

ДУМАНСЬКА ЮЛІЯ АНДРІЇВНА

УДК 547.655.6 + 547.368.3

**«Синтез, хімічні та біологічні властивості
конденсованих гетероциклічних похідних хінонів»**

02.00.03 - органічна хімія

Дисертація на здобуття наукового ступеня

кандидата хімічних наук

*Ідентичність всіх
примірників*

ЗАСВІДЧУЮ:

*Вчений секретар спеціалізованої
вченої ради Д 35.059.01*



Науковий керівник
доктор хімічних наук
професор Новіков В.П.

Будішевська О.Г.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	4
ВСТУП	6
РОЗДІЛ 1. СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ 1,4-ХІНОНІВ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	11
1.1. Синтез гетероциклічних сполук на основі 1,4-хіноїдних систем	11
1.1.1. Перициклічні реакції у синтезі гетероциклічних хінонів.....	12
1.1.2. Реакції [2 + 2]-циклоприєднання.....	15
1.1.3. Реакції [2 + 3]-циклоприєднання.....	15
1.1.4. Реакції [2 + 4]-циклоприєднання.....	18
1.2. Біологічна активність гетероциклічних похідних 1,4-хінонів.....	29
1.2.1. Біологічна активність хінонів з конденсованим п'ятичленним кільцем.....	29
1.2.2. Біологічна активність хінонів з конденсованим шестичленним кільцем.....	30
РОЗДІЛ 2. СИНТЕЗ ПОЛІЦИКЛІЧНИХ ПОХІДНИХ 5-R-1,4-НАФТОХІНОНУ.....	42
2.1. Реакції [4+2]-циклоприєднання Дільса-Альдера до похідних 5-R-1,4-нафтохінонів. Синтез нових гетероциклічних похідних 5-R-1,4-нафтохінонів.....	42
2.1.1. Розрахунок індексів реакційної здатності Фукуї.....	49
2.1.2. Синтез карбоциклічних похідних взаємодією 5-заміщених 1,4-нафтохінонів з 1-ацетокси-1,3-бутадієном.....	51
2.1.3. Взаємодія 5-заміщених 1,4-нафтохінонів з 2-бутеналь-N,N-диметилгідразоном.....	58
2.1.4. Синтез тетрациклічних гетероциклічних похідних 5-R-1,4-нафтохінонів взаємодією з 1-метил-1 <i>H</i> -піридин-2-оном	67
2.1.5. Синтез тіопіранових тетрациклічних гетеросистем похідних 5-R-1,4-нафтохінонів.....	72

РОЗДІЛ 3. СИНТЕЗ НОВИХ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ ПОХІДНИХ ХІНОНІВ. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА.....	78
3.1 Методи досліджень та вихідні речовини.....	78
3.2 Методики синтезу трикарбоциклічних похідних 5-R-1,4- нафтохінону.....	78
3.3 Методики одержання трикарбоциклічних похідних 5 заміщених 1,4-нафтохінонів з 1-ацетокси-1,3-бутадієном.....	83
3.4. Методики одержання продуктів 5-заміщених 1,4- нафтохінонів з 2-бутеналь-N,N-диметилгідрозом.....	86
3.5 Методики одержання тетрациклічних гетеровмісних похідних 5-R-1,4-нафтохінонів.....	93
3.5.1 Методики синтезу тетрациклічних гетеровмісних похідних 5- R-1,4-нафтохінонів взаємодією з 1-метил-1 <i>H</i> -піридин-2-оном.	93
3.5.2 Методики одержання тіопіранових тетрациклічних гетеросистем похідних 5-R-1,4-нафтохінонів.....	96
РОЗДІЛ 4. БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ СИНТЕЗОВАНИХ СПОЛУК.....	117
4.1 Прогнозована біологічна активність.....	117
4.1.1 Прогнозування біологічної активності за програмою PASS.....	118
4.1.2 Застосування молекулярного докінгу у прогнозуванні біологічної активності.....	120
4.2 Експериментальна біологічна активність.....	130
4.2.1 Визначення антимікробної активності синтезованих речовин	130
4.2.2 Протипухлинна активність синтезованих сполук.....	138
4.2.2.1 Клітинні лінії, які були використані для проведення досліджень.....	138
4.2.2.2 Оцінка протипухлинної активності ряду нових синтезованих сполук.....	140
ВИСНОВКИ	145
ВИКОРИСТАНА ЛІТЕРАТУРА.....	146
ДОДАТКИ.....	162

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
E. coli	- <i>Escherichia coli</i>
Et	- етил
FDA	Food and Drug Administration
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
TYR	- тирозин
VAL	- валін
АТФ	- аденозинтрифосфат
ВЗМО	вища зайнята молекулярна орбіталь
ДНК	- дезоксирибонуклеїнова кислота
ІЧ	- інфра-червоний
КССВ	- константа спин-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
МПБ	- м'ясопептонний бульйон
м.ч.	- мільйонні частки
НВМО	найнижча незаповнена молекулярна орбіталь
ПМР	- протонний магнітний резонанс
СА	- сусло-агар
сп.	- сполука
Т пл.	- температура плавлення
ТШХ	- тонко-шарова хроматографія

ВСТУП

Актуальність роботи. Хінони та їх похідні становлять неабиякий інтерес для фармакологів, оскільки відома група хіміотерапевтичних препаратів, які містять ядро хінону. Тим не менш, через відмінності в структурі і різноманітність фармакологічних ефектів, які вони проявляють, хінони не достатньо вивчені. Різноманітні природні хінони з системою ароматичних та гетероциклічних кілець були знайдені і виділені з природної сировини: мікроорганізмів, грибів, вищих рослин і тварин. Це вагомий клас сполук які діють як потужні антибіотики, протипухлинні, протигрибкові та протимікробні засоби. Зокрема, природні гетероциклічні похідні юглону, 1,4-нафтохінону та 9,10-дигідроксиантрацен-1,4-діону належать до біоредуктивних алкілюючих агентів та інтеркаляторів. Вважається, що сполуки такої структури можуть алкілювати ДНК та РНК або інші біомолекули та зв'язуються із ