** описують як активний електронно дефіцитний дієнофіл, здатний легко реагувати з такими сполуками, як 1,3-бутадиєн і циклопентадієн, з одержанням відповідних піридазинів [408]



Взаємодія біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазену **3.185** з циклогексадієном не була раніше описана і відповідно не досліджувалася. Реакцію біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазену **3.185** з циклогексадієном проводили у бензолі та хлороформі. Встановлено, що її швидкість значно збільшується разом із полярністю розчинника. Реакцію проводили до зникнення багряно-червоного забарвлення азосполуки **3.185**, реакційну суміш фільтрували від побічних продуктів, нерозчинних у хлороформі, розчинник відганяли під вакуумом. Одержаний осад розчиняли в невеликій кількості ацетону та переосаджували

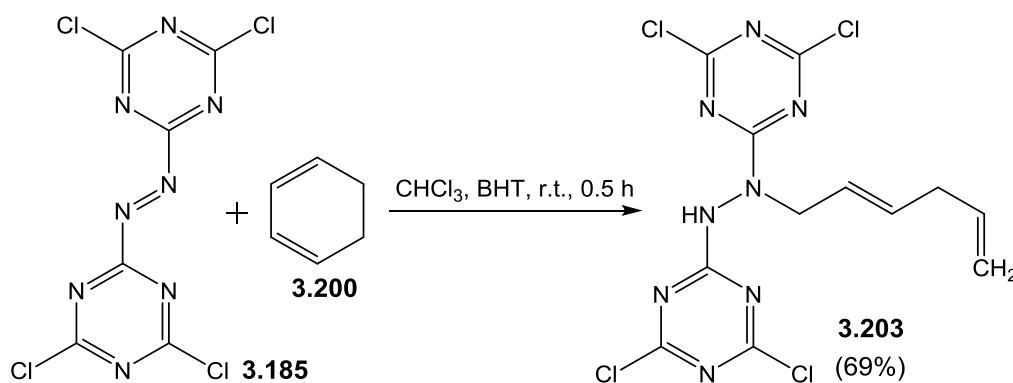
гексаном, фільтрували та сушили у вакуумі. Було виділено тільки один продукт, а аналіз спектру ^1H -ЯМР та результати мас-спектрометрії не корелювалися з модельованими спектрами для двох очікуваних продуктів.

Схема 3.25



Аналіз спектральних даних РХ-МС аналізу виділеного продукту показав, що молекулярна маса є більшою на дві одиниці від маси очікуваних продуктів **3.201**, **3.202**. Піки мас-спектру сильно уширені через присутність чотирьох атомів Хлору з природнім ізотопним складом (76% ^{35}Cl і 24% ^{37}Cl), але все одно дозволяють підтвердити масу сполуки. Молекулярна маса 408,07, передбачено m/z (M-1): 406.98 (100.0%), 404.98 (78.2%), 408.97 (47.9%), 407.98 (13.0%), 410.97 (10.2%), 405.98 (10.2%), 409.98 (6.2%), 407.97 (3.0%), 405.98 (2.3%), 409.97 (1.4%), 411.97 (1.3%), що збігається з одержаним спектром, зображеним на рис. 2.33. Інша фракція (RT 1.108) відповідає продукту гідролізу двох атомів Хлору під дією елюенту.

Аналіз спектру ^1H -ЯМР нашої роботи наводить нас на думку що взаємодія відбувається за наведеною схемою 3.26 з утворенням продукту лінійної будови **3.203**.



На спектрі спостерігаються два дублети в області 4,98-5,04 м.ч., що відповідають кінцевій $=\text{CH}_2$ групі, дублет при 4,53 м.ч. $J=6,9$ Гц, відповідає $-\text{CH}_2-$ групі у 1-шому положенні відносно N-N зв'язку. Триплет при 2,80 м.ч., $J=5,9 \times 2$ Гц відповідає $-\text{CH}_2-$ групі у 4-ому положенні. Мультиплет двох протонів в області 5,85-5,70 м.ч. та подвоєний триплет одного протона при 5,53 м.ч. ($J=15,5$; $J=6,9 \times 2$ Гц) відповідають трьом групам $=\text{CH}-$, велика константа $J=15,5$ Гц свідчить про транс-розташування протонів відносно подвійного зв'язку. Гідроген NH-групи спостерігається у вигляді синглету при 8,33 ppm.

У ^{13}C -АРТ спектрі продукту окрім сигналів триазинових циклів у ділянці 173-166 м.ч. на ньому прописуються три карбони СН груп при 135,9, 135,2 та 122,2 м.ч., кінцева $=\text{CH}_2$ група прописується при 116,1 м.ч. та дві $-\text{CH}_2-$ групи при 52,2 та 36,2 м.ч..

На ІЧ-спектрі крім звичних сигналів триазинових ядер (сильні смуги поглинання валентних коливань при 1566, 1532, 1500, 1304, 1244, 1184 cm^{-1} , та смуги середньої інтенсивності деформаційних коливань при 1006, 848 та позаплощинні при 800 cm^{-1} добре видно поглинання маятникових коливань аміногрупи при 1400 cm^{-1} а також ряд коливань вуглеводневого фрагменту - смуги середньої інтенсивності при 1086 та 1050 cm^{-1} та слабкі смуги при 754 та 728 cm^{-1} .

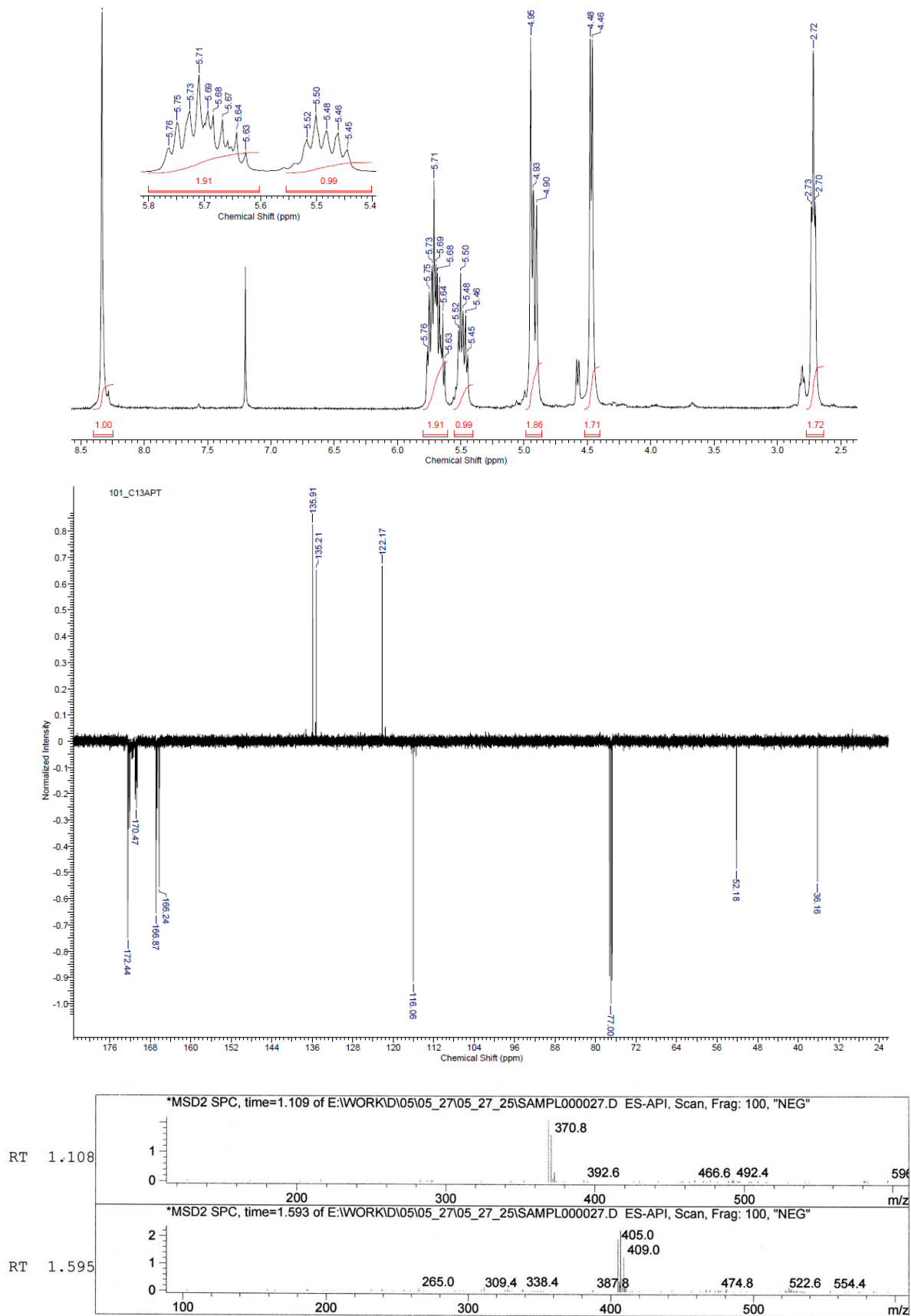
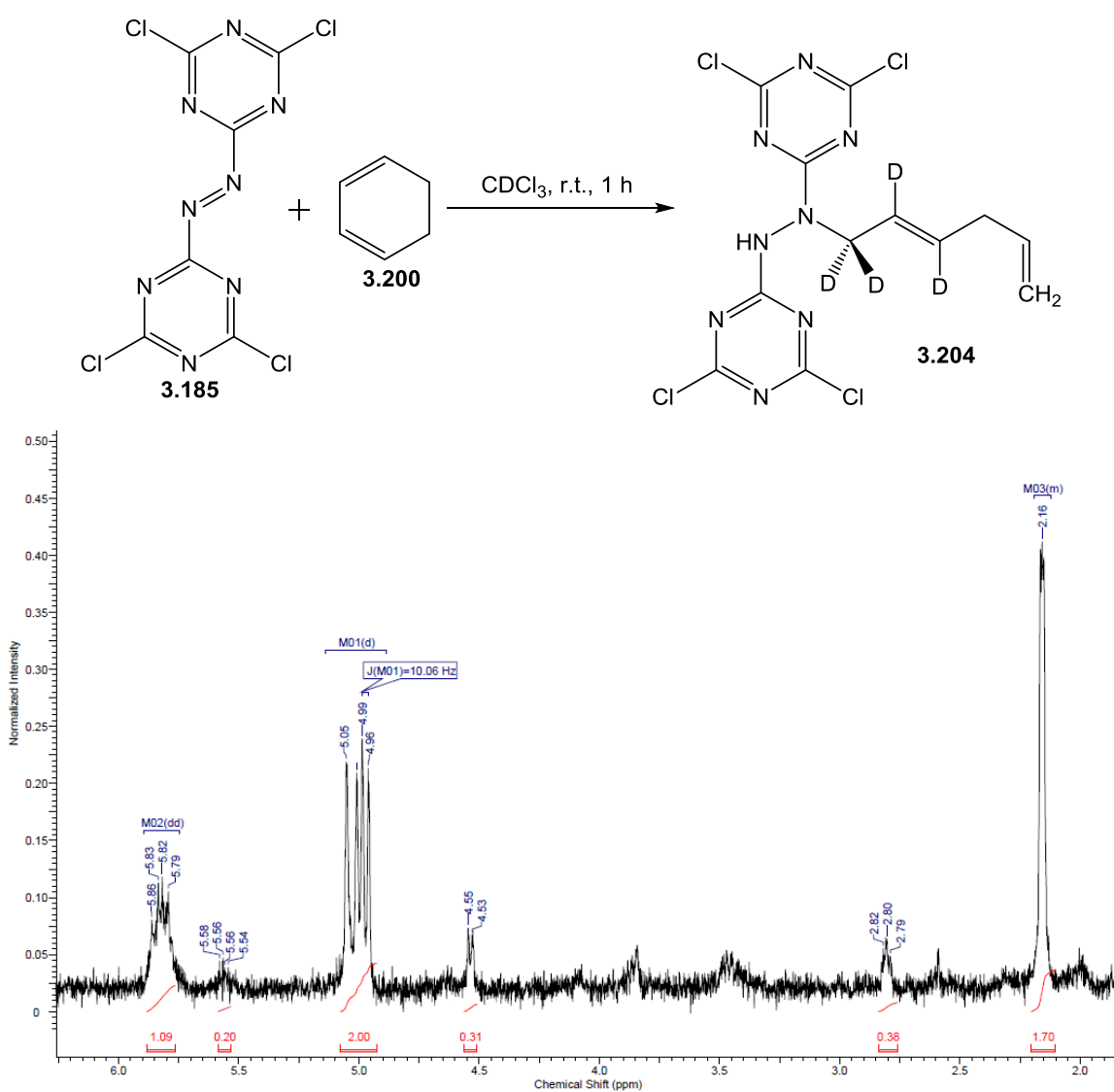


Рис.3.19. Спектри $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) та РХ-МС, (Е)-6,6'-(1-(гекса-2,5-дієн-1-іл)гідразин-1,2-діл)біс(2,4-дихлоро-1,3,5-тріазину) **3.203**

Для підтвердження лінійної будови та наявності запропонованої системи подвійних зв'язків приєднаного фрагменту було вирішено провести бромовання подвійних зв'язків у продукті **3.203**, проте, невизначеним питанням у запропонованій схемі реакції залишається встановлення донорів протонів у механізмі перебігу реакції. Тому, для встановлення наявності запропонованої системи подвійних зв'язків та підтвердження гіпотези про участь розчинника у перебігу реакції було вирішено провести реакцію у дейтерованому хлороформі за наступною схемою.

Схема 3.27

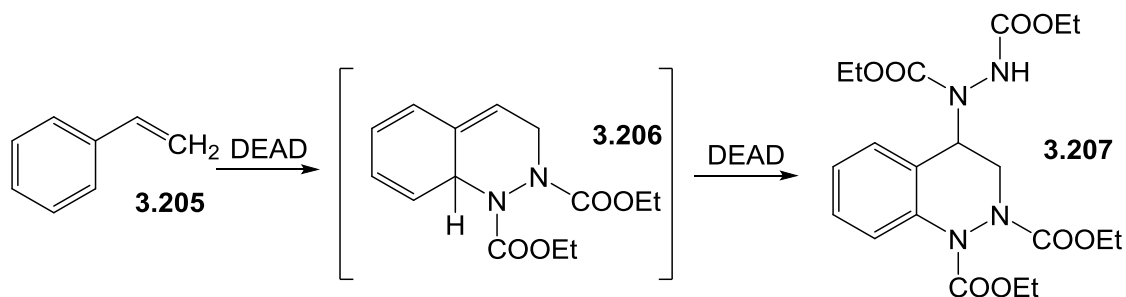
Рис.3.20. Спектр $^1\text{H-NMR}$, CDCl_3 сполуки **3.204**

Вигляд спектру отриманого продукту у CDCl_3 помітно упрощується порівняно зі спектром продукту, одержаного у CHCl_3 , на ньому присутні сигнали лише п'яти протонів, також спостерігаються сліди продукту **3.203**. Спостерігаються два накладені дублети кінцевої $=\text{CH}_2$ групи при 4,96-5,05 м.ч. з $J=10,1$ та $J=16,9$ Гц, мультиплет сусіднього з нею протону $-\text{CH}=\text{}$ при 5,75-5,90 м.ч. та уширений синглет 2H на 2,16 ppm зв'язаної з ним $-\text{CH}_2-$ групи, сигнал якої зміщений відносно недейтерованого продукту на $\sim 0,65$ м.ч. через ізотопний ефект дейтерованого ланцюга.

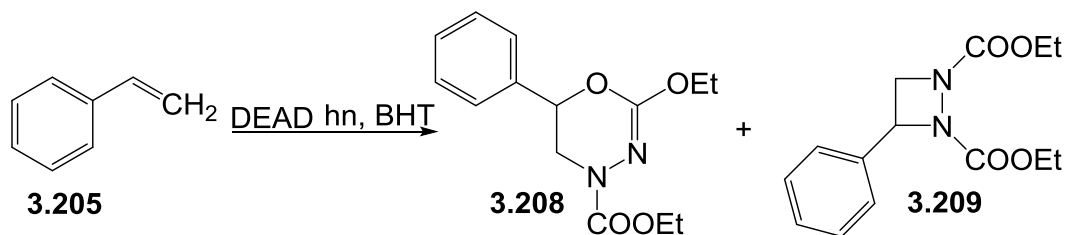
Наведений спектр підтверджує участь розчинника у процесі та опосередковано підтверджує проходження реакції через радикальні інтермедіати, між якими і хлороформом відбувається активний дейтерообмін. Зв'язок C-D продукту сильніший за C-D зв'язок хлороформу, а в цілому C-D зв'язок сильніший за зв'язок C-H, що пояснює зміщення рівноваги в сторону дейтерованого продукту. Іонол не заважає проходженню процесу, так як сам може бути донором протонів і може приймати участь у проходженні реакції. Наведена схема також пояснює зміну конфігурації подвійного зв'язку з *cis* на термодинамічно стабільнішу *trans*, оскільки дейтерообмін відбувається саме по цій частині молекули.

3.13. Експериментальні та DFT-дослідження реакції циклоприєднання Дільса-Альдера біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазену з циклічними ароматичними карбосистемами

Взаємодія стирену **3.205** з азодикарбоновим естером (DEAD) достатньо добре досліджена [416]. Стирен в даній реакції виступає дієном, однак продукт моно-приєднання не був виділений у жодних умовах. Натомість був виділений продукт приєднання другої молекули DEAD в альфа-положення з відновленням ароматичності ядра по дозволеному радикальному процесу. На радикальний механізм вказує припинення реакції при додаванні акцепторів вільних радикалів.



Натомість під дією світла в присутності інгібіторів замість продукту [4+2] приєднання була виділена суміш продуктів [2+2] і [2+4] приєднання:



Отже, наведені схеми показують реакційну здатність і стирену і азодикарбонового естеру як дієну і дієнофілу в даному циклоприєднанні і показують основні шляхи моделювання реакції стирену з біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазеном.

3.13.1. Експериментальні та DFT-дослідження реакції циклоприєднання Дільса-Альдера біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазену з стиреном

У зв'язку з високим очікуваним рівнем полярності реакції циклоприєднання Дільса-Альдера біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазену зі стиреном **3.205** у якості розчинника був обраний хлороформ через свою достатню полярність та інертність. У менш полярних розчинниках, таких як бензол та діоксан, швидкість реакції та вихід продукту значно понижувались. Присутність акцепторів вільних радикалів виявилась необхідною, при їх відсутності стирен під дією біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазену швидко полімеризується. Найкращі результати були одержані з іонолом (2,6-дитретбулил-4-метилфенолом). Реакцію проводили при кімнатній температурі протягом двох годин, її хід легко контролюється по зникненню інтенсивно-червоного забарвлення біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазену. Після упарювання реакційної маси у вакуумі і

переосаженні гексаном з ацетону був виділений у достатньо чистому вигляді один з ізомерів інвертованої реакції циклоприєднання Дільса-Альдера[417]. Продукт додатково очищали на колонці в системі хлороформ-етилацетат (2:1).

Схема 3.28

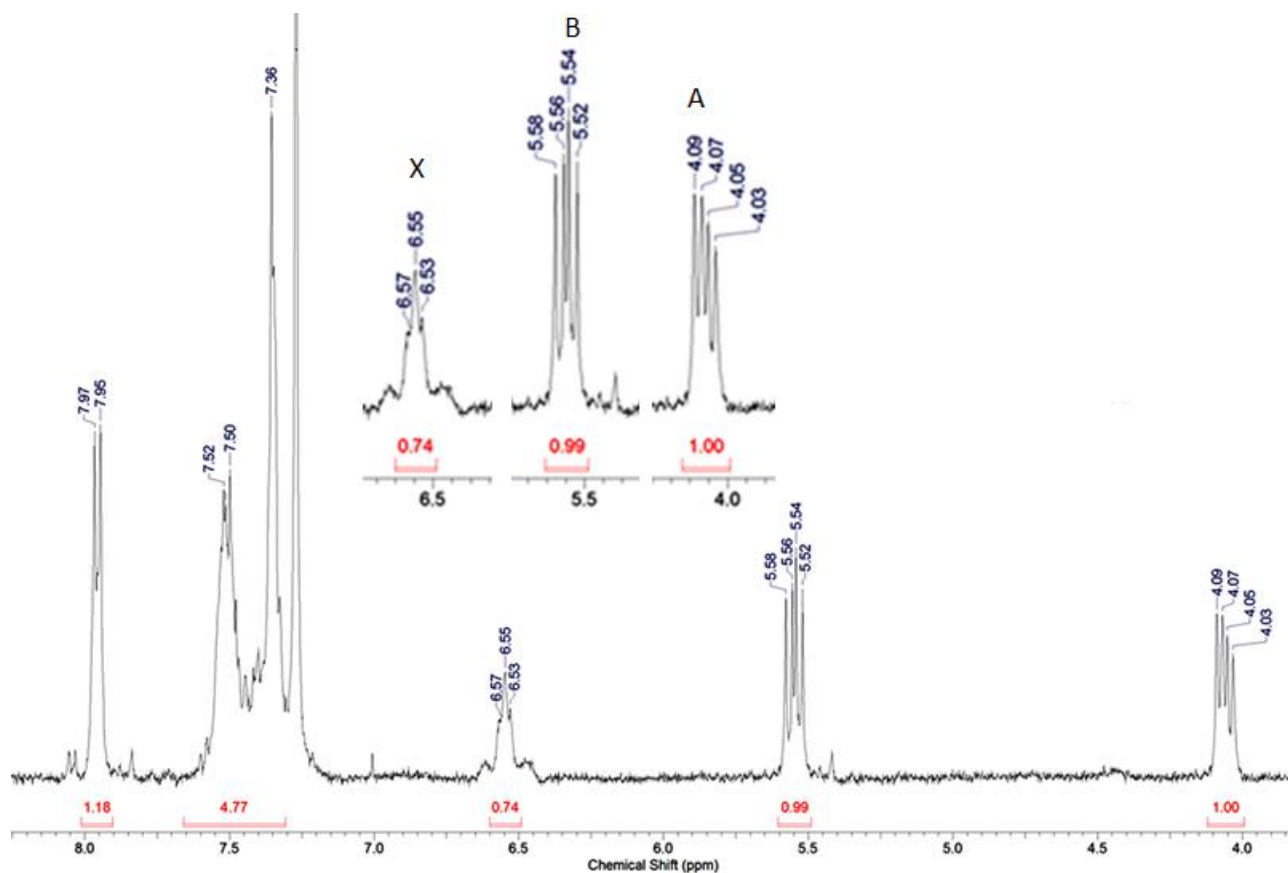
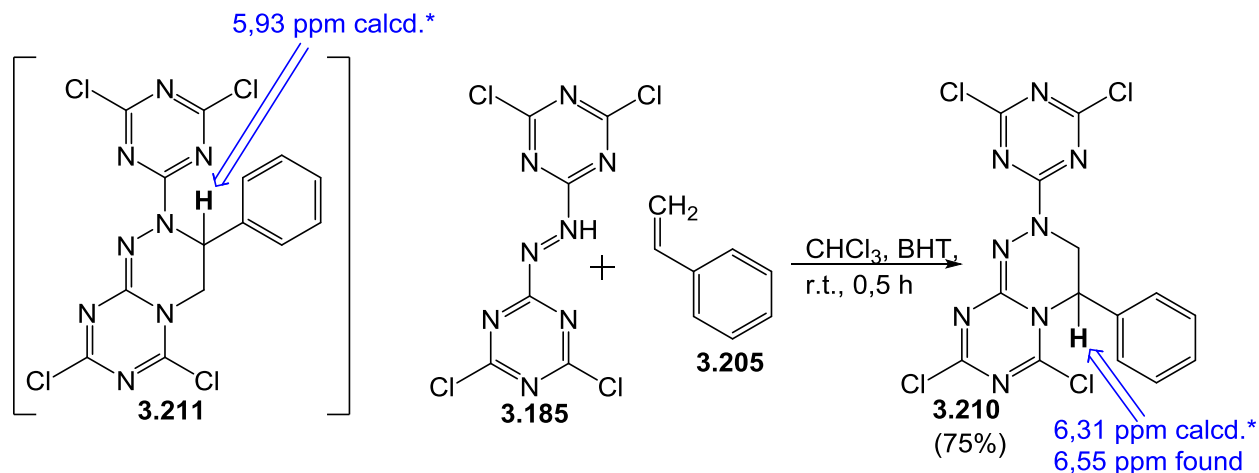


Рис.3.21. Спектр $^1\text{H-NMR}$, CDCl_3 , 6,8-дихлоро-2-(4,6-дихлоро-1,3,5-триазин-2-іл)-4-феніл-3,4-дигідро-2H-[1,3,5]триазино[2,1-с][1,2,4]триазиу **3.210**

У спектрі ^1H -ЯМР продукту **3.210** крім сигналів протонів ароматичного ядра спостерігається характерна АВХ система Н (Х) та 2Н(АВ) протонів новоутвореного гетероциклу. Очевидно, що в більш слабкому полі, при 6,54 м.ч. $J=2 \times 8,1$ Гц відповідає групі СН у α -положенні відносно бензольного фрагменту та прописується уширеним триплетом. Діастереотопні протони групи CH_2 (АВ) гпрописуються двома подвоєними дублетами при 5,54 м.ч., $J=14,6$ і 9 Гц та 4,05 м.ч. $J=14,3$ і 7,8 Гц, таке аномальне рознесення сигналів $\sim 1,5$ м.ч. пояснюється неоднорідністю впливу на протони групи CH_2 .

З метою віднесення виділених продуктів структурам відповідних регіоізомерів був проведений DFT розрахунок ^1H -ЯМР спектрів для обох регіоізомерів та порівняння з ^1H -ЯМР спектрами отриманими експериментально. Для розрахунків використано програмний пакет GAUSSIAN 09 та метод GIAO B3LYP/6-311+G(2d,p)//6-31G(d,p) у моделі розчинникаPCM (хлороформ).

Порівняння значень положення сигналу протона в α -положенні відносно бензольного ядра одержаних експериментально 6,55 м.ч. та розрахованих 5,93 та 6,31 м.ч. дозволив у цьому випадку однозначно віднести записаний спектр відповідній структурі. Значення $\Delta\delta$ у даному випадку не використовувались, оскільки порівняння абсолютних значень зсувів сигналів було достатньо інформативним[417].

В ІЧ спектрі крім інтенсивних валентних коливань характерних для триазиновго циклу можна спостерігати дещо зміщені $\text{C}=\text{N}$ коливання новоутвореного гетероциклу при 1692, 1672 та 1504 cm^{-1} а також ряд коливань в області відбитків пальців, що добре узгоджуються з розрахованим ІЧ спектром.

З метою дослідження механізму реакції та можливості виділення інших ізомерів циклоприєднання було виконано DFT розрахунки енергій активації та продуктів можливих шляхів реакції використовуючи гібридний функціонал M06-2X, що добре зарекомендував себе у термодинамічних розрахунках процесів з розривами та δ - π перетвореннями зв'язків[417]. Досліджувані шляхи зображені на схемі 3.29., одержані енергетичні профілі реакцій - на рис.3.22.

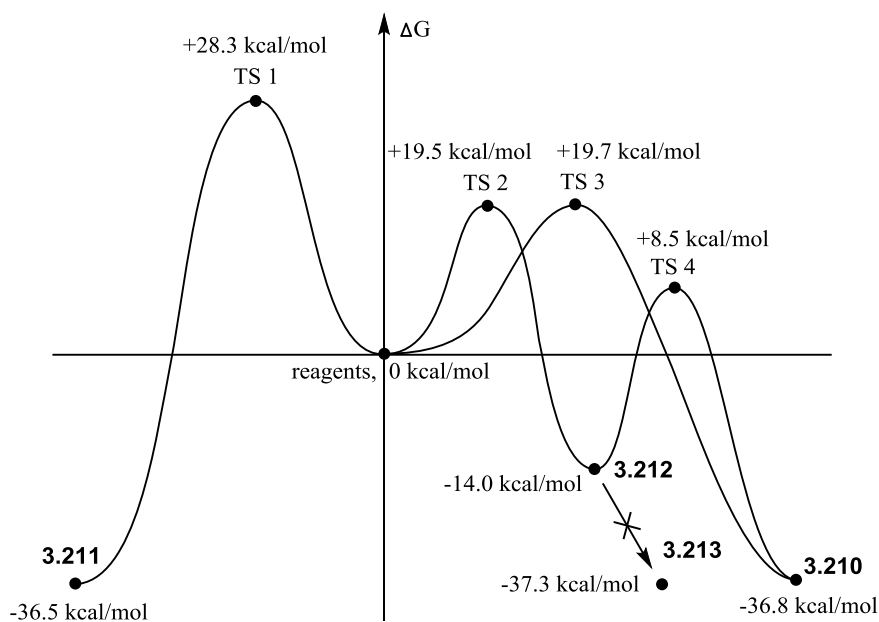
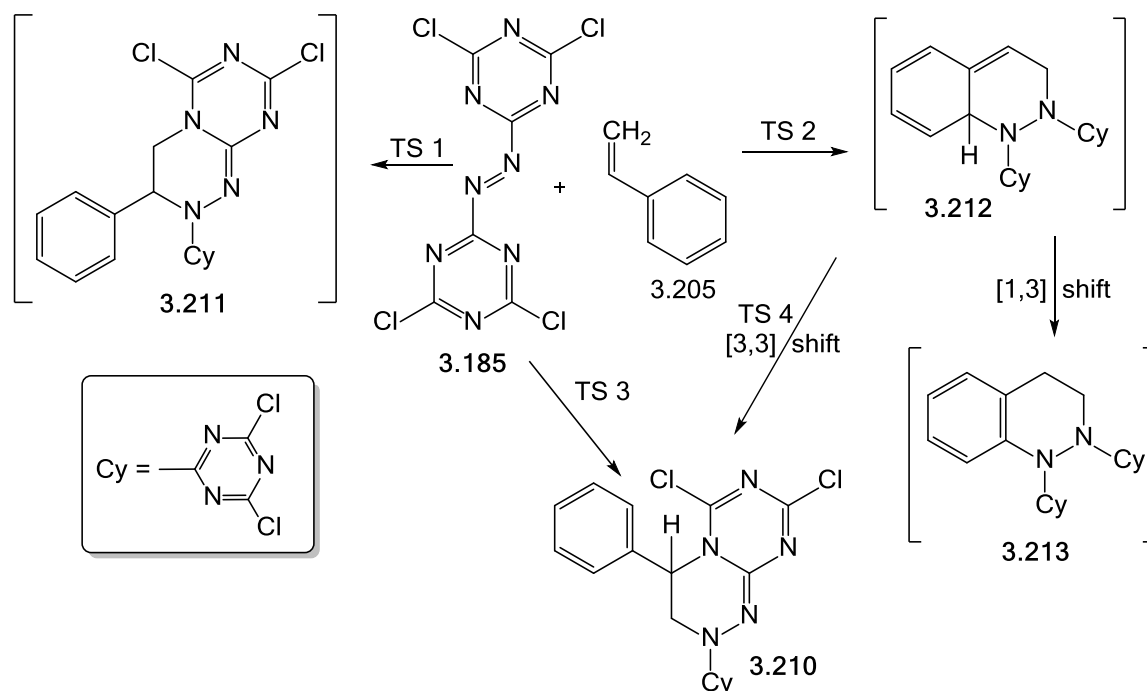


Рис.3.22. M06-2X/6-31G(d,p) розраховані енергетичні профілі реакції біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазену **3.185** та стирену **3.205**

З одержаних результатів видно, що кінетично проходження нормальної TS2 і регіоселективної оберненої TS3 реакції є практично однаково імовірним. Це пояснюється великою полярністю їх перехідних станів і вигідністю електрофільної атаки N=N зв'язку біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазену в

β -положення стирену, з якої починаються обидві реакції. Утворений продукт нормальної реакції **3.212** є термодинамічно нестабільним[417].

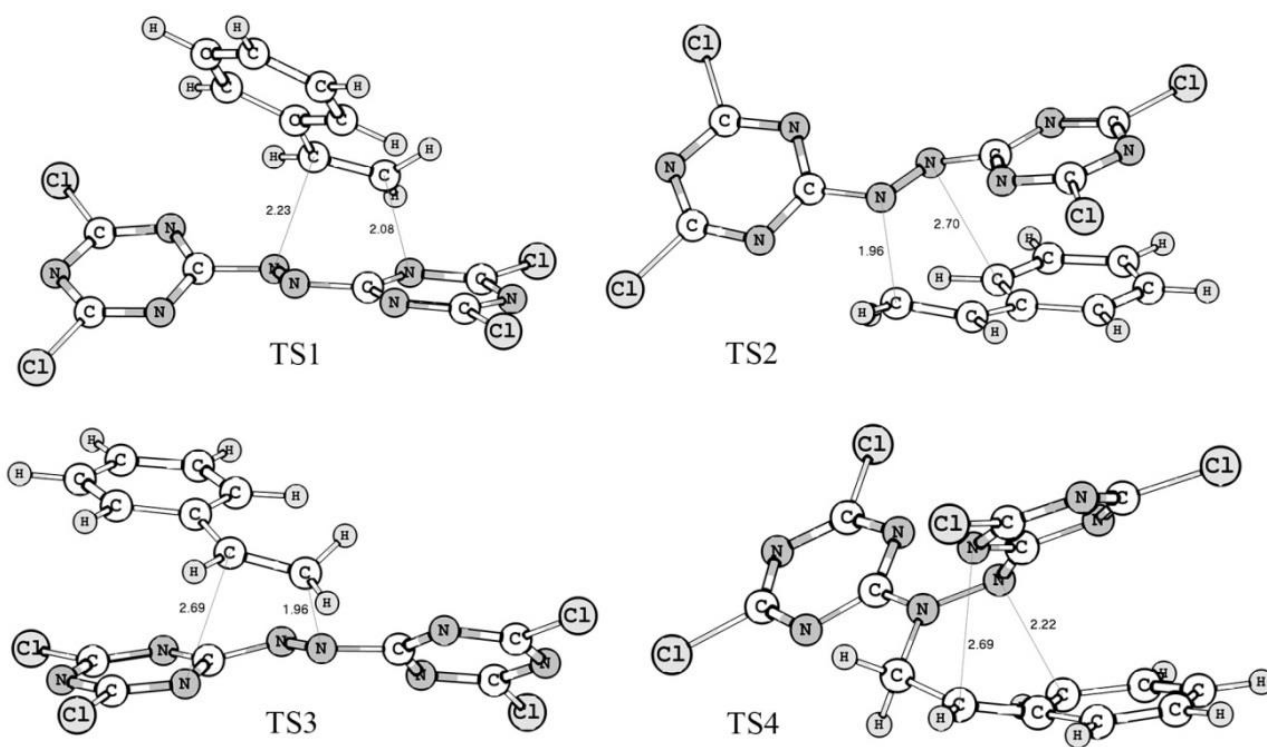


Рис.3.23. M06-2X/6-31G(d,p) геометрії перехідних станів

Відновлення ароматичності бензольного ядра може реалізуватись двома шляхами - через [1,3] або через [3,3] сигматропне перегрупування. [1,3] зсув протона з утворенням продукту **3.213** хоча і дозволений по симетрії та вигідний термодинамічно, вимагає геометрично неможливої в даному випадку топології Мебіуса, тому не реалізується. Натомість [3,3] перегрупування проходить через вигідний шестичленний перехідний стан TS4 (Рис.3.23) і веде до термодинамічно вигідного продукту інвертованої реакції циклоприєднання Дільса-Альдера **3.210**. Утворення другого регіоізомеру **3.210** інвертованої реакції циклоприєднання Дільса-Альдера не вигідне ні кінетично, ні термодинамічно - перехідний стан TS1 майже на 10 ккал/моль вищий за TS2[417].

3.13.2. Експериментальні та DFT-дослідження реакції циклоприєднання Дільса-Альдера біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазену з антраценом.

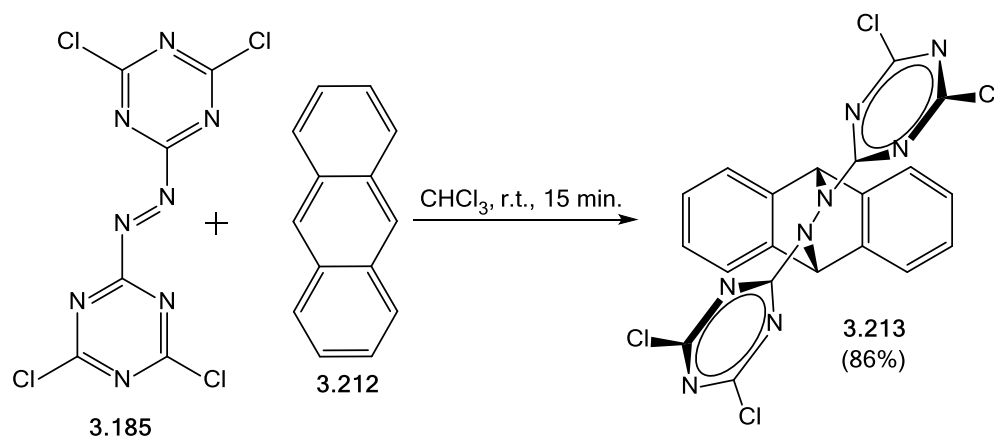
Продукт з антраценом отримували при кімнатній температурі в хлороформі за присутністю дибутилгідрокситолуену з виходом 86%. Після закінчення реакції, що видно по зникненню багряно-червоного забарвлення азосполуки **3.185**, реакційну суміш фільтрували від побічних продуктів, нерозчинних у хлороформі, розчинник відганяли під вакуумом. Одержаній осад розчиняли в невеликій кількості ацетону та переосаджували гексаном, фільтрували та сушили у вакуумі[418].

В ході проведення реакції встановлено, що на поверхні кристалів антрацену в міру їх поганої розчинності спостерігали творення інтенсивно забарвленого продукту зеленого кольору, що можна пояснити припущенням, що взаємодія відбувається через утворення проміжного π -комплексу з переносом заряду[418]. Ми зацікавились причинами появи цього забарвлення та вирішили дослідити механізм проходження реакції з використанням M06-2X функціоналу та 6-31+G(d,p) базисного набору. У моделюванні використовувались дифузні функції на тяжких атомах, оскільки у комплексі очікувались процеси з міжмолекулярним переносом заряду.

Встановлено, що взаємодія починається з безбар'єрного утворення проміжного копланарного донорно-акцепторного комплексу **3.213*** з ΔG -2,2 ккал/моль (в дихлорметані) відносно реагентів.

Геометрія комплексу є максимально вигідною для обміну електронами між двома системами і відповідає перекриванню орбіталей реагентів з максимальними коефіцієнтами – низько розташована НВМО азо-біс-ціанурхлориду практично повністю локалізована на зв'язку N=N, а ВЗМО антрацену має підвищену густину у 9 та 10 положенні.

Схема 3.30



У ^1H -ЯМР спектрі (Рис. 3.24) продукту **3.213** спостерігаються сигнали восьми ароматичних протонів як два двохпротонних триплети та чотирихпротонний триплет в області 7,48-7,15 м.ч., син глет при 6,97 м.ч. відповідає двом протонам у положеннях 9 та 10 антрацену.

У ^{13}C -ЯМР спектрі продукту **3.213** спостерігаються ознаки ускладненого обертання триазинових циклів подвоєнням сигналів карбонів триазинових циклів у 4 та 6 положеннях. Атоми Карбону двох бензольних ядер спостерігаються як шість піків у ділянці 141,6-123,2 м.ч., два sp^3 -карбони, зв'язані з N–N мостиком прописуються при 61,5 м.ч..

В ІЧ спектрі продукту присутні сигналиколивачь триазинових циклів – сильні смуги поглинання при 1557 та 1528 cm^{-1} , смуги середньої інтенсивності при 1484, 1320 та 1242 cm^{-1} а також слабка смуга поглинання деформаційних коливачь при 858 cm^{-1} . Поглинання валентних коливачь зв'язку C–N спостерігаються при 1014 cm^{-1} .

Механізм взаємодії біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазену з антраценом з проміжним утворенням комплексу з переносом заряду зображено на схемі 3.31.

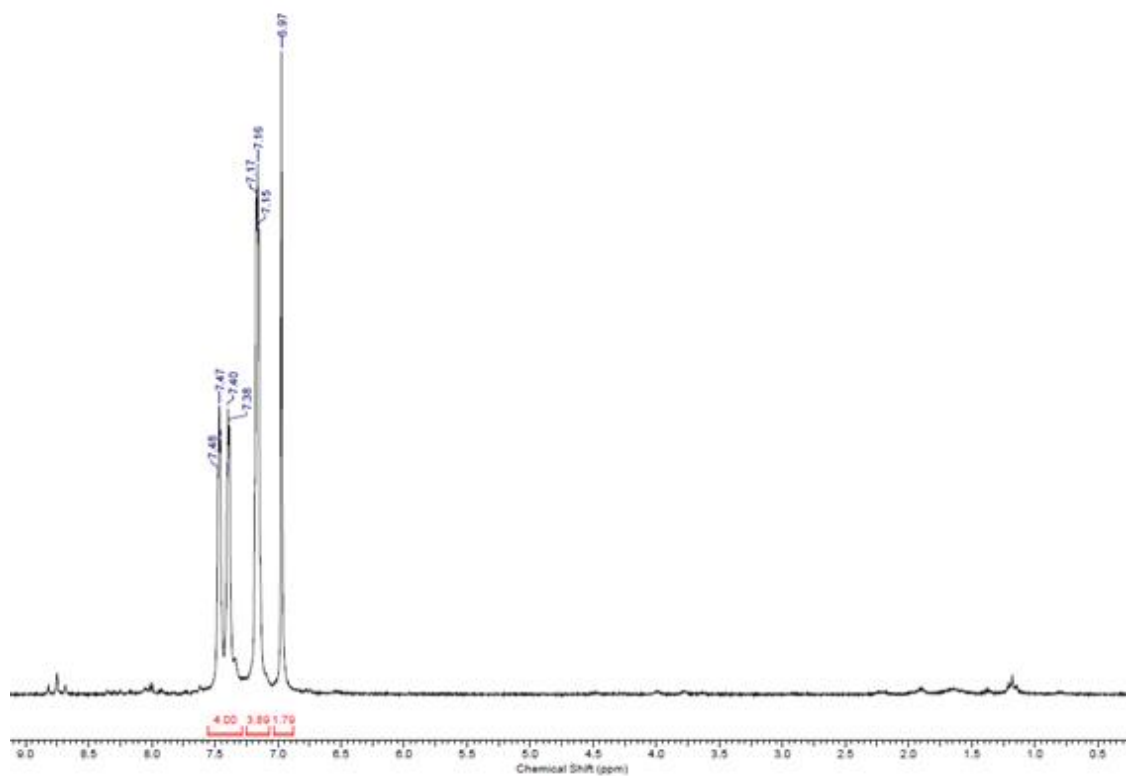


Рис.3.24. Спектр ^1H -ЯМР, CDCl_3 , 11,12-Біс-(4,6-дихлоро-1,3,5-триазин-2-іл)-9,10-дигідро-9,10-діазано-антрацену **3.213**

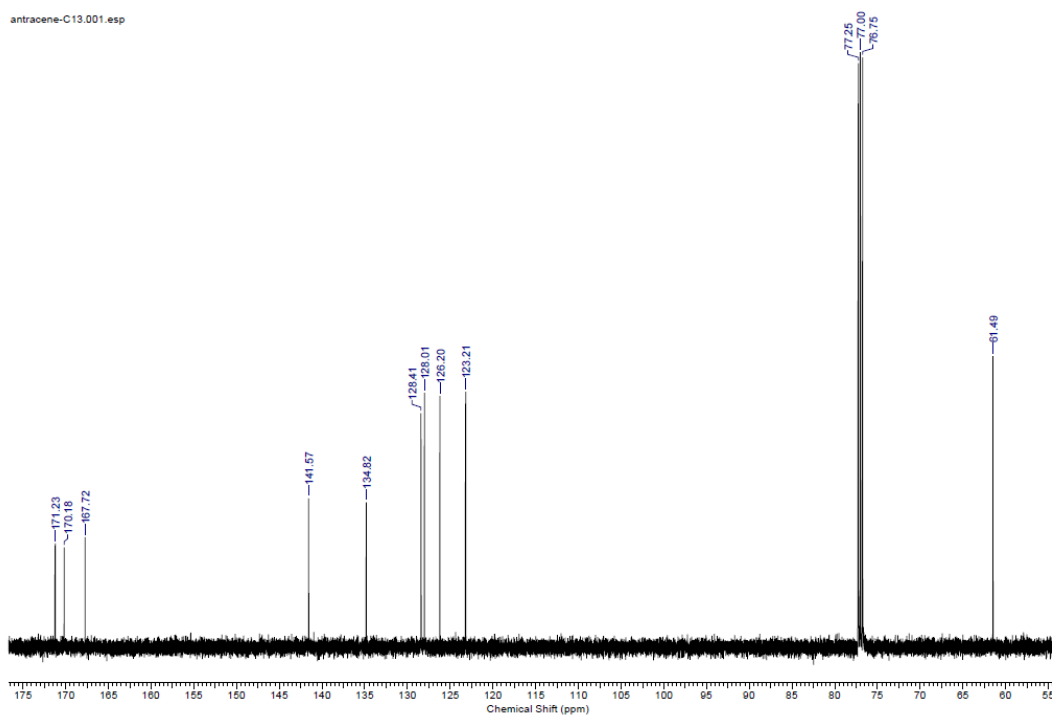
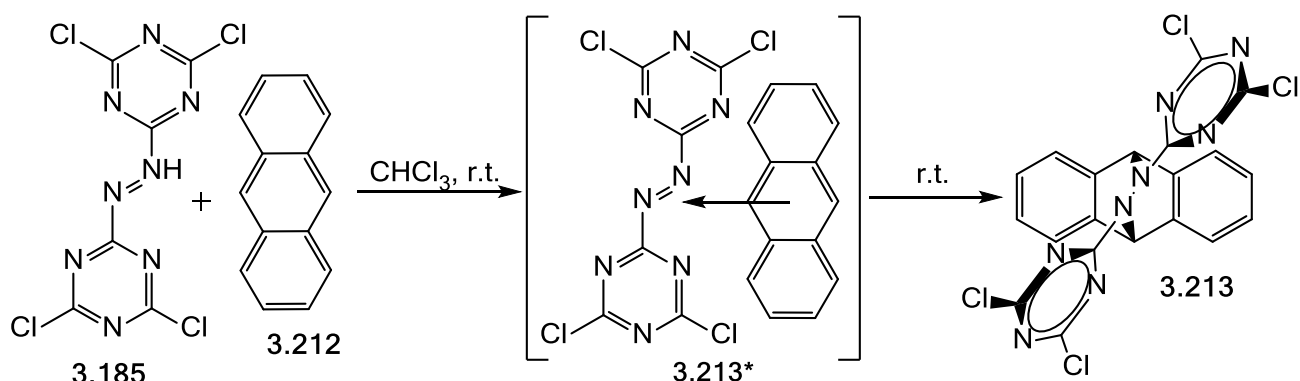


Рис.3.25. Спектр ^{13}C -ЯМР, CDCl_3 , 11,12-Біс-(4,6-дихлоро-1,3,5-триазин-2-іл)-9,10-дигідро-9,10-діазаноантрацену **3.213**

Схема 3.31



Модельоване перенесення заряду (як сума атомних зарядів Маллікена кожного компоненту) складає 0,10 е, що підтверджує донорно-акцепторну природу цього інтермедіату. Цікаво, що обидві молекули є планарними у цьому комплексі, не дивлячись на те, що у розчині молекули азо-біс-ціанурхлориду триазинові цикли повернуті на $\sim 35^\circ$ відносно площини зв'язку $-\text{N}=\text{N}-$, що зумовлено відштовхуваннями неподілених електронних пар нітрогенів триазинових циклів та азогрупи.

Щоб підтвердити можливість утворення даного комплексу з інтенсивним зеленим забарвленням спектр ультрафіолетового поглинання був розрахований на рівні TDDFT з повною лінійною відповіддю за допомогою програми Jaguar і функціоналу B3LYP/LACV3P**++. Встановлено, що зелений колір обумовлений слабкою смугою поглинання при 576 нм, що відповідає за перенесення $\pi-\pi^*$ електронів новоствореної кон'югованої системи до першого синглетного збудженого стану. Основна смуга поглинання була знайдена при 332 нм [418].

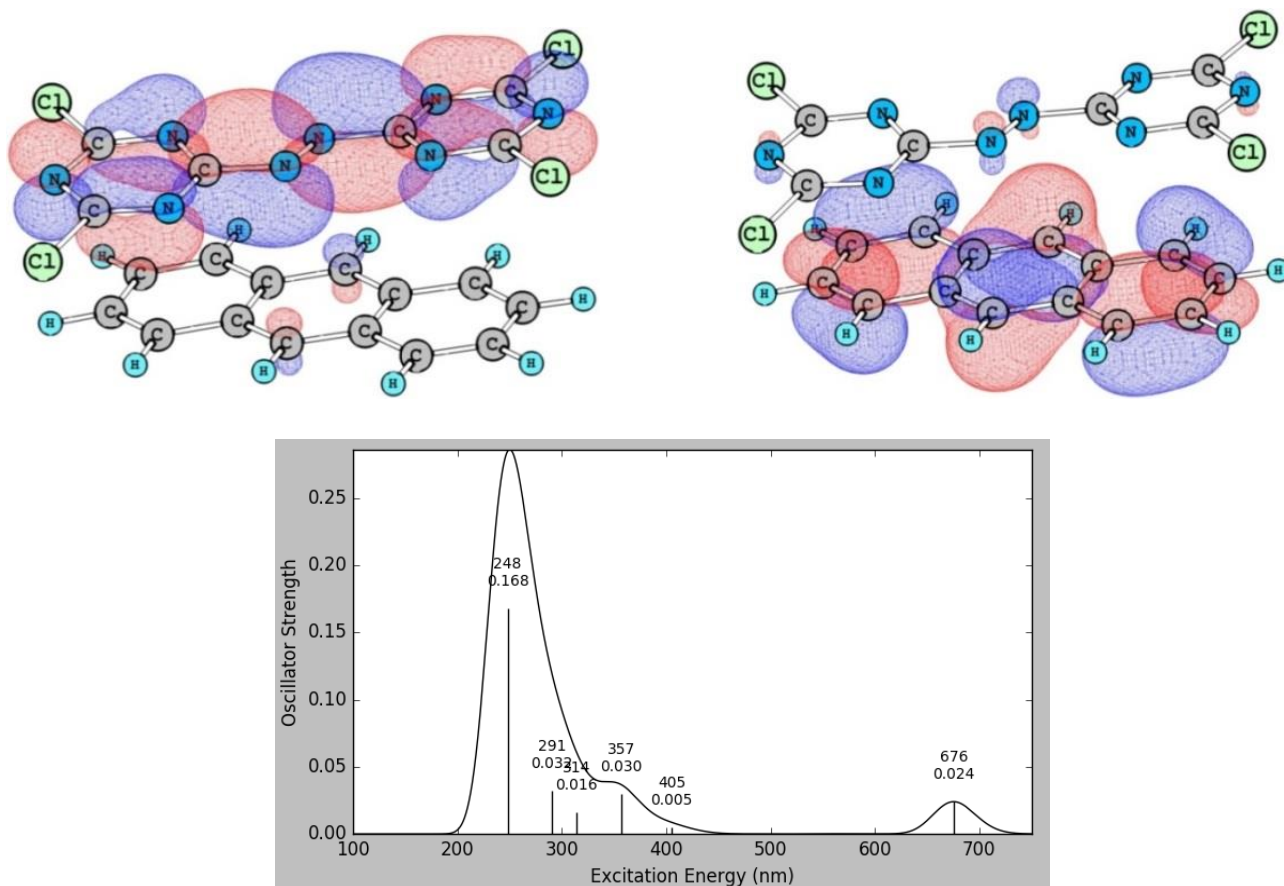


Рис.3.26. *cam*-B3LYP/LACV3P**++ розрахований УФ спектр комплексу **3.213*** та орбіталі, між якими відбувається електронний перехід

3.14. Експериментальні та DFT-дослідження реакції циклоприєднання Дільса-Альдера біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазену з гетероатомними дієнами та дієнофілами

Біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазен **3.185** проявляє себе, як активний дієнофіл, проте на даний час, його реакції з електронозбагаченими спряженими системами не досліджувалися і не були описані. Взаємодія електронозбагачених молекул з кратними зв'язками з електронно-дефіцитними азокомпонентами, такими як діетилазодикарбонова кислота (DEAD), добре відома і веде до утворення продукту нормальної реакції ДА [403-405]. Проте тетрахлороазо-біс-1,3,5-триазин є набагато більш активним електрофілом, перетворення та продукти реакції з ним можуть бути цікавими через велику різницю

електрофільності реагентів, що робить можливим проходження реакції через полярні перехідні стани або цвітеріонні проміжні продукти [419-423]. Проведення детального вивчення реакції біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазену **3.185** з електронозбагаченими системами та дослідження можливих шляхів реакції з використанням методу теорії функціоналу густини (DFT) є цікавим з погляду досліджень шляхів та побудови стратегії синтезу нових полі гетероциклічних систем.

3.14.1. Експериментальні та DFT-дослідження реакції циклоприєднання Дільса-Альдера біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазену з фураном.

Реакцію біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазену **3.185** з фураном **3.214** досліджували в різних розчинниках та температурних режимах. Вибір розчинників, які можуть бути використані в цьому синтезі, дуже обмежений через низьку розчинність біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазену **3.185** та високу реакційну здатність останнього. Як було встановлено реакцію можна проводити в бензолі, толуені, хлороформі або ацетонітрилі, і її швидкість значно збільшується разом із полярністю розчинника. Також встановлено, що при проведенні взаємодії при низькій температурі утворюється безбарвний продукт, який не виділяли. При припиненні охолодження і піднятті температури до рівня кімнатної у всіх випадках виділяли сполуку жовтого кольору, молекулярна маса якої відповідала масі очікуваного продукту **3.217**, але «асиметричний» вигляд її спектру $^1\text{H-NMR}$ не корелювався з модельованим спектром для очікуваної структури.

Аналіз даних нашоствхнув на думку про можливий перебіг оберненої реакції циклоприєднання Дільса-Альдера, коли фуран діяв як електронозбагачений дієнофіл і азоціанурхлорид як електронодифіцитний дієн. З метою дослідження механізму реакції та можливості утворення інших ізомерів циклоприєднання було виконано DFT розрахунки енергій активації, усіх можливих продуктів та шляхів реакції використовуючи гібридний функціонал M06-2X, що добре зарекомендував

себе у термодинамічних розрахунках процесів з розривами та δ - π перетвореннями зв'язків. [353].

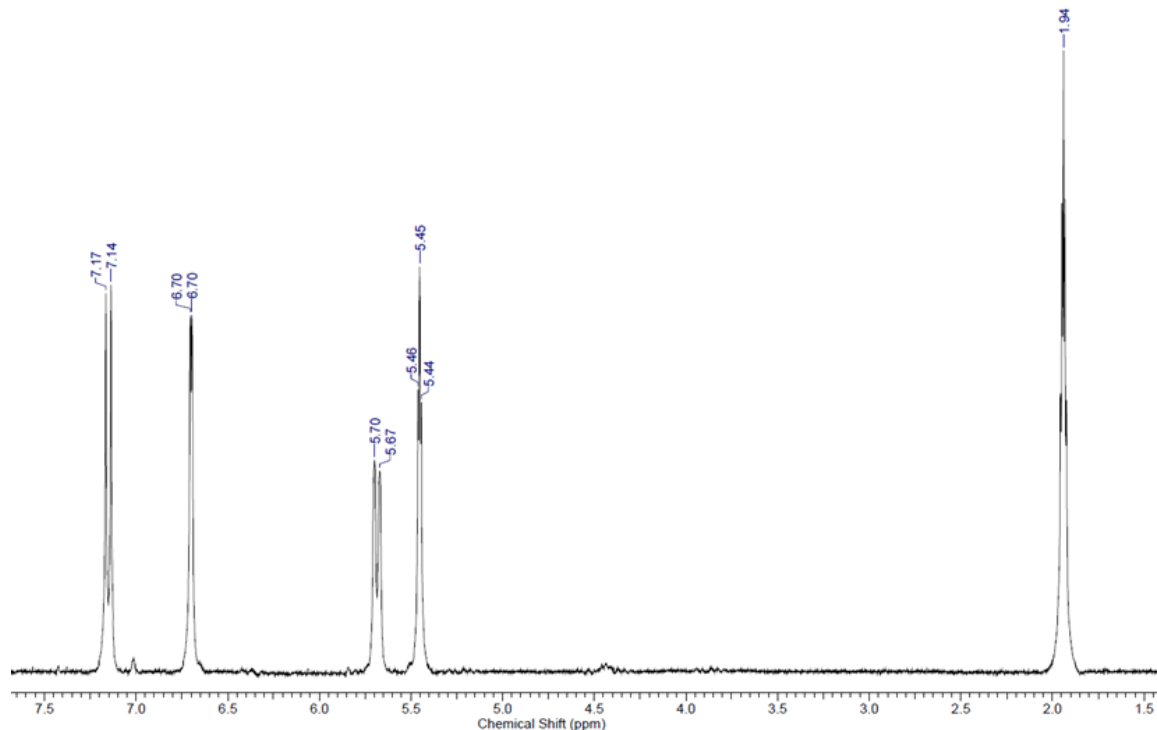


Рис.3.27. Спектр ^1H -ЯМР, CD_3CN , (6aR,9aS)-1,3-дихлор-6-(4,6-дихлор-1,3,5-триазин-2-іл)-6a,9a-дигід-ро-6H-фуоро[3,2-е][1,3,5]-триазино-[2,1-с][1,2,4]-триазиу **3.215**

Встановлено, що величина глобальної електрофільності біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазену (ω) становить 4,45 еВ, а у фурана це значення відповідає $\omega = 0,60$ еВ досить велика різниця значень глобальної електрофільності є зависока для того щоб припустити цвіттеріонний механізм реакції, тому для визначення можливого механізму було обчислено значення енергій перехідних станів та можливих проміжних продуктів. TS 1, що веде до продукту **3.216**, було швидко знайдено, але, на диво, було виявлено лише один перехідний стан TS 2, що веде до продукту **3.217** та через TS 3 веде до продукту **3.215**, показаних на рис 3.29.

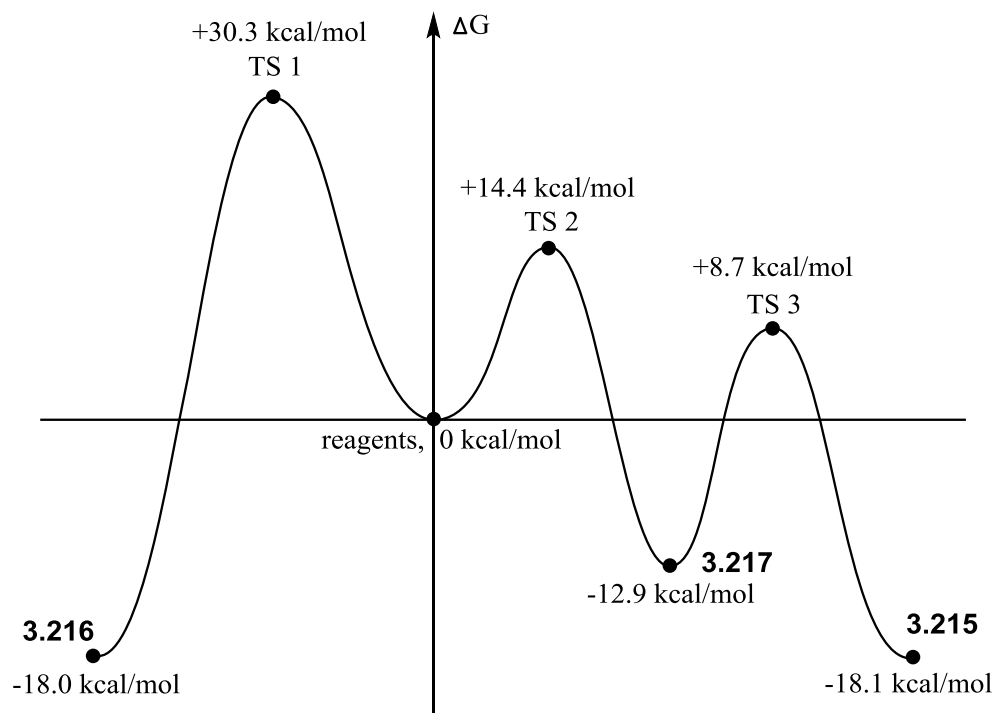


Рис.3.29. M06-2X/6-31G(d,p) розраховані енергетичні профілі реакції біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазену **3.185** та фурану **3.214**

Таким чином, встановлено, що взаємодія починається з зближення найбільш електрофільних і нуклеофільних ділянок молекул - азо-групи та 2-го положення фурану з енергією активації 14,4 ккал/моль, що узгоджується з можливими канонічними структурами фурану. Асиметрія перехідного стану досить велика (1,99/2,37 Å), але всі спроби виявити стабільний проміжний продукт на шляхах реакції виявилися невдалими, тому таке циклоприєднання можна розглядати як полярну узгоджену реакцію циклоприєднання Дільса-Альдера.

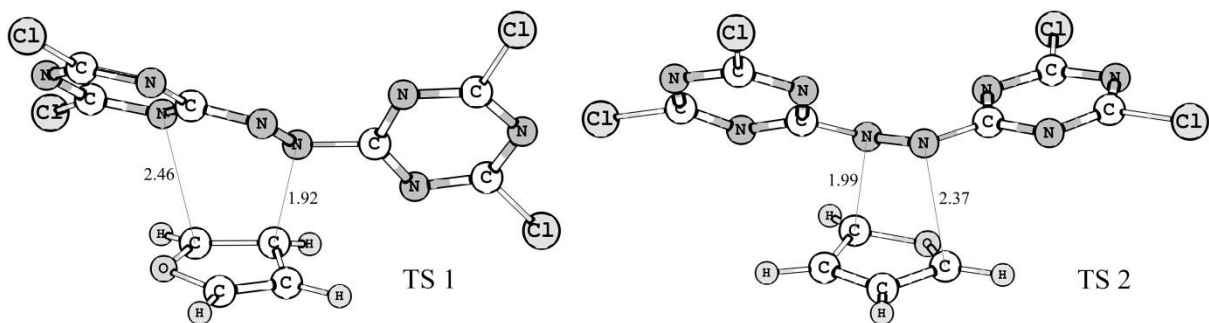
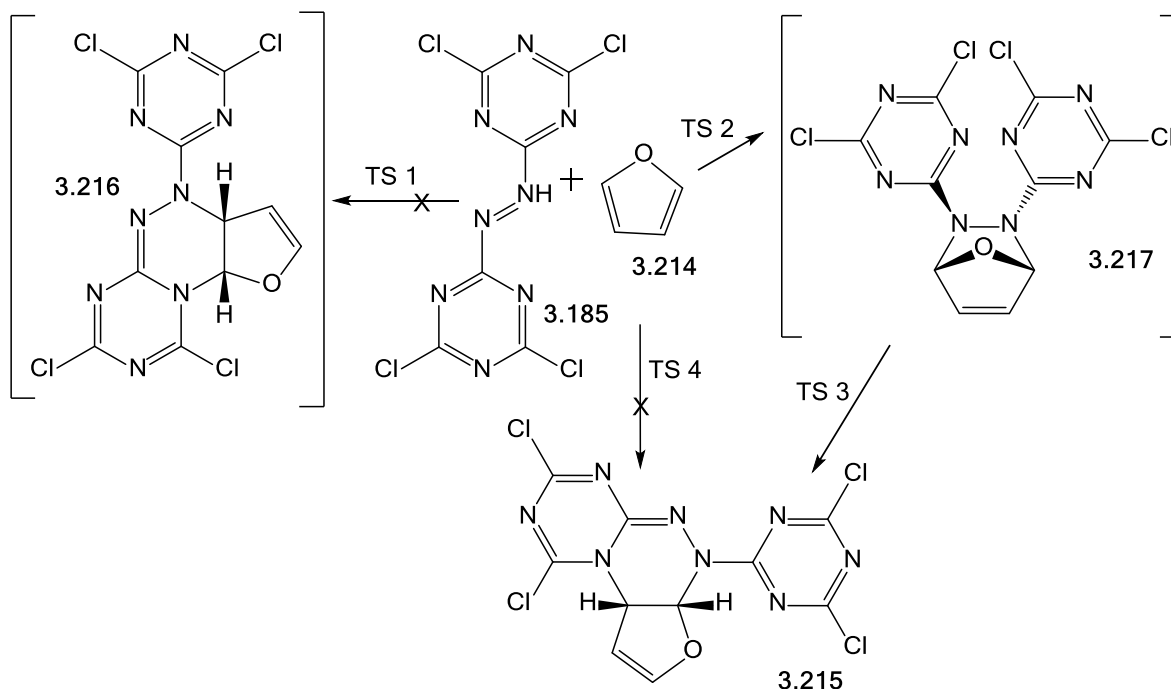


Рис.3.28. M06-2X/6-31G(d,p) срозраховані геометрії перехідних станів TS1 та TS2.



Електрофільна атака в 3-ому положенні фурану становить 16 ккал/моль і є менш вигідна. Шляхом формування полярного перехідного стану проходить замикання кільця з утворенням безбарвного термодинамічно нестійкого продукту **3.217** нормальної реакції ДА.

На наступному етапі продукт **3.217** проходить [3,3] сигматропне перегрупування з утворенням стабільного продукту **3.215**. Енергія перехідного стану що веде до продукту **3.215** TS3 становить 21,6 ккал / моль. Така енергія активації свідчить про відносну стійкість **3.217** при низькій температурі та її перегрупування до **3.215** при кімнатній температурі. Аналогічний механізм був описаний Арройо та ін. [424] для реакції 4-аза-6-нітробензофураксану та циклопентадієну його проміжну сполуку раніше було спектрально охарактеризовано за низьких температур у роботі Терієр та ін.. [425] - при 20 °C була зареєстрована суміш продуктів.

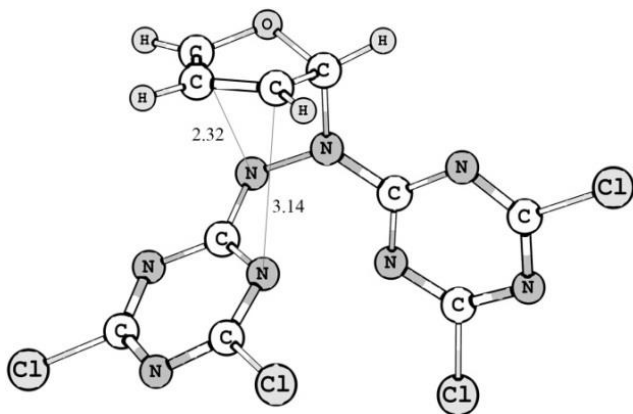
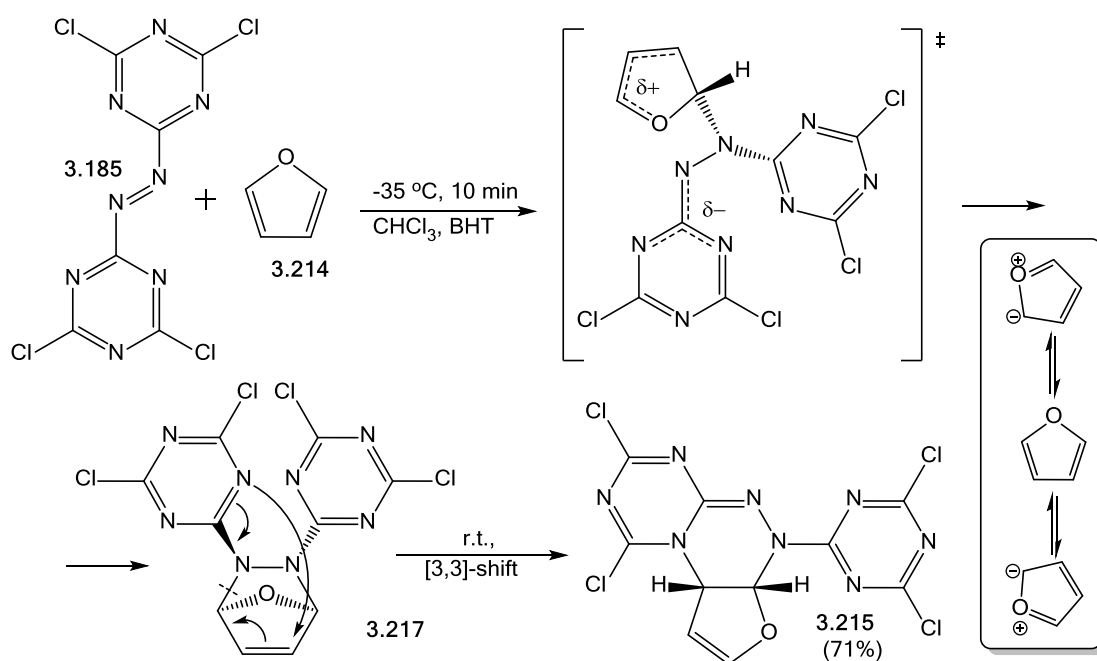


Рис.3.30. M06-2X/6-31G(d,p)
розрахований TS3 перехідний
стан [3,3]-сігматропного
перегрупування

Схема 3.33



З метою віднесення виділених продуктів структурам відповідних регіоізомерів проведений DFT розрахунок ^1H -ЯМР спектрів для обох регіоізомерів та порівняння з ^1H -ЯМР спектрами отриманими експериментально. Для розрахунків використано програмний пакет GAUSSIAN 09 та метод GIAO V3LYP/6-311+G(2d,p)//6-31G(d,p) у моделі розчинника PCM (ацетонітрил).

Розраховані та отримані експериментально ^1H -ЯМР спектральні дані та значення $\Delta\delta$, м.ч., GIAO обчислена/знайдена для продукту **3.215**

Позиція у спіновій системі	Номер протона		Хімічний зсув, м.ч.		
	CA_C ³	CA_C ²	GIAO ^1H -ЯМР		^1H -ЯМР в CD ₃ CN
			CA_C ³	CA_C ²	
a	2'	2'	6.45	7.48	7.14 (d)
b	11'	7'	7.09	5.77	5.70 (br.d)
c	12'	8'	5.18	5.66	5.45 (t)
d	13'	9'	6.87	6.87	6.70 (d)

Номер протона		$\Delta\delta$, м.ч., GIAO обчислена / знайдена	
		Форма 1	
CA_C ³	CA_C ²	CA_C ³	CA_C ²
2'-11'	2'-7'	-0.64/1.44	1.77/1.44
11'-12'	7'-8'	1.91/0.25	0.11/0.25
2'-12'	2'-8'	1.27/1.70	1.82/1.70
11'-13'	7'-9'	0.22/-1.00	-1.10/-1.00

В обох структурах можливих продуктів ми могли побачити подібні спін-спінові системи (2'-11'-12'-13' для ізомерів CA_C³ **3.216** та 2'-7'-8'-9' для ізомеру CA_C² **3.215**, позначено a-b-c-d у табл. 3.12. Положення α -протона (d) та його слабка константа спін-спінової взаємодії свідчить про майже нечутливість до структурних змін молекули, а також досить сильну відмінність між b і c-орієнтованими протонами. Це дозволяє віднести ^1H -ЯМР сигнали та порівнювати їхні зміни з даними розрахунків GIAO. Значення $\Delta\delta$ були найбільш інформативними, оскільки їх використання зменшує вплив систематичної помилки розрахунків і показує відносний розподіл піків.

Встановлено, що регіоізомери CA_C³ та CA_C² мають суттєво інший порядок сигналу. Тому хороша кореляція отриманого спектру з розрахунками DFT GIAO підтверджує формування описаного регіоізомера.

Дані ^{13}C -ЯМР для регіоізомерів CA_C^3 та CA_C^2 також були розраховані та порівняні з отриманим спектром, але оскільки неможливість надійного віднесення отримані спектри неінформативні і можуть бути присвоєні для обох ізомерів.

Спектр ультрафіолетового поглинання розрахований на рівні TDDFT допомогою програми Jaguar і функціонального B3LYP/LACV3P**++.

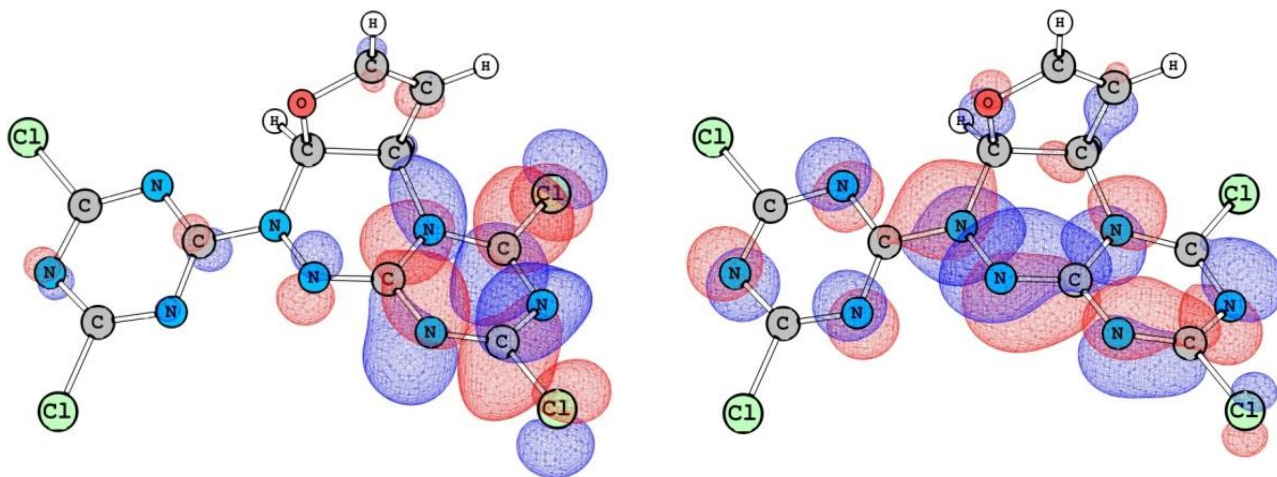
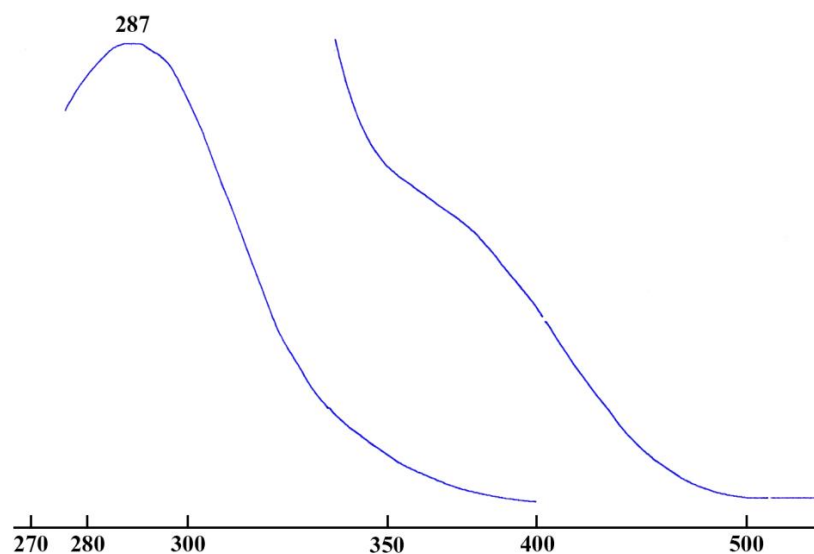
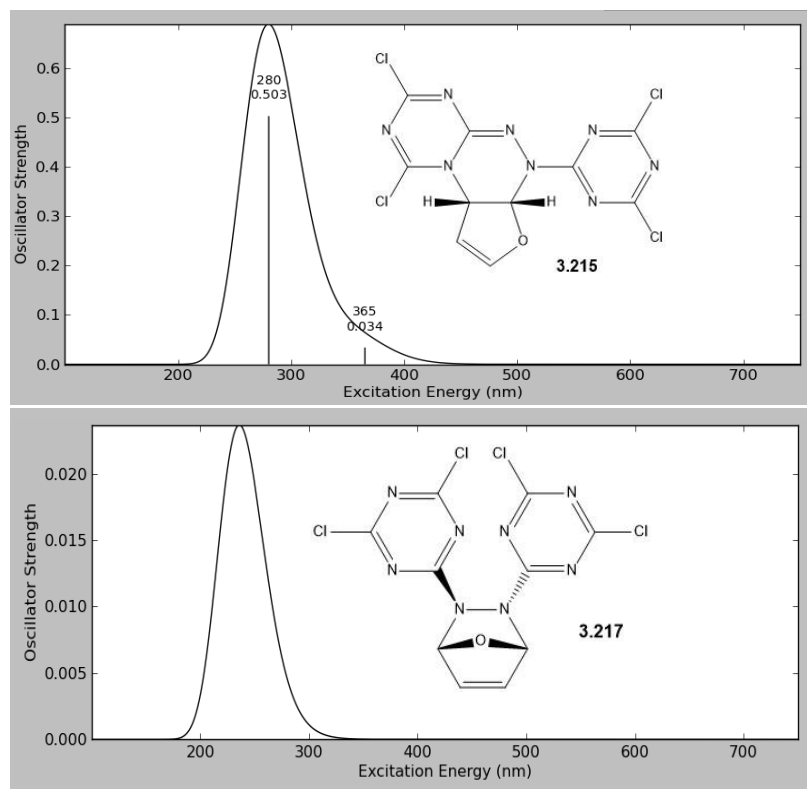


Рис.3.31. Вигляд орбіталей, між якими відбувається електронний перехід

Хороша кореляція між розрахованими та записаними максимумами поглинання спектрів ультрафіолетового/видимого випромінювання є додатковим підтвердженням структури сполуки **3.215**. Його слабкий жовтий колір обумовлений слабкою смугою поглинання при 359 нм (розрахунок 365 нм), що відповідає за перенесення π - π^* електронів новоствореної кон'югованої системи до першого синглетного збудженого стану. Основна смуга поглинання була знайдена при 287 нм (обчислених 280 нм). В свою чергу для продукту **3.217** прямої ДА реакції з фураном, а також для аналогічних продуктів з бутадієном і цикlopentадієном передбачається лише одна смуга поглинання при 260-270 нм. Це узгоджується з тим фактом, що продукти реакції циклоприєднання Дільса-Альдера біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазену **3.185**, описані у роботі [408], як безбарвні продукти, що пояснює відсутністю хромофорної системи.



ІЧ-спектр моделювали на рівні B3LYP/ 6-31G (d), використовуючи Pulay SQM масштабування. Встановлено, що обчислення Pulay SQM дозволяє дуже точно прогнозувати ІЧ спектр продукту. У ІЧ-спектрах спостерігаються три характерні смуги, відповідальні за валентні коливання C-N валентних коливань новоутвореної гетероциклічної системи (знайдено 1648, 1592 та 1460 cm^{-1} , розраховані 1657, 1581 та 1473 cm^{-1}), а також сигнали 1,3,5-триазинового ядра (валентні коливання при 1540, 1496, 1328, 1240 cm^{-1} , деформаційні та

Рис.3.32. сам-
B3LYP/LACV3P**++
модельовані УФ
спектри
сполук 3.215 та
3.217 та UV-Vis
спектр отриманого
продукту

позаплощинні коливання при 852 та 792 cm^{-1} , розраховані відповідно 1543 , 1489 , 1330 , 1255 , 867 , 793 cm^{-1}). Валентні коливання СН спостерігаються при 3150 , 3100 та 3016 cm^{-1} (розраховані 3134 , 3103 , 3008 cm^{-1}). Також спостерігається специфічний набір смуг, який називають областю “відбитків пальців”, добре узгоджених з DFT, отримані частоти коливань (1184 , 1072 , 1056 , 1000 , 920 , 796 , 696 , розраховані 1184 , 1067 , 1059 , 995 , 913 , 805 , 683 cm^{-1}).

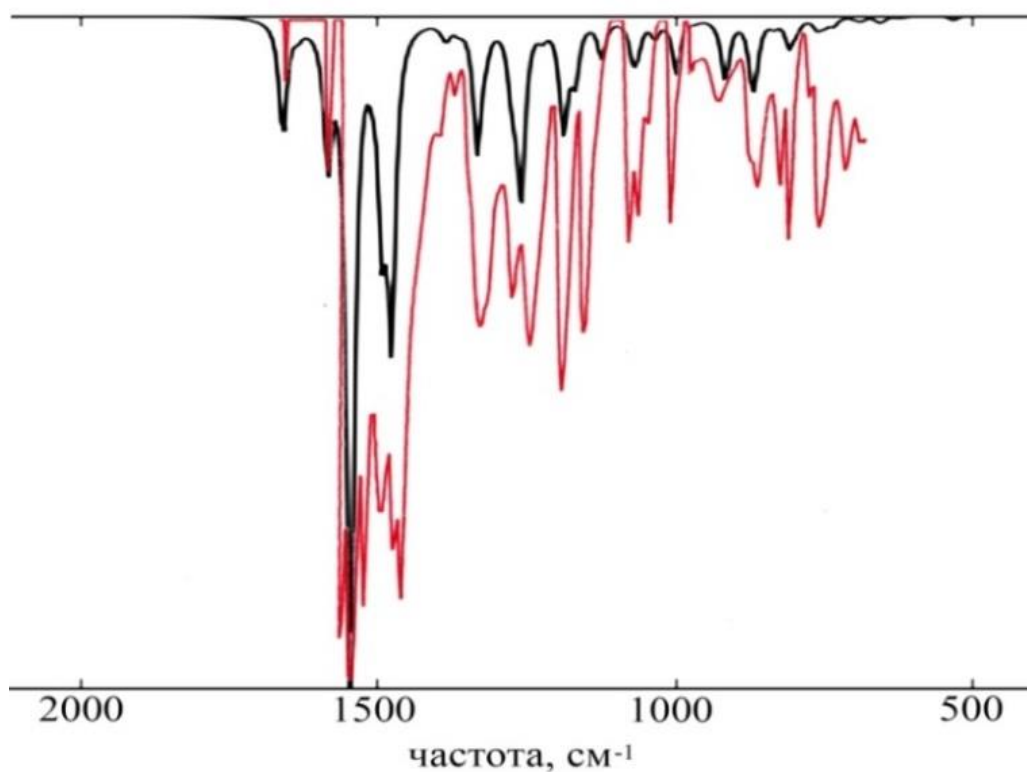


Рис.3.33. Експериментальний та SQM-B3LYP/6-31G(d) модельований ІЧ спектр (6aR,9aS)-1,3-дихлор-6-(4,6-дихлор-1,3,5-триазин-2-іл)-6a,9a-дигід-ро-6H-фуоро-[3,2-e][1,3,5]-триазино-[2,1-c][1,2,4]-триазину **3.215**

Експериментальними та DFT дослідженнями реакції з фураном встановлено, що взаємодія відбувається у дві стадії, з початковим утворенням продукту нормальної ДА реакції, та його наступним [3,3]-сігматропним перегрупуванням у формальний продукт інвертованої ДА реакції.

3.14.2. Експериментальні та DFT-дослідження реакції циклоприєднання Дільса-Альдера біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазену з етил-вініловим етером та вінілацетатом

Як і у випадку взаємодії з фураном, можна припустити, що реакція біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазену з вінілетиловим етером починається з зближення найбільш електрофільних і нуклеофільних ділянок молекул - азо-групи та β -положення етил-вінілового етеру **3.218a** з енергією активації 21,7 ккал/моль, що узгоджується з можливими канонічними формами етил-вінілового етеру де локалізація негативного заряду знаходиться у хвості. З метою дослідження механізму реакції та можливості утворення інших ізомерів циклоприєднання було виконано DFT розрахунки енергій активації, можливих продуктів та шляхів реакції використовуючи гібридний функціонал M06-2X, що добре зарекомендував себе у термодинамічних розрахунках процесів з розривами та δ - π перетвореннями зв'язків.

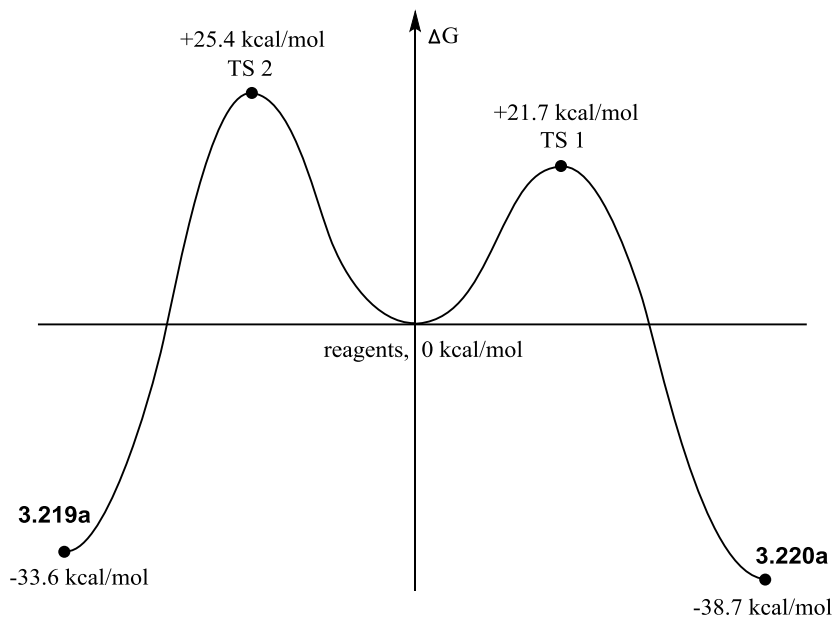
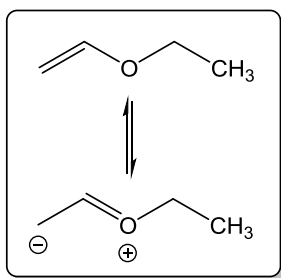
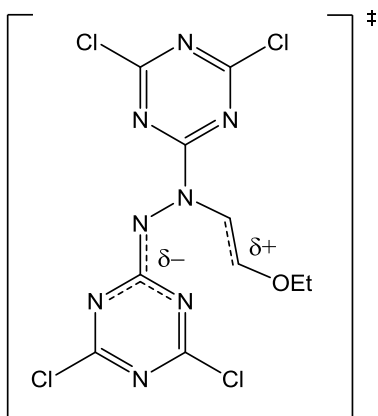


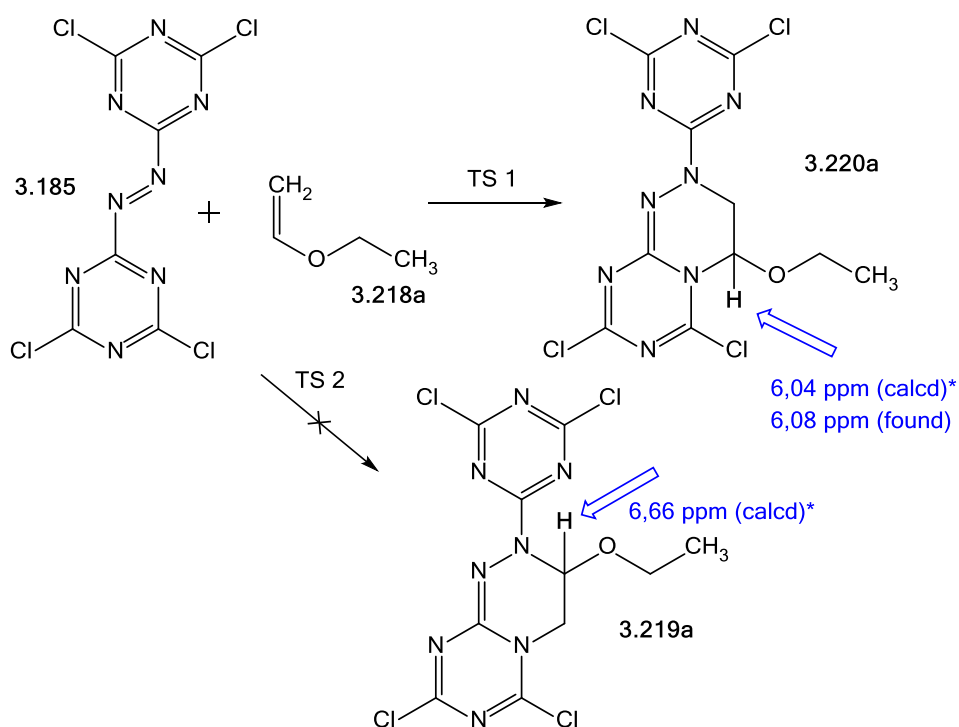
Рис.3.34. M06-2X/6-31G(d,p) розраховані енергетичні профілі реакції біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазену **3.185** та етил-вініловим етером **3.218a**



Електрофільна атака в α - положенні етил-вінілового етеру є менш вигідна енергія активації становить 25,4 ккал/моль, що цілком природно для етил-вінілового етеру. Грунтуючись на описаному вище можна представити наступний вигляд перехідного стану реакції [426].

Взаємодія біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазену **3.185** та етил-вінілового етеру **3.218a** за низьких температура $-30 - -35$ °C у хлористому метилени завершується за 10 хвилин. Її хід контролюється за зміною інтенсивно-червоного забарвлення азоціанурхлориду на світло-жовтий колір продукту[426].

Схема 3.34



У спектрі ^1H -ЯМР (Рис.3.35) продукту **3.220a** крім сигналів протонів етокси фрагменту, що прописується характерною A_3X_2 системою - кватретом CH_2 групи при 3,77 м.ч. та триплетом CH_3 групи при 1,11 м.ч. Спостерігається характерна

АВХ система новоутвореного гетероциклу, яка утворюється протонами Н (Х) та 2Н (АВ). Очевидно, що в більш слабкому полі, при 6,08 м.ч. уширений синглет, що відповідає протонк -СН у α -положенні відносно кисню етокси фрагменту. Двом діастереотопним протонам -СН₂ (АВ) групи, що прописуються двома подвоєними дублетами при 5,10 м.ч., $J_1=13,7$ і $J_2=2,1$ Гц та 3,32 м.ч. $J_1=14,1$ і $J_2=1,2$ Гц, таке аномальне рознесення сигналів $\sim 2,0$ м.ч. пояснюється неоднорідністю впливу на протони -СН₂ за рахунок екрануючого та дезекрануючого ефектів триазинового ядра.

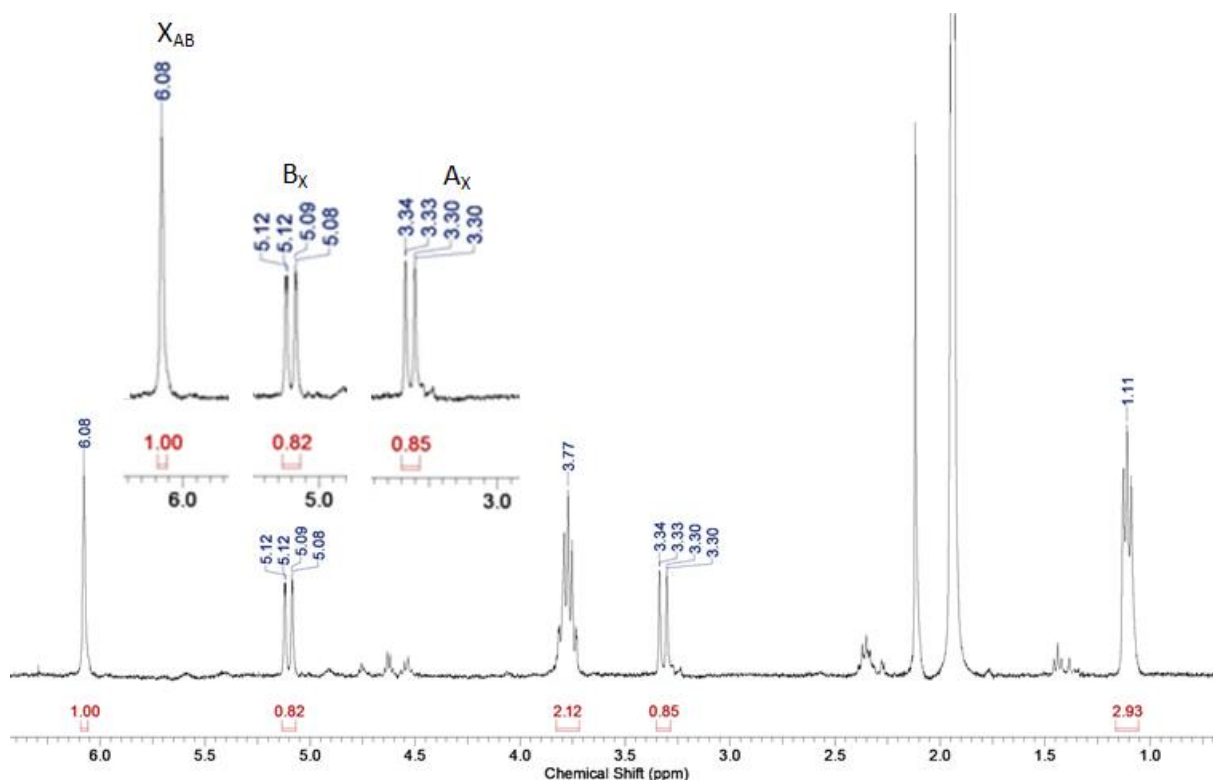


Рис.3.35. Спектр ¹Н-ЯМР, CDCl₃, 6,8-дихлоро-2-(4,6-дихлоро-1,3,5-триазин-2-іл)-4-етокси-3,4-дигідро-2Н-[1,3,5]триазино [2,1-с][1,2,4]триазиу **3.220a**

З метою віднесення виділених продуктів структурам відповідних регіоізомерів був проведений DFT розрахунок ¹Н-ЯМР спектрів для обох регіоізомерів та порівняння з ¹Н-ЯМР спектрами отриманими експериментально. Для розрахунків використано програмний пакет GAUSSIAN 09 та метод GIAO B3LYP/6-311+G(2d,p)//6-31G(d,p) у моделі розчинника PCM (хлороформ).

Порівняння значень положення сигналу α -протона одержаних експериментально 6,08 м.ч. та розрахованих 6,04 та 6,66 м.ч. відповідно у цьому випадку дозволив однозначно віднести записаний спектр відповідній запропонованій структурі. Значення $\Delta\delta$ у даному випадку не використовувались, оскільки порівняння абсолютних значень зсувів сигналів було достатньо інформативним. Уширення піку сигналу протона у α положенні продукту **3.220a** можна пояснити коформаційними переходами циклу за рахунок невеликої жорсткості останнього[426].

У випадку дослідження продуктів взаємодії вінілацетату, встановлено, що в результаті реакції був одержаний регіоізомер **3.219b**. Термодинамічні розрахунки показали, що перехідний стан його утворення TS2 вигідніший за TS1 на 1,7 ккал/моль. Така селективність зумовлена вторинною взаємодією між π -орбіталями карбонільної групи та триазинового циклу, що є максимальною для геометрії TS2 і понижує його енергію, що узгоджується з правилом ендоселективності більшості реакцій циклоприєднання Дільса-Альдера[426].

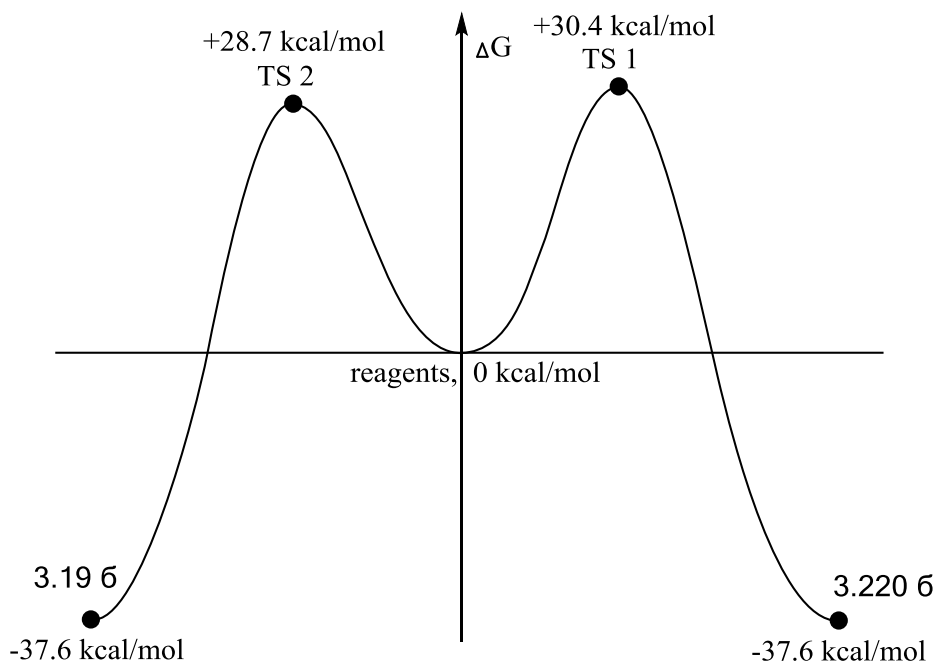
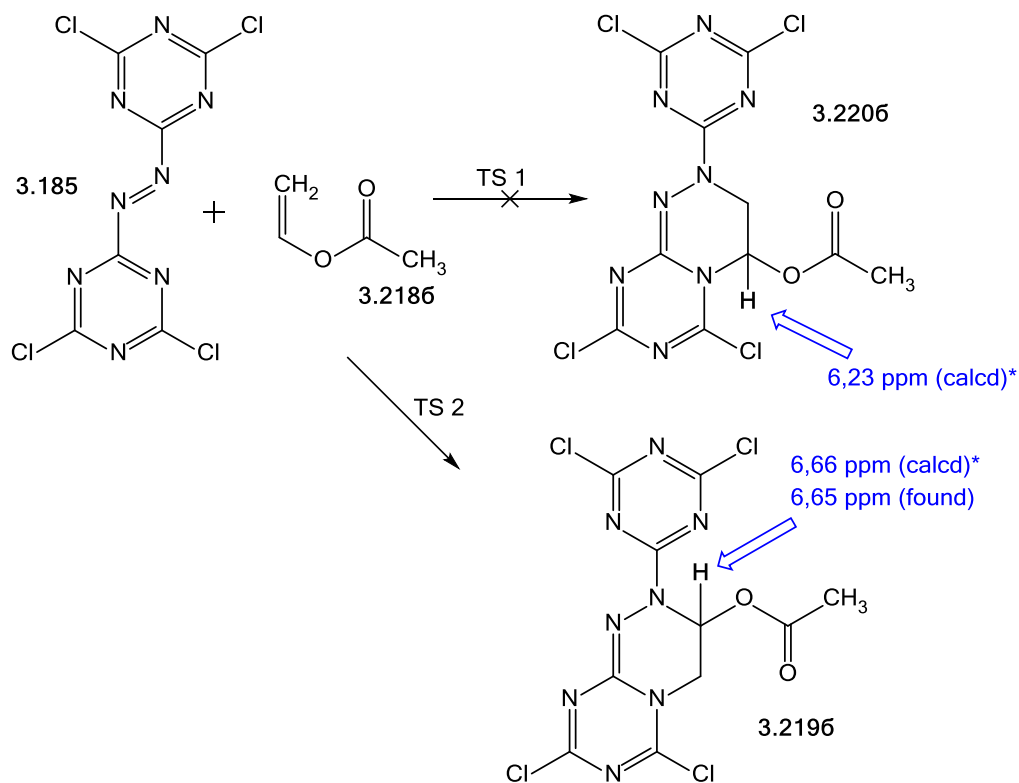


Рис.3.36. Енергетичні профілі можливих шляхів 4+2 циклоприєднання біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазену **3.185** та вінілацетату **3.218b**

При дослідженні взаємодії вінілацетату останній виявився суттєво інертнішим у реакції з біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазеном. При проведенні реакції у хлороформі реакційна маса знебарвлюється за 24 години, проте, жодного продукту циклоприєднання виділити не вдалось. Невдалими виявилися спроби провести реакцію у дихлорметані при кипінні. Опіраючись на попередні наші дослідження, як розчинник був обраний діоксан, що має високу температуру кипіння і високу стабільність відносно дії біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазену **3.185**. При кип'ятінні у діоксані за присутності іонолу забарвлення біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазену змінюється на жовтий колір продукту за 3-4 години, що свідчить про закінчення реакції[426].

Схема 3.35



Будова продукту **3.2196** підтверджена ^1H -ЯМР, ІЧ та УФ-спектроскопією. У спектрі ^1H -ЯМР продукту **3.2196** спостерігається характерна АВХ система новоутвореного гетероциклу, що прописується подвоєним дублетом сигналу протона групи -СН при 6,65 м.ч., $J_1=5,6$ та $J_2=3,3$ Гц, та двома подвоєними

дублетами діастереотопних протонів CH_2 групи при 5,02 м.ч. $J_1=10,2$ та $J_2=6,1$ Гц та 4,54 м.ч $J_1=10,1$ та $J_2=3,6$ Гц.

Порівняння значень положення сигналу α -протона одержаних експериментально 6,65 м.ч. та розрахованих 6,23 та 6,66 м.ч. відповідно у цьому випадку дозволив однозначно віднести записаний спектр відповідній структурі. Значення $\Delta\delta$ у даному випадку не використовувались, оскільки порівняння абсолютних значень зсувів сигналів було достатньо інформативним [426].

Таблиця 3.13.

Модельовані та одержані значення зсуву α -протону вінільного фрагменту.

Реагент	Регіоізомер циклоприєднання	ГІАО розраховано, δ (ppm)	Знайдено, δ (ppm)
вінілетиловий етер	3.220a	6,04	6,08
	3.219a	6,67	
вінілацетат	3.219b	6,23	6,65
	3.220b	6,66	

У випадку дослідження реакції вінілових етерів з біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазеном встановлено, що утворення продукту істинної інвертованої ДА реакції відбувається регіоселективно та в одну стадію[426].

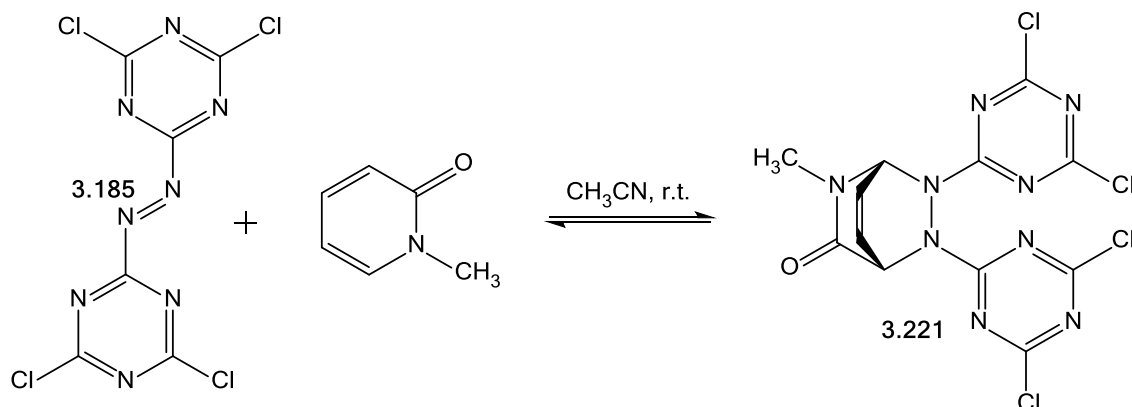
Опираючись на результати описані у даному підрозділі можна узагальнити, що вперше була встановлена здатність біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазену регіоселективно взаємодіяти з електронозбагаченими ненасиченими сполуками у ролі дієну у оберненій реакції циклоприєднання Дільса-Альдера[426].

3.14.3. Дослідження реакції циклоприєднання Дільса-Альдера біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазену з N-1-метил-1H-піридин-2-оном

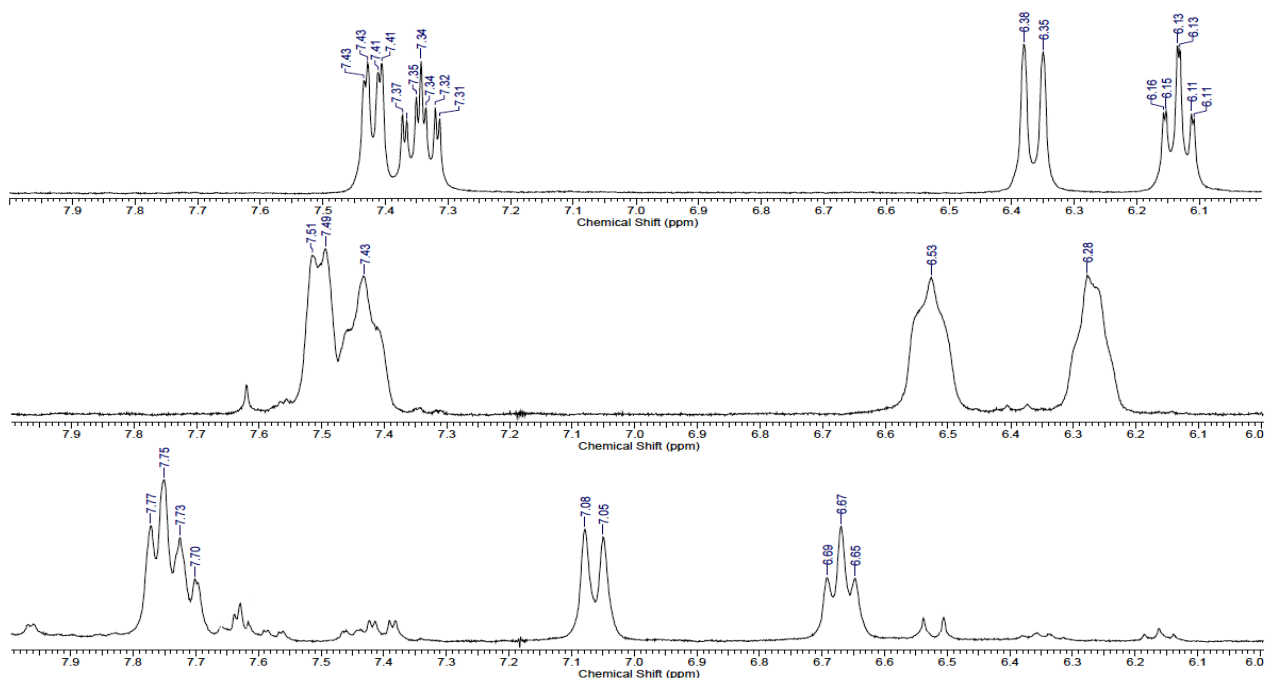
Продукт з 1-метил-1H-піридин-2-оном отримували при кімнатній температурі у хлороформі за присутністю дибутилгідрокситолуену протягом 15 хвилин з виходом 86%. Після закінчення реакції, що видно по зникненню багряно-червоного забарвлення азосполуки **3.185**, реакційну суміш фільтрували від побічних продуктів, нерозчинних у хлороформі, розчинник відганяли під вакуумом. Одержаній осад розчиняли в невеликій кількості ацетону та

переосаджували гексаном, фільтрували та сушили у вакуумі. Аналіз спектру ^1H -ЯМР не корелювався з модельованим спектром для очікуваної структури.

Схема 3.36



Було висуното гіпотезу що у розчині відбувається ретро реакція і в певний момент встановлюється рівновага прямої та оберненої реакції. У підтвердження гіпотези було проведено ^1H -ЯМР контроль реакції. Спектри записували через 30 та 300 секунд реакцію проводили у CD_3CN за кімнатної температури.

Рис.3.37. Спектр ^1H -ЯМР, CD_3CN сполуки 3.221

Аналіз спектральних даних підтвердив висунуту гіпотезу, що через швидкий обмін між прямою і зворотною реакціями ми бачимо чітке усереднення сигналів на спектрі. Підтвердженням утворення рівноважного стану цієї реакції у розчині є той факт, що спектр продукту, виділеного з хлороформу у вигляді жовтого осаду, знятого у ДМСО відповідає спектру чистого N-метилпіридону. Це пояснюється швидкою взаємодією з ДМСО і подальшим розкладом біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазену, що існує у розчині.

Отже, продукт **2.36** може бути виділений лише при проведенні взаємодії у розчиннику, з якого він випадає в осад, в іншому випадку у розчині встановлюється його рівноважна концентрація.

3.15. Дослідження реакції 1,3-диполярного [3+2]-циклоприєднання у синтезі нових гетеропохідних нафталін-1,4-діону

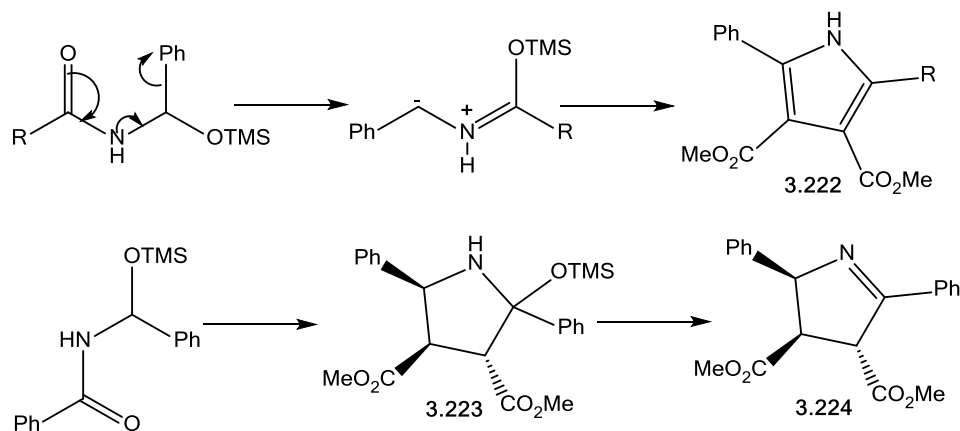
Дослідження реакції 1,3-диполярного [3+2]-циклоприєднання для одержання конденсованих полігетероциклів з строго визначеною геометрією, що містять ядро піролу виявилось достатньо цікавою задачею. У літературі вже достатньо описано перетворень з використанням різноманітної кількості 1,3-диполів. У якості диполярофілів наводяться різні класи сполук обов'язково з електронодифіцитними кратними зв'язками[288-317].

Недостатньо вивченими, на нашу думку, залишилися реакції з використанням у якості 1,3-диполів - азометинілідів на основі естерів α -амінокислот. У якості диполярофілів був взятих 1,4-нафтохфнон та його 5-заміщені похідні, які зарекомендували себе, як цікаві реагенти у дослідження регіоконтрольованих реакцій циклоприєднання.

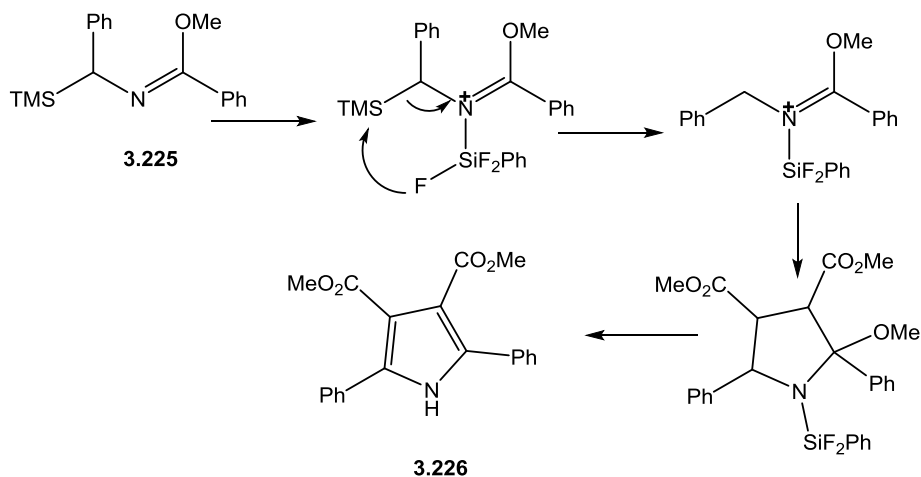
Для побудови нових азотовмісних п'ятичленних гетероциклів, використання таких ілідів представляє неабиякий інтерес, оскільки, даний підхід є найбільш концептуально простий та ефективний. Генерування ілідів може проходити, як правило, *in situ* з наступним диполярофільним циклоприєднанням.

Коматсу та співр. [427] розробили нове використання кремній похідних, які перегрупуванням у толуені *in situ* утворюють азометиніліди, що здатні циклізуватися з використанням DMAD як диполярофілу. Дані перетворення ведуть до утворення продукту **3.222**. Після подальшої елімінації фрагменту триметилсилілбензилу отримали продукт, де R= *p*-MeOC₆H₄ з виходом 70-75%.

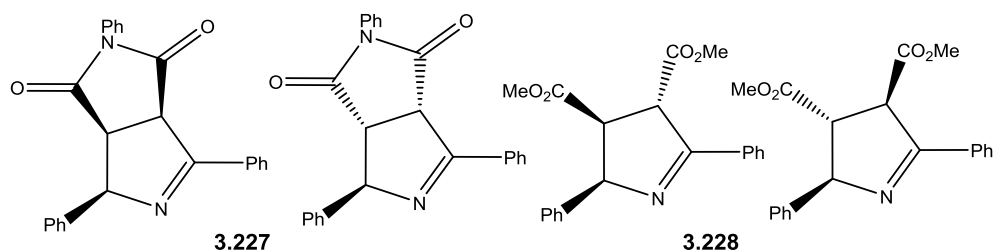
Наявність фенільної групи в α положенні до атома азоту R=Ph є забезпечує ефективно проходження реакції за рахунок стабілізації іміну. Реакція з диметилмалеатом відбувається з утворенням продукту **3.223** взаємодія відбувається через невідгідний *екзо*-перехідний стан, проте, цей продукт було одержано з кількісним виходом. Комацу і Оширо обґрунтували це тим, що сильно кислий характер протона в C³ може привести до епімеризації. Таким чином, реакція повинна була проходити через *ендо* перехідний стан з утворенням прогнозованої *cis/cis* стереохімічної системи. Подальша елімінація фрагменту триметилсилілбензилу приводила до утворення **3.224** [427].



У наступних роботах Комацу викладено матеріал де описано використання α -силілімідатів для одержання ароматичних піролів [428]. Перегрупуванням прекурору **3.225** у присутності трифторфенілсилану і диметилмалеату одержали продукт **3.226** з 97% виходом.



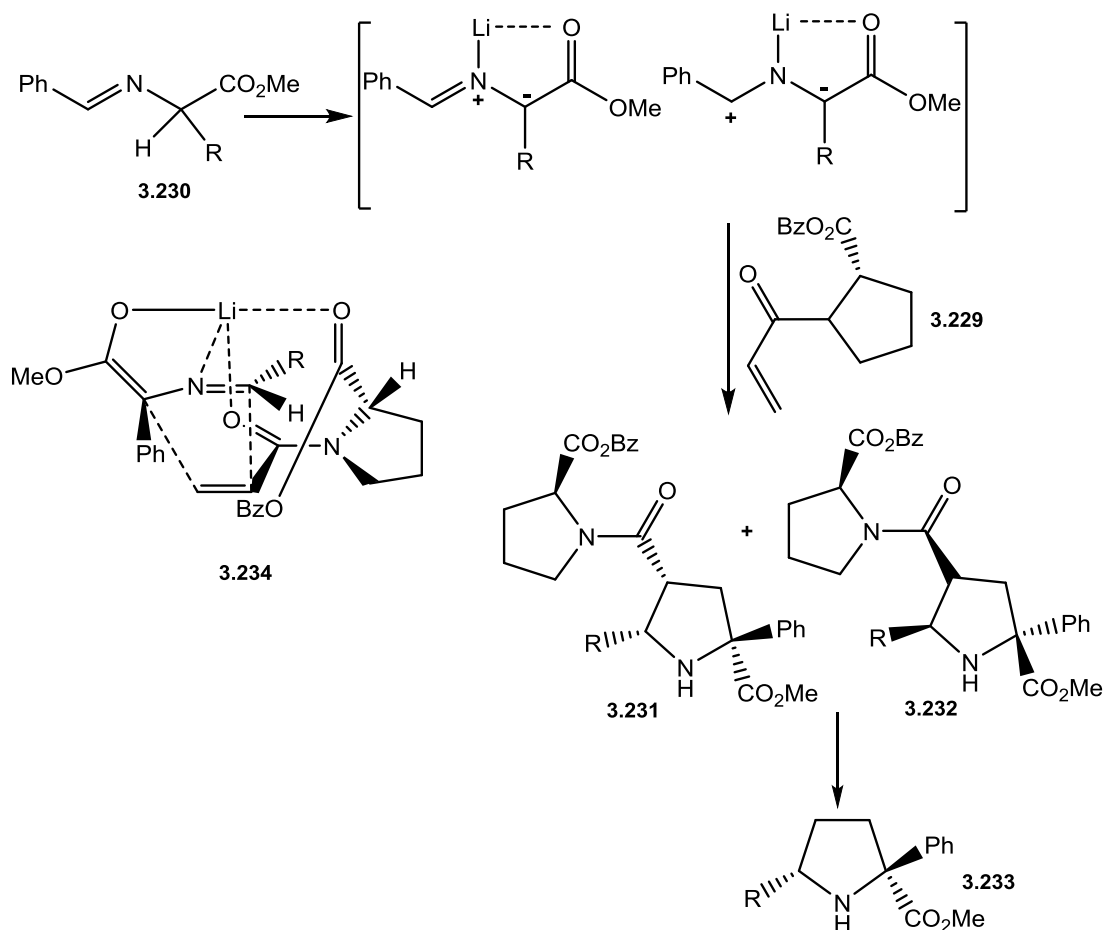
Аналогічно, заміна DMAD на N-фенілмалеїмід, або диметил фумарат приводив до утворення очікуваних продуктів **3.227** і **3.228** як суміші 1: 1 ендо/екзо ізомерів.



Вальдманн та ін. [429] описано використання N-акроїл-(S) -проліну бензилового ефіру **3.229** у високостереоселективному синтезі складних, поліфункціоналізованих пролінів. Стабілізацією основи Шиффа **3.230** за допомогою DBU/LiBr, отримано *in situ* відповідний азометиновий ілід, який у ході циклоприєднання до диполярофілу **3.229** утворює суміш ізомерів **3.231** і **3.232**. У кожному випадку стереоселективність реакції була виключно високою. Для випадків, коли R був стерично утрудненим, такими як Ph, *i*-Pr або *t*-Bu, співвідношення **3.231**: **3.232** (ендо / екзо) було > 99:1. Зменшення стеричного об'єму замісника R до H або Me все одно давало співвідношення утворених ізомерів >99:1. Похідне проліну **3.233** одержували гідролізом **3.231**: **3.232**. Опираючись на данні ендо/екзо-селективності, було запропоновано вигляд перехідного стану **3.234**, в якому як азометиновий ілід, так і диполярофіл координуються катіоном літію [429].

Перетворення за участю як координатарів перехідного стану іонів металів стали достатньо досліджуваними у хімії з використанням азометилідів, що дозволило проводити реакцію при температурі навколишнього середовища.

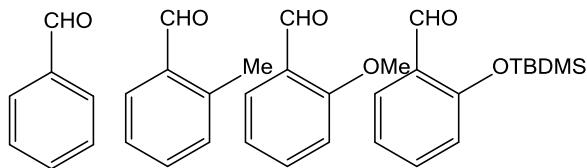
Вони також створюють можливості використання хірального каталізу, який поки що мало вивчений, але являє собою цікавий підрозділ хімії азометилідів, що дозволяє проводити енантіоконтроль без необхідності стехіометричних стереоконтролерів.



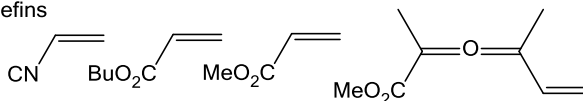
Галлопом та співр. [430] використовуючи метилбовані амінокислоти, провели конденсацію з низкою ароматичних і гетероароматичні альдегідів для утворення необхідних імінів майже з кількісним виходом з використанням системи AgNO₃/Et₃N.

Amino acids: Gly Ala Leu Phe

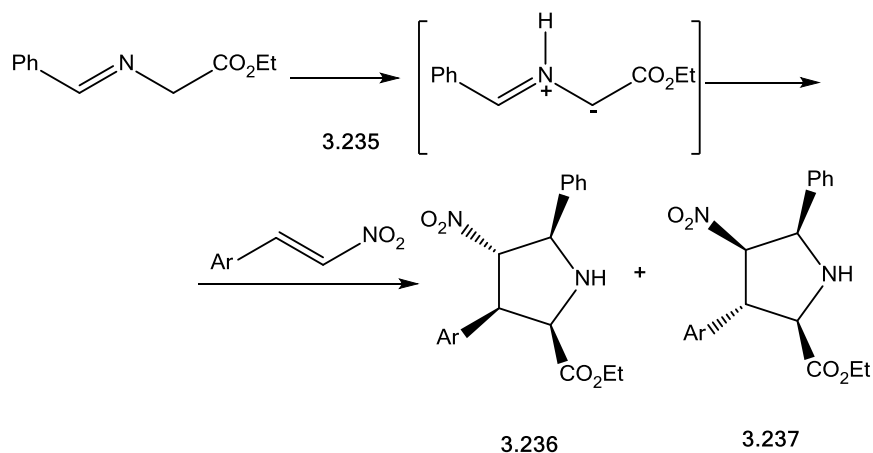
Aldehydes:



Olefins



Найбільш ефективним був обраний спосіб 1,3-диполярного циклоприєднання для стереоселективного одержання сполук [431, 432]. Так, азометинілід на основі гліцину **3.235** у присутності триетиламіну та LiBr при кімнатній температурі з нітроалкенами утворював два окремі регіоізмери **3.236** і **3.237**.



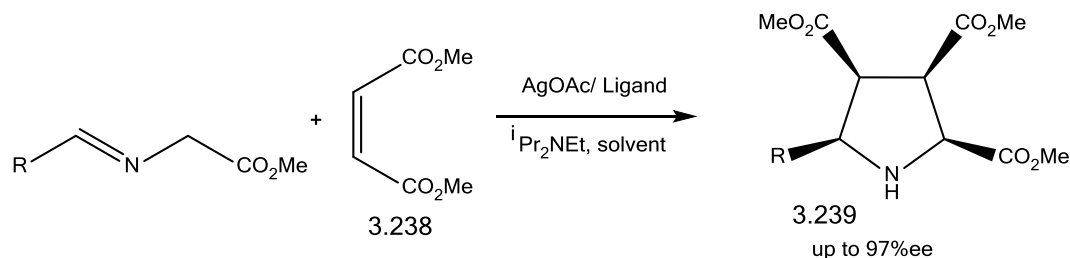
Для Ar= Ph реакція переходила з 61% виходом основного регіоізомеру з співвідношенням діастереомерів **3.236:3.237**=2.5:1. Аналогічно, Ar= PhCH₃ утворював продукти **3.236** та **3.237** з виходом 47%, але з співвідношенням 3,5:1. Для Ar=Ph, LiBr виявився неефективним каталізатором, одержано продукту лише 22% . Проте заміна LiBr на AgOAc обернула співвідношення екзо/ ендо продуктів для Ar = Ph основний аддукт виділяли з виходом 42% з співвідношенням ендо/екзо 1:1,7, тоді як Ar= PhCH₃ дало **3.237** з виходом 36% з співвідношенням ендо/екзо 1: 2.3.

Широка зацікавленість азометинілідами є цілком обгрунтованою, з погляду оцінки їх синтетичної важливості при побудові нових гетероциклічних та

поліциклічних системи Оскільки, багатство методів генерації відповідних ілідів, можливість хірального контролю над перебігом реакцією та структурою отриманих продуктів дозволяють застосовувати реакцію циклоприєднання азометинілідів до диполярofilів для вирішення багатьох синтетичних проблем, особливо тих, що стосуються синтезу аналогів природних речовин. Дослідженнями які будуть розвиватися в майбутньому буде асиметричний каталізом, що дозволить побудувати енантіогенні продукти з ахіральних прекурсорів без необхідності використання стереоконтрольованого синтезу.

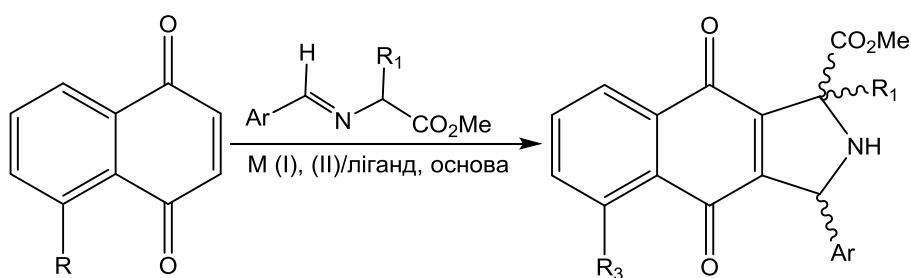
3.16. Дослідження реакції азометинілідів на основі естерів α -амінокислот у якості 1,3-диполів

Реакції 1,3-диполярного [3+2]-циклоприєднання знайшли широке використання в органічній хімії, зокрема, у синтезі біоактивних молекул та аналогів природних продуктів. Ця реакція полягає у контрольованому циклоприєднанні з одержанням конденсованих полігетероциклів з строго визначеною геометрією, що містять ядро піролу, оскільки, перспективним напрямом для досліджень у сучасній органічній хімії, що стосується синтезу поліциклічних сполук з утворенням системи -C-N-C- зв'язку є циклоприєднання між азометинелідами та сполуками з електронодіфіцитними кратними зв'язками (в основному елетронодіфіцитних алкенів) в присутності каталізаторів (солей 1 та 2 валентних металів та стеричних лігандів). Завдяки присутності групи -C-N-C- у фармацевтичних препаратах і природних продуктах, дана реакція отримала широке використання у синтетичній органічній хімії, зокрема, у багатьох лабораторних методиках та промислових методів держання лікарських препаратів.



Високоєфективне [3+2] циклоприєднання азометинілідів засноване на використанні (Ag(I)-каталізоване) каталізатора AgOAc та фосфінів як лігандів дозволило досягнути високої енантіоселективності (до 97% ee). У даній реакції можуть бути отримані продукти з контрольованою стерео будовою при використанні легкодоступних реагентів, таких як альдегіди, аміноєфіри та відповідні диполярфіли [433].

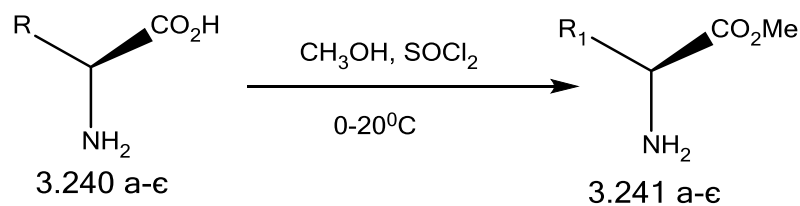
В хімії похідних хінонів з кожним роком зростає зацікавленість у використанні даної реакції для синтезу азотовмісних стерео- та регіоселективних хінонових гетероциклів, що і відображено на наступній схемі



Завдяки активному використанні гетероциклічних похідних хінонів у медичній хімії актуальним є завдання розроблення нового підходу одержання гетерофункціоналізованих нафталін-1,4-діонів.

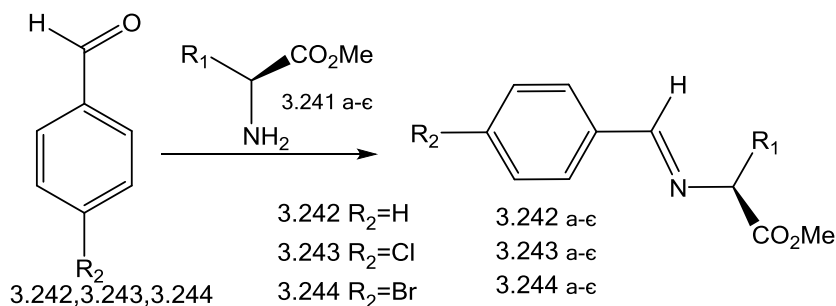
3.17. DFT-дослідження реакційної здатності азометинілідів на основі естерів α -амінокислот та нафталін-1,4-діонів.

Першим етапом роботи було тодержання відповідних естерів амінокислот. У якості амінокислот були вибрані аспарагінова кислота **3.240д**, аланін **3.240б**, фенілаланін **3.240є**, фенілгліцин **3.240е**, гліцин **3.240а**, валін **3.240в** та лейци **3.240г**. Вибір даних амінокислот базувався на високій біологічній активності їх похідних та недостатній дослідженості у даних реакціях. Естери одержували додаванням у спиртовий розчин амінокислоти хлористого тіонілу.



Контроль реакції ТШХ ($\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 10:1) показав повне вичерпання амінокислоти після 24 годинної витримки. Отримали відповідні естери у вигляді безбарвних кристалів з виходом 82-96%.

АзOMETИНИ відповідних кислот одержувалися за наступною схемою



Замісник	R_1
а	H
б	-Me
в	- <i>i</i> -Pr
г	- <i>i</i> -But
д	-CH ₂ COOMe
е	-Ph
є	-CH ₂ Ph

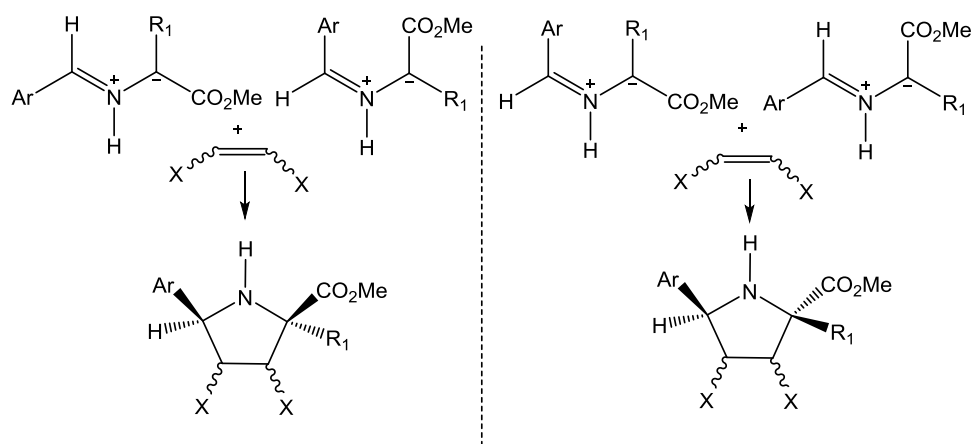
Було використано відому методику одержання основ Шиффа, яка заключалася у 4-6 годинному кип'ятінні у толуені суміші естеру амінокислоти та відповідного альдегіду з насадкою Діна-Старка. За даною методикою було отримано низкі виходи продуктів 42-48%, а їх чистота не була задовільна.

Наступним способом було проведення взаємодії у дихлорметані у присутності сульфату магнію. Реакційну суміш витримували 12-18 годин при

кімнатній температурі. Даний метод показав високі виходи азометинів 82-90%, і хорошу чистоту отриманих сполук [434,435].

Як уже наводилося у попередніх розділах для кількісної оцінки реакційної здатності реагентів були розраховані їх глобальні індекси реакційності - глобальна електрофільність ω що є функцією електронегативності і хімічної жорсткості, та нуклеофільність N . Глобальна електрофільність показує стабільність енергії системи при отриманні електричного заряду ззовні і описує як схильність електрофіла «притягувати» додатковий електричний заряд, так і опір системи щодо обміну електричним зарядом з оточуючим середовищем. Ця величина дозволяє тільки по значеннях НОМО та LUMO 1,3-диполя та диполярофілу оцінити їх взаємну активність та можливий механізм реакції (полярність перехідного стану, можливість утворення цвіттер-іонних інтермедіатів та ін.).

Як було встановлено 1,3-диполі на основі азометинілідів можуть генеруватися *in situ* з утворенням чотирьох можливих геометрій, які можна умовно розділити на три типи: геометрії з W-, U- та S-подібними формами. Так при дослідженні геометрій перехідних станів встановлено, що W-, U-геометрії ведуть до утворення одного ізомеру 2,5-цис-похідного, а у свою чергу дві S-подібні конфігурації ведуть до до 2,5-транс- продукту[436].

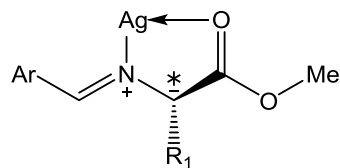


Висока активність нафталін-1,4-діононів (як синтетичних еквівалентів електронодифіцитних алкенів) пояснюється сильною електрофільною природою C=C звязку за рахунок електронодієвцитного впливу заміників сусідніх

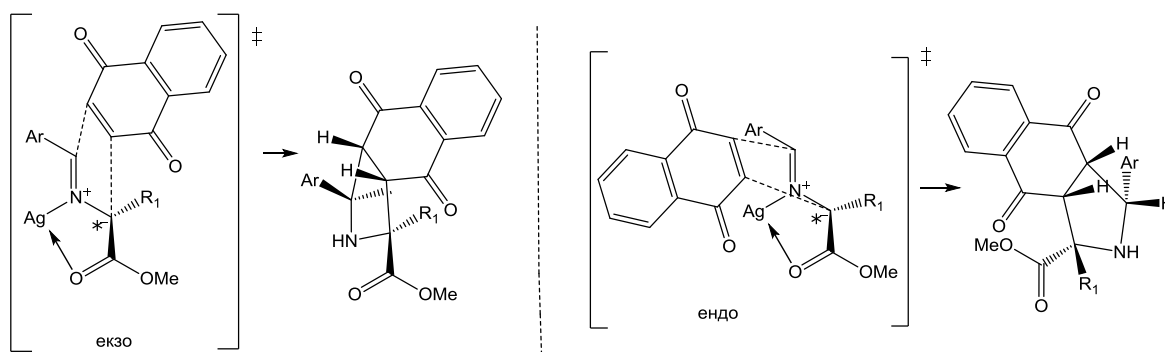
карбонільних груп. Його глобальна електрофільність $\omega = 4,45$ eV робить його активним диполярофілом у реакції [3+2] циклоприєднання.

Також встановлено, що використання у якості каталізаторів солей одновалентних металів веде до утворення виключно продуктів цис-приєднання[437]. Таке можливо через стерео координацію реагуючого іліду у перехідному стані. З метою дослідження механізму реакції та можливості одержання інших ізомерів циклоприєднання було виконано DFT розрахунки енергій активації перехідних станів та продуктів при різних шляхах реакції використовуючи гібридний функціонал M06-2X.

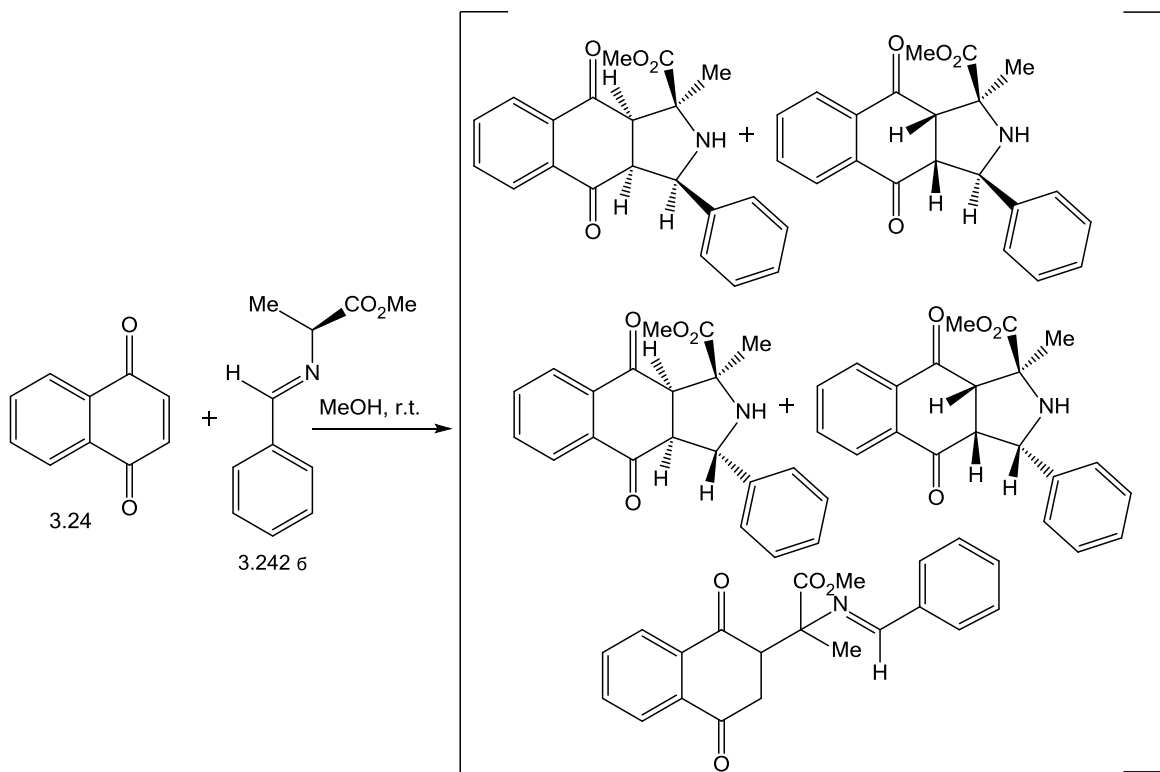
Встановлено, що використання у якості каталізатора зокрема, ацетату срібла строго просторово координує молекулу азометиніліду у перехідному стані, що пояснює отримання виключно продуктів цис-приєднання[438].



Використання наведених стерично стабілізованих халатів дозволяє провести асиметричний підхід для проведення стереоконтрольованого синтезу.



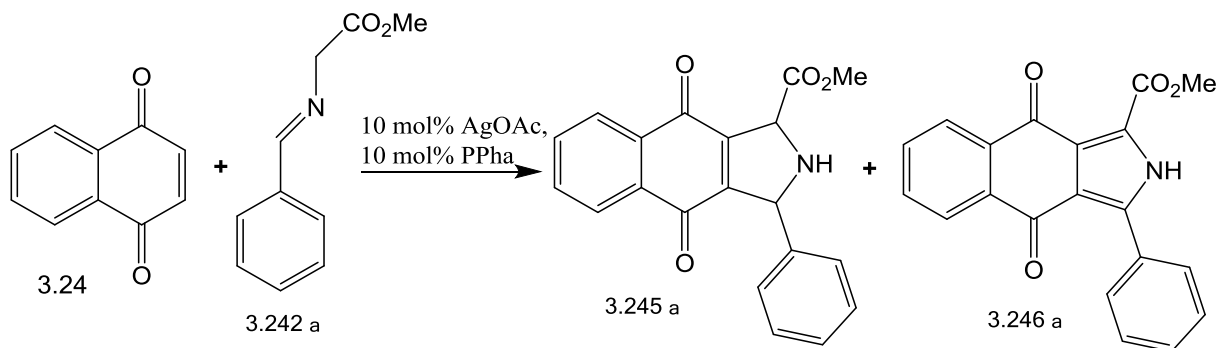
DFT розрахунки енергій перехідних станів підтвердили припущення про переважаючий є енергетично вигідніший *ендо*- перехідний стан, а реакція є термодинамічно контрольована.



При проведенні реакції між метиловим естером бензиліденамінопропіонової кислоти та нафталін-1,4-діоном **3.24** у середовищі метанолу за кімнатної температури було отримано суміш продуктів, яку не розділяли. На нашу думку склад суміші може містити діастереомерні форми продукту циклоприєднання та продукт реакції Міхаеля, подібні перетворення з використанням у якості диполярфілу етилового естера акрилової кислоти описані у роботі [439].

3.18. Синтез нових похідних нафталін-1,4-діону [3+2] циклоприєднанням азометинлідів на основі естерів α -амінокислот

Дослідження взаємодії нафталін-1,4-діону **3.24** із азометином на основі гліцину **3.242a** в еквімолярних співвідношеннях у середовищі аргону при 110 °С в толуені протягом 12 годин показало, що взаємодія відбувається з низькою конверсією вихідних реагентів (контроль ТШХ).



Для оптимізації реакції було проведено дослідження умов взаємодії з використанням ряду каталізаторів (AgOAc , $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{BF}_4$, PPh_3), в присутності основи Et_3N за різної температури та часу взаємодії з використанням класичного нагрівання та мікрохвильового.

Таблиця 3.14

T, °C	Час, год	Каталізатор, ліганд	Основа	Нагрівання	Вихід, %	
					3.246a	3.245a
130	4	-	-	MW	-	-
110	12	-	-	classical	-	-
130	4	AgOAc	Et_3N	MW	14	3
110	12	AgOAc	Et_3N	classical	7	-
r.t.	24	AgOAc	Et_3N	classical	2	7
130	4	AgOAc, PPh₃	Et₃N	MW	85	-
110	24	AgOAc, PPh ₃	Et_3N	classical	62	11
r.t.	24	AgOAc, PPh ₃	Et_3N	classical	15	9
100	24	$\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{BF}_4$	-	classical	-	-
100	12	$\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{BF}_4$	-	classical	-	-

Найвищий вихід метил - 4,9-діоксо-3-феніл -2,3,4,8,9- тетрагідро- 1H-бензо [f] - 1-карбоксилату **3.246a** (85%) одержали при використанні AgOAc (10 моль %), PPh_3 (10 моль %), Et_3N (0,5екв.), як основи, в ацетонітрилі у мікрохвильовому реакторі при температурі 130°C протягом 4 годин і потужністю до 100 Гц. Дану групу каталізаторів використано для проведення перетворення класичним методом та одержано продукт **3.246a** з виходом 62% та продукт **3.245a** з виходом 11% після 24 годин нагрівання при

110 °C у толуені. Також показано, що при використанні, як каталізатора $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{BF}_4$, утворення продуктів не спостерігали. Перебіг реакції при кімнатній температурі не забезпечував значного збільшення виходу не окисленого продукту[440,441].

У всіх варіантах синтезу контроль реакції проводили методом ТШХ, реакцію проводили до повного зникнення на хроматографі вихідних речовин. Отриману суміш продуктів упарювали під вакуумом. Одержаний осад очищали хроматографуванням на колоні, використовували елюент зі змінним співвідношенням суміші циклогексану і етилацетату 1/99 до 50/50.

За результатами РХ-МС основним виділеним продуктом є сполука з молекулярна маса якої менша на 2 одиниці від теоретично очікуваної.

У всіх випадках синтезу аналіз спектру ^1H -ЯМР одержаної мажорної сполуки показував, що у виділеному продукту відбувалося дегідрогенування *in situ* чотирьох атомів Гідрогену. Елемінування двох протонів хіноїдного ребра для похідних хінонів є звичним правилом, як вже було описано у розділах вище, цей факт пояснюється оксидаційним ефектом непрореагованого нафталін-1,4-діонону та депротонуючою здатністю основи введеної у реакцію. В свою чергу відщеплення атомів Гідрогену від азометинового ребра з утворенням циклічної системи піролу для даних гетероциклічних систем було виявлено вперше[440,441].

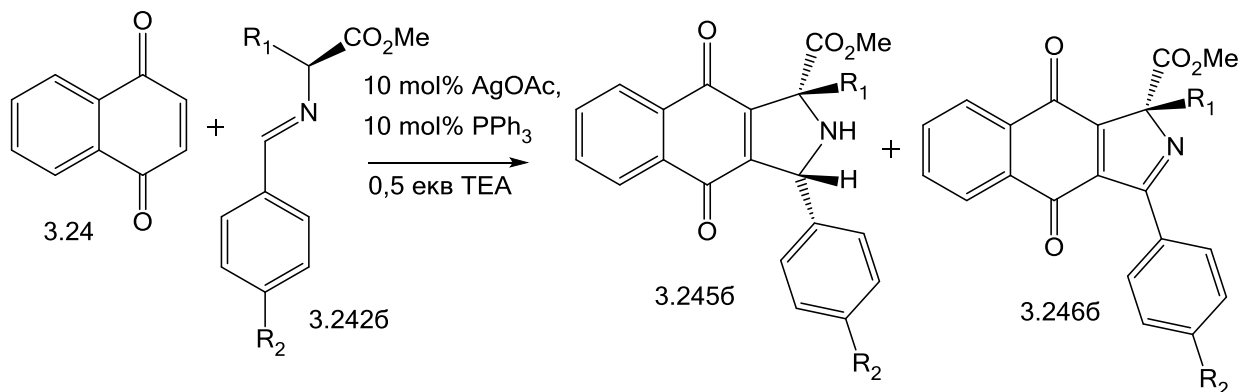
При використанні попередньо оптимізованої методики в ацетонітрилі за присутності AgOAc (10 моль %), PPh_3 (10 моль %), Et_3N (0,5екв.) в мікрохвильовому реакторі при температурі 130°C протягом 4 годин і потужністю до 100 Гц для одержання ряду похідних нафталін-1,4-діонону з азометинілідами на основі аспарагінової кислоти **2.242-2.244д**, аланіну **2.242-2.244б**, фенілаланіну **2.242-2.244е**, та феніл гліцину **2.242-2.244є** не показала високих виходів продуктів (0-15%). Було вирішено провести синтез за класичною методикою з використанням AgOAc (10 моль %), PPh_3 (10 моль %), Et_3N (0,5екв.) при нагріванні 110 °C протягом 24 годин у толуені. Контроль ТШХ показав зникнення вихідних продуктів, проте після розділення аналіз ^1H -ЯМР не зафіксував утворення очікуваних продуктів реакції, а тільки продукти

деградації вихідних реагентів. Проте для азометинілідів на основі валіну **2.242-2.244в** використання методики проведення синтезу в ацетонітрилі за присутності AgOAc (10 моль %), PPh₃ (10 моль %), Et₃N (0,5екв.) в мікрохвильовому реакторі при температурі 130⁰С протягом 4 годин і потужністю до 100 Гц показало високі виходи продуктів 27-35%, що містять виключно фрагмент 2-Ar,5-R-2,5-дигідро-1*H*-піролу, утворення продуктів дегідрогенування чотирьох впротонів зафіксовано не було. У випадку взаємодії азометинілідів на основі лейцину **2.242-2.244г** утворення продуктів хіноїдних похідних 2*H*-піролу виділено з виходом 8-15% [440,441].

Було проведено чергову оптимізацію умов реакції за класичною методикою на прикладі взаємодії нафталін-1,4-діонону з азометином на основі аланіну **2.242б**.

Таблиця 3.15

Т,°С	Час, год	Каталізатор, Ліганд	Основа	Вихід, %	
				3.245б	3.246б
110	12	10 моль %, AgOAc, PPh ₃	Et ₃ N	17	23
110	24	10 моль %, AgOAc, PPh ₃	Et ₃ N	3	11
110	12	10 моль %, AgOAc, PPh ₃	EtNiPr ₂	15	5
110	24	10 моль %, AgOAc, PPh ₃	EtNiPr ₂	12	20
60	12	10 моль %, AgOAc, PPh ₃	Et ₃ N	54	12
60	24	10 моль %, AgOAc, PPh ₃	Et ₃ N	35	3
60	12	10 моль %, AgOAc, PPh ₃	EtNiPr ₂	49	8
60	24	10 моль %, AgOAc, PPh ₃	EtNiPr ₂	31	12
к.т.	12	10 моль %, AgOAc, PPh ₃	Et ₃ N	54	-
к.т.	24	10 моль %, AgOAc, PPh₃	Et₃N	79	-
к.т.	12	10 моль %, AgOAc, PPh ₃	EtNiPr ₂	67	-
к.т.	24	10 моль %, AgOAc, PPh ₃	EtNiPr ₂	74	-



Найкращий результат було отримано при проведенні реакції за кімнатної температурі з використанням суміші 10% каталізаторі і ліганда та 0,5 еквіваленту триетиламіну. Для порівняння, було проведено реакцію з діізопропілетиламіном, але вихід продуктів був незначно менший ніж у реакції з використанням триетиламіну, тому в подальшому використовували тільки останій.

У всіх варіантах синтезу контроль реакції проводили методом ТШХ, реакцію проводили до повного зникнення на хроматографі вихідних речовин. Отриману суміш продуктів упарювали під вакуумом. Одержаний осад очищали хроматографуванням на колоні, використовували елюент зі змінним співвідношенням суміші циклогексану і етилацетату 1/99 до 50/50.

Будова піролів **2.245a-є-3.250a-є** підтверджується даними 1H , ^{13}C ЯМР та хроматомас-спектрів. В 1H ЯМР спектрах поряд із сигналами протонів хіноїдного фрагмента наявні синглети протона метинової групи пірольного циклу при 5.54-5.86 м.ч. у похідних 2-Ar,5-R-2,5-дигідро-1H-піролу. Метокси фрагмент у всіх похідних прописується трьох протонним синглетом в області 3.64-4.06 м.ч.. Сигнали ароматичних протонів хіноїдного фрагменту і арильних замісників прописуються складною системою сигналів у характерній області 7.64-8.36 м.ч..

Продукти 1,3-диполярного циклоприєднання на основі нафталін-1,4-діонону.

Азометинілід R ₂ = H(3.245,3.246), Cl(3.247,3.248), Br(3.249, 3.250)	Реакційні умови	Продукт	Продукт
	10 моль % AgOAc, PPh ₃ , 0,5екв.Et ₃ N, толуен, 110 ⁰ C 10 моль % AgOAc, PPh ₃ , 0,5екв.Et ₃ N, CH ₃ CN, 130 ⁰ C, MW 100 Гц	 3-11% 3.245a,3.247a,3.249a	 47-62% 3.246a,3.248a,3.250a 71-85%
	10 моль % AgOAc, PPh ₃ , 0,5екв.Et ₃ N, толуен, к.т. 10 моль % AgOAc, PPh ₃ , 0,5екв.Et ₃ N, толуен, 60 ⁰ C	 65-79% 3.2456,3.2476,3.2496 23-49%	 3-8% 3.2466,3.2486,3.2506
	10 моль % AgOAc, PPh ₃ , 0,5екв.Et ₃ N, CH ₃ CN, 130 ⁰ C, MW 100 Гц	 27-45% 3.245в,3.247в,3.249в	-
	10 моль % AgOAc, PPh ₃ , 0,5екв.Et ₃ N, CH ₃ CN, 130 ⁰ C, MW 100 Гц	 21-37% 3.245г,3.247г,3.249г	 8-15% 3.246г,3.248г,3.250г

	<p>10 моль % AgOAc, PPh₃, 0,5екв. Et₃N, толуен, к.т.</p> <p>10 моль % AgOAc, PPh₃, 0,5екв. Et₃N, CH₃CN, 130⁰C, MW 100 Гц</p>	<p>35-47%</p> <p>3.245д, 3.247д, 3.249д</p> <p>7-34%</p>	<p>9-21%</p> <p>3.246д, 3.248д</p> <p>0-11%</p>
	<p>10 моль % AgOAc, PPh₃, 0,5екв. Et₃N, толуен, к.т.</p> <p>10 моль % AgOAc, PPh₃, 0,5екв. Et₃N, толуен, 60⁰C</p>	<p>3.245е, 3.247е, 3.249е</p> <p>89-97%</p>	-
	<p>10 моль % AgOAc, PPh₃, 0,5екв. Et₃N, толуен, к.т.</p> <p>10 моль % AgOAc, PPh₃, 0,5екв. Et₃N, толуен, 60⁰C</p>	<p>3.245е, 3.247е, 3.249е</p> <p>36-77%</p>	-

Аналіз отриманих результатів показав, що при перебігу реакції за класичним методом в основній мірі утворюються циклічні продукти анелювання двох протонів по хіноїдному ребру, а при застосуванні мікрохвильового випромінювання одержані з більшим виходом дегідратовані продукти з двома ендоциклічними подвійними зв'язками у гетероциклічному фрагменті. У випадку проведення реакції при використанні мікрохвильового випромінювання з азометинілідами валіну та лейцину основними продуктами, що були виділені є похідні 2-Ar,5-R-2,5-дигідро-1H-піролу[440,441].

3.19. Синтез нових похідних 5-ОН-нафталін-1,4-діонону [3+2] циклоприєднанням азометинілідів на основі естерів α -амінокислот. Дослідження регіо та стереонапрявленості реакції

Враховуючи те, що використання в реакції циклоприєднання у якості диполярофілу юглону теоретично може вести до утворення окрім стеричних ізомерів, ще двох можливих регіоізомерів. Проведено вивчення взаємодії нафталін-1,4-діонону **3.107** із азометином на основі гліцину **3.242a** в еквімолярних співвідношеннях у середовищі аргону при 110°C в толуені протягом 12 годин показало, що взаємодія відбувається з низькою конверсією вихідних реагентів та утворення складної для розділення суміші продуктів (контроль ТШХ). Додавання в реакційну суміш основи забезпечувало повну конверсію вихідних реагентів проте утворення складної для розділення суміші продуктів відкинуло для подальшого використання цей спосіб.

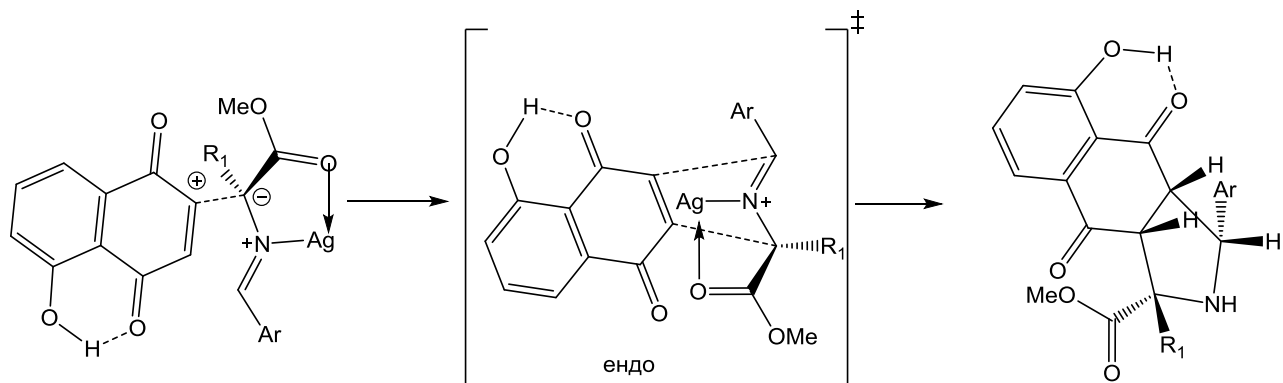
Було вирішено провести Ag-каталізований синтез, який реалізується через проміжне утворення стерично стабілізованих халатів, що дозволяє провести асиметричний підхід для проведення стерео контрольованого синтезу.

Встановлено, що використання у якості каталізатора ацетату срібла строго просторово координує молекулу азометиніліду у перехідному стані, що пояснює отримання виключно продуктів цис-приєднання.

Індекси та дескриптори на основі DFT успішно застосовуються для прогнозування реакційної здатності та регіоселективності в реакціях циклоприєднання [417,423,426]. В цьому підрозділі описано синтез нових піролів, що містять фрагмент юглону за реакцією Хьюсгена та дослідження механізму реакції та структури продуктів за допомогою обчислювальних методів.

З метою прогнозування та пояснення регіоселективного проходження реакції циклоприєднання проведено аналіз індексів Фукуї реагуючих атомів 5-ОН-нафталін-1,4-діонону **3.107**. При дослідженні взаємодії 5-ОН-нафталін-1,4-діонону

3.107 з рядом азометинілідів вдалось виділити продукт у вигляді одного з можливих регіоізомерів.



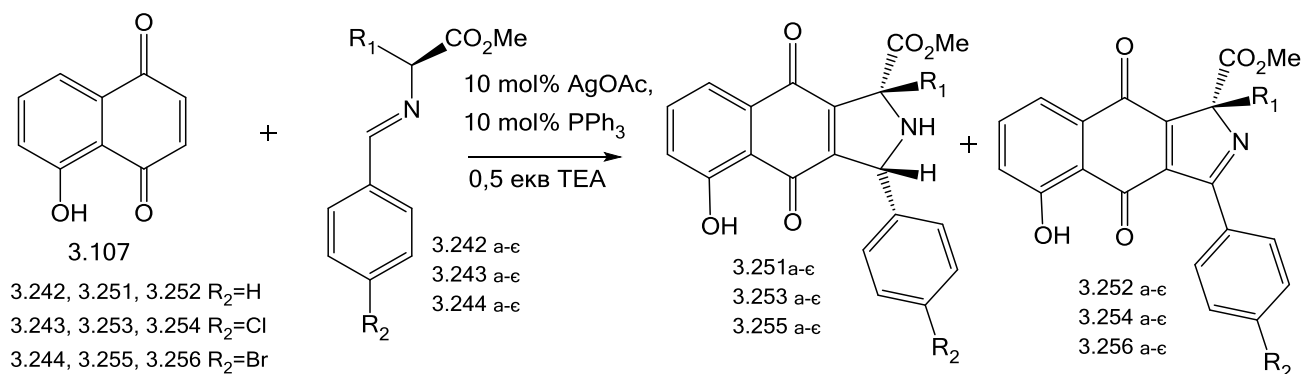
Розрахунками DFT встановлено, що взаємодія між хелатними комплексами азометинілідів починається з зближення найбільш електрофільних і нуклеофільних ділянок реагуючих молекул, а саме, атом C^2 активованого $-C=C-$ зв'язку хіноїдного ребра та атомом Карбону у α -положенні азометиніліду з енергією активації 12,4 ккал/моль, що узгоджується з можливими канонічними формами азометинілідів. Асиметрія перехідного стану досить велика (1,87/2,32 Å), але всі спроби виявити стабільний проміжний продукт на шляхах реакції виявилися невдалими, тому таке циклоприєднання можна розглядати як полярну узгоджену реакцію Хьюсгена. Електрофільна атака по азометинідовому карбону іліду становить 16 ккал/моль і є менш вигідна. Через формування полярного перехідного стану проходить ендо замикання пірольного кільця з утворенням продукту.

Одержання тетрациклічних гетеропохідних юглону проводили у аналогічних умовах, що були описані у попередньому підрозділі для нафталін-1,4-діонону. Так похідні на основі азометинілідів гліцину **2.242-2.244а**, валіну **2.242-2.244в** та лейцину **2.242-2.244г** давали кращі виходи продуктів за проведення синтезу в ацетонітрилі за присутності $AgOAc$ (10 моль %), PPh_3 (10 моль %), Et_3N (0,5екв.) в мікрохвильовому реакторі при температурі $130^{\circ}C$ протягом 4 годин і потужністю до 100 Гц, проте виходи аналогічних продуктів були дещо нижчими ніж у випадку з нафталін-1,4-діононом.

Одержання ряду похідних 5-ОН-нафталін-1,4-діонону **3.107** з азометинілідами на основі аспарагінової кислоти **2.242-2.244д**, аланіну **2.242-2.244б**, фенілаланіну **2.242-2.244є**, та фенілглїцину **2.242-2.244е** проводили за класичною методикою з використанням AgOAc (10 моль %), PPh₃ (10 моль %), Et₃N (0,5екв.) у толуені при кімнатній температурі та нагріванні 60 °С протягом 24 та 12 годин відповідно.

У всіх варіантах синтезу контроль реакції проводили методом ТШХ, реакцію проводили до повного зникнення на хроматографі вихідних речовин. Отриману суміш продуктів упарювали під вакуумом. Одержаний осад очищали хроматографуванням на колоні, використовували елюент зі змінним співвідношенням суміші циклогексану і етилацетату 1/99 до 50/50.

Схема 3.42



Замісник	R ₁
а	H
б	-Me
в	- <i>i</i> -Pr
г	- <i>i</i> -But
д	-CH ₂ COOMe
е	-Ph
є	-CH ₂ Ph

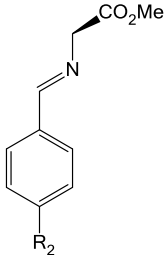
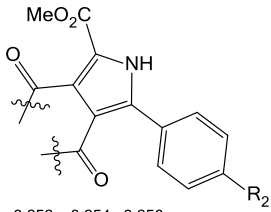
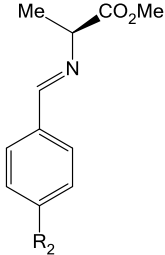
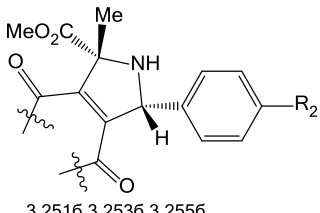
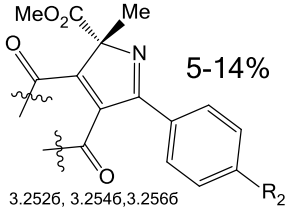
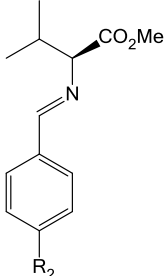
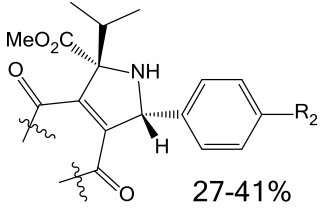
Реакційні умови та виходи кожного з продуктів взаємодії відповідних азометинів з 5-гідроксинафталін-1,4-діоном наведено у таблиці 3.17.

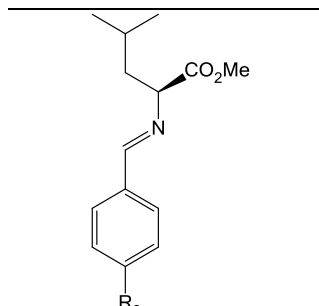
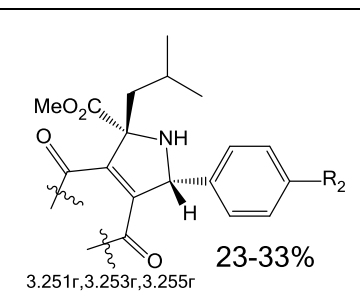
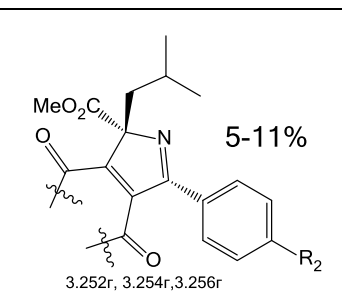
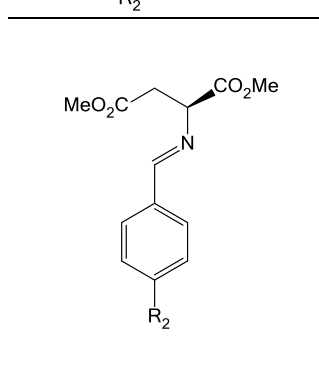
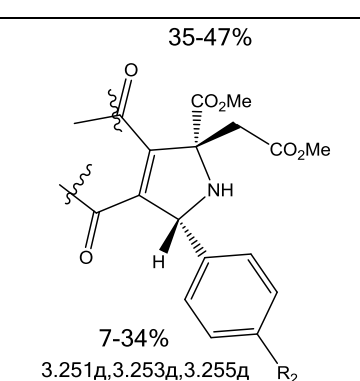
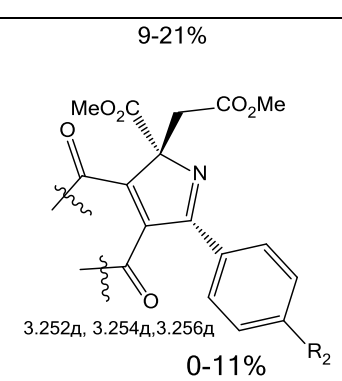
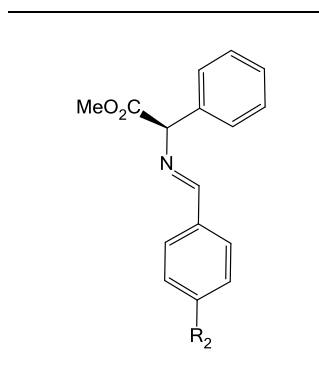
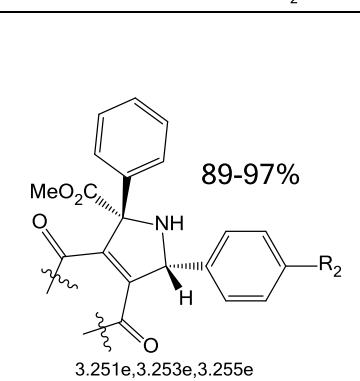
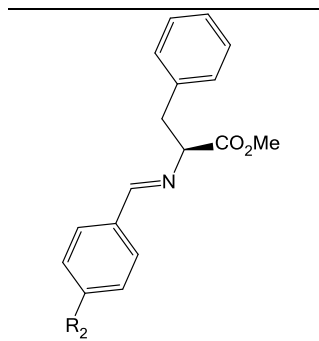
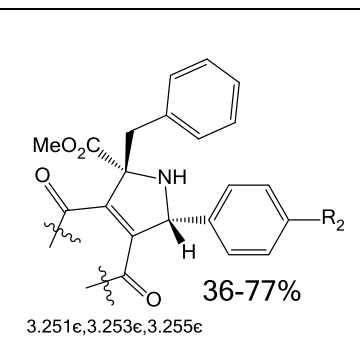
Будова піролів **2.251а-є-3.256а-є** підтверджується даними ¹H, ¹³C ЯМР та хроматомас-спектрів. В ¹H ЯМР спектрах поряд із сигналами протонів хіноїдного фрагмента наявні синглети протона метинової групи пірольного циклу при 5.54-

5.86 м.ч. у похідних 2-Ar,5-R-2,5-дигідро-1*H*-піролу. Метокси фрагмент у всіх похідних прописується трьох протонним синглетом в області 3.64-4.06 м.ч.. Сигнали ароматичних протонів хіноїдного фрагменту і арильних замісників прописуються складною системою сигналів у характерній області 7.64-8.36 м.ч..

Таблиця 3.17

Продукти 1,3-диполярного циклоприєднання на основі
5-ОН-нафталін-1,4-діонону.

Азометинілід R ₂ =H(3.251,3.252), Cl(3.253,3.254), Br(3.255, 3.256)	Реакційні умови	Продукт
	10 моль % AgOAc, PPh ₃ , 0,5екв. Et ₃ N, толуен, 110 ⁰ C 10 моль % AgOAc, PPh ₃ , 0,5екв. Et ₃ N, CH ₃ CN, 130 ⁰ C, MW 100 Гц	- -  3.252a, 3.254a, 3.256a 32-47% 50-65%
	10 моль % AgOAc, PPh ₃ , 0,5екв. Et ₃ N, толуен, к.т. 10 моль % AgOAc, PPh ₃ , 0,5екв. Et ₃ N, толуен, 60 ⁰ C	58-71% -  3.2516, 3.2536, 3.2556 14-29%  3.2526, 3.2546, 3.2566 5-14%
	10 моль % AgOAc, PPh ₃ , 0,5екв. Et ₃ N, CH ₃ CN, 130 ⁰ C, MW 100 Гц	-  3.251в, 3.253в, 3.255в 27-41%

	<p>10 моль % AgOAc, PPh₃, 0,5екв. Et₃N, CH₃CN, 130⁰C, MW 100 Гц</p>	 <p>23-33%</p> <p>3.251r, 3.253r, 3.255r</p>	 <p>5-11%</p> <p>3.252r, 3.254r, 3.256r</p>
	<p>10 моль % AgOAc, PPh₃, 0,5екв. Et₃N, толуен, к.т.</p> <p>10 моль % AgOAc, PPh₃, 0,5екв. Et₃N, CH₃CN, 130⁰C, MW 100 Гц</p>	 <p>35-47%</p> <p>7-34%</p> <p>3.251д, 3.253д, 3.255д</p>	 <p>9-21%</p> <p>0-11%</p> <p>3.252д, 3.254д, 3.256д</p>
	<p>10 моль % AgOAc, PPh₃, 0,5екв. Et₃N, толуен, к.т.</p> <p>10 моль % AgOAc, PPh₃, 0,5екв. Et₃N, толуен, 60⁰C</p>	 <p>89-97%</p> <p>3.251e, 3.253e, 3.255e</p>	<p>-</p>
	<p>10 моль % AgOAc, PPh₃, 0,5екв. Et₃N, толуен, к.т.</p> <p>10 моль % AgOAc, PPh₃, 0,5екв. Et₃N, толуен, 60⁰C</p>	 <p>36-77%</p> <p>3.251e, 3.253e, 3.255e</p>	<p>-</p>

¹H ЯМР спектр 5-ОН-1-метил-4,9-діоксо-3-феніл-2,3,4,9-тетрагідро-1H-бензо[f]ізоіндол-1-метиловий естер карбонової кислоти **3.2516** характеризується сигналами протона метильної групи, що прописується син глетом при 1.79 м.ч., протон метинової групи пірольного циклу відображається синглетом при 5.66 м.ч. Протони метокси фрагменту резонують синглетом трьох протонів при 3.78 м.ч.. Сигнали ароматичних протонів хіноїдного фрагменту прописуються характерною

АМХ системою сигналів, а саме, дублетом дублетів, що відповідає одному протону при 7.65-7.63 м.ч., одно протонним уширеним триплетом при 7.60 м.ч., та дублетом дублетів одного протону при 7.23-7.20 м.ч., така картина сигналів відповідає структурі одержаного регіоізомеру.

Сигнали ароматичних протонів фенольного замісника резонують в області слабких полів і прописуються АА'ММ'Х характерною спіноювою системою, спостерігаються три групи сигналів (вказані центри): 7.43 м.ч. та 7.41 м.ч. АА' (2 основні лінії, 2Н), 7.37, 7.35, 7.33 м.ч. ММ' (3 лінії, 2Н) і 7.31, 7.29, 7.27 м.ч. (3 лінії, 1Н). Положення ліній і їх інтегральна інтенсивність дозволяють інтерпретувати їх як сигнал групи С₆Н₅- і зробити віднесення для кожної групи. Перший сигнал (2Н) належить двом орто-протонам (тому що з великою константою проявляється тільки ССВ з одним протоном). Другий сигнал (2Н) відповідає двом протонам у мета положенні. Сигнал при 7.29 м.ч. відповідає пара-Н (ССВ з двома орто-Н). Протон гідроксильного фрагменту прописується у зоні слабого поля синглетом при 11.71 м.ч..

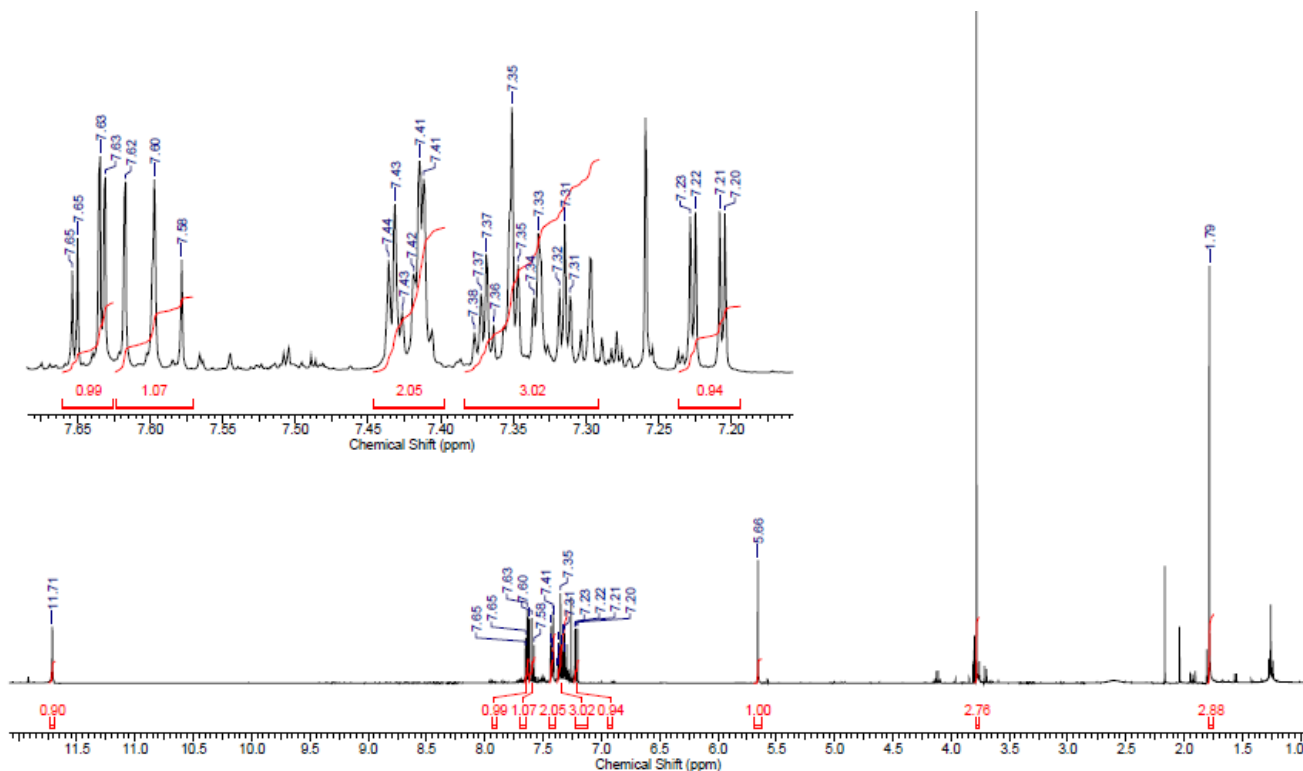


Рис. 3.38. Спектр ¹Н ЯМР CDCl₃ 5-ОН-1-метил-4,9-діоксо-3-феніл-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-бензо[*f*]ізоіндол-1-метиловий естер карбонової кислоти **3.2516**

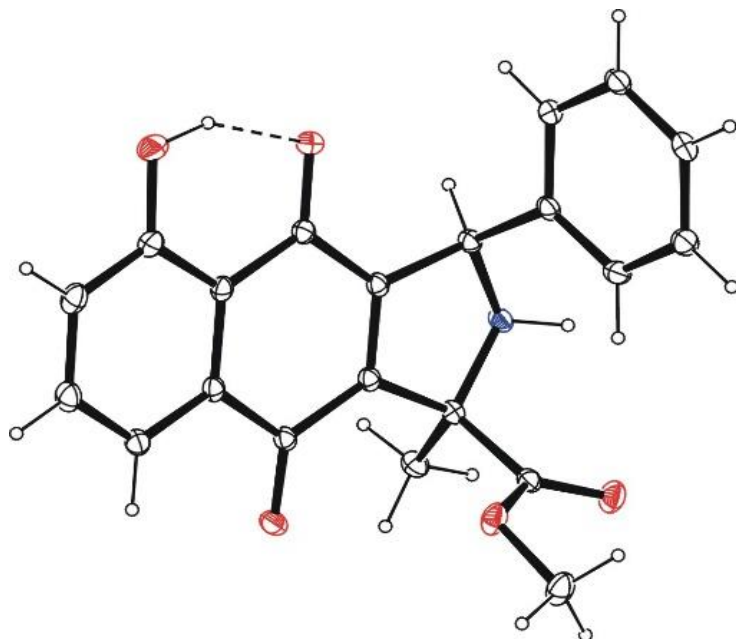


Рис. 3.39. ORTEP вигляд продукту **3.2516**

Так в ^1H ЯМР спектрі 3-(4-бромофеніл)-4,9-діоксо-1-феніл-2,3,4,9-тетрагідро-1H-бензо[f]ізоіндол-1- метиловий естер карбонової кислоти **3.255e** прописується синглет протона метинової групи пірольного циклу при 5.81 м.ч. Метокси фрагмент резонує трьохпротонним синглетом при 3.86 м.ч.. Сигнали ароматичних протонів хіноїдного фрагменту і арильних замісників прописуються складною системою сигналів у характерній області 7.16-7.72 м.ч.. Протони пара заміщеного фенольного фрагменту резонують у вигляді двох двопротонних триплетів при 7.61,7.60 та 7.52, 7.50 м.ч. відповідно їх можна віднести до AA'BB' спінової системи. Хіноїдний фрагмент прописується характерною AMX системою сигналів, а саме, дублетом та триплетом, що наклалися і відповідають двом протонам при 7.57-7.56 м.ч. та дублетом дублетів одного протону при 7.20-7.17 м.ч., така картина сигналів відповідає структурі одержаного регіоізомеру. Протон гідроксильного фрагменту прописується у зоні слабкого поля синглетом при 11.63 м.ч..

^1H ЯМР спектр 3-(4-хлорофеніл)-5-ОН-1-метоксикарбонілметил-4,9-діоксо-4,9-дигідро-1H-бензо[f]ізоіндол-1-метиловий естер карбонової кислоти **3.254д** характеризується відсутністю сигналу протона метинової групи пірольного циклу, що прописувався синглетом при 5.54-5.86 м.ч., що підтверджує елімінування двох протонів з формуванням ендациклічного подвійного зв'язку. Два метокси фрагменти резонують двома трьохпротонними синглетами при 3.50 та 3.69 м.ч. відповідно. Сигнал двох метиленових протонів прописується дублетом дублетів у діапазоні 3.77-3.90 м.ч. Цікавим випадком двухкомпонентної спінової системи є гемінальна АХ система даної $-\text{CH}_2$ -групи поруч з хіральним центром, протони цієї метиленової групи є нееквівалентними (діастеротопними). Сигнали ароматичних протонів хіноїдного фрагменту прописуються характерною АМХ системою сигналів, а саме, дублетом дублетів, що відповідає одному протону при 7.73-7.70 м.ч., однопротонним уширеним триплетом при 7.67 м.ч., та подвоєним дублетом одного протону при 7.33-7.35 м.ч., така картина сигналів відповідає структурі одержаного регіоізомеру. Протони пара заміщеного фенільного фрагменту відображаються АА'ВВ' спіновою системою і резонують у вигляді двох двохпротонних триплетів при 7.48 м.ч. та 7.89 м.ч. відповідно. Протон гідроксильного фрагменту прописується у зоні слабого поля синглетом при 12.03 м.ч..

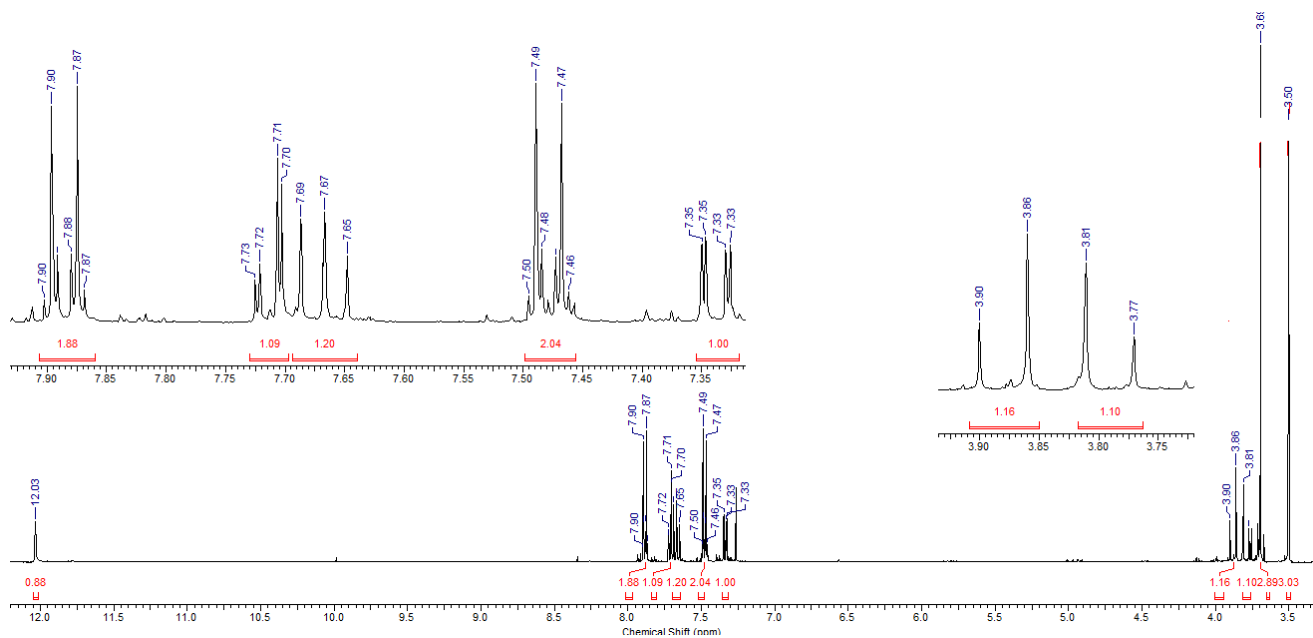


Рис. 3.42. Спектр ^1H ЯМР CDCl_3 3-(4-хлорофеніл)-5-ОН-4,9-діоксо-4,9-дигідро-1H-бензо[f]ізоіндол-1,1-диметил дикарбоксилату **3.254д**

З метою віднесення виділених продуктів структурам відповідних регіоізомерів був проведений DFT розрахунок ^1H -ЯМР спектрів для обох регіоізомерів та порівняння з ^1H -ЯМР спектрами отриманими експериментально. Для розрахунків використано програмний пакет GAUSSIAN 09 та метод GIAO B3LYP/6-311+G(2d,p)//6-31G(d,p) у моделі розчинника PCM (CDCl_3).

Встановлено, що основна відмінність у ^1H -ЯМР спектрах двох регіоізомерів полягала у положенні сигналів H^6 та H^8 відносно протона H^7 , що прописувався на спектрі триплетом. Даної відмінності у спектрах достатньо щоб зробити віднесення записаного спектру виділеної форми **Ф1** продукту **3.254д** до розрахованих структур можливих регіоізомерів циклоприєднання за $\text{C}^2(\text{CA}_\text{C}^2)$ чи $\text{C}^3(\text{CA}_\text{C}^3)$ атомом Карбону.

Таблиця 3.18

Розраховані та отримані експериментально ^1H -ЯМР
спектральні дані продукту **3.254д**

Номер протона	Хімічний зсув, м.ч.		
	GIAO ^1H -ЯМР		^1H -ЯМР в CDCl_3
	CA_C^2	CA_C^3	
6	7.41	7.54	7.34 (dd)
7	7.78	8.14	7.68 (t)
8	7.81	7.88	7.71 (dd)

Таблиця 3.19

Значення $\Delta\delta$, м.ч., GIAO обчислена / знайдена для продукту **3.254д**

Номер протона	$\Delta\delta$, м.ч.,	
	GIAO обчислена / знайдена	
	CA_C^2	CA_C^3
$\text{H}^6\text{-H}^7$	0.37/0.34	0.60/0.34
$\text{H}^7\text{-H}^8$	0.03/0.03	0.26/0.03
$\text{H}^6\text{-H}^8$	0.40/0.37	0.34/0.37

Розташування на ^1H -ЯМР спектрі продукту **3.254д** сигналів протонів ароматичного кільця, що прописуються комбінацією dd, H⁶; t, H⁷; dd, H⁸ відповідає розрахованому ^1H -ЯМР спектру для регіоізомеру CA₂C².

Для підтвердження запропонованого вище механізму регіоспецифічного перебігу нуклеофільної атаки по C² карбону -C=C- зв'язку хіноїдного ребра проведено рентгено-структурні дослідження продукту **3.254д**. Аналіз даних РСА підтвердив, що у досліджуваних умовах взаємодії атака нуклеофільним центром активованого азометиніліду відбувається, виключно, за атомом Карбону хіноїдного ядра в другому положенні, що пояснюється вищою реакційною здатністю останнього.

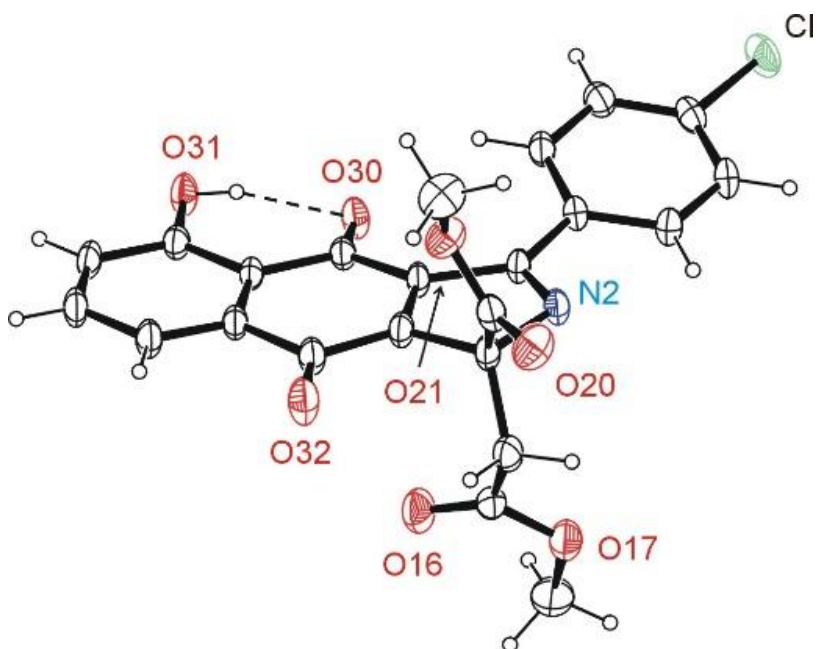


Рис. 3.43. ORTEP вигляд продукту **3.254д**

Результати рентгено-структурного дослідження показали, що використаний підхід, який ґрунтувався на порівнянні експериментальних ^1H -ЯМР спектрів та DFT розрахованих для обох форм регіоізомерів із використанням програми GAUSSIAN 09, метод GIAO B3LYP/6-311+G(2d,p)//6-31G(d,p) у моделі розчинника PCM (CDCl₃) корелюється з даними рентгеноструктурного аналізу та може бути використаний у випадках потреби віднесення одержаних продуктів до структур відповідних регіоізомерів.

РОЗДІЛ 4. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

4.1. Опис методів експериментальних досліджень

Елементний аналіз виконано на стандартному обладнанні для мікроаналізу. Контроль за ходом реакції та індивідуальністю речовин здійснювали методом тонко-шарової хроматографії (ТШХ) на пластинках „Silufol UV-254” і „Merk Kieselgel 60 F254”. Препаративну хроматографію в тонкому шарі сорбенту здійснювали на скляних пластинках ”Stratocrom SI” 200мм×200мм×3мм. Для колонкової хроматографії використовували силікагель 60 (Merck, розмір частинок 0.063-0.200 мм, 70-230 mesh ASTM).

ІЧ-спектри отримані на спектрофотометрі “SPECORD M-80” у вазелінових плівках та таблетках з KBr з діапазоном спектру 4000-400 см⁻¹. УФ-спектри записували на спектрофотометрі “SPECORD M-40” у стандартних кюветах. ¹H та ¹³C- ЯМР спектри записані на спектрометрах Bruker Avance DRX (500 МГц), Bruker Avance (400 МГц), Varian Mercury (400 МГц), Varian VRX (300 МГц), та Bruker AC 200 (200 МГц), (хімічні зсуви ¹H виражені в δ-шкалі відносно внутрішнього стандарту - тетраметилсилану, а інтегральні інтенсивності відповідають зробленим віднесенням). РХ-МС-спектри реєстрували з використанням хроматографічної/мас-спектрометричної системи, яка складається з високоефективного рідинного хроматографа "Agilent 1100 Series", оснащеного мас-селективним детектором "Aligent LC/MSD SL". Температуру плавлення визначали на апараті Büchi для капілярного визначення точки плавлення та автоматичному аналізаторі SRS-EZMelt. При визначенні температури топлення речовин поправка на виступаючий стовпчик ртуті не проводилася.

Всі фінальні розрахунки проводили на DFT (Density Functional Theory) рівні з використанням програм GAUSSIAN09 Rev.B.01 та Jaguar, використовуючи вказані у тексті гібридні функціонали - M06-2X [3], B3LYP [58,59] та CAM-B3LYP, та базисні набори Попла, в деяких TDDFT розрахунках використовувався

LACV3P базисний набір з ефективним потенціалом ядра (ECP). Використовувались моделі розчинника PCM (polarizable continuum medium) [62] та PBF (Poisson-Boltzmann Solvation Model) включені у програми GAUSSIAN09 та Jaguar відповідно.

При оптимізації реагентів та продуктів до основного стану проводився автоматичний пошук конформерів програмою MacroModel, включеною у пакет Schrodinger з використанням силового поля OPLS3, одержані структури були оптимізовані на DFT рівні з наступним розрахунком коливального спектру. При порівнянні стабільності знайдених перехідних станів та продуктів використовувались їх значення вільної енергії Гіббса при стандартній температурі та тиску, знайдені з розрахунків частот коливань системи.

ЯМР спектри моделювались з використанням методу GIAO (Gauge-Independent Atomic Orbitals) на B3LYP/6-31G(d,p)//B3LYP/6-311+G(2d,p) рівні, хімічні зсуви розраховувались відносно сигналу ТМС, розрахованого на тому ж рівні, одержані значення не масштабувались. ІЧ спектри розраховувались на B3LYP/6-31G(d) рівні з використанням емпіричних поправок (Pulay SQM масштабування частот) [64]. Електронні спектри одержувались на TDDFT (Time-Depended Density Functional Theory) рівні з використанням M06-2X та CAM-B3LYP функціоналів.

4.2. Синтез гетероциклічних похідних нафталін-1,4-діонів

4.2.1. Загальна процедура синтезу похідних нафталін-1,4-діонів шлях А

3-Хлоро-2-{{3-(2-метилфуран-3-іл)-5-тіоксо-1,5-дигідро-4Н-1,2,4-триазол-4-іл}аміно}-нафталін-1,4-діон 1.84. До 0,59г (0,0026моль) 2,3-дихлор-нафталін-1,4-діону **1.42** в 10мл толуену додавали 0,51г (0,0026моль) **1.82** у присутності еквівалентної кількості триетиламіну (Et₃N). Реакційну суміш нагрівали до 80°C та перемішували протягом 4 год (реакцію контролювали шляхом аналізу ТШХ). Осад відфільтровують та перекристалізують з суміші диметилформамід (ДМФА)/етанол (EtOH). Сполуку одержували з виходом 0,89 г (89%) Тпл.= 163-164⁰С. . ІЧ (KBr), cm⁻¹: 3224, 3180, 1650 (NH), 1720, 1680 (C=O), 1450 (C=S), 720

(C-Cl). ^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ , м.ч. (J, Гц): 9.76 (bs, 1H, NH); 8.43 (s, 1H, NH); 8.04-7.74 (m, 4H, HAr); 7.68 (d, 1H, J=2.0); 6.62 (d, 1H, J=2.0); 2.52 (s, 3H, CH₃). ^{13}C -ЯМР (75 МГц, DMSO-d6) δ , м.ч. (J, Гц): 12.7 (CH₃), 108.3 (C), 110.1 (C), 112.2 (CH), 119.2 (CH), 125.9 (CH), 126.7 (CH), 131.3 (C), 131.6 (C), 132.5 (C), 132.7 (CH), 134.4 (CH), 140.5 (CH), 147.3 (C), 154.8 (C), 167.0 (C), 175.4 (CO), 176.4 (CO). Обчислено (C₁₇H₁₁ClN₄O₃S), %: C=52.79, H=2.87, Cl=9.17, N=14.48, S=8.29; Знайдено, %: C=52.75, H=2.91, Cl=9.14, N=14.51, S=3.32

3-Хлор-2-[[3-(3-метилфуран-2-іл)-5-тіоксо-1,5-дигідро-4Н-1,2,4-триазол-4-іл]аміно]-нафталін-1,4-діон 1.87. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,81 г (81%) Тпл.=181-182⁰С. ІЧ (KBr), см⁻¹: 3210, 3090, 1657 (NH), 1749, 1698 (C=O), 1455 (C=S), 708 (C-Cl). ^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ , м.ч. (J, Гц): 9.79 (bs, 1H, NH); 8.41 (s, 1H, NH); 7.98-7.76 (m, 4H, HAr); 7.70 (d, 1H, J=2.0); 6.63 (d, 1H, J=2.0); 2.29 (s, 3H, CH₃). ^{13}C -ЯМР (75 МГц, DMSO-d6) δ , м.ч. (J, Гц): 11.34 (CH₃), 116.3 (CH), 124.0 (C), 126.3 (CH), 127.2 (CH), 130.7 (C), 131.0 (C), 131.3 (C), 134.1 (2CH), 134.6 (2C), 140.3 (C), 142.7 (CH), 147.0 (C), 151.7 (C), 176.5 (CO), 180.1 (CO). Обчислено (C₁₇H₁₁ClN₄O₃S), %: C=52.79, H=2.87, Cl=9.17, N=14.48, S=8.29; Знайдено, %: C=52.75, H=2.91, Cl=9.18, N=14.50, S=8.30.

4.2.2. Загальна процедура синтезу гетероциклів нафталін-1,4-діонів шлях Б

3-Хлоро-2-[[4-Аміно-5-(2-метилфуран-3-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл]сульфаніл]-нафталін-1,4-діон 1.85. До 0,59г (0,0026 моль) **1.42** в 10мл EtOH додавали 0,51г (0,0026 моль) **1.82** і еквівалентну кількість K₂CO₃. Реакційну суміш нагрівали до 40⁰С та перемішували протягом 4 годин (реакцію контролювали шляхом аналізу ТШХ). Осад відфільтровують та перекристалізують у ДМФА/EtOH. Сполуку одержували з виходом 0,78 г (78%) Тпл.=145-146⁰С. ІЧ (KBr), см⁻¹: 3550, 3475 (NH₂), 1655 (NH), 1730, 1690 (C=O), 710 (C-Cl). ^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ , м.ч. (J, Гц): 8.12 -8.00 (m, 2H, HAr); 7.85-7.79 (m, 2H, HAr); 7.74 (d, 1H, J=2.0); 6.67 (d, 1H, J=2.0); 6.27 (s, 2H, NH₂); 2.54 (s, 3H, CH₃). ^{13}C -ЯМР (75 МГц, DMSO-d6) δ , м.ч. (J, Гц): 12.5 (CH₃), 106.5 (C), 110.5 (C), 112.2 (CH), 125.7 (CH), 125.9 (CH), 131.3 (C), 131.5 (C), 132.7 (C), 133.8 (2CH), 140.5 (CH), 147.0 (C), 155.7

(C), 167.0 (C), 174.3 (CO), 175.3 (CO). Обчислено ($C_{17}H_{11}ClN_4O_3S$), %: C=52.79, H=2.87, Cl=9.17, N=14.48, S=8.29; Знайдено, %: C=52.82, H=2.86, Cl=9.16, N=14.45, S=8.24.

3-Хлоро-2-[[4-Аміно-5-(3-метилфуран-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл]сульфаніл]-нафталін-1,4-діон 1.88. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,71 г (71%) Тпл.=153-154⁰С. ІЧ (KBr), см⁻¹: 3545, 3480 (NH₂), 1651 (NH), 1720, 1680 (C=O), 715 (C-Cl). ¹Н-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ, м.ч. (J, Гц): 8,12-7.98 (m, 2H, HAr); 7.87-7.71 (m, 2H, HAr); 7.72 (d, 1H, J=2.0); 6.65 (d, 1H, J=2.0); 6,24 (s, 2H, NH₂); 2,23 (s, 3H, CH₃). ¹³С-ЯМР (75 МГц, DMSO-d₆) δ, м.ч. (J, Гц): 11.34 (CH₃), 116.3 (CH), 124.0 (C), 126.3 (CH), 127.2 (CH), 130.7 (C), 131.0 (C), 134.4 (CH), 134.2 (CH), 134.6 (2C), 140.3 (C), 142.7 (CH), 147.0 (C), 151.7 (C), 176.5 (CO), 180.1 (CO). Обчислено ($C_{17}H_{11}ClN_4O_3S$), %: C=52.79, H=2.87, Cl=9.17, N=14.48, S=8.29; Знайдено, %: C=52.83, H=2.86, Cl=9.16, N=14.45, S=8.25.

4.2.3. Загальна процедура синтезу гетероциклів 5-*R*-нафталін-1,4-діонів шлях А.

5-NH₂-2-хлор-3-[[3-(2-метилфуран-3-іл)-5-тіоксо-1,5-дигідро-4Н-1,2,4-триазол-4-іл]аміно}нафталін-1,4-діон 1.93. До 0,59 г (0,0026 моль) 5-NH₂-2,3-дихлор-нафталін-1,4-діону **1.89** в 10 мл толуену додали 0,51 г (0,0026 моль) 4-аміно-5-(2-метилфурану)-4Н-1,2,4-триазол-3-тіол **1.82** у присутності триетиламіну (Et₃N). Реакційну суміш нагрівали до 60-80 °С та перемішували протягом 4 годин (реакцію контролювали шляхом аналізу ТШХ). Осад відфільтровують та перекристалізують у диметилформаміді (ДМФА) / етанол (EtOH). Вихід 0,64г (64%). Тпл.=172-173⁰С. ІЧ (KBr), см⁻¹: 3320 (NH₂), 3210, 3090 (NH), 1730, 1690 (C=O), 1455 (C=S), 710 (C-Cl). ¹Н-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ, м.ч. (J, Гц): 8.81 (s, 1H, NH); 8.43 (bs, 2H, NH₂); 7.70 (d, 1H, J=2.4, CH); 7.66 (dd, 1H, J₁=7.5, J₂=1.3, Ar-H); 7.52 (t, 1H, J=7.6, Гц, Ar-H); 7.38 (dd, 1H, J₁=7.8, J₂=1.3, Ar-H); 6.78 (d, 1H, J=2.4, CH); 2.32 (s, 3H, CH₃). ¹³С-ЯМР (75 МГц, DMSO-d₆) δ, м.ч. (J, Гц): 13.3 (CH₃), 104.7 (C), 106.6 (C), 115.6 (CH), 116.1 (CH), 119.7 (CH), 122.2 (C), 134.2 (C), 134.3 (C), 136.0 (CH), 138.9 (C), 139.2 (C), 142.6 (CH), 150.6 (C), 167.4 (C), 172.8 (CO),

175.1 (CO). РХ-МС (m/z): обчислено $[C_{17}H_{12}ClN_5O_3S + H]^+$ 402,8269, знайдено 402,8. Обчислено ($C_{17}H_{12}ClN_5O_3S$), %: C=50.81, H=3.01, Cl=8.82, N=17.43, S=7.98. Знайдено, %: C=50.83, H=2.99, Cl=8.84, N=17.41, S=8.00.

Продукти 1.95-1.111 одержували за загальною методикою, як описано вище. Фізико-хімічні характеристики отриманих продуктів наведено у додатку 2.А

4.2.4. Загальна процедура синтезу гетероциклів 5-*R*-нафталін-1,4-діонів шлях Б

5-NH₂-3-[[4-аміно-5-(2-метилфуран-3-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл]сульфаніл]-2-хлорнафталін-1,4-діон 1.94. До 0,59г (0,0026 моль) **1.89** в 10мл етанолу додавали 0,51г (0,0026моль) 4-аміно-5- (2-метилфурану) -4Н-1,2,4-триазол-3-тіолу **1.82** та еквівалентну кількість K₂CO₃. Реакційну суміш нагрівали до 30-40°C та перемішували протягом 4 годин (реакцію контролювали шляхом аналізу ТШХ). Осад відфільтровують та перекристалізують у диметилформамід (ДМФА)/етанол (EtOH). Вихід 57%, T_{пл.}=183⁰С. ІЧ (KBr), см⁻¹: 3490, 3390, 3290 (NH₂), 1720, 1680 (C=O), 720 (C-Cl), 655 (C-S). ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ, м.ч. (J, Гц): 8.81 (bs, 2H, NH₂); 7.69 (dd, 1H, J₁=7.5, J₂=1.3, Ar-H); 7.51 (t, J=7.5, 1H, Ar-H); 7.51 (d, 1H, J=2.4, CH); 7.26 (dd, 1H, J₁=7.8, J₂=1.3, Ar-H); 7.14 (d, 1H, J=2.4, CH); 7.02 (s, 2H, NH₂); 2.34 (s, 3H, CH₃). ¹³C-ЯМР (75 МГц, DMSO-d₆) δ, м.ч. (J, Гц): 11.3 (CH₃), 105.0 (C), 116.0 (CH), 116.3 (CH), 120.2 (CH), 124.0 (C), 133.5 (C), 134.3 (C), 136.8 (CH), 140.3 (C), 142.7 (CH), 143.2 (C), 147.0 (C), 151.9 (C), 153.2 (C), 175.1 (CO), 180.0 (CO). РХ-МС (m/z): обчислено $[C_{17}H_{12}ClN_5O_3S + H]^+$ 402.82, знайдено 402.8. Обчислено ($C_{17}H_{12}ClN_5O_3S$), %: C=50.81, H=3.01, Cl=8.82, N=17.43, S=7.98. Знайдено, %: C=50.83, H=2.99, Cl=8.83, N=17.42, S=8.00.

Продукти 1.96-1.112 одержували за загальною методикою, як описано вище. Фізико-хімічні характеристики отриманих продуктів наведено у додатку 2.А

Одержану суміш регіоізомерів **1.101,1.102; 1.103,1.104; 1.105,1.106; 1.107,1.108** розділяли методом препаративної хроматографії у тонкому шарі сорбенту на скляних пластинках Stratocrom SI 200мм×200мм×3мм. Пластинки сушили при температурі 110⁰С та охолоджували. Розчинені в ДМФА зразки

наносили на пластинки з трубки діаметром 1 мм. Далі пластинку висушували, охолоджували та хроматографували у камері. Як елюент використовували суміш метанол-толуен (2:1). Після хроматографування пластинку висушували, розділені шари добували механічно, переносили у колонку та елюювали сумішшю метанол-хлороформ (1:2). Осад продукту отримували відгонкою під вакуумом отриманого елюату з подальшою перекристалізацією з ДМФА/EtOH (2:1).

Продукти 1.101-1.108 одержували та розділяли за загальною методикою, як описано вище. Фізико-хімічні характеристики отриманих продуктів наведено у додатку 2.А

4.3. Загальна методика синтезу тріазолілсульфаніл оцтових кислот на основі хінонвмісних амініотріазолів

2-((4-((3-Хлоро-1,4-діоксо-1,4-дигідронафталін-2-іл)аміно)-5-(2-метилфуран-3-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-оцтова кислота 1.114. До розчину 0,69 г (0,0027 моль) 4-[(3-хлоронафталін-1,4-діон-2-іл)аміно]-5-(2-метилфуран-3-іл)-4Н-(1,2,4-триазол-3-іл)-тіоляту калію **1.84a** в 10 мл ДМФА в атмосфері азоту додавали розчин 0,59 г (0,0027 моль) моноклороцтової кислоти **1.113** в 10 мл ДМФА. Розчин перемішували та витримували за кімнатної температури 5 год. Контроль реакції здійснювали з ТШХ. Реакційну суміш розбавляли льодяною водою та екстрагували хлористим метиленом. Органічну фазу промили водою, а потім сушили над безводним сульфатом натрію. Після випарювання, продукт очищали на колонці, використовуючи, як елюент хлористий метилен:діетиловий етер у співвідношенні 90:10. Продукт перекристалізували з етанолу та отримали 0,65 г (65%) кристалів. Тпл. = 143-144⁰С. ¹Н-ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ, м.ч. (J, Гц): 13.06 (s, 1H, COOH); 8.41 (s, 1H, NH); 7.96 (m, 2H, Ar-H); 7.92 (m, 1H, Ar-H); 7.81 (m, 1H, Ar-H); 7.72 (d, J=2,42, 1H, CH); 6.76 (d, J=2,42, 1H, CH); 3.89 (s, 2H, CH₂); 2.32 (s, 3H, CH₃). Обчислено (C₁₉H₁₃ClN₄O₅S), %: C=51.30, H=2.95, Cl=7.97, N=12.59, S=7.21. Знайдено, %: C=51.32, H=2.93, Cl=7.92, N=12.62, S=7.23.

Продукти 1.115-1.125 одержували за загальною методикою, як описано вище. Фізико-хімічні характеристики отриманих продуктів наведено у додатку 2.Б

4.4. Загальна методика синтезу солей тріазолілсульфаніл оцтових кислот на основі хінонвмісних амініотріазолів

2-((4-((3-Хлоро-1,4-діоксо-1,4-дигідронафталін-2-іл)аміно)-5-(2-метил-фуран-3-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-оцтової кислоти натрієва сіль 1.114a. До розчину 0,53 г (0,0022 моль) 2-((4-((3-Хлоро-1,4-діоксо-1,4-дигідронафталін-2-іл)аміно)-5-(2-метил-фуран-3-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-оцтової кислоти **1.144** в 10 мл етанолу доливали водний розчин 0,27 г (0,0022 моль) гідроксиду натрію. Розчин перемішували та витримували за кімнатної температури 5 год. Реакційну суміш відганяли під вакуумом. Отримані кристали промивали хлористий метиленом та сушили. Органічну фазу мили водою, а потім сушили над безводним сульфатом натрію. Після випарювання, продукт очищали на колонці використовуючи як елюент хлористий метилен:діетиловий етер у співвідношенні 90:10. Продукт отримали з виходом 0,85 г (85%) кристалів. Тпл.=183-184⁰С. Обчислено (C₁₉H₁₂ClN₄O₅Na), %: С=48.88, Н=2.59, Cl=7.59, N=12.00, S=6.87, Na=4.92. Знайдено, %: С=48.86, Н=2.62, Cl=7.61, N=12.02, S=6.84, Na=4.91.

Продукти 1.115a-1.125a одержували за загальною методикою, як описано вище. Фізико-хімічні характеристики отриманих продуктів наведено у додатку 2.В

4.5. Загальна методика синтезу четвертинних амонієвих солей 2,3-дихлоро-нафталін-1,4-діону

3-[Бензиліденаміно]-1-(3-хлоро-нафталін-1,4-діон-2-іл)-піридинію хлорид 1.182a. До 0,230 г (0,0024 моль) **2.41** в 5 мл толуену додавали бензальдегід **1.181a** 0,311 г (0,0028 моль) і 1 г безводного натрію сульфату. Реакційну масу кипятили 3 години. Відфільтровували від гарячої реакційної маси відпрацьований сульфат натрію. В одержаний фільтрат додавали 0,556 г (0,0024 моль) нафталін-1,4-діону **1.21** та кип'ятили чотири години зі зворотним холодильником. Реакційну суміш охолоджували та фільтрували. Одержали продукт **2.44 a** у вигляді темно-оранжевих кристалів, вихід 0,72 г (72%) з Тпл.=172-173⁰С. ¹Н-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ, м.ч. (J, Гц): 9.57 (d, J=6.20, 1H, Ar-H), 9.42 (s, 1H, Ar-H); 8.77 (d, J=8.70, 1H, Ar-H); 8.53 (s, 1H, CH); 8.14-8.26 (m, 3H, Ar-H); 7.95-8.06 (m, 3H, Ar-

H); 7.49-7.52 (m, 3H, Ar-H); 7.88 (t, J=7.85, 1H, Ar-H). Обчислено ($C_{22}H_{15}Cl_2N_2O_2$), %: C =64.6; H =3.4; N =6.8; Cl=17.3; O=7.8. Знайдено, %: C =64.1; H =3.9; N =7.5; Cl=16.5.

Продукти 1.182ба-1.182з одержували за загальною методикою, як описано вище. Фізико-хімічні характеристики отриманих продуктів наведено у додатку 2.Г

4.6. Синтез тіосульфонатних похідних хінонів та хіноксалінів

4.6.1. Загальна процедура синтезу хінон- та хіноксалінівмісних похідних п-амінобензенсульфонотіоату

4-((4-Нітробензиламіно)бензентіосульфонова кислота 1.191. Шлях А. В атмосфері азоту, до розчину 0,65 г (0,0031 моль) натрієвої солі 4-амінобензенсульфонотіоату **1.187** в 10 мл толуену додавали розчин 0,67 г (0,0031 моль) 1-(бромометил)-4-нітробензену **1.190** в 10 мл толуену. Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури та витримували 5 год. Контроль реакції здійснювали ТШХ та РХ-МС-аналізами. Реакційну суміш розбавляли льодяною водою та екстрагували хлористим метиленом. Органічну фазу осушували над безводним сульфатом натрію. Після упарювання продукт очищали колонковою хроматографією з використанням як елюента хлористий метилен:діетиловий етер (90:10). Продукт перекристалізували з етанолу та отримали 0,25 г (25%) 4-((4-нітробензиламіно)бензентіосульфову кислоти **1.191** з $T_{пл.} = 217^{\circ}C$. Обчислено ($C_{13}H_{12}N_2O_4S_2$), %: C=48.14; H =3.73; N =8.64; O =19.73; S =19.77. Знайдено, %: C =48.56; H =3.91; N =8.75; S =19.85.

S-4-Нітробензил-4-амінобензенсульфонотіоат 1.192. Шлях В. В атмосфері азоту, до розчину 0,65 г (0,0031 моль) натрію 4-амінобензенсульфонотіоату **1.187** в 10 мл ТГФ додавали 0,67 г (0,0031 моль) 1-(бромометил)-4-нітробензену **1.190** в 10 мл ТГФ. Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури та витримували 5 год. Контроль реакції здійснювали ТШХ та РХ-МС-аналізами. Реакційну суміш розбавляли льодяною водою та екстрагували хлористим метиленом. Органічну фазу осушували над безводним сульфатом натрію. Після упарювання продукт очищали колонковою хроматографією з використанням як

елюента хлористий метилен:діетиловий етер (95:5). Продукт перекристалізували з етанолу та отримали 0,63 г (63 %) S-4-нітробензил-4-амінобензенсульфонотіоату **1.192** у вигляді кристалів білого кольору. Тпл. = 275°C. ¹H-ЯМР (200 МГц, DMSO-d₆) δ, м.ч. (J, Гц): 4.68 (s, 2H, CH₂), 6.18 (bs, 2H, NH₂), 6.55 (d, J=8.7, 2H, Ar-H), 7.25 (d, J=8.7, 2H, Ar-H), 7.40 (d, J=8.7, 2H, Ar-H), 8.17 (d, J=8.7, 2H, Ar-H). ¹³C-ЯМР (50 МГц, DMSO-d₆) δ, м.ч. (J, Гц): 38.7, 113.0, 123.0, 123.6, 130.5, 132.6, 137.9, 147.7, 154.3. Обчислено (C₁₃H₁₂N₂O₄S₂), %:C=48.14; H =3.73; N =8.64; O =19.73; S =19.77. Знайдено, %: C =48.56; H =3.91; N =8.75; S =19.35.

Продукти 1.195-1.198б одержували за загальною методикою, як описано вище. Фізико-хімічні характеристики отриманих продуктів наведено у додатку 1.Д

4.6.2. Загальна методика одержання хінон- та хіноксалінвмісних похідних n-ацетамідобензенсульфонотіоату

S-4-Нітробензил-4-ацетамідобензенсульфонотіоат 1.199. Шлях А. До розчину 0,89 г (0,0027 моль) S-4-нітробензил-4-амінобензенсульфонотіоат **1.192** в 10 мл ТГФ в інертній атмосфері додавали розчин 0,22 г (0,0027 моль) ацетил хлориду в 10 мл ТГФ. Розчин витримували при кімнатній температурі протягом 5 год при постійному перемішуванні. Контроль реакції здійснювали за допомогою ТШХ. Реакційну суміш екстрагували хлористим метиленом. Органічну фазу промили водою, осушували безводним сульфатом натрію. Продукт очищали на колонці використовуючи як елюент хлористий метилен:діетиловий етер (90:10). Продукт перекристалізували з етанолу та отримали 0,18 г (18%) S-4-нітробензил-4-ацетамідобензенсульфонотіоату **1.199** у вигляді білих кристалів з Тпл.=169-171°C.

Шлях Б. До розчину 0,69 г (0,0027 моль) натрію 4-ацетамідобензенсульфонотіоату **1.186** в 10 мл ДМФА в інертній атмосфері додавали розчин 0,59 г (0,0027 моль) 1-бромометил-4-нітробензену **1.190** в 10 мл ДМФА. Розчин витримували при кімнатній температурі протягом 5 год при постійному перемішуванні. Контроль реакції здійснювали ТШХ та РХ-МС - аналізів. Реакційну суміш розбавляли льодяною водою та екстрагували хлористим

метиленом. Органічну фазу мили водою, а потім осушували над безводним сульфатом натрію. Продукт очищали на колонці використовуючи як елюент хлористий метилен:діетиловий етер (90:10). Продукт перекристалізували з етанолу та отримали 0,60 г (60%) білих кристалів S-4-нітробензил-4-ацетамідобензенсульфонотіоату **1.199** з $T_{пл.}=172^{\circ}C$. 1H - ЯМР (200 МГц, DMSO-d₆) δ , м.ч. (J, Гц): 2.09 (s, 3H, CH₃), 4.85 (s, 2H, CH₂), 7.42 (d, J=8.7, 2H, Ar-H), 7.61 (d, J=8.8, 2H, Ar-H), 7.76 (d, J=8.8, 2H, Ar-H), 8.19 (d, J=8.7, 2H, Ar-H), 10.41 (s, 1H, NH). ^{13}C -ЯМР (50 МГц, DMSO-d₆) δ , м.ч. (J, Гц): 24.6, 38.3, 119.8, 124.3, 129.4, 129.5, 139.0, 142.6, 144.3, 147.3, 169.5. Обчислено(C₁₅H₁₄N₂O₅S₂), %: C =49.17; H =3.85; N=7.65; O =21.83; S =17.50. Знайдено, %: C =49.28; H =3.72; N =7.53; S =17.58.

Продукти 1.200-1.203б одержували за загальною методикою, як описано вище. Фізико-хімічні характеристики отриманих продуктів наведено у додатку 2.Е

4.7. Загальна методика синтезу сульфонілгідразинів на основі 1,3,5-триазину

2-Ацетамінобензолсульфогідразин-4,6-дихлор-1,3,5-триазин 1.208а. До 0,492 г (0,003 моль) 2-гідразино-4,6-дихлор-1,3,5-триазину **1.205** в 20 мл ТГФ при охолодженні та перемішуванні додавали 0,53 г (0,003 моль) парацетамінобензолсульфохлориду в 20мл ТГФ. Реакцію проводили при постійному перемішуванні та температурі 40⁰С близько 2 год. Соляну кислоту зв'язують 10 % розчином карбонату натрію, рН середовища підтримують близько 6.5-7. Реакцію вважають завершеною, якщо значення рН=7 залишається сталим. Утворений осад фільтрували і промивали підкисленою льодяною водою. Вихід продукту 0,817 г (81,7%) з $T_{пл.}=155-157^{\circ}C$. ІЧ (KBr), см⁻¹: 2800-3100 (=C-H); 1400-1500, 1200-1270 (триазинове кільце); 1119, 1325 (SO₂); 630-950 (-C-Cl); 600-800 (-C-S-C-). Обчислено (C₁₁H₁₁Cl₂N₆ O₃S), %: C=37.94; H=3.18; Cl=20,36; N=20,11; O=20,11; S=9.21. Знайдено: C=36.80; H=3.08; Cl=19.16; N=19.85; S=8.87.

2-Метилбензолсульфогідразин-4,6-дихлор-1,3,5-триазин 1.208б. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,52 г (52%) з $T_{пл.}=215-217^{\circ}C$. ІЧ

(KBr), cm^{-1} : 3000-3100 (C=N-H); 1700-1800 (=N-H); 1410-1510, 1220-1270 (триазинове кільце); 630-750 (-C-Cl); 610-810 (-C-S-C-). Обчислено ($\text{C}_{10}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$), %: C=35.94; H=2.71; Cl=21,22; N=20,96; O=9.58; S=9.59. Знайдено: C=35.04; H 2.26; Cl=20,62; N=20,17; S=8.92.

4-Диметиламіно-6-хлоро-1,3,5-триазин 1.210. До 1,428 г (0,0077 моль) 2.4.6-трихлор-1,3,5-триазину **1.204** в 20мл ТГФ при перемішуванні додавали 0,722 г (0,0232 моль) метиламіну в 20 мл ТГФ. Реакцію проводили при постійному перемішуванні за температури 20-30°C близько 2 год. Соляну кислоту зв'язують $(\text{Et})_3\text{N}$, рН середовища підтримують близько 6.5-7. Утворений осад фільтрували і промивали підкисленою льодяною водою. Вихід продукту 1,578 г (81,7%) з $T_{\text{пл.}}=164-166^\circ\text{C}$. ІЧ (KBr), cm^{-1} : 2800-3100 (=C-H); 1390-1470, 1210-1270 (триазинове кільце); 630-750 (-C-Cl). Обчислено ($\text{C}_5\text{H}_8\text{CN}_5$), %: C=34.59; H=4.64; Cl=20,42; N=40,34. Знайдено: C=34.01; H=3.78; Cl=19.82; N=39.80

2-Метиламіно-4,6-дигідразино-1,3,5-триазин 1.211. До 0,51 г (0,003 моль) 2-метиламіно-4,6-дихлоро-1,3,5-триазину **1.209** в 40 мл ТГФ при постійному перемішуванні додавали 0,84 мл (0,003 моль) гідразину. Реакцію проводили при постійному перемішуванні за температури 70°C близько 2 год. Соляну кислоту зв'язують $(\text{Et})_3\text{N}$, рН середовища підтримують близько 6.5-7. Утворений осад фільтрували і промивали підкисленою льодяною водою. Вихід продукту - 0,685 г (68.5%) з $T_{\text{пл.}}=168-170^\circ\text{C}$. ІЧ (KBr), cm^{-1} : 3600, 3280 (NH_2); 2800-3100 (=C-H); 1430-1510, 1240-1270 (триазинове кільце). Обчислено ($\text{C}_4\text{H}_{10}\text{N}_8$), %: C=28.23; H=5.92; N=65.84. Знайдено: C=27.75; H=5.13; N=63.21.

2-Гідразо-4,6-диметиламіно-1,3,5-триазин 1.212. До 2.4-ди(метиламіно)-6-хлоро-1,3,5-триазину **1.210** 1,578г (0.009 моль) в 20 мл ТГФ при постійному перемішуванні додавали 0,38 г (0,01 моль) гідразину. Реакцію проводили при постійному перемішуванні за температури 70°C близько 2 год. Соляну кислоту зв'язують $(\text{Et})_3\text{N}$, рН середовища підтримують близько 6.5-7. Одержаний продукт реакції екстрагували хлористим метиленом. Вихід продукту 1.18г (80%) з $T_{\text{пл.}}=188-190^\circ\text{C}$. ІЧ (KBr), cm^{-1} : 3600, 3280 (NH_2); 2800-3100 (=C-H); 1390-1470,

1210-1270 (триазинове кільце). Обчислено ($C_5H_{11}N_7$), %: C=35.5; H=6.55; N=57.95. Знайдено: C=34.7; H=5.95; N=57.15.

4-Диметилбензолсульфогідразину-6-метиламіно-1,3,5-триазин 1.213б. До 0,51 г (0,003 моль) 2-метиламіно -4,6-ди(гідразино) -1,3,5-триазину **1.211** в 40 мл ТГФ при постійному перемішуванні додавали 0,54 г (0,006 моль) метилбензолсульфохлориду. Реакцію проводили при температурі 40⁰С і постійному перемішуванні. Соляну кислоту зв'язують 10% розчином натрію карбонату, рН середовища підтримують 6.5-7. Тривалість реакції 2 год. Утворений осад відфільтрували і промивали підкисленою льодяною водою. Вихід продукту 0,75г (75%) з Тпл.=195-197⁰С. ІЧ (KBr), см⁻¹: 2800-3100 (=C-H); 1430-1510, 1240-1270 (триазинове кільце); 1100-1150(-C-S-C- (цикл.)); 1119, 1325 (SO₂); 600-750 (-C-S-C-); 630-830 (-C-Cl). Обчислено ($C_{18}H_{22}N_8O_4S_2$), %: C=45.18; H=4.63; N=23.41; O=13.37; S=13.40. Знайдено: C=44.78; H=3.99; N=21,87; S=12.78.

4-Диацетамінобензолсульфогідразин-6-метиламіно-1,3,5-триазин 1.213а. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,52 г (52%) з Тпл.=185-187⁰С. ІЧ (KBr), см-1: 2800-3100 (=C-H); 1430-1510, 1240-1270 (триазинове кільце); 1100-1150(-C-S-C- (цикл.)); 1119, 1325 (SO₂); 600-750 (-C-S-C-). Обчислено ($C_{19}H_{24}N_9O_5S_2$), %: C=44.12; H=5.18; N=21,11; O=11,56; S=11,40. Знайдено: C=43.78; H=4.99; N=19.60; S=10,328.

2-Парацетамінобензолсульфогідразин-4,6-диметиламіно-1,3,5-триазин 1.214а. До 1,18г (0,0077 моль) продукту **1.212** додавали 1,84г (0,0078 моль) парацетиламінобензолсульфохлориду в 40 мл ТГФ та триетиламін 0,78г (0,0077 моль) Реакцію проводили 2 години при температурі 40⁰С і постійному перемішуванні. Після витримування продукт фільтрували, та промивали спочатку водою (1,5 г) та ацетоном (4.5г). Вихід продукту - 0,543 г (54.3%) з Тпл.=177-179⁰С. ІЧ (KBr), см⁻¹: 2810-3110 (-C-H); 1390-1470, 1210-1270 (триазинове кільце); 1119, 1325(SO₂); 1100-1170(-C-S-C-(цикл.)); 630-810(-C-S-C-). ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ, м.ч., (J, Гц): 11.24 (s, 1H, NH); 10.25 (s, 1H, NH); 8.33 (s, 1H, NH); 7.94 (d, J=8.5, 2H, Ar-H,); 7.50 (d, J=8.5, 2H, Ar-H); 5.48 (s, 2H, 2NHCH₃); 7.26 (s, 6H,

2NHCH₃); 1.28 (s, 3H, COCH₃). Обчислено(C₁₃H₁₈N₈O₃S), %: C=42.62 ; H 4.95; N=30.58; O=13.10; S=8.75. Знайдено: C=41,82; H=4.15;N=29.88; S=7.90.

2-Метилбензолсульфогідразин-4,6-метиламіно-1,3,5-триазин 1.214б. До 0,54 г (0,003 моль) 2.4-метиламіно-6-гідразино-1,3,5-триазину **1.212** в 40 мл ТГФ при постійному перемішуванні додавали 0,6 г (0,003 моль) метилбензолсульфохлориду. Реакцію проводили при температурі 40⁰С і постійному перемішуванні. Соляну кислоту зв'язують 10 % розчином натрію карбонату, рН середовища підтримують 6.5-7. Тривалість реакції 2 год. Утворений осад відфільтрували і промивали підкисленою льодяною водою. Вихід продукту - 0,43г (43%) з Тпл.=207-209⁰С. ІЧ (KBr), см⁻¹: 2800-3100 (C=N-H); 1750-1800 (=N-H); 1113, 1322 (SO₂); 1470-1500, 1250-1270 (триазинове кільце); 670-800 (-C-S-C-). Обчислено (C₁₂H₁₇N₇O₂S), %: C=44.57; H=5.30; N=30,32; O=9.90; S=9.92. Знайдено: C=43.12; H=5.02; N=29.67; S=9.12.

6-Ацетамінобензолсульфогідразин-1,3,5-триазин 1.215а. До 0,5 г (0,003 моль) 2.4.6-гідразин-1,3,5-триазину **1.207** в 20 мл ТГФ при постійному перемішуванні додавали 1,56 г (0,00711 моль) ацетамінобензолсульфохлориду в 20 мл ТГФ. Реакцію проводили 2 год за температури 40⁰С та постійному перемішуванні. Соляну кислоту зв'язують Na₂CO₃, рН середовища підтримують 6.5-7. Утворений осад відфільтрували і промивали підкисленою льодяною водою. Вихід продукту - 0,4875 г (42.2%) з Тпл.=188-190⁰С. ІЧ (KBr),см⁻¹: 2800-3100 (C=N-H); 1750-1800 (=N-H); 1470-1500, 1250-1270 (триазинове кільце); 1117, 1327(SO₂); 670-800(-C-S-C-). Обчислено (C₂₇H₃₀N₁₂O₉S₃), %: C=42.51 ; H=3.96 ; N=22.03 ;O=18.88 ; S=12.61. Знайдено: C=42.01; H=3.88; N=18.25; S=11.90.

6-Метилбензолсульфогідразин-1,3,5-триазин 1.215б. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 3.27 г 66.3%) з Тпл.=185-187⁰С. ІЧ (KBr),см⁻¹: 2800-3100 (C=N-H); 1750-1800 (=N-H); 1470-1500, 1250-1270 (триазинове кільце); 1119, 1324 (SO₂); 670-800 (-C-S-C-). Обчислено (C₂₄H₂₇N₉O₆S₃), %: C=45.49; H=4.29; N=19.89;O=15.15; S=15.18. Знайдено: C=44.01; H=3.98; N=18.25; S=14.70.

4.8. Синтез нових тетрациклічних похідних нафталін-1,4-діону

4.8.1. Загальна методика синтезу нових тетрациклічних конденсованих хінонів на основі похідних амініотріазолів

3-(2-Метилфуран-3-іл)-5Н-нафто[2,3-е][1,2,4]тріазоло[3,4-б][1,3,4]міа-діазин-6,11-діон 2.61. До 1.1 г (0.00285 моль) **1.84** в 10 мл ДМФА додавали 0.3 г (0.00283 моль) гідроксиду натрію. Реакційну суміш витримували при постійному перемішуванні за кімнатної температури протягом 4 годин (реакцію контролювали за допомогою ТШХ аналізу). Реакційну суміш розбавляли льодяною водою та екстрагували хлористим метиленом. Органічну фазу промили водою, а потім сушили над безводним сульфатом натрію. Продукт очищали хроматографією, використовуючи, як елюент хлористий метилен:діетиловий етер (90:10). Продукт перекристалізували з етанолу та отримали 0,67г (67%) продукту **2.61** з $T_{пл.} = 162-164^{\circ}C$. ІЧ (KBr), cm^{-1} : 3210 (NH), 1710, 1690 (C=O). 1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ , м.ч. (J, Гц): 8,33 (s, H, NH); 7,99-7,92 (m, 2H, Ar-H); 7,83 (s, H, NH); 7,79 (m, 2H, 2Ar-H); 7,22 (d, J=2,45, 1H, CH); 7,13 (d, J=2,45, 1H, CH); 2,28 (s, 3H, CH₃). Обчислено (C₁₇H₁₂N₄O₃S), %: C=57.95, H=3.43, N=15.90, S=9.10. Знайдено, %: C=57.91, H=3.33, N=15.82, S=9.13.

Продукти 2.62-2.72 одержували за загальною методикою, як описано вище. Фізико-хімічні характеристики отриманих продуктів наведено у додатку 2.Є

3-(2-Метилфуран-3-іл)-5Н-нафто[2,3-е][1,2,4]тріазоло[3,4-б][1,3,4]міа-діазин-6,11-діон 2.61. До 1.1 г (0.00285 моль) **1.85** в 10 мл ДМФА при постійному перемішуванні додавали 0.3 г (0.00283 моль) карбонату калію. Реакцію проводили за температури 60-70⁰С протягом 30 хвилин (реакцію контролювали за допомогою ТШХ аналізу). Реакційну суміш розбавляли льодяною водою та екстрагували хлористим метиленом. Органічну фазу промили водою, а потім сушили над сульфатом натрію. Продукт очищали хроматографією, використовуючи, як елюент хлористий метилен:діетиловий етер (90:10). Продукт перекристалізували з етанолу та отримали 0,75г (75%) продукту **2.61** з $T_{пл.} = 162-164^{\circ}C$. ІЧ (KBr), cm^{-1} :

3210 (NH), 1710, 1690 (C=O). ^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ , м.ч. (J, Гц): 7,97-7,93 (m, 2H, Ar-H); 7,81 (s, 1H, 1NH); 7,79-7.63 (m, 2H, 2Ar-H); 7,22 (d, J=2,45, 1H, CH); 7,13 (d, J=2,45, 1H, CH); 2,28 (s, 3H, CH₃). Обчислено (C₁₇H₁₂N₄O₃S), %: C=57.95, H=3.43, N=15.90, S=9.10. Знайдено, %: C=57.90, H=3.35, N=15.84, S=9.11.

Продукти 2.62-2.78 одержували за загальною методикою, як описано вище. Фізико-хімічні характеристики отриманих продуктів наведено у додатку 2.Ж

6-Хлоро-10-(2-метилфуран-3-іл)-5Н-нафто[1,2-е][1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазин-5-он 2.79. До 1.1 г (0.00285 моль) **1.85** в 10 мл ДМФА у присутності еквівалентної кількості триетиламіну (Et₃N) при постійному перемішуванні додавали 0.3 г (0.00283 моль) сульфату магнію. Реакцію проводили за температури 120-130⁰С протягом 4 год (реакцію контролювали за допомогою ТШХ аналізу). Реакційну суміш розбавляли льодяною водою та екстрагували хлористим метиленом. Органічну фазу промили водою, а потім сушили над сульфатом натрію. Продукт очищали хроматографією, використовуючи, як елюент хлористий метилен:діетиловий етер (90:10). Продукт перекристалізували з етанолу та отримали 0,71г (71%) продукту **2.79** з T_{пл.}>250⁰С. ^1H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ , ppm: 8.04-7.69 (m, 4H, HAr); 7.68 (d, 1H, J=2.0); 6.52 (d, 1H, J=2.0); 2,29 (s, 3H, CH₃). Обчислено (C₁₇H₉ClN₄O₂S), %: C=55.37, H=2.46, Cl=9.61, N=15.19, S=8.69. Знайдено, %: C=55.33, H=2.44, Cl=9.59, N=15.19, S=8.71.

Продукти 2.80-2.90 одержували за загальною методикою, як описано вище. Фізико-хімічні характеристики отриманих продуктів наведено у додатку 2.3

4.8.2. Загальна методика синтезу нових тетрациклічних похідних на основі 2-бromo-3-R-нафталін-1,4-діону

2-(2-Бромofеніл)-3-((4-нітрофеніл)аміно)нафтален-1,4-діон 2.100a. До суміші 0,87 г (0,0022 моль) 2-бromo-3-(2-бромofеніл)нафтален-1,4-діону, 0,47 г (0,0033 моль) 4-нітроаніліну у 10 мл толуену додавали 0,93 г (0,0066 моль) K₂CO₃, 0,11 г (0,0005 моль) Pd(OAc)₂, 0,37 г (0,0006 моль) BINAP. Розчин перемішували в середовищі азоту при температурі 80⁰С протягом 6 годин. Реакційну суміш

екстрагували хлористим метиленом. Органічну фазу промивали водою та сушили над безводним сульфатом натрію. Після упарювання, продукт очищали на колонці. Елюент хлористий метилен /петролейний ефір : 5/5. Вихід - 0,85 г (85%) оранжевих кристалів з Тпл. = 219-221°C. ¹H-ЯМР (200МГц, CDCl₃) δ, м.ч. (J, Гц): 6.84 (d, 2H, J=8.9, Ar-H), 6.89-7.14 (m, 3H, ArH), 7.31 (dd, 1H, J=8.0, J=0.7, Ar-H), 7.70-7.87 (m, 4H, ArH), 7.89 (s, 1H, N H), 8.20 (dd, 2H, J=7.6, J=1.4, Ar-H). ¹³C ЯМР (50МГц, CDCl₃) δ, м.ч. (J, Гц): 119.4, 122.8, 123.5, 124.6, 126.7, 127.2, 127.3, 129.9, 130.2, 132.3, 133.0, 133.1, 133.2, 134.0, 134.4, 140.8, 143.1, 143.7, 181.6, 182.4. Обчислено (C₂₂H₁₃BrN₂O₄), %: C=58.82; H=2.92; N=6.24. Знайдено, %: C=58.77; H=2.87; N=6.33.

Продукти 2.100б-2.101і одержували за загальною методикою, як описано вище. Фізико-хімічні характеристики отриманих продуктів наведено у додатку 2.И

4.9. Синтез нових фталазиновмісних гетероциклів на основі похідних антрахінону, хіноксаліну та 1,3,5-триазину

4.9.1. Загальна методика синтезу фталазиновмісних антрахінонів на основі ароматичних та гетероциклічних гідразинів

2-(6-Хлоропіридазин-3-іл)-5,12-диметокси-1,2,3,4-тетрагідро-нафто-[2,3-g]фталазин-6,11-діон 2.105а. До 2.3-біс-бромметил-1,4-диметоксиантрацен-9,10-діону (0,884 г, 2.5 ммоль) **1.18б** в 10 мл ДМФА додавали гідразид **2.102а** (0,618 г, 2.5 ммоль) та калію карбонат (0,685 г, 5.0 ммоль) у 25мл ДМФА. Реакційну масу витримували у інертному середовищі (аргон) протягом 5 годин при кімнатній температурі та постійному перемішуванні. Контроль реакції здійснювали ТШХ та РХ-МС-аналізів. Реакційну суміш розбавляли льодяною водою та екстрагували хлористим метиленом. Отриману органічну фазу промивали водою та сушили над безводним сульфатом натрію. Після упарювання продукт очищали на колонці з використанням, як елюент хлористий метилен:діетиловий етер (90:10). Одержали коричневі кристали з виходом 0,57г (57%). Тпл. = 203-205°C. ¹H-ЯМР (200 МГц, DMSO-d₆) δ, м.ч. (J, Гц): 3,78 (s, 3H, OCH₃); 3,81 (s, 3H, OCH₃); 4,35-4,40 (d, 1H,

CH₂); 4,56-4,61 (d, 1H, CH₂); 5,53 (bs, 2H, CH₂); 5,43 (s, 1H, NH); 7,45-7,57 (dd, 2H, Ar-H); 7,91-8,03 (m, 2H, Ar-H); 8,16-8,24 (m, 2H, Ar-H). ¹³C-ЯМР (50 МГц, DMSO-d₆) δ, м.ч. (J, Гц): 43.1, 46.4, 60.6, 60.9, 119.2, 122.3, 122.4, 126.2, 130.3, 131.1, 134.3, 134.8, 135.6, 149.0, 153.9, 156.2, 181.8, 181.9. Обчислено(C₂₂H₁₇N₄O₄Cl), %: C=60.49; H =3.92; N =12.83; Cl, 8.12; O =14.65. Знайдено, %: C =60.58; H =3.83; N =12.75.

Продукти 2.104а-2.105ж одержували за загальною методикою, як описано вище. Фізико-хімічні характеристики отриманих продуктів наведено у додатку 2.І

4.9.2. Загальна методика одержання нових 3-заміщених-2-бензоїл-5,12-диметокси-1,2,3,4-тетрагідронафто[2,3-g]фталазин-6,11-діонів

2-Бензоїл-3-(6-хлоропіридазин-3-іл)-5,12-диметокси-1,2,3,4-тетрагідронафто[2,3-g]фталазин-6,11-діон 2.110а. До 2.3-біс-бромметил-1,4-диметоксиантрацен-9,10-діону (0,884 г, 2.5 ммоль) **1.18б** в 10 мл ДМФА додавали бензгідрозид **2.115а** (0,589 г, 2.5 ммоль) та калію карбонат (0,685 г, 5.0 ммоль) у 25мл ДМФА. Реакційну масу витримували 5 годин при кімнатній температурі та постійному перемішуванні у середовищі аргону. Контроль реакції здійснювали ТШХ та РХ-МС-аналізів. Реакційну суміш розбавляли льодяною водою та екстрагували хлористим метиленом. Отриману органічну фазу мили водою та осушували над безводним сульфатом натрію. Після упарювання продукт очищали хроматографією використовуючи як елюент хлористий метилен:діетиловий етер (90:10). Одержували суміш атропізомерів із загальним виходом 36%.

Форма 1. Вихід 0,11 г (11%) оранжевих кристалів з Тпл. = 184-186°C. ¹H-ЯМР (200 МГц, CDCl₃) δ, м.ч. (J, Гц): 3,85 (s, 3H, OCH₃); 4,23 (s, 3H, OCH₃); 5,62 (s, 4H, 2CH₂); 7,32 (d, J=9,30, 1H, Ar-H); 7,39-7,52 (m, 3H, Ar-H); 7,62 (d, J=9,30, 1H, Ar-H); 7,74-7,78 (m, 2H, Ar-H); 7,98 (d, 2H, Ar-H); 8,16-8,24 (m, 2H, Ar-H). ¹³C-ЯМР (50МГц, CDCl₃) δ, м.ч. (J, Гц): 42.2, 44.2, 61.9, 62.0, 117.3, 122.0, 122.2, 126.7, 126.9, 127.0, 128.5, 129.5, 130.0, 131.5, 134.2, 134.4, 135.9, 146.1, 152.7, 154.4, 156.6, 175.2, 182.1, 182.3. Обчислено (C₂₉H₂₁ClN₄O₅) %: C, 64.39; H =3.91; Cl, 6.55; N =10.36; O =14.79. Знайдено, %: C, 64.41; H =3.89; N =10.33.

Форма 2. Вихід 0,27 г (27%) оранжевих кристалів з Тпл. = 205-207°C. ^1H -ЯМР (200 МГц, CDCl_3) δ , м.ч. (J, Гц): 3,97 (s, 3H, OCH_3); 4,01 (s, 3H, OCH_3); 4,33 (bs, 2H, CH_2); 5,72 (d, 1H, CH_2); 6,09 (d, 1H, CH_2); 7,36-7,52 (m, 5H, Ar-H, Ar-H); 7,59 (d, 2H, Ar-H); 7,72-7,77 (m, 2H, Ar-H); 8,14-8,21 (m, 2H, Ar-H). ^{13}C -ЯМР (50МГц, CDCl_3) δ , м.ч. (J, Гц): 45.1, 47.1, 64.8, 64.9, 116.6, 121.0, 121.5, 126.1, 126.5, 127.7, 129.2, 130.2, 130.7, 132.6, 133.8, 134.4, 135.7, 147.3, 152.9, 155.6, 159.7, 177.3, 179.0, 179.2. Обчислено ($\text{C}_{29}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_5$) %: C, 64.39; H =3.91; Cl, 6.55; N =10.36; O =14.79. Знайдено, %: C, 64.36; H =3.94; N =10.35.

2-Бензоїл-3-(4,6-диметилпіримідин-2-іл)-5,12-диметокси-1,2,3,4-тетрагідронафто[2,3-g]фталазин-6,11-діон 2.110б. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,43 г (43%) оранжевих кристалів з Тпл. = 171-173°C. ^1H -ЯМР (200 МГц, CDCl_3) δ , м.ч. (J, Гц): 2,29 (s, 6H, 2CH_3); 3,87 (s, 3H, OCH_3); 3,92 (s, 3H, OCH_3); 5,22 (s, 4H, 2CH_2); 6,38 (s, 1H, Ar-H); 7,32-7,60 (m, 3H, Ar-H); 7,72-7,80 (m, 2H, Ar-H); 7,83 (d, 2H, Ar-H); 8,18-8,22 (m, 2H, Ar-H). ^{13}C -ЯМР (50МГц, CDCl_3) δ , м.ч. (J, Гц): 23.8, 42.3, 43.8, 61.9, 62.0, 110.7, 122.1, 122.2, 126.5, 126.7, 126.9, 128.5, 130.1, 131.5, 134.2, 134.4, 135.7, 153.1, 154.6, 160.0, 167.0, 174.7, 182.1, 182.3. Обчислено ($\text{C}_{31}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_5$) %: C=69.65; H =4.90; N =10.48; O =14.96. Знайдено, %: C= 69.72; H =4.93; N =10.44.

2-Бензоїл-3-(4-хлорофталазин-1-іл)-5,12-диметокси-1,2,3,4-тетрагідронафто[2,3-g]фталазин-6,11-діон 2.110ж. Суміш атропізомерів одержували за загальною методикою, як описано вище із загальним виходом 63%.

Форма 1. Вихід 0, 20 г (20 %) жовтих кристалів з Тпл. = 179-180°C. ^1H -ЯМР (200 МГц, CDCl_3) δ , м.ч. (J, Гц): 3,78 (s, 3H, OCH_3), 4,24 (s, 3H, OCH_3), 5,73 (s, 4H, 2CH_2), 7,37-7,51 (m, 3H, Ar-H), 7,63-7,67 (m, 2H, Ar-H), 7,70 (t, 1H, J=7,65×2, ArH), 7,79 (t, 1H, J=7,68×2, ArH), 7,99 (d, 2H, J=7,11, 2 ArH), 8,07 (d, 1H, J=8,47, ArH), 8,12-8,19 (2H, m, 2ArH), 8,86 (d, 1H, J=8,41 H =ArH). Обчислено ($\text{C}_{33}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{O}_5$) %: C=67.06; H =3.92; Cl, 6.00; N =9.48; O =13.54. Знайдено, %: C= 67.27; H =3.97; N =9.53.

Форма 2. Вихід 0,08 г (8 %) жовтих кристалів з Тпл. = 168-171°C. ^1H -ЯМР (200 МГц, CDCl_3) δ , м.ч. (J, Гц): 3,81 (s, 3H, OCH_3), 3,85 (s, 3H, OCH_3), 4,36 (d, 1H, $J=18,3$, CH_2), 4,70 (d, 1H, $J=18,3$, CH_2), 5,40 (dd, 2H, $J=18,3$, 1,82, CH_2), 7,24-7,28 (m, 3H, Ar-H), 7,60-7,73 (m, 6H, 6Ar-H), 7,91 (d, 1H, $J=7,53$, ArH), 8,09-8,12 (m, 3H, 3ArH). Обчислено ($\text{C}_{33}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{O}_5$) %: C=67.06; H=3.92; Cl, 6.00; N=9.48; O=13.54. Знайдено, %: C=67.15; H=3.88; N=9.43.

Форма 3. Вихід 0,35 г (35 %) жовтих кристалів з Тпл. = 185-187°C. ^1H -ЯМР (200 МГц, CDCl_3) δ , м.ч. (J, Гц): 3,58-4.10 (brs, 6H, 2 OCH_3), 4,20-6,00 (4H, 2 CH_2), 7,24-7,40 (m, 3H, Ar-H), 7,45 (d, 2H, $J=7,38$, Ar-H), 7,65-7,69 (m, 2H, Ar-H), 7,85 (brs, 1H, ArH), 7,90 (t, 2H, $J=7,6\times 2$, 2 ArH), 8,08-8,12 (2H, m, 2ArH), 8,21 (d, 1H, $J=7,89$ H=ArH). Обчислено ($\text{C}_{33}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{O}_5$) %: C=67.06; H=3.92; Cl, 6.00; N=9.48; O=13.54. Знайдено, %: C, 67.21; H=3.94; N=9.50.

4.9.3. Загальна методика синтезу піридазиновмісних хіноксалінів на основі ароматичних та гетероциклічних гідразинів

*2-(6-Хлоропіридазин-3-іл)-1,2,3,4-тетрагідропіридазино[4,5-*b*]хіноксалін*

2.119a. До 2.3-біс-бромметил-хіноксалін (0,784 г, 2.5 ммоль) **1.40в** в 10 мл ДМФА додавали гідразид **2.102a** (0,618 г, 2.5 ммоль) та калію карбонат (0,685 г, 5.0 ммоль) у 25мл ДМФА. Реакційну масу витримували в інертному середовищі 5 годин при кімнатній температурі та постійному перемішуванні. Контроль перебігу реакції здійснювали ТШХ та РХ-МС-аналізами. Реакційну суміш розбавляли льодяною водою та екстрагували хлористим метиленом. Отриману органічну фазу декілька разів промивали водою та сушили безводним сульфатом натрію. Після упарювання продукт очищали хроматографією, елюент хлористий метилен:діетиловий етер (90:10). Одержали кристалічний продукт світло-коричневого кольору із виходом 0,48 г (48%). Тпл. = 165-167°C. ^1H -ЯМР (200 МГц, CDCl_3) δ , м.ч. (J, Гц): 5,16 (s, 1H, NH); 5,73 (bs, 2H, CH_2); 6,29-6,34 (d, 1H, CH_2); 6,64-6,69 (d, 1H, CH_2); 7,09-7,29 (dd, 2H, Ar-H); 7,71-7,84 (m, 2H, Ar-H); 7,93-8,03 (m, 2H, Ar-H). ^{13}C -ЯМР (50МГц, CDCl_3) δ , м.ч. (J, Гц): 51.8, 54.2, 118.4, 128.2,

129.1, 129.5, 129.6, 141.1, 141.3, 143.5, 145.7, 145.9, 156.7. Обчислено ($C_{14}H_{11}ClN_6$) %: C=56.29; H =3.71; Cl, 11.87; N =28.13. Знайдено, %: C=56.37; H =3.79; N =28.01.

Продукти 2.119б-2.120б одержували за загальною методикою, як описано вище. Фізико-хімічні характеристики отриманих продуктів наведено у додатку 2.І

4.9.4. Загальна методика одержання (3-заміщених-3.4-дигідропіридазино[4.5-*b*]хіноксалін-2(1H)-іл)(феніл)метанонів

(3-(6-Хлорпіридазин-3-іл)-3.4-дигідропіридазино[4.5-*b*]хіноксалін-2(1H)-іл)(феніл)метанон 2.212а. До 2.3-біс-бромметил-хіноксалін (0,784 г, 2.5 ммоль) **1.40в** у 10 мл ДМФА додавали N'- (6-хлорпіридазин-3-іл) бензогідразид **2.115а** (0,618 г, 2.5 ммоль) та карбонат калію (0,685 г, 5.0 ммоль) у 25мл ДМФА. Реакційну масу витримували у середовищі аргону 5 годин при постійному перемішуванні за кімнатної температури. Контроль реакції здійснювали ТШХ та РХ-МС-аналізами. Реакційну суміш розбавляли льодяною водою та екстрагували хлористим метиленом. Після упарювання продукт очищали хроматографією, елюент хлористий метилен:діетиловий етер (90:10). Одержували суміш атропізомерів із загальним виходом 35%.

Форма 1. Вихід 0,20 г (20%) білих кристалів з $T_{пл.}=224^{\circ}C$. 1H -ЯМР (200 МГц, $CDCl_3$) δ , м.ч. (J, Гц): 8.09-7.95 (m, 2H, CH); 7.80-7.76 (m, 2H, CH); 7.67 (d, 2H, J=7.2, CH); 7.48 (d, 1H, J=9.4, CH); 7.47-7.35 (m, 3H, CH); 7.33 (d, 1H, J=9.4, CH); 6.18 (d, 1H, J=17.1, CH_2); 6.00-5.75 (br. d, 1H, CH_2); 4.85-4.55 (br. ps. t, 2H, CH_2). ^{13}C -ЯМР (50МГц, $CDCl_3$) δ , м.ч. (J, Гц): 49.9 (CH_2); 76.2 (CH_2); 116.1; 127.5 (2CH); 128.3 (CH); 128.6 (2CH); 128.9 (CH); 130.6 (2CH); 130.8 (2CH); 131.9 (CH); 141.1(C); 141.2; 146.3; 147.3; 150.7; 158.4; 172.3. Обчислено ($C_{21}H_{15}ClN_6O$) %: C=62.61; H =3.75; Cl, 8.80; N =20.86; O =3.97. Знайдено, %: C =62.54;H=3.79; N =20.72.

Форма 2. Вихід 0,15 г (15%) світло-коричневих кристалів з $T_{пл.}=212^{\circ}C$. 1H -ЯМР (200 МГц, $CDCl_3$) δ , м.ч. (J, Гц): 8.19-8.13 (m, 1H, CH); 8.06-7.99 (m, 3H, CH); 7.83-7.69 (m, 2H, CH); 7.62 (d, 1H, J=9.3, CH); 7.56-7.40 (m, 3H, CH); 7.31 (d, 1H, J=9.3, CH); 5.65 (s, 2H, CH_2); 5.60 (s, 2H, CH_2). ^{13}C -ЯМР (50МГц, $CDCl_3$) δ , м.ч. (J,

Гц): 58.0 (CH₂); 74.5 (CH₂); 117.3; 127.3 (2CH); 128.6 (2CH); 129.1 (CH); 129.3 (CH); 130.1 (2CH); 131.3 (2CH); 131.5 (CH); 140.8; 142.0; 149.3; 149.7; 150.9; 158.4; 159.1. Обчислено (C₂₁H₁₅ClN₆O) %: C=62.61; H =3.75; Cl, 8.80; N =20.86; O =3.97. Знайдено, %: C =62.49; H =3.77; N =20.81.

(3-(4,6-Диметилпіримідин-2-іл)-3,4-дигідропіридазино[4.5-*b*]хіно-ксалін-2(1H)-іл)(феніл)метанон 2.121б. Суміш атропізомерів одержували за загальною методикою, як описано вище із загальним виходом 24%.

Форма 1. Вихід 0,08 г (8%) коричневих кристалів з Тпл.=196-198°C. ¹H-ЯМР (200 МГц, CDCl₃) δ, м.ч. (J, Гц): 2.29 (s, 6H, 2CH₃); 5.04 (s, 2H, CH₂); 5.08 (s, 2H, CH₂); 6.38 (s, 1H, Ar-H); 7.38-7.46 (m, 3H, Ar-H); 7.70-7.84 (m, 2H, Ar-H); 7.96-8.00 (m, 3H, 3 Ar-H); 8.04-8.18 (m, 1H, Ar-H). ¹³C-ЯМР (50МГц, CDCl₃) δ, м.ч. (J, Гц): 23.8, 47.1, 52.2, 110.7, 128.5, 129.0, 129.2, 129.6, 130.3, 131.5, 135.8, 140.9, 141.0, 144.0, 147.4, 159.5, 161.2, 175.7. Обчислено (C₂₃H₂₀N₆O) %:C=69.68; H =5.08; N =21.20; O =4.04. Знайдено, %: C=69.70; H =5.11; N =21.24.

Форма 2. Вихід 0,16 г (16%) коричневих кристалів з Тпл.=207-209°C. ¹H-ЯМР (200 МГц, CDCl₃) δ, м.ч. (J, Гц): 2.29 (s, 6H, 2CH₃); 4.71 (ps.t, 2H, CH₂); 5.29 (bd, 1H, CH₂); 5.71 (d, 1H, CH₂); 6.39 (s, 1H, Ar-H); 7.44-7.48 (m, 3H, Ar-H); 7.76 (d, J=7.63 , 2H, Ar-H); 7.79-7.87 (m, 2H, Ar-H); 8.00-8.04 (m, 2H, 2Ar-H). ¹³C-ЯМР (50МГц, CDCl₃) δ, м.ч. (J, Гц): 26.7, 70.5, 76.6, 109.0, 127.5, 128.3, 128.6, 129.2, 131.0, 132.2, 137.6, 141.1, 141.2, 146.2, 150.6, 160.7, 163.7, 171.8. Обчислено (C₂₃H₂₀N₆O) %:C=69.68; H =5.08; N =21.20; O =4.04. Знайдено, %: C=69.65; H =5.06; N =21.17.

(3-(4-Хлорофталазин-1-іл)-3,4-дигідропіридазино[4.5-*b*]хінокса-лін-2(1H)-іл)(феніл)метанон 2.121ж. Суміш атропізомерів одержували за загальною методикою, як описано вище із загальним виходом 49%.

Форма 1. Вихід 0,18 г (18 %) коричневих кристалів з Тпл.=168-170°C. ¹H-ЯМР (200 МГц, CDCl₃) δ, м.ч. (J, Гц): 5.19 (s, 2H, CH₂); 5.27 (s, 2H, CH₂); 7.40-7.65 (m, 5H, 5 Ar-H); 7.73-7.82 (m, 2H, Ar-H); 7.85-7.98 (m, 3H, 3 Ar-H); 8.03-8.14 (m, 2H, 2 Ar-H); 8.59 (d, J=8.15 , 1H, Ar-H). ¹³C-ЯМР (50МГц, CDCl₃) δ, м.ч. (J, Гц): 47.1,

54.1, 123.6, 125.1, 127.0, 128.5, 129.0, 129.1, 129.2, 129.6, 130.1, 130.5, 131.5, 132.0, 136.1, 140.9, 141.0, 144.1, 147.6, 148.9, 153.6, 176.0. Обчислено ($C_{25}H_{17}N_6OCl$), %: C=66.30; H =3.78; N =18.56; Cl, 7.83; O =3.53. Знайдено, %: C=66.34; H =3.81; N =18.53.

Форма 2. Вихід 0,31 г (31%) фіолетових кристалів з $T_{пл.}=181-183^{\circ}C$. 1H -ЯМР (200 МГц, $CDCl_3$) δ , м.ч. (J, Гц): 4.85 (ps-t, 2H, CH_2); 5.33 (bd, 1H, CH_2); 5.85 (d, 1H, CH_2); 7.38-7.46 (m, 5H, 5Ar-H); 7.50 (d, J=9.30, 1H, Ar-H); 7.63 (d, J=7.63, 2H, 2 Ar-H); 7.71-7.77 (m, 2H, Ar-H); 7.97-8.07 (m, 3H, Ar-H); 8.56 (d, J=8.15, 1H, Ar-H). ^{13}C -ЯМР (50МГц, $CDCl_3$) δ , м.ч. (J, Гц): 50.0, 53.4, 121.9, 124.1, 126.3, 127.9, 128.4, 128.7, 129.4, 129.9, 130.3, 130.7, 131.9, 134.4, 137.3, 140.7, 140.9, 145.3, 148.2, 151.1, 156.1, 172.1. Обчислено ($C_{25}H_{17}N_6OCl$), %: C=66.30; H =3.78; N =18.56; Cl, 7.83; O =3.53. Знайдено, %: C=66.28; H =3.75; N =18.58.

4.10. Синтез поліциклічних похідних нафталін-1,4-діону реакцією циклоприсєднання Дільса-Альдера

4.10.1. Загальна методика синтезу карбоциклічних похідних 5-R-нафталін-1,4-діону

5-Гідрокси-2,3-диметил-1,4,4a,9a-тетрагідроантрацен-9,10-діон 3.112. У кругло донній колбі оснащєній зі зворотнім холодильником до 0,68 г (0,0039 моль) 5-гідрокси-нафталін-1,4-діону **3.107** в 10 мл EtOH доливали 0.32 г (0.0039 моль) 2.3-диметилбутадієну **3.103**. Реакцію проводили в середовищі аргону за температури $55-65^{\circ}C$ і постійному перемішуванні 5 годин. Далі реакційну масу охолоджували і виморожували 10-12 годин. Продукт відфільтровували, промивали етанолом та сушили. Одержали продукт у вигляді світло жовтих кристалів з виходом 0,85 г (85%). $T_{пл.}=93-95^{\circ}C$. ІЧ (KBr), cm^{-1} $\nu(OH)$ - зв'язку 3400, νCO -груп 1707, 1680, $\nu C=C$ -зв'язку 1521, 1467. 1H -ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$) δ , м.ч. (J, Гц): 11.71(s, 1H, OH); 7.62 (t, J=8.1, 1H, CH); 7.41(d, 1H, CH); 7.19 (d, 1H, CH); 3.31-3.23 (m, 1H, CH); 3.13-3.10 (m, 1H, CH); 2.25 (d, 2H, CH_2); 2.01 (d,

2H, CH₂); 1.56 (s, 6H, 2CH₃). Обчислено (C₁₆H₁₆O₃), %: C=74.98, H=6.29, O=18.73. Знайдено, %: C=74.76, H=6.40.

Далі фільтрат упарювали під вакуумом, осад перекристалізували з етанолу, одержували світло жовті кристали **5-метокси-2,3-диметил-1,4,4а, 9а-тетрагідро антрацен-9,10-діон 3.113** з виходом 0,14 г (14%) . Тпл.=132-134⁰С. ¹Н-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ, м.ч. (J, Гц): 11.60(s, 1H, OH) ; 8.17(dd, J=7.1, J=1.3, 1H, CH); 7.72 (t, J=7.1, 1H, CH); 7.43 (dd, J=8.1, 1.3, 1H, CH); 3.33 (d, 2H, CH₂); 3.12 (d, 2H, CH₂); 1.60 (s, 6H, 2CH₃). ІЧ (KBr), см⁻¹ ν(OH)- зв'язку 3397, νCO-груп 1690, 1671, νC=C-зв'язку 1525, 1474. Обчислено (C₁₇H₁₈O₃), %: C=75.53, H=6.71, O=17.76. Знайдено, %: C=75.77, H=6.50.

Продукти 3.114-3.121 одержували за загальною методикою, як описано вище. Фізико-хімічні характеристики отриманих продуктів наведено у додатку 2.Й

4.10.2. Загальна методика синтезу антрахіноїдних систем похідних 5-R-нафталін-1,4-діону

1-Гідрокси-6,7-диметилантрацен-9,10-діон 3.122. Реакцію дегідрування 5-гідрокси-2,3-диметил-1,4,4а,9а-тетрагідроантрацен-9,10-діону **3.112** проводили у колбі зі зворотнім холодильником. 1,02 г (0,0040 моль) продукту **3.112** розчиняли в 12 мл 5% спиртового розчину КОН і пропускали повітря через розчин протягом 24 годин. Продукт жовтого кольору фільтрували і промивали 4 мл води, 2 мл EtOH, 1 мл етеру і сушили. Одержали продукт з виходом 0,94 г (94%). Тпл.= 97-99⁰С. ІЧ (KBr), см⁻¹ ν(OH)- зв'язку 3397, νCO-груп 1710, 1681, νC=C-зв'язку 1534, 1475. ¹Н-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ, м.ч. (J, Гц): 11.82 (s, 1H, OH); 7.73 (t, J=7.7, 1H, CH); 7.53 (dd, J=7.7, 1.2, 1H, CH); 7.30 (dd, J=7.7, 1.2, 1H, CH); 7.08-7.02 (m, 2H, 2CH); 2.54 (s, 6H, 2CH₃). Обчислено (C₁₆H₁₂O₃), %: C=76.18, H=4.79, O=19.03. Знайдено, %: C=76.23, H=4.77.

Продукти 3.123-3.126 одержували за загальною методикою, як описано вище. Фізико-хімічні характеристики отриманих продуктів наведено у додатку 2.К

4.10.3. Загальна методика синтезу карбоциклічних похідних 5-R-нафталін-1,4-діонів з 1-ацетокси-1,3-бутадієном

8-Гідрокси-9,10-діоксо-1,4,4а,9,9а,10-гексагідроантрацен-1-іл-ацетат

3.128. У колбі оснащєній зі зворотнім холодильником до 0,61 г (0,0047 моль) 5-гідрокси-нафталін-1,4-діону **3.107** в 10 мл етанолу, додавали 0.39 г (0.0039 моль) 1-ацетокси-1,3-бутадієну **3.127**. Реакційну масу нагрівали в середовищі аргону за температури 55-60⁰С і постійному перемішуванні протягом 5 год. Реакційну масу охолоджували і виморожували 10-12 годин. Продукт фільтрували, промивали бензолом, сушили і одержували у вигляді жовтих кристалів з виходом 0,55 г (55%). Тпл.=187-189⁰С. ІЧ (KBr), см⁻¹ ν(OH)- зв'язку 3401, νCO-груп 1743, 1707, 1680, νC=C-зв'язку 1521, 1467. ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ, м.ч. (J, Гц): 11.78 (s, 1H, OH); 7.64 (t, J=7.8, 1H, CH); 7.48 (d, J=7.8, 1H, CH); 7.15 (d, J=7.7, 1H, CH); 6.09-5.95 (m, 2H, 2CH); 5.78-5.71 (m, 1H, CH); 3.90 (m, 1H, CH); 3.43 (m, 1H, CH); 2.70 (bd, 1H, CH₂); 2.55 (bd, 1H, CH₂); 2.17 (s, 3H, OCOCH₃). Обчислено (C₁₆H₁₄O₅), %: C=67.13, H=4.93, O=27.94. Знайдено, %: C=67.04, H=4.95.

Розчин фільтрату упарювали під вакуумом, осад **5-гідрокси-9,10-діоксо-1,4,4а,9,9а,10-гексагідроантрацен-1-іл-ацетату 3.129** перекристалізовували з бензену, одержували світло жовті кристали з виходом 0,25г (25%). Тпл.=177-179⁰С. ІЧ (KBr), см⁻¹ ν(OH)- зв'язку 3392, νCO-груп 1716, 1690, 1664, νC=C-зв'язку 1525, 1444. ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ, м.ч. (J, Гц): 11.82 (s, 1H, OH); 7.72 (d, J=7.8, 1H, CH); 7.56 (t, J=7.7, 1H, CH); 7.20 (d, J=7.7, 1H, CH); 6.03-5.94 (m, 2H, 2CH); 5.79-5.73 (m, 1H, CH); 3.45-3.35 (m, 1H, CH); 3.17 (m, 1H, CH); 2.87 (bd, 1H, CH₂); 2.62 (bd, 1H, CH₂); 2.17 (s, 3H, OCOCH₃). Обчислено (C₁₆H₁₄O₅), %: C=67.13, H=4.93, O=27.94. Знайдено, %: C=67.06, H=4.92.

Продукти 3.130-3.137 одержували за загальною методикою, як описано вище. Фізико-хімічні характеристики отриманих продуктів наведено у додатку 2.Л

4.10.4. Загальна методика окислення дигідроантрацендіонів

В колбі зі зворотнім холодильником розчиняли 1,27 г (0,0045 моль) 8-гідрокси-9,10-діоксо-1,4,4а,9,9а,10-гексагідроантрацен-1-іл ацетату **2.26** в 12 мл

5% спиртового розчину КОН і пропускали повітря протягом 24 годин. Продукт жовтого кольору **1-гідроксиантрацен-9,10-діон 3.138** відфільтровували і промивали 4 мл води, 2 мл EtOH, 1 мл етеру і сушили. Сполуку одержували з виходом - 0,94 г (94%). Тпл.= 195-197 °С. ІЧ (KBr), cm^{-1} $\nu(\text{OH})$ - зв'язку 3381, νCO -груп 1716, 1668, $\nu\text{C}=\text{C}$ -зв'язку 1515, 1454. ^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ , м.ч. (J, Гц): 8.25-8.21 (m, 1H, CH); 8.19-8.15 (m, 1H, CH); 7.99-7.90 (m, 2H, 2CH); 7.82 (t, J=7.71, 1H, CH); 7.71 (d, J=7.7, 1H, CH); 7.38 (d, J=7.7, 1H, CH). Обчислено ($\text{C}_{14}\text{H}_8\text{O}_3$), %: C=75.00, H=3.60, O=21.41. Знайдено, %: C=75.03, H=3.58.

Продукти 3.139-3.142 одержували за загальною методикою, як описано вище. Фізико-хімічні характеристики отриманих продуктів наведено у додатку 2.М

4.10.5. Загальна методика синтезу продуктів взаємодії 5-заміщених нафталін-1,4-діонів з 2-бутеналь-N,N-диметилгідрозом

1-(Диметиламіно)-9-метокси-4-метил-1,4,4a,10a-тетрагідробензо[g]-хінолін-5,10-діон 3.144. До 0,63 г (0,0047 моль) 5-OMe-нафталін-1,4-діону **3.108** в 10 мл EtOH, додавали 0.37 г (0.0039 моль) 2-(2-бутен-1-ілден)-1,1-диметилгідрозину **3.143**. Реакцію проводили в середовищі аргону за температури 55-60°C при постійному перемішуванні 5 годин. Далі реакційну масу охолоджували і виморожували 10-12 годин. Продукт реакції відфільтровували, промивали етанолом і сушили. Одержували 0,53 г (53%) жовтих кристалів. Тпл.163-164°C. ІЧ (KBr), cm^{-1} νCO -груп 1680, 1668, $\nu\text{C}=\text{C}$ -зв'язку 1643, 1468. ^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ , м.ч. (J, Гц): 7.65 (t, J=7.80, 1H, CH); 7.54 (d, J=7.8, 1H, CH); 7.42 (dd, J=8.1, 1.4, 1H, CH); 6.19 (d, J=8.7, 1H, CH); 4.57 (dd, J=8.7, 5.7, 1H, CH); 3.95 (s, 3H, OCH₃); 3.68-3.65 (m, 1H, CH); 3.40-3.32 (m, 1H, CH); 2.86-2.73 (m, 1H, CH); 2.59 (s, 6H, N(CH₃)₂); 1.12 (d, 3H, CH₃). Обчислено ($\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$), %: C=67.98, H=6.71, N=9.33, O=15.98. Знайдено, %: C=67.95, H=6.69, N=9.35.

Розчин фільтрату упарювали під вакуумом, осад **1-(диметиламіно)-9-метокси-4-метил-1,4-дигідробензо[g]хінолін-5,10-діону 3.145** перекристалізували з етанолу, одержували світло-жовті кристали з виходом 0,15г (15%).

Т.пл.184-185⁰С. ІЧ (KBr), см⁻¹ νCO-груп 1687, 1664, νC=C-зв'язку 1649, 1461. ¹Н-ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ, м.ч. (J, Гц): 7.77 (t, J=7.7, 1H, CH); 7.69 (dd, J=7.1, 1.3, 1H, CH); 7.45 (dd, J=8.1, 1.3, 1H, CH); 6.33 (dd, J=7.8, 2.0, 1H, CH); 4.95 (dd, J=7.8, 5.1, 1H, CH); 3.99 (s, 3H, OCH₃); 3.95-3.91 (m, 1H, CH); 3.00 (s, 6H, N(CH₃)₂); 1.18 (d, 3H, CH₃). Обчислено (C₁₇H₁₈N₂O₃), %: C=68.44, H=6.08, N=9.39, O=16.09. Знайдено, %: C=68.45, H=6.10, N=9.36.

1-(Диметиламіно)-4-метил-5,10-діоксо-1,4,4a,5,10,10a-гексагідробензо-[g]хінолін-9-іл ацетат 3.146. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом - 0,54 г (54%). Тпл.= 155-157⁰С. ІЧ (KBr), см⁻¹ νCO-груп 1734, 1680, 1666, νC=C-зв'язку 1651, 1463. ¹Н-ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ, м.ч. (J, Гц): 7.72 (t, J=7.8, 1H, CH); 7.66 (d, J=7.8, 1H, CH); 7.55 (dd, J=7.9, 1.4, 1H, CH); 6.19 (d, J=8.7, 1H, CH); 4.57 (dd, J=8.7, 5.7, 1H, CH); 4.01-3.92 (m, 1H, CH); 3.79 (d, J=6.5, 1H, CH); 3.56-3.46 (m, 1H, CH); 2.59 (s, 6H, N(CH₃)₂); 2.44 (s, 3H, OCOCH₃); 1.13 (d, 3H, CH₃). Обчислено (C₁₈H₂₀N₂O₄), %: C=65.84, H=6.14, N=8.53, O=19.49. Знайдено, %: C=65.86, H=6.11, N=8.57.

1-(Диметиламіно)-4-метил-5,10-діоксо-1,4,5,10-тетрагідробензо-[g]хінолін-9-іл ацетат 3.147. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,13 г (13%). Тпл.= 198-199⁰С. ІЧ (KBr), см⁻¹ νCO-груп 1737, 1682, 1665, νC=C-зв'язку 1654, 1461. ¹Н-ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ, м.ч. (J, Гц): 7.80 (dd, J=7.1, 1.0, 1H, CH); 7.74 (t, J=7.9, , 1H, CH); 7.58 (dd, J=7.9, 1.0, 1H, CH); 6.33 (dd, J=7.8, 2.0, 1H, CH); 4.95 (dd, J=7.8, 5.1, 1H, CH); 4.00-3.91 (m, 1H, CH); 3.00 (s, 6H, N(CH₃)₂); 2.44 (s, 3H, OCOCH₃); 1.18 (d, 3H, CH₃). Обчислено (C₁₈H₁₈N₂O₄), %: C=66.25, H=5.56, N=8.58. Знайдено, %: C=66.28, H=5.52, N=8.55.

1-(Диметиламіно)-6-метокси-4-метил-1,4,4a,10a-тетрагідробензо-[g]хінолін-5,10-діон 3.144. До 0,63 г (0,0047 моль) 5-ОМе-нафталін-1,4-діону **3.108** в 10 мл толуену, додавали 0.37 г (0.0039 моль) 2-(2-бутен-1-іліден)-1,1-диметилгідразину **3.143** та 0,14 г оцтового ангідриду. Реакційну масу нагрівали в середовищі аргону до температури 60-65⁰С та витримували протягом 5 годин при постійному перемішуванні. Реакційну масу охолоджували і виморожували 10-12

годин. Продукт відфільтровували, промивали етанолом і сушили. Одержували продукт у вигляді жовтих кристалів з виходом 0,54 г (54%). Т.пл.163-164⁰С. ІЧ (KBr), см⁻¹ νCO-груп 1680, 1668, νC=C-зв'язку 1643, 1468. ¹Н-ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ, м.ч. (J, Гц): 7.65 (t, J=7.80, 1H, CH); 7.54 (d, J=7.8, 1H, CH); 7.42 (dd, J=8.1, 1.4, 1H, CH); 6.19 (d, J=8.7, 1H, CH); 4.57 (dd, J=8.7, 5.7, 1H, CH); 3.95 (s, 3H, OCH₃); 3.68-3.65 (m, 1H, CH); 3.40-3.32 (m, 1H, CH); 2.86-2.73 (m, 1H, CH); 2.59 (s, 6H, N(CH₃)₂); 1.12 (d, 3H, CH₃). Обчислено (C₁₇H₂₀N₂O₃), %: C=67.98, H=6.71, N=9.33. Знайдено, %: C=67.95, H=6.69, N=9.35.

Розчин фільтрату упарювали під вакуумом, осад **9-метокси-4-метил-1,4-дигідробензо[*g*]хінолін-5,10-діону 3.149**. перекристалізували з етанолу, одержували світло-жовті кристали з виходом 0,24г (24%). Т.пл.148-150⁰С. ІЧ (KBr), см⁻¹ νCO-груп 1681, 1660, δNH-зв'язку 1610 νC=C-зв'язку 1648, 1460. ¹Н-ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ, м.ч. (J, Гц): 9.62 (bs, 1H, NH); 7.77 (t, J=7.8, 1H, CH); 7.71 (dd, J=7.1, 1.3, 1H, CH); 7.43 (dd, J=8.1, 1.3, 1H, CH); 6.22 (dd, J=7.8, 2.0, 1H, CH); 4.93 (dd, J=7.8, 5.1, 1H, CH); 3.96 (s, 3H, OCH₃); 3.76-3.67 (m, 1H, CH); 1.15 (d, 3H, CH₃). Обчислено (C₁₅H₁₃NO₃), %: C=70.58, H=5.13, N=5.49, O=18.80. Знайдено, %: C=70.45, H=5.07, N=5.47.

1-(Диметиламіно)-4-метил-5,10-діоксо-1,4,4а,5,10,10а-гексагідробензо[*g*]хінолін-6-іл ацетат 3.146. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом - 0,59 г (59%). Тпл.= 155-157⁰С. ІЧ (KBr), см⁻¹ νCO-груп 1734, 1680, 1666, νC=C-зв'язку 1651, 1463. ¹Н-ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ, м.ч. (J, Гц): 7.72 (t, J=7.8, 1H, CH); 7.66 (d, J=7.8, 1H, CH); 7.55 (dd, J=7.9, 1.4, 1H, CH); 6.19 (d, J=8.7, 1H, CH); 4.57 (dd, J=8.7, 5.7, 1H, CH); 4.01-3.92 (m, 1H, CH); 3.79 (d, J=6.5, 1H, CH); 3.56-3.46 (m, 1H, CH); 2.59 (s, 6H, N(CH₃)₂); 2.44 (s, 3H, OCOCH₃); 1.13 (d, 3H, CH₃). Обчислено (C₁₈H₂₀N₂O₄), %: C=65.84, H=6.14, N=8.53, O=19.49. Знайдено, %: C=65.86, H=6.11, N=8.57.

4-Метил-5,10-діоксо-1,4,5,10-тетрагідробензо[*g*]хінолін-9-іл ацетат 3.151. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом - 0,19 г (19%). Тпл.= 141-143⁰С. ІЧ (KBr), см⁻¹ νCO-груп 1734, 1680, 1666, νC=C-зв'язку 1651,

1463. ^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ , м.ч. (J, Гц): 10.03 (bs, 1H, NH); 7.80 (dd, J=7.1, 1.0, 1H, CH); 7.74 (t, J=7.5, , 1H, CH); 7.56 (dd, J=7.9, 1.0, 1H, CH); 6.19 (dd, J=7.80, 2.00, 1H, CH); 4.93 (dd, J=7.80, 5.10, 1H, CH); 3.76-3.67 (m, 1H, CH); 2.44 (s, 3H, OCOCH_3); 1.19(d, 3H, CH_3). Обчислено ($\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_4$), %: C=67.84, H=4.63, N=4.94, O=22.59. Знайдено, %: C=67.82, H=4.60, N=4.89.

1-(Диметиламіно)-6-гідрокси-4-метил-1,4,4a,10a-тетрагідробензо-[g]хінолін-5,10-діон 3.152. До 0,61 г (0,0047 моль) 5-гідрокси-нафталін-1,4-діону **3.107**, розчиненого в 10 мл EtOH, додавали 0.39 г (0.0039 моль) 2-(2-бутен-1-іліден)-1,1-диметилгідазину **3.143**. Реакційну масу нагрівали протягом 5 годин при 60-65 $^{\circ}\text{C}$ і перемішували зі зворотнім холодильником в середовищі аргону. Потім реакційну масу охолоджували і виморожували протягом 10-12 годин. Продукт відфільтровували, промивали етанолом, сушили і одержували у вигляді світло-жовтих кристалів з виходом 0,54 г (54%). Т.пл.147-148 $^{\circ}\text{C}$. ІЧ (KBr), cm^{-1} ν_{OH} -груп 3121, ν_{CO} -групи 1734, 1682 $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ -зв'язку 1654, 1461. ^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ , м.ч. (J, Гц): 8.73 (bs, 1H, OH); 7.83 (t, J=7.8, 1H, CH); 7.43 (d, J=7.8, 1H, CH); 7.16 (dd, J=7.7, 1.4, 1H, CH); 6.31 (d, J=8.75, 1H, CH); 4.85 (t, J=8.7, 1H, CH); 3.60 (dd, J=6.5, 1.5, 1H, CH); 3.56-3.49 (m, 1H, CH); 3.03-2.90 (m, 1H, CH); 2.62 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 1.15(d, 3H, CH_3). Обчислено ($\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$), %: C=67.12, H=6.34, N=9.78, O=16.76. Знайдено, %: C=67.16, H=6.29, N=9.75.

Розчин фільтрату упарювали під вакуумом, осад ***1-(диметиламіно)-6-гідрокси-4-метил-1,4-дигідробензо[g]хінолін-5,10-діону 3.153*** перекристалізовували з етанолу, одержували світло-жовті кристали з виходом 0,15 г (15%). Т.пл.163-164 $^{\circ}\text{C}$. ІЧ (KBr), cm^{-1} ν_{OH} -груп 2975, ν_{CO} -групи 1710, 1682 $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ -зв'язку 1658, 1468. ^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ , м.ч. (J, Гц): 9.22 (bs, 1H, OH); 7.62 (t, J=7.7, 1H, CH); 7.37 (dd, J=7.1, 2.0, 1H, CH); 7.20 (dd, J=7.7, 2.0, 1H, CH); 6.49 (dd, J=7.8, 2.0, 1H, CH); 4.87 (dd, J=7.8, 5.1, 1H, CH); 3.98-3.89 (m, 1H, CH); 3.04 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 1.31 (d, 3H, CH_3). Обчислено ($\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$), %: C=67.59, H=5.67, N=9.85, O=16.88. Знайдено, %: C=67.63, H=5.71, N=9.81.

Продукти 3.154-3.157 одержували за загальною методикою, як описано вище. Фізико-хімічні характеристики отриманих продуктів наведено у додатку 2.Н

1-(Диметиламіно)-6-гідрокси-4-метил-1,4,4а,10а-тетрагідробензо[g]хінолін-5,10-діон 3.152. До 0,61 г (0,0047 моль) 5-гідрокси-нафталін-1,4-діону **3.107**, розчиненого в 10 мл EtOH, додавали 0.39 г (0.0039 моль) 2-(2-бутен-1-іліден)-1,1-диметилгідразину **3.143**. Реакційну масу нагрівали протягом 5 годин при 60⁰-65⁰С і перемішували зі зворотнім холодильником в середовищі аргону. Потім реакційну масу охолоджували і виморожували протягом 10-12 годин. Продукт відфільтровували, промивали етанолом, сушили і одержували у вигляді жовтих кристалів з виходом 0,58 г (58%). Т.пл.147-148⁰С. ІЧ (KBr), см⁻¹ νOH-груп 3121, νCO-групи 1734, 1682 νC=C-зв'язку 1654, 1461. ¹Н-ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ, м.ч. (J, Гц): 8.73 (bs, 1H, OH); 7.83 (t, J=7.8, 1H, CH); 7.43 (d, J=7.8, 1H, CH); 7.16 (dd, J=7.7, 1.4, 1H, CH); 6.31 (d, J=8.75, 1H, CH); 4.85 (t, J=8.7, 1H, CH); 3.60 (dd, J=6.5, 1.5, 1H, CH); 3.56-3.49 (m, 1H, CH); 3.03-2.90 (m, 1H, CH); 2.62 (s, 6H, N(CH₃)₂); 1.15(d, 3H, CH₃). Обчислено (C₁₆H₁₈N₂O₃), %: С=67.12, Н=6.34, N=9.78, О=16.76. Знайдено, %: С=67.16, Н=6.29, N=9.75.

Розчин фільтрату упарювали під вакуумом, осад **6-гідрокси-4-метил-1,4-дигідробензо[g]хінолін-5,10-діону 3.158** перекристалізували з етанолу, одержували світло-жовті кристали з виходом 0,12 г (12%). Т.пл.187-188⁰С. ІЧ (KBr), см⁻¹ νOH-груп 2975, νCO-групи 1710, 1688 νδNH-зв'язку 1597. ¹Н-ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ, м.ч. (J, Гц): 12.82 (s, 1H, OH); 10.42 (s, 1H, NH); 7.71 (t, J=7.7, 1H, CH); 7.65 (d, J=7.7, 1H, CH); 7.19 (d, J=7.8, 1H, CH); 6.90 (1H, CH); 4.92 (d, 1H, CH); 3.79-3.69 (m, 1H, CH); 1.15 (d, 3H, CH₃). Обчислено (C₁₄H₁₁NO₃), %: С=69.70, Н=4.60, N=5.81, О=19.90. Знайдено, %: С=69.67, Н=4.56, N=5.77.

4-Метил-6-нітро-1,4-дигідробензо[g]хінолін-5,10-діон 3.159. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом - 0,19 г (19%). Тпл.= ≥250⁰С. ІЧ (KBr), см⁻¹ νCO-груп 1678, 1669, δNH-зв'язку 1597, νNO₂-зв'яз-ків 1533, 1358 νC=C-зв'язку 1654, 1458. ¹Н-ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ, м.ч. (J, Гц): 10.62 (s, 1H, NH); 8.32 (dd, J=7.5, 1.4, 1H, CH); 8.19 (dd, J=7.5, 1.4, 1H, CH); 7.24 (t, J=7.5, 1H,

CH); 6.16 (dd, J=7.8, 2.0, 1H, CH); 4.93 (dd, J=7.8, 5.1, 1H, CH); 3.89-3.80 (m, 1H, CH); 1.15(d, 3H, CH₃). Обчислено (C₁₄H₁₀N₂O₄), %: C=62.22, H=3.73, N=10.37, O=23.68. Знайдено, %: C=62.20, H=3.75, N=10.39.

6-Аміно-4-метил-1,4-дигідробензо[*g*]хінолін-5,10-діон 3.160. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом - 0,11 г (11%). Тпл.= 200-202⁰С. ІЧ (KBr), см⁻¹ ν(NH)-зв'язку 3300, 3370 ν(C=O)-груп 1730, 1689 δNH-зв'язку 1617, δ(NH) зв'язку 1528. ¹Н-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ, м.ч. (J, Гц): 9.78 (s, 1H, NH); 7.87 (bs, 2H, NH₂); 7.51 (t, J= 7.5, 1H, CH); 7.44 (dd, J=7.5, 1.3, 1H, CH); 7.16 (dd, J=7.8, 1.3, 1H, CH); 5.75 (dd, J=7.8, 2.0, 1H, CH); 4.93 (dd, J=7.8, 5.1, 1H, CH); 3.83-3.74 (m, 1H, CH); 1.17 (d, 3H, CH₃). Обчислено (C₁₄H₁₂N₂O₂), %: C=69.99, H=5.03, N=11.66, O=13.32. Знайдено, %: C=69.96, H=5.06, N=11.59.

9-Гідрокси-4-метилбензо[*g*]хінолін-5,10-діон 3.164. До 0,61 г (0,0047 моль) 5-гідрокси-нафталін-1,4-діону **3.107** в 10 мл EtOH, додавали 0.39 г (0.0039 моль) 2-(2-бутен-1-іліден)-1,1-диметилгідразину **3.143**. Реакційну масу нагрівали в середовищі аргону до температури 55-60⁰С та витримували протягом 5 годин при постійному перемішуванні. Для проведення реакції дегідрування до реакційної суміші додавали 12 мл 5% спиртового розчину КОН і пропускали повітря протягом 24 годин. Потім реакційну масу охолоджували і виморожували 10-12 годин. Продукт відфільтровували, промивали етанолом, сушили і одержували у вигляді світло-жовтих кристалів. Вихід 0,59 г (59%). Т.пл.137-140⁰С. ІЧ (KBr), см⁻¹ νOH-групи 2969, νCO-групи 1710, 1668, νC=N-C-зв'язку 1581. ¹Н-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ, м.ч. (J, Гц): 9.32 (bs, 1H, OH); 8.78 (d, J=4.9, 1H, CH); 7.78 (t, J=7.7, 1H, CH); 7.60 (d, J=4.9, 1H, CH); 7.56 (d, J=7.7, 1H, CH); 7.45 (dd, J=7.7, 1.1, 1H, CH); 2.62 (s, 3H, CH₃). Обчислено (C₁₄H₉NO₃), %: C=70.29, H=3.79, N=5.86, O=20.06. Знайдено, %: C=70.26, H=3.73, N=5.87.

Розчин фільтрату упарювали під вакуумом, осад **6-гідрокси-4-метилбензо[*g*]хінолін-5,10-діону 3.165** перекристалізовували з етанолу, одержували світло жовті кристали. Вихід - 0,18 г (18%). Т.пл.151-152⁰С. ІЧ (KBr), см⁻¹ νOH-груп 2975, νCO-групи 1713, 1668, νC=N-C-зв'язку 1571. ¹Н-ЯМР (300

МГц, DMSO-d6) δ , м.ч. (J, Гц): 8.42 (bs, 1H, OH); 8.83 (d, J=4.9, 1H, CH); 7.84 (t, J=7.7, 1H, CH); 7.71 (dd, J=7.7, 1.2, 1H, CH); 7.58 (d, J=4.9, 1H, CH); 7.33 (dd, J=7.7, 1.2, 1H, CH); 2.68 (s, 3H, CH₃). Обчислено (C₁₄H₉NO₃), %: C=70.29, H=3.79, N=5.86, O=20.06. Знайдено, %: C=70.26, H=3.75, N=5.85.

Продукти 3.166-3.173 одержували за загальною методикою, як описано вище. Фізико-хімічні характеристики отриманих продуктів наведено у додатку 2.0

4.10.6. Загальна методика синтезу гетероциклічних похідних 5-R-нафталін-1,4-діонів з циклічними дієнами

8-Метокси-12-метил-1,4-дигідро-1,4-(епімінометано)антрацен-9,10,11-трион 3.175. До 0,7 г (0,0044 моль) 5-ОМе-нафталін-1,4-діону **3.108** у 10 мл ацетонітрилу, додавали 0,3 г (0,0044 моль) 1-метил-1H-піридин-2-ону **3.174**. Реакційну масу кип'ятили зі зворотнім холодильником 1 годину, одержаний осад відфільтровували та перекристалізовували з гептану. Одержували кристали жовто-коричневого кольору з виходом 0,47 г (47%), Т.пл.165-167⁰С. ІЧ (KBr), см⁻¹ ν CO-груп 1681, 1664, ν C=C-зв'язку 1418. ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ , м.ч. (J, Гц): 7.84 (d, J=7.1, 1H, CH); 7.73 (t, J=7.5, 1H, CH); 7.46 (d, J=8.1, 1H, CH); 6.73-6.67 (m, 2H, 2CH); 5.01 (m, 1H, CH); 3.80 (1H, CH); 3.99 (s, 3H, OCH₃); 2.87 (s, 3H, CH₃). Обчислено (C₁₇H₁₃O₄), %: C=69.15, H=4.44, N=4.74, O=21.67. Знайдено, %: C=69.12, H=4.45, N=4.77.

Розчин фільтрату упарювали під вакуумом, осад ***5-метокси-12-метил-1,4-дигідро-1,4-(епімінометано)антрацен-9,10,11-триону 3.176*** перекристалізовували з етанолу, одержували світло-жовті кристали з виходом 0,21 г (21%), Т.пл.181-183⁰С. ІЧ (KBr), см⁻¹ ν CO-груп 1683, 1667, ν C=C-зв'язку 1643, 1421. ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ , м.ч. (J, Гц): 7.81 (t, J=6.3, 1H, CH); 7.75 (d, J=7.1, 1H, CH); 7.47 (d, J=8.1, 1H, CH); 6.84-6.75 (m, 2H, 2CH); 4.84 (m, 1H, CH); 3.92 (m, 1H, CH); 3.99 (s, 3H, OCH₃); 2.86 (s, 3H, CH₃). Обчислено (C₁₇H₁₃O₄), %: C=69.15, H=4.44, N=4.74, O=21.67. Знайдено, %: C=69.10, H=4.47, N=4.78.

12-Метил-9,10,11-триоксо-1,4,9,10-тетрагідро-1,4-(епімінометано)-антрацен-8-іл ацетат 3.177. Сполуку одержували за загальною методикою з

виходом - 0,49 г (49%). Тпл.= 188-190⁰С. ІЧ (KBr), cm^{-1} ν CO-груп 1719, 1681, 1664, ν C=C-зв'язку 1418. ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ , м.ч. (J, Гц): 7.89 (d, J=7.1, 1H, CH); 7.77 (t, J=7.9, 1H, CH); 7.59 (d, J=7.9, 1H, CH); 6.93-6.88 (m, 2H, 2CH); 5.01 (m, 1H, CH); 3.89 (t, 1H, CH); 2.87 (s, 3H, CH₃); 2.44 (s, 3H, OCOCH₃). Обчислено (C₁₈H₁₃NO₅), %: C=66.87, H=4.05, N=4.33, O=24.74. Знайдено, %: C=66.85, H=4.03, N=4.38.

12-Метил-9,10,11-триоксо-1,4,9,10-тетрагідро-1,4-(епімінометано)-антрацен-5-іл ацетат 3.178. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом - 0,23 г (23%). Тпл.= 205-207⁰С. ІЧ (KBr), cm^{-1} ν CO-груп 1721, 1683, 1667, ν C=C-зв'язку 1643, 1421. ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ , м.ч. (J, Гц): 7.85 (d, J=7.1, 1H, CH); 7.76 (t, J=7.5, 1H, CH); 7.60 (d, J=7.9, 1H, CH); 6.84-6.75 (m, 2H, 2CH); 5.36 (m, 1H, CH); 3.92 (m, 1H, CH); 2.86 (s, 3H, CH₃); 2.44 (s, 3H, OCOCH₃). Обчислено (C₁₈H₁₃NO₅), %: C=66.87, H=4.05, N=4.33, O=24.74. Знайдено, %: C=66.84, H=4.07, N=4.34.

5-Гідрокси-12-метил-1,4-дигідро-1,4-(епімінометано)антрацен-9,10,11-трион 3.179. До 0,61 г (0,0035 моль) 5-гідрокси-нафталін-1,4-діону **3.107** у 10 мл ацетатної кислоти додавали 0,38 г (0,0035 моль) піридону **3.174** та декілька кристалів гідрохінону. Реакційну масу кип'ятили зі зворотнім холодильником 1 годину і відфільтровували. Одержану суміш регіоізомерів **3.179**, **3.180** розділяли методом препаративної хроматографії у тонкому шарі сорбенту на скляних пластинках Stratocrom SI 200мм×200мм×3мм. Пластинки сушили при температурі 110⁰С та охолоджували. Розчинені в ДМФА зразки наносили на пластинки з трубки діаметром 1 мм. Далі пластинку висушували, охолоджували та хроматографували у камері. Як елюент використовували суміш метанол-толуен (2:1). Після хроматографування пластинку висушували, розділені шари добували механічно, переносили у колонку та елюювали сумішшю метанол-хлороформ (1:2). Осад продукту отримували відгонкою під вакуумом отриманого елюату з подальшою перекристалізацією з ДМФА/EtOH (2:1). Одержали осад жовто-коричневого кольору з виходом 0,61 г (61%). Тпл.= 155-157⁰С. ІЧ (KBr), cm^{-1}

$\nu(\text{OH})$ - зв'язку 3420, νCO -груп 1707, 1666, $\nu\text{C}=\text{C}$ -зв'язку 1521, 1467. ^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ , м.ч. (J, Гц): 7.72 (t, J=7.7, 1H, CH); 7.65 (d, J=7.1, 1H, CH); 7.23 (d, J=7.7, 1H, CH); 6.55-6.44 (m, 2H, 2CH); 4.90 (m, 1H, CH); 3.53 (t, 1H, CH); 2.98 (s, 3H, CH₃). Обчислено (C₁₆H₁₁NO₄), %: C=68.32, H=3.94, N=4.98, O=22.75. Знайдено, %: C=68.35, H=3.93, N=4.99.

Елюат упарювали під вакуумом, осад **8-гідрокси-12-метил-1,4-дигідро-1,4-(епімінометано)антрацен-9,10,11-триону 3.180** перекристалізували з етанолу, одержували світло-жовті кристали з виходом 0,19 г (19%), Т.пл.161-163⁰С. ІЧ (KBr), cm^{-1} $\nu(\text{OH})$ - зв'язку 3397, νCO -груп 1690, 1671, $\nu\text{C}=\text{C}$ -зв'язку 1525, 1474. ^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ , м.ч. (J, Гц): 7.75 (d, J=7.1, 1H, CH); 7.65 (t, J=7.7, 1H, CH); 7.22 (d, J=7.7, 1H, CH); 6.94-6.82 (m, 2H, 2CH); 4.93 (m, 1H, CH); 3.67 (t, 1H, CH); 2.97 (s, 3H, CH₃). Обчислено (C₁₆H₁₁NO₄), %: C=68.32, H=3.94, N=4.98, O=22.75. Знайдено, %: C=68.30, H=3.96, N=4.97.

Продукти 3.181-3.184 одержували за загальною методикою, як описано вище. Фізико-хімічні характеристики отриманих продуктів наведено у додатку 2.П

4.11. Методики синтезу похідних біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазену реакцією циклоприєднання Дільса-Альдера

4.11.1. Загальна методика синтезу похідних біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазену з рядом карбодієнів

6,6'-(4,5-Диметилпіридазин-1,2(3Н,6Н)-диіл)-біс-(2,4-дихлоро-1,3,5-триазин) 3.191. До 0,5 г (1,54 ммоль) біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазену в 10 мл хлороформу за присутності 2,6-дитретбутил-4-метилфенолу (іонолу) при охолодженні до 0⁰С та постійному перемішуванні додавали розчин 2,3-диметилбута-1,3-дієну (0,138г, 1,1екв.). Реакцію проводили до зникнення темно-червоного забарвлення розчину, після чого реакційну суміш упарювали у вакуумі. Одержану склоподібну масу переосаджували з суміші ацетон/гексан і сушили у вакуумі. Продукт отримали з виходом 85%, як безбарвний порошок, що не здатний кристалізуватися. Тпл.=158⁰С. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ , м.ч. (J,

Гц): 4.84 (d, 2H, J=15.2, CH₂); 3.94 (d, 2H, J=15.2, CH₂); 1.73 (s, 6H, CH₃); ¹³C-ЯМР (100 МГц, CDCl₃) δ, м.ч. (J, Гц): 187.9, 187.1, 170.8, 118.7, 55.4 (CH₂), 15.1 (CH₃). РХ-МС (m/z): Обчислено [C₁₂H₁₀Cl₄N₈ + H⁺] 409.07, знайдено 409.1. Елементний аналіз (C₁₂H₁₀Cl₄N₈),%: Обчислено: C =35.32, H =2.47, N =27.46, Cl=34.75. Знайдено, %: C =35.25, H =2.43, N =27.60, Cl=34.67.

6,6'-(4-метилпіридазин-1,2-(3H,6H)-диіл)-біс (2,4-дихлоро-1,3,5-триазин)

3.192. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 87%, Тпл.=161°C. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.ч. (J, Гц): 5.61 (bs, 1H), 5.06 (d, 1H, J=17.0), 4.93 (d, 1H, J=17.1), 4.09-3.93 (m, 2H), 1.82 (s, 3H). ¹³C-ЯМР (100 МГц, CDCl₃) δ, м.ч. : 186.6, 185.7, 170.5, 170.3, 138.5, 121.8, 50.1 (CH₂), 46.2 (CH₂), 20.5 (CH₃). РХ-МС (m/z): Обчислено [C₁₁H₈Cl₄N₈ + H⁺] 395.05, знайдено 395.1. Обчислено (C₁₁H₈Cl₄N₈),%: C=33.53, H=2.05, N=28.44, Cl=35.99. Знайдено, %: C=33.61, H=2.10, N=28.35, Cl=35.82.

1,2-Біс-(4,6-дихлор-1,3,5-триазин-2-іл)-1,2,3,6-тетрагідропіридазин-3-

ілацетат 3.193. До 0,5 г (1,54 ммоль) біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазену в 10 мл хлороформу за присутності 2,6-дитретбутил-4-метилфенолу (іонолу) при охолодженні до 0°C та постійному перемішуванні додавали розчин 4-ацетоксибутадієну (0,189 г, суміш E/Z, всього 1,1 екв.) у 1 мл хлороформу. Реакцію проводили при нагріванні до 35-40°C до зникнення темно-червоного забарвлення розчину протягом 30 хвилин. Далі реакційну суміш упарювали у вакуумі, одержану склоподібну масу перекристалізували з суміші ацетон/гексан і сушили у вакуумі. Продукт отримали з виходом 83%, як безбарвний порошок. Тпл.=167 °C. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.ч. (J, Гц): 7.46 (d, 1H, J=2.3), 6.20 (dd, 1H, J=10.1, 3.7), 6.03 (dt, 1H, J=10.1, 2x2.3 Гц), 5.23 (dd, 1H, J₁=18.3, J₂=2.7), 4.08 (dd, 1H, J₁=18.7, J₂=1.4). ¹³C-ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ, м.ч. : 172.1, 171.5, 171.3, 170.8, 169.1, 166.33, 165.1, 128.19, 122.2, 73.1, 43.6 (CH₂), 20.4 (CH₃). РХ-МС (m/z): Обчислено [C₁₂H₈Cl₄N₈O₂ + H⁺] 439.06, знайдено 439.1. Обчислено (C₁₂H₈Cl₄N₈O₂), %: C=32.90, H=1.84, N=25.58, Cl=32.37. Знайдено, %: C=33.03, H=1.93, N=25.68, Cl=32.25.

4.11.2. Загальна методика модифікації одержаних похідних біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазену з рядом карбодієнів

6,6'-(4,5-Диметилпіридазин-1,2(3Н,6Н)-диіл)-біс-(2,4-диметокси-1,3,5-триазин) 3.195. До суспензії 1 г 6.6'- (4.5-диметилпіридазину-1,2 (3Н,6Н)-диіл)-біс-(2.4-дихлоро-1,3,5-триазину) **3.191** в 10 мл метанолу, при постійному перемішуванні, повільно додавали 3.7 мл (4.5 екв.) 3М розчину MeONa у метанолі. Температуру підтримували у діапазоні 20-25 °С. Через 10 хвилин після закінчення додавання суспензію розбавляють водою (50 мл), отриманий осад фільтрують та промивають водою. Отримані кристали сушать та перекристалізують з суміші ацетон/гексан. Отримано білі кристали з виходом 76%, Тпл.=186 °С. ¹Н-ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ, м.ч. (J, Гц): 4.78 (d, 2Н, J=15.1), 3.97 (s, 6Н), 3.86 (d, 2Н, J=15.1), 3.83 (s, 6Н), 1.66 (s, 3Н). ¹³С-ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ, м.ч. (J, Гц): 180.0, 179.1, 172.4, 125.6, 56.2 (CH₃), 56.3 (CH₃), 50.0 (CH₂), 16.1 (CH₃). РХ-МС (m/z): Обчислено [C₁₆H₂₂N₈O₄ + H⁺] 391.40, знайдено 391.4. Обчислено (C₁₆H₂₂N₈O₄), %: С=49.22, Н=5.68, N=28.70. Знайдено: С=49.30, Н=5.57, N=28.59.

6,6'-(4-метилпіридазин-1,2(3Н,6Н)-диіл)-біс-(2,4-диметокси-1,3,5-триазин) 3.194. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,65г (65%). Тпл.=182°С. ¹Н-ЯМР (300 МГц, CDCl₃), δ, м.ч. (J, Гц): 5.58 (bs, 1Н), 4.98 (d, 1Н, J=16.9), 4.90 (d, 1Н, J=17.0), 3.98-4.15 (м., 14Н), 1.82 (s, 3Н). ¹³С-ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ, м.ч. (J, Гц): 181.0, 180.2, 172.5, 172.3, 138.8, 122.3, 49.0 (CH₂), 44.9 (CH₂), 20.6 (CH₃). РХ-МС (m/z): Обчислено [C₁₅H₂₀N₈O₂+H⁺] 377.37, знайдено 377.4. Обчислено (C₁₅H₂₀N₈O₂), %: С=47.87, Н=5.36, N=29.77. Знайдено С=47.96, Н=5.31, N=29.82.

6,6'-4,5-Диметилпіридазин-1,2-(3Н,6Н)-диіл)-біс-(N₂,N₂,N₄,N₄-тетраетил-1,3,5-триазин-2,4-діамін) 3.197. До 1 г 6,6'-(4,5-диметилпіридазину-1,2 (3Н, 6Н)-диіл)-біс-(2,4-дихлоро-1,3,5-триазину) **3.191** в 10 мл толуену додавали діетиламін (0.448 г, 5 екв.) в присутності триетиламіну (0.620 г, 5 екв.). Розчин нагрівали до 80-90°С протягом 2 годин при постійному перемішуванні. Після охолодження реакційну суміш промивали водою (3x5 мл), сушили сульфатом

натрію та випарювали у вакуумі. Отримували ледь жовте масло, яке повільно кристалізувалося, з виходом 79%. Тпл.=(-). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч. (J, Гц): 4.63 (d, 2H, J=14.6), 3.80 (d, 2H, J=14.6), 3.52 (bq., 16H, $J_1=16.1$, $J_2=6.9$), 1.64 (s, 6H), 1.15 (bs, 24H). РХ-МС (m/z): Обчислено [$\text{C}_{28}\text{H}_{50}\text{N}_{12} + \text{H}^+$] 555.78, знайдено 555.8. Обчислено ($\text{C}_{28}\text{H}_{50}\text{N}_{12}$), %: C=60.62, H=9.08, N=30.30. Знайдено: C=60.72, H=9.16, N=30.21.

6,6'-(4-метилпіридазин-1,2 (3H,6H)-диіл) біс (N₂,N₂,N₄,N₄-тетраетил-1,3,5-триазин-2,4-діамін) 3.196. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,76 г (76%). Тпл.=(-). ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч. (J, Гц): 5.59 (bs, 1H), 5.02 (d, 1H, J=17.2), 4.91 (d, 1H, J=17.1), 4.03-3.87 (m, 2 H), 3.58 (bq., 16H, $J_1=15.9$, $J_2=6.9$), 1.79 (s, 3H), 1.14 (bs, 24H). РХ-МС (m/z): Обчислено [$\text{C}_{27}\text{H}_{48}\text{N}_{12} + \text{H}^+$] 541.75, знайдено 541.8. Обчислено ($\text{C}_{27}\text{H}_{48}\text{N}_{12}$) %: C=59.97, H=8.95, N=31.08. Знайдено C=60.09, H=9.03, N=30.97.

4.11.3. Загальна методика синтезу продукту реакції біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазену з циклогексадієном

(E)-6,6'-(1-(гекса-2,5-дієн-1-іл)гідразин-1,2-диіл)біс(2,4-дихлоро-1,3,5-триазин) 3.203. До розчину 0,5 г (1,53 ммоль) 1,2-біс(4,6-дихлоро-1,3,5-триазин-2-іл)діазену **3.185** в 10 мл хлороформу за присутності кількох кристалів 2,6-дитретбутил-4-метилфенолу за кімнатної температури додали розчин 0,135 г (1,1 екв.) циклогекса-1,3-дієну **3.200** в 2 мл хлороформу. Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури до зникнення темно-червоного забарвлення розчину, після чого фільтрували, фільтрат випарювали у вакуумі, утворений склоподібний твердий залишок очищали хроматографією у градієнті хлороформ - етилацетат і сушили у вакуумі. Продукт отримали з виходом 69%, як безбарвний порошок, що не кристалізується. Тпл.=158°C. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч. (J, Гц): 8.33 (с., 1H, NH); 5.85-5.70 (m, 2H); 5.53 (dt, 1H, J=15.5; 6.9x2); 4.98-5.04 (m, 2H); 4,53 (d, 1H, J=6.9) 2,80 (t, J=5.9x2). ^{13}C -ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ , м.ч. (J, Гц): 172.4 (C), 170.5 (C), 166.9 (C), 166.2 (C), 135.9 (CH), 135.2 (CH), 122.2 (CH), 116.1 (CH₂), 52.2 (CH₂), 36.2 (CH₂). Обчислено ($\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_{12}\text{Cl}_4$), %:

C=35.32; H=2.47, N=27.46, Cl=34.75. Знайдено, %: C=35.61, H=2.39, N=27.56, Cl=34.49.

4.11.4. Загальна методика одержання похідних біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазену зі стиреном

6,8-Дихлоро-2-(4,6-дихлоро-1,3,5-триазин-2-іл)-4-феніл-3,4-дигідро-2H-[1,3,5]триазино[2,1-с][1,2,4]триазин 3.210. До 0,5 г (1,53 ммоль) 1,2-біс(4,6-дихлоро-1,3,5-триазин-2-іл)діазену **3.185** у 10 мл хлороформу додавали кілька кристалів 2,6-дитретбутил-4-метилфенолу (іонолу) та 0,175 г (1,68 ммоль, 1,1 екв) стирену. Реакційну суміш витримували за кімнатної температури 2 години при постійному перемішуванні. Після зникнення інтенсивного кольору біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазену **3.185** розчинник відганяли у вакуумі. Одержану безколірну склоподібну речовину розчиняли в ацетоні та осаджували гексаном. Продукт очищали хроматографією в системі хлороформ/ етилацетат (2:1), $R_f=0,74$. Вихід 79%, безбарвний порошок. Тпл.=161-162°C. ІЧ (KBr), см⁻¹: 3240 сл. (СН аром. вал.); 3048 сл. (СН аліф. вал.); 1672 сер. (С=N вал. біцикл.); 1692 сер. (С=N вал. біцикл.); 1524 с. (С=N вал. триаз.); 1504 с. (С=N вал. біцикл.); 1400 (С=N вал. триаз.); 1308 с. (С-N біоцикл.); 1244 с. (триаз.); 1184 сер.; 1108 сл.; 1012 сл.; 968 сл.; 848 сер. (триаз. деформ.); 796 сер. (триаз. площинні); 700 сл. (триаз. площинні). ¹Н-ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.ч. (J, Гц): (7.95 d, 2H; J=8.0; Ar-H); 7.58-7.30 (m, 3H; Ar-H); 6.54 (bt, 1H; J=2x8.1; CH); 5.54 (dd, 1H; J₁=14.6; J₂=9; CH₂); 4.05 (dd, 1H; J₁=14.3; J₂=7.8; CH₂). РХ-МС (m/z): Обчислено [C₁₄H₈N₈Cl₄ + H⁺] 431.08, знайдено 430,1. Обчислено (C₁₄H₈N₈Cl₄), %: C=39.21; H=1,87; N=26.05; Cl=32.97. Знайдено, %: C=39.11; H=1,87; N=25.95; Cl=32.87.

4.11.5. Загальна методика одержання похідних біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазену з антраценом

11,12-Біс-(4,6-дихлоро-1,3,5-триазин-2-іл)-9,10-дигідро-9,10-діазано-антрацен 3.213. До 0,5 г (1,54 ммоль) біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазену **3.185** у 10 мл хлористого метилену за кімнатної температури і постійному

перемішуванні додавали 0,274 г (1,54 ммоль) антрацену. Колір розеакційної маси поступово змінюється з глибокого червоного на світло-зелений, а у продовж наступних 10 хвилин стає абсолютно безбарвний. Реакційну суміш фільтрували через тонкий шар силікагелю та упарювали у вакуумі. Продукт отримують з виходом 0,71 г (92%) у вигляді безбарвного порошку. $R_f = 0,61$; $T_{пл.} = 167-168\text{ }^\circ\text{C}$; $^1\text{H-ЯМР}$ (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч. (J, Гц): 7.47 (J=4.1 Гц), 7.39 (t, 2 H, J=4.2 Гц), 7.16 (t, 4 H, J=4.2 Гц), 6.97 (s, 2 H); $^{13}\text{C-ЯМР}$ (125 МГц, CDCl_3), δ , м.ч. (J, Гц): 171.2(C); 170.2 (C); 141.6 (C); 134.8 (C); 128.4(CH); 128.0(CH); 126.2(CH); 123.2(CH); 61.5(CH). Обчислено,%: C =47.65, H= 2.00, N=22.23, Cl=28.13. Знайдено,%: C =47.62, H= 2.06, N =22.20, Cl =28.05.

4.11.6. Загальна методика одержання продукту реакції біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазену зі фураном

(6aR,9aS)-1,3-дихлор-6-(4,6-дихлор-1,3,5-триазин-2-іл)-6а,9а-дигід-ро-6H-фуоро[3,2-е][1,3,5]-триазино-[2,1-с][1,2,4]-триазин 3.215. До суспензії 1 г (3.068 ммоль) 1,2-біс-(4,6-дихлоро-1,3,5-триазин-2-іл)-діазену в 10 мл хлороформу у присутності 6-дитретбутил-4-метилфенолу (іонолу) при постійному перемішуванні та охолодженні поступово додавали 0,210 г (3 068 ммоль) фурану в 1 мл хлороформу протягом 5 хвилин. після 10 хвилин витримки відбувалась зміна кольору реакційної суміші з червоного на майже безбарвний. Потім температуру піднімали до 20 °C і спостерігали утворення жовтого осаду. Отриманий осад фільтрують, промивають хлороформом та сушать у вакуумі. Продукт перекристалізують з бензолу або діоксану. Отримують жовті голки з виходом 74%. $T_{пл.} = 158\text{ }^\circ\text{C}$ (розп.). ІЧ (плівк.), cm^{-1} : 3150w, 3100w, 3016w, 1648м., 1592w, 1540с., 1496с., 1460с., 1328м., 1240м., 1184м., 1148м., 1072м., 1000м., 912w, 848м., 796м., 740м., 696w. УФ (діоксан), nm(ϵ): 287(12300), 359(7500). $^1\text{H-ЯМР}$ (300 МГц, CD_3CN), δ , м.ч. (J, Гц): 7.15 (d,1H, J=8.8, H-2'); 6.70 (d,1H, J=2.3, H-9'); 5.68 (bd, 1H, J=9.2, H-7'); 5.45 (t, 1H, J=2.5, H-8'); $^{13}\text{C-ЯМР}$ (75 МГц, CD_3CN) δ , м.ч. (J, Гц): 179.7; 177.6; 173.8; 170.9; 167.1; 156.9; 152.3; 101.7; 88.9; 66.1. РХ-МС (m/z)

[C₁₀H₄Cl₄N₈O + H⁺]: 395.0. Обчислено (C₁₀H₄Cl₄N₈O),%: C=30.48, H =1.02, N =28.44, Cl =35.99. Знайдено, %: C=30.53, H=1.07, N =28.49, Cl= 36.06.

4.11.7. Загальна методика одержання продукту реакції біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазену з вінільними похідними

6,8-Дихлоро-2-(4,6-дихлоро-1,3,5-триазин-2-іл)-4-етокси-3,4-дигідро-2H-[1,3,5]триазино [2,1-с][1,2,4]триазин 3.220a. До 0,5 г (1,53 ммоль) 1,2-біс(4,6-дихлоро-1,3,5-триазин-2-іл)діазену **3.185** у 10 мл хлористого метилену при охолодженні до -35°C, додали кілька кристалів бутилгідрокситолуену (іонолу) та попередньо охолоджений розчин 0,121 г (1,68 ммоль, 1,1 екв) вінілетилового етеру **3.218a** у 2 мл хлористого метилену однією порцією. Реакційну суміш витримували за цієї ж температури 10 хвилин при постійному перемішуванні та спостерігали зміну кольору реакційної суміші з темно-червоного на світло-жовте забарвлення продукту, після чого, температуру піднімали до кімнатної. Реакційну суміш фільтрували через тонкий шар силікагелю та упарювали у вакуумі. Додатково продукт очищали перекристалізацією з бензолу. Отримали світло-жовтий порошок з виходом 68%, Тпл.=149-150 °С. ІЧ (КВг),см⁻¹: 1648, 1552 С=1484 С=1336, 1248, 1192, 1156, 1136, 1032, 984, 860. ¹Н-ЯМР (400 МГц, CD₃CN), δ, м.ч. (J, Гц): 6.08 (bs, 1H); 5.10; (dd, 1H, J₁=13.7; J₂=2.1.); 3.77 (m, 2H); 3.32 (dd, 1H, J₁=14.1; J₂=1,2.); 1,11 (t, 3H, J=7.2x2;). Обчислено (C₁₀H₈N₈Cl₄O), %: C =30,18; H =2,03; N =28.15; Cl =35.63. Знайдено: C =24.96; H =4.25; N =28.26; Cl =35.51.

6,8-Дихлоро-2-(4,6-дихлоро-1,3,5-триазин-2-іл)-3,4-дигідро-2H-[1,3,5]триазино[2,1-с][1,2,4]триазин-3-іл ацетат 3.219б. До розчину 0,5 г (1,53 ммоль) 1,2-біс(4,6-дихлоро-1,3,5-триазин-2-іл)діазену **3.185** у 10 мл діоксану у присутності каталітичної кількості бутилгідрокситолуену (іонолу) додавали 0,145 г (1,68 ммоль, 1,1 екв) вінілацетату **3.218б**. Реакційну суміш витримували при кипінні 4 години. Спостерігали зміну інтенсивного червоного кольору реакційної суміші на ледь жовтий. Після чого діоксан відганяли у вакуумі, залишок розчиняли у хлороформі, фільтрували через шар силікагелю та упарювали у вакуумі. Отримали майже безбарвний порошок з виходом 57%. Тпл.=167-168 °С.

ГЧ (KBr), cm^{-1} : 1752, 1656, 1584, 1544 с, 1484, 1328, 1256 с, 1232, 1192, 1036, 952, 868. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч. (J, Гц): 6.65 (dd, 1H, $J_1=5.6$; $J_2=3.3$); 5.02 (dd, 1H, $J_1=10.2$; $J_2=6.1$); 4.54 (dd, 1H, $J_1=10.1$; $J_2=3.6$); 2.19 (s, 3H); Обчислено ($\text{C}_{10}\text{H}_6\text{N}_8\text{Cl}_4\text{O}_2$), %: C=29.15; H=1.47; N=27.20; Cl=34.42. Знайдено: C=29.26; H=1.53; N=27.32; Cl=34.29.

4.12. Методики синтезу гетероциклічних похідних 1,4-хінонів

4.12.1. Загальна методика синтезу гетеропохідних нафталін-1,4-діону

4,9-Діоксо-3-феніл-4,9-дигідро-2H-бензо [f] ізоіндол-1-метил карбоксилат

3.246а. У атмосфері аргону розчиняли ацетат срібла (0,022 г, 0,13 ммоль) та трифенілфосфін (0,035г, 0,13ммоль) у 2мл ацетонітрилу та перемішували при кімнатній температурі близько 1 години. До отриманого розчину поступово додавали імін **3.242а** (0,24 г, 1,33 ммоль) та 1,4-хінон **3.24** (0,21 г, 1,33 ммоль), після чого суміш охолоджували до 0°C та додавали триетиламін (0,067 мг, 0,66 ммоль). Потім мікрохвильову піч нагрівали до 130°C і витримували реакційну суміш протягом 2 годин при 100 Гц. Після вичерпування вихідних реагентів (контроль здійснювали за допомогою ТШХ), отриману суміш випарювали у вакуумі. Отриману суміш розділяли хроматографією на силікагелі, використовуючи як елюент суміш гексан/етилацетат у співвідношенні від 1:99 до 50:50. Отримали 69.0 мг (85%) продукту. $T_{\text{пл.}}=144-145^\circ\text{C}$. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч. (J, Гц): 8.29 (ddd, H, $J_1=7.0$, $J_2=2.0$, $J_3=0.7$, CH); 8.23 (ddd, H, $J_1=7.0$, $J_2=2.0$, $J_3=0.7$, CH); 7.85 (quind, 2H, $J_1=7.2 \times 4$, $J_2=1.5$, 2CH); 7.79-7.58 (m, 2H, 2CH); 7.56-7.50 (m, 3H, 3CH); 4.06 (s, 3H, OCH_3). Обчислено ($\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{NO}_4$), %: C =72.50; H = 3.95; N = 4.23. Знайдено, %: C =72.41; H = 3.89; N = 4.31.

Продукти 3.248а-3.249г одержували за загальною методикою, як описано вище. Фізико-хімічні характеристики отриманих продуктів наведено у додатку 2.Р

1-Метил-4,9-діоксо-3-феніл-2,3,4,9-тетрагідро-1H-бензо[f]ізоіндол-1-

метил карбоксилат 3.245б. У атмосфері аргону розчиняли ацетат срібла (0,035 г, 0,21 ммоль) та трифенілфосфін (0,055г, 0,21 ммоль) у 2мл толуену та

перемішували при кімнатній температурі близько 1 години. До отриманого розчину поступово додавали імін **3.2426** (0,39 г, 2.10 ммоль) та 1,4-хінон **3.24** (0,33 г, 2.10 ммоль), після чого суміш охолоджували до 0°C та додавали триетиламін (0,091 мг, 0,95 ммоль). Потім реакційну суміш нагрівали до 60°C і витримували протягом 24 годин. Після вичерпування вихідних реагентів (контроль здійснювали за допомогою ТШХ), отриману суміш упарювали у вакуумі. Суміш очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи як елюент систему гексан/етилацетат у співвідношенні від 1:99 до 50:50. Отримали 32.7мг (79%) продукту. Вихід 79 %, Тпл.=123-125°C. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.ч. (J, Гц): 8.11 (ddd, Н, J₁=7.0, J₂=1.9, J₃=0.7, СН); 7.95 (ddd, Н, J₁=7.0, J₂=2.0, J₃=0.7, СН); 7.72 (quind, 2Н, J₁=7.2x4, J₂=1.5, 2СН); 7.45-7.40 (m, 2Н, 2СН); 7.38-7.29 (m, 3Н, 3СН); 5.67 (s, 1Н, СН); 3.78 (s, 3Н, ОСН₃); 1.81 (s, 3Н, СН₃). Обчислено (C₂₁H₁₇NO₄), %: С =72.61; Н = 4.93; N = 4.03. Знайдено, %: С =72.35; Н = 4.82; N = 4.10

Продукти 3.2476-3.244є одержували за загальною методикою, як описано вище. Фізико-хімічні характеристики отриманих продуктів наведено у додатку 2.С

4.12.2. Загальна методика синтезу гетероциклічних похідних 5-ОН-нафталін-1,4-діону

*5-ОН-1-метил-4,9-діоксо-3-феніл-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-бензо[*f*] ізоіндол-1-метил карбоксилат 3.2516.* В 2 мл толуену у атмосфері аргону розчиняли ацетат срібла (0,032 г, 0,19 ммоль) та трифенілфосфін (0,049г, 0,19 ммоль), суміш перемішували при кімнатній температурі близько 1 години. До отриманого розчину поступово додавали імін **3.2426** (1,39 г, 1,93 ммоль) та 5-ОН-нафталін-1,4-діон **3.107** (0,58 г, 3.86 ммоль), після чого суміш охолоджували до 0°C та додавали триетиламін (0,091 мг, 0,95 ммоль). Потім реакційну суміш нагрівали до 60°C і витримували протягом 24 годин. Після вичерпання вихідного матеріалу (контроль здійснювали за допомогою ТШХ), отриману суміш випарювали у вакуумі. Суміш розділяли колонковою хроматографією використовуючи як елюент гексан/етилацетат у співвідношенні від 1:99 до 50:50. Отримали 22.7мг (79%) продукту. Вихід 79 %, Тпл.=143-145°C. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.ч. (J, Гц):

11.71 (s, 1H, OH); 7.74 (dd, 1H, $J_1=7.6$, $J_2=1.5$, CH); 7.60 (t, 1H, $J=7.9 \times 2$, CH); 7.44-7.40 (m, 2H, 2CH); 7.38-7.31 (m, 3H, 3CH); 7.22 (dd, 1H, $J=8.2$, $J=1.5$, CH); 5.66 (s, 1H, CH); 3.78 (s, 3H, OCH₃), 1.78 (s, 3H, CH₃). ¹³C-ЯМР (100 МГц, CDCl₃), δ, м.ч. (J, Гц): 24.6, 52.8, 66.4, 71.2, 115.9, 119.4, 124.8, 127.7, 128.2, 128.7, 133.2, 136.4, 141.0, 148.8, 149.8, 161.3, 172.9, 181.2, 187.6. 5.67 (s, 1H, CH); 3.68 (s, 3H, OCH₃); 3.42 (d, 1H, $J=14.2$, CH); 3.26 (d, 1H, $J=14.2$, CH). Обчислено (C₂₁H₁₇NO₅), %: C = 69.41; H = 4.72; N = 3.85. Знайдено, %: C = 69.45; H = 4.74; N = 3.79.

Продукти 3.253б-3.255є одержували за загальною методикою, як описано вище. Фізико-хімічні характеристики отриманих продуктів наведено у додатку 2.Т

5-ОН-4.9-діоксо-3-феніл-4.9-дигідро-2Н-бензо [f] ізоіндол-1-метил карбоксилат 3.252а. В 2мл ацетонітрилу у атмосфері аргону розчиняли ацетат срібла (0,022 г, 0,13 ммоль) та трифенілфосфін (0,035г, 0,13ммоль), суміш перемішували при кімнатній температурі близько 1 години. До отриманого розчину поступово додавали імін **3.242а** (0,24 г, 1,33 ммоль) та 5-ОН-нафталін-1,4-діон **3.107** (0,23 г, 1,33 ммоль), після чого суміш охолоджували до 0°C та додавали триетиламін (0,067 мг, 0,66 ммоль). Потім мікрохвильову піч нагрівали до 130°C і витримували реакційну суміш протягом 2 годин при 100 Гц. Після вичерпання вихідних реагентів (контроль здійснювали за допомогою ТШХ), отриману суміш упарювали у вакуумі. Суміш очищали хроматографією на SiO₂ використовуючи як елюент гексан/етилацетат у співвідношенні від 1:99 до 50:50. Отримали 1,0 мг (55%) продукту. Вихід 55%, Тпл.=144-145°C. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.ч. (J, Гц): 11.71 (s, 1H, OH); 7.74 (dd, 1H, $J_1=7.6$, $J_2=1.5$, CH); 7.60 (t, 1H, $J=7.9 \times 2$, CH); 7.44-7.40 (m, 2H, 2CH); 7.38-7.31 (m, 3H, 3CH); 7.22 (dd, 1H, $J=8.2$, $J=1.5$, CH); 4.06 (s, 3H, OCH₃). Обчислено (C₂₀H₁₃NO₅), %: C = 69.16; H = 3.77; N = 4.03. Знайдено, %: C = 69.14; H = 3.79; N = 4.00.

Продукти 3.254а-3.254д одержували за загальною методикою, як описано вище. Фізико-хімічні характеристики отриманих продуктів наведено у додатку 2.У

РОЗДІЛ 5

ДОСЛІДЖЕННЯ БІОАКТИВНОСТІ СИНТЕЗОВАНИХ СПОЛУК

5.1. Методи *in silico* у прогнозуванні біоактивності

Розробка стратегії створення нових лікарських засобів надзвичайно складний і дороговартісний процес. Для досягнення високих результатів у короткий час процес пошуку нових лікарських засобів вимагає ефективної та скоординованої роботи різнопрофільних лабораторій або великих дослідних центрів. У наш час використання технології хемоінформатики можна помітити у багатьох галузях хімічної, фармацевтичної та біологічної науки і промисловості. Пошук нових лікарських засобів є складним та затратним процесом, оскільки містить у своїй основі синтез нових сполук, пошук серед них кандидатів у лікарські засоби і вибір серед них найефективніших за проявом біоактивності. Подеколи такий процес вимагає синтезу та дослідження багатотисячних комбінаторних бібліотек сполук. Потенційними лікарськими речовинами з даної вибірки може стати десяток кандидатів у лікарські препарати і після проведення великої кількості випробувань лише одиниці з них можуть стати новим оригінальним лікарськими засобами. *In silico* методи допомагають спростити та пришвидшити розробку нових лікарських субстанцій. Застосування технології *in silico* (хемоінформатики) дозволяє скоротити розробку нових фармацевтичних препаратів на декілька років та зменшити фінансові витрати. Використання даних методів виявилось ефективним і в наш час розробка жодного нового лікарського засобу не проходить без використання *in silico* методів дослідження.

5.1.1. Прогнозування біологічної активності синтезованих сполук програмою PASS

Враховуючи стрімке зростання різноманіття бази хімічних сполук можливість для їх експериментального тестування з кожним роком стає все

складнішою задачею. Ефективність пошуку нових активних сполук вимагає ретельного відбору перспективних сполук вже на початкових стадіях дослідження, а краще не стадіях планування синтезу. Такий від підхід можна реалізувати за допомогою програми для комп'ютерного прогнозування спектру біоактивності сполук [<http://www.ibmh.msk.su/PASS>] [443-446].

Програма PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) дозволяє прогнозувати велику кількість можливих типів та напрямків біоактивності сполук відштовхуючись від її структурної формули [443].

Програма PASS базується на порівняльному аналізі залежностей “структура-активність” для бібліотеки речовин, що містить більше 50000 різноманітних біоактивних сполук. Вибірка постійно оновлюється інформацією про біоактивні сполуки [443,444]. Хімічна структура досліджуваних речовин представлена у PASS у вигляді дескрипторів MNA (Multilevel Neighbourhoods of Atoms). Дескриптори MNA є універсальні і з високою точністю описують різні типи залежності “структура-активність” [443,444].

Результати прогнозу відображаються у вигляді списку, що складається з вірогідних видів активності та коефіцієнтів імовірності прояву (P_a) та імовірності відсутності даного виду активності (P_i) та знаходяться в межах від 0 до 1.

Слід зазначити, що програма PASS не може прогнозувати, чи стане досліджувана сполука лікарським препаратом проте може вказати, які дослідження варто здійснити розробникам для встановлення біоактивності конкретної сполуки. Враховуючи можливість системи PASS здійснювати прогноз біоактивності за структурною формулою сполуки - даний підхід може бути використаний ще на стадії планування синтезу [443].

Вибірка продуктів реакцій нуклеофільного заміщення та циклоконденсації була використана для проведення *in silico* скринінгу біоактивності. Для одержаних похідних нафталін-1,4-діонів, хіноксалінів та 1,3,5-триазинів **1.192-2.101a-і** результати скринінгу за програмою PASS наведено у вигляді декількох таблиць,

що показують основні типи активностей, що можуть проявлятися даною вибіркою сполук (додаток 3.А).

Похідні тіосульфонатів з хіноксаліновим ядром **1.196а-в** та **1.201а-в** показали високі значення імовірності прояву антигіпертензивної активності. В свою чергу, тіосульфонатні похідні хінонів **1.198а,б**, **1.202а,б**, **1.203а,б** показали високу імовірність прояву антигіпертензивної та протиракової активності та можливість інгібувати ферменти групи кіназ.

Тіотриазольні похідні нафталін-1,4-діону **1.84-1.112** показали імовірність прояву анальгетичної активності у експериментальних дослідженнях.

Прогнозування біоактивності для гідразинових **2.104а,б**, **2.105а-ж** та бензогідразидних **2.110 а-ж** похідних антрахінону показали імовірність прояву противірусної та протизапальної активності та можливість інгібувати ферменти групи кіназ у експериментальних дослідженнях. Прогнозування біоактивності для гетерилгідразинових **2.119а-ж** та бензгідразидних **2.120а,б** похідних хіноксаліну показали імовірність прояву противірусної активності у експериментальних дослідженнях. Прогнозування біоактивності для похідних хіноксаліну **2.121а,б,ж** показали імовірність прояву противірусної активності та боротьби з синдромом Альцгеймера.

Проведені *in silico* дослідження продуктів **2.101а-ї**. Отримані результати вказують на доцільність вивчення їх протиракової та протисеборейної активностей та можливість інгібувати ферментів групи кіназ у експериментальних дослідженнях.

Прогнозування біоактивності для полігетероциклів на основі хінонів **3.113-3.180** показали імовірність прояву протиракової активності та можливість інгібувати ферменти групи редуктаз у експериментальних дослідженнях. Варто також відзначити, що всім досліджуваним поліциклічним похідним хінонів прогнозується інгібуюча здатність на систему цитохрома С та NADP⁺. Така прогнозована активність узгоджується з уже відомими типами біологічної дії

похідних хінонів, що здатні брати участь у окисно-відновних процесах в організмі.

Аналіз результатів *in silico* дозволив встановити, що практично для всіх сполук потенційною є антинеопластична активність. Варто звернути увагу і на високі значення імовірності прояву інгібуючої дії на ряд ферментів (Ubiquinol-cytochrome-C reductase, Gluconate 2-dehydrogenase, Aspulvinone dimethylallyl-transferase, Oxidoreductase, Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP+), NAD(P)+-arginine ADP-ribosyltransferase, Histidine kinase, Membrane permeability) та зв'язуванням з субстратами (CYP2C12, CYP2J, CYP2B, CYP1A1, UGT1A9).

5.1.2. Молекулярний докінг у прогнозуванні біоактивності

Одним з найінформативніших методів обчислювальної хімії дані якого найкраще корелюються з експериментальними дослідженнями є молекулярний докінг. Проте молекулярний докінг не може врахувати такі процеси, що відбуваються з досліджуваним лігандом в організмі людини, як адсорбції, метаболізм, виведення та токсичність. Проведення докінгових досліджень дозволяє нам оцінити зв'язуванням лікарської речовини з рецептором, проте, цей етап є визначальним, оскільки, зумовлює біологічну дію в людському організмі[456-459].

Проведення докінгових досліджень виконували на програмі компанії Schrödinger пакет Small Molecule Drug Discovery. Докінгові дослідження проведені в програмі Glide [447-450]. Білкові мішені отримані з RCSB Protein Data Bank [451]. Оптимізація білкової мішені здійснена на Protein Preparation Wizard [452-455] програмою Prime. Оптимізацію водневих зв'язків проводили на PROPKA при рН=7.0. Перевірка правильності проведеної оптимізації білкової мішені проводилась шляхом аналізу діаграми Рамахандрана.

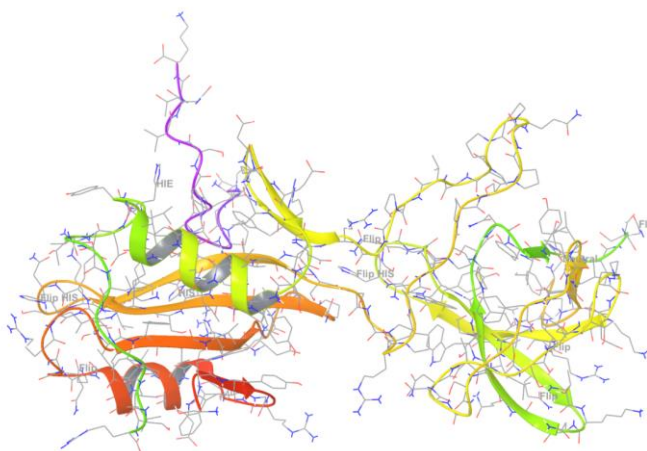
Title: 1JUS
PDB ID: 1JUS

Рис. 5.1 Оптимізована структура білка 2ABL

Визначення активних зон досліджуваного рецептора проводили за допомогою програми SiteMap. Встановлення області зв'язування ліганда з рецептором здійснювали використовуючи підпрограму Receptor Grid Generation [455].

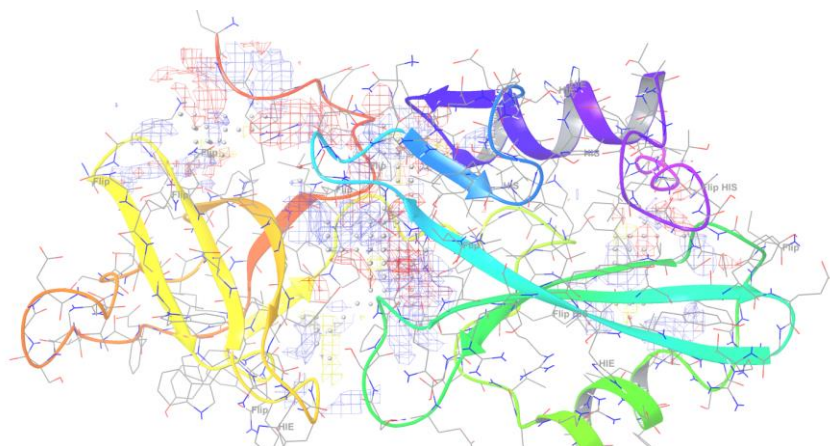


Рис. 5.2 Визначені зони зв'язування білка 2ABL

Докінгові дослідження проводили шляхом визначення афінитету синтезованих лігандів до сімейства Vcr-Abl тирозинкіназних білків. Препарати інгібітори Vcr-Abl тирозинкіназ показали себе основною ланкою у лікуванні хронічною мієлоїдною лейкемією [460]. Хронічна мієлоїдна лейкемія має специфічну біологічну мішень і селективні методи лікування [461]. Створення ліків, що виключно можна використовувати для АТФ-зв'язуючого сайту окремої кінази є складним завданням, оскільки у геномі людини відомі сотні протеїнкіназ [462]. В

присутності інгібітора тирозинкінази блокується зв'язування АТФ і відповідно фосфорилювання. Vcr-Abl селективно не дає зростати клітинам [463,464]. В даний час вже, розроблено препарати інгібіторів тирозинкіназ другого покоління [465].

Найвищий ступінь афінитету досягнуто при вивченні білка 2ABL сімейства тирозинкіназ Vcr-Abl, стандартним лігандом обрано Іматиніб.

Title: 2ABL
PDB ID: 2ABL

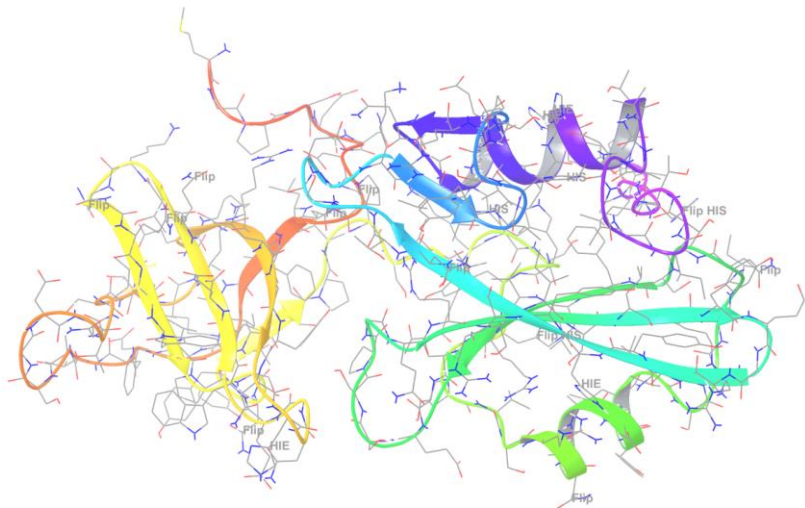


Рис. 5.3. оптимізована структура білка 2ABL отримана з RCSB Protein Data Bank (<http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do>).

Структуру досліджуваного рецептора перевіряли використовуючи діаграми Рамахандрана. Встановлено, що більшість двохгранних кутів між амінокислотними залишками поліпептидного ланцюга знаходиться в червоній зоні (рис. 5.4).

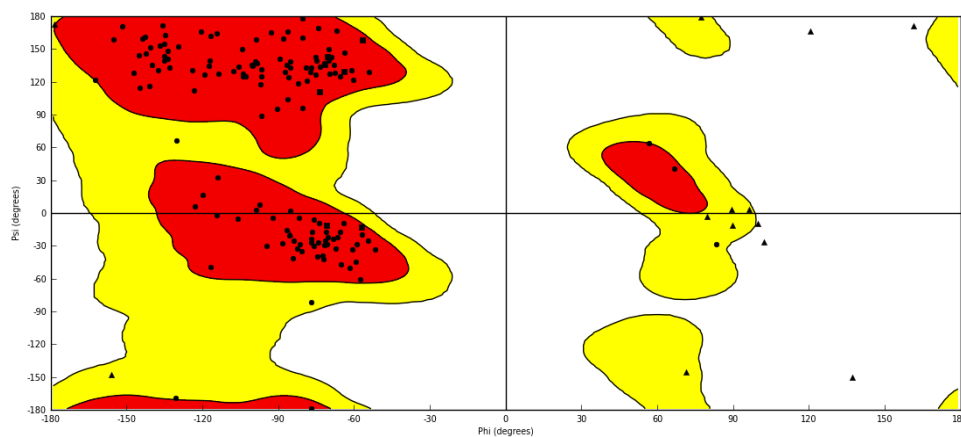


Рис. 5.4. Діаграма Рамахандрана білка 2ABL

Згідно даних докінгових досліджень значення скорингової функції склало - 7.6, що підтверджує високий рівень зв'язування Іматінібу з активною ділянкою білка 2ABL. Стандартний ліганд Іматініб зв'язується з активним сайтом біомішені 2ABL шляхом утворення водневих зв'язків, гідрофобної взаємодії молекули ліганда з амінокислотними залишками та π - π взаємодії бензольного кільця молекули Іматінібу. Важливу роль у зв'язуванні Іматінібу відіграє утворення π -катиону між системою зв'язків піридазинового кільця та іоном NH_3^+ позитивно зарядженого залишку Lys 143.

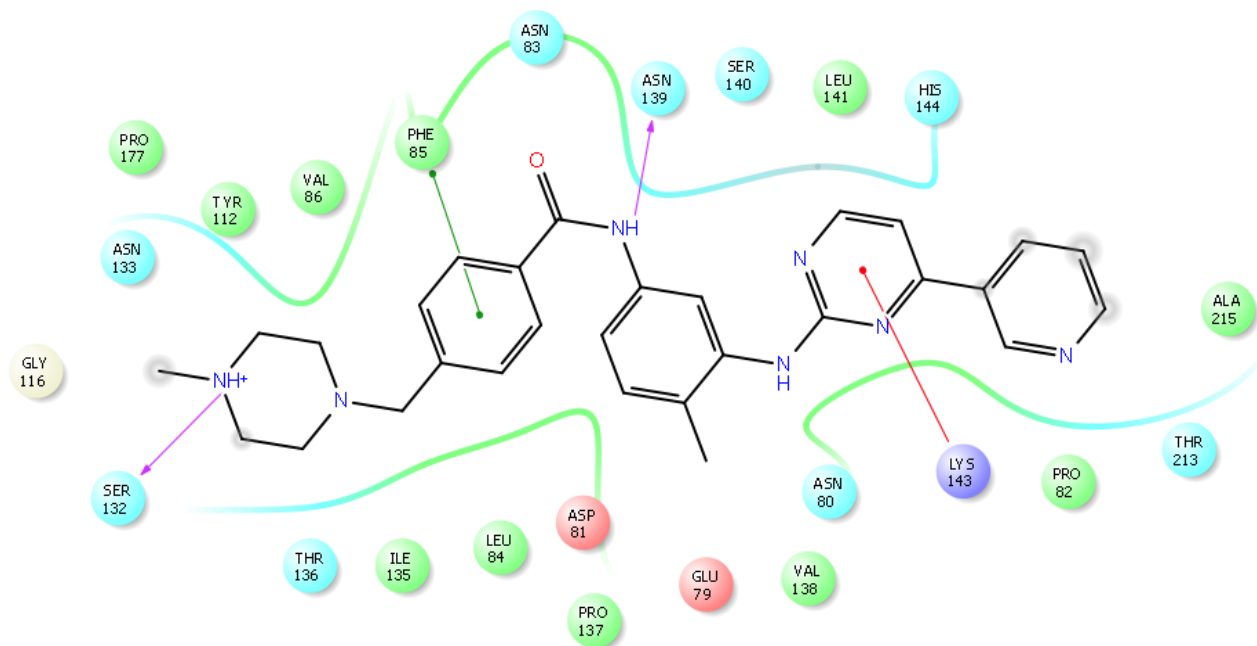


Рис. 5.5 Стандартний ліганд Іматініб в області зв'язування білка 2ABL

● Charged (negative)	H ₂ O Water	H-bond (side chain)
● Charged (positive)	Hydration site	Metal coordination
● Polar	Displaced hydration site	Salt Bridge
● Hydrophobic	π - π stacking	Solvent exposure
● Glycine	π -cation	
● Metal	H-bond (backbone)	

Рис.5.6. Типи взаємодій ліганда з білковою мішенню.

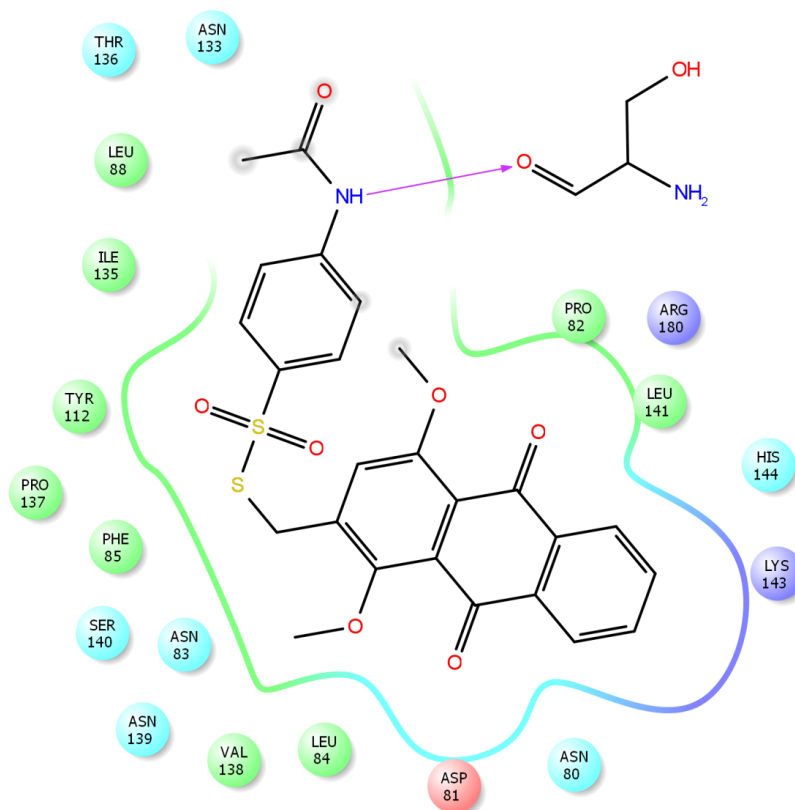


Рис. 5.7 Сполука **1.198a** в області зв'язування білка 2ABL.

Значення скорингової функції GScore для досліджуваної молекули **1.198 a** склало -9.3, що імовірно вказує на високий рівень зв'язування сполуки **1.198 a** з активною ділянкою білка 2ABL.

Встановлений рівень зв'язування з активною ділянкою 2ABL пояснюється щільним оточенням молекули **1.198 a** гідрофобними та зарядженими залишками амінокислот. Встановлені типи зв'язування досліджуваної молекули **1.198 a** не тільки повторюють взаємодію Іматинібу, але містять додаткові центри зв'язування, що утримують ароматичний фрагмент антрахінону. У активній ділянці 2ABL молекула **1.198 a** утворює водневий зв'язок чим саме імітує аналогічну взаємодію молекули Іматинібу.

Аналіз результатів докінгових досліджень білка 2ABL і сполуки **1.198a** дозволив припустити, що молекулу **1.198a** можна використовувати, як каркас при подальшому конструюванні інгібіторів Bcr-Abl тирозинкіназ.

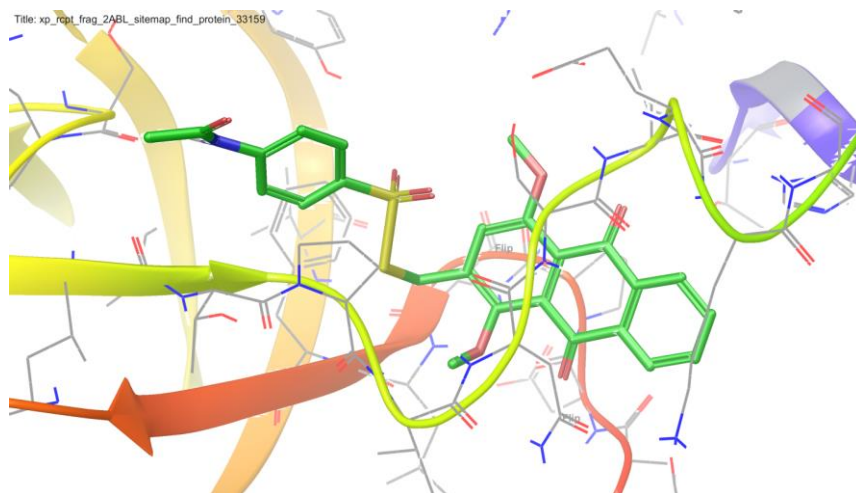


Рис. 5.8 Візуалізація зв'язування сполуки **1.198a** в активній ділянці білка 2ABL.

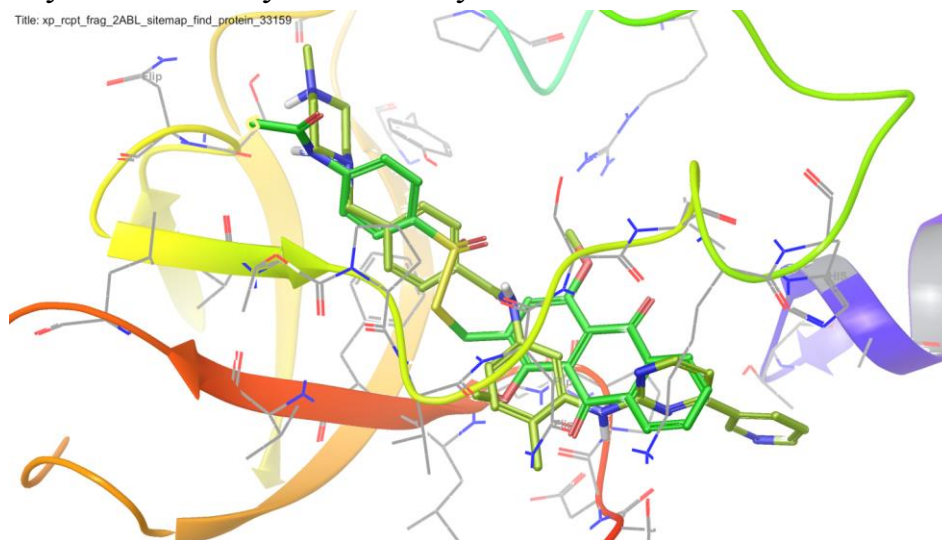


Рис. 5.9 Візуалізація зв'язування сполуки-хіта **1.198a** в накладанні зі стандартним лігандом в активній зоні білка 2ABL.

5.2 Дослідження біологічної активності *in vitro*

Дослідження протимікробної активності проводили на кафедрі технології біоактивних сполук, фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка», в Інституті біології клітини НАН України проводили дослідження протиракової активності, дослідження фермент інгібуючої активності та інгібування агрегації тромбоцитів проводили у ННЦ «Інституту Біології» Київського національного університету ім. Тараса Шевченка.

5.2.1 Встановлення протимікробної активності синтезованих речовин

Визначення протимікробної активності проводили з використанням стандартної методики дифузії речовини в агар (метод лунок). Для культивування тест-культур бактерій *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium luteum* використовували пожи - 2%-ий МПА для культивування тест-культури грибів *Aspergillus niger* і *Candida tenuis* використовували - 2%-ий сусло-агар (СА) [466,467].

Результати оцінювали за діаметром зон пригнічення росту мікроорганізмів згідно параметрів, що наведені в табл. 5.10.

Таблиця 5.10

Параметри оцінювання результатів за методом дифузії речовини в агар	
Діаметр зон затримки росту мікроорганізмів, мм	Ступінь чутливості мікроорганізмів
05 - 15	малочутливий
16 - 25	чутливий
> 25	високочутливий

5.2.1.1. Встановлення протимікробної активності синтезованих тіотриазольних похідних нафталін-1,4-діону

Аналіз результатів протимікробної активності тіотриазольних похідних нафталін-1,4-діону **1.84-1.112** (Додаток 3.Б, таблиця 5.11) дозволив встановити, що досліджувані сполуки не активні по відношенню до культури бактерій *E.coli*, проте показали середні та високі значення активності до культур грибів *Aspergillus niger* і *Candida tenuis*. Так сполука 3-хлоро-5-гідрокси-2-{{3-(2-метилфуран-3-іл)-5-тіоксо-1,5-дигідро-4Н-1,2,4-триазол-4-іл}аміно}нафталін-1,4-діон **1.101** у концентрації 0,5% показала затримку росту культури *Candida tenuis* на 29,3мм та продукт 3-хлоро-2-{{3-(2-метилфуран-3-іл)-5-тіоксо-1,5-дигідро-4Н-1,2,4-триазол-4-іл}аміно}-нафталін-1,4-діон **1.85** у тій же концентрації інгібував ріст грибів у зоні 26,0мм.

5.2.1.2. Встановлення протимікробної активності синтезованих тіосульфатних похідних хіноксаліну та хінонів

Встановлено, що штами бактерій *Staphylococcus aureus* та *Mycobacterium luteum* виявились малочутливими до тіосульфатних похідних хіноксалінів. Проте, культура гриба *Aspergillus niger* виявилась дещо чутливішим до досліджуваних похідних **1.1966-1.201в** (Додаток 3.Б, таблиця 5.12).

Проведені дослідження протимікробної активності тіосульфатних похідних хінонів **1.198а-1.203б** дозволили встановити, що S-((1-метил-4,9-діоксо-4,9-дигідро-1H-бензо[f]індол-3-іл)метил)-4-амінобензен-сульфонотіоат **1.198б** показав середні значення протибактеріальної активності до *Staphylococcus aureus* та *Mycobacterium luteum* (Додаток 2, таблиця 5.13). Встановлено, що у випадку ацилювання аміногрупи тіосульфатних похідних хіноксалінового ряду відбувається втрата протигрибкової активності на відміну від відповідних неацильованих похідних. Проте у тіосульфатних похідних хінонів введення ацильного залишку призводило до появи протигрибкової активності або до збільшення ступеня її вираження.

5.2.1.3. Встановлення протимікробної активності синтезованих полікарбоциклічних похідних хінону

Результати дослідження протимікробної активності полікарбоциклічних похідних нафталін-1,4-діону **3.112-3.126** (Додаток 3.Б, таблиця 5.14) впоказали, що культури бактерій *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium luteum* виявились не чутливі до досліджуваних сполук, проте досліджувані сполуки проявили активність по відношенню до грибів *Aspergillus niger* та *Candida tenuis*.

Встановлено, що карбоциклічні похідні нафталін-1,4-діону з ацетильним фрагментом **3.128-3.142** (Додаток 3.Б, таблиця 5.15) проявили вищі значення активності на штами тестованих мікроорганізмів ніж трициклічні гетеропохідні нафталін-1,4-діону. Досліджувані штами бактерій *Staphylococcus aureus* та

Mycobacterium luteum виявились чутливими до похідних нафталін-1,4-діону **3.128-3.142** так 8-аміно-9,10-діоксо-1,4,4а,9,9а,10-гексагідроантрацен-1-ілацетат **3.132** у концентрації 0,5% показала затримку росту культури *Staphylococcus aureus* на 27,4мм та продукт 5-гідрокси-9,10-діоксо-1,4,4а,9,9а,10-гексагідроантрацен-1-ілацетат **3.129** у тій же концентрації інгібував ріст бактерій у зоні 24,2мм.

5.2.1.4. Встановлення протимікробної активності синтезованих полігетероциклів хінону

Аналіз результатів протимікробної активності гетероциклів **3.144-3.173** (Додаток 3.Б, таблиця 5.16) показав, що мікроорганізми виявились здебільшого малочутливими до досліджуваних сполук. У випадку дії сполук **3.154, 3.160, 3.170** у концентрації 0,5% проявлявся бактерицидний ефект по відношенню до *Staphylococcus aureus* та *Mycobacterium luteum*. Так сполука 1-(диметиламіно)-4-метил-6-нітро-1,4,4а,10а-тетрагідробензо-[g]хінолін-5,10-діон **3.154** показала затримку росту культури *Staphylococcus aureus* на 21,0мм. Продукт 6-аміно-4-метил-1,4-дигідробензо[g]хінолін-5,10-діон **3.160** показав затримку росту культури *Staphylococcus aureus* на 23,0мм та культури *Mycobacterium luteum* на 21,0мм. 4-Метил-9-нітробензо[g]хінолін-5,10-діон **3.170** показав затримку росту культури *Staphylococcus aureus* на 28,0мм та культури *Mycobacterium luteum* на 19,1мм.

Полігетероциклічні похідні нафталін-1,4-діонів **3.175-3.184** (Додаток 3.Б, таблиця 5.17) виявились малоактивними по відношенню до досліджуваних бактерій, проте проявили активність по відношенню до грибів *Aspergillus niger* і *Candida tenuis* у концентрації 0,5%. Продукт 8-метокси-12-метил-1,4-дигідро-1,4-(епімінометано)-антрацен-9,10,11-трион **3.175** показав затримку росту культури *Aspergillus niger* на 26,7мм. Продукт 5-метокси-12-метил-1,4-дигідро-1,4-(епімінометано)антрацен-9,10,11-триону **3.176** показав затримку росту культури *Aspergillus niger* на 27,7мм та культури *Candida tenuis* на 26,0мм. 5-Гідрокси-12-метил-1,4-дигідро-1,4-(епімінометано)антрацен-9,10,11-трион **3.179** показав

затримку росту грибів *Aspergillus niger* на 29,3мм та культури *Candida tenuis* на 26,3мм. 5-Аміно-12-метил-1,4-дигідро-1,4-(епімінометано)антрацен-9,10,11-трион **3.183** у свою чергу інгібує ріст *Aspergillus niger* у зоні 27,1мм та *Candida tenuis* в області 26,0мм.

5.2.1.5. Встановлення протимікробної активності синтезованих похідних біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазену з 1,3-карбодієнами

При аналізі даних дослідження протимікробної активності синтезованих похідних біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазену з 1,3-карбодієнами **3.191, 3.192, 3.193** встановлено, що частина сполуки виявили незначну антимікробну активність про що свідчать дані табл. 5.18. Додаток 2.

На основі даних (Додаток 3.Б, табл. 5.18), можна зробити висновок, що активністю по відношенню до *Mycobacterium luteum* володіє 1,2-біс-(4,6-дихлор-1,3,5-триазин-2-іл)-1,2,3,6-тетрагідропіридазин-3-ілацетат **3.193**, що показала затримку росту культури на 14,7мм у концентрації 0,5%. Активністю по відношенню до *Escherichia coli* не характеризуються жодна з сполук. Активність по відношенню до *Candida tenuis* відмічена для сполук **3.192, 3.193**, а по відношенню до *Aspergillus niger* відмічена лише для сполуки **3.192**.

5.2.1.6. Встановлення протимікробної активності синтезованих продуктів модифікації метокси- та діетиламіно- фрагментами

Аналіз протимікробної активності синтезованих тетраметокси- та тетрадіетиламіно- похідних **3.194-3.197** (Додаток 3.Б, таблиця 5.19) на основі продуктів взаємодії біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазену з 1,3-дієнами було виявлено незначну протимікробну активність сполук, про що свідчать дані табл. 5.19. Як видно з результатів наведених у табл. 5.19, сполука 6,6'-(4,5-диметилпіридазин-1,2(3Н,6Н)-диіл)-біс-(2,4-диметокси-1,3,5-триазин) **3.195** показала помірну активність тільки по відношенню до *Mycobacterium luteum*

24.4мм зону затримки росту у концентрації 0,5%. У випадку 6,6'-4,5-диметилпіридазин-1,2-(3Н,6Н)-диіл)-біс-(N₂,N₂,N₄,N₄-тетра-етил-1,3,5-триазин-2,4-діаміну) **3.197** затримка росту культури *Mycobacterium luteum* спостерігалася у зоні 19.9мм.

5.2.2. Дослідження протипухлинної активності синтезованих сполук

Проведені спільно з Інститутом біології клітини НАН України біологічні дослідження похідних хінонів і хіноксалінів, дозволили встановити протиракову активність деяких сполук [468,469]. Дослідження протипухлинної дії проводили на клітинах ліній Jurkat лейкемічних Т-лімфоцитів миші, які отримані з Клітинного банку ліній тканин людини і тварин Інституту експериментальної патології, онкології та радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України (Київ).

Дослідження проводили використовуючи стимульовану міогеном культуру лімфобластів в якості моделі [470, 471]. Отримані *in vitro* результати на культурах лейкемічних клітин наближені до умов досліджень *in vivo*[472]. Основним методом дослідження є встановлення життєздатності клітин, оцінка стану клітин та морфологічних змін клітин у популяції.

5.2.2.1 Оцінка результатів дослідження протипухлинної активності синтезованих сполук

Для дослідження цитотоксичної дії використовували розчини досліджуваних речовин у концентраціях 0.002, 0.02, 0.2, 2.0 та 20.0 мг/мл. Препаратом порівняння використано Доксорубіцин у концентраціях 0.002, 0.02, 0.2, 2.0 мг/мл. Досліджувані клітини вносили у 24-лункові пластикові планшети (Costar). Оцінку стану клітин здійснювали через 24, 48, 72 години після додавання препаратів у гемоцитометричній камері під мікроскопом Evolution 300 Trino (Delta Optical, Польща). Кількість мертвих клітин визначали після їх фарбування 0,1% розчином трипанового синього або при МТТ-аналізі на багатоканальному мікрофотометрі [473].

Встановлено, що сполуки 8-метокси-12-метил-1,4-дигідро-1,4-(епімінометано)-антрацен-9,10,11-трион **3.175** та 5-метокси-12-метил-1,4-дигідро-1,4-(епімінометано)антрацен-9,10,11-трион **3.176** показали цитотоксичну активність оскільки зафіксовано відсутність живих клітин у досліджуваному зразку через 72 години проведення досліду. Через 24 години досліду 7,2 % клітин лінії Jurkat лейкоцитів миші під дією речовини **3.175** у концентрації 20 мг/мл залишились живими. Наступні 48 годин показали, що кількість живих клітин зменшувалася від 7,2 % до 0%, в той час кількість мертвих збільшилася до 32,4%. У разі тестування сполуки **3.176** спостерігали збільшення кількості апоптозних клітин до 84,4% на 48 годині досліду, та зниженні даної кількості через 72 години досліду до 54,9%, що пояснюється загибеллю клітин, що були у стані апоптозу. Кількість живих клітин протягом 72 годин знижується від 26,5% до 0%. Сполуки S-((1-метил-4,9-діоксо-4,9-дигідро-1H-бензо[f]індол-3-іл)метил)-4-амінобензенсульфо-нотіоат **1.197a** та S-((1,4-диметокси-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-іл)метил)-4-амінобензенсульфонотіоат **1.198a** також проявляють цитотоксичну активність, що підтверджується відсутністю живих клітин у досліджуваному зразку. Станом 24 години досліду, лише 6,1 % клітин залишились живими під дією речовини **1.197a** в концентрації 20 мг/мл. Через 48 годин експерименту кількість живих клітин зменшувалася від 6,1 % до 0%, а мертвих збільшилася від 6,1% до 31,8%. У разі тестування сполуки **1.198a** спостерігали збільшенні числа апоптозних клітин до 85,8%. Кількість живих клітин протягом 72 години знижується від 25,9% до 0%.

Сполуки S-((1-метил-4,9-діоксо-4,9-дигідро-1H-бензо[f]індол-3-іл)метил)-4-ацетамідо-бензенсульфонотіоат **1.202a**, S-((1,4-диметокси-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-іл)метил)-4-ацетамідобензенсульфонотіоат **1.203a**, 12-метил-9,10,11-триоксо-1,4,9,10-тетрагідро-1,4-(епімінометано)-антрацен-5-іл ацетат **3.178** показали цитостатичну активність, що характеризується малою кількістю живих клітин у середовищі (13,8-22,7%) та клітин у стані апоптозу (45,5-54,5%) і мертвих клітин (31,8%). Аналізуючи дані результатів сполуки **1.202a** та **3.178** ми

припускаємо, що у даному випадку відбувається розвиток полірезистентності, оскільки, кількість живих клітин протягом трьох діб збільшилася, від 5,3% та 5,6% до 13,7% та 14,5%. Одержані результати наведені у табл. 5.20, додаток 3.Б.

5.2.3 Дослідження інгібуючої дії синтезованих сполук на тирозинкінази

Належне функціонування живого організму ґрунтується на злагодженій роботі систем росту клітин їх проліферації та диференціації. Керування цими процесами на молекулярному рівні здійснюється шляхом посттрансляційних модифікацій білків [474]. Тирозинпротеїнкінази (ТПКазини), - це група ферментів, яка містить рецепторні і цитозольні білки, які каталізують перенесення γ -фосфату з молекули АТФ на гідроксильну групу амінокислоти тирозину [475,476]. Фосфорилування тирозину є основним процесом, що забезпечує міжклітинні зв'язки та регулює метаболізм у клітині [477]. Серед дослідників існує переконлива думка, що активація тирозинпротеїнкіназ є основним механізмом розвитку та росту пухлин [478, 479]. Надмірна активація рецептора епідермального фактора росту часто є причиною розвитку раку молочних залоз [480], колоректального раку [481], раку легенів [482] та шкіри [483], передміхурової, підшлункової залоз, сечового міхура та ободової кишки [484]. Активація рецептора інсуліноподібного фактора росту є причиною розвитку меланоми [485]. Останні дослідження показують, що неконтрольована активація цитозольної кінази Src є одним із патогенетичних факторів утворення деяких пухлин товстого кишківника та молочної залози [486], патологічна активність білка Vsrc/Abl може бути причиною розвитку мієлолейкозу [487].

Інгібітори тирозинпротеїнкіназ використовуються у терапії пухлин різного типу [488]. Проте є ряд труднощів у їх використанні, пов'язані з розвитком резистентності організму до препаратів та/або недостатньою їх селективністю по відношенню до своїх мішеней. Резистентність організму до інгібіторів ТПКазної активності впродовж лікування раку може бути наслідком компенсаторної активації або надекспресії рецепторних ТПКаз та цитозольних сигнальних

протеїнів, що володіють ТПКазною активністю [489]. Тому, пошук нових ефекторів ТПКазної активності залишається актуальною проблемою сьогодення, адже, на жаль, злоякісні новоутворення є однією з найбільш небезпечних проблем сучасності і займають друге місце серед причин смертності працездатного населення після серцево-судинних захворювань [490].

Дослідження дії синтезованих речовин як потенційних інгібіторів ТПКазної активності проводили в ННЦ «Інституту Біології» Київського національного університету ім. Тараса Шевченка.

5.2.3.1 Виділення цитозольної та мембранної фракції клітин м'язової тканини щурів

Процедури по розділенню цитозольної та грубої мембранної фракції проводили згідно описаних методик [491]. Грубу фракцію плазматичних мембран та цитозоль отримували з клітин м'язової тканини здорових нелінійних щурів (230-250 г) за допомогою методу диференційного центрифугування [491]. Тварин забивали методом декапітації. Всі маніпуляції проводили при температурі 1-4°C. Мембранні білки солубілізували за присутності 1% неіонного детергенту Тритон Х-100. Отриманий супернатант заморожували при -70°C і використовували як мембранну фракцію [491].

5.2.3.2 Дослідження інгібування тирозинпротеїнкіназної активності у фракціях тканин щурів тіосульфатних та гідразинових похідних хінонів і хіноксалінів

ТПК-азну активність визначали методом імуноферментного аналізу [492]. У лунки мікропланшета вносили по 100 мкл тирозинпротеїнкіназного субстрату. Інкубаційне середовище для визначення ТПКазної активності, яке містило 50 мМ HEPES (рН 7,4), 20 мМ MgCl₂, 0,1 мМ MnCl₂, 0,2 мМ Na₃VO₄, 35 нМ АТФ. вносили в лунки 96-лункового мікропланше-ту, попередньо покритого ТПКазним

субстратом poly(Glu,Tyr) (Sigma, США). Реакцію фосфорилування ініціювали, додаючи до середовища інкубації 20 мкл білкового матеріалу цитозольної або солюбілізованої мембранної фракції, у холосту пробу вносили 20 мкл дистильованої води та інкубували 45 хв при 37°C. Подальші етапи аналізу проводили на мікропланшеточному спектрофотометрі “Synergy” (BioTek, США) при довжині хвилі - 492 нм згідно протоколу для імуноферментного аналізу, використовуючи для детекції фосфотирозинових залишків відповідні комерційні моноклональні антитіла, кон'юговані з пероксидазою хрому (Sigma, США).

Перед проведенням аналізу сполуки розчиняли у 100% диметилсульфоксиді (ДМСО). Кінцева концентрація сполук у середовищі інкубації складала 100 мкМ, тоді як кінцева концентрація розчинника в пробах була фіксованою і становила 2%. Дана концентрація ДМСО викликала коливання базальної активності в межах $\pm 15\%$. З метою порівняння отриманих даних, показник ТПКазної активності, яку визначали за присутності у середовищі інкубації лише 2% ДМСО, приймали за 100%. Статистичну обробку даних проводили, використовуючи апараметричний критерій Стюдента. Різницю між показниками вважали статистично значущою при $P < 0,05$.

Результати дослідження впоказали, що усі досліджувані сполуки **1.198а,б**, **1.202б**, **1.203а,б**, **2.105а,б,е,ж** **2.104а**, **2.110б**, **2.119г**, **2.121а (Ф1,Ф2)** є інгібіторами ТПКазної активності (Додаток 3.Б, табл. 5.21). Найвищі значення, більше 70%, зниження базальної ТПКазної активності білків мембранної фракції показали тіосульфонатні похідні: **1.198а**, **1.203а** та **1.203б** та гідразопохідна хінону **2.110б**. Максимальний інгібуючий ефект, зниження базального показника на 84%, був встановлений для S,S'-((1,4-диметокси-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2,3-дііл)-біс(метилен))біс(4-ацетамідобензен-сульфонотіоату) **1.203б**. Показники інгібування інших досліджуваних сполук знаходились в межах від 48 до 67%. Сполуки 2-(6-хлоро-4,5-диметилпіридазин-3-іл)-5,12-диметокси-1,2,3,4-тетра-гідронафто[2,3-g]фталазин-6,11-діон **2.105е** та два стабільні конформери (3-(6-хлоропіридазин-3-іл)-3,4-дигідропіридазино[4,5-

b]хіноксалін-2(1H)-іл)(феніл)-метанону **2.121a** знижували базальні показники на 42, 30 та 36% відповідно.

При дослідженні впливу похідних хінонів та хіноксалінів на ТПКазну активність білків цитозольної фракції м'язової тканини показано, що спродукт 9 - 2-(6-хлоро-4,5-ди-метилпіридазин-3-іл)-5,12-диметокси-1,2,3,4-тетрагідро-нафто[2,3-g]фталазин-6,11-діон **2.105e** проявила найкращий інгібуючий ефект – знижувала ТПКазну активність цитозольних білків на 50%. В той же час за умов дії дизаміщених тіосульфатних похідних **1.1986** та **1.2036** та гідразинових похідних **2.105ж** та **2.104a** антрахінону було встановлено зниження показника ТПКазної активності на 39, 32, 34 та 32% відповідно. Інші близькі структурні аналоги досліджуваної групи не мали ефекту на базальну активність цитозольних білків (табл. 5.21).

Отримані дані свідчать, що деякі з досліджуваних сполук є потенційними інгібіторами нерцепторних ТПКаз. Такі результати мають наукову та практичну цінність, адже сьогодні пошук нових високоселективних препаратів на основі інгібіторів ТПКаз є актуальним напрямком онкотерапії.

5.2.4 Дослідження інгібуючої дії синтезованих сполук на агрегацію тромбоцитів

Оскільки активація тромбоцитів та подальша їх агрегація відіграють ключову роль в ініціації і розвитку ішемічної хвороби [494-496]. Враховуючи зростання кількості хворих і смертність від гострих ішемічних синдромів, антитромбоцитарні агенти широко нові. Велика кількість нових лікарських засобів досліджують і розробляють з метою отримати нові засоби, що володіють антиагрегаційними властивостями [497-499]. Враховуючи, що велика кількість існуючих антитромбоцитарних агентів мають побічні ефекти і не високу ефективність робота по дослідженню і розробці нових інгібіторів агрегації тромбоцитів залишається актуальною.

Дослідження впливу синтезованих сполук на агрегацію тромбоцитів проводили у ННЦ «Інституту Біології» Київського національного університету ім.

Тараса Шевченка.

Кров для досліджень отримували з вушної артерії кроля. Агрегацію тромбоцитів досліджували упродовж перших 3 год після забору крові. Плазму багату на тромбоцити отримували центрифугуванням 15 хв при 150 g і кімнатній температурі зразка крові з використанням як антикоагулянт 3,8 % цитрат натрію у співвідношенні 9:1. ПЗТ відбирали в окрему пробірку, а залишок повторно центрифугували при 1500g 30 хв отримали плазму бідну на тромбоцити [500,501]

Здатність тромбоцитів до агрегації досліджували на агрегометрі АТ-02 (Білорусь), дотримуючись інструкцій приладу. Кількість клітин у зразку доводили до 250 тис./л. З метою встановлення впливу тіосульфатних похідних хінонів на агрегацію тромбоцитів, досліджувані сполуки додавали до ПЗТ у кінцевих концентраціях 50 та 100 мкМ та інкубували протягом 2 хв при 37°C і постійному перемішуванні (500 rpm). Кінцева концентрація ДМСО протягом всіх експериментів залишалася фіксована і складала - 1%, як показали попередні дослідження така концентрація ДМСО не впливає на ступінь АДФ-залежної агрегації тромбоцитів [500,501]. В якості індуктора агрегації використовували АДФ у кінцевій концентрації $5 \cdot 10^{-6}$ М, робочий розчин якої готували безпосередньо перед дослідженням згідно з рекомендаціями фірми виробника. Аналіз отриманих кривих агрегації здійснювали за допомогою комп'ютера, спряженого з агрегометром. Реєстрували такий параметр агрегаційної кривої, як ступінь агрегації (%) - максимальна зміна оптичної густини ПЗТ, після внесення індуктора.

Оскільки S-((1,4-диметокси-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-іл)метил)-4-амінобензенсульфонотіоат **1.198a**, показав найвищі значення антитромбоцитарної активності його було передано на подальші дослідження. Встановлення впливу діапазону концентрацій тіосульфатної похідної антрахінону **1.198a** в межах 5-100 мкМ на згортання крові.

Результати досліджень серед сполук **1.198a,б**, **1.202б**, **1.203a,б** показали, що кращою інгібуючою активністю щодо агрегації тромбоцитів мволодіє речовина

1.198a. Ступінь інгібування пропорційна до її концентрації. Сполуки **1.198b** і **1.203b** інгібують АДФ-індуковану агрегацію тромбоцитів тільки при високій концентрації (100 мкмоль/л). На противагу цьому, структурно споріднені аналоги **1.202b** та **1.203a**, не були ефективними в інгібуванні агрегації тромбоцитів (Таблиця 5.22) [500,501].

Таблиця 5.22

Результати дослідження впливу синтезованих сполук на агрегацію тромбоцитів

	Максимальна швидкість агрегації, %	
	DMSO 1% (v/v)	44±6
	50 μmol/L	100 μmol/L
1.198 a	15±3*	2±2*
1.198 b	35±5	27±4*
1.202 b	40±7	34±6
1.203 a	37±8	32±6
1.203 b	30±8	17±4*

Отримані результати вказують, що наявність у будові молекули вільної аміногрупи у фрагменті тіосульфонату досліджуваних хінонів пов'язана з більш високою антитромбоцитарною активністю [500,501].

ВИСНОВКИ

Запропоновано стратегію розробки методів синтезу та нових шляхів використання реакцій нуклеофільного заміщення, циклоконденсації та циклоприєднання для конструювання на основі похідних хінонів, хоноксалінів та 1,3,5-триазинів нових нітроген, оксиген і сульфурвмісних гетероциклів з подальшою їх модифікацією.

1. Опрацьовано нові синтетичні підходи до одержання екзофункціоналізованих похідних 2,3-дихлоро-нафталін-1,4-діону, які ґрунтуються на реакції нуклеофільного заміщення за участю 4-аміно-5-(метилфураніл)-2,4-дигідро-[1,2,4]тріазол-3-тіонів. За допомогою експериментальних даних та результатів квантово-хімічних розрахунків досліджено спрямовуючий вплив замісника у ароматичному кільці хінону на регіоселективність реакції нуклеофільного заміщення.

2. Реакцією нуклеофільного заміщення одержано ряд тіосульфонатів на основі галогенометильних похідних хіноксалінів та хінонів. Встановлено селективний характер алкілування солей *n*-аміно(*n*-ацетиламіно)-бензентіосульфокислот за S-нуклеофільним центром. Встановлено, що тривалість реакції між натрієвими солями *n*-аміно(*n*-ацетиламіно)-бензентіосульфокислот та 2-(3-)хлорометил-1-метил-1*H*-бензо[*f*]індол-4,9-діонами залежить від положення хлорометильного замісника в пірольному ядрі.

3. Опрацьовано новий підхід до синтезу анельованих полігетероциклічних похідних нафталін-1,4-діону з використанням реакції циклоконденсації попередньо синтезованих S- та N-заміщених 2-хлоро-((4*H*-1,2,4-тріазоліл)-сульфаніл)-нафталін-1,4-діонів шляхом формування тетрациклічних спохідних, що містять тіадіазинове кільце, та відповідних семіхіноїдних систем. Запропоновано спосіб одержання 5-заміщених 5-*H*-бензо[*b*]карбазол-6,11-діонів циклоконденсацією 2-бромо-3-(2-бромофеніл)-нафталін-1,4-діону та ряду

ароматичних амінів реакцією інтер- та інтрамолекулярного сполучення Бухвальд-Хартвіга.

4. Знайдено оптимальні умови циклоконденсації 5-R-2-хлоро-3-{{3-(метилфураніл)-5-тіоксо-1,5-дигідро-4*H*-1,2,4-триазол-4-іл}аміно}нафталін-1,4-діонів, 5-R-3-{{4-аміно-5-(метилфураніл)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл}сульфаніл}-2-хлоро-нафталін-1,4-діонів, 2,3-біс(бромометил)-1,4-диметоксиантрацен-9,10-діонів та 2,3-біс(бромометил)-хіноксалінів, що дозволило отримати різнопланові гетероциклічні ансамблі. Ацилюванням попередньо синтезованих гідрозидів одержано заміщені 2-бензоіл-1,2,3,4-тетрагідронафто[2,3-*g*]фталазин-6,11-діони та 2-бензоіл-1,2,3,4-тетрагідропіридазино[4,5-*b*]-хіноксаліни.

5. Встановлено регіоселективний характер циклоприєднання ряду дієнів по 2-му або 3-му положенні 5-R-нафталін-1,4-діонів та розроблено препаративно зручні методи синтезу нових полікарбо- та гетероциклічних 5-R-1,4-дигідроантрацен-9,10-діонів. Такий перебіг реакції пояснено електронним впливом відповідних замісників у 5-му положенні нафталін-1,4-діонів та відповідним орієнтуванням дієнів у перехідному стані.

6. Знайдено оптимальні умови циклоприєднання біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазену з 1,3-дієнами та одержано ряд 6,6'-(3,4,5-заміщених-3,6-дигідропіридазин-1,2-диіл)біс(2,4-дихлоро-1,3,5-триазинів). При дослідженні взаємодії між біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазеном та антраценом зафіксовано проміжне утворення нестійкого забарвленого π -комплексу з переносом заряду з подальшим утворенням 11,12-біс(4,6-дихлоро-1,3,5-триазин-2-іл)-9,10-дигідро-9,10-епідіазаноантрацену.

7. Досліджено реакцію біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазену зі стиреном та отримано один з можливих регоізомерів оберненої реакції циклоприєднання Дільса-Альдера. DFT дослідження механізму реакції показали, що дана взаємодія відбувається через проміжне утворення термодинамічно нестабільного продукту нормальної реакції циклоприєднання Дільса-Альдера з

його наступним [3,3]-сігматропним перегрупуванням у 6,8-дихлоро-2-(4,6-дихлоро-1,3,5-триазин-2-іл)-4-феніл-3,4-дигідро-2*H*-[1,3,5]триазино[2,1-*c*][1,2,4]-триазин.

8. Експериментальними та DFT дослідженнями реакції біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазену з фураном встановлено, що реакція відбувається у дві стадії: з початковим утворенням продукту нормальної реакції циклоприєднання Дільса-Альдера 2,3-біс(4,6-дихлоро-1,3,5-триазин-2-іл)-7-окса-2,3-дізабі-цикло[2.2.1]гепт-5-ену та з наступним його [3,3]-сігматропним перегрупуванням у термодинамічно стійкий (6*aRS*,9*aSR*)-1,3-дихлоро-6-(4,6-дихлоро-1,3,5-триазин-2-іл)-6*a*,9*a*-дигідро-6*H*-фуоро[3,2-*e*][1,3,5]триазино[2,1-*c*][1,2,4] триазин. Взаємодія біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазену з вінілетиловим етером та вінілацетатом одностадійно веде до утворення одного з можливих регіоізомерів оберненої реакції циклоприєднання Дільса-Альдера.

9. Встановлено новий напрямок реакції біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазену з циклогекса-1,3-дієном з утворенням (*E*)-6,6'-(1-(гекса-2,5-дієн-1-іл)гідразин-1,2-диіл)біс(2,4-дихлоро-1,3,5-триазину). Результати аналізу просторової будови отриманого продукту показали, що відбувається зміна конфігурації подвійного зв'язку з *cis* на термодинамічно більш стабільну *trans*.

10. Досліджено нові перетворення з використанням нафталін-1,4-діонів та їх похідних у ролі синтетичних еквівалентів електронодефіцитних алкенів у реакції [3+2] циклоприєднання. Встановлено регіоселективний характер циклоприєднання 4-ариліденаміно-2-*R*-метилацетатів до 5-гідроксинафталін-1,4-діону з утворенням продуктів елімінування двох протонів 5-ОН-4,9-діоксо-3-*Ar*-1-*R*-2,3,4,9-тетрагідро-1*H*-бензо[*f*]ізоіндол-1-метилкарбоксилатів та чотирьох протонів з формуванням 5-гідро-кси-4,9-діоксо-3-*Ar*-4,9-дигідро-1*H*-бензо[*f*]ізоіндол-1-метилкарбоксилатів.

11. Дослідження протипухлинної активності показали, що *S*-((1-метил-4,9-діоксо-4,9-дигідро-1*H*-бензо[*f*]індол-2(3)-іл)метил)-4-амінобензенсульфо-тіоати та 5(8)-

метокси-12-метил-1,4-дигідро-1,4-(епімінометано)антрацен-9,10,11-триони проявляють цитотоксичну дію на лінії клітин Jurkat лейкемічних Т-лімфоцитів миші.

12. Встановлено, що S-((1-метил-4,9-діоксо-4,9-дигідро-1*H*-бензо[*f*]індол-3-іл)метил)-4-амінобензенсульфонотіоат, S-((1,4-диметокси-9,10-діоксо-9,10-дигідро-антрацен-2-іл)метил)-4-амінобензенсульфонотіоат, S,S'-((1,4-диметокси-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2,3-диіл)-біс(метилен))-біс-4-амінобензенсульфонотіоат інгібують тирозинпротеїнкіназну активність білків мембранної фракції понад 70 %, що узгоджується з результатами докінгових досліджень та дозволяє прогнозувати механізм дії на клітини Jurkat лейкемічних Т-лімфоцитів.

13. Дослідження антитромботичної активності тіосульфонатів хінонів показали, що найвищими значеннями інгібування агрегації тромбоцитів володіє S-[(1,4-диметокси-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-іл)метил]-4-амінобензенсульфонотіоат, ступінь вираження досліджуваної активності сполуки пропорційна до її концентрації.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ:

1. Rauwald H.W. Naturally Occurring Quinones and their Related Reduction Forms: Analysis and Analytical Methods / H. W. Rauwald // *Pharm. Ztg. Wiss.* - 1990. - №5. - P. 169-181.
2. Matsuoka M. Infrared Absorbing Dyes / M. Matsuoka // Springer. – 1990. - 220 p.
3. Üngören Ş.H. Synthesis of New Naphtho[2,3-f]quinoxaline-2,7,12(1H)-trione and Anthra-9,10-quinone Dyes from Furan-2,3-diones / Ş. H. Üngören // *Molecules.* – 2009. – Volume 14. – P. 1429-1437.
4. Koraiem A.I.M. Studies on Some New Heterocyclic Quinone Monomethine Cyanine Dyes / A.I.M. Koraiem, R.M. Abu El-Hamd, H.A. Shindy // *Chem. Papers.* – 1995. – Volume 49. - № 4. – P. 192—197.
5. Cheng M. Efficient Dye-Sensitized Solar Cells Based on Hydroquinone/Benzoquinone as a Bioinspired Redox Couple / M. Cheng, X. Yang, F. Zhang, J. Zhao, L.Sun // *Angewandte Chemie International Edition.* – 2012. – Volume 51. – Issue 39. – P. 9896–9899.
6. Poteet S.A. Water detection by “turn on” fluorescence of the quinone-containing complexes $[\text{Ru}(\text{phen})_2(1,10\text{-phenanthroline-5,6-dione})^{2+}]$ and $[\text{Ru}(\text{phenanthroline-5,6-dione})_3]^{2+}$ / S.A. Poteet, F.M. MacDonnell // *Dalton Transactions.* – 2013. – Volume 42. – P. 13305-13307.
7. Damas A. Turning on red and near-infrared phosphorescence in octahedral complexes with metalated quinones / A. Damas, B. Ventura, J. Moussa, A. Degli Esposti, L.M. Chamoreau, A. Barbieri, H. Amouri // *Inorganic Chemistry.* – 2012. – Volume 51(3). – P. 1739-1750.
8. Ferreira M. L. Evaluation of quinone herbicide activity / M. L. Ferreira, L. C. de A. Barbosa, A. J. Demuner, A. A. da Silva, R. de C. Pereira // *Journal Acta Scientiarum.* – 2000. – Volume 22. – No. 4. – P. 999-1003.

9. Takano A. Herbicide effect on the hydrogen-bonding interaction of the primary quinone electron acceptor Q_A in photosystem II as studied by Fourier transform infrared spectroscopy / A. Takano, R. Takahashi, H. Suzuki, T. Noguchi // *Photosynthesis Research*. – 2008. – Volume 98. – Issue 1-3. – P. 159-167.
10. Bylina E.J. A Genetic System for Rapidly Assessing Herbicides That Compete for the Quinone Binding Site of Photosynthetic Reaction Centers / E.J. Bylina, R.V. M. Jovine, D.C. Youvan // *Nature Biotechnology*. – 1989. – Volume 7. – P. 69-74.
11. Zhang G. Sensitivity of *Cercospora sojina* isolates to quinone outside inhibitor fungicides / G. Zhang, D.K. Pedersen, D.V. Phillips, C.A. Bradley // *Crop Protection*. – 2012. – Volume 40. – P. 63-68.
12. Taksonyi P. The effect of quinone outside inhibitor fungicides on powdery mildew in a grape vineyard in Hungary / P. Taksonyi, L. Kocsis, K.K. Mátyas, J. Taller // *Scientia Horticulturae*. – 2013. – Volume 161. – P. 233-238.
13. Bradley C.A. Baseline Sensitivity of *Cercospora zea-maydis* to Quinone Outside Inhibitor Fungicides / C.A. Bradley and D.K. Pedersen // *Plant Disease*. – 2011. - Volume 95. – Issue 2. – P. 189-194.
14. Kimura K. Pyrroloquinoline quinone stimulates epithelial cell proliferation by activating epidermal growth factor receptor through redox cycling / K. Kimura, M. Takada, T. Ishii, K. Tsuji-Naito, M. Akagawa // *Free Radical Biology and Medicine*. – 2012. – Volume 53. – Issue 6. – P. 1239-1251.
15. Физер Л. Органическая химия: Углубленный курс / Л. Физер, М. Физер: пер. с англ. под ред. Н.С. Вульфсона. – М.: Химия, 1966. – 783 с. – т. 2.
16. Gallagher P.T. The synthesis of quinones / P.T. Gallagher // *Contemp. Org. Synth.* – 1996. - Volume 3. – P. 433–446.
17. Khoumeri O. First TDAE approach in quinonic series: synthesis of new 2-substituted 1,4-dimethoxy-9,10-anthraquinones / O. Khoumeri, M. Montana, T.

- Terme, P. Vanelle // *Tetrahedron*. – 2008. – Volume 64. – Issue 49. –P. 11237-11242.
18. Beziane A. An Electron Transfer Approach to the Preparation of Highly Functionalized Anthraquinones / A. Beziane, T. Terme; P. Vanelle // *Molecules*. – 2005. - Volume 10. – P. 289-294.
 19. Sopheak On, Omar Khoumeri, Thierry Terme and Patrice Vanelle in preparation for european journal of organic chemistry
 20. Hassan Z. Synthesis of tetraaryl-p-benzoquinones and 2,3-diaryl-1,4-naphthoquinones via Suzuki–Miyaura cross-coupling reactions / Z. Hassan, I. Ullah, I. Ali, R. Ahmad Khera, I. Knepper, A. Ali, T. Patonay, A. Villinger, P. Langer // *Tetrahedron*. – 2013.– Volume 69. – Issue 2. – P. 460-469.
 21. Khoumeri O. Original synthesis of 2-substituted-4,11-dimethoxy-1-(phenylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-naphtho[2,3-*f*]indole-5,10-diones using TDAE and Cu-catalyzed reaction strategy / O. Khoumeri, G. Giuglio-Tonolo, M. D. Crozet, T. Terme, P. Vanelle // *Tetrahedron*. – 2011. - Volume 67. – Issue 34. – P. 6173-6180.
 22. Kutyrev A.A. Nucleophilic reactions of quinones / A.A. Kutyrev // *Tetrahedron*. – 1991. -Volume 47. - № 38. – P. 8043-8065.
 23. D. L. Boger, J. Hong, M. Hikota, M. Ishida, *J. Am. Chem. Soc.*, 1999,121, 2471
 24. Barluenga J. One-Pot Synthesis of Quinoxalines and 2,3-Dihydropyrazines via Oxidative Aminomercuriation of Propargyl Alcohols / J. Barluenga, F. Aznar, R. Liz, M.-P. Cabal // *Synthesis*. – 1985. – Volume 3. – P. 313-314.
 25. Petukhov P.A. Synthesis of chiral hexahydrophenazines by treatment of dimeric nitrosochlorides with 1,2-diaminoarenes / P.A. Petukhov, A.V. Tkachev // *Tetrahedron*. – 1997. - Volume 53. – P. 9761-9768.
 26. Eicher T. *The Chemistry of Heterocycles* / T. Eicher, S. Hauptmann. - New York: Thieme, 2003. – 570 p.

27. Brown D.J. Quinoxalines: Supplement II. In *The Chemistry of Heterocyclic Compounds* / D.J. Brown, E.C. Taylor, P. Wipf. – New Jersey: John Wiley & Sons, 2004. – 510 p.
28. Mao L. Facile Synthesis of 2,3-Disubstituted Quinoxalines by Suzuki-Miyaura Coupling / L. Mao, H. Sakurai, T. Hirao // *Synthesis*. – 2004. – Volume 15. – P. 2535-2539.
29. Zhao Z. General microwave-assisted protocols for the expedient synthesis of quinoxalines and heterocyclic pyrazines / Z. Zhao, D. Wisnoski, S.E. Wolkenberg, W.H. Leister, Y. Wang, C.W. Lindsley // *Tetrahedron Letters*. – 2004. – Volume 45. – P. 4873-4876.
30. Bhosale R.S. An efficient protocol for the synthesis of quinoxaline derivatives at room temperature using molecular iodine as the catalyst / R.S. Bhosale, S.R. Sarada, S.S. Ardhapure, W.N. Jadhav, S.R. Bhusare, R.P. Pawar // *Tetrahedron Lett.* – 2005. – Volume 46. – P. 7183-7186.
31. More S.V. Molecular iodine: a powerful catalyst for the easy and efficient synthesis of quinoxalines / S.V. More, M.N.V. Sastry, C.-C. Wang, C.-F. Yao // *Tetrahedron Lett.* – 2005. – Volume 46. – P. 6345-6348.
32. Heravi M.M. Facile synthesis of quinoxaline derivatives using *o*-iodoxybenzoic acid (IBX) at room temperature / M.M. Heravi, K.Bakhtiari, M.H. Tehrani, N.M. Javadi, H.A. Oskooie // *ARKIVOC*. – 2006. Volume XVI. – P. 16-22.
33. Bansal R.K. *Heterocyclic chemistry* / R.K. Bansal. – 3rd ed. New Age International Pvt. Ltd., 2005. – 495 p.
34. Thakuria H. One-pot efficient green synthesis of 1,4-dihydroquinoxaline-2,3-dione derivatives / H. Thakuria, G. Das // *Journal of Chemical Sciences*. – 2006. – Volume 118(5). – P. 425-428.
35. Rostamizadeh S. The synthesis of quinoxalines under microwave irradiation / S. Rostamizadeh, S. Jafari // *Indian Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 2001. – Volume 10. – P. 303-304.

36. Gris J. Synthesis of potential chemotherapeutic quinoxalinone derivatives by biocatalysis or microwave-assisted Hinsberg reaction / J. Gris, R. Glisoni, L. Fabian, B. Fernandez, A.G. Moglioni // *Tetrahedron Letters*. – 2008. – Volume 49. – P. 1053-1056.
37. Pohmer J. Synthesis of Thieno[3,4-b]quinoxaline and Derivatives / J. Pohmer, M. V. Lakshmikantham, M.P. Cava // *J. Org. Chem.* – 1995. – Volume 60 (25). – P. 8283–8288.
38. Tandon V.K. Design, synthesis, and biological evaluation of 1,2,3-trisubstituted-1,4-dihydrobenzo[g]quinoxaline-5,10-diones and related compounds as antifungal and antibacterial agents / V.K. Tandon, D.B. Yadav, H.K. Maurya, A.K. Chaturvedi, P.K. Shukla // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2006. – Volume 14. – P. 6120–6126.
39. Ries U.J. Heterocyclic thrombin inhibitors. Part 2: quinoxalinone derivatives as novel, potent antithrombotic agents / U.J. Ries, H.W. Priekpe, N.H. Havel, S. Handschuh, G. Mihm, J.M. Stassen, W. Wienen, H. Nar // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2003. – Volume 13 – P. 2297-2302.
40. Kim S.-R. Association of Quinone-Induced Platelet Anti-Aggregation with Cytotoxicity / S.-R. Kim, J.-Y. Lee, M.-Y. Lee, S.-M. Chung, O.-N. Bae, J.-H. Chung // *Toxicol. Sci.* – 2001. – Volume 62 (1). – P. 176-182.
41. Lien J.-C. Synthesis and antiplatelet, antiinflammatory, and antiallergic activities of 2-substituted 3-chloro-1,4-naphthoquinone derivatives / J.-C. Lien, L.-J. Huang, J.-P. Wang, C.-M. Teng, K.-H. Lee, S.-C. Kuo // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 1997. – Volume 5, Issue 12. – P. 2111-2120.
42. Wheeler R.A. Chapter 15 Quinones and quinoidal radicals in photosynthesis / R.A. Wheeler // *Theoretical and Computational Chemistry*. – 2001. – Volume 9. – P. 655-690.
43. Crane F.L. Function of Quinones in Photosynthesis / F.L. Crane, M.D. Henninger // *Vitamins & Hormones*. – 1967. – Volume 24. – P. 489-517.

44. Wanke M. Half-life of ubiquinone and plastoquinone in spinach cells / M. Wanke, E. Swiezewska, G. Dallner // *Plant Science*. – 2000. – Volume 154. – Issue 2. – P. 183-187.
45. Aiello A. Antitumor Effects of Two Novel Naturally Occurring Terpene Quinones Isolated from the Mediterranean Ascidian *Aplidium conicum* / A. Aiello, E. Fattorusso, P. Luciano, A. Macho, M. Menna, E. Munoz // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2005. – Volume 48. – P. 3410-3416.
46. Katritzky A.R. (ed.) *Advances in heterocyclic chemistry* vol.32 (AP, 1982) – 415 p.
47. Hata T. A new antibiotic, kinamycin : fermentation, isolation, purification and properties / T. Hata, S. Omura, Y. Iwai, A. Nakagawa, M. Otani, S. Ito, T. Matsuya // *Journal of Antibiotics*. – 1971. – Volume 24. – P. 353-359.
48. Nicolaou K.C. Total Synthesis of Kinamycins C, F, and J / K. C. Nicolaou, H. Li, A.L. Nold, D.Pappo, A. Lenzen // *Journal of the American Chemical Society*. – 2007. – Volume 129. – Issue 34. – P. 10356–10357.
49. Omura S. The structures of diazaquinomycins a and b, new antibiotic metabolites / S. Omura, A. Nakagawa, H. Aoyama, K. Hinotazawa, H. Sano // *Tetrahedron*. - 1983. – Volume 24. – P. 3643-3646.
50. Steyn P.S. Pigments from *fusarium moniliforme sheldon* : Structure and ¹³C nuclear magnetic resonance assignments of an azaanthraquinone and three naphthoquinones / P.S. Steyn, P.L. Wessels, W. F.O. Marasas // *Tetrahedron*. – 1979. – Volume 35. – Issue 12. – P. 1551-1555.
51. Li T. Stereoselective total synthesis of racemic kalafungin and nanaomycin A / T.Li, R.H. Ellison // *Journal of the American Chemical Society*. – 1978. – Volume 100. – P. 6263-6265.
52. Driscoll J.S. Structure-antitumor activity relationships among quinone derivatives / J.S. Driscoll, G.F. Hazard, H.B. Wood, A. Goldwin // *Cancer Chemother.Rep*. – 1974. – Volume 4. – P. 1-362.

53. Lepecq J.B. Chimiotherapie anti-cancereuse, mecanismes d'actions des substances antitumorales. Ed. Hermann, Paris (1978) – 117 p.
54. Kratz F. Transferrin conjugates of doxorubicin: synthesis, characterization, cellular uptake, and in vitro efficacy / F. Kratz, U. Beyer, T. Roth, N. Tarasova, P. Collery, F. Lechenault, A. Cazabat, P. Schumacher, C. Unger, U. Falken // *Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 1998. Volume 87(3). – P. 338-346.
55. Beyer U. Differences in the intracellular distribution of acid-sensitive doxorubicin-protein conjugates in comparison to free and liposomal formulated doxorubicin as shown by confocal microscopy / U. Beyer, B. Rothern-Rutishauser, C. Unger, H. Wunderli-Allenspach, F. Kratz // *Pharmaceutical Research*. – 2001. – Volume 18(1). – P. 29-38.
56. Proceedings of the Symposium on Quinones as Anticancer Agents / *Cancer Chemother. Rep.* – 1974. – Part 2, 4(4) and 4(2), 1.
57. Renneberg B. A short and efficient transformation of rhamnose into activated daunosamine, acosamine, ristosamine and epi-daunosamine derivatives, and synthesis of an anthracycline antibiotic acosaminyl- ϵ -iso-rhodomyconone / B. Renneberg, Y.-M. Li, H. Laatsch, H.-H. Fiebig // *Carbohydrate Research*. – 2000. – Volume 329. – Issue 4. – P. 861-872.
58. Zhu L. Syntheses and biological activities of daunorubicin analogs with uncommon sugars / L. Zhu, X. Cao, W. Chen, G. Zhang, D. Sun, P.G. Wang // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2005. – Volume 13. – Issue 23. – P. 6381-6387.
59. Shchekotikhin A.E. Synthesis of 1-(ω -aminoalkyl)naphthoindole-diones with antiproliferative properties / A.E. Shchekotikhin, V.N. Buyanov, M.N. Preobrazhenskaya // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2004. – Volume 12. – Issue 14. – P. 3923-3930.
60. Shchekotikhin A.E. 3-Aminomethyl derivatives of 4,11-dihydroxynaphtho[2,3-f]indole-5,10-dione for circumvention of anticancer drug resistance / A.E.

- Shchekotikhin, A.A. Shtil, Y.N. Luzikov, T.V. Bobrysheva, V.N. Buyanov, M.N. Preobrazhenskaya // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2005. – Volume 13. – Issue 6. – P. 2285-2291.
61. Shchekotikhin A.E. Naphthoindole-based analogues of tryptophan and tryptamine: Synthesis and cytotoxic properties / A.E. Shchekotikhin, L.G. Dezhenkova, O.Yu. Susova, V.A. Glazunova, Y.N. Luzikov, Y.B. Sinkevich, V.N. Buyanov, A.A. Shtil, M.N. Preobrazhenskaya // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2007. – Volume 15. – Issue 7. – P. 2651-2659.
62. Melliou E. 2,2-Dimethyl-2H-anthra[2,3-b]pyran-6,11-diones: a new class of cytotoxic compounds / E. Melliou, P. Magiatis, S. Mitaku, A.-L. Skaltsounis, A. Pierré, G. Atassi, P. Renard // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2001. – Volume 9. – Issue 3. – P. 607-612.
63. Moore H.W. Bioactivation as a Model for Drug Design Bioreductive Alkylation / H. W. Moore // *Science*. – 1977. – Volume 197. – P. 527-532.
64. Lin A.G. Potential bioreductive alkylating agents. 1. Benzoquinone derivatives / A. G. Lin, L. A.Cosby, C. W. Shansky, A. C. Sartorelli / *Journal of Medicinal Chemistry*. – 1972. - Volume 15. – P. 1247-1252.
65. Kinoshita S. Mitomycin derivatives. 1. Preparation of mitosane and mitosene compounds and their biological activities / S. Kinoshita, K. Uzu, K. Nakamo, M.Shimizu, T. Takashi, M. Matsui // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 1971. – Volume 14. – P. 103-109.
66. Kinoshita S. Mitomycin derivatives. 2. Derivatives of decarbamoylmitosane and decarbamoylmitosene / S. Kinoshita, K. Uzu, K. Nakamo, T. Takaski // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 1971. – Volume 14. – P. 109-112.
67. Lin A.J. 2,3-Dimethyl-5,6-bis(methylene)-1,4-benzoquinone. Active intermediate of bioreductive alkylating agents / Lin, A. J.; Sartorelli, A. C. // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1973. – Volume 38. – P. 813-815.

68. Lin A.J. Quinones as anticancer agents: potential bioreductive alkylating agents / A.J. Lin, L.A. Cosby, A.C. Sartorelli // *Cancer Chemother. Rep.* – 1974. - Volume 4 (Part 2). – P. 23-25.
69. Lin A.J. Potential bioreductive alkylating agents. 2. Antitumor effect and biochemical studies of naphthoquinone derivatives / A.J. Lin, R.S. Pardini, L.A. Cosby, B.J. Lillis, C.W. Shansky, A.C. Sartorelli // *Journal of Medicinal Chemistry.* – 1973. – Volume 16. – P. 1268-1271.
70. Lin A.J. Potential bioreductive alkylating agents. 3. Synthesis and antineoplastic activity of acetoxymethyl and corresponding ethyl carbamate derivatives of benzoquinones / A.J. Lin, C.W. Shansky, A.C. Sartorelli // *Journal of Medicinal Chemistry.* – 1974. – Volume 17. – P. 558-561.
71. Lin A.J. Potential bioreductive alkylating agents. 4. Inhibition of coenzyme Q enzyme systems by lipoidal benzoquinone and naphthoquinone derivatives / A.J. Lin, R.S. Pardini, B.J. Lillis, A.C. Sartorelli // *Journal of Medicinal Chemistry.* – 1974. – Volume 17. – P. 668-672.
72. Lin A.J. Potential bioreductive alkylating agents—VI. Determination of the relationship between oxidation-reduction potential and antineoplastic activity / A.J. Lin, A.C. Sartorelli // *Biochemical Pharmacology.* – 1976. – Volume 25. – P. 206-207.
73. Cater D.B. Measurement of electrode potentials in living and dead tissues / D.B. Cater, A.F. Philips // *Nature.* – 1954. - Volume 174. – P. 121-123.
74. Lin T.S. 2,3-Dimethyl-1,4-naphthoquinone derivatives as bioreductive alkylating agents with crosslinking potential / T.S. Lin, I. Antonini, L.A. Cosby, A.C. Sartorelli // *Journal of Medicinal Chemistry.* – 1984. – Volume 27 (6). – P. 813–815.
75. Khoumeri O. Rapid and efficient synthesis of 2-substituted-tetrahydropyrido[3,4-b]quinoxalines using TDAE strategy / O. Khoumeri, M. Montana, T. Terme, P. Vanelle // *Tetrahedron Letters.* – 2012. – Volume 53, Issue 19. – P. 2410-2413.

76. Amin M.A. Use of Modern Technique for Synthesis of Quinoxaline Derivatives as Potential Anti-Virus Compounds / M.A. Amin, M.M. Youssef // *Der Pharma Chemica*. – 2012. – Volume 4 (3). – P.1323-1329.
77. Budakoti A. Synthesis of new 2-(5-substituted-3-phenyl-2-pyrazoliny)-1,3-thiazolino[5,4-b]quinoxaline derivatives and evaluation of their antiamebic activity / A. Budakoti, A.R. Bhat, A. Azam // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2009. – Volume 44. – 1317-1325.
78. 2,3-Dichloro-1,4-naphthoquinone. / W. P. ter Horst and E. L. Felix//*Industrial & Engineering Chemistry*. – 1943. - Volume 35 (12), P. 1255-1259
79. da S. M. Forezi, Luana; F. C. Cardoso, Mariana; C. S. Costa, Dora; de C. da Silva, Fernando; F. Ferreira, Vitor / 2,3-Dichloro-1,4-Naphthoquinone in *Organic Synthesis: Recent Advances* // Bentham Science Publishers, Mini-Reviews in *Organic Chemistry*, Volume 14, Number 5, September 2017, pp. 375-390(16).
80. Kenneth W. Ehler & Ronald S. Pardini / A convenient synthesis of 2,3-dichloro-1,4-naphthoquinone-1-14c using a novel chlorination procedure // *Organic Preparations and Procedures International*, 1983, 15:3, 157-160
81. Villalba M.M. A chromatographic tool for preparing combinatorial quinone-thiol conjugate libraries / M.M. Villalba, V.J. Litchfield, R.B. Smith, A.M. Franklin, C. Livingstone, J. Davis // *Journal of Biochemical and Biophysical Methods*. – 2007. – Volume 70. – P. 797–802.
82. Yadav J.S. Organic synthesis in water: Green protocol for the conjugate addition of thiols to p-quinones / J.S. Yadav, T. Swamy, B.V. Subba Reddy, D. Krishna Rao // *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*. – 2007. Volume 274. – P. 116–119.
83. Ambrogi V. Studies on the antibacterial and antifungal properties of 1,4-naphthoquinones / V. Ambrogi, D. Artini, I. de Carneri, S. Castellino, E. Dradi, W. Logemann, G. Meinardi, M. Di Somma, G. Tosolini, E. Vecchi // *British Journal of Pharmacology*. – 1970. – Volume 40(4). – P. 871–880.

84. Rahmoun N.M. Antibacterial and antifungal activity of lawsone and novel naphthoquinone derivatives / N.M. Rahmoun, Z. Boucherit-Otmani, K. Boucherit, M. Benabdallah, D. Villemin, N. Choukchou-Braham // *Médecine et Maladies Infectieuses*. – 2012. - Volume 42. – Issue 6. – P. 270-275.
85. Tandon V.K. Design, synthesis and biological evaluation of novel nitrogen and sulfur containing hetero-1,4-naphthoquinones as potent antifungal and antibacterial agents / V.K. Tandon, H.K. Maurya, N.N. Mishra, P.K. Shukla // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2009. – Volume 44. – Issue 8. – P. 3130-3137.
86. Thomson R.H. Quinones. Part 9. Side-chain alkylthiolation of methyl-1,4-naphthoquinones / R.H. Thomson, R.D. Worthington // *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions*. – 1980. – Volume 1. – P. 282-288.
87. Thomson R.H. Quinones. Part 10. Side-chain methylthiolation of methylbenzoquinones / R.H. Thomson, R.D. Worthington // *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions*. – 1980. – Volume 1. – P. 289-292.
88. Ibis C. Synthesis and biological evaluation of novel nitrogen- and sulfur-containing hetero-1,4-naphthoquinones as potent antifungal and antibacterial agents / C. Ibis, A. F. Tuyun, Z. Ozsoy-Gunes, H. Bahar, M.V. Stasevych, R.Ya. Musyanovych, O. Komarovska-Porokhnyavets, V. Novikov // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2011. – Volume 46. – P. 5861-5867.
89. Ibis, C. Synthesis of novel 1, 4-naphthoquinone derivatives: antibacterial and antifungal agents/ Tuyun, A.F., Bahar, H., Ayla, S.S., Stasevych, M.V., Musyanovych, R.Y., Komarovska-Porokhnyavets, O. and Novikov, V.//*Medicinal Chemistry Research*, 2013, 22(6), 2879-2888.
90. Synthesis, Characterization, and Biological Properties of Novel Piperidinolyl-, Piperidinyl-, and Piperazinyl-Substituted Naphthoquinone Compounds and Their Reactions With Some Thiols/ C. Ibis, S. Ayla, H. Bahar, M.V. Stasevych, O.

- Komarovska-Porokhnyavets, V. Novikov //Phosphorus Sulfur and Silicon and the Related Elements, 2014, 190(9):1-24
91. Lothar Werner Schenck, Krystina Kuna, Walter Frank, Antje Albert, Christian Asche and Uwe Kucklaender. -1,4,9,10-Anthradiquinone as precursor for antitumor compounds. -Bioorganic & Medicinal Chemistry. 2006, 14, 3599–3614.
 92. U.S. Pat. 3,030,381 (1962); Chem. Abstr., 57, 13076 (1962); Cf. K. Fickentscher. Arch. Pharm., 302, 25.5 (1969).
 93. C. F. H. Allen and A. Bell, Org. Syn. CON. 1955, Vol. 111, 310.
 94. Huisgen, H. Seidel, G. Wallbillich and H. Knupfer, Tetrahedron, 17, 3 (1962).
 95. Bernier J.L. Condensation of p-benzoquinone with 4-cyano- and 4-nitroanilines. An extension of the Nenitzescu reaction / J.L. Bernier, J.P. Henichart, C. Vaccher; R. Houssin // The Journal of Organic Chemistry. – 1980. – Volume 45. – Issue 8. – P. 1493-1496.
 96. Греков А.П. Гидразинометрия / А.П. Греков, Г.В. Отрошко. – Киев: Наукова думка, 1981. – 259 с.
 97. Rykova L.A. Kinetics of the elementary stages in the oxidation of phenylhydrazine by quinones / L. A. Rykova, L.A. Kiprianova, I. P. Gragerov / Theoretical and Experimental Chemistry. – 1981. – Volume 17. – Issue 4. – P. 426-429.
 98. Grunanger P. Methoden der organischen Chemie. Quinone (Houben-Weyl). Teil II. Bd VII/3B. - Stuttgart.: Georg Thieme Verl, 1979. – S. 911.
 99. V.K. Tandon, H.K. Maurya, N.N. Mishra, P.K. Shukla, Eur. J. Med.Chem. 2009, 44, 3130.
 100. A. Husain, M. A. Naseer, M. Sarafroz, Acta Pol. Pharm. Drug Res. 2009, 66, 135.
 101. S. Schenone, C. Brullo, O. Bruno, F. Bondavalli, *et al.*, Bioorg. Med. Chem. 2006, 14, 1698.
 102. H. N. Dogan, A. Duran, S. Rollas, G. Sener, *et al.*, Bioorg. Med. Chem. 2002, 10, 2893.

103. M. Kritsanida, A. Mouroutsou, P. Marakos, N. Pouli, S. Papakonstantinou-Garoufalias, *et al.*, *Il Farmaco* 2002, 57, 253.
104. B. S. Holla, K. N. Poojary, B. S. Rao, M. K. Shivananda, *Eur. J. Med. Chem.* 2002, 37, 510.
105. B. Kalluraya, S. Sreenivasa, *Il Farmaco* 1998, 53, 399.
106. Chemical Reaction of 5-Substituted 1,4-Naphthoquinones with Crotonaldehyde-N,N-Dimethylhydrazone and Investigation of Derived Compounds Antimicrobial Activity / [S. Polovkovych, Yu. Dumanska, V. Syngaevsky, Y. Shakh, *et al.*] // *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. – 2016. – Vol. 7. – № 3. – P. 2125-2134.
107. A. Siwek, M. Wujec, I. Wawrzycka-Gorczyca, M. Dobosz, *et al.*, *Heteroatom Chemistry* 2008, 19(4), 337.
108. Russo F., Santagati M. Synthesis of 1,3, 4-thiadiazolo- 3, 2-a .-pyrimidin-5-one and isomeric 7-one derivatives // *J. Heterocyclic Chem.*, -1985. -Vol. 22. -N. 2. -P. 297-299
109. Santagati A., Santagati M., Russo F., Ronsivall G. Condensed heterocyclic containing the pyrimidine nucleus // *J. Heterocyclic Chem.*, -1988. -Vol. 3. -P. 949-953
110. Белицкая Л. Д. Синтез, строение и свойства производных 5-гидрокси-1,4-нафтохинона: автореф. дис. на соискание науч. степени канд. хим. наук: спец. 02.00.03 «Органическая химия» / Л. Д. Белицкая. – Львов, 1984. – 24 с.
111. Слесарчук Л. П. Синтез, строение и свойства некоторых 2,3,5-производных 1,4-нафтохинона: автореф. дис. на соискание науч. степени канд. хим. наук: спец. 02.00.03 «Органическая химия» / Л. П. Слесарчук. – Львов, 1980. – 24 с.
112. Thomson R. H. Studies in the Juglone. Series II. Hydroxy and hydroxyhalogeno Derivatives / R. H. Thomson // *J. Org. Chem.* – 1948. – V.13. – P. 870-878.

113. Thomson R. H. Studies in the Juglone series. I. Some halogen derivatives and their reaction with aniline / R. H. Thomson // *J. Org. Chem.* – 1948. – V.13. – P. 377-383.
114. Thomson R. H. Studies in the Juglone series. III. Addition reactions. / R. H. Thomson // *J. Org. Chem.* – 1951. – V.16. – P. 1082-1089.
115. The Mass Spectrometric Fragmentation of Substituted Naphthoquinones / D. Becher, I. Djerassi, R. E Moore, H. Singh, P. J. Schener // *J. Org. Chem.* – 1966. – V.31, №11 – P. 3650-3660.
116. Дипольные моменты, электронное и геометрическое строение оксинафтохинонов-1,4 / В. А. Гражан, М. Е. Сандигурская, С. К. Лактионова, И. В. Быстрова, С. М. Штапер // *Труды Кишиневского сельскохозяйственного института.* – 1977. - №67. – С. 78-85.
117. Studies of the π - π^* Absorption Bands of p-Quinones and o-Benzoquinone / A. Kubojama, S. Matsuzaki, H. Tscagi, H. Arano // *Bull. Chem. Soc. Japan.* – 1974. – V.47, №2. – P. 1600-1607.
118. Щеглов Н. А. Особенности спектров люминисценции и поглощения спектров α - и β -алкил и арилпроизводных антрахинона в растворах / Н. А. Щиглова, Д. Н. Шигорин, Н. С. Докунихин // *Журн. физ. хим.* – 1965. – Т.39. – С. 3039-3043.
119. Шигорин Д. Н. Водородная связь / Шигорин Д. Н. – М.: Наука, 1964. – 195 с.
120. Reactions of 5-substitud-3,5-dichloronaphthoquinones with Aniline / T. Kasai, J. Suzuki, A. Joshida, S. Tauruoka // *J. Synth. Org. Chem. Japan.* – 1969. – V. 27, № 2. – P. 162-168.
121. Клопман Г. В. Реакционная способность и пути реакций / Клопман Г. В.; под ред. Г. Клопмана. – М.: Мир, 1977. – 174 с.
122. Pearson R. G. Hard and Soft Acids and Bases, HSAB. Part I. Fundamental principles / R. G. Pearson // *J. Chem. Ed.* – 1968. – V. 10, № 10. – P. 643-648.

123. Pearson R. G. Hard and Soft Acids and Bases, HSAB. Part II. Underlying theories / R. G. Pearson // *J. Chem. Ed.* – 1968. – V. 10, № 10. – P. 637-642.
124. Pearson R. G. Application of the Principle of Hard and Soft Acids and Bases of Organic Chemistry / R. G. Pearson, J. Songated // *J. Am. Chem. Soc.* – 1967. – V. 89. – P. 1827-1836.
125. Andrii Lozynskyi, Borys Zimenkovsky, Andriy Karkhut, Svyatoslav Polovkovych, Andrzej K Gzella, Roman Lesyk// Application of the 2(5*H*)furanone motif in the synthesis of new thiopyrano[2,3-*d*]thiazoles via the hetero-Diels–Alder reaction and related tandem processes / *Tetrahedron Letters* Volume 57, Issue 30, 27 July 2016, Pages 3318–3321.
126. R.R. Contreras, P. Fuentealba, M. Galvan, P. Perez, *Chem. Phys. Lett.* 1999, 304, 405.
127. E. Chamorro, P.J. Perez, *Chem. Phys.* 2005, 123 114107.
128. Gaussian 09, Revision B.01, Gaussian, Inc., Wallingford, (2009)
129. Jaguar: A high-performance quantum chemistry software program with strengths in life and materials sciences / [A. Bochevarov, E. Harder, T. Hughes та ін.]. // *International Journal of Quantum Chemistry.* – 2013. – №113. – C. 2110–2142.
130. Zhao Y. The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other function / Y. Zhao, D. Truhlar. // *Theoretical Chemistry Accounts.* – 2008. – №120. – C. 215–241.
131. Becke A. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange / Axel Becke. // *The Journal of Chemical Physics.* – 1993. – №98. – C. 5648–5652.
132. Lee C. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density / C. Lee, W. Yang, R. Parr. // *Physical Review B.* – 1988. – №37. – C. 785–789.

133. Yanai T. A new hybrid exchange–correlation functional using the Coulomb-attenuating method (CAM-B3LYP) / T. Yanai, D. Tew, N. Handy. // *Chemical Physics Letters*. – 2004. – №393. – С. 51–57.
134. Yuriy Shakh, Mykhaylo Slesarchuk, Vadym Syngaevsky. Interaction of 5-Substituted 1,4-Naphthoquinones and Amino Thiotriazoles: Reaction Ways and Regioselectivity / Yuriy Shakh, Mykhaylo Slesarchuk, Vadym Syngaevsky, Khrystyna Bolibruckh, Andriy Karkhut, Svyatoslav Polovkovych, Liliya Shevchuk, Volodymyr Novikov // *Chemistry and Chemical Technology Volume 12, Issue 2, 2018, P. 18-23*
135. Shakh, Y.U., Romanenko, I., Slesarchuk, M.. Synthesis and antimicrobial activity of 1,4-naphthoquinones derivatives with [1,2,4]-triazole-3-thione substitution / Shakh, Y.U., Romanenko, I., Slesarchuk, M., Syngaevsky, V., Kovalchuk, O., Bolibruckh, K., Karkhut, A., Bolibruckh, L., Gubytska, I., Komarovska-Porokhnyavets, O., Polovkovych, S., Novikov, V. // *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences Volume 79, Issue 4, 2017, P. 650-654*
136. Регіоселективність реакції нуклеофільного заміщення між 5-заміщеними 1,4-нафтохінонами та амініотріазолами // Ю.І. Шах, А.І. Кархут, Х.Б. Болібрух, С.В. Половкович / *Вісник Національного університету "Львівська політехніка". Хімія, технологія речовин та їх використання. – 2015 – № 812. – С. 210–217.*
137. Синтез нових конденсованих та анельованих N,S-вмісних похідних 1,4-хінонів / С. Половкович, А. Кархут, Ю. Шах, А. Кудрінецька, Ю. Думанська, О. Ковальчук, Л. Болібрух, С. Коваленко, В. Новіков // *XXIII українська конференція з органічної хімії, 16-20 вересня 2013 року: тези допов. – Чернівці: Чернівецький національний ун-т імені Ю.Федьковича, 2013. – С. Д-58.*
138. Синтез та перетворення продуктів взаємодії 2,3-дихлоро-1,4-нафтохінону та 5,6-дигідрокси-2,3-дихлоро-1,4-нафтохінону з 1,4-S,N-бінуклеофілами /

- Болібрух Х., Кархут А., Ленъ Ю., Винницька Р., Шах Ю., Кудрінецька А., Половкович С., Марінцова Н., Губицька І., Новіков В. // Матеріали III Всеукраїнської науково-практичної конференції «Хімія природних сполук». Тернопіль. 30-31 жовтня 2012 року. – 151-152 с.
139. J. A. Van Allan, R. E. Adel and G. A. Reynolds, *J. Org. Chem.*, 27, 2873 (1962).
140. Smith M.B. *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure* (5th ed.) / M.B. Smith, J. March. – New York: Wiley-Interscience, 2001. – 2083 p.
141. A class of novel Schiff's bases: Synthesis, therapeutic action for chronic pain, anti-inflammation and 3D QSAR analysis / Jose Lopez , Eric A. Mintz, Fu-Liang Hsu, Xiu R. Bu // *Tetrahedron: Asymmetry*. Volume 9, Issue 21, 2008, Pages 3741–3744
142. Синтез нових четвертинних амонієвих солей 2,3-дихлор-1,4-нафто-хінону / Кархут А., Якимів Л., Огурок В., Ленъ Ю., Болібрух Х., Ковальчук О., Курка М., Журахівська Л., Новіков В. // *Вісник НУ «Львівська політехніка» Хімія, технологія речовин та їх використання – 2012.* - № 726. – 131-133 с.
143. Block E. Allium chemistry, structure, synthesis, natural occurrence in onion (allium, сепа), and reactions of 2,3-dimethyl-5,6-dithiabicyclo[2.1.1]hexene S-oxidens / E. Block, M. Thiruvazhi, P. Toscano et al. // *J. Am. Chem. Soc.* – 1996. – Vol. 118. – P. 2790-2798.
144. Reddy B. Chemopreventive effect of S-methylmethane thiosulfonate and sulindac administered together during the promotion/progression stages of colon carcinogenesis / B. Reddy, T. Kawamori, R. Lubet et al. // *Carcinogenesis*. – 1999. – V. 20 (8). – P. 1645-1648.
145. Noboru T. Isolation and structures of hexathiosulfonic acids A and B, novel thiosulfonic acids from the deep-sea urchin *Echinocardium cordatum* / T. Noboru, W. Nasami, S. Kijotake et al. // *Tetrahedron Lett.* – 2001. – Vol. 42. – P. 6557-6560.

146. Iranpoor N. Rapid and highly chemoselective biomimetic oxidation of organosulfur compounds with tetrabutylammonium peroxymonosulfate in the presence of manganese mesotetraphenylporphyrin and imidazole / N. Iranpoor, D. Mohajer, A.-R. Rezaeifard // *Tetrahedron Letters*. – 2004. – V. 45. – P. 3811-3815
147. Oae S. Oxidation of unsymmetrical disulfide and thiol-sulfonic S-esters with peroxy acids. Search for formation of disulfide as an intermediate in the electrophilic S-ester / S. Oae, T. Takata, J. Kim // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* – 1982. – V. 55, № 8. – P. 2484-2494.
148. Лубенець В. І. Тіосульфонати на основі оксифеніл похідних / В. І. Лубенець, Д. Б. Баранович, В. П. Новіков // *Укр. хім. ж.* – 2001. – Т. 67, № 11. – С. 45-48.
149. Oae S. Reaction of organic sulfur compounds with superoxide anion - III. Oxidation of organic sulfur compounds to sulfinic and sulfonic acids / S. Oae, T. Takata, J. Kim // *Tetrahedron* – 1981. – V. 37. – P. 37-44.
150. Oae S. Reaction of organic sulfur compounds with hyperoxide anion (O_2^-). IV. Evidence for formation of peroxy-sulfur intermediates: Oxidation of sulfoxide, phosphines, and olefins with intermediary peroxy-sulfur species / S. Oae, T. Takata, J. Kim // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* – 1981. – V. 54, № 9. – P. 2712-2723.
151. Haefeld W. Thiosulfonatbildung bei der Hydrolyse cyclischer α -carbamoyl-sulfoxide / W. Haefeld, M. Jalili // *Liebigs Ann. Chem.* – 1986. – No 10. – P. 1787-1795.
152. Kawada Y. Correlation of the two torsional degrees of freedom about the bonds connecting the bridgehead carbons to the sulfur atom in bis-(9-triptycyl) sulfide / Y. Kawada, J. Ishikawa, H. Yamazaki et al. // *Tetrahedron Lett.* – 1987. – V. 28, № 4. – P. 445-448.
153. Buckman J. Organic disulfides and related substances XXI. Sulfuryl chloride in the preparation of thiol-sulfonates from disulfides / J. Buckman, M. Ballas, L. Field // *J. Org. Chem.* – 1967. – V. 32, № 5. – P. 1626-1627.

154. Marchan V. Use of dimethyldioxirane for the oxidation of 1,2-dithiolan-3-ones to 1-oxides or 1,1-dioxides. Preparation of 3H-1,2-benzodithiol-3-one 1,1-dioxide (Beaucage sulfurizing reagent) / V. Marchan, M. Gibert, A. Messegueur et al. // *Synthesis*. – 1999. – № 1. – P.43-45.
155. Iranpoor N. Dinitrogen tetroxide impregnated activated charcoal (N_2O_4 /charcoal): selective oxidation of sulfides to sulfoxides and disulfides to thiosulfonates / N. Iranpoor, H. Firouzabadi, A.-R. Pourali // *Letter*. – 2004. – No 2. – P. 347-349.
156. Iranpoor N. Dinitrogen tetroxide impregnated charcoal (N_2O_4 / Charcoal): Selective oxidation of thiols to disulfides or thiosulfonates / N. Iranpoor, H. Firouzabadi, A-R. Pourali // *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*. – 2006. – V. 181. – P. 473-479.
157. Machion P. An electrochemical preparation of methyl methanethiolsulfonate / P. Machion, V. Pardini, H. Viertler // *Synth.Comm.* – 1990. – V. 20, № 3. – P. 365-370.
158. Лубенец В. И. Синтез тиосульфонов – производных хинолина / В. И. Лубенец, Н. Е.Стадницкая, В. П. Новиков // *ЖорХ*. – 2000. – Т. 36, № 6. – С. 883-885.
159. Singh P. Organic disulfides and related substances. 48. Cyclic di- and trisulfides based on 1,4-dithiols¹ / P. Singh, L. Field // *Phosphorus Sulfur*. – 1988. – V. 39. – P. 61-71.
160. Лубенец В.И. Синтез и противомикробная активность эфиров 3,4-дизамещенных бензолтиосульфокислот / В. И. Лубенец, Д. Б. Баранович, А. Б. Лисица [и др.] // *Хим.-фарм.ж.* – 2000. – Т. 34, № 3. – С. 15-18.
161. Баранович Д. Б. Синтез 3,4-дизаміщених S-алкілбензолтіосульфонатів і їх взаємодія з гідроксидом амонію / Д. Б. Баранович, В. І. Лубенець, В. П. Новіков // *Укр. хім. ж.* – 1999. – Т. 65, № 12. – С. 130-136.
162. Chatani Sh. Synthesis of C₂-chiral bifunctionalised spin labels and their application to troponin C / Sh. Chatani, M. Nakamura, H. Akahane et al. // *Chem.*

- Commun. – 2005. – P. 1880-1882.
163. Scholz D. Seue Synthesemetoden, 9. 4-Methylbenzolphthiosulfonsäure-S-alkylester, exzellente α -thiolierungsmittel für cyclische ketone / D. Scholz // Liebigs Ann.Chem. – 1984. – № 2. – P. 259-263.
164. Лубенець В.І. Синтез S-[2-(4-арилсульфоніл)етил]тіосульфонатів та їх гідроліз / В. І. Лубенець, Д. Б. Баранович, М. Є. Яриш та ін. // Укр. хім. ж. – 2001. – Т. 67, № 12. – С. 103-109.
165. Баранович Д. Б. Синтез S-[2-(4-аминобензолсульфонил)этил]тиосульфонов / Д. Б. Баранович, В. И. Лубенець, В. П. Новиков // ЖОХ. – 2001. – Т. 71, Вып. 11. – С. 1932.
166. Goddard-Borger E. D. The synthesis of various 1,6-disulfide-bridged D-hexopyranoses / E. D. Goddard-Borger, R. V. Stick // Aust. J. Chem. – 2005. – Vol. 58. – P. 188-198.
167. Лубенець В.І. Тіосульфонати: синтез і властивості // Укр. хім. журн. – 2003. – Т. 69, № 3. – С. 109-117.
168. Лубенець В. І. Тіосульфонати: синтез і властивості / В. І. Лубенець // Укр. хім. ж. – 2003. – Т. 69, № 8. – С. 114-122.
169. Kice J. Reactivity of nucleophiles toward and the site of nucleophilic attack on phenyl benzenethiosulfinate / J. Kice, A. Chao-Chui // J. Org. Chem. – 1979. – V. 44, № 12. – P. 1918-1923.
170. Яриш М. Е. Физико-химические особенности нуклеофильных превращений тиолсульфонатов в процессах получения и применения их как биоцидных присадок: Дис. канд. хим. наук: 02.00.04 / Яриш Мария Евстахиевна. – Львов, 1986. – 185 с.
171. Kice J. Reaction naphtho-[1,8-cd]-1,2,3-trithiin 1,1,3,3-tetraoxide (naphthalene-1,8-disulfonothioic acid anhydrosulfide) / J. Kice, K. Krowicki // J. Org. Chem. – 1981. – V. 46, № 24. – P. 4894-4898.
172. Boduszek B. Reaction of thiolate, sulfite, and cyanide ions with cyclic aryl

- thiolsulfinates: dibenzo-[ce]-1,2-dithiin end naphtho-[1,8-cd]-1,2-dithiole 1-dioxides / B. Boduszek, J. Kice // *J. Org. Chem.* – 1982. – V. 47, № 17. – P. 3199-3207.
173. Fujiki K. A new preparative method of thiocyanates by the solid state thiosulfonate/cyanide reaction / K. Fujiki, E. Yoshida // *Synth. Commun.* – 1999. – V. 29(19). – P. 3289-3294.
174. Болдырев Б.Г. Исследование в области эфиров тиосульфокислот XXXIII. О взаимодействии эфиров тиосульфокислот с веществами, содержащими активную метиленовую группу / Б. Г. Болдырев, Л. Н. Аристархова, Я. Й. Стояновская, Т. К. Билозор // *ЖОрХ.* – 1984. – Т. 20, № 6. – С. 1276-1283.
175. Mitteilung K. Neue synthesesmethoden, 13. Mitt.: a-Alkylthiolierung von rylalkylketonen / K. Mitteilung, D. Scholz // *Monatsh. Chem.* – 1984. – № 115. – S. 1121-1123.
176. Prasad V. Thiocyanation of alkylanilines. A simple and efficient synthesis of thiosulfonates containing 2-aminobenzothiazole / V. Prasad, A. Panapoulous, R. Rubin // *Tetrahedron Lett.* – 2000. – V. 41. – P. 4065-4068.
177. Болдырев Б. Г. О тиоарилирующих свойствах эфиров тиосульфокислот / Б. Г. Болдырев, Л. Н. Аристархова // *Журн. орг. хим.* – 1975. – Т. 11, № 2. – С. 455-456.
178. Болдырев Б.Г. Исследование в области тиосульфокислот XXXIII. О взаимодействии ариловых эфиров тиосульфокислот с карбанионами / Б. Г. Болдырев, Л. Н. Аристархова, Т. К. Билозор, В. И. Лубенец // *ЖОрХ.* – 1986. – Т. 22, № 10. – С. 2179-2199.
179. Патент 2 573 077 Франція, МКИ С 07 D 235/28; А 61 К 31/47. Nouveaux derives thiosulfonates, leur procede de preparation ainsi que les compositions pharmaceutiques les contenant / Sebille Bernard, Beuzard Yves, Demarne Henri (Франція). – № 8417286; Заявлен. 13.11.84; Опубл. 16.05.86 // *РЖХ.* 90138П.
180. Пат. 46117 Україна. МПК 7 А61К31/4184, 33/06, 47/02, 47/12, 47/30, 47/36.

- Антигельмінтний препарат для тварин “Анвермін” / В.П. Новіков, В.І. Лубенець, П.Є. Андрійчук, О.Ю.Успенський, Ю.Р. Портак, М.В. Косенко–№ 99020831; Заявл. 12.02.1999; Опубл. 15.05.2002. – Бюл. № 5.
181. Petrikovich I. Encapsulation of Rhodanese and Organic Thiosulfonates by Mouse Erythrocytes / I. Petrikovich, L. Pei, W.D. McGuinn, E.P. Cannon // *Toxicological Science*. – 1994. – V.23, №1. – P. 70-75.
182. Стадницька Н.Є. Синтез та біологічна активність S-алкіл(8-хінолін)тіосульфонатів / Н.Є. Стадницька, В. І. Лубенець, В. П. Новіков та ін. // *Фізіологічно активні речовини*. – 2000. – Т. 30, № 2. – С. 27-29.
183. Лубенець В.И. Синтез и противомикробная активность эфиров 3,4-дизамещенных бензолтиосульфокислот / В. И. Лубенець, Д. Б. Баранович, А. Б. Лисица и др. // *Хим.-фарм.ж.* – 2000. – Т. 34, № 3. – С. 15-18.
184. Комаровська О.З. Фунгібактеріальна активність деяких тіосульфоестерів / О. З. Комаровська, Н. Є. Стадницька, Д. Б. Баранович та ін. // *Вісник НУ “Львівська політехніка”*. Хімія, технологія речовин та їх застосування. – 2001. – № 426. – С. 137-140.
185. Лубенець В.І. Хімія і застосування ефірів тіосульфоокислот / В. І. Лубенець, В. П. Новіков, О. В. Лужецька-Швед та ін. // *Вісник ДУ “Львівська політехніка”*. “Хімія, технологія речовин та їх застосування”. – 1997. – № 332. – С. 215-219.
186. Block S. S. Sulfur disinfectants: antimicrobial activity of thiosulfonates / S. S. Block, J. P. Weidner, A. Walsh // *J. Org. Chem.* – 1964. – No 3. – P. 117-121.
187. Толстиков В.В. «Химерные антибиотики» – даунорубицин и его аналоги N-ацелированные брунеомицином (стрептонигрином) / В. В. Толстиков, Н. В. Козлова, И. В. Ярцева, М. Н. Приображенская // *Биоорг. Химия*. – 1989. – Т.15, № 2. – С. 227-280.
188. А.с. №198538 СССР. Способ лечения грибковых заболеваний кожи

- "Эсуланом" / Болдырев Б. Г., Першин Г. М., Милованова С. Н., Пожарская Л. М., Королева М. А., Колмакова Л. Е. (СССР) // Б.И., 1967. – № 14.
189. Болдырев Б.Г. Эсулан – новое средство для лечения эпидермофитии стоп / Б. Г. Болдырев, Л. Е. Колмакова, Г. М.Першин и др. // Хим. фарм. журн. – 1968. – Т. 2, № 4. – С.12-16.
190. Айзенман Б.Е. О противомикробной активности эфиров тиосульфо-кислот производных циклопентана и циклогексана / Б. Е. Айзенман, Т. И. Скоробагатько, Б. Г. Болдырев, Л. Н. Аристархова // В сб.: Физиологически активные вещества. – К.: Наукова думка, 1975. – Вып. 7. – С. 113-115.
191. Болдырев Б.Г. О противомикробной активности алкилэфиров тиосульфо-кислот / Б. Г. Болдырев, В. Т. Дроботько, Б. Е. Айземан, С. И. Зелепуха // ДАН СССР. – 1958. – Т. 121, № 5. – С. 924-927.
192. Водолазская Н.А. О противоопухолевой активности некоторых эфиров тиосульфо-кислот, в том числе – тиоаналогов и гомологов милерана / Н. А. Водолазская, Б. И. Хомченковский, Б. Г. Болдырев, Т. К. Билозор // ДАН СССР. – 1966. – Т. 170, № 5. – С. 1081-1083.
193. Markley L. Aminothiosulfonates / L. Markley, J. Dunbar // J. Org. Chem. – 1972. – V. 37, № 15. – P. 2512-2514.
194. Hayashi S. The antitumour properties of thiosulfonates / S. Hayashi, M. Furukawa, J. Jamamoto, K. Hamamura // Chem. Pharm. Bull. – 1967. – V. 15. – P. 1310-1315.
195. MacDonald J. Improving upon the in vitro biological activity of antithrombotic disulfides / J. MacDonald, M. Marchand, R. Langler // Blood Coagulation & Fibrinolysis. – 2004. – V. 15 (6). – P. 447-450.
196. Petrikovics I. Investigation of new sulfur donors for cyanide antagonism / I. Petrikovics, K. M. Beigel, G. Rockwood, S. I. Baskin // The Toxicologist. – 2007. – V. 96 (1). – P. 72.

197. Capozzi G. Synthesis of disulphides and trisulphides via organosilicon compounds (8) / G. Capozzi, A. Capperucci, A. Degl'Innocenti et al. // *Gazz. Chim. Ital.* – 1990. – № 120. – P. 421-426.
198. Kim S.-R. Association of Quinone-Induced Platelet Anti-Aggregation with Cytotoxicity / S.-R. Kim, J.-Y. Lee, M.-Y. Lee, S.-M. Chung, O.-N. Bae, J.-H. Chung // *Toxicol. Sci.* – 2001. – Volume 62 (1). – P. 176-182.
199. Lien J.-C. Synthesis and antiplatelet, antiinflammatory, and antiallergic activities of 2-substituted 3-chloro-1,4-naphthoquinone derivatives / J.-C. Lien, L.-J. Huang, J.-P. Wang, C.-M. Teng, K.-H. Lee, S.-C. Kuo // *Bioorganic & Medicinal Chemistry.* – 1997. – Volume 5, Issue 12. – P. 2111-2120.
200. MacDonald J.A. Structure–Activity Relationships for Selected Sulfur-Rich Antithrombotic Compounds / J.A. MacDonald, R.F. Langler // *Biochemical and Biophysical Research Communications.* – 2000. – Volume 273. – P. 421–424.
201. Лубенець В.І. Хімія похідних тіосульфокислот: Дис. док. хім. наук: 02.00.03 – Львов. – 2006. – 389 с.
202. Лубенець В.І. Синтез та властивості S-естерів 2,3-діоксо-1,2,3,4-тетрагідроксалин-6-тіосульфокислоти / В.І. Лубенець, С.В. Василюк, О.В. Гой, С.О. Бут, О.М. Чернега, В.П. Новіков // *Журнал органічної та фармацевтичної хімії.* — 2007. — Т. 5, вип. 3(19). — С. 56-63.
203. Lubenets V.I. Synthesis of S-(3-chloro-quinoline-2-yl)esters of aliphatic and aromatic thiosulfonic acids / V.I. Lubenets, S.V. Vasylyuk, V.P. Novikov // *Chemistry of Heterocyclic Compounds.* – 2005. – Vol. 41, № 12. – P. 1547-1548.
204. Lubenets V. Development of new antimicrobial compositions of thiosulfonate structure / V. Lubenets, O. Karpenko, M. Ponomarenko, G. Zahoriy, A. Krychkovska, V. Novikov // *Chemistry and Chemical Technology.* – 2013. – Volume 7. – P.119-124.
205. Ries U.J. Heterocyclic thrombin inhibitors. Part 2: quinoxalinone derivatives as novel, potent antithrombotic agents / U.J. Ries, H.W. Priekpe, N.H. Havel, S.

- Handschuh, G. Mihm, J.M. Stassen, W. Wiene, H. Nar // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2003. – Volume 13 – P. 2297-2302.
206. Synthesis of new thiosulfonate derivatives with quinone and quinoxaline fragments / Bolibrukh Kh., Monka N., Polovkovich S., Lubenets V., Novikov V., Khoumeri O., Terme T., Vanelle P., Solovyov O. // *Chemical Technology.* – 2013. – Vol. 63. – P. 14-20.
207. Synthesis and Anti-Platelet Activity of Thiosulfonate Derivatives Containing a Quinone Moiety / Bolibrukh, K. Polovkovich, S. Khoumeri, O. Halenova, T. Nikolaeva, I. Savchuk, O. Terme, T. Vanelle, P. Lubenets, V. Novikov, V. // *Sci Pharm.* 2015; 83: 221–231.
208. Blotny G. Recent applications of 2,4,6-trichloro-1,3,5-triazine and its derivatives in organic synthesis / G. Blotny // *Tetrahedron.* – Vol. 62. – 2006. – P. 9507–9522.
209. Mur V.I. 2,4,6-Trichloro-1,3,5-triazine (cyanuryl chloride) and its future applications / V.I. Mur // *Russ. Chem. Rev.* – Vol. 33. – 1964. – P. 92–103.
210. Giacomelli G. [1,3,5]-Triazine: A Versatile Heterocycle in Current Applications of Organic Chemistry / G. Giacomelli, A. Porcheddu, L. De Luca // *Current Organic Chemistry.* – 2004. – Vol. 8. – P. 1497-1519.
211. Bhat H.R. Synthesis, Docking, In Vitro and In Vivo Antimalarial Activity of Hybrid 4-aminoquinoline–1,3,5-triazine Derivatives Against Wild and Mutant Malaria Parasites / H.R. Bhat, U.P. Singh, P. Gahtori, S.K. Ghosh, K. Gogoi, A. Prakash, R.K. Singh // *Chemical Biology & Drug Design.* – Vol. 86, Issue 3. – 2015. – P. 265–271.
212. Singla P. Triazine as a promising scaffold for its versatile biological behavior / P. Singla, V. Luxami, K. Paul // *Eur. J. Med. Chem.* – Vol. 102. – 2015. – P. 39-57.
213. Busto N. Anticancer Activity and DNA Binding of a Bifunctional Ru(II) Arene Aqua-Complex with the 2,4-Diamino-6-(2-pyridyl)-1,3,5-triazine Ligand / N. Busto, J. Valladolid, M.M. Alonso, H.J. Lozano, F.A. Jalón, B.R. Manzano, A.M.

- Rodríguez, M.C. Carrión, T. Biver, J.M. Leal, G. Espino, B. García // *Inorg. Chem.* – Vol. 52 – 2013. – P. 9962-9974.
214. Arya K. Synthesis and cytotoxic activity of trisubstituted-1,3,5-triazines / K. Arya, A. Dandia // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – Vol. 17. – 2007. – P. 3298-3304.
215. Rewcastle G.W. Synthesis and Biological Evaluation of Novel Analogues of the Pan Class I Phosphatidylinositol 3-Kinase (PI3K) Inhibitor 2-(Difluoromethyl)-1-[4,6-di(4-morpholinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]-1H-benzimidazole (ZSTK474) / G.W. Rewcastle, S.A. Gamage, J.U. Flanagan, R. Frederick, W.A. Denny, B.C. Baguley, P. Kestell, R. Singh, J.D. Kendall, E.S. Marshall, C.L. Lill, W.-J. Lee, S. Kolekar, C.M. Buchanan, S.M.F. Jamieson, P.R. Shepherd // *J. Med. Chem.* – Vol. 54. – 2011. – P. 7105-7126.
216. Келарев В.И. Синтез и свойства производных сим-триазина / Келарев В.И., Маалова О.В., Вишнякова Т.П. // *Химия гетероциклических соединений.* – 1984. - №2. – С.1678-1682.
217. Келарев В.И. Синтез и свойства производных сим-триазина. / Келарев В.И., Лужин А.Ф. // *Химия гетероциклических соединений.* – 1985. - №11. – С.1557-1561.
218. Келарев В.И. Синтез и свойства производных сим-триазина. В.И.Келарев, Р.А.Караханова, А.Ф.Лужин [и др.] // *Химия гетероциклических соединений.* – 1987. - №10 – С.1392-1397.
219. Келарев В.И. Синтез и свойства производных сим-триазина. / В.И. Келарев, В.Н.Кошелев, Н.В.Белов // *Химия гетероциклических соединений.* – 1994. - №2. – С.240-243.
220. Синтез та хімічні перетворення сульфанілгідразинів на основі 1,3,5-триазину / М. Слесарчук, А. Кархут, Х. Болібрух, А. Кудриницька, В. Сингаєвський, С. Половкович // *Вісник Національного університету "Львівська політехніка". Хімія, технологія речовин та їх застосування.* – 2016. – № 841– С. 233–240.

221. Decken, A.; Mailman, A.; Mattar, S. M.; Passmore, J.; Chem. Commun. (Cambridge, U. K.) 2005, 2366.
222. Kobayashi, K.; Shimizu, H.; Sasaki, A.; Suginome, H. New one-step synthesis of 2,3-dihydro-naphtho[2,3-b]furan-4,9-diones by regioselective [3+2] photoaddition of 2-hydroxy-1,4-naphthoquinones with various alkenes and its application to a two-step synthesis of maturinone. J. Org. Chem. 1991, 56, 3204-3206.
223. Kobayashi, K.; Shimizu, H.; Sasaki, A.; Suginome, H. Photoinduced molecular transformations. Part 140. New one-step general synthesis of naphtho[2,3-b]furan-4,9-diones and their 2,3-dihydro derivatives by the regioselective [3+2] photoaddition of 2-hydroxy-1,4-naphthoquinones with various alkynes and alkenes: Application of the photoaddition to a two-step synthesis of maturinone. J. Org. Chem. 1993, 58, 4614-4618.
224. L. W. Butz and A. W. Rytinn, Org. Revisions. 1949, 5, 136
225. W. Davies, Q. N. Porter and J. R. Wilnishurst, J. Chem. SOC. 1957, 3366
226. J. A. Van Allan, R. E. Adel and G. A. Reynolds J. Org. Chem. 1962, 27, 2873.
227. K. Thomas Finley. The chemistry of the quinonoid compounds. - John Wiley & Sons Ltd. 1974. 1274 p.
228. Akatsuka, M.; Yoshinaga, S., Yakugaku Zasshi, Chem. Abstr. 1970, 72, 100625
229. Bosshard, H. Über die Anlagerung von Thioäthern an Chinone und Chinon-imine in stark sauren Medien. Helvetica Chimica Acta 55.1,1972: 32-37.
230. P. G. Jones, Chem. Commun.1966, 894
231. W.C. Howell, M. Ktenas and J.M. MacDonald, Reaction of duroquinone with diazomethane: Formation of tricyclo[5,1,0,03,5]octane derivatives, *Tetrahedron Letters*, 19646 5, 26, 1719.
232. Chapter 17, K. Thomas Finley, The addition and substitution chemistry of quinones//Quinonoid Compounds. 1974, Vol. 2
233. R. A. Arbuzov, N. N. Zobova and R. N. Babasina. Izu. Akad. Nauk SSSR, Scr. Khimi. (Etig. Tratisl.), 1968, 9, 2029

234. G. A. Conway, L.F. LoeRler and I. H. Hall, *J. Med. Chem.*, 26, 876 (1983).
235. S. Shiraishi, B. S. Holla and K. Imamura, *Bull. Chem. SOC. Jpn*, 1983, 56, 3457
236. *The chemistry of the quinonoid compounds. Vol. II. -Edited by Saul Patai. - John Wiley & Sons Ltd. 1988. 1711 p.*
237. P. Gilgen, B. Jackson, H. J. Hansen, H. Heimgarten and H. Schmid, *Helv. Chim. Acta*, 57,2634 (1974).
238. Kobayashi, K.; Kanno, Y.; Suginome, H. Photoinduced molecular transformations. Part 141. New one-step general synthesis of benzofuran-4,7-diones by the regioselective (3+2) photo-addition of 2-hydroxy-1,4-benzoquinones with various alkenes. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1993, 1449-1452.
239. Asche, C. Ph.D. Dissertation, Heinrich-Heine-Universitaet Duesseldorf, Germany, 2002. 3. Asche, C.; Frank, W.; Albert, A.; Kucklaender.
240. Buff H. Reaction of N-Methyl-hydrazones as Azaenamines with Quinones / H. Buff, U. Kuckländer // *Tetrahedron*. – 2000. – Volume 56. – P. 5137-5145.
241. Valderrama J.A. Studies on Quinones. Part 32. Regioselective Synthesis of Benz[b]phenantridines Related to Phenantroviridone / J.A. Valderrama, M.F. Gonzalez, C. Valderrama // *Tetrahedron*. – 1999. – Volume 55. – P. 6039-6050.
242. Hassan AA, Mohamed NK, Ibrahim YR, Sadek KU, Mourad AF. Chemical Interactions between 1, 2, 4-Triazole-3-thiols and π -Acceptors. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*. 1993 Sep;66(9):2612-6.
243. Diederich F. Metal-catalyzed cross-coupling reactions / F. Diederich, P.J. Stang – Weinheim: Wiley-VCH, 1998. – 517 p.
244. Carey J.S. Analysis of the reactions used for the preparation of drug candidate molecules / J.S. Carey, D. Laffan, C. Thomson, M.T. Williams // *Org. Biomol. Chem.* – 2006. – Volume 4. – P. 2337-2347.
245. King A.O. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions in the Synthesis of Pharmaceuticals / A.O. King, N. Yasuda // *Top. Organomet. Chem.* – 2004. – Volume 6. – P. 205-245.

246. Chemler S.R. The B-Alkyl Suzuki–Miyaura Cross-Coupling Reaction: Development, Mechanistic Study, and Applications in Natural Product Synthesis / S.R. Chemler, D. Trauner, S.J. Danishefsky // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2001. – Volume 40(24). – P. 4544–4568.
247. Miyaura N. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organoboron Compounds / N. Miyaura, A. Suzuki // *Chem. Rev.* – 1995. – Volume 95. – P. 2457–2483.
248. Suzuki A. Recent advances in the cross-coupling reactions of organoboron derivatives with organic electrophiles / A. Suzuki // *J. Organomet. Chem.* – 1999. – Volume 576. – P. 147–168.
249. Hassan Z. Synthesis of tetraaryl-p-benzoquinones and 2,3-diaryl-1,4-naphthoquinones via Suzuki–Miyaura cross-coupling reactions / Z. Hassan, I. Ullah, I. Ali, R. Ahmad Khera, I. Knepper, A. Ali, T. Patonay, A. Villinger, P. Langer // *Tetrahedron.* – 2013. – Volume 69. – Issue 2. – P. 460–469.
250. Khoumeri O. Original synthesis of 2-substituted-4,11-dimethoxy-1-(phenylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-naphtho[2,3-f]indole-5,10-diones using TDAE and Cu-catalyzed reaction strategy / O. Khoumeri, G. Giuglio-Tonolo, M. D. Crozet, T. Terme, P. Vanelle // *Tetrahedron.* – 2011. – Volume 67. – Issue 34. – P. 6173–6180
251. Wolfe J.P. Intramolecular palladium-catalyzed aryl amination and aryl amidation / J.P. Wolfe, R.A. Rennels, S.L. Buchwald // *Tetrahedron.* – 1996. – Volume 52. – P. 7525–7546.
252. Hartwig J.F. Transition Metal Catalyzed Synthesis of Arylamines and Aryl Ethers from Aryl Halides and Triflates: Scope and Mechanism / J.F. Hartwig // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 1998. – Volume 37. – P. 2046–2067.
253. Wolfe J.P. Rational Development of Practical Catalysts for Aromatic Carbon–Nitrogen Bond Formation / J.P. Wolfe, S. Wagaw, J.F. Marcoux, S.L. Buchwald // *Acc. Chem. Res.* – 1998. – Volume 31. – P. 805–818.

254. Yang B.H. Palladium-catalyzed amination of aryl halides and sulfonates / B.H. Yang, S.L. Buchwald // *J. Organomet. Chem.* – 1999. – Volume 576. – P. 125-146.
255. Muci A.R. Practical Palladium Catalysts for C-N and C-O Bond Formation / A.R. Muci, S.L. Buchwald // *Top. Curr. Chem.* – 2002. – Volume 219. – P. 131-209.
256. Hartwig, J.F. Carbon-Heteroatom Bond-Forming Reductive Eliminations of Amines, Ethers, and Sulfides / J.F. Hartwig // *Acc. Chem. Res.* – 1998. – Volume 31. – P. 852-860.
257. Hartwig J.F. Approaches to catalyst discovery. New carbon-heteroatom and carbon-carbon bond formation / J.F. Hartwig // *Pure Appl. Chem.* – 1999. – Volume 71. – P. 1417-1423.
258. Kosugi M. Palladium-Catalyzed Aromatic Amination Of Aryl Bromides With N,N-Di-Ethylamino-Tributyltin / M. Kosugi, M. Kameyama, T. Migita // *Chem. Lett.* – 1983. – P. 927-928.
259. Kitawaki T. One-step construction of carbazoles by way of the palladium-catalyzed double N-arylation reaction and its application to the total synthesis of murrastifoline-A / T. Kitawaki, Y. Hayashi, A. Ueno, N. Chida // *Tetrahedron.* – 2006. – Volume 62(29). – P. 6792-6801.
260. Nozaki K. The Double N-Arylation of Primary Amines: Toward Multisubstituted Carbazoles with Unique Optical Properties / K. Nozaki, K. Takahashi, K. Nakano, T. Hiyama, H.-Z. Tang, M. Fujiki, S. Yamaguchi, K. Tamao // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2003. – Volume 42(18). – P. 2051-2053.
261. Zhou Y. Highly Efficient Ligands for the Palladium-Assisted Double N-Arylation of Primary Amines for One-Sep Construction of Carbazoles / Y. Zhou, J.G. Verkade // *Adv. Synth. Catal.* – 2010. – Volume 352(4). – P. 616-620.
262. Best W.M. Palladium-Catalysed Cross Coupling of Arylboronic Acids with 2-Chloro-1,4-naphthoquinones: the Synthesis of 2-Aryl- and 2,3-Bisaryl-1,4-naphthoquinones / W.M. Best, C.G. Sims, M. Winslade // *Aust. J. Chem.* – 2001. – Volume 54. – P. 401-404.

263. Molina T.M. Arylation of Benzo-Fused 1,4-Quinones by the Addition of Boronic Acids under Dicationic Pd(II)-Catalysis / T.M. Molina, C. Navarro, A. Moreno, A.G. Csaky // *Org. Lett.* – 2009. – Volume 11. – P. 4938-4941.
264. Bolibrukh, K. Khoumeri, O. Polovkovich, S. . Novel Synthesis of 5-Substituted 5H-Benzo[b]carbazole-6,11-diones via Double Buchwald—Hartwig Reaction / Bolibrukh, K. Khoumeri, O. Polovkovich, S. Novikov, V. Terme, T. Vanelle, P. // *Synlett* 10/2014; 25(19):2765-2768.
265. Guirado A. Reactions of 5,8-dichloro-2,3-dicyanoquinoxaline with amines and hydrazines. A new and efficient synthetic approach to 3-amino-5,8-dichloroflavazoles / A. Guirado, J.I. Lopez Sanchez, D. Bautista // *Tetrahedron.* – 2011. – Volume 67. – P. 4123-4129.
266. Ivanchikova I.D. Reactions of methyl 1-acetylenyl-9,10-anthraquinone-2-carboxylates with hydrazine / I.D. Ivanchikova, R.N. Myasnikova, M.S. Shvartsberg // *Russian Chemical Bulletin.* – 1998. – Vol. 47, No. 10. – P. 1975-1979.
267. Gouda M.A. Synthesis and antimicrobial of new anthraquinone derivatives incorporating pyrazole moiety / M.A. Gouda, M.A. Berghot, A.I. Shoeib, A.M. Khalil // *European Journal of Medicinal Chemistry.* – 2010. – Volume 45. – P. 1843–1848.
268. Zhang J. A Variation of the Fischer Indolization Involving Condensation of Quinone Monoketals and Aliphatic Hydrazines / J. Zhang, Z. Yin, P. Leonard, J. Wu, K. Sioson, C. Liu, R. Lapo, S. Zheng // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2013. - Volume 52. – P. 1753–1757.
269. Y. Ju Microwave-assisted cyclocondensation of hydrazine derivatives with alkyl dihalides or ditosylates in aqueous media: syntheses of pyrazole, pyrazolidine and phthalazine derivatives / Y. Ju, R.S. Varma // *Tetrahedron Letters.* – 2005. – Volume 46, Issue 36. – P. 6011-6014.
270. Ju Y. Aqueous N-Heterocyclization of Primary Amines and Hydrazines with Dihalides: Microwave-Assisted Syntheses of N-Azacycloalkanes, Isoindole,

- Pyrazole, Pyrazolidine, and Phthalazine Derivatives / Y. Ju, R.S. Varma // *J. Org. Chem.* – 2006. – Volume 71 (1). – P. 135–141.
271. Synthesis and conformational analysis of [3-(6-chloropyridazin-3-yl)-3,4-dihydropyridazino[4,5-b]quinoxalin-2(1-yl)](phenyl)methanone / A.I. Karkhut, K.B. Bolibruxh, S.V. Polovkovych, O. Khoumeri, O.S. Solovyov, T. Terme, P. Vanelle, V.P. Novikov // *Химия гетероциклических соединений.* - 2014. - № 3. - С. 453-458..
272. Synthesis and transformation of new heterocyclic hydrazones based on 1,4-naphthoquinone / Kh.Bolibruxh, A.Karkhut, S.Polovkovych, V.Novikov // *Збірник тез доповідей 14thJCF-Fruehjahrssymposium, –18th-21stMarch 2012, - Rostock, Germany– P.66.*
273. Синтез нових тетрагідронафто[2,3-*g*]фталазин-6,11-діонів і тетрагідропіридазино[4,5-*b*]хіноксалінів / Болібрух Х., Кумері О., Половкович С., Терм Т., Ванель П., Новіков В. // *Збірник тез доповідей XXIII української конференції з органічної хімії, – 16-20 вересня 2013 року, – Чернівці, – С. Д-61.*
274. Toya T. Cyclic Dibenzoylhydrazines Reproducing the Conformation of Ecdysone Agonists, RH-5849 / T. Toya, K. Yamaguchi, Y. Endo // *Bioorg. Med. Chem.* – 2002. – Volume 10. – P. 953-961.
275. M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J.

- Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, D. J. Fox, *Gaussian 09, Revision B.01*, Gaussian, Inc., Wallingford, 2009.
276. Weinhold F. The Natural Bond Orbital Lewis Structure Concept for Molecules, Radicals, and Radical Ions / F. Weinhold, J.E. Carpenter // New York: Plenum, The Structure of Small Molecules and Ions, 1988. – P. 227-236.
277. Liakos D.G. Improved correlation energy extrapolation schemes based on local pair natural orbital methods / D.G. Liakos, F. Neese // The Journal of Physical Chemistry A. – 2012. – Volume 116, Issue 19. – P. 4801-4816.
278. Tomasi J. Quantum Mechanical Continuum Solvation Models / J. Tomasi, B. Mennucci, R. Cammi // Chem. Rev. – 2005.– Volume 105. – P. 2999-3094.
279. Neese F. The ORCA program system / F. Neese // Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science, 2012. – Volume 2, Issue 1. P. 73–78.
280. Robert B. Grossman. The art of writing reasonable organic reaction mechanisms/ Robert B. Grossman // Publication: New York : Springer, 2002.- №.16.- C.355.
281. Nicolaou K. C. Molecules that Changed the World / K. C. Nicolaou, T. Montagnon // Wiley-VCH: Weinheim, 2008.- 485c.
282. I. Fleming, Pericyclic Reaction, Oxford University Press, Oxford, 1999.
283. 2. W. Carruthers, Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis, Pergamon, Oxford, 1990.
284. 3. S. Kobayashi, K. A. Jorgensen, Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis, Wiley, New York, 2001.
285. 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry, A. Padwa (Ed.), Wiley, New York, 1984.
286. A. Padwa, W. H. Pearson, Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles and Natural Products, Wiley, New York, 2002.

287. Sharma G. A DFT and CASSCF Study of Photocycloaddition Reactions of Biradicals from 6-Amino-2-(3-thienoyl)-1, 4-benzoquinone / G. Sharma, I. Abraham, R. T. Pardasani, P. V. Bharatam, T. Mukherjee, // *Bulletin of the Chemical Society of Japan*.- 2009.- №.82.- C.1477-1484.
288. Engler T. A. Stereoselective 3+ 2 and stereospecific 2+ 2 cycloaddition reactions of alkenes and quinones / T. A. Engler, K. D. Combrink, J. E. Ray // *Journal of the American Chemical Society*.- 1988.- №. 110.- C.7931-7933.
289. Engler T. A. Formal 2+ 2 and 3+ 2 cycloaddition reactions of 2H-chromenes with 2-alkoxy-1, 4-benzoquinones: regioselective synthesis of substituted pterocarpanes / T. A. Engler, J. P. Reddy, K. D. Combrink, D. Vander Velde // *The Journal of Organic Chemistry*.- 1990.- №. 55.- C.1248-1254.
290. Fukuzumi Shunichi. Metal ion-catalyzed cycloaddition vs hydride transfer reactions of NADH analogues with p-benzoquinones / Fukuzumi Shunichi, Fujii Yoshinori, Suenobu Tomoyoshi // *Journal of the American Chemical Society*.- 2001.- №.123.- C.10191-10199.
291. Decken A. Evolution of the pseudo-1, 3-dipolar cycloaddition chemistry of SNSMF 6 (M= As, Sb) leading to 2, 5-dihydroxybenzo-1, 3, 2-dithiazolylium and 2, 7-dicarbonylnaphtha-1, 3, 2-dithiazolylium salts and their corresponding radicals / A. Decken, A. Mailman, S. M. Mattar, J. Passmore // *Chemical communications*.- 2005.- № 18.- C.2366-2368.
292. Kobayashi K. New one-step synthesis of 2,3-dihydro- naphtho[2,3-b]furan-4,9-diones by regioselective [3+2] photoaddition of 2-hydroxy-1,4- naphthoquinones with various alkenes and its application to a two-step synthesis of maturinone / K. Kobayashi, H. Shimizu, A. Sasaki, H. Suginome // *J. Org. Chem*.- 1991. - № 56.- C.3204-3206.
293. Kobayashi K. Photoinduced molecular transformations. Part 140. New one-step general synthesis of naphtho[2,3-b]furan-4,9-diones and their 2,3-dihydro derivatives by the regioselective [3+2] photoaddition of 2-hydroxy-1,4-

- naphthoquinones with various alkynes and alkenes: Application of the photoaddition to a two-step synthesis of maturinone / K. Kobayashi, H. Shimizu, A. Sasaki, H. Suginome // *J. Org. Chem.*- 1993. - № 58.- C.4614-4618.
294. Kobayashi K. Photoinduced molecular transformations. Part 141. New one-step general synthesis of benzofuran-4,7-diones by the regioselective (3+2) photoaddition of 2-hydroxy-1,4-benzoquinones with various alkenes / K. Kobayashi, Y. Kanno, H. Suginome // *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*- 1993. - № 1.- C.1449-1452.
295. Kuckländer U. Eine neue Synthese von 7, 8, 9, 10-Tetrahydrocyclohept [b] indol-6 (5H)-onen / U. Kuckländer, H. Töberich // *Chemische Berichte.*- 1981.- №.114, № 6.- C.2238-2244.
296. Schenck L. W. 1,4,9,10-Anthradiquinone as precursor for antitumor compounds / L. W. Schenck, K. Kuna, W. Frank, A. Albert, C. Asche, U. Kucklaender // *Bioorganic & medicinal chemistry.*- 2006.- №.14.- C.3599-3614.
297. Kuckländer U. Zur Umsetzung von 2-(Aminomethylen) cyclohexanon-Derivaten mit Dichlorchinonen. / U. Kuckländer, H. Töberich // *Chemische Berichte.*- 1983.- №.116.- C.152-158.
298. Lothar Werner Schenck. 1,4,9,10-Anthradiquinone as precursor for antitumor compounds / Krystina Kuna, Walter Frank, Antje Albert, Christian Asche and Uwe Kucklaender // *Bioorganic & Medicinal Chemistry.*- 2000. - № 14. P.3599-3614
299. Saul Patai. The chemistry of the quinonoid compounds / Saul Patai. // John Wiley &L Sons Ltd.- 1988.- P. 1711.
300. Parker K. A. Cycloadditions of non-stabilized azomethine ylides and quinones synthesis of the Reniera isoindole / K. A. Parker, C I. D.ohen, A. Padwa, W. Dent // *Tetrahedron letters.*- 1984.- №.25.- C.4917-4920.
301. Winkler J. D. Synthesis of Cyclic Hemiketals and Spiroketal from Dioxanorbornanes / J. D. Winkler, P. J. Mikochik // *Organic letters.*- 2004.- №.6.- C.3735-3737.

302. Huisgen R. Diphenyl-nitrilimin und seine 1,3-dipolaren additionen an alkene und alkine / R. Huisgen, M. Seidel, G. Wallbillich, H. Knupfer // *Tetrahedron*.- 1962.- №.17.- C.3-29.
303. Conway G. A. Synthesis and antitumor evaluation of selected 5, 6-disubstituted 1 (2) H-indazole-4, 7-diones / G. A. Conway, L. J. Loeffler, I. H. Hall // *Journal of medicinal chemistry*.- 1983.- №.26, № 6.- C.876-884.
304. Shiraishi S. The reaction of nitrile oxides with alkyl-and alkyl-halo-substituted p-benzoquinones / S. Shiraishi, B. S. Holla, K. Imamura // *Bulletin of the Chemical Society of Japan*.- 1983.- №.56.- C.3457-3463.
305. Saul Patai. The chemistry of the quinonoid compounds / Saul Patai. // John Wiley &L Sons Ltd.- 1988.- P. 1711.
306. Uchida T. 1,3-Dipolar cycloadditions of anhydro-5-hydroxyoxazolium hydroxide generated from 2-piperidinecarboxylic acid. Isolation of the primary adduct and synthesis of tetrahydroindolizines / T. Uchida, S. Tsubokawa, K. Harihara, K. Matsumoto // *Journal of Heterocyclic Chemistry*.- 1978.- №.15.- C.1303-1307.
307. Myers J. A. Synthesis of 2H-isoindole-4, 7-diones by 1,3-dipolar addition of oxazolium 5-oxides to 1, 4-quinones / J. A. Myers, L. D. Moore Jr, W. L. Whitter, S. L. Council, R. M. Waldo, J. L. Lanier, B. U. Omoji // *The Journal of Organic Chemistry*.- 1980.- №.45.- C.1202-1206.
308. Gotthardt H. Cycloadditionen mesoionischer 1,3-Dithiolone an cyclische Olefin-Abkömmlinge / H. Gotthardt, C. M. Weissshuhn, B. Christl // *Chemische Berichte*.- 1978.- №.111.- C.3037-3047.
309. Fieser L. F. The addition of diazomethane and some of its derivatives to alpha-naphthoquinone / L. F. Fieser, M. A. Peters // *Journal of the American Chemical Society*.- 1931.- №.53- C.4080-4093.
310. Saul Patai. The chemistry of the quinonoid compounds / Saul Patai // John Wiley &L Sons Ltd.- 1974. -1274c.

311. Fieser L. F. The Action of Diazomethane Derivatives and of Azides on Alpha and Beta Naphthoquinones / L. F. Fieser, J. L. Hartwell // Journal of the American Chemical Society.- 1935.- №.57.- C.1479-1482.
312. Thomson R. H. Quinones. Part 9. Side-chain alkylthiolation of methyl-1, 4-naphthoquinones. / R. H. Thomson, R. D. Worthington // Journal of the Chemical Society.- 1980. - C.282-288.
313. Parker K. A. Cycloadditions of non-stabilized azomethine ylides and quinones synthesis of the Reniera isoindole / K. A. Parker, I. D.Cohen, A. Padwa, W. Dent // Tetrahedron letters.- 1984.- №.25.- C.4917-4920.
314. Shingaki T. Reaction of 9-Diazofluorene with 2, 3-Dichloro-5, 6-dicyano-p-benzoquinone: The Structure and the Behaviors of the Resulting Product / T. Shingaki, H. Kuma, Y. Kushi, T. Nagai // Bulletin of the Chemical Society of Japan.- 1989.- №.62.- C.444-450.
315. Ghera E. Novel cyclization of bis-(bromoacetyl) heteroaromatic compounds. Synthesis of heterocyclic quinones. / E. Ghera, Y. Gaoni, D. H. Perry // Journal of the Chemical Society, Chemical Communications.- 1974. - № 24.- C.1034-1035.
316. Novel porphyrin-quinone architectures via 1,3-dipolar cycloaddition reactions / S. Zhao, M. G. Neves, A. C. Tomé та ін.. // Tetrahedron letters.– 2005. – V.46. – C. 5487–5490.
317. Carruthers W. Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis / W. Carruthers // Pergamon Pres: Oxford, PP. – 1990. – 373 p.;
318. Fringuelli F. The Diels–Alder Reaction / F. Fringuelli, A. Taticchi // J. Wiley & Sons: Chichester, UK. – 1990. – 358 p.;
319. Corey E. Catalytic enantioselective Diels-Alder reactions: methods, mechanistic fundamentals, pathways, and applications / E. Corey // Angew. Chem. Int. Ed. – 2002. – 41. – p. 1650–1667..
320. Ryu D. H. Enantioselective and structure-selective Diels-Alder reactions of unsymmetrical quinones catalyzed by a chiral oxazaborolidinium cation. Predictive

- selection rules / D. H. Ryu, G. Zhou, E. J. Corey // *Journal of the American Chemical Society*.- 2004.- №.126.- С.4800-4802.
321. Corey E. E. Enantioselective catalysis based on cationic oxazaborolidines / E. E. Corey // *Angewandte Chemie International Edition*.- 2009.- №.48.- С.2100-2117.
322. Noland W. E. Synthesis of angular quinoid heterocycles from 2-(2-nitrovinyl)-1, 4-benzoquinone / W. E. Noland, B. L. Kedrowski // *The Journal of Organic Chemistry*.- 1999.- №.6.- С.596-603.
323. Kang, J. Self-assembled molecular capsule catalyzes a Diels-Alder reaction / J. Kang, J. Santamaría, G. Hilmersson, J. Rebek // *Journal of the American Chemical Society*.- 1998.- №.12.- С.7389-7390.
324. Думанська Ю. А. Синтез, хімічні та біологічні властивості конденсованих гетероциклічних похідних хінонів : дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук : 02.00.03 - органічна хімія / Юлія Андріївна Думанська ; Міністерство освіти і науки України, Національний університет "Львівська політехніка". – Львів, 2017. – 206 с. – Бібліографія: с. 146–161 (138 назв).
325. Pirrung M. C. Dipolar cycloaddition of rhodium-generated carbonyl ylides with p-quinones / M. C. Pirrung, K. P. Kaliappan // *Organic letters*.- 2000.- №.2.- С.353-355.
326. U.S. Pat. 3,030,381 (1962); *Chem. Abstr.*, 57, 13076 (1962); Cf. K. Fickentscher. *Arch. Pharm.* 302, 25.5 (1969).
327. Pirrung M. C. Dipolar cycloaddition of rhodium-generated carbonyl ylides with p-quinones / M. C. Pirrung, K. P. Kaliappan // *Organic letters*.- 2000.- №.2.- С.353-355.
328. Muthusamy S. Anomalous reaction of Rh² (OAc)₄-generated transient carbonyl ylides: Chemoselective synthesis of epoxy-bridged tetrahydropyranone, oxepanone, oxocinone, and oxoninone ring systems / S. Muthusamy, J. Krishnamurthi, S. A. Babu, E Suresh // *The Journal of organic chemistry*.- 2007.- №.72.- С.1252-1262.

329. Pirrung M. C. Modular, parallel synthesis of an illudinoid combinatorial library / M. C. Pirrung, H. Liu // *Organic letters*.- 2003.- №.5.- C.1983-1985
330. Jacobs J. First straightforward synthesis of 2, 4-disubstituted benz [g] isoquinoline-3, 5, 10 (2H)-triones, 1, 2, 3, 5-substituted naphtho [3, 2, 1-de] isoquinoline-4, 7-diones, and 6-substituted benzo [h] pyrido [3, 4, 5-kl]-1, 2, 3, 4-tetrahydroacridine-5, 8-diones / J. Jacobs, B. Kesteleyn, N. De Kimpe // *Tetrahedron*.- 2008.- №.64.- C.7545-7554.
331. Saul Patai. The chemistry of the quinonoid compounds / Saul Patai // John Wiley &L Sons Ltd.- 1974. –1274c.
332. Novel porphyrin-quinone architectures via 1,3-dipolar cycloaddition reactions / S. Zhao, M. G. Neves, A. C. Tomé та ін.. // *Tetrahedron letters*.– 2005. – V.46. – C. 5487–5490.
333. Valderrama J.A. Studies on Quinones. Part 32. Regioselective Synthesis of Benz[b]phenantridines Related to Phenantroviridone / J.A. Valderrama, M.F. Gonzalez, C. Valderrama // *Tetrahedron*. – 1999. – Volume 55. – P. 6039-6050.
334. Bouaziz Z. Additions of Crotonaldehyde N,N-Dimethylhydrazone to p-Quinones under Ultrasonic and Thermal Conditions / Z. Bouaziz, P. Nebois, H. Fillion, J.-L. Luche, G. Jenner // *Tetrahedron*. – 1995. – Volume 51. – No. 14. – P. 4057-4064.
335. Woodward R. B. The Total Synthesis of Steroids / R. B. Woodward, F. Sondheimer, D. Taub, K. Heusler, W. M. McLamore // *J. Am. Chem. Soc.*- 1951.- № 73.- C.2403.
336. Nicolaou K. C. Cascade Reactions in Total Synthesis / K. C. Nicolaou, David J. Edmonds, Paul G. Bulger // *Angewandte Chemie International Edition*.- 2002.- №.41.- C.1668-1698.
337. Nicolaou K. C. Asymmetric Diels-Alder Reactions / K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, T. Montagnon, G. Vassilikogiannakis // *Angew. Chem. Int. Ed.*- 2002.- № 41.- C.1668-1698.
338. Woodward R. B. The total synthesis of reserpine / R. B. Woodward, F. E. Bader, H. Bickel, A. J. Frey, R. W. Kierstead // *Tetrahedron*.- 1958.- №.2.-P.1-57.

339. Valderrama J. A. Studies on quinones. Part 41: Synthesis and cytotoxicity of isoquinoline-containing polycyclic quinones / J. A. Valderrama, M. F. González, D. Pessoa-Mahana, R. A. Tapia, H. Fillion, F. Pautet, J. A. Rodríguez, C. Theoduloz, G. Schmeda-Hirschmann // *Bioorg. Med.Chem.*- 2006, № 14.- C.5003-5011.
340. Conover L. H. Terramycin.1 IX. The Synthesis of Indanone Degradation Products of Terramycin2 / L. H. Conover // *J. Am. Chem. Soc.*- 1953.- №.75.- C.4017-4020.
341. William V. Dower. The Thermal Conversion of 1, 5, 9-Triynes into Arenes: [2+2+2]-Cycloadditions or Sigmatropic Rearrangements / William V. Dower and Prof. Dr. K. Peter C. Vollhardt // *Angewandte Chemie International Edition in English*, September 1982,- №.21.- C.685-686.
342. Allen C. F. H. 2,3-Dimethylantraquinone /C. F. H. Allen and Alan Bell. // *Organic Syntheses Com.*-1955.-№.3.-C.310
343. Shriner R. L. 2,3-Dimethylantraquinone /R. L. Shriner and John C. Robinson, Jr.. // *Organic Syntheses, Com.*-1942.-№.22.-P.37
344. A Publication of Reliable Methods for the Preparation of Organic Compounds/ C. F. H. Allen and Alan Bell//*Org. Synth.* 1942, 22, 37.
345. Allen C. F. H. 2,3-Dimethylantraquinone /C. F. H. Allen and Alan Bell. // *Organic Syntheses Com.*-1955.-№.3.-C.310
346. Shriner R. L. 2,3-Dimethylantraquinone /R. L. Shriner and John C. Robinson, Jr.. // *Organic Syntheses, Com.*-1942.-№.22.-P.37
347. Serckx-Poncin B. Aza-1,3-dienes in Diels-Alder reactions with α,β -unsaturated hydrazones / Beatrice Serckx-Poncin, Anne-Marie Hesbain-Frisque and Leon Ghosez // *Tetrahedron Letters*.-1982.-№.23.-C.3261-3264
348. Nebois P. Synthesis of azaanthraquinone derivatives via a hetero Diels-Alder reaction /Pascal Nebois, Roland Barret and Houda Fillion // *Tetrahedron Letters*-1990.-№.31.-C.25121.

349. Sameh M. . Enantio-face control by molecular sieves in the asymmetric Diels-Alder reaction /Sameh M. Moharram, Go Hirai, Koji Koyama, Hiroki Oguri and Masahiro Hirama//Tetrahedron Letters.-2000.-№.41.-P.6669-6673
350. Parr R. G. Absolute hardness: companion parameter to absolute electronegativity/ R. G. Parr, R. G. Pearson // J. Am. Chem. Soc. 1983. – 105, – p. 7512
351. Parr R. G. Density Functional Theory of Atoms and Molecules / R. G. Parr, W. Yang // Oxford University Press: New York, – 1989. – p.333
352. Willoughby P.H. A guide to small-molecule structure assignment through computation of (¹H and ¹³C) NMR chemical shifts / P.H. Willoughby, M.J. Jansma, T.R. Hoye // Nature Protocols, – 2014. –9(3). – p. 643.;
353. Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B., Scuseria G.E., Robb M.A., Cheeseman J.R., Scalmani G., Barone V., Mennucci B., Petersson G.A., Nakatsuji H., Caricato M., Li X., Hratchian H.P., Izmaylov A.F., Bloino J., Zheng G., Sonnenberg J. L., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Vreven T., Montgomery J.A., Peralta J.E., Ogliaro F., Bearpark M., Heyd J.J., Brothers E., Kudin K.N., Staroverov V. N., Kobayashi R., Normand J., Raghavachari K., Rendell A., Burant J.C., Iyengar S.S., Tomasi J, Cossi M., Rega N., Millam J.M., Klene M., Knox J.E., Cross J. B., Bakken V., Adamo C., Jaramillo J., Gomperts R., Stratmann R.E., Yazyev O., Austin A.J., Cammi R., Pomelli C., Ochterski J. W., Martin R. L., Morokuma K., Zakrzewski V.G., Voth G.A., Salvador P., Dannenberg J. J., Dapprich S., Daniels A.D., Farkas O., Foresman J.B., Ortiz J.V., Cioslowski J., Fox D. J., Gaussian 09, Revision B.01, Gaussian, Inc., Wallingford, 2009.;
354. Cossi M. Energies, structures, and electronic properties of molecules in solution with the C-PCM solvation model / M.Cossi, N.Regga, G.Scalmani, V.Barone // J. Comp. Chem., – 2003. – 24, – p. 669.;

355. Parr R. G. Electrophilicity Index / R. G. Parr, L. von Szentpaly, S. Liu // *J. Am. Chem. Soc.* – 1999. – 121, – p.1922.;
356. Ditchfield, R. Self-Consistent Molecular-Orbital Methods. IX. An Extended Gaussian-Type Basis for Molecular-Orbital Studies of Organic Molecules / R. Ditchfield, W. J. Hehre, J. A. Pople // *J. Chem. Phys.* – 1971. – 54, – p. 724.;
357. Zhao, Y. The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other functionals / Y. Zhao, D.G. Truhlar // *Theor. Chem. Acc.* – 2008. – 120. – p. 215.;
358. Chapter 9 The electrophilicity index in organic chemistry / P. Pérez, L. Domingo, A. Aizman, R. Contreras // *Theoretical and Computational Chemistry* / P. Pérez, L. Domingo, A. Aizman, R. Contreras. – Amsterdam: Elsevier, 2007.
359. Quantitative characterization of the global electrophilicity power of common diene/dienophile pairs in Diels-Alder reactions / L.Domingo, J. Aurell, P. Pérez, P. Contreras. // *Tetrahedron.* – 2002. – №58.– С. 4417–4423.
360. Quantitative Characterization of the Local Electrophilicity of Organic Molecules. Understanding the Regioselectivity on Diels–Alder Reactions / L.Domingo, J. Aurell, P. Pérez, R. Contreras. // *The Journal of Physical Chemistry.* – 2002. – №106.– С. 6871–6875.
361. P. Perez, L. R. Domingo, M. L. Aurell, R. Contreras / Origin of the synchronicity on the transition structures of polar Diels– Alder reactions. Are these reactions [4+ 2] processes? // *J. Org. Chem.* 2003, 68, 3884
362. Шах Ю.І. Синтез нових полігетероциклічних похідних 1,4-хінонів як потенційних протиракових препаратів / Ю.І. Шах, А.В. Кудрінецька, Ю.А. Думанська, Б.Я. Литвин, О.І. Ковальчук, Х.Б. Болібрух, А.І. Кархут, Р.Т. Конечна, С.В. Половкович, В.П. Новіков // *Ученые записки Таврического*

- національного університета імені В. І. Вернадського. Научный журнал. Серія: Біологія, хімія. – 2013. – Том 26. – №4. – 414-427.
363. Половкович С. 1,4-Нафтохінони в реакціях [3+2] і [4+2]-циклоприєднання та QSAR-прогнозування біологічної активності / С. Половкович // Наукові записки Тернопільського національного педагогічного університету ім. Володимира Гнатюка. Серія: хімія. – 2014. – № 21 – 6-18.
364. Думанська Ю. Реакція Дільса-Альдера у синтезі нових гетероциклічних похідних 1,4-хіноїдних сполук / Ю. Думанська, І. Щекун, Ю. Шах, А. Кудрінецька, В. Сингаєвський, Б. Литвин, А. Кархут, С. Половкович, І. Губицька, Л. Болібрух // Вісник Національного університету "Львівська політехніка". Хімія, технологія речовин та їх застосування.- 2012.- № 726. С. 123-130.
365. Думанська Ю. А. Дослідження взаємодії похідних 5-R-1,4-нафтохінону з 2,3-диметилбутадієном та прогнозування біологічної активності продуктів реакції методом 2D-QSAR аналізу / Ю. А. Думанська, О. І. Маршалок, І. І. Щекун, Ю. І. Шах, А. В. Кудрінецька, Х. Б. Болібрух, А. І. Кархут, С. В. Половкович, В. В. Огурцов, В. П. Новіков // Вісник Національного університету "Львівська політехніка". Хімія, технологія речовин та їх застосування. - 2014. - № 787. - С. 191-198.
366. Synthesis of New Fused Tricyclic Quinoid Systems and Studying of Their Biological Activity *In-Silico* / Yu. Dumanska, Yu. Shakh, A. Kudrinetska, Kh. Bolibrukh, A. Karkhut, B. Lytvyn, O. Kovalchuk, O. Marshalok, M. Platonov, S. Polovkovych, V. Novikov // Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. – 2013. – Vol. 4. – № 4. – P. 1471-1479.
367. Synthetic approaches in obtaining novel biologically active quinones / S. Polovkovych, G. Zagoriy, O. Bondarchuk, R. Vynnytska, Yu. Shakh, Kh. Bolibrukh, A. Karkhut, O. Kovalchuk, M. Ponomarenko, A. Komar, V. Novikov

- // *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences.* – 2013. –Vol. 4. – № 2. – P. 128-144.
368. Дослідження перебігу реакції 2,3-диметилбутадієну з 1,4-хіноїдними сполуками / Ю. Думанська, І. Шнитко, Ю. Шах, А. Кудрінецька, В. Сингаєвський, М. Рабик, О. Ковальчук, С. Половкович, Г. Маршалок, В. Новіков // V Всеукраїнська наукова конференція «Домбровські хімічні читання – 2012», 26-28 вересня 2012 р.: тези допов.: - Ніжин, Ніжинський держ. ун-т імені М. Гоголя, 2012. – С. 87.
369. Синтез та властивості нових трициклічних 5-заміщених похідних 1,4-нафтохінону / Ю.А. Думанська, М.С. Слесарчук, І.А. Паранчук, І.І. Щекун, Ю.І. Шах, А.В. Кудрінецька, Х.Б. Болібрух, А.І. Кархут, С.В. Половкович // VI Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів "Хімічні Каразінські читання - 2014", 22–24 квітня 2014 року: тези допов. – Харків: Харківський нац. ун-т імені В. Н. Каразіна, 2014. - С.170-171.
370. Dumanska Yu. Influence of substituents 5-substituted 1,4-naphthoquinones on regioselectivity Diels-Alder reaction / Yu. Dumanska, Yu. Shakh, R. Konechna, M. Kurka, O. Kovalchuk, A. Karkhut, S. Polovkovych, V. Novikov // *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 2015, 7(8):697-702.
371. Chemical Reaction of 5-Substituted 1,4-Naphthoquinones with Crotonaldehyde-N,N-Dimethylhydrazone and Investigation of Derived Compounds Antimicrobial Activity / S. Polovkovych, Yu. Dumanska, V. Syngaevsky, Y. Shakh, R. Konechna, O. Marshalok, O. Vashchenko, O. Kovalchuk, A. Karkhut, V. Novikov // *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences.* - 2016. - Vol. 7.- № 3.- P. 2125-2134.
372. Smolin E. M. s-Triazine and Derivatives in The Chemistry of Heterocyclic Compounds / E. M.Smolin, L.Rapoport – New York: Interscience, 1959. 644.
373. В.И. Мур. Цианурхлорид и перспективы его применения / В.И. Мур. // *Успехи химии.* – 1964. – №33. – С. 92–103.

374. Quirke, M. E. 1,3,5-Triazines. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry* / Quirke, M. E., Katritzky, A. R., Rees, C. W. – New York: Pergamon, 1984. – 457 c.
375. Bartholomew, D. 1,3,5-Triazines. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II* / Bartholomew, D., Boulton, A. J. (ed.). – Oxford: Pergamon, 1996. – 575 c.
376. Comins, D. L. *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Vol. 44 / Comins, D. L., O'Connor S., Katritzky, A. R. (Ed.) – New York: Academic, 1988. – 243 c.
377. Giacomelli, Giampaolo. [1,3,5]-Triazine: A Versatile Heterocycle in Current Applications of Organic Chemistry / Giacomelli, Giampaolo, Porcheddu, Andrea, Luca, Lidia D. // *Current Organic Chemistry*. – 2004. – №8. – C. 1497–1519.
378. Roswitha M. Böhme. *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*. 1,3,5-Triazine / Roswitha M. Böhme., – John Wiley & Sons, 2001.
379. B. I. Stepanov. Reaction of 2,4,6-trichloro-1,3,5-triazine with nucleophilic reagents in the presence of tertiary amines / B. I. Stepanov, G. I. Migachev. // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 1969. – №5. – C. 269–270.
380. Blotny G. Recent applications of 2,4,6-trichloro-1,3,5-triazine and its derivatives in organic synthesis / Grzegorz Blotny. // *Tetrahedron*. – 2006. – №62. – C. 9507–9522.
381. Menicagli R. Selective Mono- or Dialkoxylation of 2,4,6-Trichloro-1,3,5-triazine in Solid-Liquid Phase Transfer Conditions / R. Menicagli, P. Malanga, P. Peluso. // *Synthetic Communications*. – 1994. – №24. – C. 2153–2158.
382. Selective Amination of Cyanuric Chloride in the Presence of 18-Crown-6 / S.Samaritani, P. Peluso, C. Malanga, R. Menicagli. // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2002. – №9. – C. 1551–1555.
383. Design, synthesis, and biological activities of arylmethylamine substituted chlorotriazine and methylthiotriazine compounds / [H. Zhao, Y. Liu, Z. Cui та ін.]. // *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. – 2011. – №59. – C. 11711–11717.
384. Synthesis and cardiotoxic activity of 2,4-diamino-1,3,5-triazines / I.Kosary, E.

- Kosztreiner, G. Rabloczky, M. Kurhy. // *European Journal of Medical Chemistry*. – 1989. – №24. – C. 97–105.
385. Kreutzberger A. Central depressive substances. 7. Nuclear substituted (diallylamino)-,3,5-triazines / A. Kreutzberger, I. Schlafer. // *Archiv der Pharmazie (Weinheim)*. – 1988. – №321. – C. 827–830.
386. Solid-phase synthesis and antitumor evaluation of 2,4-diamino-6-aryl-,3,5-triazines / [Z. Hu, T. Ma, Z. Chen та ін.]. // *Journal of Combinatorial Chemistry*. – 2009. – №11. – C. 267–273.
387. Synthesis and antitumor evaluation of a novel series of triaminotriazine derivatives / [M. Zheng, C. Xu, J. Ma та ін.]. // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2007. – №15. – C. 1815–1827.
388. 2-Hydroxy-4,6-diamino-[3,5]triazines: a novel class of VEGF-R2 (KDR) tyrosine kinase inhibitors / [N. Baidur, N. Chadha, B. Brandt та ін.]. // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2005. – №48. – C. 1717–1720.
389. Synthesis and identification of [1,3,5] triazine-pyridine biheteroaryl as a novel series of potent cyclin-dependent kinase inhibitors / [G. Kuo, A. Deangelis, S. Emanuel та ін.]. // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2005. – №48.– C. 4535–4546.
390. Synthesis, structure and anticancer activity of novel 2,4-diamino-,3,5-triazine derivatives / F.Saczewski, A. Bułakowska, P. Bednarski, P. Grunert. // *European Journal of Medical Chemistry*. – 2006. – №41. – C. 219–225.
391. Saczewski F. Synthesis, structure and anticancer activity of novel alkenyl-1,3,5-triazine derivatives / F. Saczewski, P. Bułakowska. // *European Journal of Medical Chemistry*. – 2006. – №41. – C. 611–615.
392. A Systematic Review on Antitumor Agents with 1, 3, 5-triazines / B.Liu, T. Sun, Z. Zhou, L. Du. // *Medicinal Chemistry*. – 2015. – №5. – C. 131–148.
393. Kar A. *Medicinal Chemistry, 5th Ed.* / Ashutosh Kar. – New Delhi: New Age International Publishers, 2010.

394. Altretamine (hexamethylmelamine) in the treatment of platinum-resistant ovarian cancer: a phase II study / [N. Keldsen, H. Havsteen, I. Vergote та іН.]. // *Gynecologic Oncology*. – 2003. – №88.– С. 118–22.
395. Oral altretamine used as salvage therapy in recurrent ovarian cancer / J.Chan, V. Loizzi, A. Manetta, M. Berman. // *Gynecologic Oncology*. – 2001. – №92.– С. 368–71.
396. Malik I. Altretamine is an effective palliative therapy of patients with recurrent epithelial ovarian cancer / I. Malik. // *Japanese Journal of Clinical Oncology*. – 2001. – №31. – С. 69–73.
397. Damia G. Clinical pharmacokinetics of altretamine / G. Damia, M. D'Incalci. // *Clinical pharmacokinetics*. – 1995. – №28.– С. 439–48.
398. Hexamethylmelamine and low or moderate dose cisplatin with or without pyridoxine for treatment of advanced ovarian carcinoma: A study of the Eastern Cooperative Oncology Group / [P. Wiernik, B. Yeap, S. Vogl та іН.]. // *Cancer investigation*. – 1992. – №10. – С. 1–9.
399. N2,N4,N6-tri(hydroxymethyl)-N2,N4,N6-trimethylmelamine (trimelamol) is an efficient DNA cross-linking agent in vitro / [C. Jackson, J. Hartley, T. Jenkins та іН.]. // *Biochemical Pharmacology*. – 1991. – №42. – С. 2091–2097.
400. Superior efficacy of trimelamol to hexamethylmelamine in human ovarian cancer xenografts / [E. Boven, M. Nauta, H. Schlüper та іН.]. // *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. – 1986. – №18. – С. 124–128.
401. Antitumor activity of dioxadet compared with cisplatin on ascetic ovarian tumor in rats / [V. Bepalov, O. Beliaeva, A. Panchenko та іН.]. // *Voprosy Onkologii*. – 2011. – №57. – С. 771–774.
402. Arya K. Synthesis and cytotoxic activity of trisubstituted-1,3,5-triazines / K. Arya, A. Dandia. // *Bioorganic Medicinal Chemistry Letter*. – 2007. – №17.– С. 3298–3304.

403. Domino reaction between 2-acylfurans and diethyl azodicarboxylate: a combined experimental, theoretical, X-ray and dynamic NMR study / [E. González-Rosende, J. Sepúlveda-Arques, E. Zaballos-García та ін.]. // *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2.* – 1999. – №1. – С. 73–79.
404. Cookson R. Photochemical reactions of diethyl azodicarboxylate with ethers and alcohols / R. Cookson, I. Stevens, C. Watts. // *Chemical Communications (London).* – 1965. – №12. – С. 259–260.
405. Jenner G. Anatomy of Ene and Diels-Alder Reactions between Cyclohexadienes and Azodicarboxylates / G. Jenner, R. Ben Salem. // *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2.* – 1990. – С. 1961–1964.
406. Gillis B. The Reaction of Ethyl Azodicarboxylate with Conjugated Dienes / B. Gillis, P. Beck. // *The Journal of Organic Chemistry.* – 1962. – №27. – С. 1947–1951.
407. A Facile and Convenient Synthesis of 1,2,3,6-Tetrahydropyridazines Using Azodicarboxylates under Lanthanum Triflate Catalysis / M. Curini, F. Epifano, M. Marcotullio, O. Rosati. // *Heterocycles.* – 2001. – №55. – С. 1599 – 1604.
408. Loew P. Azo-1,3,5-triazines / P. Loew, C. Weis. // *Journal of Heterocyclic Chemistry.* – 1976. – №13. – С. 829–833.
409. Yepes D. Solvent effect on the degree of (a)synchronicity in polar Diels-Alder reactions from the perspective of the reaction force constant analysis / D. Yepes, J. Martínez-Araya, P. Jaque. // *Journal of Molecular Modeling.* – 2018. – №24. – С. 33.
410. Johannsen M. Solvent Effects in Asymmetric Hetero Diels-Alder and Ene Reactions / M. Johannsen, K. Jorgensen. // *Tetrahedron.* – 1996. – №52. – С. 7321–7328.
411. Modelling of solvent effects on the Diels–Alder reaction / C. Cativiela, J. García, J. Mayoral, L. Salvatella. // *Chemical Society Reviews.* – 1996. – №25. – С. 209–218.

412. Domingo L. Understanding the mechanism of polar Diels–Alder reactions / L. Domingo, J. Saez. // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2009. – №7.– С. 3576–3583.
413. Domingo L. Understanding the mechanism of non-polar Diels–Alder reactions. A comparative ELF analysis of concerted and stepwise diradical mechanisms / L. Domingo, E. Chamorro, P. Perez. // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2010. – №8.– С. 5495–5504.
414. Otto S. Diels–Alder reactions in water / S. Otto, J. Engberts. // *Pure and Applied Chemistry*. – 2000. – №72. – С. 1365–1372.
415. Karkhut A. Experimental and DFT study of azo-bis-cyanuric chloride polar diels-alder reaction with a number of dienes. Ways of further modification of the obtained products / A. Karkhut, S. Polovkovich, V. Novikov. // *Chemistry and Chemical Technology*. – 2018. – №12. – С. 18–23.
416. Hamer J. 1,4-Cycloaddition Reaction: The Diels-Alder Reaction in Heterocyclic Syntheses / J. Hamer // Academic Press: New York and London, – 1967. – 512 p.
417. Кархут А. І., Болібрux X. Б., Губицька І. І., Самборський В. Т., Половкович С. В. Експериментальні та DFT дослідження взаємодії азо-біс-2,4-дихлоро-1,3,5-триазину зі стиролом // *Вісник Національного університету “Львівська політехніка”*. Серія : Хімія, технологія речовин та їх застосування. – 2017. – № 868.– – С. 153–159.
418. DFT study of charge transfer assisted diels-alder reaction of azo-bis-2,4-dichloro-1,3,5-triazine and anthracene / [A. Karkhut, S. Polovkovich, M. Kurka та ін.]. // *Voprosy Khimii i Khimicheskoi Tekhnologii*. – 2018. – №2. – С. 24–29.
419. Reaction of 1,1,1-trichloro-3-nitro-2-propene with furans: a reexamination / T. Balthazor, B. Gaede, D. Korte, H. Sheng. // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1984. – №49.– С. 4547–4549.
420. Leroy J. Facile synthesis of ethyl 3,3-difluoroacrylate from dibromodifluoromethane and Diels-Alder cycloaddition with furan / J. Leroy, H.

- Molines, C. Wakselman. // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1987. – №52. – С. 290–292.
421. Anderson W.A retro Diels-Alder synthesis of 3-pyrrolines / W. Anderson, A. Milowsky. // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1985. – №50.– С. 5423–5424.
422. Kappe O. Synthetic applications of furan Diels-Alder chemistry / O. Kappe, S. Murphree, A. Padwa. // *Tetrahedron*. – 1997. – №53. – С. 14179–14233.
423. Азо-біс-2,4-дихлоро-1,3,5-триазин як дієн та дієнофіл у реакції Дільса-Альдера / Кархут А.І., Слесарчук М.С., Кудрінецька А.В., Сингаєвський В.О., Шах Ю.І., Болібрux Х.В., Половкович С.В., Новіков В.П. // *Матеріали XXIV Української конференції з органічної хамії*. – м.Полтава, Україна, 19-23 вересня 2016 р.-С. 124.
424. A DFT study of the polar Diels–Alder reaction between 4-aza-6-nitrobenzofuroxan and cyclopentadiene / P.Arroyo, M. Picher, L. Domingo, F. Terrier. // *Tetrahedron*. – 2005. – №61.– С. 7359–7365.
425. Dual behavior of 4-aza-6-nitrobenzofuroxan. A powerful electrophile in hydration and sigma-complex formation and a potential dienophile or heterodiene in diels-alder type reactions / [F. Terrier, M. Sebban, R. Goumont та ін.]. // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2000. – №65.– С. 7391–8.
426. Кархут А. І., Самборський В. Т., Болібрux Х. Б., Половкович С. В., Новіков В.П. Дослідження регіоселективності циклоприєднання азо-біс-2,4-дихлоро-1,3,5-триазину з вінільними похідними // *Вісник Національного університету “Львівська політехніка”*. Серія : Хімія, технологія речовин та їх застосування. – 2018. – № 886.– С. 128–136.
427. Ohno, M. Novel generation of azomethine ylide from N-(α -silylbenzyl)amide by silicon shift: an equivalent of nitrile ylide/ Ohno, M., Komatsu, M., Miyata, H., Ohshiro, Y// *Tetrahedron Letters* 1991, 32 (41), pp. 5813-5816.
428. Washizuka, K.-I. Novel generation of azomethine imines from α -silylnitrosamines by 1,4- silatropic shift and their cycloaddition / Washizuka, K.-I., Nagai, K.,

- Minakata, S., Ryu, I., Komatsu, M. // *Tetrahedron Letters* 1999, 40 (50), pp. 8849-8853.
429. Waldmann, H. Asymmetric Synthesis of Highly Substituted Pyrrolidines by 1,3-Dipolar Cycloadditions of Azomethine Ylides with N-Acryloylproline Benzyl Ester/ Waldmann, H., Bläser, E., Jansen, M., Letschert, H.-P.//*Angewandte Chemie International Edition in English*. 1994, 33, (6), 683-685
430. M. M. Murphy, J. R. Schullek, E. M. Gordon, and M. A. Gallop, *J. Am. Chem. Soc.*, 1995, 117, 7029.
431. Nyerges M. 1,3-Dipolar Cycloaddition Approach towards the Stereoselective Preparation of Aza-Cephalotaxine Skeleton / M. Nyerges, I. Bitter, I. Kadas, G. Toth, L. Toke// *Tetrahedron*. 1995. - Vol. 51. - №42. - P. 13321.
432. Nyerges M. 3-Aryl-4-Nitro-Pyrrolidines via 1,3-Dipolar Cycloadditions of Nonstabilized Azomethine Ylide to 3-nitrostyrenes / M. Nyerges, L. Balazs, I. Bitter, I. Kovesdi, L. Toke // *Tetrahedron*. 1995. -№51.- Vol. 24. - P. 6783-6788.
433. Longmire, J.M.; Wang, B.; Zhang, X.J. *Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 13400.
434. A class of novel Schiff's bases: Synthesis, therapeutic action for chronic pain, anti-inflammation and 3D QSAR analysis / Jose Lopez , Eric A. Mintz, Fu-Liang Hsu, Xiu R. Bu // *Tetrahedron: Asymmetry*. Volume 9, Issue 21, 6 November 2008, Pages 3741–3744
435. X=Y-ZH compounds as potential 1,3-dipoles. Part 24. preparation and thermal fragmentation of imidazolidines. influence of metal salts on pyrrolidine versus imidazolidine formation./ Kitti Amornraksa, Darrin Barr, Gregory Donegan, Ronald Grigg, Piniti, Ratananukul and Visuvanhar Sridharan.// *Tetrahedron* - 1989, Vol. 45, No. 14, 4449-4668
436. Tsuge O. Recent Advances in Azomethine Ylide Chemistry / O. Tsuge, S. Kanemasa // *Adv. Heterocycl. Chem.* 1989. - №45. - P. 231-344.
437. Catalytic Asymmetric [3+2] Cycloaddition of Azomethine Ylides. Development of a Versatile Stepwise, Three-Component Reaction for Diversity-Oriented

- Synthesis. Chuo Chen, Xiaodong Li, and, and Stuart L. Schreiber. Journal of the American Chemical Society 2003 125 (34), 10174-10175. DOI: 10.1021/ja036558z
438. Highly Enantioselective Ag(I)-Catalyzed [3+2] Cycloaddition of Azomethine Ylides. James M. Longmire, Bin Wang, and, and Xumu Zhang. Journal of the American Chemical Society 2002 124 (45), 13400-13401.
439. Sujata R. 1,3-Dipolar Cycloaddition of 2-and 3-nitroindoles with azomethine ylides. A new approach to pyrrolo3,4-b.indoles / R. Sujata, T. L.S. Kishbaugh, J. P. Jasinski, G. W. Gribble // Tetrahedron lett. 2007. -№48.-P. 1313-1316.
440. Кудрінецька А.В. Синтез гетероциклічних сполук на основі 5-R-1,4-нафтохінонів та азометинів α -амінокислот / А.В. Кудрінецька, Ю.А. Думанська, М.С. Слесарчук, Ю.І. Шах, Х.Б. Болібрух, А.І. Кархут, Б.Я. Литвин, С.В. Половкович // VI Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів "Хімічні Каразінські читання - 2014", 22–24 квітня 2014 року: тези допов. – Харків: Харківський нац. ун-т імені В. Н. Каразіна, 2014. - С.187.
441. Сингаєвський В.О. Реакція [3+2] циклоприєднання у синтезі нових похідних 1,4-нафтохінону / В.О. Сингаєвський, М. С. Слесарчук, А.В. Кудрінецька, Х. Б. Болібрух, С. В. Половкович // Вісник Національного університету "Львівська політехніка". Серія : Хімія, технологія речовин та їх застосування. – 2018. – № 886. – С. 146–158.
442. Думанська Ю.А. Синтез нових трициклічних гетероциклічних систем на основі 1,4-нафтохінонів та азометинів α -амінокислот / Ю.А. Думанська, А.В. Кудрінецька, Х.Б. Болібрух, Ю.І. Шах, М.С. Слесарчук, І.А. Паранчук, А.І. Кархут, С.В. Половкович // Вісник Національного університету "Львівська політехніка". Хімія, технологія речовин та їх застосування. -2014.- № 787. С. 199-212.
443. PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) [електронний ресурс] /

режим доступа до ресурсу: <http://www.ibmh.msk.su/PASS>

444. MNA (Mulilevel Neighbourhoods of Atoms) [электронный ресурс] / режим доступа до ресурсу: <http://www.mch1.chem.msu.ru/rus/publ/Poroykov/welcome.html>
445. Tanja Schulz-Gasch. Binding site characteristics in structure-based virtual screening: evaluation of current docking tools / Tanja Schulz-Gasch and Martin Stahl // *Journal of Molecular Modeling.*- 2003.- №.9.- С.47-57,
446. Филимонов Д. А. Prediction of biological activity spectra for organic compounds / Д. А. Филимонов, В. В. Поройков // *Рос.хим.журн.*- 2006.- №.50.- С.66-75.
447. Glide, version 6.2, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2014.
448. Friesner R. A. Glide: A New Approach for Rapid, Accurate Docking and Scoring. Method and Assessment of Docking Accuracy / R. A. Friesner, J. L. Banks, R. B. Murphy et al. // *J. Med. Chem.*- 2004.- № 47.- С.1739-1749.
449. Protein Data Bank [электронный ресурс] / режим доступа до ресурсу: <http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do>
450. Protein Preparation Wizard 2014-1; Epik version 2.4, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2014; Impact version 5.9, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2014; Prime version 3.2, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2014.
451. Sastry G. M. Protein and ligand preparation: parameters, protocols, and influence on virtual screening enrichments / G. M. Sastry, M. Adzhigirey, T. Day, R. Annabhimoju, W. Sherman // *Journal of Computer-Aided Molecular Design.*-2013.- №27.-Р. 221.
452. Olsson M. H. Protein pKa predictions were performed using PROPKA. PROPKA3: Consistent Treatment of Internal and Surface Residues in Empirical pKa predictions / M. H. M. Olsson, C. R. Søndergard, M. Rostkowski, J. H. Jensen // *J. Chem. Theor. Comput.*- 2011. - № 7.- С.525-537.
453. Epik, version 2.7, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2014.

454. Valderrama J. A. Studies on Quinones. Part 45. Novel 7-Aminoisoquinoline-5,8-quinone derivatives with antitumor properties on cancer cell lines / J. A. Valderrama, J. A. Ibacache, V. Arancibia, J. Rodriguez, C. Theoduloz // *Bioorg . Med. Chem.* 2009 - № 17.-C.2894-2901.
455. SiteMap, version 3.0, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2014.
456. Lesyk R. Anticancer thiopyrano [2,3-*d*][1,3] thiazol-2-ones with norbornane moiety. Synthesis, cytotoxicity, physico-chemical properties, and computational studies / Lesyk R., Zimenkovsky B., Atamanyuk D., Jensen F., Kieć-Kononowicz K., Gzella A. // *Bioorganic & medicinal chemistry.*- 2006.-№.14.-C.5230-5240.
457. Atamanyuk D. Synthesis and anticancer activity of novel thiopyrano [2, 3-*d*] thiazole-based compounds containing norbornane moiety / Atamanyuk D., Lesyk R., Zimenkovsky B. // *Journal of Sulfur Chemistry.*- 2008.- №.29.-C.151-162.
458. Kaminsky D.V. 5-Ylidene-2-thioxo-4-thiazolidinone-3-succinic acids and their derivatives: synthesis, anticancer activity, QSAR-analysis / D.V. Kaminsky, O.M. Roman, D.V. Atamanyuk, R.B. Lesyk // *J. Org. Pharm. Chem.*-2006.-№.4.-C.2297-2310.
459. Kim J. S. Synthesis and cytotoxicity of 1-substituted 2-methyl-1H-imidazo[4,5-*g*]phthalazine-4,9-dione derivatives / J. S. Kim, H.-J. Lee, M.-E. Suh, H.-Y. Park Choo, S. K. Lee, H. J. Park, C. Kim, S. W. Park, C.-O. Lee // *Bioorganic & Medicinal Chemistry.*- 2004.- №.12.- C.3683-3686.
460. . An X. BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors in the treatment of Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukemia: a review / X. An, A.Tiwari, Y. Sun, P. Ding, C. Ashby, Z. Chen // *Leukemia research.*- 2010. – Vol. 34 (10). – P. 1255–1268.
461. Bixby D. Mechanisms of resistance to tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia and recent therapeutic strategies to overcome resistance / D. Bixby, M. Talpaz // *Hematology.* – 2009. – Vol. 2009 (1). – P. 461-476.
462. Manley P.W. Imatinib: a selective tyrosine kinase inhibitor / P.W. Manley, S.W.

- Cowan-Jacob, E. Buchdunger, D. Fabbro, G. Fendrich, P. Furet, T. Meyer, J. Zimmermann // *European Journal of Cancer*. – 2002. – Vol. 38. – P. 19-27.
463. Shawver L.K. Smart drugs: Tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy / L.K. Shawver, D. Slamon, A. Ullrich // *Cancer Cell*. – 2002. – Vol. 1 (2). – P. 117-123.
464. Druker B.J. Lessons learned from the development of an Abl tyrosine kinase inhibitor for chronic myelogenous leukemia / B.J. Druker, N.B. Lydon // *The Journal of Clinical Investigation*. – 2000. – Vol. 105 (1). – P. 3-7.
465. Buchanan S. G. Protein structure: discovering selective protein kinase inhibitors / S. G. Buchanan // *Targets*. – 2003. – Vol. 2 (3). – P. 101-108.
466. Лабинская А. С. Микробиология с техникой микробиологических исследований / А. С. Лабинская.- Медицина, Москва.-1972.-500с.
467. Srinivas K. Synthesis and Antibacterial Activity of 2,4,6-Tri-substituted s-Triazines / K. Srinivas, U. Srinivas, V. J. Rao // *Bioorg. Med. Chem. Lett.*- 2005.- №4.-С.1121-1123.
468. Kratz F. Transferrin conjugates of doxorubicin: synthesis, characterization, cellular uptake, and in vitro efficacy / F. Kratz, U. Beyer, T. Roth, N. Tarasova, P. Collery, F. Lechenault, A. Cazabat, P. Schumacher, C. Unger, U. Falken // *Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 1998. Volume 87(3). – P. 338-346.
469. Beyer U. Differences in the intracellular distribution of acid-sensitive doxorubicin-protein conjugates in comparison to free and liposomal formulated doxorubicin as shown by confocal microscopy / U. Beyer, B. Rothern-Rutishauser, C. Unger, H. Wunderli-Allenspach, F. Kratz // *Pharmaceutical Research*. – 2001. – Volume 18(1). – P. 29-38.
470. Фильченков А.А. АПОПТОЗ (физиологическая гибель клетки) / А.А. Фильченков, Р.С. Стойка– Киев: Наукова думка, 1995. – 24с.
471. Duke R.C. Endogenous endonuclease induced DNA fragmentation: an early event in cell -mediated cytolysis / R.C. Duke, R. Chervenak, C.J. Conen // *Proc. Natl. Acad. Sci USA*. – 1983. – Volume 80. – P. 6361-6365.

472. Cohen G.M. Key morphological features of apoptosis may occur in the absence of internucleosomal DNA fragmentation / G.M. Cohen, X.M. Sun, R.T. Snowden, D. Dinsdale, D.N. Skilleter // *Biochem. J.* – 1992. – Volume 286. – P. 331–334.
473. Mosmann T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays / T. Mosmann // *J Immunol Meth.* – 1983. – Volume 65. – P. 55-63.
474. Till J.H. Crystal structure of the MuSK tyrosine kinase: insights into receptor autoregulation / J.H. Till, M. Becerra, A. Watty, Y. Lu, Y. Ma, T.A. Neubert, et al. // *Structure.* – 2002. – Volume 10(9). – P.1187-1196.
475. Hubbard S.R. Protein tyrosine kinase structure and function / S.R. Hubbard, J.H. Till // *Annu Rev Biochem.* – 2000. – Volume 69. – P. 373-398.
476. Yancopoulos G.D. Vasculogenesis, angiogenesis, and growth factors: ephrins enter the fray at the border / G.D. Yancopoulos, M. Klagsbrun, J. Folkman // *Cell.* –1998. – Volume 93(5). – P. 661-664.
477. Henkemeyer M. Controls pathfinding of commissural axons in the mammalian central nervous system / M. Henkemeyer, D. Orioli, J.T. Henderson, T.M. Saxton, J. Roder, T. Pawson, et al. // *Cell.* – 1996. – Volume 86(1). – P. 35-46.
478. 275. Zwick E. Receptor tyrosine kinase signalling as a target for cancer intervention strategies / E. Zwick, J. Bange, A. Ullrich // *Endocrine-Related Cancer.* – 2001. – Volume 8. – P. 161–173.
479. Morris Inhibition of the Insulin-like Growth Factor-1 Receptor (IGF1R) Tyrosine Kinase as a Novel Cancer Therapy Approach / L. Rongshi, A. Pourpak, W. Stephan // *J Med Chem.* – 2009. – Volume 52(16). – P. 4981–5004.
480. Slamo D.J. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene / D.J. Slamo, G.M. Clark, S.G. Wong, W.J. Levin, A. Ullrich, W.L.McGuire // *Science.* – 1987. – Volume 235. – P. 177-182.

481. Kishiki T. Impact of genetic profiles on the efficacy of anti-EGFR antibodies in metastatic colorectal cancer with KRAS mutation / Kishiki T., Ohnishi H., Masaki T., Ohtsuka K., Ohkura Y., Furuse J., et al. // *Oncol Rep.* – 2014. – Volume 5(15). – P. 57-64.
482. Nishikawa R. A mutant epidermal growth factor receptor common in human Glioma confers enhanced tumorigenicity / R. Nishikawa // *Proc Natl Acad Sci.* – 1994. - Volume 91. – P. 7727-7731.
483. Burtneß B. Targeted agents: management of dermatologic toxicities / B. Burtneß // *J Natl Compr Canc Netw.* – 2014. – Volume 12(5). – P.793-796.
484. Fong T.A. SU5416 is a potent and selective inhibitor of the vascular endothelial growth factor receptor (Flk-1/KDR) that inhibits tyrosine kinase catalysis, tumor vascularization, and growth of multiple tumor types / T.A. Fong, L.K. Shawver, L. Sun, C. Tang, H. App, T.J. Powell, Y.H. Kim, R. Schreck, X. Wang, W. Risau, A. Ullrich, K.P. Hirth, G. McMahon // *Cancer Res.* – 1999. – Volume 59(1). – P. 99-106.
485. Yoshida M. Expression of insulin-like growth factor-1 receptor in metastatic uveal melanoma and implications for potential autocrine and paracrine tumor cell growth / M. Yoshida, S. Selvan, P.A. McCue, T. DeAngelis, R. Baserga, A. Fujii, et al. // *Pigment Cell Melanoma Res.* – 2014. – Volume 27(2). – P. 297-308.
486. Summy J.M. Src family kinases in tumor progression and metastasis / J.M. Summy, G.E. Gallick // *Cancer Metastasis Rev.* – 2003. – Volume 22(4). – P. 337-358.
487. Hanfstein B. Velocity of early BCR-ABL transcript elimination as an optimized predictor of outcome in chronic myeloid leukemia (CML) patients in chronic phase on treatment with imatinib / B. Hanfstein, V. Shlyakhto, M. Lauseker, R. Hehlmann, S. Saussele, C. Dietz, et al. // *Leukemia.* – 2014. – Volume 28. – P. 1988-1992.
488. Zhang X. New protein kinase inhibitors in breast cancer: afatinib and neratinib /

- X. Zhang, P.N. Munster // *Expert Opin Pharmacother.* – 2014. – Volume 15. – P. 1277-1288.
489. Jaitak V. Drug Target Strategies in Breast Cancer Treatment: Recent Developments / V. Jaitak // *Anticancer Agents Med Chem.* – 2014. – Volume 36. – P. 12-17.
490. Schenk P.W. Signal perception and transduction: the role of protein kinases / P.W. Schenk, B.E. Snarr-Jagalska // *Biochim Biophys Acta.* – 1999. – Voume 1449 – P. 1-24.
491. Torlinska T. Effect of hypothermia on insulin-receptor interaction in different rat tissues / T. Torlinska, M. Perz, E. Madry [et al.] // *Physiol. Res.* – 2002. – Vol. 51, № 3. – P. 261-266.
492. Crowther J.R. The ELISA Guidebook / J.R. Crowther // Humana Press Inc., Totowa, New Jersey. – 2001. – 436 p.
493. Пошук інгібіторів тирозинових протеїнкіназ серед похідних хінонів та хіноксалінів // М. Кузнєцова, Т. Галенова, О. Савчук, Х. Болібрух, С. Половкович / *Вісник Київського Національного Університету імені Тараса Шевченка. Біологія* - 2014. - №2(67) – С.76-80.
494. Kaplan Z.S. The Role of Platelets in Atherothrombosis / Z.S. Kaplan, S.P. Jackson // *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ Program.* – 2011. – Volume 2011. – P. 51-61.
495. Angiolillo D.J. Platelet thrombin receptor antagonism and atherothrombosis / D.J. Angiolillo, D. Capodanno, S. Goto // *Eur. Heart J.* – 2010. – Volume 31. – Issue 1. – P. 17-28.
496. Lordkipanidzé M. Platelet Turnover in Atherothrombotic Disease / M. Lordkipanidzé // *Curr. Pharm. Des.* – 2012. – Volume 18. – Issue 33. – P. 5328-5343.
497. Gresele P. Anti-platelet therapy: phosphodiesterase inhibitors / P. Gresele, S. Momi, E. Falcinelli / *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2011. - Volume 72. – P. 634-646.

498. Ji X. Novel agents for anti-platelet therapy / X. Ji, M. Hou / J. Hematol. Oncol. – 2011. - Volume 4. – P. 44-46.
499. Floyd C.N. Comparative Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Platelet Adenosine Diphosphate Receptor Antagonists and their Clinical Implications / C.N. Floyd, G. Passacuale, A. Ferro // Clin. Pharmacokinet. – 2012. – Volume 51. – Issue 7. – P. 429-442.
500. Спосіб одержання тіосульфатного похідного антрахінону з антитромботичною активністю Патент України на корисну модель № 107280 від 25.05.2016.
501. Вплив нового тіосульфатного похідного хінону на АДФ-індуковану агрегацію тромбоцитів /Т. Галенова, Х. Болібрух, С. Половкович, В. Новіков // Вісник Київського Національного Університету імені Тараса Шевченка. Біологія -2014.-№3(68) – С.36-40.

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ „ЛЬВІВСЬКА ПОЛІТЕХНІКА”

*кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису*

ДОДАТКИ

до дисертаційної роботи

ПОЛОВКОВИЧА СВЯТОСЛАВА ВОЛОДИМИРОВИЧА

**Конструювання конденсованих гетероциклічних систем
на основі 1,4-хінонів, хіноксалінів та 1,3,5-триазинів**

поданої на здобуття наукового ступеня

доктора хімічних наук

02.00.03 - органічна хімія

Дисертація містить результати власних досліджень.

Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

С.В. Половкович

Науковий консультант

доктор хімічних наук

професор В.П. Новіков

Ідентичність всіх примірників дисертації засвідчую.
вчений секретар спеціалізованої вченої ради Д 35.052.04



проф. Будішевська О.Г.

Львів-2019

ДОДАТОК А

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Реакція Дільса-Альдера у синтезі нових гетероциклічних похідних 1,4-хіноїдних сполук / Ю. Думанська, І. Щекун, **С. Половкович** // Вісник Національного університету «Львівська політехніка». Серія: Хімія, технологія речовин та їх застосування. – 2012. – № 726. – С. 123-130. *Внесок дисертанта: постановка задачі дослідження, синтез окремих сполук, систематизація та аналіз отриманих результатів, формулювання висновків.*
2. Синтез нових полігетероциклічних похідних 1,4-хінонів як потенційних протиракових препаратів / Ю.І. Шах, А.В. Кудрінецька, **С.В. Половкович** // Ученые записки Таврического национального университета имени В.И. Вернадського. Научный журнал. Серія: Биология, химия. – 2013. – Том 26, № 4. – С. 414-427. *Внесок дисертанта: постановка задачі дослідження, синтез окремих сполук, систематизація та аналіз отриманих результатів, формулювання висновків.*
3. Синтез аналогів природних шиконінів та їх антимікробна активність / Р.Б. Винницька, Р.Т. Конечна, **С.В. Половкович** // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2013. – № 1. – С. 42-45. *Внесок дисертанта: постановка задачі дослідження, синтез окремих сполук, систематизація та аналіз отриманих результатів.*
4. Дослідження взаємодії похідних 5-R-1,4-нафтохінону з 2,3-диметилбутадієном та прогнозування біологічної активності продуктів реакції методом 2D-QSAR аналізу / Ю.А. Думанська, О.І. Маршалок, **С.В. Половкович** // Вісник Національного університету «Львівська політехніка». Серія: Хімія, технологія речовин та їх застосування. – 2014. – № 787.– С. 192-199. *Внесок дисертанта: постановка задачі дослідження, аналіз отриманих результатів, підготовка статті до публікації.*

5. Синтез нових трициклічних гетероциклічних систем на основі 1,4-нафтохінонів та азометинів α -амінокислот / Ю.А. Думанська, А.В. Кудрінецька, **С.В. Половкович** // Вісник Національного університету «Львівська політехніка». Серія: Хімія, технологія речовин та їх застосування. – 2014. – № 787. – С. 199-212. *Внесок дисертанта: постановка задачі дослідження, розробка та апробація методик синтезу, синтез окремих речовин, аналіз результатів, формулювання висновків.*
6. Синтез нових аліциклічних похідних 1,4-хінонів / О.І. Ковальчук, Н.Г. Марінцова, **С.В. Половкович** // Вісник Національного університету «Львівська політехніка». Серія: Хімія, технологія речовин та їх застосування. – 2014. – № 787. – С. 199-212. *Внесок дисертанта: постановка задачі дослідження, аналіз спектральних даних, підготовка статті до публікації.*
7. Регіоселективність реакції нуклеофільного заміщення між 5-заміщеними 1,4-нафтохінонами та амініотріазолами / Ю.І. Шах, А.І. Кархут, **С.В. Половкович** // Вісник Національного університету «Львівська політехніка». Серія: Хімія, технологія речовин та їх застосування. – 2015. – № 812. – С. 210–217. *Внесок дисертанта: постановка задачі дослідження, аналіз спектральних даних, підготовка статті до публікації.*
8. Синтез та хімічні перетворення сульфанілгідразинів на основі 1,3,5-триазину / М. Слесарчук, А. Кархут, **С. Половкович** // Вісник Національного університету «Львівська політехніка». Серія: Хімія, технологія речовин та їх застосування. – 2016. – № 841. – С. 233–240. *Внесок дисертанта: постановка задачі дослідження, синтез окремих сполук, систематизація отриманих результатів, формулювання висновків.*
9. Експериментальні та DFT дослідження взаємодії азо-біс-2,4-дихлоро-1,3,5-триазину зі стиролом / А.І. Кархут, Х.Б. Болібрех, **С.В. Половкович** // Вісник Національного університету «Львівська політехніка». Серія: Хімія, технологія речовин та їх застосування. – 2017. – № 868. – С. 153–159. *Внесок дисертанта:*

постановка задачі дослідження, синтез окремих сполук, аналіз результатів, формулювання висновків.

10. Оптимізація та синтез фосфо- та амінокислотних похідних на основі 4,6,4',6'-тетрахлоро-гідразо-біс-1,3,5-триазину / М.С. Слесарчук, А.І. Кархут, **С.В. Половкович**, В.П. Новіков // Вісник Національного університету «Львівська політехніка». Серія: Хімія, технологія речовин та їх застосування. – 2017. – № 868. – С. 251–255. *Внесок дисертанта: постановка задачі дослідження, синтез окремих сполук, систематизація та аналіз отриманих результатів, формулювання висновків.*

11. Реакція [3+2] циклоприєднання у синтезі нових похідних 1,4-нафтохінону / В.О. Сингаєвський, М.С. Слесарчук, А.В. Кудрінецька, **С.В. Половкович** // Вісник Національного університету «Львівська політехніка». Серія: Хімія, технологія речовин та їх застосування. – 2018. – № 886. – С. 146–158. *Внесок дисертанта: постановка задачі дослідження, синтез окремих сполук, систематизація отриманих результатів, формулювання висновків.*

12. Дослідження регіоселективності циклоприєднання азо-біс-2,4-дихлоро-1,3,5-триазину з вінільними похідними / А.І. Кархут, В.Т. Самборський, **С.В. Половкович**, В.П. Новіков // Вісник Національного університету «Львівська політехніка». Серія: Хімія, технологія речовин та їх застосування. – 2018. – № 886. – С. 128–136. *Внесок дисертанта: постановка задачі дослідження, аналіз спектральних даних, підготовка статті до публікації.*

13. Пошук інгібіторів тирозинових протеїнкіназ серед похідних хінонів та хіноксалінів / М. Кузнєцова, Т. Галенова, О. Савчук, Х. Болібрух, **С. Половкович** // Вісник Київського Національного Університету імені Тараса Шевченка. Біологія. – 2014. – № 2 (67). – С. 76-80. *Внесок дисертанта: постановка задачі дослідження, аналіз отриманих результатів, з'ясування зв'язку «структура-активність».*

14. Вплив нового тіосульфатного похідного хінону на АДФ-індуковану агрегацію тромбоцитів / Т. Галенова, Х. Болібрух, **С. Половкович**, В. Новіков //

Вісник Київського Національного Університету імені Тараса Шевченка. Біологія. – 2014. – № 3 (68). – С. 36-40. *Внесок дисертанта: постановка задачі дослідження, аналіз отриманих результатів, з'ясування зв'язку «структура-активність»*

15. **Половкович С.** 1,4-нафтохінони в реакціях [3+2] і [4+2]-циклоприєднання та QSAR-прогнозування біологічної активності / С. Половкович // Наукові записки Тернопільського національного педагогічного університету ім. Володимира Гнатюка. Серія: Хімія. – 2014. – № 21. – С. 6-18. *Внесок дисертанта: постановка задачі дослідження, розробка методик синтезу, синтез речовин, аналіз результатів, формулювання висновків, підготовка статті до публікації.*

16. Synthesis of new thiosulfonate derivatives with quinone and quinoxaline fragments / Kh. Bolibrukh, N. Monka, **S. Polovkovych** // Chemical Technology. – 2013. – Vol. 63. – P. 14-20. *Внесок дисертанта: постановка задачі дослідження, аналіз спектральних даних, підготовка статті до публікації.*

17. Influence of substituents 5-substituted 1,4-naphthoquinones on regioselectivity Diels-Alder reaction / Yu. Dumanska, Yu. Shakh, R. Konechna, M. Kurka, O. Kovalchuk, A. Karkhut, **S. Polovkovych**, V. Novikov // Journal of Chemical and Pharmaceutical Research. – 2015.-Vol. 7.-Is.8 - P. 697-702. *Внесок дисертанта: постановка задачі дослідження, аналіз спектральних даних, підготовка до публікації.*

18. Synthesis of new fused tricyclic quinoid systems and studying of their biological activity *in-silico* / Yu. Dumanska, Yu. Shakh, **S. Polovkovych** // Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. – 2013. – Vol. 4. – Is. 4. – P. 1471-1479. *Внесок дисертанта: постановка задачі дослідження, синтез окремих сполук, систематизація отриманих результатів, формулювання висновків.*

19. Synthetic approaches in obtaining novel biologically active quinones / **S. Polovkovych**, G. Zagoriy, O. Bondarchuk // Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. – 2013. –Vol. 4. – Is.2. – P. 128-144. *Внесок*

дисертанта: постановка задачі дослідження, аналіз спектральних даних, підготовка статті до публікації.

20. Synthesis of new schiff bases and polycyclic fused thiopyranothiazoles containing 4,6-dichloro-1,3,5-triazine moiety / **S.V. Polovkovych**, A.I. Karkhut, N.G. Marintsova // Journal of Heterocyclic Chemistry. – 2013. - Vol. 50. - Is.6.- P. 1419-1424. *Внесок дисертанта: постановка задачі дослідження, синтез окремих сполук, систематизація отриманих результатів, формулювання висновків.*

21. Synthesis and conformational analysis of [3-(6-chloropyridazin-3-yl)-3,4-dihydropyridazino[4,5-b]quinoxalin-2-yl](phenyl)methanone / A.I. Karkhut, K.B. Bolibrukh, **S.V. Polovkovych** // Химия гетероциклических соединений. – 2014. – № 3. – P. 453-458. *Внесок дисертанта: постановка задачі дослідження, аналіз спектральних даних, підготовка статті до публікації.*

22. Novel synthesis of 5-substituted 5H-benzo[b]carbazole-6,11-diones via double Buchwald-Hartwig reaction / K. Bolibrukh, O. Khoumeri, **S. Polovkovych** // Synlett. – 2014. –Vol. 25. – Is. 19. - P. 2765-2768. *Внесок дисертанта: постановка задачі дослідження, формулювання висновків.*

23. Synthesis and anti-platelet activity of thiosulfonate derivatives containing a quinone moiety / K. Bolibrukh, **S. Polovkovych**, O. Khoumeri // Sci Pharm. -2015. –Vol. 83. - P. 221–231. *Внесок дисертанта: постановка задачі дослідження, аналіз результатів спектральних та біологічних досліджень.*

24. Chemical reaction of 5-substituted 1,4-naphthoquinones with crotonaldehyde-N,N-dimethylhydrazone and investigation of derived compounds antimicrobial activity / **S. Polovkovych**, Yu. Dumanska, V. Syngaevsky // Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. – 2016. – Vol. 7, Is. 3. – P. 2125-2134. *Внесок дисертанта: постановка задачі дослідження, синтез окремих сполук, аналіз отриманих результатів, формулювання висновків.*

25. Application of the 2(5H)furanone motif in the synthesis of new thiopyrano[2,3-d]thiazoles via the hetero-Diels-Alder reaction and related tandem processes / A. Lozynskyi, B. Zimenkovsky, A. Karkhut, **S. Polovkovych**, A.K. Gzella, R. Lesyk //

Tetrahedron Letters. – 2016. – Vol. 57.- Is. 30. – P. 3318–3321. *Внесок дисертанта: постановка задачі для проведення квантово-хімічних досліджень, систематизація отриманих результатів, формулювання висновків.*

26. Synthesis and antimicrobial activity of 1,4-naphthoquinones derivatives with [1,2,4]-triazole-3-thione substitution / Y. Shakh, I. Romanenko, **S. Polovkovych** // Indian Journal of Pharmaceutical Sciences.- 2017. – Vol. 79. – Is. 4. - P. 650-654. *Внесок дисертанта: постановка задачі дослідження, аналіз результатів спектральних та біологічних досліджень.*

27. **Polovkovych S.** Experimental and DFT study of azo-bis-cyanuric chloride polar Diels-Alder reaction with a number of dienes. Ways of further modification of the obtained products / A. Karkhut, S. Polovkovych, V. Novikov // Chemistry and Chemical Technology. – 2018. – Vol. 12. - Is.1. - P. 18-23. *Внесок дисертанта: постановка задачі дослідження, синтез окремих сполук, систематизація отриманих результатів, формулювання висновків.*

28. DFT study of charge transfer assisted Diels-Alder reaction of azo-bis-2,4-dichloro-1,3,5-triazine and anthracene / A.I. Karkhut, **S.V. Polovkovych**, V.P. Novikov // Voprosy Khimii i Khimicheskoi Tekhnologii. – 2018. – Is. 2. - P. 24-29. *Внесок дисертанта: постановка задачі дослідження, аналіз спектральних даних, підготовка статті до публікації.*

29. Interaction of 5-substituted 1,4-naphthoquinones and amino thiotriazoles: reaction ways and regioselectivity / Yu. Shakh, M. Slesarchuk, V. Syngaevsky, Kh. Bolibrukh, A. Karkhut, **S. Polovkovych**, L. Shevchuk, V. Novikov // Chemistry and Chemical Technology. – 2018. – Vol. 12. - Is.2. - P. 167-175. *Внесок дисертанта: постановка задачі дослідження, синтез окремих сполук, систематизація отриманих результатів, формулювання висновків.*

Патенти України

1. Патент 65700 UA, МПК (2011.01) C07D 519/00, A61K 31/429 (2006.01), A61K 31/535, C07B 43/00, A61P 35/00 (2006.01), A61K 31/382 (2006.01) «Спосіб одержання нових гетероциклічних похідних тіопіранотіазолу, що виявляють протиракову активність» / **Половкович С.В.**, Марінцова Н.Г., Кархут А.І., Бондарчук О.П., Атаманюк В.В., Лесик Р.Б., Зіменковський Б.С., Новіков В.П.; заявник Національний університет «Львівська політехніка», Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького. – № u201106768; заявл. 30.05.2011; опубл. 12.12.2011; бюл. № 23, 2011. *Внесок дисертанта: постановка задачі дослідження, участь в аналізі отриманих результатів, з'ясування зв'язку «структура-активність».*
2. Патент 74254 UA, МПК (2012.01) C07H 15/00, A61P 31/00, C07H 13/00 «9-О-(2-ацетамідо-3,4,6-три-О-ацетил-2-дезоксид-α-D-глюкопіранозил)-антрацен-1,4-діон та 9,10-ди-О-(2-ацетамідо-3,4,6-три-О-ацетил-2-дезоксид-α-D-глюкопіранозил)-антрацен-1,4-діон, що проявляють протимікробну активність» / Бондарчук О.П., Винницька Р.Б., **Половкович С.В.**, Кархут А.І., Марінцова Н.Г., Новіков В.П.; заявник Національний університет «Львівська політехніка». – № u201203333; заявл. 20.03.2012; опубл. 25.10.2012; бюл. № 20, 2012. *Внесок дисертанта: постановка задачі дослідження, участь в аналізі отриманих результатів, з'ясування зв'язку «структура-активність».*
3. Патент 107280 UA, МПК (2016.01) A61P 7/02 (2016.01), C07C 303/00, C07C 50/00, C07B 45/00, A61K 31/558 (2016.01) «Спосіб одержання тіосульфатного похідного антрахінону з антитромботичною активністю» / Болібрух Х.Б., **Половкович С.В.**, Лубенець В.І., Новіков В.П., Галенова Т.І., Савчук О.М., Остапченко Л.І.; заявник Національний університет «Львівська політехніка». – № u201512648; заявл. 21.12.2015; опубл. 25.05.2016; бюл. № 10, 2016. *Внесок дисертанта: постановка задачі дослідження, участь в аналізі отриманих результатів, з'ясування зв'язку «структура-активність».*

ДОДАТОК 1.А

Таблиця 2.7

Номер протона	Хімічний зсув, ppm			
	GIAO ¹ H-ЯМР		¹ H-ЯМР в CDCl ₃	
	Форма 1	Форма 2	Форма 1	Форма 2
44	8.34	8.47	8.09-7.95 (2H, m)	8.19-8.13 (1H, m)
41	8.34	8.39		8.06-7.99 (1H, m)
42, 43	8.12; 8.12	8.18; 8.22	7.80-7.76 (2H, m)	7.83-7.69 (2H, m)
32, 36	7.63; 8.14	7.34; 8.11	7.67 (2H, d)	8.04 (2H, d)
30	7.60	7.40	7.33 (1H, d)	7.62 (1H, d)
31	7.71	7.06	7.48 (1H, d)	7.31 (1H, d)
33-35	7.51; 7.85; 7.80	7.61; 7.69; 7.87	7.47-7.35 (3H, m)	7.56-7.40 (3H, m)
39	6.47	6.86	6.18 (1H, d)	5.65 (2H, s)
37	6.30	5.45	6.00-5.75 (1H, br. d)	
38, 40	4.54; 4.33	4.86; 4.97	4.85-4.55 (2H, br. ps. t)	5.60 (2H, s)

Таблиця 2.8

Номер атомів	$\Delta\delta$, ppm,	
	GIAO обчислена / знайдена	
	Форма 1	Форма 2
H ⁴¹ - H ⁴⁴	0.00/0.00	0.08/0.12
H ⁴² - H ⁴³	0.00/0.00	0.04/0.02
H ³⁰ - H ³¹	0.11/0.15	0.34/0.31
C ²⁰ - C ²¹	0.35/0.98	2.48/1.25
C ²⁴ - C ²⁵	0.06/0.09	1.00/1.22

ДОДАТОК 1.Б

Таблиця 2.10.

Порівняння експериментально знайдених та розрахованих спектральних даних

Номер протона	Хімічний зсув, м.ч.					
	GIAO ^1H ЯМР			^1H ЯМР в CDCl_3		
	Форма 1	Форма 2	Форма 3	Форма 1	Форма 2	Форма 3
46, 47	8,61 8,58	8,63 8,65	8,59 8,55	8,15 (2H, q)	8,11 (2H, q)	8,11 (2H, q)
44, 45	8,05 8,03	8,05 8,03	8,06 8,04	7,73 (2H, q)	7,66 (2H, q)	7,68 (2H, q)
63	9,50	8,58	8,91	8,86 (1H, d)	8,10 (1H, d)	8,21 (1H, d)
64	8,31	8,21	8,31	7,71 (1H, t)	7,60 (1H, t)	7,90 (1H, t)
65	8,38	8,33	8,26	7,79 (1H, t)	7,71 (1H, t)	7,85 (1H, t)
66	8,65	8,55	8,53	8,09 (1H, d)	7,96 (1H, d)	7,68 (1H, d)
62, 58	8,41 8,43	8,18 7,64	8,01 7,88	7,98 (2H, d)	7,61 (2H, d)	7,44 (2H, d)
59, 60, 61	7,86 7,85 7,50	7,89 7,85 7,72	7,82 7,79 7,69	7,50-7,39 (m)	7,24-7,32 (m)	7,38-7,22 (m)

Таблиця 2.11

Номери протонів	$\Delta\delta$, ppm, GIAO обчислена / знайдена		
	Форма 1	Форма 2	Форма 3
$\text{H}^{64} - \text{H}^{65}$	0,07/0,08	0,12/0,11	0,05/0,05
$\text{H}^{63} - \text{H}^{66}$	0,85/0,77	0,03/0,14	0,38/0,53
$\text{H}^{64} - \text{H}^{66}$	0,34/0,30	0,34/0,36	0,22/0,22

ДОДАТОК 2.А

Фізико-хімічні характеристики отриманих продуктів

5-Аміно-2-хлор-3-[[3-(3-метилфуран-2-іл)-5-тіоксо-1,5-дигідро-4Н-1,2,4-триазол-4-іл]аміно}-нафталін-1,4-діон 1.95. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,59 г (59%) Тпл.=150-151⁰С. ІЧ (KBr), см⁻¹: 3320 (NH₂), 3205, 3085 (NH), 1735, 1685 (C=O), 1460 (C=S), 705 (C-Cl). ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ, м.ч. (J, Гц): 8.81 (s, 1H, NH); 8.43 (bs, 2H, NH₂); 7.69 (d, 1H, J₁=7.8, Ar-H); 7.63 (d, 1H, J=1.8, CH); 7.52 -7.38 (m, 2H, Ar-H); 6.80 (d, 1H, J=1.8, CH); 2.21 (s, 3H, CH₃). ¹³C-ЯМР (75 МГц, DMSO-d₆) δ, м.ч. (J, Гц): 12.5 (CH₃), 104.7 (C), 106.1 (C), 110.5 (C), 112.2 (CH), 115.6 (CH), 119.7 (CH), 131.3 (C), 134.3 (C), 136.0 (CH), 139.2 (C), 140.5 (CH), 150.6 (C), 155.6 (C), 167.1(C), 172.8 (CO), 175.5 (CO). РХ-МС (m/z): обчислено [C₁₇H₁₂ClN₅O₃S + H]⁺ 402.82, знайдено 402.8. Обчислено (C₁₇H₁₂ClN₅O₃S), %: C=50.81, H=3.01, Cl=8.82, N=17.43, S=7.98. Знайдено, %: C=50.82, H=3.00, Cl=8.84, N=17.41, S=7.98.

2-Хлоро-5-метокси-3-[[3-(3-метилфуран-2-іл) -5-тіоксо-1,5-дигідро-4Н-1,2,4-триазол-4-іл] аміно} нафталін-1,4-діон 1.97. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,58 г (58%) Тпл.=167-168⁰С. ІЧ (KBr), см⁻¹: 3205, 3090 (NH), 1700, 1675 (C=O), 1660, 1590 (NH), 1455 (OCH₃), 1415 (C=S), 710 (C-Cl). ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ, м.ч. (J, Гц): 7.80-7.70 (m, 2H, Ar-H); 7.62 (d, 1H, J=1.8, CH); 7.43 (d, 1H, J=7.8, Ar-H); 6.80 (d, 1H, J=1.8, CH); 3.96 (s, 3H, OCH₃); 2.19 (s, 3H, CH₃). ¹³C-ЯМР (75 МГц, DMSO-d₆) δ, м.ч. (J, Гц): 13.3 (CH₃), 56.4 (OCH₃), 107.1 (C), 116.1 (CH), 117.7 (CH), 118.8 (C), 119.8 (CH), 122.2 (C), 130.6 (C), 134.2 (C), 135.1 (CH), 139.1 (C), 140.0 (C), 142.6 (CH), 159.2 (C), 167.4 (C), 173.0 (CO), 173.5 (CO). РХ-МС (m/z): обчислено [C₁₈H₁₃ClN₄O₄S + H]⁺ 417.83, знайдено 417.8. Обчислено (C₁₈H₁₃ClN₄O₄S), %: C=51.86, H=3.14, Cl=8.51, N=13.44, S=7.69. Знайдено, %: C=51.84, H=3.15, Cl=8.49, N=13.42, S=7.70.

2-Хлоро-5-метокси-3-[[3-(2-метилфуран-3-іл)-5-тіоксо-1,5-дигідро-4Н-1,2,4-триазол-4-іл] аміно} нафталін-1,4-діон 1.99. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,62 г (62%) Тпл.=164-165⁰С. ІЧ (KBr), см⁻¹: 3205, 3090 (NH), 1705, 1680 (C=O), 1653, 1596 (NH), 1475 (OCH₃), 1410 (C=S), 720 (C-Cl). ¹Н-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ, м.ч. (J, Гц): 7.77-7.72 (m, 2H, Ar-H); 7.70 (d, 1H, J=2.4, CH); 7.43 (d, 1H, J=7.8, Ar-H); 6.78 (d, 1H, J=2.4, CH); 3.96 (s, 3H, OCH₃); 2.32 (s, 3H, CH₃). ¹³С-ЯМР (75 МГц, DMSO-d₆) δ, м.ч. (J, Гц): 12.5 (CH₃), 56.4 (OCH₃), 106.6 (C), 110.5 (C), 112.2 (CH), 117.7 (CH), 118.8 (C), 119.8 (CH), 130.6 (C), 131.3 (C), 135.1 (CH), 140.5 (CH), 147.0 (C), 155.7 (C), 159.2 (C), 167.1 (C), 173.0 (CO), 173.7 (CO). РХ-МС (m/z): обчислено [C₁₈H₁₃ClN₄O₄S + H]⁺ 417.83, знайдено 417.8. Обчислено (C₁₈H₁₃ClN₄O₄S), %: C=51.86, H=3.14, Cl=8.51, N=13.44, S=7.69. Знайдено, %: C=51.84, H=3.15, Cl=8.49, N=13.42, S=7.70.

3-Хлоро-2-[[3-(2-метилфуран-3-іл)-5-тіоксо-1,5-дигідро-4Н-1,2,4-триазол-4-іл] аміно}-5-нітронафталіну-1,4-діон 1.109. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,67 г (67%) Тпл.=171-172⁰С. ІЧ (KBr), см⁻¹: 3225, 3085 (NH), 1745, 1690 (C=O), 1654, 1591 (NH), 1531, 1348 (NO₂), 1445 (C=S), 720 (C-Cl). ¹Н-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ, м.ч. (J, Гц): 9.46 (s, 1H, NH); 8.81 (s, 1H, NH); 8.17 (dd, 1H, J₁=7.5, J₂=1.4, Ar-H); 7.77 (dd, J₁=7.5, J₂=1.4, 1H, Ar-H); 7.70 (d, 1H, J=2.4, CH); 7.52 (t, 1H, J=7.5, Гц, Ar-H); 6.78 (d, 1H, J=2.4, CH); 2.32 (s, 3H, CH₃). ¹³С-ЯМР (75 МГц, DMSO-d₆) δ, м.ч. (J, Гц): 13.3 (CH₃), 105.6 (C), 116.1 (CH), 122.2 (C), 122.6 (C), 129.4 (CH), 129.9 (CH), 132.8 (C), 133.4 (CH), 134.2 (C), 138.7 (C), 139.1 (C), 142.6 (CH), 148.5 (C), 167.2 (C), 171.3 (CO), 177.7 (CO). РХ-МС (m/z): обчислено [C₁₇H₁₀ClN₅O₅S+H]⁺ 432.80, знайдено 432.8. Обчислено (C₁₇H₁₀ClN₅O₅S), %: C=47.29, H=2.33, Cl=8.21, N=16.22, S=7.43. Знайдено, %: C=47.30, H=2.32, Cl=8.19, N=16.21, S=7.45.

3-Хлоро-2-[[3-(3-метилфуран-2-іл)-5-тіоксо-1,5-дигідро-4Н-1,2,4-триазол-4-іл] аміно}-5-нітронафталіну-1,4-діон 1.111. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,55 г (55%) Тпл.=153-155⁰С. ІЧ (KBr), см⁻¹:

3210, 3090 (NH), 1710, 1670 (C=O), 1649, 1597 (NH), 1512, 1323 (NO₂), 1465 (C=S), 725 (C-Cl). ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ, м.ч. (J, Гц): 9.76 (s, 1H, NH); 8.81 (s, 1H, NH); 8.21 (dd, 1H, J₁=7.5, J₂=1.4, Ar-H); 7.77 (dd, 1H, J₁=7.5, J₂=1.4, Ar-H); 7.62 (d, 1H, J=1.8, CH); 7.52 (t, 1H, J=7.5, Гц, Ar-H); 6.82 (d, 1H, J=1.8, CH); 2.19 (s, 3H, CH₃). ¹³C-ЯМР (75 МГц, DMSO-d₆) δ, м.ч. (J, Гц): 12.5 (CH₃), 105.1 (C), 110.5 (C), 112.2 (CH), 122.6 (C), 129.4 (CH), 129.9 (CH), 131.3 (C), 132.8 (C), 133.4 (CH), 140.5 (CH), 148.5 (C), 155.7 (C), 167.0 (C), 171.3 (CO), 178.0 (CO). РХ-МС (*m/z*): обчислено [C₁₇H₁₀ClN₅O₅S + H]⁺ 432.80, знайдено 432.8. Обчислено (C₁₇H₁₀ClN₅O₅S), %: C=47.29, H=2.33, Cl=8.21, N=16.22, S=7.43. Знайдено, %: C=47.32, H=2.34, Cl=8.21, N=16.23, S=7.44.

5-Аміно-3-[[4-аміно-5-(3-метилфуран-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл] сульфаніл]-2-хлорнафталін-1,4-діон 1.96. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,65 г (65%), T_{пл.}=202⁰С. ІЧ (KBr), см⁻¹: 3525, 3390, 3295 (NH₂), 1740, 1680 (C=O), 730 (C-Cl), 595 (C-S). ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ, м.ч. (J, Гц): 8.81 (bs, 2H, NH₂); 7.69 (dd, 1H, J₁=7.5, J₂=1.3, Ar-H); 7.51 (t, J=7.5, 1H, Ar-H); 7.50 (d, 1H, J=2.4, CH); 7.26 (dd, 1H, J₁=7.8, J₂=1.3, Ar-H); 7.17 (d, 1H, J=2.4, CH); 6.89 (s, 2H, NH₂); 2.34 (s, 3H, CH₃). ¹³C-ЯМР (75 МГц, DMSO-d₆) δ, м.ч. (J, Гц): 12.6 (CH₃), 105.0 (C), 109.3 (C), 112.2 (CH), 116.0 (CH), 120.2 (CH), 129.0 (C), 133.5 (C), 134.3 (C), 136.8 (CH), 142.3 (CH), 147.7 (C), 150.9 (C), 152.2 (C), 153.2 (C), 175.1 (CO), 180.0 (CO). РХ-МС (*m/z*): обчислено [C₁₇H₁₂ClN₅O₃S + H]⁺ 402.82, знайдено 402.8. Обчислено (C₁₇H₁₂ClN₅O₃S), %: C=50.81, H=3.01, Cl=8.82, N=17.43, S=7.98. Знайдено, %: C=50.82, H=3.00, Cl=8.82, N=17.44, S=7.99.

3-[[4-Аміно-5-(3-метилфуран-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл] сульфаніл]-2-хлор-5-метоксинафталін-1,4-діон 1.98. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,65 г (65%) T_{пл.}=169-170⁰С. ІЧ (KBr), см⁻¹: 3495, 3305 (NH₂), 1700, 1675 (C=O), 1460 (OCH₃), 710 (C-Cl), 580 (C-S). ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ, м.ч. (J, Гц): 7.89 (d, 1H, J=7.8, Ar-H); 7.79 (d, 1H, J=1.5, CH); 7.74-7.45 (m, 2H, Ar-H); 6.69 (d, 1H, J=1.5, CH); 6.34 (s, 2H, NH₂); 3.98 (s, 3H, OCH₃); 2.23 (s, 3H, CH₃). ¹³C-

ЯМР (75 МГц, DMSO-d6) δ , м.ч. (J, Гц): 11.3 (CH₃), 56.5 (OCH₃), 110.0 (C), 110.5 (C), 112.2 (CH), 116.3 (C), 118.4 (CH), 120.2 (CH), 124.0 (C), 131.8 (C), 134.7 (C), 135.3 (CH), 140.3 (C), 142.7 (CH), 147.0 (C), 152.0 (C), 161.8 (C), 175.3 (CO), 176.0 (CO). РХ-МС (m/z): обчислено [C₁₈H₁₃ClN₄O₄S + H]⁺ 417.83, знайдено 417.8. Обчислено (C₁₈H₁₃ClN₄O₄S), %: C=51.86, H=3.14, Cl=8.51, N=13.44, S=7.69. Знайдено, %: C=51.84, H=3.15, Cl=8.49, N=13.42, S=7.70.

3-[[4-Аміно-5- (2-метилфуран-3-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл] сульфаніл] -2-хлор-5-метоксинафталін-1,4-діон 1.100. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,75 г (75%) Тпл.=177-178⁰С. ІЧ (KBr), см⁻¹: 3480, 3305 (NH₂), 1700, 1675 (C=O), 1523, 1335 (NO₂), 710 (C-Cl), 678 (C-S). ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ , м.ч. (J, Гц): 8.37 - 8.13 (m, 2H, Ar-H); 7.57 (t, 1H, J=7.5, Ar-H); 7.51 (d, 1H, J=2.1, CH); 7.17 (d, 1H, J=2.1, CH); 6.84 (s, 2H, NH₂); 2.34 (s, 3H, CH₃). ¹³C-ЯМР (75 МГц, DMSO-d6) δ , м.ч. (J, Гц): 11.3 (CH₃), 116.3 (CH), 123.9 (C), 124.2 (C), 128.6 (C), 130.2 (CH), 131.0 (C), 131.4 (CH), 133.5 (CH), 133.9 (C), 140.3 (C), 142.7 (CH), 147.0 (C), 150.0 (C), 151.7 (C), 173.6 (CO), 177.4 (CO). РХ-МС (m/z): обчислено [C₁₇H₁₀ClN₅O₅S + H]⁺ 417.83, знайдено 417.8. Обчислено (C₁₇H₁₀ClN₅O₅S), %: C=47.29, H=2.33, Cl=8.21, N=16.22, S=7.43. Знайдено, %: C=47.30, H=2.31, Cl=8.20, N=16.20, S=7.42.

2-[[4-Аміно-5- (2-метилфуран-3-іл) -4Н-1,2,4-триазол-3-іл] сульфаніл] -3-хлор-5-нітронафталін-1,4-діон 1.110. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,77 г (77%) Тпл.=175-176⁰С. ІЧ (KBr), см⁻¹: 3480, 3300 (NH₂), 1730, 1690 (C=O), 1520, 1330 (NO₂), 71 (C-Cl), 590 (C-S). ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ , м.ч. (J, Гц): 8.45-8.18 (m, 2H, Ar-H); 7.72 (d, 1H, J=2.4, CH); 6.74 (d, 1H, J=2.4, CH); 7.57 (t, 1H, J=7.5, Ar-H); 6.74 (s, 2H, NH₂); 2.23 (s, 3H, CH₃). ¹³C-ЯМР (75 МГц, DMSO-d6) δ , м.ч. (J, Гц): 13.5 (CH₃), 109.13 (C), 112.4 (CH), 124.2 (C), 128.6 (C), 130.3 (CH), 131.4 (C), 131.5 (CH), 133.3 (CH), 133.5 (C), 142.3 (CH), 147.7 (C), 150.0 (C), 150.8 (C), 152.2 (C), 173.6 (CO), 177.4 (CO). РХ-МС (m/z): обчислено [C₁₇H₁₀ClN₅O₅S + H]⁺ 432.80, знайдено 432.8. Обчислено (C₁₇H₁₀ClN₅O₅S), %: C=47.29, H=2.33, Cl=8.21, N=16.22, S=7.43. Знайдено, %: C=47.31, H=2.32, Cl=8.21, N=16.20, S=7.44.

2-[[4-Аміно-5-(3-метилфуран-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл] сульфанил] -3-хлор-5-нітронафталін-1,4- діон 1.112. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,83 г (83%) $T_{пл.}=189^{\circ}C$. ІЧ (KBr), cm^{-1} : 3475, 3290 (NH₂), 1725, 1685 (C=O), 1517, 1328 (NO₂), 715 (C-Cl), 592 (C-S). ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ , м.ч. (J, Гц): 8.39-8.15 (m, 2H, Ar-H); 7.79 (d, 1H, J=1.5, CH); 7.57 (t, 1H, J=7.5, Ar-H); 6.89 (d, 1H, J=1.5, CH); 6.74 (s, 2H, NH₂); 2.23 (s, 3H, CH₃). ¹³C-ЯМР (75 МГц, DMSO-d₆) δ , м.ч. (J, Гц): 12.6 (CH₃), 109.3 (C), 112.2 (CH), 124.2 (C), 128.6 (C), 130.1 (CH), 131.1 (C), 131.5 (CH), 133.3 (CH), 133.8 (C), 142.3 (CH), 147.7 (C), 150.0 (C), 150.8 (C), 152.2 (C), 173.6 (CO), 177.4 (CO). РХ-МС (m/z): обчислено [C₁₇H₁₀ClN₅O₅S + H]⁺ 432.80, знайдено 432.8. Обчислено (C₁₇H₁₀ClN₅O₅S), %: C=47.29, H=2.33, Cl=8.21, N=16.22, S=7.43. Знайдено, %: C=47.31, H=2.32, Cl=8.21, N=16.20, S=7.44.

3-Хлоро-5-гідрокси-2-[[3- (2-метилфуран-3-іл) -5-тіоксо-1,5-дигідро-4Н-1,2,4-триазол-4-іл] аміно] нафталін-1,4-діон 1.101. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,48 г (48%) $T_{пл.}=194-195^{\circ}C$. ІЧ (KBr), cm^{-1} : 3510 (OH), 3205, 3095 (NH), 1735, 1675 (C=O), 1655, 1592 (NH), 1455 (C=S), 980 (OH), 725 (C-Cl). ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ , м.ч. (J, Гц): 10.50 (s, 1H, OH); 8.81 (s, 1H, NH); 8.43 (s, 1H, NH); 7.84 (t, 1H, J=7.1, Ar-H); 7.73 (dd, J₁=7.1, J₂=2.0, 1H, Ar-H); 7.69 (d, 1H, J=2.4, CH); 7.42 (dd, 1H, J₁=7.7, J₂=2.0, Ar-H); 6.78 (d, 1H, J=2.4, CH); 2.32 (s, 3H, CH₃). ¹³C-ЯМР (75 МГц, DMSO-d₆) δ , м.ч. (J, Гц): 13.3 (CH₃), 108.9 (C), 111.9 (C), 116.1 (CH), 117.3 (CH), 122.2 (C), 122.9 (CH), 132.3 (C), 134.2 (C), 137.0 (CH), 139.1 (C), 142.6 (CH), 149.9 (C), 161.5 (C), 167.2 (C), 174.3 (CO), 176.9 (CO). РХ-МС (m/z): обчислено [C₁₇H₁₁ClN₄O₄S + H]⁺ 432.80, знайдено 432.8. Обчислено (C₁₇H₁₁ClN₄O₄S), %: C=50.69, H=2.75, Cl=8.80, N=13.91, S=7.96. Знайдено, %: C=50.70, H=2.77, Cl=8.79, N=13.91, S=7.95.

2-Хлоро-5-гідрокси-3-[[3- (2-метилфуран-3-іл) -5-тіоксо-1,5-дигідро-4Н-1,2,4-триазол-4-іл] аміно] нафталін-1,4-діон 1.102. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,10 г (10%) $T_{пл.}=178^{\circ}C$. ІЧ (KBr), cm^{-1} : 3496 (OH), 3200, 3090 (NH), 1720, 1675 (C=O), 1643, 1590 (NH), 1460 (C=S), 976 (OH), 710 (C-Cl).

^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ , м.ч. (J, Гц): 7.77 (dd, 1H, $J_1=7.1$, $J_2=2.0$, Ar-H); 7.72 (t, 1H, $J=7.1$, Ar-H); 7.67 (d, 1H, $J=1.8$, CH); 7.20 (dd, 1H, $J_1=7.7$, $J_2=2.0$, Ar-H); 6.80 (d, 1H, $J=1.8$, CH); 2.19 (s, 3H, CH₃). ^{13}C -ЯМР (75 МГц, DMSO-d6) δ , м.ч. (J, Гц): 13.3 (CH₃), 107.9 (C), 112.2 (C), 116.1 (CH), 117.5 (CH), 122.2 (C), 123.3 (CH), 130.0 (C), 134.2 (C), 136.8 (CH), 139.1 (C), 141.0 (C), 142.6 (CH), 158.5 (C), 167.4 (C), 173.1 (CO), 177.7 (CO). РХ-МС (m/z): обчислено [$\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S} + \text{H}$]⁺ 403.81, знайдено 403.8. Обчислено ($\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}$), %: C=50.69, H=2.75, Cl=8.80, N=13.91, S=7.96. Знайдено, %: C=50.70, H=2.77, Cl=8.79, N=13.91, S=7.95.

3-Хлоро-5-гідрокси-2-[[3-(3-метилфуран-2-іл) -5-тіоксо-1,5-дигідро-4Н-1,2,4-триазол-4-іл] аміно} нафталін-1,4-діон 1.103. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,52 г (52%) Тпл.=152-154⁰С. ІЧ (KBr), см⁻¹: 3487 (OH), 3210, 3090 (NH), 1730, 1690 (C=O), 1652, 1595 (NH), 1450 (C=S), 987 (OH), 705 (C-Cl). ^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ , м.ч. (J, Гц): 10.50 (s, 1H, OH); 8.81 (s, 1H, NH); 8.43 (s, 1H, NH); 7.84 (t, 1H, $J=7.1$, Ar-H); 7.72 (dd, 1H, $J_1=7.1$, $J_2=2.0$, Ar-H); 7.62 (d, 1H, $J=1.8$, CH); 7.27 (dd, 1H, $J_1=7.7$, $J_2=2.0$, Ar-H); 6.81 (d, 1H, $J=1.8$, CH); 2.19 (s, 3H, CH₃). ^{13}C -ЯМР (75 МГц, DMSO-d6) δ , м.ч. (J, Гц): 12.5 (CH₃), 109.8 (C), 110.5 (C), 111.9 (C), 112.2 (CH), 117.3 (C), 122.9 (CH), 131.3 (C), 132.3 (C), 137.0 (CH), 140.5 (CH), 147.2 (C), 155.7 (C), 161.5 (C), 167.0 (C), 174.5 (CO), 176.9 (CO). РХ-МС (m/z): обчислено [$\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S} + \text{H}$]⁺ 403.81, знайдено 403.8. Обчислено ($\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}$), %: C=50.69, H=2.75, Cl=8.80, N=13.91, S=7.96. Знайдено, %: C=50.70, H=2.76, Cl=8.79, N=13.90, S=7.97.

2-Хлоро-5-гідрокси-3-[[3-(3-метилфуран-2-іл) -5-тіоксо-1,5-дигідро-4Н-1,2,4-триазол-4-іл] аміно} нафталін-1,4-діон 1.104. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,12 г (12%) Тпл.=177-179⁰С. ІЧ (KBr), см⁻¹: 3495 (OH), 3210, 3100 (NH), 1725, 1680 (C=O), 1660, 1593 (NH), 1465 (C=S), 995 (OH), 710 (C-Cl). ^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ , м.ч. (J, Гц): 7.82 (t, 1H, $J=7.2$, Ar-H); 7.75 (d, 1H, $J=2.4$, CH); 7.70 (dd, 1H, $J_1=7.1$, $J_2=2.0$, Ar-H); 7.19 (dd, 1H, $J_1=7.7$, $J_2=2.0$, Ar-H); 6.78 (d, 1H, $J=2.4$, CH); 2.32 (s, 3H, CH₃). ^{13}C -ЯМР (75 МГц, DMSO-d6) δ , м.ч. (J, Гц): 12.5 (CH₃),

107.4 (C), 110.5 (C), 112.0 (C), 112.2 (CH), 117.5 (CH), 123.3 (CH), 130.0 (C), 131.3 (C), 136.8 (CH), 140.5 (CH), 146.8 (C), 155.7 (C), 158.5 (C), 167.1 (C), 173.1 (CO), 178.0 (CO). PX-МС (m/z): обчислено $[C_{17}H_{11}ClN_4O_4S + H]^+$ 403.81, знайдено 403.8. Обчислено ($C_{17}H_{11}ClN_4O_4S$), %: C=50.69, H=2.75, Cl=8.80, N=13.91, S=7.96. Знайдено, %: C=50.70, H=2.76, Cl=8.79, N=13.90, S=7.97.

2 - {[4-Аміно-5- (2-метилфуран-3-іл) -4Н-1,2,4-триазол-3-іл] сульфаніл} -3-хлор-5-гідроксинафталін-1,4-діон 1.105. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,55 г (55%) $T_{пл.}=183-184^{\circ}C$. ІЧ (KBr), cm^{-1} : 3515, 3310 (NH_2), 3475 (OH), 1735, 1670 (C=O), 975 (OH), 715 (C-Cl), 595 (C-S). 1H -ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ , м.ч. (J, Гц): 10.50 (bs, 1H, OH); 7.72 (t, 1H, $J=7.5$, Ar-H); 7.65 (dd, 1H, $J_1=7.5$, $J_2=1.3$, Ar-H); 7.50 (d, 1H, $J=2.1$, CH); 7.35 (dd, 1H, $J_1=7.8$, $J_2=1.3$, Ar-H); 7.17 (d, 1H, $J=2.1$, CH); 7.06 (s, 2H, NH_2); 2.34 (s, 3H, CH_3). ^{13}C -ЯМР (75 МГц, DMSO- d_6) δ , м.ч. (J, Гц): 11.3 (CH_3), 112.3 (C), 116.3 (CH), 118.9 (CH), 122.9 (CH), 124.0 (C), 131.5 (C), 132.5 (C), 135.5 (C), 137.1 (CH), 140.3 (C), 146.8 (C), 142.7 (CH), 147.0 (C), 151.7 (C), 162.6 (C), 178.9 (CO), 179.2 (CO). PX-МС (m/z): обчислено $[C_{17}H_{11}ClN_4O_4S + H]^+$ 403.8116, знайдено 403.8. Обчислено ($C_{17}H_{11}ClN_4O_4S$), %: C=50.69, H=2.75, Cl=8.80, N=13.91, S=7.96. Знайдено, %: C=50.69, H=2.77, Cl=8.81, N=13.92, S=7.95.

3- {[4-Аміно-5- (3-метилфуран-2-іл) -4Н-1,2,4-триазол-3-іл] сульфа-ніл} -2-хлор-5-гідроксинафталін-1,4-діон 1.106. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,11 г (11%) $T_{пл.}=163-165^{\circ}C$. ІЧ (KBr), cm^{-1} : 3512, 3205 (NH_2), 3480 (OH), 1730, 1675 (C=O), 980 (OH), 710 (C-Cl), 653 (C-S). 1H -ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ , м.ч. (J, Гц): 7.82 (dd, 1H, $J_1=7.8$, $J_2=1.3$, Ar-H); 7.79 (d, 1H, $J=1.5$, CH); 7.66 (t, 1H, $J=7.5$, Ar-H); 7.22 (dd, 1H, $J_1=7.5$, $J_2=1.3$, Ar-H); 6.95 (s, 2H, NH_2); 6.70 (d, 1H, $J=1.5$, CH); 2.23 (s, 3H, CH_3). ^{13}C -ЯМР (75 МГц, DMSO- d_6) δ , м.ч. (J, Гц): 11.3 (CH_3), 113.5 (C), 116.3 (CH), 118.0 (CH), 123.9 (CH), 124.3 (C), 131.1 (C), 132.5 (C), 135.5 (C), 137.6 (CH), 140.3 (C), 142.7 (CH), 147.0 (C), 151.9 (C), 161.8 (C), 175.4 (CO), 182.9 (CO). PX-МС (m/z): обчислено $[C_{17}H_{11}ClN_4O_4S + H]^+$ 403.81, знайдено 403.8.

Обчислено ($C_{17}H_{11}ClN_4O_4S$), %: C=50.69, H=2.75, Cl=8.80, N=13.91, S=7.96. Знайдено, %: C=50.69, H=2.77, Cl=8.81, N=13.92, S=7.95.

2 - {[4-Аміно-5- (3-метилфуран-2-іл) -4Н-1,2,4-триазол-3-іл] сульфаніл} -3-хлор-5-гідроксинафталін-1,4-діон 1.107. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,61 г (61%) $T_{пл.}=197-198^{\circ}C$. ІЧ (KBr), cm^{-1} : 3489, 3220 (NH_2), 3454 (OH), 1735, 1695 (C=O), 994 (OH), 705 (C-Cl) , 671 (C-S). 1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ , м.ч. (J, Гц): 10.50 (s, 1H, OH); 7.85 (t, 1H, J=7.5, Ar-H); 7.79 (d, 1H, J=1.5, CH); 7.57-7.20 (m, 2H, Ar-H); 7.11 (s, 2H, NH_2); 6.70 (d, H, J=1.5, 1CH); 2.23 (s, 3H, CH_3). ^{13}C -ЯМР (75 МГц, DMSO-d6) δ , м.ч. (J, Гц): 12.6 (CH_3), 109.3 (C), 112.0 (CH), 112.3 (C), 118.9 (CH), 122.9 (C), 131.5 (C), 132.5 (C), 135.0 (C), 137.1 (CH), 142.3 (CH), 147.7 (C), 150.8 (C), 152.2 (C), 162.6 (C), 178.9 (CO), 179.2 (CO). РХ-МС (m/z): обчислено [$C_{17}H_{11}ClN_4O_4S + H$] $^+$ 403.81, знайдено 403.8. Обчислено ($C_{17}H_{11}ClN_4O_4S$), %: C=50.69, H=2.75, Cl=8.80, N=13.91, S=7.96. Знайдено, %: C=50.68, H=2.74, Cl=8.80, N=13.92, S=7.96.

3-{[4-Аміно-5-(2-метилфуран-3-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл] сульфаніл} -2-хлор-5-гідроксинафталін-1,4-діон 1.108. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,15 г (15%) $T_{пл.}=173-174^{\circ}C$. ІЧ (KBr), cm^{-1} : 3505, 3205 (NH_2), 3485 (OH), 1740, 1675 (C=O), 985 (OH), 710 (C-Cl) , 658 (C-S). 1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ , м.ч. (J, Гц): 7.83-7.77 (m, 1H, Ar-H); 7.50 (d, 1H, J=2.1, CH); 7.49-7.22 (m, 2H, Ar-H); 7.17 (d, 1H, J=2.1, CH); 6.92 (s, 2H, NH_2); 2.33 (s, 3H, CH_3). ^{13}C -ЯМР (75 МГц, DMSO-d6) δ , м.ч. (J, Гц): 12.6 (CH_3), 109.3 (C), 112.2 (CH), 113.5 (C), 118.0 (CH), 124.3 (CH), 131.1 (C), 131.9 (C), 135.5 (C), 137.6 (CH), 142.3 (CH), 147.7 (C), 151.0 (C), 152.2 (C), 161.8 (C), 175.4 (CO), 182.9 (CO). РХ-МС (m/z): обчислено [$C_{17}H_{11}ClN_4O_4S + H$] $^+$ 403.81, знайдено 403.8. Обчислено ($C_{17}H_{11}ClN_4O_4S$), %: C=50.69, H=2.75, Cl=8.80, N=13.91, S=7.96. Знайдено, %: C=50.69, H=2.77, Cl=8.81, N=13.92, S=7.95.

ДОДАТОК 2.Б

Фізико-хімічні характеристики отриманих продуктів

2-((4-((3-Хлоро-1,4-діоксо-1,4-дигідронафталін-2-іл)аміно)-5-(3-метил-фуран-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-оцтова кислота 1.115. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,71 г (71%) Тпл.=151-152⁰С. ¹Н-ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ, м.ч. (J, Гц): 12.97 (s, 1H, COOH); 8.43 (s, 1H, NH); 7.96 (m, 2H, Ar-H); 7.93 (m, 1H, Ar-H); 7,80 (m, 1H, Ar-H); 7.70 (d, J=2,45, 1H, CH); 6.78 (d, J=2.45, 1H, CH); 3.92 (s, 2H, CH₂); 2.19 (s, 3H, CH₃). Обчислено (C₁₉H₁₃ClN₄O₅S), %: C=51.30, H=2.95, Cl=7.97, N=12.59, S=7.21; Знайдено, %: C=51.35, H=2.95, Cl=7.94, N=12.63, S=7.21.

2-((4-((5-Аміно-2-хлоро-1,4-діоксо-1,4-дигідронафталін-3-іл)аміно)-5-(2-метил-фуран-3-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)-тіо)-оцтова кислота 1.116. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,64г (64)%, Тпл.=132-133⁰С. ІЧ (KBr), см⁻¹: 3320 (NH₂), 3210, 3090 (NH), 1730, 1690, 1660 (C=O), 710 (C-Cl). ¹Н-ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ, м.ч. (J, Гц): 8.81 (s, 1H, NH); 8.43 (bs, 2H, NH₂); 7.70 (d, 1H, J=2.45, CH); 7.66 (dd, 1H, J₁=7.5, J₂=1.3, Ar-H); 7.52 (t, 1H, J=7.6, Гц, Ar-H); 7.38 (dd, 1H, J₁=7.8, J₂=1.3, Ar-H); 6.78 (d, 1H, J=2.44, CH); 3.89 (s, 2H, CH₂); 2.32 (s, 3H, CH₃). Обчислено (C₁₉H₁₄ClN₅O₅S), %: C=49.63, H=3.07, Cl=7.71, N=15.23, S=6.97. Знайдено, %: C=49.66, H=3.05, Cl=7.68, N=15.25, S=6.99.

2-((4-((5-Аміно-2-хлоро-1,4-діоксо-1,4-дигідронафталін-3-іл)аміно)-5-(3-метил-фуран-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-оцтова кислота 1.117. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,59 г (59%) Тпл.=145-146⁰С. ІЧ (KBr), см⁻¹: 3320 (NH₂), 3205, 3085 (NH), 1735, 1685, 1640 (C=O), 705 (C-Cl). ¹Н-ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ, м.ч. (J, Гц): 8.81 (s, 1H, NH); 8.43 (bs, 2H, NH₂); 7.69 (d, 1H, J₁=7.8, Ar-H); 7.63 (d, 1H, J=1.8, CH); 7.52 -7.38 (m, 2H, Ar-H); 6.80 (d, 1H, J=1.8, CH); 3.96 (s, 2H, CH₂); 2.21 (s, 3H, CH₃). Обчислено (C₁₉H₁₄ClN₅O₅S), %:

C=49.63, H=3.07, Cl=7.71, N=15.23, S=6.97. Знайдено, %: C=49.61, H=3.01, Cl=7.63, N=15.25, S=6.95.

2-((4-((2-Хлоро-5-метокси-1,4-діоксо-1,4-дигідронафталін-3-іл)аміно)-5-(2-метил-фуран-3-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)-тіо)-оцтова кислота 1.118.

Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,68 г (68%) Тпл.=147-148⁰С. ІЧ (KBr), см⁻¹: 3205, 3090 (NH), 1740, 1700, 1680 (C=O), 1660, 1590 (NH), 1440 (OCH₃), 710 (C-Cl). ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ, м.ч. (J, Гц): 7.80-7.70 (m, 2H, Ar-H); 7.62 (d, 1H, J=1.8, CH); 7.43 (d, 1H, J=7.8, Ar-H); 6.82 (d, 1H, J=1.8, CH); 4.09 (s, 2H, CH₂); 3.96 (s, 3H, OCH₃); 2.19 (s, 3H, CH₃). Обчислено (C₂₀H₁₅ClN₄O₆S), %: C=50.59, H=3.18, Cl=7.47, N=11.80, S=6.75. Знайдено, %: C=50.61, H=3.20, Cl=7.45, N=11.85, S=6.79.

2-((4-((2-Хлоро-5-метокси-1,4-діоксо-1,4-дигідронафталін-3-іл)аміно)-5-(3-метил-фуран-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-оцтова кислота 1.119.

Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,62 г (62%) Тпл.=134-135⁰С. ІЧ (KBr), см⁻¹: 3205, 3090 (NH), 1748, 1706, 1680 (C=O), 1653, 1596 (NH), 1470 (OCH₃), 720 (C-Cl). ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ, м.ч. (J, Гц): 7.77-7.72 (m, 2H, Ar-H); 7.70 (d, 1H, J=2.4, CH); 7.43 (d, 1H, J=7.8, Ar-H); 6.78 (d, 1H, J=2.4, CH); 3.96 (s, 3H, OCH₃); 3.89 (s, 2H, CH₂); 2.32 (s, 3H, CH₃). Обчислено (C₂₀H₁₅ClN₄O₆S), %: C=50.59, H=3.18, Cl=7.47, N=11.80, S=6.75. Знайдено, %: C=50.55, H=3.21, Cl=7.47, N=11.83, S=6.77.

2-((4-((3-Хлоро-5-гідрокси-1,4-діоксо-1,4-дигідронафталін-2-іл)аміно)-5-(2-метил-фуран-3-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-оцтова кислота 1.120.

Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,68 г (68%) Тпл.=174-177⁰С. ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ, м.ч. (J, Гц): 13.07 (s, 1H, COOH); 10.52 (s, 1H, OH); 8.40 (s, 1H, NH); 7.82 (t, 1H, J=7.1, Ar-H); 7.72 (dd, J₁=7.1, J₂=2.0, 1H, Ar-H); 7.69 (d, 1H, J=2.2, CH); 7.42 (dd, 1H, J₁=7.7, J₂=2.0, Ar-H); 6.78 (d, 1H, J=2.2, CH); 4.02 (s, 2H, CH₂); 2.32 (s, 3H, CH₃). Обчислено (C₁₉H₁₃ClN₄O₆S), %: C=49.52, H=2.84, Cl=7.69, N=12.16, S=6.96. Знайдено, %: C=49.50, H=2.86, Cl=7.66, N=12.18, S=6.95.

2-((4-((2-Хлоро-5-гідрокси-1,4-діоксо-1,4-дигідронафталін-3-іл)аміно)-5-(2-метил-фуран-3-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-оцтова кислота 1.121. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,50 г (50%) $T_{пл.}=158^{\circ}C$. 1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ , м.ч. (J, Гц): 12.98 (s, 1H, COOH); 10.28 (s, 1H, OH); 7.79 (dd, 1H, $J_1=7.1$, $J_2=2.0$, Ar-H); 7.73 (t, 1H, $J=7.1$, Ar-H); 7.68 (d, 1H, $J=2.4$, CH); 7.24 (dd, 1H, $J_1=7.7$, $J_2=2.0$, Ar-H); 6.82 (d, 1H, $J=2.4$, CH); 4.08 (s, 2H, CH₂); 2.21 (s, 3H, CH₃). Обчислено (C₁₉H₁₃ClN₄O₆S), %: C=49.52, H=2.84, Cl=7.69, N=12.16, S=6.96. Знайдено, %: C=49.54, H=2.88, Cl=7.66, N=12.15, S=6.97.

2-((4-((3-Хлоро-5-гідрокси-1,4-діоксо-1,4-дигідронафталін-2-іл)аміно)-5-(3-метил-фуран-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-оцтова кислота 1.122. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,52 г (52%) $T_{пл.}=152-154^{\circ}C$. 1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ , м.ч. (J, Гц): 13.11 (s, 1H, COOH); 10.38 (s, 1H, OH); 8.41 (s, 1H, NH); 7.84 (t, 1H, $J=7.1$, Ar-H); 7.70 (d, 1H, $J=7.1$, Ar-H); 7.60 (d, 1H, $J=1.8$, CH); 7.27 (dd, 1H, $J=7.7$, Ar-H); 6.81 (d, 1H, $J=1.8$, CH); 3.98 (s, 2H, CH₂); 2.20 (s, 3H, CH₃). Обчислено (C₁₉H₁₃ClN₄O₆S), %: C=49.52, H=2.84, Cl=7.69, N=12.16, S=6.96. Знайдено, %: C=49.54, H=2.88, Cl=7.66, N=12.15, S=6.95.

2-((4-((2-Хлоро-5-гідрокси-1,4-діоксо-1,4-дигідронафталін-3-іл)аміно)-5-(3-метил-фуран-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-оцтова кислота 1.123. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,72 г (72%) $T_{пл.}=167-169^{\circ}C$. 1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ , м.ч. (J, Гц): 13.05 (s, 1H, COOH); 10.11 (s, 1H, OH); 7.82 (t, 1H, $J=7.2$, Ar-H); 7.75 (d, 1H, $J=2.0$, CH); 7.70 (dd, 1H, $J_1=7.1$, $J_2=2.0$, Ar-H); 7.19 (dd, 1H, $J_1=7.7$, $J_2=2.0$, Ar-H); 6.78 (d, 1H, $J=2.0$, CH); 4.03 (s, 2H, CH₂); 2.30 (s, 3H, CH₃). Обчислено (C₁₉H₁₃ClN₄O₆S), %: C=49.52, H=2.84, Cl=7.69, N=12.16, S=6.96. Знайдено, %: C=49.54, H=2.85, Cl=7.61, N=12.15, S=6.97.

2-((4-((3-Хлоро-5-нітро-1,4-діоксо-1,4-дигідронафталін-3-іл)аміно)-5-(3-метил-фуран-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-оцтова кислота 1.124. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,67 г (67%) $T_{пл.}=181-182^{\circ}C$. ІЧ (KBr), cm^{-1} : 3225, 3085 (NH), 1745, 1740, 1690 (C=O), 1654, 1591 (NH), 1531, 1348

(NO₂), 720 (C-Cl). ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ, м.ч. (J, Гц): 8.81 (s, 1H, NH); 8.17 (dd, 1H, J₁=7.5, J₂=1.4, Ar-H); 7.77 (dd, 1H, J₁=7.5, J₂=1.4, 1H, Ar-H); 7.70 (d, 1H, J=2.4, CH); 7.52 (t, 1H, J=7.5, Гц, Ar-H); 6.78 (d, 1H, J=2.4, CH); 3.89 (s, 2H, CH₂); 2.32 (s, 3H, CH₃). Обчислено (C₁₉H₁₂ClN₅O₇S), %: C=46.59, H=2.47, Cl=7.24, N=14.30, S=6.55. Знайдено, %: C=46.63, H=2.44, Cl=7.27, N=14.32, S=6.51.

2-((4-((3-Хлоро-5-нітро-1,4-діоксо-1,4-дигідронафталін-3-іл)аміно)-5-(2-метил-фуран-3-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-оцтова кислота 1.125. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,65 г (65%) Тпл.=173-175⁰С. ІЧ (KBr), см⁻¹: 3210, 3090 (NH), 1730, 1690, 1660 (C=O), 1649, 1597 (NH), 1512, 1323 (NO₂), 725 (C-Cl). ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ, м.ч. (J, Гц): 8.83 (s, 1H, NH); 8.17 (dd, 1H, J₁=7.5, J₂=1.4, Ar-H); 7.77 (dd, 1H, J₁=7.5, J₂=1.4, Ar-H); 7.62 (d, 1H, J=1.8, CH); 7.52 (t, 1H, J=7.5, Гц, Ar-H); 6.80 (d, 1H, J=1.8, CH); 3.92 (s, 2H, CH₂); 2.19 (s, 3H, CH₃). Обчислено (C₁₉H₁₂ClN₅O₇S), %: C=46.59, H=2.47, Cl=7.24, N=14.30, S=6.55. Знайдено, %: C=46.63, H=2.41, Cl=7.22, N=14.31, S=6.57

ДОДАТОК 2.В

Фізико-хімічні характеристики отриманих продуктів

2-((4-((3-Хлоро-1,4-діоксо-1,4-дигідронафталін-2-іл)аміно)-5-(3-метил-фуран-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)- оцтової кислоти натрієва сіль 1.115а. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,81 г (81%) Тпл.=191-192⁰С. Обчислено (C₁₉H₁₂ClN₄O₅SNa), %: C=48.88, H=2.59, Cl=7.59, N=12.00, S=6.87, Na=4.92. Знайдено, %: C=48.86, H=2.62, Cl=7.62, N=12.04, S=6.84, Na=4.95.

2-((4-((5-Аміно-2-хлоро-1,4-діоксо-1,4-дигідронафталін-3-іл)аміно)-5-(2-метил-фуран-3-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)- оцтової кислоти натрієва сіль 1.116а. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,74г (74)%, Тпл.=192-193⁰С. Обчислено (C₁₉H₁₃ClN₅O₅SNa), %: C=47.63, H=2.72, Cl=7.36,

N=14.53, S=6.65. Na=4.77. Знайдено, %: C=47.67, H=2.76, Cl=7.32, N=14.51, S=6.67. Na=4.75.

2-((4-((5-Аміно-2-хлоро-1,4-діоксо-1,4-дигідронафталін-3-іл)аміно)-5-(3-метил-фуран-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)- оцтової кислоти натрієва сіль 1.117a. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,79 г (79%). Тпл.=185-186⁰С. Обчислено (C₁₉H₁₃ClN₅O₅SNa), %: C=47.63, H=2.72, Cl=7.36, N=14.53, S=6.65. Na=4.77. Знайдено, %: C=47.67, H=2.76, Cl=7.35, N=14.57, S=6.66. Na=4.74.

2-((4-((2-Хлоро-5-метокси-1,4-діоксо-1,4-дигідронафталін-3-іл)аміно)-5-(2-метил-фуран-3-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)- оцтової кислоти натрієва сіль 1.118a. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,88 г (88%) Тпл.=197-198⁰С. Обчислено (C₂₀H₁₄ClN₄O₆SNa), %: C=48.35, H=2.84, Cl=7.14, N=11.28, S=6.45, Na=4.63. Знайдено, %: C=48.33, H=2.81, Cl=7.16, N=11.31, S=6.46, Na=4.65.

2-((4-((2-Хлоро-5-метокси-1,4-діоксо-1,4-дигідронафталін-3-іл)аміно)-5-(3-метил-фуран-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)- оцтової кислоти натрієва сіль 1.119a. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,82 г (82%). Тпл.=194-195⁰С. Обчислено (C₂₀H₁₄ClN₄O₆SNa), %: C=48.35, H=2.84, Cl=7.14, N=11.28, S=6.45, Na=4.63. Знайдено, %: C=48.31, H=2.84, Cl=7.16, N=11.32, S=6.46, Na=4.65.

2-((4-((3-Хлоро-5-гідрокси-1,4-діоксо-1,4-дигідронафталін-2-іл)аміно)-5-(2-метил-фуран-3-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)- оцтової кислоти натрієва сіль 1.120a. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,78 г (78%) Тпл.=194-197⁰С. Обчислено (C₁₉H₁₂ClN₄O₆SNa), %: C=47.35, H=2.51, Cl=7.34, N=11.60, S=6.64, Na=4.76. Знайдено, %: C=47.36, H=2.54, Cl=7.32, N=11.62, S=6.62, Na=4.78.

2-((4-((2-Хлоро-5-гідрокси-1,4-діоксо-1,4-дигідронафталін-3-іл)аміно)-5-(2-метил-фуран-3-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)- оцтової кислоти натрієва сіль

1.121a. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,70 г (70%)
Тпл.=196-198⁰С. Обчислено (C₁₉H₁₂ClN₄O₆SNa), %: C=47.35, H=2.51, Cl=7.34,
N=11.60, S=6.64, Na=4.76. Знайдено, %: C=47.36, H=2.54, Cl=7.31, N=11.61, S=6.62,
Na=4.74.

2-((4-((3-Хлоро-5-гідрокси-1,4-діоксо-1,4-дигідронафталін-2-іл)аміно)-5-(3-метил-фуран-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)- оцтової кислоти натрієва сіль

1.122a. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,82 г (82%)
Тпл.=182-184⁰С. Обчислено (C₁₉H₁₂ClN₄O₆SNa), %: C=47.35, H=2.51, Cl=7.34,
N=11.60, S=6.64, Na=4.76. Знайдено, %: C=47.32, H=2.54, Cl=7.32, N=11.62, S=6.61,
Na=4.77.

2-((4-((2-Хлоро-5-гідрокси-1,4-діоксо-1,4-дигідронафталін-3-іл)аміно)-5-(3-метил-фуран-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)- оцтової кислоти натрієва сіль

1.123a. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,72 г (72%)
Тпл.=207-209⁰С. Обчислено (C₁₉H₁₂ClN₄O₆SNa), %: C=47.35, H=2.51, Cl=7.34,
N=11.60, S=6.64, Na=4.76. Знайдено, %: C=47.36, H=2.56, Cl=7.32, N=11.60, S=6.62,
Na=4.75.

2-((4-((3-Хлоро-5-нітро-1,4-діоксо-1,4-дигідронафталін-3-іл)аміно)-5-(3-метил-фуран-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)- оцтової кислоти натрієва сіль

1.124a. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,77 г (77%)
Тпл.=201-202⁰С. Обчислено (C₁₇H₁₀ClN₄O₇SNa), %: C=44.59, H=2.17, Cl=6.93,
N=13.68, S=6.26, Na=4.49. Знайдено, %: C=44.61, H=2.17, Cl=6.95, N=13.67, S=6.24,
Na=4.47.

2-((4-((3-Хлоро-5-нітро-1,4-діоксо-1,4-дигідронафталін-3-іл)аміно)-5-(2-метил-фуран-3-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)- оцтової кислоти натрієва сіль

1.125a. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,65 г (65%)
Тпл.=193-195⁰С. Обчислено (C₁₇H₁₀ClN₄O₇SNa), %: C=44.59, H=2.17, Cl=6.93,
N=13.68, S=6.26, Na=4.49. Знайдено, %: C=44.57, H=2.15, Cl=6.98, N=13.65, S=6.25,
Na=4.52.

ДОДАТОК 2.Г

Фізико-хімічні характеристики отриманих продуктів

3-[(4-Метоксибензиліден)аміно]-1-(3-хлоро-нафталін-1,4-діон-2-іл)-піридинію хлорид 1.182б. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,68 г (68%) коричневих кристалів $T_{пл.}=187-189^{\circ}C$. 1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ , м.ч. (J, Гц): 9.58 (d, J=6.20, 1H, Ar-H); 9.42 (s, 1H, Ar-H); 8.77 (d, J=8.20, 1H, Ar-H); 8.58 (s, 1H, CH); 8.14-8.26 (m, 3H, Ar-H); 7.95-8.00 (m, 3H, Ar-H); 7.88 (t, J=7.85, 1H, Ar-H); 7.04 (d, J=8.21, 2H, Ar-H); 3.83 (s, 3H, OCH₃). Обчислено (C₂₃H₁₇Cl₂N₂O₃),%: C=62.89; H=3.67; Cl=16.14; N=6.38; O=10.93. Знайдено, %: C =63.91; H=4.55; Cl=17.30; N=5.41.

3-[(3,4-Диметоксибензиліден)аміно]-1-(3-хлоро-нафталін-1,4-діон-2-іл)-піридинію хлорид 1.182в. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,72 г (72%) оранжевих кристалів $T_{пл.}=174-176^{\circ}C$. 1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ , м.ч. (J, Гц): 9.58 (d, J=6.20, 1H, Ar-H); 9.32 (s, 1H, Ar-H); 8.80 (d, J=8.70, 1H,); 8.48 (s, 1H, CH); 8.26-8.14 (m, 3H, Ar-H); 7.85-8.00 (m, 2H, Ar-H); 7.55 (m, 2H); 7.53-7.50 (m, 2H, Ar-H); 6.92 (d, J=8.10, 1H, Ar-H); 3.76 (s, 2H, 2OCH₃). Обчислено (C₂₄H₁₈Cl₂N₂O₄),%: C =61,42; H=3.87; Cl=15.11; N=5.97; O=13.64. Знайдено, %: C=62.38; H=2.96; Cl=16.23; N=4.90;

3-[(3-Етокси-4-гідроксибензиліден)аміно]-1-(3-хлоро-1,4-нафто-хінон-2-іл)-піридинію хлорид 1.182г. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,64 г (64%) темно-оранжевих кристалів $T_{пл.}=181-184^{\circ}C$. 1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ , м.ч. (J, Гц): 9.58 (d, J=6.20, 1H, Ar-H); 9.32 (s, 1H, Ar-H); 9.12 (s, 1H, OH); 8.80 (d, J=8.70, 1H, Ar-H); 8.55 (s, 1H, CH); 8.14-8.26 (m, 3H, Ar-H); 1,40 (t, 3H, OCH₂CH₃); 4.07-4.14 (m, 2H, CH₂); 6.80 (d, J=8.35, 1H, Ar-H); 7.48-7.52 (m, 2H, Ar-H); 7.88 (t, J=7.85, 7.22, 1H, Ar-H); 7.97 (t, J=7.85, 1H, Ar-H). Обчислено (C₂₄H₁₈Cl₂N₂O₄),%: C=61,42; H=3.87; Cl=15.11; N=5.97; O=13.64. Знайдено, %: C=62.52; H=2.93; Cl=14.73; N=4.80.

3-[(3.5-Дитрет-бутил-4-гідроксибензиліден)аміно]-1-(3-хлоро-нафталін-1,4-діон-2-іл)-піридинію хлорид 1.182д. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,58 г (58%) коричневих кристалів з Тпл.=169-172°C. ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ, м.ч. (J, Гц): 1,37 (s, 18H =6CH₃); 5.78 (s, 1H, OH); 7.66 (s, 2H, Ar-H); 7.87 (t, J=7.85, 7.22 , 1H, Ar-H); 7.98 (t, J=7.84, 1H, Ar-H); 8.14-8.26 (m, 3H, Ar-H); 8.81 (d, J=8.70, 1H, Ar-H); 9.31 (s, 1H, Ar-H); 8.87 (s, 1H, CH); 9.58 (d, J=6.20, 1H, Ar-H). Обчислено (C₃₀H₃₁Cl₂N₂O₃): C =67.04; H=5.63; Cl =13.19; N= 5.21; O 8.93. Знайдено, %: C =66.35; H= 6.50; Cl 12.29; N= 4.18.

3-[(4-Диметиламінобензиліден)аміно]-1-(3-хлоро-1,4-нафтохі-нон-2-іл)-піридинію хлорид 1.182е. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,64 г (64%) коричневих кристалів з Тпл.=194-196°C. ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ, м.ч. (J, Гц): 3.00 (s, 6H, 2CH₃); 6.77 (d, J=8.85, 2H, Ar-H); 7.81-7.90 (m, 3H, Ar-H); 7.97 (t, J=7.85, 7.22 , 1H, Ar-H); 8.14-8.26 (m, 3H, Ar-H); 8.14-8.26 (m, 3H, Ar-H); 8.54 (s, 1H, CH); 8.77 (d, J=8.70 , 1H, Ar-H); 9.42 (s, 1H, Ar-H); 9.58 (d, J=6.20 , 1H, Ar-H). Обчислено (C₂₄H₁₉Cl₂N₃O₂), %: C =63.73; H =4.23; Cl =15.68; N =9.29; O 7.07. Знайдено, %: C =64.39; H =5.31; Cl =16.33; N =8.44.

3-[(4-Фторобензиліден)аміно]-1-(3-хлоро-нафталін-1,4-діон-2-іл)-піридинію хлорид 1.182є. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,52 г (52%) оранжевих кристалів з Тпл.=138-140°C. ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ, м.ч. (J, Гц): 7.27-7.32 (m, 2H, Ar-H); 7.87 (t, J=7.85, 7.22 , 1H, Ar-H); 7.97 (t, J=8.67, 1H, Ar-H); 8.14-8.26 (m, 3H, Ar-H); 8.65 (s, 1H, CH); 8.77 (d, J=8.70 , 1H, Ar-H); 9.42 (s, 1H, Ar-H); 9.58 (d, J=6.20 , 1H, Ar-H). Обчислено (C₂₂H₁₄Cl₂FN₂O₂), %: C =61,85; H=3.07; F 4.45; Cl 16.60; N 6.56; O 7.49. Знайдено, %: C =62.19; H =4.35; Cl 17.58; N =5.40.

3-[(4-Хлоробензиліден)аміно]-1-(3-хлоро-нафталін-1,4-діон-2-іл)-піридинію хлорид 1.182ж. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,53 г (53%) оранжевих кристалів з Тпл.=154-156°C. ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ, м.ч. (J, Гц): 7.75 (d, J=8.44, 2H, Ar-H); 7.88 (t, J=7.85, 1H, Ar-H); 7.98 (t, J=7.85, 7.22 , 1H, Ar-H); 8.06 (d, J=8.44 , 2H, Ar-H); 8.14-8.26 (m, 3H, Ar-H); 8.55 (s, 1H, CH); 8.77 (d,

J=8.70, 1H, Ar-H); 9.42 (s, 1H, Ar-H); 9.58 (d, J=6.20, 1H, Ar-H). Обчислено ($C_{22}H_{14}Cl_3N_2O_2$), %: C =59.55; H =2.95; Cl=23.97; N =6.31; O 7.21. Знайдено, %: C =60.21; H =3.01; Cl=22.83; N =7.56.

3-[(4-Бромобензиліден)аміно]-1-(3-хлоро-нафталін-1,4-діон-2-іл)-піридинію хлорид 1.182з. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,49 г (49%) коричневих кристалів з Тпл.=156-158°C. 1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ , м.ч. (J, Гц): 7.59 (d, J=8.75, 2H, Ar-H); 7.82 (d, J=8.75, 2H, Ar-H); 7.87 (t, J=7.85, 1H, Ar-H); 7.97 (t, J=7.85, 1H, Ar-H); 8.14-8.26 (m, 3H, Ar-H); 8.66 (s, 1H, CH); 8.77 (d, J=8.70, 1H, Ar-H); 9.42 (s, 1H, Ar-H); 9.58 (d, J=6.20, 1H, Ar-H). Обчислено ($C_{22}H_{14}Cl_2BrN_2O_2$), %: C =54.13; H =2.68; Br 16.37; Cl 14.52; N =5.97. Знайдено, %: C =53.18; H =3.38; Cl 16.93; N 6.54.

ДОДАТОК 2.Д

Фізико-хімічні характеристики отриманих продуктів

S-4,5-Диметокси-2-нітробензил-4-амінобензенсульфонотіоат 1.195. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,2 г (20%) Тпл. = 107-109°C. 1H -ЯМР (200 МГц, DMSO-d6) δ , м.ч. (J, Гц): 3.83 (s, 6H, OCH₃), 4.46 (s, 2H, CH₂), 5.74 (s, 2H, NH₂), 6.59 (d, J=8.8, 2H, Ar-H), 6.82 (s, 1H, Ar-H), 7.50 (s, 1H, Ar-H), 7.52 (s, 1H, Ar-H), 7.57 (s, 1H, Ar-H). ^{13}C -ЯМР (50 МГц, DMSO-d6) δ , м.ч. (J, Гц): 37.8, 56.5, 56.7, 108.7, 113.0, 114.4, 126.6, 129.1, 129.8, 140.2, 148.5, 153.3, 154.6. Обчислено ($C_{15}H_{16}N_2O_6S_2$), %: C=46.87; H =4.19; N =7.29; O =24.97; S =16.68. Знайдено, %: C =46.76; H =4.24; N =7.38; S =16.46.

S-((3-Хлорохіноксалін-2-іл)метил) 4-амінобензенсульфонотіоат 1.196а. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,29 г (29%) Тпл. = 134-137°C. 1H -ЯМР (200 МГц, CDCl₃) δ , м.ч. (J, Гц): 4,42 (s, 2H, CH₂); 5,47 (s, 2H, NH₂); 6,83-6,89 (m, 2H, Ar-H); 7,65-7,74 (m, 2H, Ar-H); 7,75-7,82 (m, 2H, Ar-H); 7,96-8,12 (m,

2H, Ar-H). ^{13}C -ЯМР (50 МГц, CDCl_3) δ , м.ч. (J, Гц): 41.3, 114.7, 129.1, 129.4, 129.8, 130.3, 130.5, 135.3, 141.6, 141.8, 148.1, 150.1, 151.9. Обчислено ($\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}_2$), %: C =49.24; H =3.31; Cl 9.69; N =11.49; O 8.75; S =17.53. Знайдено, %: C =49.71; H =3.62; N =11.58; S =17.97.

***S*-((3-Метоксифінокалін-2-іл)метил)-4-амінобензенсульфо-тіоат 1.196б.**

Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,26 г (26%) Тпл. = 134-136°C. ^1H -ЯМР (200 МГц, DMSO-d_6) δ , м.ч. (J, Гц): 3,98 (s, 3H, OCH_3); 4,36 (s, 2H, CH_2); 6,09 (s, 2H, NH_2); 6,62-6,68 (m, 2H, Ar-H); 7,69-7,77 (m, 1H, Ar-H); 7,72-7,79 (m, 2H, Ar-H); 7,75-7,88 (m, 2H, Ar-H), 8,03-8,08 (m, 1H, Ar-H). ^{13}C -ЯМР (50 МГц, DMSO-d_6) δ , м.ч. (J, Гц): 36.4, 55.6, 113.9, 126.8, 129.2, 129.5, 130.1, 131.7, 135.8, 137.2, 139.1, 143.7, 152.4, 160.4. Обчислено ($\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2$), %: C =53.17; H =4.18; N =11.63; O =13.28; S =17.74. Знайдено, %: C =53.23; H =4.09; N =11.47; S =17.58.

***S,S'*-(Хіноксалін-2,3-ділбіс(метилен))біс(4-амінобензенсульфо-нотіоат)**

1.196в. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,25 г (25%) фіолетових кристалів з Тпл.=153-155°C. ^1H -ЯМР (200 МГц, DMSO-d_6) δ , м.ч. (J, Гц): 4.68 (s, 4H, 2 CH_2), 6.33 (s, 4H, 2 NH_2), 6.53 (s, 4H, Ar-H), 7.48 (s, 4H, Ar-H), 7.87 (m, 4H, Ar-H). ^{13}C -ЯМР (50 МГц, DMSO-d_6) δ , м.ч. (J, Гц): 40.5, 112.9, 126.4, 128.7, 129.7, 130.9, 140.4, 149.3, 154.6. Обчислено ($\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_4$), %:C=49.61; H =3.78; N =10.52; O =12.01; S =24.08. Знайдено, %: C =49.75; H =3.62; N =10.43; S =24.21.

***S*-((1-Метил-4,9-діоксо-4,9-дигідро-1H-бензо[*f*]індол-3-іл)метил)-4-амінобензенсульфонотіоат 1.197а.** Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,32 г (32%) жовтих кристалів з Тпл.=205-208°C. ^1H -ЯМР (200 МГц, DMSO-d_6) δ , м.ч. (J, Гц): 3.85 (s, 3H, N- CH_3), 4.30 (s, 2H, CH_2), 6.55 (d, J=8.8, 2H, Ar-H), 7.00 (s, 1H, Ar-H), 7.44 (d, J=8.8, 2H, Ar-H), 7.71-7.78 (m, 2H, Ar-H), 7.91-7.97 (m, 2H, Ar-H). ^{13}C -ЯМР (50 МГц, DMSO-d_6) δ , м.ч. (J, Гц): 30.5, 36.4, 112.5, 118.3, 123.8, 126.0, 126.1, 129.4, 130.2, 132.7, 133.2, 133.3, 133.5, 133.6, 154.2, 175.0, 180.7. Обчислено ($\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$), %: C =58.24; H =3.91; N =6.79; O =15.52; S =15.55. Знайдено, %: C =58.32; H =3.97; N =6.72; S =15.69.

S-((1-Метил-4,9-діоксо-4,9-дигідро-1H-бензо[*f*]індол-2-іл)метил)-4-

амінобензенсульфонотіоат 1.197б. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,70 г (70%) жовтих кристалів з Тпл.=183-184°C. ¹H-ЯМР (200 МГц, DMSO-d6) δ, м.ч. (J, Гц): 3.89 (s, 3H, N-CH₃), 4.46 (s, 2H, CH₂), 6.34 (bs, 2H, NH₂), 6.52 (s, 1H, Ar-H), 6.58 (d, J=8.6, 2H, Ar-H), 7.50 (d, J=8.6, 2H, Ar-H), 7.77-7.81 (m, 2H, Ar-H), 7.99-8.07 (m, 2H, Ar-H). ¹³C-ЯМР (50 МГц, DMSO-d6) δ, м.ч. (J, Гц): 28.2, 33.9, 104.0, 114.3, 126.3, 127.6, 127.9, 129.8, 131.2, 131.9, 133.5, 134.7, 134.9, 135.2, 135.7, 152.4, 174.6, 181.2. Обчислено(C₂₀H₁₆N₂O₄S₂), %: C =58.24; H =3.91; N =6.79; O =15.52; S =15.55. Знайдено, %: C =58.37; H =4.02; N =6.73; S =15.72.

S-((1,4-Диметокси-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-іл)ме-тил)-4-

амінобензенсульфонотіоат 1.198а. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,20 г (20%) жовтих кристалів з Тпл.=216-218°C. ¹H-ЯМР (200 МГц, DMSO-d6) δ, м.ч. (J, Гц): 3.83 (s, 3H, OCH₃), 3.95 (s, 3H, OCH₃), 4.35 (s, 2H, CH₂), 6.09 (s, 2H, NH₂), 6.69 (d, J=8.6, 2H, Ar-H), 7.28 (s, 1H, Ar-H), 7.67 (d, 2H, J=8.6, Ar-H), 7.71-7.74 (m, 2H, Ar-H), 8.12-8.17 (m, 2H, Ar-H). ¹³C-ЯМР (50 МГц, DMSO-d6) δ, м.ч. (J, Гц): 34.5, 56.8, 62.7, 114.0, 120.4, 125.4, 126.4, 126.6, 127.1, 129.6, 133.0, 133.4, 133.6, 133.8, 134.2, 138.3, 151.1, 152.3, 156.2, 182.7, 183.0. Обчислено(C₂₃H₁₉NO₆S₂), %: C =58.84; H =4.08; N =2.98; O =20.45; S =13.66. Знайдено, %: C =58.02; H =4.41; N =2.76; S =12.85.

S,S'-((1,4-Диметокси-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2.3ди-іл)-

біс(метилен)-біс(4-амінобензенсульфонотіоат) 1.198б. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,40 г (40%) жовтих кристалів з Тпл.=121-123°C. ¹H-ЯМР (200 МГц, DMSO-d6) δ, м.ч. (J, Гц): 3.64 (s, 6H, 2OCH₃), 4.32 (s, 4H, 2CH₂), 6.12 (s, 4H, 2NH₂), 6.62 -6.69 (m, 4H, Ar-H), 7.72-7.78 (m, 4H, Ar-H), 7.84-7.88 (m, 2H, Ar-H), 8.04-8.07 (m, 2H, Ar-H). ¹³C-ЯМР (50 МГц, DMSO-d6) δ, м.ч. (J, Гц): 27.3, 61.8, 113.9, 122.8, 126.7, 129.4, 134.9, 135.6, 135.9, 135.8, 152.6, 154.8, 182.3 . Обчислено (C₃₀H₂₆N₂O₈S₄), %: C =53.72; H =3.91; N=4.18; O =19.08; S =19.12. Знайдено, %: C =53.57; H =3.84; N =4.24; S =18.89.

ДОДАТОК 2.Е

Фізико-хімічні характеристики отриманих продуктів

S-4.5-Диметокси-2-нітробензил-4-ацетамідобензенсульфо-тіоат 1.200.

Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,65 г (65%) жовтих кристалів з Тпл.=176-178°C. ¹H- ЯМР (200 МГц, CDCl₃) δ, м.ч. (J, Гц): 2.22 (s, 3H, CH₃), 3.94 (s, 6H, 2OCH₃), 4.53 (s, 2H, CH₂), 6.87 (s, 1H, NH), 7.62-7.77 (m, 6H, Ar-H). ¹³C-ЯМР (50 МГц, CDCl₃) δ, м.ч. (J, Гц): 24.8, 38.5, 56.4, 56.6, 108.3, 113.7, 119.1, 126.1, 128.3, 139.2, 140.0, 142.8, 148.7, 153.3, 168.7. Обчислено(C₁₇H₁₈N₂O₇S₂),%: C=47.88; H=4.25; N=6.57; O=26.26; S=15.04. Знайдено,%: C =47.80; H =4.14; N =6.45; S =15.16.

S-((3-Хлорохіноксалін-2-іл)метил)4-ацетамідобензенсульфо-тіоат

1.201a. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,50 г (50%) жовтих кристалів з Тпл.=176-179°C. ¹H- ЯМР (200 МГц, CDCl₃) δ, м.ч. (J, Гц): 2.20 (s, 3H, CH₃), 4.70 (s, 2H, CH₂), 7.53 (d, J=8.9, 2H, Ar-H), 7.74-7.79 (m, 2H, Ar-H), 7.86 (d, J=8.9, 2H, Ar-H), 7.94-7.99 (m, 2H, Ar-H). ¹³C-ЯМР (50 МГц, CDCl₃) δ, м.ч. (J, Гц): 24.5, 41.3, 121.8, 128.6, 128.7, 128.9, 130.1, 130.3, 138.8, 140.4, 141.8, 143.7, 147.9, 149.8, 168.7. Обчислено(C₁₇H₁₄N₃O₃S₂Cl), %: C=50.06; H=3.46; N=10.30; O=11.77; S=15.72; Cl=8.69. Знайдено, %: C=50.21; H=3.52; N=10.38; S=15.74.

S-((3-Метоксихіноксалін-2-іл)метил)4-ацетамідобензенсульфо-нотіоат

1.201b. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,50 г (50%) рожевих кристалів з Тпл.=78-80°C. ¹H- ЯМР (200 МГц, DMSO-d₆) δ, м.ч. (J, Гц): 2.06 (s, 3H, CH₃), 4.01 (s, 3H, OCH₃), 4.56 (s, 2H, CH₂), 7.40-7.88 (m, 8H, Ar-H), 10.28 (s, 1H, NH). ¹³C-ЯМР (50 МГц, DMSO-d₆) δ, м.ч. (J, Гц): 24.6, 36.4, 55.5, 119.7, 126.9, 129.3, 129.5, 129.9, 131.6, 136.9, 139.3, 139.4, 143.4, 144.3, 160.2, 169.6. Обчислено(C₁₈H₁₇N₃O₄S₂),%: C=53.58; H=4.25; N=10.41; O=15.86; S=15.89. Знайдено, %: C=53.55; H=4.21; N=10.44; S=15.91.

***S,S'*-(Хіноксалін-2.3-діілбіс(метилен))біс(4-ацетамідобензенсульфонотіоат) 2.12в.** Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,40 г (40%) білих кристалів з Тпл.=163-165°C. ¹H- ЯМР (200 МГц, DMSO-d6) δ, м.ч. (J, Гц): 2.07 (s, 6H, 2CH₃), 4.77 (s, 4H, 2CH₂), 7.59-7.77 (m, 12H, Ar-H), 10.29 (s, 2H, 2NH). ¹³C-ЯМР (50 МГц, DMSO-d6) δ, м.ч. (J, Гц): 24.4, 39.7, 118.5, 128.2, 128.3, 130.5, 137.3, 139.8, 144.3, 148.5, 169.2. Обчислено(C₂₆H₂₄N₄O₆S₄), %: C =50.63; H =3.92; N =9.08; O =15.56; S =20.80. Знайдено, %: C =50.75; H =3.86; N =9.02; S =20.89.

***S*-((1-Метил-4,9-діоксо-4,9-дигідро-1H-бензо[f]індол-3-іл)метил)-4-ацетамідо-бензенсульфонотіоат 1.202а.** Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,55 г (55%) жовтих кристалів з Тпл.=208-210°C. ¹H- ЯМР (200 МГц, DMSO-d6) δ, м.ч. (J, Гц): 1.82 (s, 3H, CH₃), 3.87 (s, 3H, N-CH₃), 4.57 (s, 2H, CH₂), 6.40 (s, 1H, Ar-H), 7.56 (d, J=8.9, 2H, Ar-H), 7.67 (d, J= 8.9, 2H, Ar-H), 7.76-7.80 (m, 2H, Ar-H), 7.96-8.02 (m, 2H, Ar-H), 10.13 (s, 1H, NH). ¹³C-ЯМР (50 МГц, DMSO-d6) δ, м.ч. (J, Гц): 24.1, 31.0, 33.1, 109.5, 118.0, 118.2, 126.1, 126.3, 126.8, 128.1, 130.9, 132.9, 133.6, 133.7, 135.7, 137.3, 144.3, 168.9, 175.0, 179.7. Обчислено(C₂₂H₁₈N₂O₅S₂), %: C =58.14; H =3.99; N =6.16; O =17.60; S =14.11. Знайдено, %: C =58.37; H =3.78; N =6.26; S =14.23.

***S*-((1-Метил-4,9-діоксо-4,9-дигідро-1H-бензо[f]індол-2-іл)метил)-4-ацетамідо-бензенсульфонотіоат 1.202б.** Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,70 г (70%) жовтих кристалів з Тпл.=224-226°C. ¹H- ЯМР (200 МГц, DMSO-d6) δ, м.ч. (J, Гц): 2.07 (s, 3H, CH₃), 3.87 (s, 3H, N-CH₃), 4.44 (s, 2H, CH₂), 7.15 (s, 1H, Ar-H), 7.68 (dd, J=4.4, 4H, Ar-H), 7.78-7.82 (m, 2H, Ar-H), 7.97-8.04 (m, 2H, Ar-H), 10.33 (s, 1H, NH). ¹³C-ЯМР (50 МГц, DMSO-d6) δ, м.ч. (J, Гц): 24.4, 31.0, 36.4, 117.6, 118.3, 123.8, 126.0, 126.1, 128.4, 130.3, 133.0, 133.2, 133.4, 133.7, 133.8, 137.7, 144.2, 169.3, 175.1, 180.7. Обчислено(C₂₂H₁₈N₂O₅S₂), %: C =58.14; H =3.99; N =6.16; O =17.60; S =14.11. Знайдено, %: C =58.43; H =3.82; N =6.37; S =14.03.

S-((1,4-Диметокси-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-іл)ме-тил)-4-ацетамідобензенсульфонотіоат 1.203а. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,30 г (30%) оранжевих кристалів з Тпл.=209-211°C. ¹H-ЯМР (200 МГц, DMSO-d6) δ, м.ч. (J, Гц): 1.97 (s, 3H, CH₃), 3.70 (s, 3H, OCH₃), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 4.43 (s, 2H, CH₂), 7.40 (s, 1H, Ar-H), 7.68 (d, J=9.0, 2H, Ar-H), 7.77-7.88 (m, 4H, Ar-H), 7.98-8.06 (m, 2H, Ar-H), 10,10 (s, 2H, NH). ¹³C-ЯМР (50 МГц, DMSO-d6) δ, м.ч. (J, Гц): 24.3, 34.6, 56.7, 62.2, 118.5, 121.3, 126.1, 126.2, 126.6, 128.5, 133.4, 133.7, 134.0, 134.1, 137.3, 138.0, 144.5, 151.7, 155.5, 169.2, 181.4, 182.3. Обчислено(C₂₅H₂₁NO₇S₂), %: C =58.70; H =4.14; N =2.74; O =21.89; S =12.54. Знайдено, %: C =58.83; H =4.02; N =2.67; S =12.62.

S,S'-((1,4-Диметокси-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2.3-дііл)-біс(метилен))-біс(4-ацетамідобензенсульфонотіоат) 1.203б. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,22 г (22%) оранжевих кристалів з Тпл.=215-217°C. ¹H-ЯМР (200 МГц, DMSO-d6) δ, м.ч. (J, Гц): 2.00 (s, 6H, 2CH₃), 3.63 (s, 6H, 2OCH₃), 4.41 (s, 4H, 2CH₂), 7.72-7.85 (m, 10H, Ar-H), 8.03 (s, 2H, Ar-H), 10.37 (s, 2H, 2NH). ¹³C-ЯМР (50 МГц, DMSO-d6) δ, м.ч. (J, Гц): 24.6, 31.7, 63.0, 119.0, 126.6, 128.7, 133.7, 134.5, 136.3, 137.3, 144.9, 155.2, 169.6, 181.7. Обчислено(C₃₄H₃₀N₂O₁₀S₄), %: C =54.10; H =4.01; N =3.71; O =21.19; S =16.99. Знайдено, %: C =54.19; H =4.23; N =3.64; S =16.87.

ДОДАТОК 2.Є

Фізико-хімічні характеристики отриманих продуктів

3-(3-Метилфуран-2-іл)-5Н-нафто[2,3-е][1,2,4]тріазоло[3,4-б][1,3,4]міадіазин-6,11-діон 2.62. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,61 г (61%) кристалів з Тпл.=164-166°C. ІЧ (KBr), см⁻¹: 3210 (NH), 1710, 1690 (C=O). ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ, м.ч. (J, Гц): 8,07-7,90 (m, 2H, Ar-H); 7,79-

7.70 (m, 2H, 2Ar-H); 7,67 (s, 1H, 1NH); 7,55 (d, J=1,89, 1H, CH); 6,72 (d, J=1,89, 1H, CH); 2,14 (s, 3H, CH₃). Обчислено (C₁₇H₁₂N₄O₃S), %: C=57.95, H=3.43, N=15.90, S=9.10. Знайдено, %: C=57.25, H=3.13, N=15.22, S=9.20.

7-Аміно-3-(2-метилфуран-3-іл)-5Н-нафто[2,3-е][1,2,4]тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазин-6,11-діон 2.63. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,70 г (70%). Тпл.= 173⁰С. ІЧ (KBr), см⁻¹: 3220 (NH₂), 3100 (NH), 1725, 1685 (C=O). ¹Н-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ, м.ч. (J, Гц): 8,41 (s, 1H, NH₂); 8,11 (s, H, NH); 7,84 (d, J=7,52, 1H, Ar-H); 7,56 (d, J=2,14, 1H, CH); 7,50 (t, J=7,57, 1H, Ar-H); 7,22 (d, J=7,87, 1H, Ar-H); 7,20 (d, J=2,14, 1H, CH); 2,38 (s, 3H, CH₃). Обчислено (C₁₇H₁₁ClN₅O₃S), %: C=55.88, H=3.03, N=19.17, S=8.78. Знайдено, %: C=55.91, H=3.02, N=19.16, S=8.76.

7-Аміно-3-(3-метилфуран-2-іл)-5Н-нафто[2,3-е][1,2,4]тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазин-6,11-діон 2.64. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,68 г (68%). Тпл.= 198⁰С. ІЧ (KBr), см⁻¹: 3200 (NH₂), 3080 (NH), 1740, 1685 (C=O). ¹Н-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ, м.ч. (J, Гц): 8,37 (s, 1H, NH₂); 8,03 (s, 1H, NH); 7,79 (dd, J=7,52, 1,37, 1H, Ar-H); 7,55 (d, J=1,50, 1H, CH); 7,50 (t, J=7,77, 1H, Ar-H); 7,18 (dd, J=7,87, 1,37, 1H, Ar-H); 6,73 (d, J=1,50, 1H, CH); 2,27 (s, 3H, CH₃). Обчислено (C₁₇H₁₁ClN₅O₃S), %: C=55.88, H=3.03, N=19.17, S=8.78. Знайдено, %: C=55.85, H=3.01, N=19.17, S=8.79.

7-Метокси-3-(2-метилфуран-3-іл)-5Н-нафто[2,3-е][1,2,4]тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазин-6,11-діон 2.65. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,72 г (72%). Тпл.= 171-173⁰С. ІЧ (KBr), см⁻¹: 3100 (NH), 1725, 1685 (C=O). ¹Н-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ, м.ч. (J, Гц): 8,08 (s, 1H, NH); 7,81 (d, J=7,52, 1H, Ar-H); 7,59 (d, J=2,14, 1H, CH); 7,50 (t, J=7,52, 1H, Ar-H); 7,22 (d, J=7,87, 1H, Ar-H); 7,20 (d, J=2,14, 1H, CH); 3,98 (s, 3H, OCH₃); 2,38 (s, 3H, CH₃). Обчислено (C₁₈H₁₂ClN₄O₄S), %: C=56.84, H=3.18, N=14.73, S=8.43. Знайдено, %: C=56.87, H=3.21, N=14.75, S=8.40.

7-Метокси-3-(3-метилфуран-2-іл)-5Н-нафто[2,3-е][1,2,4]тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазин-6,11-діон 2.66. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,65 г (65%). Тпл.= 187-189 °С. ІЧ (KBr), см⁻¹: 3120 (NH), 1710, 1680 (C=O). ¹Н-ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ, м.ч. (J, Гц): 8,02 (s, 1H, NH); 7,84 (d, J=7,52, 1H, Ar-H); 7,55 (d, J=1,84, 1H, CH); 7,47 (t, J=7,52, 1H, Ar-H); 7,22 (d, J=7,87, 1H, Ar-H); 7,20 (d, J=1,84, 1H, CH); 4,02 (s, 3H, OCH₃); 2,26 (s, 3H, CH₃). Обчислено (C₁₈H₁₂ClN₄O₄S), %: C=56.84, H=3.18, N=14.73, S=8.43. Знайдено, %: C=56.87, H=3.21, N=14.75, S=8.40.

10-Гідрокси-2-[[3-(2-метилфуран-3-іл)- 5Н-нафто[2,3-е][1,2,4]тріазоло [3,4-*b*][1,3,4]тіадіазин-6,11-діон 2.67. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,58 г (58%) Тпл.=194-195°С. ІЧ (KBr), см⁻¹: 3510 (OH), 3095 (NH), 1710, 1680 (C=O), 1592 (NH), 980 (OH), 725 (C-Cl). ¹Н-ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ, м.ч. (J, Гц): 10.50 (s, 1H, OH); 8.43 (s, 1H, NH); 7.82 (t, 1H, J=7.2, Ar-H); 7.71 (dd, J₁=7.2, J₂=2.0, 1H, Ar-H); 7.67 (d, 1H, J=2.4, CH); 7.47 (dd, 1H, J₁=7.7, J₂=2.0, Ar-H); 6.74 (d, 1H, J=2.4, CH); 2.40 (s, 3H, CH₃). Обчислено (C₁₇H₁₀ClN₄O₄S), %: C=55.73, H=2.75, N=15.29, S=8.75. Знайдено, %: C=55.69, H=2.74, N=15.30, S=8.76.

7-Гідрокси-2-[[3-(2-метилфуран-3-іл)- 5Н-нафто[2,3-е][1,2,4]тріазоло [3,4-*b*][1,3,4]тіадіазин-6,11-діон 2.68. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,35 г (35%) Тпл.=165°С. ІЧ (KBr), см⁻¹: 3496 (OH), 3090 (NH), 1720, 1680 (C=O), 1643, 1590 (NH), 980 (OH), 710 (C-Cl). ¹Н-ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ, м.ч. (J, Гц): 10.12 (s, 1H, OH); 7.74 (dd, 1H, J₁=7.1, J₂=2.0, Ar-H); 7.68 (t, 1H, J= 7.1, Ar-H); 7.62 (d, 1H, J=1.8, CH); 7.24 (dd, 1H, J₁=7.7, J₂=2,0, Ar-H); 6.80 (d, 1H, J=1.8, CH); 2.23 (s, 3H, CH₃). Обчислено (C₁₇H₁₀ClN₄O₄S), %: C=55.73, H=2.75, N=15.29, S=8.75. Знайдено, %: C=55.75, H=2.76, N=15.28, S=8.77.

10-Гідрокси-2-[[3-(3-метилфуран-2-іл)- 5Н-нафто[2,3-е][1,2,4]тріазоло [3,4-*b*][1,3,4]тіадіазин-6,11-діон 2.69. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,52 г (52%) Тпл.=152-154°С. ІЧ (KBr), см⁻¹: 3487 (OH),

3080 (NH), 1700, 1690 (C=O), 1595 (NH), 984 (OH), 708 (C-Cl). ^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ , м.ч. (J, Гц): 10.33 (s, 1H, OH); 8.79 (s, 1H, NH); 8.42 (s, 1H, NH); 7.88 (t, 1H, J=7.1, Ar-H); 7.72 (dd, 1H, J₁=7.1, J₂=2.0, Ar-H); 7.62 (d, 1H, J=1.8, CH); 7.24 (dd, 1H, J₁=7.7, J₂=2.0, Ar-H); 6.76 (d, 1H, J=1.8, CH); 2.21 (s, 3H, CH₃). Обчислено (C₁₇H₁₀ClN₄O₄S), %: C=55.73, H=2.75, N=15.29, S=8.75. Знайдено, %: C=55.79, H=2.78, N=15.22, S=8.73.

7-Гідрокси-2-[[3-(3-метилфуран-2-іл)-5H-нафто[2,3-e][1,2,4]тріазоло [3,4-b][1,3,4]тіадіазин-6,11-діон 2.70. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,32 г (32%) Тпл.=175-177⁰С. ІЧ (KBr), см⁻¹: 3490 (OH), 3100 (NH), 1710, 1680 (C=O), 1593 (NH), 995 (OH), 710 (C-Cl). ^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ , м.ч. (J, Гц): 7.82 (t, 1H, J=7.2, Ar-H); 7.75 (d, 1H, J=2.4, CH); 7.70 (dd, 1H, J₁=7.1, J₂=2.0, Ar-H); 7.19 (dd, 1H, J₁=7.7, J₂=2.0, Ar-H); 6.68 (d, 1H, J=2.4, CH); 2.32 (s, 3H, CH₃). Обчислено (C₁₇H₁₀ClN₄O₄S), %: C=55.73, H=2.75, N=15.29, S=8.75. Знайдено, %: C=55.75, H=2.76, N=15.28, S=8.77.

3-(2-Метилфуран-3-іл)-10-нітро-5H-нафто[2,3-e][1,2,4]тріазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазин-6,11-діон 2.71. Вихід 60%, mp=182⁰С. ІЧ (KBr), см⁻¹: 3075 (NH), 1715, 1675 (C=O). ^1H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ , ppm: 8,32 (s, 1H, NH); 8,21 (dd, J=7,50, 1,40, 1H, Ar-H); 7,93 (dd, J=7,52, 1,40, 1H, Ar-H); 7,75 (d, J=2,20, 1H, CH); 7,34 (t, J=7,52, Гц, 1H, Ar-H); 6,53 (d, J=2,21, 1H, CH); 2,25 (s, 3H, CH₃). Обчислено (C₁₇H₉ClN₅O₅S), %: C=51.65, H=2.29, N=17.71, S=8.11. Знайдено, %: C=51.61, H=2.27, N=17.72, S=8.12.

3-(3-Метилфуран-2-іл)-10-нітро-5H-нафто[2,3-e][1,2,4]тріазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазин-6,11-діон 2.72. Вихід 69%, mp=157⁰С. ІЧ (KBr), см⁻¹: 3075 (NH), 1735, 1695 (C=O). ^1H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ , ppm: 8,37 (s, 1H, NH); 8,18 (dd, J=7,50, 1,40, 1H, Ar-H); 7,90 (dd, J=7,52, 1,40, 1H, Ar-H); 7,75 (d, J=1,50, 1H, CH); 7,34 (t, J=7,50, 1H, Ar-H); 6,73 (d, J=1,50, 1H, CH); 2,27 (s, 3H, CH₃). Обчислено (C₁₇H₉ClN₅O₅S), %: C=51.65, H=2.29, N=17.71, S=8.11. Знайдено, %: C=51.64, H=2.28, N=17.70, S=8.10.

ДОДАТОК 2.Ж

Фізико-хімічні характеристики отриманих продуктів

3-(3-Метилфуран-2-іл)-5Н-нафто[2,3-е][1,2,4]тріазоло[3,4-б][1,3,4]міадіазин-6,11-діон 2.62. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,69 г (69%) кристалів з Тпл.=164-166°C. ІЧ (KBr), cm^{-1} : 3210 (NH), 1710, 1690 (C=O). ^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ , м.ч. (J, Гц): 8.04-7,95 (m, 2H, Ar-H); 7,87 (s, 1H, 1NH); 7,77-7.64 (m, 2H, 2Ar-H); 7,55 (d, J=1,89, 1H, CH); 6,72 (d, J=1,89, 1H, CH); 2,14 (s, 3H, CH₃). Обчислено (C₁₇H₁₂N₄O₃S), %: C=57.95, H=3.43, N=15.90, S=9.10. Знайдено, %: C=57.28, H=3.15, N=15.87, S=9.15.

10-Гідрокси-2-[[3-(2-метилфуран-3-іл)-5Н-нафто[2,3-е][1,2,4]тріазоло[3,4-б][1,3,4]міадіазин-6,11-діон 2.67. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,65 г (65%) Тпл.=194-195°C. ІЧ (KBr), cm^{-1} : 3510 (OH), 3095 (NH), 1710, 1680 (C=O), 1592 (NH), 980 (OH), 725 (C-Cl). ^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ , м.ч. (J, Гц): 10.50 (s, 1H, OH); 8.43 (s, 1H, NH); 7.82 (t, 1H, J=7.2, Ar-H); 7.71 (dd, J₁=7.2, J₂=2.0, 1H, Ar-H); 7.67 (d, 1H, J=2.4, CH); 7.47 (dd, 1H, J₁=7.7, J₂=2.0, Ar-H); 6.74 (d, 1H, J=2.4, CH); 2.40 (s, 3H, CH₃). Обчислено (C₁₇H₁₀ClN₄O₄S), %: C=55.73, H=2.75, N=15.29, S=8.75. Знайдено, %: C=55.69, H=2.74, N=15.30, S=8.76.

7-Гідрокси-2-[[3-(2-метилфуран-3-іл)-5Н-нафто[2,3-е][1,2,4]тріазоло[3,4-б][1,3,4]міадіазин-6,11-діон 2.68. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,45 г (45%) Тпл.=165°C. ІЧ (KBr), cm^{-1} : 3496 (OH), 3090 (NH), 1720, 1680 (C=O), 1643, 1590 (NH), 980 (OH), 710 (C-Cl). ^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ , м.ч. (J, Гц): 10.12 (s, 1H, OH); 7.74 (dd, 1H, J₁=7.1, J₂=2.0, Ar-H); 7.68 (t, 1H, J=7.1, Ar-H); 7.62 (d, 1H, J=1.8, CH); 7.24 (dd, 1H, J₁=7.7, J₂=2.0, Ar-H); 6.80 (d, 1H, J=1.8, CH); 2.23 (s, 3H, CH₃). Обчислено (C₁₇H₁₀ClN₄O₄S), %: C=55.73, H=2.75, N=15.29, S=8.75. Знайдено, %: C=55.75, H=2.76, N=15.28, S=8.77.

10-Гідрокси-2-[[3-(3-метилфуран-2-іл)-5Н-нафто[2,3-е][1,2,4]тріазоло[3,4-б][1,3,4]тіадіазин-6,11-діон 2.69. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,62 г (62%) Тпл.=152-154⁰С. ІЧ (KBr), см⁻¹: 3487 (ОН), 3080 (NH), 1700, 1690 (C=O), 1595 (NH), 984 (OH), 708 (C-Cl). ¹Н-ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ, м.ч. (J, Гц): 10.33 (s, 1H, OH); 8.79 (s, 1H, NH); 8.42 (s, 1H, NH); 7.88 (t, 1H, J=7.1, Ar-H); 7.72 (dd, 1H, J₁=7.1, J₂=2.0, Ar-H); 7.62 (d, 1H, J=1.8, CH); 7.24 (dd, 1H, J₁=7.7, J₂=2.0, Ar-H); 6.76 (d, 1H, J=1.8, CH); 2.21 (s, 3H, CH₃). Обчислено (C₁₇H₁₀ClN₄O₄S), %: C=55.73, H=2.75, N=15.29, S=8.75. Знайдено, %: C=55.79, H=2.78, N=15.22, S=8.73.

7-Гідрокси-2-[[3-(3-метилфуран-2-іл)-5Н-нафто[2,3-е][1,2,4]тріазоло[3,4-б][1,3,4]тіадіазин-6,11-діон 2.70. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,47 г (47%) Тпл.=175-177⁰С. ІЧ (KBr), см⁻¹: 3490 (ОН), 3100 (NH), 1710, 1680 (C=O), 1593 (NH), 995 (OH), 710 (C-Cl). ¹Н-ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ, м.ч. (J, Гц): 7.82 (t, 1H, J=7.2, Ar-H); 7.75 (d, 1H, J=2.4, CH); 7.70 (dd, 1H, J₁=7.1, J₂=2.0, Ar-H); 7.19 (dd, 1H, J₁=7.7, J₂=2.0, Ar-H); 6.68 (d, 1H, J=2.4, CH); 2.32 (s, 3H, CH₃). Обчислено (C₁₇H₁₀ClN₄O₄S), %: C=55.73, H=2.75, N=15.29, S=8.75. Знайдено, %: C=55.75, H=2.76, N=15.28, S=8.77.

10-Аміно-3-(2-метилфуран-3-іл)-5Н-нафто[2,3-е][1,2,4]тріазоло[3,4-б][1,3,4]тіадіазин-6,11-діон 2.73. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,67 г (67%). Тпл.= 167⁰С. ІЧ (KBr), см⁻¹: 3220 (NH₂), 3100 (NH), 1720, 1680 (C=O). ¹Н-ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ, м.ч. (J, Гц): 8,31 (s, 1H, NH₂); 8,09 (s, 1H, NH); 7,87 (t, J=7,57, 1H, Ar-H); 7,58 (d, J=2,14, 1H, CH); 7,52 (d, J=7,52, 1H, Ar-H); 7,20 (d, J=7,87, 1H, Ar-H); 7,17 (d, J=2,14, 1H, CH); 2,36 (s, 3H, CH₃). Обчислено (C₁₇H₁₁ClN₅O₃S), %: C=55.88, H=3.03, N=19.17, S=8.78. Знайдено, %: C=55.91, H=3.02, N=19.16, S=8.76.

10-Аміно-3-(3-метилфуран-2-іл)-5Н-нафто[2,3-е][1,2,4]тріазоло[3,4-б][1,3,4]тіадіазин-6,11-діон 2.74. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,72 г (72%). Тпл.= 156⁰С. ІЧ (KBr), см⁻¹: 3200 (NH₂), 3080 (NH), 1700,

1680 (C=O). ^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ , м.ч. (J, Гц): 8,37 (s, 1H, NH₂); 8,03 (s, 1H, NH); 7,78 (t, J=7,77, 1H, Ar-H); 7,52 (d, J=1,50, 1H, CH); 7,45 (dd, J=7,52, 1,37, 1H, Ar-H); 7,18 (dd, J=7,87, 1,37, 1H, Ar-H); 6,70 (d, J=1,50, 1H, CH); 2,29 (s, 3H, CH₃). Обчислено (C₁₇H₁₁ClN₅O₃S), %: C=55.88, H=3.03, N=19.17, S=8.78. Знайдено, %: C=55.85, H=3.01, N=19.17, S=8.79.

10-Метокси-3-(2-метилфуран-3-іл)-5H-нафто[2,3-е][1,2,4]тріазоло-[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазин-6,11-діон 2.75. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,58 г (58%). Тпл.= 171-173⁰С. ІЧ (KBr), см⁻¹: 3100 (NH), 1725, 1685 (C=O). ^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ , м.ч. (J, Гц): 8,08 (s, 1H, NH); 7,81 (t, J=7,52, 1H, Ar-H); 7,63 (d, J=2,14, 1H, CH); 7,52 (d, J=7,52, 1H, Ar-H); 7,22 (d, J=7,87, 1H, Ar-H); 7,18 (d, J=2,14, 1H, CH); 3,98 (s, 3H, OCH₃); 2,38 (s, 3H, CH₃). Обчислено (C₁₈H₁₂ClN₄O₄S), %: C=56.84, H=3.18, N=14.73, S=8.43. Знайдено, %: C=56.87, H=3.21, N=14.75, S=8.40.

10-Метокси-3-(3-метилфуран-2-іл)-5H-нафто[2,3-е][1,2,4]тріазоло-[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазин-6,11-діон 2.76. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,61 г (61%). Тпл.= 155-157⁰С. ІЧ (KBr), см⁻¹: 3120 (NH), 1710, 1690 (C=O). ^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ , м.ч. (J, Гц): 8,01 (s, 1H, NH); 7,81 (t, J=7,52, 1H, Ar-H); 7,56 (d, J=1,84, 1H, CH); 7,49 (d, J=7,52, 1H, Ar-H); 7,22 (d, J=7,87, 1H, Ar-H); 7,20 (d, J=1,84, 1H, CH); 4,02 (s, 3H, OCH₃); 2,26 (s, 3H, CH₃). Обчислено (C₁₈H₁₂ClN₄O₄S), %: C=56.84, H=3.18, N=14.73, S=8.43. Знайдено, %: C=56.87, H=3.21, N=14.75, S=8.40.

3-(2-Метилфуран-3-іл)-7-нітро-5H-нафто[2,3-е][1,2,4]тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазин-6,11-діон 2.77. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 55%, mp=178⁰С. ІЧ (KBr), см⁻¹: 3075 (NH), 1720, 1680 (C=O). ^1H NMR (300 МГц, DMSO-d₆) δ , ppm: 8,23 (t, J=7,52, Гц, 1H, Ar-H); 7,90 (dd, J=7,52, 1,40, 1H, Ar-H); 7,72 (d, J=2,20, 1H, CH); 7,37 (dd, J=7,50, 1,40, 1H, Ar-H); 6,51 (d, J=2,21, 1H, CH); 2,32 (s, 3H, CH₃). Обчислено (C₁₇H₉ClN₅O₅S), %: C=51.65, H=2.29, N=17.71, S=8.11. Знайдено, %: C=51.61, H=2.27, N=17.72, S=8.11.

3-(3-Метилфуран-2-іл)-7-нітро-5Н-нафто[2,3-е][1,2,4]тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазин-6,11-діон 2.78. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 67%, $m_p=167^{\circ}\text{C}$. ІЧ (KBr), cm^{-1} : 3075 (NH), 1730, 1680 (C=O). ^1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ , ppm: 8,21 (t, $J=7,50$, 1H, Ar-H); 7,94 (dd, $J=7,52$, 1,40, 1H, Ar-H); 7,71 (d, $J=1,50$, 1H, CH); 7,36 (dd, $J=7,50$, 1,40, 1H, Ar-H); 6,74 (d, $J=1,50$, 1H, CH); 2,29 (s, 3H, CH_3). Обчислено ($\text{C}_{17}\text{H}_9\text{ClN}_5\text{O}_5\text{S}$), %: C=51.65, H=2.29, N=17.71, S=8.11. Знайдено, %: C=51.62, H=2.27, N=17.70, S=8.13.

ДОДАТОК 2.3

Фізико-хімічні характеристики отриманих продуктів

6-Хлоро-10-(3-метилфуран-2-іл)-5Н-нафто[1,2-е][1,2,4]тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазин-5-он 2.80. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,47г (47%). $T_{пл.}>250^{\circ}\text{C}$. ^1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ , ppm: 8.09 -8.00 (m, 2H, NAr); 7.85-7.79 (m, 2H, NAr); 7.69 (d, 1H, $J=2.0$); 6.67 (d, 1H, $J=2.0$); 6.27 (s, 2H, NH_2); 2.34 (s, 3H, CH_3). Обчислено ($\text{C}_{17}\text{H}_9\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$), %: C=55.37, H=2.46, Cl=9.61, N=15.19, S=8.69. Знайдено, %: C=55.33, H=2.44, Cl=9.59, N=15.19, S=8.71.

1-Аміно-6-хлоро-10-(2-метилфуран-3-іл)-5Н-нафто[1,2-е][1,2,4]-тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазин-5-он 2.81. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,44г (44%). $T_{пл.}>250^{\circ}\text{C}$. ІЧ (KBr), cm^{-1} : 3320 (NH_2), 1730 (C=O), 1668 (C=N), 710 (C-Cl). ^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ , м.ч. (J , Гц): 7.65 (d, 1H, $J=2.4$, CH); 7.55 (dd, 1H, $J_1=7.5$, $J_2=1.3$, Ar-H); 7.49 (t, 1H, $J=7.6$, Ar-H); 7.18 (dd, 1H, $J_1=7.8$, $J_2=1.3$, Ar-H); 6.83 (bs, 2H, NH_2); 6.48 (d, 1H, $J=2.4$, CH); 2.32 (s, 3H, CH_3). Обчислено ($\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{ClN}_5\text{O}_2\text{S}$), %: C=53.20, H=2.63, Cl=9.24, N=18.25, S=8.35. Знайдено, %: C=53.25, H=2.59, Cl=9.27, N=18.21, S=8.33.

1-Аміно-6-хлоро-10-(3-метилфуран-2-іл)-5Н-нафто[1,2-е][1,2,4]-тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазин-5-он 2.82. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,39 г (39%) $T_{пл.}>250^{\circ}\text{C}$. ІЧ (KBr), cm^{-1} : 3360 (NH_2), 1720

(C=O), 1666 (C=N), 710 (C-Cl). ^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ , м.ч. (J, Гц): 7.77 (d, 1H, J=2.0, CH); 7.59 (dd, 1H, J₁=7.5, J₂=1.3, Ar-H); 7.53 (t, 1H, J=7.6, Ar-H); 7.24 (dd, 1H, J₁=7.8, J₂=1.3, Ar-H); 6.86 (bs, 2H, NH₂); 6.51 (d, 1H, J=2.0, CH); 2.29 (s, 3H, CH₃). Обчислено (C₁₇H₁₀ClN₅O₂S), %: C=53.20, H=2.63, Cl=9.24, N=18.25, S=8.35. Знайдено, %: C=53.24, H=2.63, Cl=9.27, N=18.25, S=8.35.

6-Хлоро-1-метокси-10-(2-метилфуран-3-іл)-5Н-нафто[1,2-е][1,2,4]-триазоло[3,4-б][1,3,4]тіадіазин-5-он 2.83. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,48 г (48%) Тпл.>250⁰С. ІЧ (KBr), см⁻¹: 1720 (C=O), 1668 (C=N), 1455 (OCH₃), 710 (C-Cl). ^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ , м.ч. (J, Гц): 7.79-7.71 (m, 2H, Ar-H); 7.62 (d, 1H, J=2.4, CH); 7.43 (d, 1H, J=7.8, Ar-H); 6.75 (d, 1H, J=2.4, CH); 3.96 (s, 3H, OCH₃); 2.21 (s, 3H, CH₃). Обчислено (C₁₈H₁₁ClN₄O₃S), %: C=54.21, H=2.78, Cl=8.89, N=14.05, S=8.04. Знайдено, %: C=54.22, H=2.79, Cl=8.87, N=14.07, S=8.05.

6-Хлоро-1-метокси-10-(3-метилфуран-2-іл)-5Н-нафто[1,2-е][1,2,4]-триазоло[3,4-б][1,3,4]тіадіазин-5-он 2.84. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,42 г (42%). Тпл.>250⁰С. ІЧ (KBr), см⁻¹: 1730 (C=O), 1670 (C=N), 1475 (OCH₃), 720 (C-Cl). ^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ , м.ч. (J, Гц): 7.77-7.72 (m, 2H, Ar-H); 7.69 (d, 1H, J=2.0, CH); 7.43 (d, 1H, J=7.8, Ar-H); 6.78 (d, 1H, J=2.0, CH); 3.96 (s, 3H, OCH₃); 2.32 (s, 3H, CH₃). Обчислено (C₁₈H₁₁ClN₄O₃S), %: C=54.21, H=2.78, Cl=8.89, N=14.05, S=8.04. Знайдено, %: C=54.19, H=2.81, Cl=8.92, N=14.01, S=8.01.

6-Хлоро-1-гідрокси-10-(2-метилфуран-3-іл)-5Н-нафто[1,2-е][1,2,4]-триазоло[3,4-б][1,3,4]тіадіазин-5-он 2.85. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,47г (47%). Тпл.>250⁰С. ІЧ (KBr), см⁻¹: 3420 (OH), 3320 (NH₂), 1730 (C=O), 1668 (C=N), 710 (C-Cl). ^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ , м.ч. (J, Гц): 10.32 (s, H, OH); 7.89 (t, 1H, J=7.6, Гц, Ar-H); 7.65 (dd, 1H, J₁=7.5, J₂=1.3, Ar-H); 7.55 (d, 1H, J=2.4, CH); 7.18 (dd, 1H, J₁=7.8, J₂=1.3, Ar-H); 6.45 (d, 1H, J=2.4, CH);

2.30 (s, 3H, CH₃). Обчислено (C₁₇H₉ClN₄O₃S), %: C=53.06, H=2.36, Cl=9.21, N=14.56, S=8.33. Знайдено, %: C=53.06, H=2.36, Cl=9.21, N=14.56, S=8.33.

6-Хлоро-4-гідрокси-10-(2-метилфуран-3-іл)-5Н-нафто[1,2-е][1,2,4]-триазоло[3,4-б][1,3,4]тіадіазин-5-он 2.86. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,15г (15%). Тпл.>250⁰С. ІЧ (KBr), см⁻¹: 3422 (ОН), 3320 (NH₂), 1720 (C=O), 1670 (C=N), 710 (C-Cl). ¹Н-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ, м.ч. (J, Гц): 10.32 (s, H, ОН); 7.65 (d, 1H, J=2.4, CH); 7.55 (dd, 1H, J₁=7.5, J₂=1.3, Ar-H); 7.49 (t, 1H, J=7.6, Гц, Ar-H); 7.18 (dd, 1H, J₁=7.8, J₂=1.3, Ar-H); 6.48 (d, 1H, J=2.4, CH); 2.32 (s, 3H, CH₃). Обчислено (C₁₇H₉ClN₄O₃S), %: C=53.06, H=2.36, Cl=9.21, N=14.56, S=8.33. Знайдено, %: C=52.98, H=2.36, Cl=9.19, N=14.56, S=8.30.

6-Хлоро-1-гідрокси-10-(3-метилфуран-2-іл)-5Н-нафто[1,2-е][1,2,4]-триазоло[3,4-б][1,3,4]тіадіазин-5-он 2.87. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,35г (35%). Тпл.>250⁰С. ІЧ (KBr), см⁻¹: 3410 (ОН), 3320 (NH₂), 1730 (C=O), 1668 (C=N), 710 (C-Cl). ¹Н-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ, м.ч. (J, Гц): 10.32 (s, H, ОН); 7.91 (t, 1H, J=7.6, Ar-H); 7.65 (dd, 1H, J₁=7.5, J₂=1.3, Ar-H); 7.58 (d, 1H, J=2.4, CH); 7.18 (dd, 1H, J₁=7.8, J₂=1.3, Ar-H); 6.48 (d, 1H, J=2.4, CH); 2.29 (s, 3H, CH₃). Обчислено (C₁₇H₉ClN₄O₃S), %: C=53.06, H=2.36, Cl=9.21, N=14.56, S=8.33. Знайдено, %: C=53.01, H=2.36, Cl=9.25, N=14.56, S=8.33.

6-Хлоро-4-гідрокси-10-(3-метилфуран-2-іл)-5Н-нафто[1,2-е][1,2,4]-триазоло[3,4-б][1,3,4]тіадіазин-5-он 2.88. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,17г (17%). Тпл.>250⁰С. ІЧ (KBr), см⁻¹: 3422 (ОН), 3320 (NH₂), 1720 (C=O), 1670 (C=N), 710 (C-Cl). ¹Н-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ, м.ч. (J, Гц): 10.31 (s, H, ОН); 7.67 (d, 1H, J=2.4, CH); 7.58 (dd, 1H, J₁=7.5, J₂=1.3, Ar-H); 7.51 (t, 1H, J=7.6, Ar-H); 7.22 (dd, 1H, J₁=7.8, J₂=1.3, Ar-H); 6.48 (d, 1H, J=2.4, CH); 2.33 (s, 3H, CH₃). Обчислено (C₁₇H₉ClN₄O₃S), %: C=53.06, H=2.36, Cl=9.21, N=14.56, S=8.33. Знайдено, %: C=53.04, H=2.34, Cl=9.19, N=14.56, S=8.33.

6-Хлоро-10-(2-метилфуран-3-іл)-4-нітро-5Н-нафто[1,2-е][1,2,4]триазоло[3,4-б][1,3,4]тіадіазин-5-он 2.89. Сполуку одержували за

загальною методикою з виходом 0,57 г (57%) $T_{пл.}=195-196^{\circ}C$. ІЧ (KBr), cm^{-1} : 1730, 1690 (C=O), 1520, 1330 (NO₂), 71 (C-Cl), 590 (C-S). ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ , м.ч. (J, Гц): 8.47-8.18 (m, 2H, Ar-H); 7.77 (d, 1H, J=2.4, CH); 6.72 (d, 1H, J=2.4, CH); 7.57 (t, 1H, J=7.5, Ar-H); 2.27 (s, 3H, CH₃). Обчислено (C₁₇H₈ClN₅O₄S), %: C=49.34, H=1.95, Cl=8.57, N=16.92, S=7.75. Знайдено, %: C=49.30, H=1.98, Cl=8.61, N=16.89, S=7.72.

6-Хлоро-10-(3-метилфуран-2-іл)-4-нітро-5H-нафто[1,2-e][1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазин-5-он 2.90. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,63 г (63%) $T_{пл.}=189^{\circ}C$. ІЧ (KBr), cm^{-1} : 1725, 1685 (C=O), 1517, 1328 (NO₂), 715 (C-Cl), 592 (C-S). ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ , м.ч. (J, Гц): 8.39-8.25 (m, 2H, Ar-H); 7.77 (d, 1H, J=1.5, CH); 7.59 (t, 1H, J=7.5, Ar-H); 6.82 (d, 1H, J=1.5, CH); 2.29 (s, 3H, CH₃). Обчислено (C₁₇H₈ClN₅O₄S), %: C=49.34, H=1.95, Cl=8.57, N=16.92, S=7.75. Знайдено, %: C=49.31, H=1.94, Cl=8.62, N=16.89, S=7.70.

ДОДАТОК 2.И

Фізико-хімічні характеристики отриманих продуктів

2-(2-Бромфеніл)-3-(феніламіно)нафтален-1,4-діон 2.100б. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,61 г (61%) червоних кристалів з $T_{пл.} = 160-163^{\circ}C$. ¹H-ЯМР (200МГц, CDCl₃) δ , м.ч. (J, Гц): 6.78-6.99 (m, 7H, ArH), 7.24 (d, 1H, J=9.6, Ar-H), 7.69-7.82 (m, 3H, Ar-H), 8.18 (dd, 2H, J=7.6, J=1.4, Ar-H). ¹³C ЯМР (50МГц, CDCl₃) (J, Гц): 116.3, 124.5, 125.2, 125.3, 126.5, 126.6, 127.0, 127.9, 129.0, 130.4, 132.3, 132.5, 132.8, 133.5, 134.5, 135.1, 136.9, 141.9, 181.6, 188.9. Обчислено (C₂₂H₁₄BrNO₂), %: C=65.36; H=3.49; N=3.46. Знайдено, %: C=65.19; H=3.41; N=3.59.

5-(4-Нітрофеніл)-5H-бензо[b]карбазол-6,11-діон 2.101a. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,85 г (85%) кристалів жовтого

кольору з Тпл. = 286-288°C. ^1H -ЯМР (200МГц, CDCl_3) δ , м.ч. (J, Гц): 7.15-7.20 (m, 1H, ArH), 7.41-7.50 (m, 2H, ArH), 7.65-7.79 (m, 5H, ArH), 8.01-8.09 (m, 1H, ArH), 8.22-8.27 (m, 1H, ArH), 8.46-8.56 (m, 2H, ArH). ^{13}C -ЯМР (50МГц, CDCl_3) δ , м.ч. (J, Гц): 111.5, 116.7, 121.7, 124.1, 124.2, 125.0, 125.4, 126.7, 128.6, 129.0, 133.3, 133.5, 133.9, 134.3, 140.5, 142.5, 147.9, 177.7, 181.7. Обчислено ($\text{C}_{22}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$), %: C=71.74; H=3.28; N=7.61. Знайдено, %: C=71.66; H=3.22; N=7.61.

5-Феніл-5H-бензо[b]карбазол-6,11-діон 2.101б. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,61 г (61%) кристалів жовтого кольору з Тпл. = 256-258°C. ^1H -ЯМР (200МГц, CDCl_3) δ , м.ч. (J, Гц): 7.14-7.19 (m, 1H, ArH), 7.38-7.47 (m, 4H, ArH), 7.59-7.73 (m, 5H, ArH), 8.04 (dd, 1H, J=7.4, J=1.5, Ar-H), 8.24 (dd, 1H, J=7.4, J=1.4, Ar-H), 8.49-8.54 (m, 1H, ArH). ^{13}C ЯМР (50МГц, CDCl_3) δ , м.ч. (J, Гц): 112.2, 120.0, 123.8, 124.0, 124.9, 126.5, 126.6, 127.7, 127.8, 129.3, 129.6, 133.1, 133.6, 133.9, 134.2, 135.6, 136.9, 141.2, 177.7, 181.7. Обчислено ($\text{C}_{22}\text{H}_{13}\text{NO}_2$), %: C=81.71; H=4.05; N=4.33. Знайдено, %: C=82.07; H=4.00; N=4.39.

5-(3-Хлорофеніл)-5H-бензо[b]карбазол-6,11-діон 2.101в. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,73 г (73%) кристалів жовтого кольору з Тпл. = 248-251°C. ^1H -ЯМР (200МГц, CDCl_3) δ , м.ч. (J, Гц): 7.06-7.27 (m, 2H, ArH), 7.45-7.49 (m, 2H, ArH), 7.62-7.69 (m, 3H, ArH), 7.80-7.89 (m, 3H, ArH), 7.95-7.99 (m, 1H, ArH), 7.33-7.37 (m, 1H, ArH). ^{13}C -ЯМР (50МГц, CDCl_3) δ , м.ч. (J, Гц): 112.1, 118.8, 122.7, 123.1, 124.9, 125.8, 126.2, 126.6, 127.9, 129.2, 130.5, 131.0, 133.1, 133.3, 133.4, 133.5, 134.2, 137.4, 140.1, 176.6, 180.9. Обчислено ($\text{C}_{22}\text{H}_{12}\text{ClNO}_2$), %: C=73.85; H=3.38; N=3.91. Знайдено, %: C=73.99; H=3.43; N=3.85.

5-(4-Метил-3-нітрофеніл)-5H-бензо[b]карбазол-6,11-діон 2.101г. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,75 г (75%) кристалів жовтого кольору з Тпл. = 248-250°C. ^1H -ЯМР (200МГц, CDCl_3) δ , м.ч. (J, Гц): 2.78 (s, 3H, CH_3), 7.15-7.16 (m, 1H, ArH), 7.43-7.45 (m, 2H, ArH), 7.62-7.75 (m, 4H, ArH), 8.04 (dd, 1H, J=7.4, J=1.4, Ar-H), 8.15 (d, 1H, J=1.4, Ar-H), 8.27 (dd, 1H, J=7.4, J=1.3, Ar-

H), 8.50-8.55 (m, 1H, ArH). ^{13}C -ЯМР (50МГц, CDCl_3) δ , м.ч. (J, Гц): 20.8, 111.6, 120.6, 140.0, 124.2, 124.3, 125.3, 126.6, 128.4, 132.5, 133.4, 133.9, 134.0, 134.2, 135.1, 135.4, 135.5, 140.7, 149.4, 177.8, 181.6. Обчислено ($\text{C}_{23}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$), %: C=77.25; H=3.69; N=7.33. Знайдено, %: C=76.80; H=3.64; N=7.24.

5-(3,4-Дихлорофеніл)-5H-бензо[b]карбазол-6,11-діон 2.101d. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,62 г (62%) кристалів жовтого кольору з Тпл. = 213-215°C. ^1H -ЯМР (200МГц, CDCl_3) δ , м.ч. (J, Гц): 7.17-7.19 (m, 1H, ArH), 7.33 (dd, 1H, J=8.5 J=2.4, Ar-H), 7.42-7.46 (m, 2H, ArH), 7.58 (d, 1H, J=2.3, Ar-H), 7.66-7.79 (m, 3H, ArH), 8.05 (dd, 1H, J=7.3, J=1.8, Ar-H), 8.26 (dd, 1H, J=7.3, J=1.5, Ar-H), 8.48-8.53 (m, 1H, ArH). ^{13}C -ЯМР (50МГц, CDCl_3) δ , м.ч. (J, Гц): 111.8, 120.3, 124.0, 124.1, 125.3, 126.6, 126.7, 127.4, 128.3, 129.9, 131.3, 133.3, 133.4, 133.7, 133.9, 134.0, 134.1, 135.4, 136.2, 140.8, 177.7, 181.7. Обчислено ($\text{C}_{22}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{NO}_2$), %: C=67.37; H=2.83; N=3.57. Знайдено, %: C=67.55; H=2.92; N=3.57.

5-(2-Хлорофеніл)-5H-бензо[b]карбазол-6,11-діон 2.101e. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,52 г (52%) кристалів жовтого кольору з Тпл. = 226-228°C. ^1H -ЯМР (200МГц, CDCl_3) δ , м.ч. (J, Гц): 7.02-7.06 (m, 1H, ArH), 7.42-7.78 (m, 8H, ArH), 8.05 (dd, 1H, J=7.4, J=1.3, Ar-H), 8.25 (dd, 1H, J=7.4, J=1.2, Ar-H), 8.51-8.53 (m, 1H, ArH). ^{13}C -ЯМР (50МГц, CDCl_3) δ , м.ч. (J, Гц): 111.7, 120.0, 123.8, 123.9, 124.9, 126.5, 127.9, 128.0, 129.5, 130.6, 130.7, 133.0, 133.1, 133.2, 133.9, 134.1, 134.8, 135.8, 140.3, 177.6, 181.6. Обчислено ($\text{C}_{22}\text{H}_{12}\text{ClNO}_2$), %: C=73.85; H=3.38; N=3.91. Знайдено, %: C=73.89; H=3.45; N=3.91.

5-(3-Нітрофеніл)-5H-бензо[b]карбазол-6,11-діон 2.101e. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,85 г (85%) кристалів жовтого кольору з Тпл. = 239-241°C. ^1H -ЯМР (200МГц, CDCl_3) δ , м.ч. (J, Гц): 7.23-7.35 (m, 2H, ArH), 7.44-7.50 (m, 2H, ArH), 7.80-8.01 (m, 4H, ArH), 8.09-8.15 (m, 2H, ArH), 8.34-8.39 (m, 1H, ArH), 8.43-8.48 (m, 1H, ArH). ^{13}C -ЯМР (50МГц, CDCl_3) δ , м.ч. (J, Гц): 109.2, 111.5, 113.3, 120.7, 123.4, 124.2, 125.4, 126.7, 128.5, 130.1, 130.5, 133.3,

133.4, 133.9, 134.2, 134.3, 135.4, 138.0, 140.7, 149.9, 177.7, 181.6. Обчислено ($C_{22}H_{12}N_2O_4$), %: C=71.74; H=3.28; N=7.61. Знайдено, %: C=72.40; H=3.94; N=7.07.

5-(2-Ціано-4-нітрофеніл)-5H-бензо[b]карбазол-6,11-діон 2.101ж. Вихід - 0,83 г (83%) кристалів жовтого кольору з Тпл. = 258-260 °С. 1H -ЯМР (200МГц, $CDCl_3$) δ , м.ч. (J, Гц): 7.06-7.11 (m, 1H, ArH), 7.49-7.54 (m, 2H, ArH), 7.67-7.85 (m, 3H, ArH), 8.04 (dd, 1H, J=7.4, J=1.4, Ar-H), 8.27 (dd, 1H, J=7.4, J=1.4, Ar-H), 8.55-8.60 (m, 1H, ArH), 6.70 (dd, 1H, J=8.7, J=2.6, Ar-H), 8.78 (d, 1H, J=2.5, Ar-H). ^{13}C -ЯМР (50МГц, $CDCl_3$) δ , м.ч. (J, Гц): 110.8, 113.8, 115.0, 121.7, 124.5, 124.7, 125.9, 126.8, 126.9, 128.8, 129.1, 129.2, 130.6, 132.8, 133.6, 133.9, 134.6, 135.6, 140.0, 144.9, 147.6, 177.8, 181.5. Обчислено ($C_{23}H_{11}N_3O_4$), %: C=70.23; H=2.82; N=10.68. Знайдено, %: C=70.96; H=2.71; N=10.70.

5-(4-(Трифлуорометил)феніл)-5H-бензо[b]карбазол-6,11-діон 2.101з.

Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,63 г (63%) кристалів жовтого кольору з Тпл. = 259-261 °С. 1H -ЯМР (200МГц, $CDCl_3$) δ , м.ч. (J, Гц): 7.13-7.17 (m, 1H, ArH), 7.40-7.45 (m, 2H, ArH), 7.61 (d, 2H, J=8.2, Ar-H), 7.66-7.77 (m, 2H, ArH), 7.89 (d, 2H, J=8.2, Ar-H), 8.03 (dd, 1H, J=7.1, J=1.4, Ar-H), 8.23 (dd, 1H, J=7.1, J=1.3, Ar-H), 8.49-8.53 (m, 1H, ArH). ^{13}C -ЯМР (50МГц, $CDCl_3$) δ , м.ч. (J, Гц): 111.7, 120.4, 124.0, 123.7, 125.1, 126.5, 126.6, 126.7, 128.1, 128.3, 131.3, 133.2, 133.3, 133.9, 134.0, 135.3, 139.9, 140.0, 140.7, 177.7, 181.6. Обчислено ($C_{23}H_{12}F_3NO_2$), %: C=70.59; H=3.09; N=3.58. Знайдено, %: C=70.48; H=2.96; N=3.44.

5-(4-Метокси-2-нітрофеніл)-5H-бензо[b]карбазол-6,11-діон 2.101і. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,70 г (70%) кристалів жовтого кольору з Тпл. = 245-247 °С. 1H -ЯМР (200МГц, $CDCl_3$) δ , м.ч. (J, Гц): 4.01 (s, 3H, CH_3), 7.02-7.07 (m, 1H, ArH), 7.32-7.50 (m, 1H, ArH), 7.60-7.78 (m, 2H, ArH), 7.83 (d, 1H, J=2.8, Ar-H), 8.01 (dd, 1H, J=7.4, J=1.5, Ar-H), 8.23 (dd, 1H, J=7.4, J=1.3, Ar-H), 8.49-8.54 (m, 1H, ArH). ^{13}C -ЯМР (50МГц, $CDCl_3$) δ , м.ч. (J, Гц): 56.45, 111.1, 111.3, 120.4, 120.6, 123.4, 124.1, 124.2, 125.1, 126.5, 126.6, 128.2, 131.7, 133.1, 133.2,

134.1, 134.2, 140.8, 146.8, 160.5, 178.2, 181.6 (CO). Обчислено ($C_{23}H_{14}N_2O_5$), %: C=69.34; H=3.54; N=7.03. Знайдено, %: C=69.09; H=3.55; N=6.87.

5-(2-Метил-3-нітрофеніл)-5Н-бензо[*b*]карбазол-6,11-діон 2.101і. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,71 г (71%) кристалів жовтого кольору з Тпл. = 279-282 °С. 1H -ЯМР (200МГц, $CDCl_3$) δ , м.ч. (J, Гц): 2.14 (s, 3H, CH_3), 6.95-7.00 (m, 1H, ArH), 7.45-7.48 (m, 2H, ArH), 7.57-7.72 (m, 4H, ArH), 8.03 (dd, 1H, J=7.3, J=1.4, Ar-H), 8.11-8.20 (m, 1H, ArH), 8.26 (dd, 1H, J=7.6, J=1.1, Ar-H), 8.53-8.58 (m, 1H, ArH). ^{13}C -ЯМР (50МГц, $CDCl_3$) δ , м.ч. (J, Гц): 14.2, 111.6, 120.3, 124.0, 124.2, 125.3, 125.7, 126.6, 126.7, 127.5, 128.5, 132.4, 133.0, 133.2, 133.3, 134.1, 134.2, 135.7, 138.3, 140.4, 152.7, 177.8, 181.6. Обчислено ($C_{23}H_{14}N_2O_4$), %: C=77.25; H=3.69; N=7.33. Знайдено, %: C=77.38; H=3.72; N=7.26.

ДОДАТОК 2.1

Фізико-хімічні характеристики отриманих продуктів

2-(4,6-Диметилпіримідин-2іл)-5,12-диметокси-1,2,3,4-тетрагідронафто[2,3-*g*]фталазин-6,11-діон 2.105б. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,21г (21%) кристалів жовтого кольору з Тпл. = 162-164°С. 1H -ЯМР (200 МГц, $CDCl_3$) δ , м.ч. (J, Гц): 2,31 (s, 6H, CH_3); 3,82 (s, 3H, OCH_3); 3,87 (s, 3H, OCH_3); 4,09 (s, 1H, NH); 4,18-4,23 (d, 1H, CH_2); 4,48-4,53 (d, 1H, CH_2); 5,58 (bs, 2H, CH_2); 6,35 (s, 1H, Ar-H); 7,68-7,80 (m, 2H, Ar-H); 8,16-8,24 (m, 2H, Ar-H). ^{13}C -ЯМР (50 МГц, $CDCl_3$) δ , м.ч. (J, Гц): 23.8, 41.2, 43.3, 61.7, 62.0, 110.4, 122.2, 122.5, 126.6, 126.7, 132.4, 134.2, 134.4, 155.0, 155.3, 159.5, 166.8, 182.4, 182.5. Обчислено ($C_{24}H_{22}N_4O_4$) %: C=66.97; H =5.15; N =13.02; O =14.87. Знайдено, %: C=66.91; H =5.07; N =13.09.

2-(3,5-Дихлоропіридин-2-іл)-5,12-диметокси-1,2,3,4-тетрагідронафто-[2,3-*g*]фталазин-6,11-діон 2.105в. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,44г (44%) коричневих кристалів з Тпл. = 167-169°С. 1H -ЯМР (200 МГц,

CDCl_3) δ , м.ч. (J, Гц): 3,82 (s, 3H, OCH_3); 3,87 (s, 3H, OCH_3); 4,09 (s, 1H, NH); 4,17-4,22 (d, 1H, CH_2); 4,47-4,52 (d, 1H, CH_2); 5,31 (bs, 2H, CH_2); 7,55-7,56 (d, J=2,25, 1H, Ar-H); 7,68-7,80 (m, 2H, Ar-H); 7,90-7,91 (d, J=2,25, 1H, Ar-H); 8,16-8,24 (m, 2H, Ar-H). ^{13}C -ЯМР (50 МГц, CDCl_3) δ , м.ч. (J, Гц): 44.5, 47.3, 61.7, 62.0, 120.4, 120.7, 122.0, 122.5, 126.7, 129.6, 132.7, 134.2, 134.4, 137.3, 145.7, 153.8, 155.1, 155.2, 182.4, 182.5. Обчислено ($\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4\text{Cl}_2$) %: C=58.74; H =3.64; N =8.93; Cl, 15.08; O =13.61. Знайдено, %: C=58.67; H =3.87; N =8.81.

5,12-Диметокси-2-(фталазин-1-іл)-1,2,3,4-тетрагідронафто[2,3-g]фталазин-6,11-діон 2.105г. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,40 г (40%) коричневих кристалів з Тпл. = 160-163°C. ^1H -ЯМР (200 МГц, CDCl_3) δ , м.ч. (J, Гц): 3,82 (s, 3H, OCH_3); 3,87 (s, 3H, OCH_3); 4,09 (s, 1H, NH); 4,17-4,22 (d, 1H, CH_2); 4,46-4,51 (d, 1H, CH_2); 5,53 (bs, 2H, CH_2); 7,19-7,27 (m, 1H, Ar-H); 7,42-7,49 (m, 1H, Ar-H); 7,53-7,58 (m, 1H, Ar-H); 7,68-7,80 (m, 2H, Ar-H); 7,97 (s, 1H, Ar-H); 8,10-8,15 (m, 1H, Ar-H); 8,16-8,24 (m, 2H, Ar-H). ^{13}C -ЯМР (50 МГц, CDCl_3) δ , м.ч. (J, Гц): 40.5, 44.6, 61.7, 62.0, 122.0, 122.5, 124.5, 125.8, 126.2, 126.7, 127.9, 129.4, 130.6, 131.3, 132.9, 134.2, 134.4, 138.2, 155.0, 155.1, 155.2, 182.4, 182.5. Обчислено ($\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_4$) %: C=69.02; H =4.46; N =12.38; O =14.14. Знайдено, %: C=68.93; H =4.53; N =12.27.

2-(4,6-Біс(етиламіно)-1,3,5-триазин-2-іл)-5,12-диметокси-1,2,3,4-тетрагідронафто[2,3-g]фталазин-6,11-діон 2.105д. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,42 г (42%) оранжевих кристалів з Тпл. = 187-190°C. ^1H -ЯМР (200 МГц, CDCl_3) δ , м.ч. (J, Гц): 1,23-1,29 (t, J=6,90, 6,90, 6H, 2 CH_3); 3,23-3,34 (dd, 4H, 2 CH_2); 3,82 (s, 3H, OCH_3); 3,87 (s, 3H, OCH_3); 4,23-4,28 (d, 1H, CH_2); 4,52-4,57 (d, 1H, CH_2); 4,77 (s, 3H, 3NH); 4,95 (bs, 2H, CH_2); 7,68-7,80 (m, 2H, Ar-H); 8,16-8,25 (m, 2H, Ar-H). ^{13}C -ЯМР (50 МГц, CDCl_3) δ , м.ч. (J, Гц): 15.1, 35.8, 41.3, 42.1, 61.7, 62.0, 122.2, 122.5, 126.7, 126.9, 132.4, 134.2, 134.4, 155.0, 155.3, 164.9, 166.4, 182.4, 182.5. Обчислено ($\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_7\text{O}_4$) %: C=61.34; H =5.56; N =20.03; O =13.07. Знайдено, %: C=61.26; H =5.63; N =20.17.

2-(6-Хлоро-4,5-диметилпіридазин-3-іл)-5,12-диметокси-1,2,3,4-тетрагідронафто[2,3-*g*]фталазин-6,11-діон 2.105е. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,54 г (54%) коричневих кристалів з Тпл. = 196-198°C. ¹H-ЯМР (200 МГц, CDCl₃) δ, м.ч. (J, Гц): 2,26 (s, 3H, CH₃); 2,35 (s, 3H, CH₃); 3,82 (s, 3H, OCH₃); 3,87 (s, 3H, OCH₃); 4,09 (s, 1H, NH); 4,16-4,21 (d, 1H, CH₂); 4,46-4,51 (d, 1H, CH₂); 5,40 (bs, 2H, CH₂); 7,68-7,80 (m, 2H, Ar-H); 8,16-8,25 (m, 2H, Ar-H). ¹³C-ЯМР (50 МГц, CDCl₃) δ, м.ч. (J, Гц): 15.4, 16.5, 41.0, 44.0, 61.7, 62.0, 122.0, 122.5, 126.7, 127.2, 129.4, 133.0, 134.2, 134.4, 141.1, 143.9, 155.1, 155.2, 156.6, 182.4, 182.5. Обчислено (C₂₄H₂₁N₄O₄Cl) %: C=62.00; H =4.55; N =12.05; Cl, 7.63; O =13.77. Знайдено, %: C=62.09; H =4.41; N =12.18.

2-(4-Хлоро-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1-іл)-5,12-диметокси-1,2,3,4-тетрагідронафто[2,3-*g*]фталазин-6,11-діон 2.105є. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,49 г (49%) коричневих кристалів з Тпл. = 163-165°C. ¹H-ЯМР (200 МГц, CDCl₃) δ, м.ч. (J, Гц): 1,56-2,03 (m, 4H, 2CH₂); 2,31-2,61 (m, 2H, CH₂); 2,53-2,80 (m, 2H, CH₂); 3,82 (s, 3H, OCH₃); 3,87 (s, 3H, OCH₃); 4,09 (s, 1H, NH); 4,18-4,23 (d, 1H, CH₂); 4,48-4,53 (d, 1H, CH₂); 4,83 (bs, 2H, CH₂); 7,68-7,80 (m, 2H, Ar-H); 8,16-8,25 (m, 2H, Ar-H). ¹³C-ЯМР (50 МГц, CDCl₃) δ, м.ч. (J, Гц): 21.3, 21.4, 28.2, 28.5, 44.2, 47.1, 61.7, 62.0, 122.0, 122.5, 125.9, 126.0, 126.7, 129.5, 134.2, 134.4, 140.3, 149.5, 155.1, 155.2, 156.2, 182.4, 182.5. Обчислено (C₂₆H₂₃N₄O₄Cl) %: C=63.61; H =4.72; N =11.41; Cl, 7.22; O =13.04. Знайдено, %: C=63.75; H =4.79; N =11.34.

2-(4-Хлорофталазин-1-іл)-5,12-диметокси-1,2,3,4-тетрагідронафто-[2,3-*g*]фталазин-6,11-діон 2.105ж. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,35 г (35%) коричневих кристалів з Тпл. = 231-233°C. ¹H-ЯМР (200 МГц, CDCl₃) δ, м.ч. (J, Гц): 3,82 (s, 3H, OCH₃); 3,87 (s, 3H, OCH₃); 4,09 (s, 1H, NH); 4,17-4,22 (d, 1H, CH₂); 4,47-4,52 (d, 1H, CH₂); 5,55 (bs, 2H, CH₂); 7,29-7,38 (m, 1H, Ar-H); 7,64-7,73 (m, 1H, Ar-H); 7,68-7,80 (m, 2H, Ar-H); 8,03-8,09 (dd, J=2,00, 8,50, 1H, Ar-H); 8,16-8,25 (m, 2H, Ar-H); 8,47-8,52 (dd, J=1,20, 8,15, 1H, Ar-H). ¹³C-ЯМР (50

МГц, CDCl₃) δ, м.ч. (J, Гц): 40.5, 44.4, 61.7, 62.0, 122.0, 122.5, 123.3, 123.5, 125.8, 126.7, 129.4, 129.5, 130.6, 131.1, 132.9, 134.2, 134.4, 149.0, 152.8, 155.1, 155.2, 182.4, 182.5. Обчислено (C₂₆H₁₉N₄O₄Cl) %: C=64.14; H =3.93; N =11.51; Cl, 7.28; O =13.14. Знайдено, %: C=64.01; H =3.82; N =11.63.

2-(3,4-Диметилфеніл)-5,12-диметокси-1,2-дигідронафто[2,3-g]-фталазин-6,11-діон 2.104a. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,34 г (34%) чорних кристалів з Тпл. = 109-111°C. ¹H-ЯМР (200 МГц, CDCl₃) δ, м.ч. (J, Гц): 2,21 (s, 3H, CH₃); 2,29 (s, 3H, CH₃); 3,89 (s, 3H, OCH₃); 3,91 (s, 3H, OCH₃); 5,43 (s, 2H, CH₂); 6,74-6,81 (dd, J=2,40, 8,07, 1H, Ar-H); 7,05-7,11 (m, 2H, Ar-H); 7,68-7,80 (m, 2H, Ar-H); 8,16-8,23 (m, 2H, Ar-H); 8,25 (s, 1H, Ar-H). ¹³C-ЯМР (50 МГц, CDCl₃) δ, м.ч. (J, Гц): 19.4, 20.1, 48.1, 62.0, 62.8, 113.8, 116.6, 123.7, 124.1, 124.6, 126.3, 126.7, 127.4, 131.1, 131.6, 133.3, 134.1, 134.4, 134.5, 137.3, 139.6, 146.6, 151.6, 155.9, 181.7, 182.6. Обчислено (C₂₆H₂₂N₂O₄) %: C=73.23; H =5.20; N =6.57; O =15.01. Знайдено, %: C=73.12; H =5.29; N =6.65.

5,12-Диметокси-2-(4-метоксифеніл)-1,2-дигідронафто[2,3-g]-фталазин-6,11-діон 2.104б. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,44 г (44%) чорних кристалів з Тпл. = 155-158°C. ¹H-ЯМР (200 МГц, CDCl₃) δ, м.ч. (J, Гц): 3,80 (s, 3H, OCH₃); 3,89 (s, 3H, OCH₃); 3,91 (s, 3H, OCH₃); 5,44 (s, 2H, CH₂); 6,76-6,84 (m, 2H, Ar-H); 6,95-7,02 (m, 2H, Ar-H); 7,68-7,80 (m, 2H, Ar-H); 8,16-8,23 (m, 2H, Ar-H); 8,24 (s, 1H, Ar-H). ¹³C-ЯМР (50 МГц, CDCl₃) δ, м.ч. : 48.2, 55.6, 62.0, 62.8, 115.0, 120.5, 124.1, 124.6, 124.9, 126.3, 126.7, 127.4, 133.3, 134.1, 134.4, 134.5, 139.5, 144.0, 151.5, 155.9, 157.8, 181.7, 182.6. Обчислено (C₂₅H₂₀N₂O₅) %: C=70.08; H =4.71; N =6.54; O =18.67. Знайдено, %: C=70.13; H =4.84; N =6.71.

ДОДАТОК 2.І

Фізико-хімічні характеристики отриманих продуктів

2-(4,6-Диметилпіримідин-2-іл)-1,2,3,4-тетрагідропіридазино-[4,5-*b*]-хіноксалін 2.119б. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,33 г (33%) світло-коричневих кристалів. Тпл. = 173-175°C. ¹H-ЯМР (200 МГц, CDCl₃) δ, м.ч. (J, Гц): 2,31 (s, 6H, 2CH₃); 3,93-3,98 (d, 1H, CH₂); 4,33-4,38 (d, 1H, CH₂); 4,09 (s, 1H, NH); 4,79 (bs, 2H, CH₂); 6,35 (s, 1H, Ar-H); 7,71-7,84 (m, 2H, Ar-H); 7,93-8,03 (m, 2H, Ar-H). ¹³C-ЯМР (50МГц, CDCl₃) δ, м.ч. (J, Гц): 23.8, 52.3, 52.9, 110.4, 129.1, 129.5, 129.6, 141.1, 141.3, 143.9, 145.6, 159.1, 167.0 . Обчислено (C₁₆H₁₆N₆) %:C=65.74; H =5.52; N =28.75. Знайдено, %: C=65.66; H =5.40; N =28.69.

2-(3,5-Дихлоропіридин-2-іл)-1,2,3,4-тетрагідропіридазино[4,5-*b*]-хіноксалін 2.119в. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,24 г (24%) сірих кристалів з Тпл. = 241-243°C. ¹H-ЯМР (200 МГц, CDCl₃) δ, м.ч. (J, Гц): 3,92-3,97 (d, 1H, CH₂); 4,32-4,37 (d, 1H, CH₂); 4,09 (s, 1H, NH); 4,62 (bs, 2H, CH₂); 7,59-7,60 (d, J=2,25, 1H, Ar-H); 7,71-7,84 (m, 2H, Ar-H); 7,92-7,93 (d, J=2,25, 1H, Ar-H); 7,93-8,03 (m, 2H, Ar-H). ¹³C-ЯМР (50МГц, CDCl₃) δ, м.ч. (J, Гц): 51.8, 54.2, 120.4, 120.8, 129.1, 129.5, 129.6, 137.0, 141.1, 141.3, 144.4, 145.6, 145.7, 152.9. Обчислено (C₁₅H₁₁N₅Cl₂) %:C=54.23; H =3.34; N =21.08; Cl, 21.35. Знайдено, %: C=54.26; H =3.32; N =21.12.

2-(Фталазин-1-іл)-1,2,3,4-тетрагідропіридазино[4,5-*b*]хіноксалін 2.119г. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,30 г (30%) жовтих кристалів з Тпл. = 171-173°C. ¹H-ЯМР (200 МГц, CDCl₃) δ, м.ч. (J, Гц): 3,92-3,97 (d, 1H, CH₂); 4,31-4,36 (d, 1H, CH₂); 4,09 (s, 1H, NH); 4,64 (bs, 2H, CH₂); 7,19-7,27 (m, 1H, Ar-H); 7,42-7,49 (m, 1H, Ar-H); 7,53-7,58 (m, 1H, Ar-H); 7,71-7,84 (m, 2H, Ar-H); 7,93-8,03 (m, 2H, Ar-H); 6,35 (s, 1H, Ar-H); 8,14-8,19 (d, J=8,15, 1H, Ar-H). ¹³C-ЯМР (50МГц, CDCl₃) δ, м.ч. (J, Гц): 52.2, 55.4, 124.3, 125.8, 126.3, 128.0, 129.1,

129.5, 129.6, 130.6, 131.3, 138.2, 141.1, 141.3, 144.1, 145.7, 155.8. Обчислено ($C_{18}H_{14}N_6$) %: C=68.78; H =4.49; N =26.75. Знайдено, %: C=68.75; H =4.51; N =26.73.

6-(3,4-Дигідропіридазино[4,5-*b*]хіноксалін-2(1H)-іл)- N^2,N^4 -діетил-1,3,5-триазин-2,4-діамін 2.119d. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,32 г (32%) білих кристалів з Тпл. = 203-205°C. 1H -ЯМР (200 МГц, $CDCl_3$) δ , м.ч. (J, Гц): 1,23-1,29 (t, J=6,90, 6,90, 6H, 2CH₃); 3,23-3,34 (dd, 4H, 2CH₂); 3,98-4,03 (d, 1H, CH₂); 4,37-4,42 (d, 1H, CH₂); 4,74 (bs, 2H, CH₂); 4,77 (s, 3H, 3NH); 7,71-7,84 (m, 2H, Ar-H); 7,93-8,03 (m, 2H, Ar-H). ^{13}C -ЯМР (50МГц, $CDCl_3$) δ , м.ч. (J, Гц): 15.1, 35.8, 51.7, 51.9, 129.1, 129.5, 129.6, 141.1, 141.3, 143.7, 145.6, 163.7, 165.7. Обчислено ($C_{17}H_{21}N_9$) %: C=58.10; H =6.02; N =35.87. Знайдено, %: C=58.13; H =6.06; N =35.84.

2-(6-Хлоро-4,5-диметилпіридазин-3-іл)-1,2,3,4-тетрагідро-піридазино[4,5-*b*]хіноксалін 2.119e. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,39 г (39%) оранжевих кристалів з Тпл. = 167-169°C. 1H -ЯМР (200 МГц, $CDCl_3$) δ , м.ч. (J, Гц): 2,26 (s, 3H, CH₃); 2,33 (s, 3H, CH₃); 3,91-3,96 (d, 1H, CH₂); 4,09 (s, 1H, NH); 4,31-4,36 (d, 1H, CH₂); 4,60 (bs, 2H, CH₂); 7,71-7,84 (m, 2H, Ar-H); 7,93-8,03 (m, 2H, Ar-H). ^{13}C -ЯМР (50МГц, $CDCl_3$) δ , м.ч. (J, Гц): 15.2, 16.5, 52.0, 54.2, 126.1, 129.1, 129.5, 129.6, 141.1, 141.3, 141.4, 143.9, 144.0, 145.7, 156.3. Обчислено ($C_{16}H_{15}N_6Cl$) %: C=58.81; H =4.63; N =25.72; Cl, 10.85. Знайдено, %: C=58.73; H =4.65; N =25.70.

2-(4-Хлоро-5,6,7,8-тетрагідрофталазин-1-іл)-1,2,3,4-тетрагідро-піридазино[4,5-*b*]хіноксалін 2.119e. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,45 г (45%) коричневих кристалів з Тпл. = 170-172°C. 1H -ЯМР (200 МГц, $CDCl_3$) δ , м.ч. (J, Гц): 1,61-2,03 (m, 4H, 2CH₂); 2,29-2,60 (m, 2H, CH₂); 2,53-2,80 (m, 2H, CH₂); 3,93-3,98 (d, 1H, CH₂); 4,09 (s, 1H, NH); 4,33-4,38 (d, 1H, CH₂); 4,52 (bs, 2H, CH₂); 7,71-7,84 (m, 2H, Ar-H); 7,93-8,03 (m, 2H, Ar-H). ^{13}C -ЯМР (50МГц, $CDCl_3$) δ , м.ч. (J, Гц): 21.3, 21.4, 28.2, 28.4, 52.1, 54.6, 124.4, 129.1, 129.5, 129.6, 140.4, 141.1, 141.3, 143.9, 145.7, 149.5, 155.9. Обчислено ($C_{18}H_{17}N_6Cl$) %: C=61.28; H =4.86; N =23.82; Cl, 10.05. Знайдено, %: C=61.31; H =4.84; N =23.85.

2-(4-Хлорофталазин-1-іл)-1,2,3,4-тетрагідропіридазино[4,5-*b*]хіноксалін

2.119ж. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,41 г (41%) коричневих кристалів з Тпл. = 173-176°C. ¹H-ЯМР (200 МГц, CDCl₃) δ, м.ч. (J, Гц): 3,92-3,97 (d, 1H, CH₂); 4,09 (s, 1H, NH); 4,31-4,36 (d, 1H, CH₂); 4,67 (bs, 2H, CH₂); 7,29-7,38 (m, 1H, Ar-H); 7,64-7,73 (m, 1H, Ar-H); 7,71-7,84 (m, 2H, Ar-H); 7,93-8,03 (m, 2H, Ar-H); 8,03-8,09 (dd, J=2,00, 8,50, 1H, Ar-H); 8,51-8,56 (dd, J=1,20, 8,15, 1H, Ar-H). ¹³C-ЯМР (50МГц, CDCl₃) δ, м.ч. (J, Гц): 52.0, 54.9, 123.3, 123.8, 125.6, 129.1, 129.4, 129.5, 129.6, 130.7, 131.1, 141.1, 141.3, 144.2, 145.7, 149.0, 153.4. Обчислено (C₁₈H₁₃N₆Cl) %:C=61.98; H =3.76; N =24.09; Cl, 10.16. Знайдено, %: C=61.96; H =3.79; N =24.11.

2-(3,4-Диметилфеніл)-1,2,3,4-тетрагідропіридазино[4,5-*b*]хіноксалін

2.120а. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,34 г (34%) коричневих кристалів з Тпл. = 127-129°C. ¹H-ЯМР (200 МГц, CDCl₃) δ, м.ч. (J, Гц): 2,18 (s, 3H, CH₃); 2,26 (s, 3H, CH₃); 4,44 (s, 1H, NH); 4,54 (s, 2H, CH₂); 4,71 (s, 2H, CH₂); 6,75 (s, 1H, Ar-H); 7,05-7,13 (m, 2H, Ar-H); 7,71-7,84 (m, 2H, Ar-H); 7,93-8,03 (m, 2H, Ar-H). ¹³C-ЯМР (50МГц, CDCl₃) δ, м.ч. (J, Гц): 19.0, 19.8, 52.3, 57.2, 113.9, 117.8, 129.1, 129.5, 129.6, 130.9, 131.0, 138.2, 141.2, 141.3, 142.2, 145.8, 147.6. Обчислено (C₁₈H₁₈N₄) %:C=76.46; H =6.25; N =19.30. Знайдено, %: C=76.33; H =6.19; N =19.34.

2-(4-Метоксифеніл)-1,2,3,4-тетрагідропіридазино[4,5-*b*]хіноксалін 2.120б.

Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,35 г (35%) коричневих кристалів з Тпл. = 131-133°C. ¹H-ЯМР (200 МГц, CDCl₃) δ, м.ч. (J, Гц): 3,80 (s, 3H, OCH₃); 4,04 (s, 2H, CH₂); 4,09 (s, 1H, NH); 4,28 (s, 2H, CH₂); 6,78-6,85 (m, 2H, Ar-H); 7,21-7,28 (m, 2H, Ar-H); 7,71-7,84 (m, 2H, Ar-H); 7,93-8,03 (m, 2H, Ar-H). ¹³C-ЯМР (50МГц, CDCl₃) δ, м.ч. (J, Гц): 52.2, 55.6, 56.8, 114.5, 119.9, 129.1, 129.5, 129.6, 141.2, 141.3, 142.4, 144.2, 145.7, 157.2. Обчислено (C₁₇H₁₆N₄O) %:C=69.85; H =5.52; N =19.17; O =5.47. Знайдено, %: C=70.69; H =5.63; N =18.09.

ДОДАТОК 2.Й

*Фізико-хімічні характеристики отриманих продуктів***5-Метокси-2,3-диметил-1,4,4а,9а-тетрагідроантрацен-9,10-діон 3.114.**

Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,83г (83%). Тпл.= 112-113⁰С. ІЧ (KBr), см⁻¹ νCO-груп 1683, 1667, νC=C-зв'язку 1643, 1421. ¹Н-ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ, м.ч. (J, Гц): 7.79 (d, J=7.80, 1Н, СН); 7.64 (t, J=7.80, 1Н, СН); 7.40 (dd, J=8.1, J=1.4, 1Н, СН); 3.94 (s, 3Н, OCH₃); 3.37 (t, J=6.3, 1Н, СН); 3.29 (t, J=6.3, 1Н, СН); 2.73-2.45 (dm, 4Н, 2CH₂); 1.65 (s, 6Н, 2CH₃). Обчислено (C₁₇H₁₈O₃), %: С=75.53, Н=6.71, О=17.76. Знайдено, %: С=75.77, Н=6.50.

5-Метокси-2,3-диметил-1,4-дигідроантрацен-9,10-діон 3.115.

Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,12г (12%). Тпл.= 132-134⁰С. ІЧ (KBr), см⁻¹ νCO-груп 1681, 1664, νC=C-зв'язку 1418. ¹Н-ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ, м.ч. (J, Гц): 7.82 (dd, J=7.1, J=1.4, 1Н, СН); 7.72 (t, J=7.9, 1Н, СН); 7.43 (dd, J=8.1, 1.3, 1Н, СН); 3.98 (s, 3Н, OCH₃); 3.33 (s, 2Н, CH₂); 3.13 (s, 2Н, CH₂); 1.58 (s, 6Н, 2CH₃). Обчислено (C₁₇H₁₆O₃), %: С=76.10, Н=6.01, О=17.89. Знайдено, %: С=76.21, Н=5.98.

6,7-Диметил-9,10-діоксо-5,8,8а,9,10,10а-гексагідроантрацен-1-іл ацетат 3.116.

Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,84г (84%). Тпл.= 111-112⁰С. ІЧ (KBr), см⁻¹ νCO-груп 1719, 1681, 1664, νC=C-зв'язку 1418. ¹Н-ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ, м.ч. (J, Гц): 7.85 (dd, J=7.80, 1.44, 1Н, СН); 7.71 (t, J=7.9, 1Н, СН); 7.53 (dd, J=7.9, J=1.4, 1Н, СН); 3.40 (t, J=6.1, 1Н, СН); 3.08 (t, J=6.1, 1Н, СН); 2.82-2.71 (m, 4Н, 2CH₂); 2.44 (s, 3Н, COCH₃); 1.64 (s, 6Н, 2CH₃). Обчислено (C₁₈H₁₈O₄), %: С=72.47, Н=6.08, О=21.45. Знайдено, %: С=72.40, Н=6.10.

6,7-Диметил-9,10-діоксо-5,8,9,10-тетрагідроантрацен-1-іл ацетат 3.117.

Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,11г (11%). Тпл.= 134-135⁰С. ІЧ (KBr), см⁻¹ νCO-груп 1721, 1683, 1664, νC=C-зв'язку 1418. ¹Н-ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ, м.ч. (J, Гц): 7.92 (t, J=7.90, 7.13, 1Н, СН); 7.84 (dd, J=7.13, 1.00,

1H, CH); 7.56 (dd, J=7.9, 1.0, 1H, CH); 3.33 (s, 2H, CH₂); 3.16 (s, 2H, CH₂); 2.44 (s, 3H, COCH₃); 1.52 (s, 6H, 2CH₃). Обчислено (C₁₈H₁₆O₄), %: C=72.96, H=5.44, O=21.60. Знайдено, %: C=72.83, H=5.49.

2,3-Диметил-5-нітро-1,4,4а,9а-тетрагідроантрацен-9,10-діон 3.118.

Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,82г (82%). Тпл.= ≥ 250 °С. ІЧ (KBr), см⁻¹ νCO-груп 1698, 1680, νC=C-зв'язку 1617 νNO₂-зв'язків 1531, 1354. ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ, м.ч. (J, Гц): 8.16 (dd, J=7.5, 2.0, 1H, CH); 8.02 (dd, J=7.73, 2.00, 1H, CH); 7.47 (t, J=7.73, 7.50, 1H, CH); 3.38 (t, J=6.30, 5.90, 1H, CH); 3.33 (t, J= 5.9, 1H, CH); 2.84 (d, J=6.3, 2H, CH₂); 2.76 (d, J=6.3, 2H, CH₂); 2.76 (s, 1H, COCH₃); 1.61 (s, 6H, 2CH₃). Обчислено (C₁₆H₁₇O₂), %: C=75.27, H=6.71, N=5.49, O=12.53. Знайдено, %: C=75.13, H=6.55, N=5.52.

2,3-Диметил-5-нітро-1,4-дигідроантрацен-9,10-діон 3.119. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,13г (13%). Тпл.= ≥ 250 °С. ІЧ (KBr), см⁻¹ ν(NH₂)- зв'язку 3423, 3370 νCO-груп 1687, 1676, νC=C-зв'язку 1281. ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ, м.ч. (J, Гц): 8.26 (dd, J=7.5, 1.4, 1H, CH); 8.19 (dd, J=7.5, 1.4, 1H, CH); 7.44 (t, J=7.5, 1H, CH); 3.48 (s, 2H, CH₂); 3.27 (s, 2H, CH₂); 1.56 (s, 6H, 2CH₃). Обчислено (C₁₆H₁₃NO₄), %: C=67.84, H=4.63, N=4.94, O=22.59. Знайдено, %: C=67.81, H=4.60, N=4.90.

5-Аміно-2,3-диметил-1,4,4а,9а-тетрагідроантрацен-9,10-діон 3.120.

Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,81г (81%). Тпл.= 121-122°С. ІЧ (KBr), см⁻¹ ν(NH₂)- зв'язку 3423, 3370 νCO-груп 1687, 1676, νC=C-зв'язку 1281. ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ, м.ч. (J, Гц): 7.87 (s, 2H, NH₂); 7.54 (dd, J=7.7, J=1.3, 1H, CH); 7.47 (t, J=7.8, 1H, CH); 7.16 (dd, J=7.8, J=1.3, 1H, CH); 3.31 (t, J= 5.9, 1H, CH); 3.04 (t, J= 5.9, 1H, CH); 2.79 (d, J=6.3, 2H, CH₂); 2.70 (d, J=6.3, 2H, CH₂); 1.69(s, 6H, 2CH₃). Обчислено (C₁₆H₁₄O₃), %: C=75.57, H=5.55, O=18.88. Знайдено, %: C=75.60, H=5.48.

5-Аміно-2,3-диметил-1,4-дигідроантрацен-9,10-діон 3.121. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0.14г (14%). Тпл.= 92-93°С. ІЧ

(KBr), cm^{-1} $\nu(\text{NH}_2)$ - зв'язку 3387, 3370 νCO -груп 1690, 1673, $\nu\text{C}=\text{C}$ -зв'язку 1611, 1281. ^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ , м.ч. (J, Гц): 7.83 (s, 2H, NH_2); 7.66 (dd, J=7.5, 1.3, 1H, CH); 7.50 (t, J=7.8, 1H, CH); 7.18 (dd, J=7.8, 1.3, 1H, CH); 3.32 (s, 2H, CH_2); 3.15 (s, 2H, CH_2); 1.58 (s, 6H, 2CH_3). Обчислено ($\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_2$), %: C=75.87, H=5.97, N=5.53, O=12.63. Знайдено, %: C=75.87, H=5.97, N=5.53.

ДОДАТОК 2.К

Фізико-хімічні характеристики отриманих продуктів

1-Метокси-6,7-диметилантрацен-9,10-діон 3.123. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,92г (92%). Тпл.= 113-115 $^{\circ}\text{C}$. ІЧ (KBr), cm^{-1} νCO -груп 1688, 1665, $\nu\text{C}=\text{C}$ -зв'язку 1651, 1420. ^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ , м.ч. (J, Гц): 11.67 (s, 1H, OH); 7.81 (t, J=7.86, 1H, CH); 7.74 (dd, J=7.7, 1.0, 1H, CH); 7.58 (dd, J=8.1, 1.1, 1H, CH); 7.11-7.06 (m, 2H, 2CH); 3.97 (s, 3H, OCH_3); 2.41 (s, 6H, 2CH_3). Обчислено ($\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_3$), %: C=76.68, H=5.30, O=18.02. Знайдено, %: C=76.53, H=5.33.

6,7-Диметил-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іацетат 3.124.

Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,93г (93%). Тпл.= 123-125 $^{\circ}\text{C}$. ІЧ (KBr), cm^{-1} νCO -груп 1695, 1671, $\nu\text{C}=\text{C}$ -зв'язку 1647, 1415, νNO_2 -зв'язків 1531, 1357. ^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ , м.ч. (J, Гц): 8.25 (dd, J=7.8, 1.2, 1H, CH); 7.99 (t, J= 7.9, 1H, CH); 7.67 (dd, J=7.9, 1.2, 1H, CH); 7.14-7.07 (q, 2H, 2CH); 2.49 (s, 6H, 2CH_3). Обчислено ($\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_3$), %: C=76.18, H=4.79, O=19.03. Знайдено, %: C=76.13, H=4.73.

6,7-Диметил-1-нітроантрацен-9,10-діон 3.125. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,91г (91%). Тпл.= 119-121 $^{\circ}\text{C}$. ІЧ (KBr), cm^{-1} νCO -груп 1695, 1671, $\nu\text{C}=\text{C}$ -зв'язку 1647, 1415, νNO_2 -зв'язків 1531, 1357. ^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ , м.ч. (J, Гц): 8.29 (dd, J=7.5, 2.0, 1H, CH); 8.12 (dd, J=7.5, 2.0, 1H, CH); 7.51 (t, J=7.5, 1H, CH); 7.09-7.02 (m, 2H, 2CH); 2.45 (s, 3H, OCOCH_3);

2.39 (s, 6H, 2CH₃). Обчислено (C₁₆H₁₁NO₄), %: C=68.32, H=3.94, N=4.98, O=22.75. Знайдено, %: C=68.27, H=3.97, N=4.95.

1-Аміно-6,7-диметилантрацен-9,10-діон 3.126. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,90г (90%). Тпл.= 117-119⁰С. ІЧ (KBr), см⁻¹ ν(NH₂)- зв'язку 3423, 3322 νCO-груп 1688, 1669, νC=C-зв'язку 1661, 1423, 1281. ¹Н-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ, м.ч. (J, Гц): 11.58 (s, 1H, OH); 7.72 (s, 2H, NH₂); 7.61 (t, J=7.8, 1H, CH); 7.54 (dd, J=7.6, 1.6, 1H, CH); 7.18 (dd, J=7.8, 1.6, 1H, CH); 7.05-7.00 (m, 2H, 2CH); 2.51 (s, 6H, 2CH₃). Обчислено (C₁₆H₁₃NO₂), %: C=76.48, H=5.21, N=5.57, O=12.73. Знайдено, %: C=76.42, H=5.24, N=5.51.

ДОДАТОК 2.Л

Фізико-хімічні характеристики отриманих продуктів

8-Нітро-9,10-діоксо-1,4,4а,9,9а,10-гексагідроантрацен-1-іл-ацетат 3.130.

Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,61г (61%). Тпл.= 210-211⁰С. ІЧ (KBr), см⁻¹ νCO-груп 1721, 1689, 1668, νC=C-зв'язку 1612, 1411, νNO₂-зв'язків 1522, 1335. ¹Н-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ, м.ч. (J, Гц): 8.08 (t, J=7.6, 1H, CH); 7.97 (d, J=7.5, 1H, CH); 7.46 (d, J=7.7, 1H, CH); 6.05-5.97 (m, 1H, CH); 5.92-5.88 (m, 1H, CH); 5.79-5.71 (m, 1H, CH); 3.97-3.88 (m, 1H, CH); 3.92 (d, J=8.0, 1H, CH); 3.32 (m, 2H, CH₂); 2.17 (s, 3H, OCOCH₃). Обчислено (C₁₆H₁₃NO₆), %: C=60.95, H=4.16, N=4.44, O=30.45. Знайдено, %: C=60.92, H=4.12, N=4.40.

5-Нітро-9,10-діоксо-1,4,4а,9,9а,10-гексагідроантрацен-1-іл ацетат 3.131.

Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,19г (19%). Тпл.= 167-169⁰С. ІЧ (KBr), см⁻¹ νCO-груп 1710, 1687, 1668, νC=C-зв'язку 1623, 1421, νNO₂-зв'язків 1543, 1345. ¹Н-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ, м.ч. (J, Гц): 8.13 (d, J=7.5, 1H, CH); 7.97 (t, J=7.7, 1H, CH); 7.44 (d, J=7.7, 1H, CH); 6.08-6.02 (m, 1H, CH); 5.92-5.84 (m, 1H, CH); 5.79-5.71 (m, 1H, CH); 3.50-3.44 (m, 1H, CH); 3.40-3.32 (m, 1H, CH);

2.66-2.57 (m, 2H, CH₂); 2.17 (s, 3H, OCOCH₃). Обчислено (C₁₆H₁₃NO₆), %: C=60.95, H=4.16, N=4.44, O=30.45. Знайдено, %: C=60.90, H=4.13, N=4.41.

8-Аміно-9,10-діоксо-1,4,4а,9,9а,10-гексагідроантрацен-1-іл ацетат 3.132.

Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,54г (54%). Тпл.= 162-163⁰С. ІЧ (KBr), см⁻¹ ν(NH₂)- зв'язку 3423, 3398, νСО-груп 1697, 1680, 1521, νC=C- зв'язку 1641, 1281. ¹Н-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ, м.ч. (J, Гц): 7.87 (s, 2H, NH₂); 7.47 (t, J=7.8, 1H, CH); 7.38 (d, J=7.7, 1H, CH); 6.98 (dd, J=7.8, 1.6, 1H, CH); 5.98-5.90 (m, 1H, CH); 5.88-5.82 (m, 1H, CH); 5.79-5.71 (m, 1H, CH); 3.93 (d, J=8.0, 1H, CH); 3.17 (t, J=8.0, 7.42, 1H, CH); 2.61-2.52 (m, 2H, CH₂); 2.17 (s, 3H, OCOCH₃). Обчислено (C₁₆H₁₅NO₄), %: C=67.36, H=5.30, N=4.91, O=22.43. Знайдено, %: C=67.39, H=5.27, N=4.85.

5-Аміно-9,10-діоксо-1,4,4а,9,9а,10-гексагідроантрацен-1-іл ацетат 3.133.

Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,25г (25%). Тпл.= 159-161⁰С. ІЧ (KBr), см⁻¹ ν(NH₂)- зв'язку 3411, 3380 νСО-груп 1690, 1665, 1511, νC=C- зв'язку 1632, 1291. ¹Н-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ, м.ч. (J, Гц): 7.87 (s, 2H, NH₂); 7.68 (d, J=7.7, 1H, CH); 7.47 (t, J=7.73, 1H, CH); 6.95 (d, J=7.8, 1H, CH); 6.03-5.97 (m, 1H, CH); 5.84-5.71 (m, 2H, 2CH); 3.59-3.51 (m, 1H, CH); 3.45-3.37 (m, 1H, CH); 2.68-2.58 (m, 2H, CH₂); 2.17 (s, 3H, OCOCH₃). Обчислено (C₁₆H₁₅NO₄), %: C=67.36, H=5.30, N=4.91, O=22.43. Знайдено, %: C=67.38, H=5.26, N=4.87.

5-Метокси-9,10-діоксо-1,4,4а,9,9а,10-гексагідроантрацен-1-іл ацетат

3.134. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,65 г (65%). Тпл.= 132-133⁰С. ІЧ (KBr), см⁻¹ νСО-груп 1693, 1671, νC=C-зв'язку 1711, 1612, 1457. ¹Н-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ, м.ч. (J, Гц): 7.67 (t, J=7.9, 1H, CH); 7.61-7.56 (m, 1H, CH); 7.43-7.37 (m, 1H, CH); 6.04-5.98 (m, 1H, CH); 5.97-5.90 (m, 1H, CH); 5.79-5.71 (m, 1H, 1CH); 3.94 (s, 3H, OCH₃); 3.86-3.77 (m, 1H, CH); 3.36 (t, J=8.0, 7.42, 1H, CH); 2.70-2.61 (m, 2H, CH₂); 2.17 (s, 3H, OCOCH₃). Обчислено (C₁₇H₁₆O₅), %: C=67.99, H=5.37, O=26.64. Знайдено, %: C=67.93, H=5.32.

8-Метокси-9,10-діоксо-1,4,4а,9,9а,10-гексагідроантрацен-1-іл ацетат

3.135. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,25 г (25%). Тпл.= 184-185 °С. ІЧ (KBr), cm^{-1} ν CO-груп 1690, 1664, ν C=C-зв'язку 1700, 1623, 1478. ^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ , м.ч. (J, Гц): 7.65 (t, J=8.1, 1H, CH); 7.60-7.56 (m, 1H, CH); 7.40 (d, J=8.1, 1H, CH); 6.03-5.97 (m, 1H, CH); 5.95-5.88 (m, 1H, CH); 5.76-5.68 (m, 1H, CH); 3.96 (s, 3H, OCH₃); 3.92-3.87 (m, 1H, CH); 3.36 (t, J=8.0, 7.42, 1H, CH); 2.68-2.59 (m, 2H, CH₂); 2.17 (s, 3H, OCOCH₃). Обчислено (C₁₇H₁₆O₅), %: C=67.99, H=5.37, O=26.64. Знайдено, %: C=67.95, H=5.34.

9,10-Діоксо-1,4,4а,9,9а,10-гексагідроантрацен-1,5-дііл діацетат 3.136.

Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,55 г (55%). Тпл.= 181-183 °С. ІЧ (KBr), cm^{-1} ν CO-груп 1754, 1723, 1684, 1669, ν C=C-зв'язку 1634, 1430. ^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ , м.ч. (J, Гц): 7.73 (t, J=7.90, 1H, CH); 7.67 (d, J=7.8, 1H, CH); 7.56-7.51 (m, 1H, CH); 6.04-5.98 (m, 1H, CH); 5.94-5.87 (m, 1H, CH); 5.79-5.71 (m, 1H, CH); 3.76-3.67 (m, 1H, CH); 3.49 (t, J=8.0, 7.42, 1H, CH); 2.73-2.64 (m, 2H, CH₂); 2.31 (s, 3H, OCOCH₃); 2.17 (s, 3H, OCOCH₃). Обчислено (C₁₈H₁₆O₆), %: C=65.85, H=4.91, O=29.24. Знайдено, %: C=65.89, H=4.93.

9,10-Діоксо-1,4,4а,9,9а,10-гексагідроантрацен-1,8-дііл діацетат 3.137.

Сполуку одержували за загальною методикою з виходом - 0,37 г (37%). Тпл.= 182-184 °С. ІЧ (KBr), cm^{-1} ν CO-груп 1723, 1710, 1684, 1669, ν C=C-зв'язку 1653, 1443. ^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ , м.ч. (J, Гц): 7.75 (dd, J=7.8, 1.4, 1H, CH); 7.65 (t, J=7.80, 1H, CH); 7.54-7.49 (m, 1H, CH); 6.08-6.02 (m, 1H, CH); 5.98-5.90 (m, 1H, CH); 5.78-5.70 (m, 1H, CH); 4.03-3.98 (m, 1H, CH); 3.31 (t, J=8.0, 7.42, 1H, CH); 2.68-2.59 (m, 2H, CH₂); 2.44 (s, 3H, OCOCH₃); 2.17 (s, 3H, OCOCH₃). Обчислено (C₁₈H₁₆O₆), %: C=65.85, H=4.91, O=29.24. Знайдено, %: C=65.82, H=4.89.

ДОДАТОК 2.М

Фізико-хімічні характеристики отриманих продуктів

1-Метоксиантрацен-9,10-діон 3.139. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом - 0,93 г (93%). Тпл.= 199-201 °С. ІЧ (KBr), cm^{-1} ν CO-груп 1689, 1666, ν C=C-зв'язку 1613, 1418, ν NO₂-зв'язків 1532, 1354. ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ , м.ч. (J, Гц): 8.32 (dd, J=7.5, 2.0, 1H, CH); 8.26-8.20 (m, 1H, CH); 8.17-8.13 (m, 1H, CH); 8.10 (dd, J=7.5, 2.0, 1H, CH); 7.89-7.83 (m, 2H, 2CH); 7.59 (t, J=7.5, 1H, CH). Обчислено (C₁₅H₁₀O₃), %: C=75.62, H=4.23, O=20.15. Знайдено, %: C=75.64, H=4.28.

9,10-Діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл ацетат 3.140. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,91 г (91%). Тпл.= 186-188 °С. ІЧ (KBr), cm^{-1} ν (NH₂)- зв'язку 3423, 3370 ν CO-груп 1690, 1668, ν C=C-зв'язку 1641, 1281. ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ , м.ч. (J, Гц): 8.20-8.14 (m, 1H, CH); 8.12-8.06 (m, 1H, CH); 7.83-7.76 (m, 2H, 2CH); 7.72 (s, 2H, NH₂); 7.58 (t, J=7.8, 1H, CH); 7.52 (d, J=7.6, 1H, CH); 7.21 (d, J=7.8, 1H, CH). Обчислено (C₁₆H₁₀O₄), %: C=72.18, H=3.79, O=24.04. Знайдено, %: C=72.22, H=3.78.

1-Нітроантрацен-9,10-діон 3.141. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом - 0,89 г (89%). Тпл.= \geq 250 °С. ІЧ (KBr), cm^{-1} ν CO-груп 1693, 1671, ν C=C-зв'язку 1612, 1457. ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ , м.ч. (J, Гц): 8.21 (d, J=7.4, 1H, CH); 8.17 (d, J=7.4, 1H, CH); 7.96 (t, J=7.3, 1H, CH); 7.84 (t, J=7.2, 1H, CH); 7.78 (t, J=8.1, 1H, CH); 7.70 (dd, J=7.7, 1.04 1H, CH); 7.55 (d, J=8.1, 1H, CH); 3.97 (s, 3H, OCH₃). Обчислено (C₁₄H₇NO₄), %: C=66.41, H=2.79, N=5.53, O=25.27. Знайдено, %: C=66.39, H=2.77, N=5.56.

1-Аміноантрацен-9,10-діон 3.142. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,90 г (90%). Тпл.= 253-255 °С. ІЧ (KBr), cm^{-1} ν CO-груп 1723, 1684, 1669, ν C=C-зв'язку 1653, 1443. ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ , м.ч. (J, Гц): 8.25 (d, J=7.76, 1H, CH); 8.20 (d, J=7.4, 1H, CH); 8.16 (dd, J=7.4, 1.5, 1H, CH);

8.01 (t, J=7.7, 1H, CH); 7.90 (t, J=7.4, 1H, CH); 7.81 (t, J=7.4, 1H, CH); 7.64 (d, J=7.9, 1H, CH); 2.45 (s, 3H, COCH₃). Обчислено (C₁₄H₉NO₂), %: C=75.33, H=4.06, N=6.27, O=14.33. Знайдено, %: C=75.30, H=4.11, N=6.25.

ДОДАТОК 2.Н

Фізико-хімічні характеристики отриманих продуктів

***1-(Диметиламіно)-4-метил-6-нітро-1,4,4a,10a-тетрагідробензо-
[g]хінолін-5,10-діон 3.154.*** Сполуку одержували за загальною методикою з виходом - 0,52 г (52%). Тпл.= 205-207⁰С. ІЧ (KBr), см⁻¹ νCO-груп 1684, 1666, νC=C-зв'язку 1649, 1461, νNO₂- зв'язку 1532, 1354. ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ, м.ч. (J, Гц): 8.25 (d, J=7.7, 1H, CH); 8.08 (dd, J=7.5, 2.0, 1H, CH); 7.61 (t, J=7.5, 1H, CH); 6.31 (d, J=8.75, 1H, CH); 4.49 (t, J=6.7, 1H, CH); 3.77 (d, J=6.5, 1H, CH); 3.54-3.45 (m, 1H, CH); 2.94-2.81 (m, 1H, CH); 2.62 (s, 6H, N(CH₃)₂); 1.12 (d, 3H, CH₃). Обчислено (C₁₆H₁₇N₃O₄), %: C=60.94, H=5.43, N=13.33, O=20.30. Знайдено, %: C=60.89, H=5.41, N=13.35.

1-(Диметиламіно)-4-метил-6-нітро-1,4-дигідробензо[g]хінолін-5,10-діон 3.155. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом - 0,17 г (17%). Тпл.= ≥250⁰С. ІЧ (KBr), см⁻¹ νCO-груп 1687, 1665, νC=C-зв'язку 1657, 1453, νNO₂- зв'язку 1537, 1358. ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ, м.ч. (J, Гц): 8.10 (d, J=7.5, 1H, CH); 8.06 (d, J=7.5, 1H, CH); 7.47 (t, J=7.5, 1H, CH); 6.50 (d, J=7.8, 1H, CH); 4.78 (dd, J=7.8, 5.1, 1H, CH); 4.02-3.93 (m, 1H, CH); 3.04 (s, 6H, N(CH₃)₂); 1.28 (d, 3H, CH₃). Обчислено (C₁₆H₁₅N₃O₄), %: C=61.34, H=4.83, N=13.41, O=20.43. Знайдено, %: C=61.30, H=4.81, N=13.44.

***6-Аміно-1-(диметиламіно)-4-метил-1,4,4a,10a-тетрагідробензо-
[g]хінолін-5,10-діон 3.156*** Сполуку одержували за загальною методикою з виходом - 0,55 г (55%). Тпл.= 195-197⁰С. ІЧ (KBr), см⁻¹ ν(NH) зв'язку 3311, 3368, ν(C=O)-груп 1733, 1689 δ(NH) зв'язку 1533. ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ, м.ч.

(J, Гц): 7.87 (d, 2H, NH₂); 7.56 (d, J=7.7, 1H, CH); 7.48 (t, J=7.8, 1H, CH); 6.96 (d, J=7.8, 1H, CH); 6.31 (d, J=8.7, 1H, CH); 4.57 (t, J=8.7, 1H, CH); 3.63 (d, J=6.5, 1H, CH); 3.22-3.12 (m, 1H, CH); 3.00-2.87 (m, 1H, CH); 2.60 (s, 6H, N(CH₃)₂); 1.09 (d, 3H, CH₃). Обчислено (C₁₆H₁₉N₃O₂), %: C=67.35, H=6.71, N=14.73, O=11.21. Знайдено, %: C=67.36, H=6.69, N=14.75.

3.4.11 6-Аміно-1-(диметиламіно)-4-метил-1,4-дигідробензо[g]-хінолін-5,10-діон 3.157 Сполуку одержували за загальною методикою з виходом - 0,14 г (14%). Тпл.= 203-204⁰С. ІЧ (KBr), см⁻¹ ν(NH) зв'язку 3300, 3370 ν(C=O)-груп 1730, 1690 δ(NH) зв'язку 1530. ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ, м.ч. (J, Гц): 7.87 (bs, 2H, NH₂); 7.55 (d, J=7.5, 1H, CH); 7.51 (t, J=7.5, 1H, CH); 7.22 (d, J=7.8, 1H, CH); 6.49 (d, J=7.8, 1H, CH); 4.92 (d, 1H, CH); 4.57 (t, J=7.7, 1H, CH); 4.00-3.91 (m, 1H, CH); 3.04 (s, 6H, N(CH₃)₂); 1.26 (d, 3H, CH₃). Обчислено (C₁₆H₁₇N₃O₂), %: C=67.83, H=6.05, N=14.83. Знайдено, %: C=67.85, H=6.02, N=14.86.

ДОДАТОК 2.0

Фізико-хімічні характеристики отриманих продуктів

9-Метокси-4-метилбензо[g]хінолін-5,10-діон 3.166. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом - 0,62 г (62%). Тпл.= 131-133⁰С. ІЧ (KBr), см⁻¹ νCO-груп 1681, 1668, νC=C-зв'язку 1648, 1460, νC=N-C-зв'язку 1579. ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ, м.ч. (J, Гц): 8.80 (d, J=4.9, 1H, CH); 7.85 (t, J=7.9, 1H, CH); 7.70 (d, J=8.1, 1H, CH); 7.65 (d, J=7.7, 1H, CH); 7.59 (d, J=4.9, 1H, CH); 4.03 (s, 3H, OCH₃); 2.62 (s, 3H, CH₃). Обчислено (C₁₅H₁₁NO₃), %: C=71.14, H=4.38, N=5.53, O=18.95. Знайдено, %: C=71.12, H=4.35, N=5.56.

6-Метокси-4-метилбензо[g]хінолін-5,10-діон 3.167. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом - 0,12 г (12%). Тпл.= 145-147⁰С. ІЧ (KBr), см⁻¹ νCO-груп 1681, 1660, νC=C-зв'язку 1648, 1460, νC=N-C-зв'язку 1570. ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ, м.ч. (J, Гц): 8.84 (d, J=4.90, 1H, CH); 7.87 (t, J=7.9, 1H, CH); 7.71

(d, $J=7.7$, 1H, CH); 7.62 (d, $J=8.1$, 1H, CH); 7.52 (d, $J=4.9$, 1H, CH); 3.99 (s, 3H, OCH₃); 2.54 (s, 3H, CH₃). Обчислено (C₁₅H₁₁NO₃), %: C=71.14, H=4.38, N=5.53, O=18.95. Знайдено, %: C=71.15, H=4.39, N=5.57.

4-Метил-5,10-діоксо-5,10-дигідробензо[*g*]хінолін-9-іл ацетат 3.168.

Сполуку одержували за загальною методикою з виходом - 0,71 г (71%). Тпл.= 164-165 °С. ІЧ (KBr), см⁻¹ νCO-груп 1737, 1682, 1665, νC=C-зв'язку 1654, 1461, νC=N-С-зв'язку 1591. ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ, м.ч. (J, Гц): 8.80 (d, $J=4.9$, 1H, CH); 8.16 (dd, $J=7.7$, 1.2, 1H, CH); 8.03 (t, $J=7.7$, 1H, CH); 7.73 (dd, $J=7.9$, 1.2, 1H, CH); 7.59 (d, $J=4.9$, 1H, CH); 2.62 (s, 3H, CH₃); 2.44 (s, 3H, OCOCH₃). Обчислено (C₁₆H₁₁NO₄), %: C=68.32, H=3.94, N=4.98, O=22.75. Знайдено, %: C=68.29, H=3.92, N=4.95.

4-Метил-5,10-діоксо-5,10-дигідробензо[*g*]хінолін-6-іл ацетат 3.169.

Сполуку одержували за загальною методикою з виходом - 0,11 г (11%). Тпл.= 141-143 °С. ІЧ (KBr), см⁻¹ νCO-груп 1737, 1682, 1665, νC=C-зв'язку 1654, 1461, νC=N-С-зв'язку 1623. ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ, м.ч. (J, Гц): 8.83 (d, $J=4.9$, 1H, CH); 8.05 (t, $J=7.8$, 1H, CH); 8.00 (dd, $J=7.7$, 1.2, 1H, CH); 7.71 (dd, $J=7.9$, 1.2, 1H, CH); 7.52 (d, $J=4.9$, 1H, CH); 2.55 (s, 3H, CH₃); 2.45 (s, 3H, OCOCH₃). Обчислено (C₁₆H₁₁NO₄), %: C=68.32, H=3.94, N=4.98, O=22.75. Знайдено, %: C=68.34, H=3.93, N=4.96.

4-Метил-9-нітробензо[*g*]хінолін-5,10-діон 3.170. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом - 0,64 г (64%). Тпл.= 191-193 °С. ІЧ (KBr), см⁻¹ νCO-груп 1672, 1666, νC=N-С-зв'язку 1587, νNO₂-зв'язків 1531, 1355 νC=C-зв'язку 1652, 1457. ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ, м.ч. (J, Гц): 8.86 (t, $J=7.5$, 1H, CH); 8.31 (dd, $J=7.5$, 2.0, 1H, CH); 8.10 (dd, $J=7.5$, 2.0, 1H, CH); 7.59 (d, $J=4.9$, 1H, CH); 7.43 (d, $J=4.9$, 1H, CH); 2.62 (s, 3H, CH₃). Обчислено (C₁₄H₈N₂O₄), %: C=62.69, H=3.01, N=10.44, O=23.86. Знайдено, %: C=62.65, H=3.05, N=10.46.

4-Метил-6-нітробензо[*g*]хінолін-5,10-діон 3.171. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом - 0,5 г (15%). Тпл.= ≥250 °С ІЧ (KBr), см⁻¹ νCO-

груп 1678, 1669, $\nu\text{C}=\text{N}-\text{C}$ -зв'язку 1591, νNO_2 -зв'язків 1533, 1358 $\nu\text{C}=\text{C}$ -зв'язку 1657, 1454. ^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ , м.ч. (J, Гц): 8.83 (d, J=4.9, 1H, CH); 8.26 (t, J=7.5, 1H, CH); 8.11 (dd, J=7.5, 2.0, 1H, CH); 7.57 (d, J=4.9, 1H, CH); 7.51 (d, J=7.5, 1H, CH); 2.65 (s, 3H, CH₃). Обчислено (C₁₄H₈N₂O₄), %: C=62.69, H=3.01, N=10.44, O=23.86. Знайдено, %: C=62.64, H=3.04, N=10.47.

9-Аміно-4-метилбензо[*g*]хінолін-5,10-діон 3.172. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом - 0,67 г (67%). Тпл.= 174-175⁰С. ІЧ (KBr), см⁻¹ $\nu(\text{NH})$ зв'язку 3332, 3377 $\nu(\text{C}=\text{O})$ -груп 1732, 1668, $\nu\text{C}=\text{N}-\text{C}$ -зв'язку 1571, $\delta(\text{NH})$ зв'язку 1523. ^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ , м.ч. (J, Гц): 8.76 (d, J=4.9, 1H, CH); 7.72 (bs, 2H, NH₂); 7.66 (t, J=7.8, 1H, CH); 7.61 (dd, J=7.6, 1.6, 1H, CH); 7.59 (d, J=4.9, 1H, CH); 6.86-6.80 (m, 1H, CH); 2.62 (s, 3H, CH₃). Обчислено (C₁₄H₁₀N₂O₂), %: C=70.58, H=4.23, N=11.76, O=13.43. Знайдено, %: C=70.53, H=4.20, N=11.75.

6-Аміно-4-метилбензо[*g*]хінолін-5,10-діон 3.173. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом - 0,11 г (11%). Тпл.= 197-198⁰С. ІЧ (KBr), см⁻¹ $\nu(\text{NH})$ - зв'язку 3323, 3370 $\nu(\text{C}=\text{O})$ -груп 1731, 1668, $\nu(\text{C}=\text{N}-\text{C})$ -зв'язку 1574, $\delta(\text{NH})$ зв'язку 1525. ^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ , м.ч. (J, Гц): 8.83 (d, J=4.9, 1H, CH); 7.81 (dd, J=7.6, 1.6, 1H, CH); 7.73 (t, J=7.6, 1H, CH); 7.67 (bs, 2H, NH₂); 7.55 (d, J=4.9, 1H, CH); 6.81 (dd, J=7.8, 1.6, 1H, CH); 2.57 (s, 3H, CH₃). Обчислено (C₁₄H₁₀N₂O₂), %: C=70.58, H=4.23, N=11.76, O=13.43. Знайдено, %: C=70.53, H=4.21, N=11.74.

ДОДАТОК 2.П

Фізико-хімічні характеристики отриманих продуктів

12-Метил-5-нітро-1,4-дигідро-1,4-(епімінометано)антрацен-9,10,11-трион 3.181. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом - 0,59 г (59%). Тпл.= 183-187⁰С. ІЧ (KBr), см⁻¹ νCO -груп 1672, 1664, νNO_2 -зв'язків 1531, 1357 $\nu\text{C}=\text{C}$ -зв'язку 1662, 1459. ^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ , м.ч. (J, Гц): 8.40 (d, J=7.5, 1H, CH); 8.26 (d, J=7.5, 1H, CH); 7.32 (t, J= 7.5, 1H, CH); 6.84-6.73 (m, 2H,

2CH); 5.45 (m, 1H, 1CH); 4.91 (m, 1H, 1CH); 2.86 (s, 3H, CH₃). Обчислено (C₁₆H₁₀N₂O₅), %: C=61.94, H=3.25, N=9.03, O=25.78. Знайдено, %: C=61.95, H=3.23, N=9.06.

12-Метил-8-нітро-1,4-дигідро-1,4-(епімінометано)антрацен-9,10,11-трион 3.182. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом - 0,27 г (27%). Тпл.= ≥ 250 °C. ІЧ (KBr), см⁻¹ ν CO-груп 1678, 1667, ν NO₂-зв'язків 1533, 1358 ν C=C-зв'язку 1657, 1454. ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ , м.ч. (J, Гц): 8.27 (d, J=7.5, 1H, CH); 8.19 (d, J=7.5, 1H, CH); 7.33 (t, J=7.5, 1H, CH); 6.93-6.88 (m, 2H, 2CH); 6.67-6.60 (m, 1H, 1CH); 5.14 (t, 1H, CH); 2.87 (s, 3H, CH₃). Обчислено (C₁₆H₁₀N₂O₅), %: C=61.94, H=3.25, N=9.03, O=25.78. Знайдено, %: C=61.97, H=3.22, N=9.05.

5-Аміно-12-метил-1,4-дигідро-1,4-(епімінометано)антрацен-9,10,11-трион 3.183. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом - 0,60 г (60%). Тпл.= 177-179°C. ІЧ (KBr), см⁻¹ ν (NH₂) зв'язку 3432, 3377 ν (C=O)-груп 1732, 1668, δ (NH) зв'язку 1523. ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ , м.ч. (J, Гц): 7.87 (s, 2H, NH₂); 7.53 (t, J=7.5, 1H, CH); 7.44 (d, J=7.5, 1H, CH); 7.19 (d, J=7.8, 1H, CH); 6.93-6.87 (m, 2H, 2CH); 6.83-6.78 (m, 1H, CH); 4.94 (t, 1H, CH); 2.87 (s, 3H, CH₃). Обчислено (C₁₆H₁₂N₂O₃), %: C=68.56, H=4.32, N=9.99, O=17.13. Знайдено, %: C=68.54, H=4.29, N=9.96.

8-Аміно-12-метил-1,4-дигідро-1,4-(епімінометано)антрацен-9,10,11-трион 3.184. Сполуку одержували за загальною методикою з виходом 0,23 г (23%). Тпл.= 194-195°C. ІЧ (KBr), см⁻¹ ν (NH₂)- зв'язку 3423, 3370 ν (C=O)-груп 1731, 1664, δ (NH) зв'язку 1525. ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ , м.ч. (J, Гц): 7.91 (s, 2H, NH₂); 7.64 (d, J=7.5, 1H, CH); 7.53 (t, J=7.8, 1H, CH); 7.26 (d, J=7.8, 1H, CH); 6.95-6.85 (m, 2H, 2CH); 6.72-6.67 (m, 1H, CH); 4.77 (t, 1H, CH); 2.85 (s, 3H, CH₃). Обчислено (C₁₆H₁₂N₂O₃), %: C=68.56, H=4.32, N=9.99, O=17.13. Знайдено, %: C=68.58, H=4.35, N=10.02.

ДОДАТОК 2.Р

Фізико-хімічні характеристики отриманих продуктів

3-(4-Хлорфеніл)-4,9-діоксо-4,9-дигідро-2H-бензо[f]ізоіндол-1-метилкарбоксилат 3.248a. Сполуку одержували взаємодією іміну **3.243a** за загальною методикою з виходом 71%. Тпл.=128-131 °С. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.ч. (J, Гц): 8.28 (ddd, H, J₁=7.0, J₂=2.0, J₃=0.7, CH); 8.20 (ddd, H, J₁=7.0, J₂=2.0, J₃=0.7, CH); 8.00 (quind, 2H, J₁=7.2x4, J₂=1.5, 2CH); 7.67 (dt, 2H, J₁=7.0, J₂=1.5x2, 2CH); 7.45 (dt, 2H, J₁=8.8, J₂=2.3x2, 2CH); 4.00 (s, 3H, OCH₃). Обчислено (C₂₀H₁₂ClNO₄), %: C =65.67; H = 3.31; Cl = 9.61; N = 3.83. Знайдено, %: C =65.61; H = 3.37; Cl = 9.69; N = 3.77.

3-(4-Бромфеніл)-4,9-діоксо-4,9-дигідро-2H-бензо[f]ізоіндол-1-метилкарбоксилат 3.250a. Сполуку одержували взаємодією іміну **3.244a** за загальною методикою з виходом 74%. Тпл.=135-137 °С. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.ч. (J, Гц): 8.27 (ddd, H, J₁=7.0, J₂=2.0, J₃=0.7, CH); 8.21 (ddd, H, J₁=7.0, J₂=2.0, J₃=0.7, CH); 7.99 (quind, 2H, J₁=7.2x4, J₂=1.5, 2CH); 7.81 (dt, 2H, J₁=7.0, J₂=1.5x2, 2CH); 7.75 (dt, 2H, J₁=8.8, J₂=2.3x2, 2CH); 4.00 (s, 3H, OCH₃). Обчислено (C₂₀H₁₂BrNO₄), %: C =58.56; H = 2.95; Br = 19.48; N = 3.41. Знайдено, %: C =58.49; H = 2.89; Br = 19.54; N = 3.47.

1-Ізопропіл-4,9-діоксо-3-феніл-2,3,4,9-тетрагідро-1H-бензо [f] ізоіндол-1-метил карбоксилату 3.245в. Сполуку одержували взаємодією іміну **3.242в** за загальною методикою з виходом 45%. Тпл.=137-138 °С. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.ч. (J, Гц): 8.05 (ddd, H, J₁=7.0, J₂=2.0, J₃=0.6, CH); 7.91 (ddd, H, J₁=7.0, J₂=2.0, J₃=0.6, CH); 7.72 (quind, 2H, J₁=7.2x4, J₂=1.5, 2CH); 7.39-7.35 (m, 2H, 2CH); 7.32-7.22 (m, 3H, 3CH); 5.66 (s, 1H, CH); 3.69 (s, 3H, OCH₃); 2.61 (sept, H, J=6.9, CH), 1.01 (dd, 6H, J₁=11.7, J₂=6.9, 2CH₃). Обчислено (C₂₃H₂₁NO₄), %: C =63.58; H = 5.65; N = 3.73. Знайдено, %: C =63.65; H = 5.59; N = 3.69.

3-(4-Хлорфеніл)-1-ізопропіл-4,9-діоксо-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-бензо[ff]-ізоіндол-1-метил карбоксилат 3.247в. Сполуку одержували взаємодією іміну **3.243в** за загальною методикою з виходом 27 %. Тпл.=169-170°C. ¹Н-ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.ч. (J, Гц): 8.09 (ddd, Н, J₁=7.0, J₂=2.0, J₃=0.6, СН); 7.95 (ddd, Н, J₁=7.0, J₂=2.0, J₃=0.6, СН); 7.70 (quind, 2Н, J₁=7.2x4, J₂=1.5, 2СН); 7.41 (dt, 2Н, J₁=8.5, J₂=2.3x2, 2СН); 7.27 (dt, 2Н, J₁=8.5, J₂=2.3x2, 2СН); 5.66 (s, 1Н, СН); 3.71 (s, 3Н, OCH₃); 2.64 (sept, Н, J=6.9, СН), 1.05 (dd, 6Н, J₁=12.1, J₂=6.9, 2СН₃). Обчислено (C₂₃H₂₀ClNO₄), %: С =67.40; Н = 4.92; Cl = 8.65; N = 3.42. Знайдено, %: С =67.47; Н = 4.86; Cl = 8.59; N = 3.49.

3-(4-Бромфеніл)-1-ізопропіл-4,9-діоксо-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-бензо[ff]-ізоіндол-1-метил карбоксилат 3.249в. Сполуку одержували взаємодією іміну **3.244в** за загальною методикою з виходом 35 %. Тпл.=165-166°C. ¹Н-ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.ч. (J, Гц): 8.09 (ddd, Н, J₁=7.0, J₂=2.0, J₃=0.6, СН); 7.95 (ddd, Н, J₁=7.0, J₂=2.0, J₃=0.6, СН); 7.70 (quind, 2Н, J₁=7.2x4, J₂=1.5, 2СН); 7.61 (dt, 2Н, J₁=7.0, J₂=1.5x2, 2СН); 7.50 (dt, 2Н, J₁=8.8, J₂=2.3x2, 2СН); 5.66 (s, 1Н, СН); 3.77 (s, 3Н, OCH₃); 2.61 (sept, Н, J=6.9, СН), 1.00 (dd, 6Н, J₁=12.1, J₂=6.9, 2СН₃). Обчислено (C₂₃H₂₀BrNO₄), %: С =60,81; Н = 4.44; Br = 17.59; N = 3.08. Знайдено, %: С =60,81; Н = 4.44; Br = 17.59; N = 3.08.

1-Ізобутил-4,9-діоксо-3-феніл-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-бензо[ff]ізоіндол-1-метил карбоксилат 3.245г. Сполуку одержували взаємодією іміну **3.242г** за загальною методикою з виходом 37 %. Тпл.=133-134°C. ¹Н-ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.ч. (J, Гц): 8.11 (ddd, Н, J₁=7.0, J₂=2.0, J₃=0.6, СН); 7.97 (ddd, Н, J₁=7.0, J₂=2.0, J₃=0.6, СН); 7.75 (quind, 2Н, J₁=7.2x4, J₂=1.5, 2СН); 7.41-7.37 (m, 2Н, 2СН); 7.33-7.25 (m, 3Н, 3СН); 5.68 (s, 1Н, СН); 3.72 (s, 3Н, OCH₃); 2.19 (dd, 1Н, J₁=15.5, J₂=6.7, СН); 1.98 (sept, Н, J=6.7, СН), 1.94 (dd, 1Н, J₁=15.5, J₂=5.6, СН); 1.01 (d, 6Н, J₁=11.7, 2СН₃). Обчислено(C₂₄H₂₃NO₄), %: С =74.02; Н = 5.95; N = 3.60. Знайдено, %: С =74.11; Н = 5.89; N = 3.55.

3-(4-Хлорфеніл)-1-ізобутил-4,9-діоксо-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-бензо[*ff*]-ізоіндол-1-метил карбоксилат 3.247г. Сполуку одержували взаємодією іміну **3.243г** за загальною методикою з виходом 21 %. Тпл.=165-167°C. ¹Н-ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.ч. (J, Гц): 8.09 (ddd, Н, J₁=7.0, J₂=2.0, J₃=0.6, СН); 7.95 (ddd, Н, J₁=7.0, J₂=2.0, J₃=0.6, СН); 7.70 (quind, 2Н, J₁=7.2x4, J₂=1.5, 2СН); 7.41 (dt, 2Н, J₁=8.5, J₂=2.3x2, 2СН); 7.27 (dt, 2Н, J₁=8.5, J₂=2.3x2, 2СН); 5.66 (s, 1Н, СН); 3.71 (s, 3Н, OCH₃); 2.17 (dd, 1Н, J₁=16.1, J₂=6.6, СН); 1.95 (sept, Н, J=6.7, СН), 1.89 (dd, 1Н, J₁=16.1, J₂=5.7, СН); 0.98 (d, 6Н, J₁=11.9, 2СН₃). Обчислено (C₂₄H₂₂ClNO₄), %: С =68.00; Н = 5.23; Cl = 8.36; N = 3.30. Знайдено, %: С =68.10; Н = 5.15; Cl = 8.36; N = 3.26.

3-(4-Бромфеніл)-1-ізобутил-4,9-діоксо-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-бензо [f]ізоіндол-1-метил карбоксилат 3.249г. Сполуку одержували взаємодією іміну **3.244г** за загальною методикою з виходом 33 %. Тпл.=151-153°C. ¹Н-ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.ч. (J, Гц): 8.11 (ddd, Н, J₁=7.0, J₂=2.0, J₃=0.6, СН); 7.97 (ddd, Н, J₁=7.0, J₂=2.0, J₃=0.6, СН); 7.71 (quind, 2Н, J₁=7.2x4, J₂=1.5, 2СН); 7.60 (dt, 2Н, J₁=7.0, J₂=1.5x2, 2СН); 7.52 (dt, 2Н, J₁=8.8, J₂=2.3x2, 2СН); 5.68 (s, 1Н, СН); 3.77 (s, 3Н, OCH₃); 2.21 (dd, 1Н, J₁=15.5, J₂=6.7, СН); 2.07 (sept, Н, J=6.7, СН), 2.01 (dd, 1Н, J₁=15.5, J₂=5.6, СН); 1.05 (d, 6Н, J₁=11.7, 2СН₃). Обчислено (C₂₄H₂₂BrNO₄), %: С =61,55; Н = 4.73; Br = 17.06; N = 2.99. Знайдено, %: С =61,47; Н = 4.79; Br = 17.11; N = 2.91.

ДОДАТОК 2.С

Фізико-хімічні характеристики отриманих продуктів

3-(4-Хлорфеніл)-1-метил-4,9-діоксо-2,3,4,9-тетрагідро-1Н-бензо[*ff*]-ізоіндол-1-метил карбоксилат 3.247б. Сполуку одержували взаємодією іміну **3.243б** за загальною методикою з виходом 21 %. Тпл.=165-167°C. ¹Н-ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.ч. (J, Гц): 8.09 (ddd, Н, J₁=7.0, J₂=1.9, J₃=0.7, СН); 7.97 (ddd, Н,

$J_1=7.0$, $J_2=2.0$, $J_3=0.7$, CH); 7.72 (quind, 2H, $J_1=7.2 \times 4$, $J_2=1.5$, 2CH); 7.41 (dt, 2H, $J_1=8.5$, $J_2=2.3 \times 2$, 2CH); 7.29 (dt, 2H, $J_1=8.5$, $J_2=2.3 \times 2$, 2CH); 5.68 (s, 1H, CH); 3.79 (s, 3H, OCH₃); 1.80 (s, 3H, CH₃). Обчислено (C₂₁H₁₆ClNO₄), %: C = 66.06; H = 4.22; Cl = 9.29; N = 3.67. Знайдено, %: C = 66.11; H = 4.28; Cl = 9.19; N = 3.59.

3-(4-Бромфеніл)-1-метил-4,9-діоксо-2,3,4,9-тетрагідро-1H-бензо[*ff*]-ізоіндол-1-метил карбоксилат 3.249б. Сполуку одержували взаємодією іміну **3.244б** за загальною методикою з виходом 33 %. Тпл.=151-153°C. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.ч. (J, Гц): 8.10 (ddd, H, $J_1=7.0$, $J_2=1.9$, $J_3=0.7$, CH); 7.98 (ddd, H, $J_1=7.0$, $J_2=2.0$, $J_3=0.7$, CH); 7.73 (quind, 2H, $J_1=7.2 \times 4$, $J_2=1.5$, 2CH); 7.62 (dt, 2H, $J_1=7.0$, $J_2=1.5 \times 2$, 2CH); 7.52 (dt, 2H, $J_1=8.8$, $J_2=2.3 \times 2$, 2CH); 5.66 (s, 1H, CH); 3.80 (s, 3H, OCH₃); 1.79 (s, 3H, CH₃). Обчислено (C₂₁H₁₆BrNO₄), %: C = 59.17; H = 3.78; Br = 18.75; N = 3.29. Знайдено, %: C = 59.24; H = 3.85; Br = 18.81; N = 3.33.

1-(2-Метокси-2-оксоетил)-4,9-діоксо-3-феніл-2,3,4,9-тетрагідро-1H-бензо[*ff*]ізоіндол-1-метил карбоксилат 3.245д. Сполуку одержували взаємодією іміну **3.242д** за загальною методикою з виходом 47 %. Тпл.=127-128°C. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.ч. (J, Гц): 8.11 (ddd, H, $J_1=7.0$, $J_2=1.9$, $J_3=0.7$, CH); 7.97 (ddd, H, $J_1=7.0$, $J_2=2.0$, $J_3=0.7$, CH); 7.72 (quind, 2H, $J_1=7.5 \times 4$, $J_2=1.5$, 2CH); 7.47-7.43 (m, 2H, 2CH); 7.37-7.27 (m, 3H, 3CH); 5.66 (s, 1H, CH); 3.80 (s, 3H, OCH₃); 3.67 (s, 3H, OCH₃); 3.39 (d, 1H, J=15.5, CH); 3.12 (d, 1H, J=15.6, CH). Обчислено (C₂₃H₁₉NO₆), %: C = 68.14; H = 4.72; N = 3.46. Знайдено, %: C = 68.22; H = 4.79; N = 3.51.

3-(4-Хлорфеніл)-1-(2-метокси-2-оксоетил)-4,9-діоксо-2,3,4,9-тетрагідро-1H-бензо[*ff*] ізоіндол-1-метил карбоксилат 3.247д. Сполуку одержували взаємодією іміну **3.243д** за загальною методикою з виходом 39 %. Тпл.=164-165°C. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.ч. (J, Гц): 8.11 (ddd, H, $J_1=7.0$, $J_2=1.9$, $J_3=0.7$, CH); 7.97 (ddd, H, $J_1=7.0$, $J_2=2.0$, $J_3=0.7$, CH); 7.72 (quind, 2H, $J_1=7.5 \times 4$, $J_2=1.5$, 2CH); 7.42 (dt, 2H, $J_1=8.5$, $J_2=2.3 \times 2$, 2CH); 7.31 (dt, 2H, $J_1=8.5$, $J_2=2.3 \times 2$, 2CH); 5.66 (s, 1H, CH); 3.82 (d, 1H, J=16.1, CH); 3.74 (d, 1H, J=16.1, CH); 3.69 (s, 3H, OCH₃), 3.53 (s,

3H, OCH₃). Обчислено (C₂₃H₁₈ClNO₆), %: C = 62.81; H = 4.12; Cl = 8.06; N = 3.18. Знайдено, %: C = 62.77; H = 4.19; Cl = 8.00; N = 3.23.

3-(4-Бромфеніл)-1-(2-метокси-2-оксоетил)-4,9-діоксо-2,3,4,9-тетрагідро-1H-бензо[*f*]ізоіндол-1-метил карбоксилат 3.249d. Сполуку одержували взаємодією іміну **3.244d** за загальною методикою з виходом 35 %. Тпл.=151-153°C. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.ч. (J, Гц): 8.09 (ddd, H, J₁=7.0, J₂=1.9, J₃=0.7, CH); 7.96 (ddd, H, J₁=7.0, J₂=2.0, J₃=0.7, CH); 7.71 (quind, 2H, J₁=7.5x4, J₂=1.5, 2CH); 7.62 (dt, 2H, J₁=7.0, J₂=1.5x2, 2CH); 7.52 (dt, 2H, J₁=8.8, J₂=2.3x2, 2CH); 5.66 (s, 1H, CH); 3.86 (d, 1H, J=16.1, CH); 3.78 (d, 1H, J=16.1, CH); 3.69 (s, 3H, OCH₃), 3.53 (s, 3H, OCH₃). Обчислено(C₂₃H₁₈BrNO₆), %: C = 57.04; H = 3.75; Br = 16.50; N = 2.89. Знайдено, %: C = 57.11; H = 3.69; Br = 16.57; N = 2.93.

4,9-Діоксо-1,3-дифеніл-2,3,4,9-тетрагідро-1H-бензо[*f*]ізоіндол-1-метил карбоксилат 3.245e. Сполуку одержували взаємодією іміну **3.242e** за загальною методикою з виходом 97 %. Тпл.=132-135°C. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.ч. (J, Гц): 8.05 (dd, H, J₁=7.8, J₂=1.7, CH); 7.92 (dd, H, J₁=7.8, J₂=1.7, CH); 7.72 (d, 2H, J₁=7.8, 2CH); 7.61 (quind, 2H, J₁=7.5x4, J₂=1.5, 2CH); 7.42 (d, 2H, J₁=7.7, 2CH); 7.35-7.21 (m, 6H, 6CH); 5.66 (s, 1H, CH); 3.79 (s, 3H, OCH₃). Обчислено (C₂₆H₁₉NO₄), %: C = 76.27; H = 4.68; N = 3.42. Знайдено, %: C = 76.07; H = 4.61; N = 3.38.

3-(4-Хлорфеніл)-1-феніл-4,9-діоксо-2,3,4,9-тетрагідро-1H-бензо[*f*]ізоіндол-1-метил карбоксилат 3.247e. Сполуку одержували взаємодією іміну **3.243e** за загальною методикою з виходом 93 %. Тпл.=161-162°C. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.ч. (J, Гц): 8.06 (dd, H, J₁=7.8, J₂=1.7, , CH); 7.93 (dd, H, J₁=7.8, J₂=1.7, CH); 7.79 (d, 2H, J₁=7.9, 2CH); 7.61 (quind, 2H, J₁=7.6x4, J₂=1.4, 2CH); 7.42 - 7.21 (m, 7H = 7CH); 5.53 (s, 1H, CH); 3.79 (s, 3H, OCH₃). Обчислено (C₂₆H₁₈ClNO₄), %: C = 70,35; H = 4.09; Cl = 7.99; N = 3.16. Знайдено, %: C = 70,25; H = 4.15; Cl = 7.87; N = 3.11.

3-(4-Бромфеніл)-1-феніл-4,9-діоксо-2,3,4,9-тетрагідро-1H-бензо[*f*]ізоіндол-1-метил карбоксилат 3.249e. Сполуку одержували взаємодією іміну

3.244e за загальною методикою з виходом 89 %. Тпл.=141-142°C. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч. (J, Гц): 8.07 (dd, H, $J_1=7.9$, $J_2=1.5$, CH); 7.95 (dd, H, $J_1=7.9$, $J_2=1.5$, CH); 7.80 (d, 2H, $J_1=7.8$, 2CH); 7.68-7.52 (m, 4H, 4CH); 7.40 -7.20 (m, 5H, 5CH); 5.49 (s, 1H, CH); 3.80 (s, 3H, OCH_3). Обчислено($\text{C}_{26}\text{H}_{18}\text{BrNO}_4$), %: C =63.95; H = 3.72; Br = 16.36; N = 2.87. Знайдено, %: C =63.89; H = 3.67; Br = 16.41; N = 2.95.

1-Бензил-4,9-діоксо-3-феніл-2,3,4,9-тетрагідро-1H-бензо[ff]ізоіндол-1-метил карбоксилат 3.245e. Сполуку одержували взаємодією іміну **3.242e** за загальною методикою з виходом 77 %. Тпл.=127-128°C. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч. (J, Гц): 8.04 (dd, H, $J_1=7.9$, $J_2=1.5$, CH); 7.95 (dd, H, $J_1=7.9$, $J_2=1.5$, CH); 7.68-7.56 (m, 2H, 2CH); 7.41-7.29 (m, 4H, 4CH); 7.25-7.18 (m, 6H, 6CH); 5.57 (s, 1H, CH); 3.68 (s, 3H, OCH_3); 3.39 (d, 1H, $J=14.2$, CH); 3.22 (d, 1H, $J=14.2$, CH). Обчислено($\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{NO}_4$), %: C =76.58; H = 5.00; N = 3.31. Знайдено, %: C =76.51; H = 5.07; N = 3.25.

3-(4-Хлорфеніл)-1-бензил-4,9-діоксо-2,3,4,9-тетрагідро-1H-бензо[ff]ізоіндол-1-метил карбоксилат 3.247e. Сполуку одержували взаємодією іміну **3.243e** за загальною методикою з виходом 58 %. Тпл.=145-146°C. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч. (J, Гц): 8.02 (dd, H, $J_1=7.9$, $J_2=1.5$, CH); 7.95 (dd, H, $J_1=7.9$, $J_2=1.5$, CH); 7.67-7.56 (m, 2H, 2CH); 7.35 (d, 2H, $J_1=7.8$, 2CH); 7.28-7.18 (m, 7H =7CH); 5.67 (s, 1H, CH); 3.68 (s, 3H, OCH_3); 3.40 (d, 1H, $J=14.2$, CH); 3.21 (d, 1H, $J=14.2$, CH). Обчислено ($\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{ClNO}_4$), %: C =70,82; H = 4.04; Cl = 7.74; N = 3.06. Знайдено, %: C =70,77; H = 4.00; Cl = 7.69; N = 3.13.

3-(4-Бромфеніл)-1-бензил-4,9-діоксо-2,3,4,9-тетрагідро-1H-бензо[ff]ізоіндол-1-метил карбоксилат 3.249e. Сполуку одержували взаємодією іміну **3.244e** за загальною методикою з виходом 36 %. Тпл.=111-113°C. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч. (J, Гц): 8.05 (dd, H, $J_1=7.9$, $J_2=1.5$, CH); 7.95 (dd, H, $J_1=7.9$, $J_2=1.5$, CH); 7.67 (quind, 2H, $J_1=7.5 \times 4$, $J_2=1.5$, 2CH); 7.52 (dt, 2H, $J_1=7.0$, $J_2=1.5 \times 2$, 2CH); 7.41 (dt, 2H, $J_1=8.8$, $J_2=2.3 \times 2$, 2CH); 7.32-7.20 (m, 5H, 5CH); 5.67 (s, 1H, CH); 3.68 (s, 3H,

OCH₃); 3.42 (d, 1H, J=14.2, CH); 3.26 (d, 1H, J=14.2, CH). Обчислено (C₂₇H₂₀BrNO₄), %: C =64.55; H = 4.01; Br = 15.91; N = 2.79. Знайдено, %: C =64.47; H = 4.11; Br = 15.87; N = 2.82.

ДОДАТОК 2.Т

Фізико-хімічні характеристики отриманих продуктів

5-Гідрокси-3-(4-хлорфеніл)-1-метил-4,9-діоксо-2,3,4,9-тетрагідро-1H-бензо[f]ізоіндол-1-метил карбоксилат 3.253б. Сполуку одержували взаємодією іміну **3.243б** за загальною методикою з виходом 21 %. Тпл.=165-167°C. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.ч. (J, Гц): 12.03 (s, 1H, OH); 7.85 (dt, 2H, J₁=8.8, J₂=2.3x2, 2CH); 7.70 (dd, 1H, J₁=7.6, J₂=1.5, CH); 7.65 (t, 1H, J=7.6x2, CH); 7.48 (dt, 2H, J₁=8.8, J₂=2.3x2, 2CH); 7.34 (dd, 1H, J₁=8.2, J₂=1.5, CH); 5.68 (s, 1H, CH); 3.79 (s, 3H, OCH₃); 1.80 (s, 3H, CH₃). Обчислено (C₂₁H₁₆ClNO₅), %: C =63.40; H = 4.05; Cl = 8.91; N = 3.52. Знайдено, %: C =63.42; H = 4.07; Cl = 8.89; N = 3.50.

5-Гідрокси-3-(4-бромфеніл)-1-метил-4,9-діоксо-2,3,4,9-тетрагідро-1H-бензо[f]ізоіндол-1-метил карбоксилат 3.255б. Сполуку одержували взаємодією іміну **3.242б** за загальною методикою з виходом 33 %. Тпл.=151-153°C. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.ч. (J, Гц): 11.64 (s, 1H, OH); 7.81 (dt, 2H, J₁=7.0, J₂=1.5x2, 2CH); 7.75 (dt, 2H, J₁=8.8, J₂=2.3x2, 2CH); 7.70 (dd, 1H, J₁=7.6, J₂=1.5, CH); 7.65 (t, 1H, J=7.6x2, CH); 7.20 (dd, 1H, J₁=6.2, J₂=3.2, CH); 5.66 (s, 1H, CH); 3.80 (s, 3H, OCH₃); 1.79 (s, 3H, CH₃). Обчислено (C₂₁H₁₆BrNO₅), %: C =57.03; H = 3.78; Br = 18.07; N = 3.17. Знайдено, %: Обчислено (C₂₁H₁₆BrNO₅), %: C =56.99; H = 3.81; Br = 18.02; N = 3.19.

5-Гідрокси-1-(2-метокси-2-оксоетил)-4,9-діоксо-3-феніл-2,3,4,9-тетрагідро-1H-бензо[f]ізоіндол-1-метил карбоксилат 3.251д. Сполуку одержували взаємодією іміну **3.242д** за загальною методикою з виходом 67 %. Тпл.=125-127°C. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.ч. (J, Гц): 11.71 (s, 1H, OH); 7.74 (dd, 1H, J₁=7.6, J₂=1.5, CH); 7.60 (t, 1H, J=7.9x2, CH); 7.47-7.43 (m, 2H, 2CH); 7.37-

7.27 (m, 3H, 3CH); 7.22 (dd, 1H, $J=8.2$, $J=1.5$, CH); 5.66 (s, 1H, CH); 3.80 (s, 3H, OCH₃); 3.67 (s, 3H, OCH₃); 3.39 (d, 1H, $J=15.5$, CH); 3.12 (d, 1H, $J=15.6$, CH). Обчислено (C₂₃H₁₉NO₇), %: C= 65.56; H = 4.54; N = 3.32. Знайдено, %: C= 65.53; H = 4.51; N = 3.29.

5-Гідрокси-3-(4-хлорфеніл)-1-(2-метокси-2-оксоетил)-4,9-діоксо-2,3,4,9-тетрагідро-1H-бензо[f] ізоіндол-1-метил карбоксилат 3.253д. Сполуку одержували взаємодією іміну **3.243д** за загальною методикою з виходом 71 %. Тпл.=155-156°C. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.ч. (J, Гц): 12.07 (s, 1H, OH); 7.87 (dt, 2H, $J_1=8.8$, $J_2=2.3 \times 2$, 2CH); 7.72 (dd, 1H, $J_1=7.6$, $J_2=1.5$, CH); 7.67 (t, 1H, $J=7.6 \times 2$, CH); 7.49 (dt, 2H, $J_1=8.8$, $J_2=2.3 \times 2$, 2CH); 7.35 (dd, 1H, $J_1=8.2$, $J_2=1.5$, CH); 5.68 (s, 1H, CH); 3.82 (d, 1H, $J=16.1$, CH); 3.74 (d, 1H, $J=16.1$, CH); 3.69 (s, 3H, OCH₃), 3.53 (s, 3H, OCH₃). Обчислено (C₂₃H₁₈ClNO₇), %: C =60.60; H = 3.98; Cl = 7.78; N = 3.07. Знайдено, %: C =60.60; H = 4.01; Cl = 7.81; N = 3.05.

5-Гідрокси-3-(4-бромфеніл)-1-(2-метокси-2-оксоетил)-4,9-діоксо-2,3,4,9-тетрагідро-1H-бензо[f]ізоіндол-1-метил карбоксилат 3.255д. Сполуку одержували взаємодією іміну **3.244д** за загальною методикою з виходом 65 %. Тпл.=151-153°C. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.ч. (J, Гц): 11.94 (s, 1H, OH); 7.84 (dt, 2H, $J_1=7.0$, $J_2=1.5 \times 2$, 2CH); 7.73 (dt, 2H, $J_1=8.8$, $J_2=2.3 \times 2$, 2CH); 7.9 (dd, 1H, $J_1=7.6$, $J_2=1.5$, CH); 7.64 (t, 1H, $J=7.6 \times 2$, CH); 7.25 (dd, 1H, $J_1=6.2$, $J_2=3.2$, CH); 5.68 (s, 1H, CH); 3.85 (d, 1H, $J=16.1$, CH); 3.77 (d, 1H, $J=16.1$, CH); 3.69 (s, 3H, OCH₃), 3.53 (s, 3H, OCH₃). Обчислено(C₂₃H₁₈BrNO₇), %: C =55.22; H = 3.63; Br = 15.97; N = 2.80. Знайдено, %: C =55.19; H = 3.65; Br = 15.95; N = 2.81.

5-Гідрокси-4,9-діоксо-1,3-дифеніл-2,3,4,9-тетрагідро-1H-бензо[f]-ізоіндол-1-метил карбоксилат 3.251e. Сполуку одержували взаємодією іміну **3.242e** за загальною методикою з виходом 97 %. Тпл.=132-135°C. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.ч. (J, Гц): 11.71 (s, 1H, OH); 7.78 (dd, 1H, $J_1=7.6$, $J_2=1.5$, CH); 7.65 (t, 1H, $J=7.9 \times 2$, CH); 7.49-7.41 (m, 4H, 4CH); 7.35-7.27 (m, 6H, 6CH); 7.21 (dd, 1H,

$J=8.2$, $J=1.5$, CH); 5.66 (s, 1H, CH); 3.79 (s, 3H, OCH₃). Обчислено (C₂₆H₁₉NO₅), %: C=73.40; H= 4.50; N = 3.29. Знайдено, %: C=73.39; H= 4.49; N = 3.31.

5-Гідрокси-3-(4-хлорфеніл)-1-феніл-4,9-діоксо-2,3,4,9-тетрагідро-1H-бензо[f]ізоіндол-1-метил карбоксилат 3.253e. Сполуку одержували взаємодією іміну **3.243e** за загальною методикою з виходом 93 %. Тпл.=161-162°C. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.ч. (J, Гц): 12.07 (s, 1H, OH); 7.87 (dt, 2H, J₁=8.8, J₂=2.3x2, 2CH); 7.72 (dd, 1H, J₁=7.6, J₂=1.5, CH); 7.67 (t, 1H, J=7.6x2, CH); 7.35 (dd, 1H, J₁=8.2, J₂=1.5, CH); 7.42 -7.21 (m, 7H =7CH); 5.53 (s, 1H, CH); 3.79 (s, 3H, OCH₃). Обчислено (C₂₆H₁₈ClNO₅), %: C =67,91; H = 3.95; Cl = 7.71; N = 3.05. Знайдено, %: C =67,91; H = 3.91; Cl = 7.69; N = 3.01.

5-Гідрокси-3-(4-бромфеніл)-1-феніл-4,9-діоксо-2,3,4,9-тетрагідро-1H-бензо[f]ізоіндол-1-метил карбоксилат 3.255e. Сполуку одержували взаємодією іміну **3.244e** за загальною методикою з виходом 85%. Тпл. 128-131 °C. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.ч. (J, Гц): 11.64 (s, 1H, OH); 7.62 (dt, 2H, J₁=7.0, J₂=1.5x2, 2CH); 7.59-7.56 (m, 2H, 2CH); 7.52 (dt, 2H, J₁=8.8, J₂=2.3x2, 2CH); 7.42-7.30 (m, 6H, 6CH); 7.20 (dd, 1H, J₁=6.2, J₂=3.2, CH); 5.82 (s, 1H, CH); 3.87 (s, 3H, OCH₃). ¹³C-ЯМР (100 МГц, CDCl₃) δ, м.ч. (J, Гц): 53.1, 66.5, 77.6, 115.7, 119.7, 122.4, 124.7, 127.2, 128.4, 128.5, 129.4, 132.0, 133.1, 136.6, 139.9, 148.0, 148.9, 161.7, 162.4, 172.2, 180.3, 187.5. Обчислено (C₂₆H₁₈BrNO₅), %: C =61,92; H = 3.60; Br = 15.84; N = 2.78. Знайдено, %: C =61,89; H = 3.64; Br = 15.82; N = 2.79.

5-Гідрокси-1-бензил-4,9-діоксо-3-феніл-2,3,4,9-тетрагідро-1H-бензо[f]ізоіндол-1-метил карбоксилат 3.251e. Сполуку одержували взаємодією іміну **3.242e** за загальною методикою з виходом 77 %. Тпл.=127-128°C. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.ч. (J, Гц): 11.71 (s, 1H, OH); 7.78 (dd, 1H, J₁=7.6, J₂=1.5, CH); 7.65 (t, 1H, J=7.9x2, CH); 7.41-7.29 (m, 4H, 4CH); 7.25-7.18 (m, 6H, 6CH); 7.12 (dd, 1H, J=8.2, J=1.5, CH); 5.57 (s, 1H, CH); 3.68 (s, 3H, OCH₃); 3.39 (d, 1H, J=14.2, CH); 3.22 (d, 1H, J=14.2, CH). Обчислено(C₂₇H₂₁NO₅), %: C =73.79; H = 4.82; N = 3.19. Знайдено, %: C =73.80; H = 4.79; N = 3.22.

5-Гідрокси-3-(4-хлорфеніл)-1-бензил-4,9-діоксо-2,3,4,9-тетрагідро-1H-бензо[f]ізоіндол-1-метил карбоксилат 3.253є. Сполуку одержували взаємодією іміну **3.243є** за загальною методикою з виходом 58 %. Тпл.=145-146°C. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.ч. (J, Гц): 12.07 (s, 1H, OH); 7.87 (dt, 2H, J₁=8.8, J₂=2.3x2, 2CH); 7.72 (dd, 1H, J₁=7.6, J₂=1.5, CH); 7.67 (t, 1H, J=7.6x2, CH); 7.35 (dd, 1H, J₁=8.2, J₂=1.5, CH); 7.42 -7.21 (m, 7H =7CH); 5.67 (s, 1H, CH); 3.68 (s, 3H, OCH₃); 3.40 (d, 1H, J=14.2, CH); 3.21 (d, 1H, J=14.2, CH). Обчислено (C₂₇H₂₀ClNO₅), %: C =68.43; H = 4.25; Cl= 7.48; N = 2.96. Знайдено, %: C =68.41; H = 4.23; Cl= 7.45; N = 3.01.

5-Гідрокси-3-(4-бромфеніл)-1-бензил-4,9-діоксо-2,3,4,9-тетрагідро-1H-бензо[f]ізоіндол-1-метил карбоксилат 3.255є. Сполуку одержували взаємодією іміну **3.244є** за загальною методикою з виходом 36 %. Тпл.=111-113°C. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.ч. (J, Гц): 11.64 (s, 1H, OH); 7.62 (dt, 2H, J₁=7.0, J₂=1.5x2, 2CH); 7.59-7.56 (m, 2H, 2CH); 7.52 (dt, 2H, J₁=8.8, J₂=2.3x2, 2CH); 7.42-7.30 (m, 6H, 6CH); 7.20 (dd, 1H, J₁=6.2, J₂=3.2, CH); 5.67 (s, 1H, CH); 3.68 (s, 3H, OCH₃); 3.42 (d, 1H, J=14.2, CH); 3.26 (d, 1H, J=14.2, CH). Обчислено (C₂₇H₂₀BrNO₅), %: C =62.56; H = 3.89; Br = 15.41; N = 2.70. Знайдено, %: C =62.52; H = 3.91; Br = 15.38; N = 2.67.

ДОДАТОК 2.У

Фізико-хімічні характеристики отриманих продуктів

5-Гідрокси-3-(4-хлорофеніл)-4,9-діоксо-4,9-дигідро-2H-бензо [f] ізоіндол-1-метилкарбоксилат 3.254a. Сполуку одержували взаємодією іміну **3.243a** за загальною методикою з виходом 51%. Тпл.=128-131°C. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.ч. (J, Гц): 12.03 (s, 1H, OH); 7.85 (dt, 2H, J₁=8.8, J₂=2.3x2, 2CH); 7.70 (dd, 1H, J₁=7.6, J₂=1.5, CH); 7.65 (t, 1H, J=7.6x2, CH); 7.48 (dt, 2H, J₁=8.8, J₂=2.3x2, 2CH); 7.34 (dd, 1H, J₁=8.2, J₂=1.5, CH); 4.00 (s, 3H, OCH₃). Обчислено

(C₂₀H₁₂ClNO₅), %: C = 62.92; H = 3.17; Cl = 9.29; N = 3.67. Знайдено, %: C = 62.88; H = 3.11; Cl = 9.29; N = 3.65.

5-Гідрокси-3-(4-бромфеніл)-4,9-діоксо-4,9-дигідро-2H-бензо[f]ізоіндол-1-метилкарбоксилат 3.256а. Сполуку одержували взаємодією іміну **3.244а** за загальною методикою з виходом 54%. Тпл.=136-137 °С. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.ч. (J, Гц): 11.64 (s, 1H, OH); 7.81 (dt, 2H, J₁=7.0, J₂=1.5x2, 2CH); 7.75 (dt, 2H, J₁=8.8, J₂=2.3x2, 2CH); 7.59-7.56 (m, 2H, 2CH); 7.20 (dd, 1H, J₁=6.2, J₂=3.2, CH); 4.00 (s, 3H, OCH₃). Обчислено (C₂₀H₁₂BrNO₅), %: C = 56.36; H = 2.84; Br = 18.75; N = 3.29. Знайдено, %: C = 56.36; H = 2.86; Br = 18.71; N = 3.32.

5-Гідрокси-3-(4-хлорофеніл)-1-метоксикарбонілметил-4,9-діоксо-4,9-дигідро-1H-бензо[f]ізоіндол-1-метилкарбоксилат 3.254д. Сполуку одержували взаємодією іміну **3.243д** за загальною методикою з виходом 11%. Тпл. 148-151 °С. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.ч. (J, Гц): 12.03 (s, 1H, OH); 7.88 (dt, 2H, J₁=8.8, J₂=2.3x2, 2CH); 7.71 (dd, 1H, J₁=7.6, J₂=1.5, CH); 7.67 (t, 1H, J=7.6x2, CH); 7.48 (dt, 2H, J₁=8.8, J₂=2.3x2, 2CH); 7.34 (dd, 1H, J₁=8.2, J₂=1.5, CH); 3.88 (d, 1H, J=16.1, CH); 3.79 (d, 1H, J=16.1, CH); 3.69 (s, 3H, OCH₃), 3.50 (s, 3H, OCH₃). ¹³C-ЯМР (100 МГц, CDCl₃) δ, м.ч. (J, Гц): 38.3, 51.9, 54.0, 83.5, 116.2, 120.1, 126.1, 128.4, 131.1, 131.3, 132.8, 136.9, 137.5, 142.0, 162.7, 165.5, 166.8, 169.0, 173.1, 179.5, 186.3. Обчислено (C₂₃H₁₈ClNO₇), %: C = 60,87; H = 3.55; Cl = 7.71; N = 3.09. Знайдено, %: C = 60.85; H = 3.93; Cl = 7.73; N = 3.12.

ДОДАТОК 3.А

*Результати прогнозування біоактивності синтезованих сполук
програмою PASS*

<i>Сполука</i>	<i>Pa</i>	<i>Pi</i>	<i>Активність</i>
1.192	0,805	0,003	Antineoplastic (sarcoma)
	0,758	0,005	Antihypertensive
	0,592	0,021	Antiviral (Picornavirus)
	0,400	0,011	Antineoplastic (non-small cell lung cancer)
	0,381	0,054	Antifungal
1.199	0,670	0,007	Antihypertensive
	0,631	0,003	Antineoplastic (sarcoma)
	0,422	0,093	Antiviral (Picornavirus)
1.196a	0,937	0,004	Antihypertensive
	0,471	0,064	Antiviral (Picornavirus)
1.201a	0,850	0,004	Antihypertensive
1.196б	0,930	0,004	Antihypertensive
	0,516	0,044	Antiviral (Picornavirus)
1.201б	0,858	0,004	Antihypertensive
	0,326	0,121	Insulysin inhibitor
1.196в	0,968	0,004	Antihypertensive
	0,674	0,008	Antiviral (Picornavirus)
1.201в	0,905	0,004	Antihypertensive
	0,528	0,039	Antiviral (Picornavirus)
	0,309	0,195	Diabetic neuropathy treatment
1.198a	0,784	0,005	Antihypertensive
	0,544	0,027	Kinase inhibitor
1.202a	0,721	0,005	Antihypertensive
	0,453	0,046	Kinase inhibitor
1.198б	0,684	0,003	Antineoplastic (sarcoma)
	0,666	0,004	Antineoplastic (non-small cell lung cancer)
	0,467	0,026	Antihypertensive
	0,476	0,040	Kinase inhibitor
	0,389	0,010	Antineoplastic (cervical cancer)
1.202б	0,593	0,004	Antineoplastic (sarcoma)

	0,580	0,005	Antineoplastic (non-small cell lung cancer)
	0,435	0,032	Antihypertensive
	0,401	0,066	Kinase inhibitor
1.198a	0,663	0,003	Antineoplastic (sarcoma)
	0,525	0,018	Antihypertensive
	0,453	0,007	Antineoplastic (cervical cancer)
	0,426	0,010	Antineoplastic (non-small cell lung cancer)
	0,309	0,134	Kinase inhibitor
1.203a	0,570	0,004	Antineoplastic (sarcoma)
	0,488	0,023	Antihypertensive
1.198b	0,689	0,003	Antineoplastic (sarcoma)
	0,525	0,018	Antihypertensive
	0,445	0,007	Antineoplastic (cervical cancer)
	0,441	0,009	Antineoplastic (non-small cell lung cancer)
	0,309	0,077	Antifungal
1.203b	0,588	0,004	Antineoplastic (sarcoma)
	0,487	0,023	Antihypertensive
1.84	0,583	0,004	Tyrosine 3 hydroxylase inhibitor
	0,623	0,009	Carcinogenic
1.85	0,489	0,015	Bone diseases treatment
	0,461	0,005	Antineoplastic (small cell lung cancer)
	0,810	0,005	Analgesic, non-opioid
1.87	0,752	0,005	Analgesic
	0,501	0,005	Antineoplastic (small cell lung cancer)
	0,523	0,012	Bone diseases treatment
1.88	0,492	0,047	Insulysin inhibitor
1.103	0,454	0,006	Antineoplastic (small cell lung cancer)
	0,437	0,024	Carcinogenic
2.105a	0,557	0,011	Antiviral (Rhinovirus)
	0,490	0,030	Histidine kinase inhibitor
	0,374	0,021	Tyrosine 3 hydroxylase inhibitor
	0,420	0,086	Antiinflammatory
2.105b	0,470	0,034	Histidine kinase inhibitor
	0,412	0,089	Antiinflammatory
2.105B	0,553	0,021	Histidine kinase inhibitor

	0,418	0,086	Antiinflammatory
	0,325	0,159	Diabetic neuropathy treatment
2.105r	0,487	0,031	Histidine kinase inhibitor
	0,425	0,016	Serum-glucocorticoid regulated kinase 1 inhibitor
	0,418	0,087	Antiinflammatory
	0,369	0,132	Thromboxane B2 antagonist
2.105д	0,423	0,018	Stroke treatment
	0,424	0,045	Histidine kinase inhibitor
2.105e	0,534	0,015	Antiviral (Rhinovirus)
	0,457	0,037	Histidine kinase inhibitor
2.105c	0,537	0,014	Antiviral (Rhinovirus)
	0,441	0,041	Histidine kinase inhibitor
	0,538	0,014	Antiviral (Rhinovirus)
	0,490	0,030	Histidine kinase inhibitor
2.110 a	0,547	0,013	Antiviral (Rhinovirus)
	0,361	0,067	Histidine kinase inhibitor
	0,374	0,110	Antiinflammatory
2.110б	0,692	0,003	Insulin like growth factor 1 antagonist
	0,656	0,003	Insulin growth factor antagonist
	0,489	0,075	Antineoplastic
2.110ж	0,636	0,004	CF transmembrane conductance regulator agonist
	0,528	0,016	Antiviral (Rhinovirus)
	0,361	0,067	Histidine kinase inhibitor
2.119a	0,791	0,005	Neurodegenerative diseases treatment
	0,730	0,004	Alzheimer's disease treatment
	0,604	0,006	Antiviral (Rhinovirus)
	0,348	0,041	Glycogen synthase stimulant
2.119б	0,855	0,004	Neurodegenerative diseases treatment
	0,836	0,004	Alzheimer's disease treatment
	0,541	0,035	Antiviral (Picornavirus)
	0,442	0,108	Platelet aggregation stimulant
2.119B	0,696	0,005	Alzheimer's disease treatment

	0,671	0,009	Neurodegenerative diseases treatment
	0,393	0,048	Diabetic neuropathy treatment
	0,359	0,142	Thromboxane B2 antagonist
	0,332	0,118	Insulysin inhibitor
2.119Г	0,816	0,004	Alzheimer's disease treatment
	0,807	0,005	Neurodegenerative diseases treatment
	0,481	0,041	Thromboxane B2 antagonist
	0,418	0,095	Antiviral (Picornavirus)
	0,377	0,067	Diabetic neuropathy treatment
	0,319	0,217	Platelet aggregation stimulant
2.119Д	0,782	0,005	Neurodegenerative diseases treatment
	0,668	0,005	Alzheimer's disease treatment
	0,345	0,190	Platelet aggregation stimulant
2.119е	0,715	0,005	Alzheimer's disease treatment
	0,673	0,009	Neurodegenerative diseases treatment
	0,574	0,009	Antiviral (Rhinovirus)
2.119с	0,784	0,005	Neurodegenerative diseases treatment
	0,701	0,005	Alzheimer's disease treatment
	0,576	0,009	Antiviral (Rhinovirus)
2.119ж	0,786	0,004	Alzheimer's disease treatment
	0,782	0,005	Neurodegenerative diseases treatment
	0,577	0,009	Antiviral (Rhinovirus)
2.120а	0,790	0,005	Neurodegenerative diseases treatment
	0,775	0,004	Alzheimer's disease treatment
	0,579	0,029	Insulysin inhibitor
	0,531	0,038	Antiviral (Picornavirus)
	0,435	0,048	Insulin promoter
	0,435	0,113	Platelet aggregation stimulant
	0,434	0,129	Platelet adhesion inhibitor
	0,333	0,170	Thromboxane B2 antagonist
	0,303	0,159	Platelet derived growth factor receptor kinase inhibitor
2.120б	0,792	0,005	Neurodegenerative diseases treatment
	0,774	0,004	Alzheimer's disease treatment

	0,525	0,041	Antiviral (Picornavirus)
	0,483	0,056	Insulysin inhibitor
	0,468	0,094	Platelet adhesion inhibitor
	0,408	0,094	Thromboxane B2 antagonist
	0,430	0,117	Platelet aggregation stimulant
2.121a	0,878	0,001	Pulmonary hypertension treatment
	0,717	0,007	Neurodegenerative diseases treatment
	0,618	0,005	Alzheimer's disease treatment
	0,576	0,009	Antiviral (Rhinovirus)
2.121б	0,897	0,002	Insulin like growth factor 1 antagonist
	0,897	0,002	Insulin growth factor antagonist
	0,746	0,004	Alzheimer's disease treatment
	0,718	0,004	Growth factor antagonist
2.121ж	0,705	0,005	Alzheimer's disease treatment
	0,552	0,012	Antiviral (Rhinovirus)
2.101 а	0,673	0,009	Alopecia treatment
	0,671	0,031	Antineoplastic
	0,626	0,009	Polarisation stimulant
	0,603	0,014	Cytostatic
	0,473	0,063	Antiviral (Picornavirus)
	0,428	0,024	Antituberculosic
2.101 б	0,818	0,016	Antiseborrheic
	0,791	0,013	Antineoplastic
	0,765	0,004	Alopecia treatment
	0,631	0,008	Antineoplastic (lung cancer)
	0,561	0,017	Cytostatic
	0,572	0,035	Platelet aggregation stimulant
2.101 в	0,822	0,015	Antiseborrheic
	0,736	0,031	Antineurotic
	0,611	0,018	Alopecia treatment
	0,554	0,020	Polarisation stimulant
	0,563	0,053	Antineoplastic
	0,449	0,017	Antineoplastic (lung cancer)
	0,419	0,005	Antiprotozoal (Plasmodium)
	0,445	0,034	Cytostatic
2.101 г	0,790	0,036	Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor

	0,635	0,038	Antineoplastic
	0,575	0,016	Cytostatic
	0,573	0,026	Alopecia treatment
	0,413	0,021	Antineoplastic (lung cancer)
	0,409	0,030	Antineoplastic (breast cancer)
2.101 д	0,789	0,021	Antiseborrheic
	0,626	0,013	Histidine kinase inhibitor
	0,611	0,018	Alopecia treatment
	0,545	0,058	Antineoplastic
	0,513	0,030	Polarisation stimulant
	0,436	0,019	Antineoplastic (lung cancer)
	0,446	0,034	Cytostatic
2.101 е	0,857	0,009	Antiseborrheic
	0,638	0,013	Alopecia treatment
	0,575	0,018	Histidine kinase inhibitor
	0,556	0,055	Antineoplastic
	0,510	0,013	Antineoplastic (lung cancer)
	0,417	0,029	Antineoplastic (breast cancer)
	0,406	0,042	Cytostatic
	0,449	0,102	Platelet aggregation stimulant
2.101 є	0,804	0,031	Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor
	0,678	0,030	Antineoplastic
	0,646	0,012	Alopecia treatment
	0,609	0,010	Polarisation stimulant
	0,595	0,014	Cytostatic
	0,499	0,014	Antineoplastic (lung cancer)
2.101 ж	0,692	0,007	Alopecia treatment
	0,696	0,070	Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor
	0,615	0,042	Antineoplastic
	0,499	0,034	Polarisation stimulant
	0,463	0,016	Antineoplastic (lung cancer)
	0,441	0,034	Cytostatic
	0,463	0,068	Antiviral (Picornavirus)
2.101 з	0,628	0,015	Alopecia treatment
	0,613	0,014	Histidine kinase inhibitor
	0,611	0,043	Antineoplastic

	0,546	0,022	Polarisation stimulant
	0,573	0,059	Antiseborrheic
	0,424	0,020	Antineoplastic (lung cancer)
2.101 i	0,604	0,044	Antineoplastic
	0,563	0,017	Cytostatic
	0,495	0,022	Antihypertensive
	0,444	0,018	Antineoplastic (lung cancer)
	0,473	0,062	Alopecia treatment
2.101 ii	0,639	0,037	Antineoplastic
	0,613	0,017	Alopecia treatment
3.118	0.929	0.006	CYP2C12 substrate
	0.874	0.010	Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor
	0.848	0.011	CYP2J substrate
	0.734	0.020	Antineoplastic
3.116	0.883	0.016	CYP2C12 substrate
	0.815	0.013	Gluconate 2-dehydrogenase inhibitor
	0.824	0.025	Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor
	0.824	0.027	Aspulvinone dimethylallyltransferase inhibitor
	0.752	0.034	CYP2J substrate
	0.716	0.023	Antineoplastic
3.113	0.842	0.026	CYP2C12 substrate
	0.811	0.018	CYP2J substrate
	0.777	0.023	Gluconate 2-dehydrogenase inhibitor
	0.737	0.011	Oxidoreductase inhibitor
	0.744	0.019	Antineoplastic
	0.743	0.053	Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor
3.115	0.788	0.007	CYP2B substrate
	0.801	0.021	CYP2J substrate
	0.726	0.007	CYP1A1 substrate
	0.738	0.020	Antineoplastic
	0.737	0.043	Testosterone 17beta-dehydrogenase inhibitor
	0.719	0.062	Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor
	0.703	0.057	CYP2C12 substrate
3.121	0.856	0.015	Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor
	0.781	0.026	CYP2J substrate
	0.759	0.008	CYP2B substrate

	0.741	0.006	CYP1A1 substrate
	0.709	0.052	Testosterone 17beta-dehydrogenase inhibitor
3.119	0.926	0.007	CYP2C12 substrate
	0.896	0.012	Membrane integrity agonist
	0.886	0.008	Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor
	0.871	0.015	Aspulvinone dimethylallyltransferase inhibitor
	0.838	0.006	NAD(P) ⁺ -arginine ADP-ribosyltransferase inhibitor
	0.834	0.003	Histidine kinase inhibitor
	0.840	0.012	CYP2J substrate
	0.819	0.021	Testosterone 17beta-dehydrogenase inhibitor
	0.778	0.014	Membrane permeability inhibitor
	0.766	0.005	UGT1A9 substrate
	0.775	0.015	Antineoplastic
3.117	0.876	0.017	CYP2C12 substrate
	0.841	0.019	Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor
	0.813	0.014	Gluconate 2-dehydrogenase inhibitor
	0.759	0.017	Antineoplastic
3.122	0.832	0.028	CYP2C12 substrate
	0.803	0.020	CYP2J substrate
	0.780	0.014	Antineoplastic
3.123	0.792	0.023	CYP2J substrate
	0.777	0.015	Antineoplastic
	0.746	0.052	Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor
3.126	0.870	0.011	Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor
	0.772	0.028	CYP2J substrate
3.128	0.885	0.013	CYP2C12 substrate
	0.812	0.011	Gluconate 2-dehydrogenase inhibitor
	0.821	0.022	Antineoplastic
3.132	0.834	0.003	Histidine kinase inhibitor
	0.840	0.012	CYP2J substrate
	0.778	0.014	Membrane permeability inhibitor
	0.766	0.005	UGT1A9 substrate
	0.775	0.015	Antineoplastic
3.135	0.856	0.015	Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor

	0.781	0.026	CYP2J substrate
	0.759	0.008	CYP2B substrate
	0.741	0.006	CYP1A1 substrate
3.136	0.716	0.023	Antineoplastic
	0.871	0.015	Aspulvinone dimethylallyltransferase inhibitor
3.140	0.838	0.006	NAD(P)+-arginine ADP-ribosyltransferase inhibitor
	0.834	0.003	Histidine kinase inhibitor
	0.840	0.012	CYP2J substrate
	0.886	0.008	Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor
	0.871	0.015	Aspulvinone dimethylallyltransferase inhibitor
3.142	0.838	0.006	NAD(P)+-arginine ADP-ribosyltransferase inhibitor
	0.834	0.003	Histidine kinase inhibitor
	0.840	0.012	CYP2J substrate
	0.819	0.021	Testosterone 17beta-dehydrogenase inhibitor
	0.824	0.025	Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor
3.137	0.824	0.027	Aspulvinone dimethylallyltransferase inhibitor
	0.752	0.034	CYP2J substrate
	0.716	0.023	Antineoplastic
3.138	0.778	0.014	Membrane permeability inhibitor
	0.766	0.005	UGT1A9 substrate
	0.775	0.015	Antineoplastic
	0.874	0.010	Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor
3.139	0.858	0.011	CYP2J substrate
	0.734	0.020	Antineoplastic
3.141	0.842	0.011	CYP2J substrate
	0.721	0.020	Antineoplastic
3.144	0.792	0.023	CYP2J substrate
	0.777	0.015	Antineoplastic
	0.746	0.052	Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor
	0.870	0.011	Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor
3.146	0.772	0.028	CYP2J substrate
	0.885	0.013	CYP2C12 substrate

3.147	0.812	0.011	Gluconate 2-dehydrogenase inhibitor
	0.821	0.022	Antineoplastic
3.149	0.834	0.003	Histidine kinase inhibitor
	0.840	0.012	CYP2J substrate
	0.778	0.014	Membrane permeability inhibitor
	0.766	0.005	UGT1A9 substrate
	0.775	0.015	Antineoplastic
3.151	0.856	0.015	Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor
	0.781	0.026	CYP2J substrate
	0.759	0.008	CYP2B substrate
	0.741	0.006	CYP1A1 substrate
3.153	0.716	0.023	Antineoplastic
3.154	0.871	0.015	Aspulvinone dimethylallyltransferase inhibitor
	0.838	0.006	NAD(P) ⁺ -arginine ADP-ribosyltransferase inhibitor
	0.834	0.003	Histidine kinase inhibitor
	0.840	0.012	CYP2J substrate
3.156	0.886	0.008	Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor
	0.871	0.015	Aspulvinone dimethylallyltransferase inhibitor
	0.838	0.006	NAD(P) ⁺ -arginine ADP-ribosyltransferase inhibitor
	0.834	0.003	Histidine kinase inhibitor
	0.840	0.012	CYP2J substrate
	0.819	0.021	Testosterone 17beta-dehydrogenase inhibitor
3.159	0.824	0.025	Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor
	0.824	0.027	Aspulvinone dimethylallyltransferase inhibitor
3.158	0.929	0.006	CYP2C12 substrate
	0.874	0.010	Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor
	0.848	0.011	CYP2J substrate
	0.734	0.020	Antineoplastic
3.157	0.883	0.016	CYP2C12 substrate
	0.815	0.013	Gluconate 2-dehydrogenase inhibitor
	0.824	0.025	Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor
	0.824	0.027	Aspulvinone dimethylallyltransferase inhibitor

	0.752	0.034	CYP2J substrate
	0.716	0.023	Antineoplastic
3.155	0.842	0.026	CYP2C12 substrate
	0.811	0.018	CYP2J substrate
	0.777	0.023	Gluconate 2-dehydrogenase inhibitor
	0.737	0.011	Oxidoreductase inhibitor
	0.744	0.019	Antineoplastic
	0.743	0.053	Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor
	3.152	0.788	0.007
0.801		0.021	CYP2J substrate
0.726		0.007	CYP1A1 substrate
0.738		0.020	Antineoplastic
0.737		0.043	Testosterone 17beta-dehydrogenase inhibitor
0.719		0.062	Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor
0.703		0.057	CYP2C12 substrate
3.150	0.856	0.015	Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor
	0.781	0.026	CYP2J substrate
	0.759	0.008	CYP2B substrate
	0.741	0.006	CYP1A1 substrate
	0.709	0.052	Testosterone 17beta-dehydrogenase inhibitor
3.145	0.926	0.007	CYP2C12 substrate
	0.896	0.012	Membrane integrity agonist
	0.886	0.008	Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor
	0.871	0.015	Dimethylallyltransferase inhibitor
	0.838	0.006	NAD(P) ⁺ -arginine ADP-ribosyltransferase inhibitor
	0.834	0.003	Histidine kinase inhibitor
	0.840	0.012	CYP2J substrate
	0.819	0.021	Testosterone 17beta-dehydrogenase inhibitor
	0.778	0.014	Membrane permeability inhibitor
	0.766	0.005	UGT1A9 substrate
	0.775	0.015	Antineoplastic
3.148	0.876	0.017	CYP2C12 substrate
	0.841	0.019	Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor
	0.813	0.014	Gluconate 2-dehydrogenase inhibitor
	0.759	0.017	Antineoplastic

ДОДАТОК 3.Б

Таблиця 5.11

Антимікробна активність досліджуваних сполук **1.84-1.101**

Досліджувані сполуки	Конц., %	Діаметр зон пригнічення росту мікроорганізмів, мм				
		<i>E.coli</i>	<i>St.aureus</i>	<i>Myc.luteum</i>	<i>C.tenuis</i>	<i>A.niger</i>
1.84	0,5	0	8	10	0	16,7
	0,1	0	6	0	0	15,3
1.85	0,5	10	10	8,6	26	17,7
	0,1	10	6,6	6,3	24	17,3
1.87	0,5	0	0	7,6	25	16
	0,1	0	0	0	24	15
1.88	0,5	0	6	0	25	15
	0,1	0	0	0	23	14,7
1.101	0,5	0	8,6	0	29,3	16,3
	0,1	0	6	0	26	13,7
1.93	0,5	0	12	11	24,7	16
	0,1	0	10	9	24	15
1.99	0,5	0	10,3	16,6	25	18
	0,1	0	9	10,6	24	15,7

Таблиця 5.12

Антимікробна активність досліджуваних сполук **1.196б-1.201в**

Досліджувані сполуки	Конц., %	Діаметр зон пригнічення росту мікроорганізмів, мм				
		<i>E.coli</i>	<i>St.aureus</i>	<i>Myc.luteum</i>	<i>C.tenuis</i>	<i>A.niger</i>
1.201 а	0,5	0	12,5	0	0	0
	0,1	0	8,1	0	0	0
1.196 б	0,5	0	14,2	17,1	0	12,3 (ф/с)
	0,1	0	9,4	0	0	9,7(ф/с)
1.201 б	0,5	0	9,0	12,0	0	0
	0,1	0	7,0	6,0	0	0
1.196 в	0,5	0	17,7	14,1	16,7	13,4(ф/с)
	0,1	0	10,3	10,1(б/с)	15,1	13,1(ф/с)
1.201 в	0,5	0	9,7/17,4 (б/с)	0	0	0
	0,1	0	0/15,4 (б/с)	0	0	0

Таблиця 5.13

Антимікробна активність досліджуваних сполук **1.198a-1.203б**

Досліджувані сполуки	Конц., %	Діаметр зон пригнічення росту мікроорганізмів, мм				
		<i>E.coli</i>	<i>St.aureus</i>	<i>Myc.luteum</i>	<i>C.tenuis</i>	<i>A.niger</i>
1.198 а	1,0%	0	0	0	0	0
	0,5%	0	0	0	0	0
1.202 а	1,0%	0	7,0	0	0	0
	0,5%	0	0	0	0	0
1.198 б	0,5	0	21,0 (б/с)	19,1	0	0
	0,1	0	18,0(б/с)	14,7	0	0
1.202 б	1,0%	0	14,7	0	17,1	0
	0,5%	0	9,3	0	10,4	0
1.198 а	1,0%	0	15,1	0	0	9,4
	0,5%	0	9,2	0	0	0
1.203 а	1,0%	0	14,8	0	0	13,1
	0,5%	0	0	0	0	0
1.198 б	1,0%	0	0	0	0	0
	0,5%	0	0	0	0	0
1.203 б	1,0%	0	0	0	0	0
	0,5%	0	0	0	0	0

Таблиця 5.14

Антимікробна активність досліджуваних сполук **3.112-3.126**

Досліджувані сполуки	Конц., %	Діаметр зон пригнічення росту мікроорганізмів, мм				
		<i>E.coli</i>	<i>St.aureus</i>	<i>Myc.luteum</i>	<i>C.tenuis</i>	<i>A.niger</i>
3.112	0,5	0	8	10	0	16,7
	0,1	0	6	0	0	15,3
3.113	0,5	10,0	10,0	8,6	26,0	17,7
	0,1	10,0	6,6	6,3	24,0	17,3
3.114	0,5	0	0	7,6	25,0	16,0
	0,1	0	0	0	24,0	15,0
3.115	0,5	0	6,0	0	25,0	15,0
	0,1	0	0	0	23,0	14,7
3.116	0,5	0	8,6	0	29,1	16,3
	0,1	0	6,0	0	26,0	13,7
3.117	0,5	0	12,0	11,0	24,7	16,0

	0,1	0	10,0	9,0	24,0	15,0
3.118	0,5	0	10,2	16,6	25,0	18,0
	0,1	0	9,0	10,1	24,0	15,7
3.119	0,5	0	8,0	10,0	0	26,0
	0,1	0	6,0	0	0	24,0
3.120	0,5	10,0	10,0	8,6	26,0	25,0
	0,1	10,0	6,2	6,3	24,0	24,0
3.121	0,5	0	0	7,0	25,0	25,0
	0,1	0	0	0	22,0	23,0
3.122	0,5	0	6	0	25	29,3
	0,1	0	0	0	23,0	26,0
3.123	0,5	0	8,1	0	29,3	16,0
	0,1	0	6,0	0	26,0	13,0
3.124	0,5	0	12,0	11,0	24,5	16,0
	0,1	0	10,0	9,0	24,0	15,0
3.125	0,5	0	10,0	16,9	25,0	24,1
	0,1	0	9,0	10,0	24,0	24,0
3.126	0,5	0	8,0	10,0	0	25,0
	0,1	0	6,0	0	0	24,0

Таблиця 5.15

Антимікробна активність досліджуваних сполук **3.128-3.142**

Досліджувані сполуки	Конц., %	Діаметр зон пригнічення росту мікроорганізмів, мм				
		<i>E.coli</i>	<i>St.aureus</i>	<i>Myc.luteum</i>	<i>C.tenuis</i>	<i>A.niger</i>
3.128	0,5	0	22,5	0	0	0
	0,1	0	8,1	0	0	0
3.129	0,5	0	24,2	17,1	0	22,3
	0,1	0	9,4	0	0	9,7
3.130	0,5	0	9,0	12,0	0	0
	0,1	0	7,0	6,0	0	0
3.131	0,5	0	17,7	24,1	26,7	23,4
	0,1	0	10,3	10,1	15,1	13,1
3.132	0,5	0	27,4	0	0	0
	0,1	0	25,4	0	0	0

3.134	0,5	0	14,2	17,1	0	22,0
	0,1	0	9,4	0	0	9,0
3.135	0,5	0	9,0	12,0	0	0
	0,1	0	7,0	6,0	0	0
3.136	0,5	0	17,0	14,1	16,7	23,0
	0,1	0	10	10	15,1	13,0
3.137	0,5	0	18,0	0	0	0
	0,1	0	19,0	0	0	0
3.138	0,5	0	12,5	0	0	0
	0,1	0	8,1	0	0	0
3.139	0,5	0	14,2	17,1	0	18
	0,1	0	9,4	0	0	9,7
3.140	0,5	0	9,0	12,0	0	0
	0,1	0	7,0	6,0	0	0
3.141	0,5	0	18,0	15,0	18,0	25,0
	0,1	0	11,0	10,0	15,0	14,0
3.142	0,5	0	20,0	0	0	0
	0,1	0	14,0	0	0	0

Таблиця 5.16

Антимікробна активність досліджуваних сполук **3.144-3.173**

Досліджувані сполуки	Конц., %	Діаметр зон пригнічення росту мікрорганізмів, мм				
		<i>E.coli</i>	<i>St.aureus</i>	<i>Myс.luteum</i>	<i>C.tenuis</i>	<i>A.niger</i>
3.144	0,5	0	0	0	0	0
	0,1	0	0	0	0	0
3.145	0,5	0	7,0	0	0	0
	0,1	0	0	0	0	0
3.146	0,5	0	11,0	9,6	0	0
	0,1	0	8,0	7,9	0	0
3.147	0,5	0	14,0	0	17,5	0
	0,1	0	9,0	0	10,4	0

3.149	0,5	0	14,8	0	0	13,1
	0,1	0	0	0	0	0
3.151	0,5	0	0	0	0	0
	0,1	0	0	0	0	0
3.152	0,5	0	0	0	12,0	0
	0,1	0	0	0	6,0	0
3.153	0,5	0	7,0	0	15	0
	0,1	0	0	0	10	0
3.154	0,5	0	21,0	23,0	0	0
	0,1	0	15,0	15,0	0	0
3.155	0,5	0	14,7	0	18,0	0
	0,1	0	9,1	0	11	0
3.156	0,5	0	15,1	0	0	9,4
	0,1	0	9,2	0	0	0
3.157	0,5	0	14,8	0	0	13,1
	0,1	0	0	0	0	0
3.158	0,5	0	0	0	0	0
	0,1	0	0	0	0	0
3.159	0,5	0	0	0	0	0
	0,1	0	0	0	0	0
3.160	0,5	0	0	0	0	0
	0,1	0	0	0	0	0
3.161	0,5	0	7,0	0	0	0
	0,1	0	0	0	0	0
3.162	0,5	0	21,0	20,0	0	0
	0,1	0	18,0	12,0	0	0
3.163	0,5	0	14,7	0	17,1	0
	0,1	0	9,0	0	10,4	0
3.164	0,5	0	16,0	0	0	9,4
	0,1	0	9,0	0	0	0
3.165	0,5	0	20,0	0	0	13,1
	0,1	0	0	0	0	0
3.166	0,5	0	0	0	0	0
	0,1	0	0	0	0	0
3.167	0,5	0	0	0	0	0
	0,1	0	0	0	0	0
3.168	0,5	0	0	0	0	0

	0,1	0	0	0	0	0
3.169	0,5	0	7,0	0	0	0
	0,1	0	0	0	0	0
3.170	0,5	0	28,0	19,1	0	0
	0,1	0	21,0	14,7	0	0
3.171	0,5	0	18,0	0	16,0	0
	0,1	0	9	0	11,0	0
3.172	0,5	0	15,1	0	0	10,0
	0,1	0	10,0	0	0	0
3.173	0,5	0	15,0	0	0	14,0
	0,1	0	0	0	0	0

Таблиця 5.17

Антимікробна активність досліджуваних сполук **3.175-3.184**

Досліджувані сполуки	Конц., %	Діаметр зон пригнічення росту мікрорганізмів, мм				
		<i>E.coli</i>	<i>St.aureus</i>	<i>Myc.luteum</i>	<i>C.tenuis</i>	<i>A.niger</i>
3.175	0,5	0	8	10	0	26,7
	0,1	0	6,0	0	0	15,3
3.176	0,5	10,0	10,0	8,6	26,0	27,7
	0,1	10,0	6,6	6,3	21,0	17,3
3.177	0,5	0	0	7,6	25,0	26,0
	0,1	0	0	0	21,0	18,0
3.178	0,5	0	6,0	0	25,0	25,0
	0,1	0	0	0	18,0	14,7
3.179	0,5	0	8,6	0	29,3	26,3
	0,1	0	6,0	0	26,0	13,7
3.180	0,5	0	12,0	11,0	24,7	16,0
	0,1	0	10,0	9,0	24,0	15,0
3.181	0,5	0	10,3	16,6	25,0	18,0
	0,1	0	9,0	10,6	21,0	25,7
3.182	0,5	0	8,0	10,0	0	20,7
	0,1	0	6,0	0	0	15,3
3.183	0,5	10,0	10,0	8,6	26,0	21,7
	0,1	10,0	6,6	6,3	24,0	17,3
3.184	0,5	0	0	7,6	25,0	26,0
	0,1	0	0	0	24,0	15,0

Таблиця 5.18

Антимікробна активність досліджуваних сполук **3.191, 3.192, 3.193.**

Досліджувані сполуки	Конц., %	Діаметр зон пригнічення росту мікрорганізмів, мм				
		<i>E.coli</i>	<i>St.aureus</i>	<i>Myc.luteum</i>	<i>C.tenuis</i>	<i>A.niger</i>
3.191.	0,5	0	0	0	0	0
	0,1	0	0	0	0	0
3.192	0,5	0	0	0	10,4	11,4
	0,1	0	0	0	9,4	9,5
3.193	0,5	0	0	14,7	9,7	0
	0,1	0	0	9,7	6,0	0

Таблиця 5.19

Антимікробна активність досліджуваних сполук **3.194-3.197**

Досліджувані сполуки	Конц., %	Діаметр зон пригнічення росту мікрорганізмів, мм				
		<i>E.coli</i>	<i>St.aureus</i>	<i>Myc.luteum</i>	<i>C.tenuis</i>	<i>A.niger</i>
3.194	0,5	0	9.0	11.7	22.0	17.0
	0,1	0	6.0	10.4	21.0	16.0
3.195	0,5	0	0	24.4	21.3	17.0
	0,1	0	0	18.3	11.0	13.0
3.196	0,5	0	11.5	18.8	12.0	13.0
	0,1	0	9.5	14.6	11.4	10.0
3.197	0,5	0	12.5	19.9	11.0	10.0
	0,1	0	11.4	14.4	8.7	7.3

Таблиця 5.20

Результати дослідження протипухлинної активності ряду синтезованих сполук

Сполука	Концентрація, мг/мл	Оцінка життєздатності клітин в популяції, %											
		24 год.				48 год.				72 год.			
		% ж/всіх	% м/всіх	% а/всіх	% всі/контр	% ж/всіх	% м/всіх	% а/всіх	% всі/контр	% ж/всіх	% м/всіх	% а/всіх	% всі/контр
Доксорубіцин	0,00	75,5	9,9	14,6	100	91,5	3,2	5,3	100	91,4	4,3	4,3	100
	0,02	88,0	6,0	6,0	88,2	85,2	3,6	11,2	77				0
	0,2	21,8	7,9	70,3	56,2	11,1	31,8	57,1	32,8	27,2	35,4	37,4	39,8
	2,0	10	22	68	58,3	7,4	70,5	22,1	38,8	0	100	0	3,9
	20,0	75,5	9,9	14,6	100	90,3	3,7	6,0	100				0
3.175	0,00	78,9	8,2	12,9	100	90,0	3,9	6,1	100,0	92,0	4,0	4,0	100,0
	0,02												
	0,2	79,7	4,4	15,9	102,3	92,7	3,0	4,3	92,9	86,9	6,1	7,0	88,8
	2,0	78,2	7,4	14,4	100,0	78,4	4,4	17,2	80,3	85,0	8,6	6,4	71,8
	20,0	7,2	85,6	7,2	76,9	7,7	62,4	29,9	30,5	0	67,6	32,4	18,2
3.176	0,00	75,2	10,0	14,8	100,0	90,3	3,7	6,0	100,0	92,0	4,0	4,0	100,0
	0,02					82,8	2,1	15,1	96,4				
	0,2	88,7	5,7	5,6	79,3	70,2	7,0	22,8	79,7	90,3	4,8	4,9	88,2
	2,0	83,8	6,6	9,8	74,6	80,5	6,0	13,5	60,0	91,8	4,6	3,6	79,2
	20,0	26,5	19,1	54,4	62,5	7,8	84,4	7,8	32,1	0	54,9	45,1	21,9

	0,00	76,2	9,6	14,2	100,0	91,1	3,3	5,6	100,0	91,5	4,3	4,2	100,0
	0,02												
3.177	0,2	82,7	3,1	14,2	125,1	92,2	3,9	3,9	93,4				
	2,0	76,7	6,0	17,3	82,9	81,2	5,6	13,2	86,5	76,9	9,6	13,5	103,9
	20,0	29,4	25,7	44,9	63,1	17,2	62,0	20,8	34,3	31,7	20,3	48,0	28,9
	0,00	75,9	9,7	14,4	100,0	90,3	3,7	6,0	100,0	91,0	4,5	4,5	100,0
	0,02												
3.178	0,2	82,5	5,1	12,4	95,1	95,0	2,5	2,5	95,4				
	2,0	48,8	19,7	31,5	60,7	85,4	6,8	7,8	90,7	87,0	6,5	6,5	91,2
	20,0	5,6	47,1	47,3	88,1	8,0	64,8	27,2	29,7	14,5	53,0	32,5	17,0
	0,00	77,2	9,8	13,0	100,0	90,7	3,5	5,8	100,0	91,3	4,4	4,3	100,0
	0,02					91,0	3,6	5,4	67,5				
3.179	0,2	91,1	4,5	4,4	100	83,9	9,0	7,1	48,8				
	2,0	81,8	5,1	13,1	86,5	69,3	15,3	15,3	36,2	84,0	6,0	10,0	103,8
	20,0	55,1	22,5	22,4	62,7	50,1	15,8	34,1	35,9	64,0	18,8	17,2	48,9
	0,00	75,5	9,9	14,6	100,0	90,4	3,6	6,0	100,0	92,0	3,9	4,1	100,0
	0,02												
3.180	0,2	85,6	5,9	8,5	88,6	95,0	2,4	2,6	97,1				
	2,0	62,4	9,6	28,0	77,2	69,8	4,6	25,6	103,1	84,5	5,5	10,0	98,6
	20,0	6,7	41,5	51,8	67,7	25,7	23,6	50,7	29,8	23,2	44,3	32,5	18,5
	0,00	75,5	9,8	14,7	100,0	90,0	3,8	6,2	100,0	91,1	4,4	4,5	100,0
	0,02												
3.181	0,2	87,0	6,5	6,5	83,2	95,5	2,3	2,2	93,1	87,6	6,1	6,3	87,5
	2,0	80,1	5,7	14,2	83,9	85,8	4,2	10,0	86,7	90,1	5,5	4,4	87,1
	20,0	56,2	9,5	34,3	46,9	42,4	5,6	52,0	42,8	78,5	8,2	13,3	42,9

	0,00	75,6	9,9	14,6	100,0	90,7	3,5	5,8	100,0	92,0	4,0	4,0	100,0
	0,02					91,0	3,7	5,3	67,5				
3.182	0,2	91,1	4,5	4,4	100	83,0	9,7	7,3	47,5				
	2,0	80,6	5,6	13,8	85,1	67,5	16,3	16,2	36,7	83,9	6,0	10,1	104,7
	20,0	56,1	22,0	21,9	63,1	49,8	15,7	34,5	36,8	65,3	18,7	16,0	49,5
	0,00	74,7	9,8	15,5	100,0	91,2	3,2	5,6	100,0	91,3	4,3	4,4	100,0
	0,02					91,7	3,3	5,0	66,9				
3.183	0,2	89,8	5,1	5,1	100	84,3	9,0	6,7	48,6				
	2,0	80,6	5,6	13,8	85,1	69,3	15,3	15,3	36,7	83,1	6,5	10,4	103,7
	20,0	54,9	22,5	22,6	63,1	52,0	14,6	33,4	35,9	65,3	18,7	16,0	49,0
	0,00	76,7	9,3	14,0	100,0	90,9	3,4	5,7	100,0	92,0	4,0	4,0	100,0
	0,02					91,5	3,4	5,1	67,0				
3.184	0,2	90,6	4,7	4,7	100	83,7	9,3	7,0	48,9				
	2,0	81,1	5,4	13,5	86,0	69,2	15,3	15,4	36,7	83,6	6,2	10,2	104,9
	20,0	55,6	22,2	22,2	62,8	50,0	15,6	34,4	36,4	65,0	18,3	16,7	49,2
	0,00	76,7	9,3	14,0	100	91,0	3,4	5,6	100,0	91,8	4,1	4,1	100,0
	0,02												
1.197 a	0,2	79,5	4,5	16,0	102,3	91,5	3,6	4,9	93,2	88,1	5,5	6,4	89,3
	2,0	79,0	7,0	14,0	100,0	78,9	4,2	16,9	80,7	86,2	8,0	5,8	71,3
	20,0	6,1	87,8	6,1	76,7	7,4	63,0	29,6	30,7	0	68,2	31,8	18,0
	0,00	76,7	9,3	14,0	100,0	90,9	3,4	5,7	100,0	91,8	4,1	4,1	100,0
	0,02												
1.202 a	0,2	82,9	4,9	12,2	95,3	95,2	2,4	2,4	95,5				
	2,0	50,0	19,2	30,8	60,5	86,2	6,3	7,5	90,9	87,4	6,3	6,3	91,0
	20,0	5,3	47,4	47,4	88,4	7,7	65,4	26,9	29,5	13,7	54,5	31,8	18,0

	0,00	76,7	9,3	14,0	100,0	90,9	3,4	5,7	100,0	91,8	4,1	4,1	100,0
	0,02												
1.202 6	0,2	81,5	3,7	14,8	125,6	92,6	3,7	3,7	93,2				
	2,0	77,8	5,5	16,7	83,7	81,6	5,3	13,1	86,4	77,2	9,4	13,4	104,1
	20,0	29,6	25,9	44,5	62,8	16,7	63,3	20,0	34,1	31,4	20,0	48,6	28,7
	0,00	76,7	9,3	14,0	100,0	90,9	3,4	5,7	100,0	91,8	4,1	4,1	100,0
	0,02					82,4	2,3	15,3	96,6				
1.198 a	0,2	88,2	5,9	5,9	79,1	70,0	7,1	22,9	79,5	90,8	4,6	4,6	88,5
	2,0	84,4	6,2	9,4	74,4	81,1	5,7	13,2	60,2	92,8	4,1	3,1	79,5
	20,0	25,9	18,5	55,6	62,8	7,1	85,8	7,1	31,8	0	55,6	44,4	22,1
	0,00	76,7	9,3	14,0	100,0	90,9	3,4	5,7	100,0	91,8	4,1	4,1	100,0
	0,02												
1.203 a	0,2	86,8	5,3	7,9	88,4	95,4	2,3	2,3	96,6				
	2,0	63,6	9,1	27,3	76,7	70,3	4,4	25,3	103,4	85,8	5,0	9,2	98,4
	20,0	6,9	41,4	51,7	67,4	26,9	23,1	50,0	29,5	22,7	45,5	31,8	18,0
	0,00	76,7	9,3	14,0	100,0	90,9	3,4	5,7	100,0	91,8	4,1	4,1	100,0
	0,02												
1.198 6	0,2	89,0	5,5	5,5	83,7	95,0	2,5	2,5	92,0	88,8	5,6	5,6	87,7
	2,0	80,5	5,5	14,0	83,7	85,5	4,0	10,5	86,4	89,6	5,7	4,7	86,9
	20,0	55,0	10,0	35,0	46,5	42,1	5,3	52,6	43,2	78,8	7,7	13,5	42,6
	0,00	76,7	9,3	14,0	100,0	90,9	3,4	5,7	100,0	91,8	4,1	4,1	100,0
	0,02					91,5	3,4	5,1	67,0				
1.203 6	0,2	90,6	4,7	4,7	100	83,7	9,3	7,0	48,9				
	2,0	81,1	5,4	13,5	86,0	68,7	15,6	15,6	36,4	83,6	6,2	10,2	104,9
	20,0	55,6	22,2	22,2	62,8	50,0	15,6	34,4	36,4	65,0	18,3	16,7	49,2

Таблиця 5.21

Результати дослідження тирозинпротеїнкіназної активності синтезованих сполук

Сполука	Ефект на активність мембраннозв'язаних тирозинових протеїнкіназ, % vs control (+DMSO)				Ефект на активність цитозольних тирозинових протеїнкіназ, % vs control (+DMSO)	
	Кінцева концентрація - 100 мкМ		Кінцева концентрація - 10 мкМ		Кінцева концентрація - 100 мкМ	
	M±m (n=6)	Ефект	M±m (n=6)	Ефект	M±m (n=6)	Ефект
1.196 б	90±11	Ефект відсутній				
1.197 б	50±8	↓50%				
1.202 а	58±6	↓42%				
1.202 б	37±4	↓63%	60±10	↓40%	73±14	Ефект відсутній
1.198 а	29±9	↓71%	44±7	↓56%	81±28	Ефект відсутній
1.203 а	19±8	↓81%	53±8	↓47%	78±29	Ефект відсутній
1.198 б	33±4	↓67%	49±8	↓51%	68±23	↓32%
1.203 б	16±8	↓84%	38±6	↓62%	61±5	↓39%

2.105 а	39±6	↓61%	55±16	↓45%	81±21	Ефект відсутній
2.105 б	40±6	↓60%	51±8	↓49%	89±13	Ефект відсутній
2.105 д	58±8	↓42%	75±12	Ефект відсутній	50±10	↓50%
2.105 ж	52±7	↓48%	68±15	Ефект відсутній	68±10	↓32%
2.104 а	49±7	↓51%	70±11	Ефект відсутній	66±8	↓34%
2.110 б	30±4	↓70%	49±8	↓51%	94±14	Ефект відсутній
2.110ж(Ф3)	76±7	↓24%				
2.119 г	56±8	↓44%	62±10	↓48%	88±17	Ефект відсутній
2.119 д	83±10	Ефект відсутній				
2.121а (Ф1)	70±10	↓30%	86±12	Ефект відсутній	89±12	Ефект відсутній
2.121а (Ф2)	64±9	↓36%	79±13	Ефект відсутній	106±11	Ефект відсутній

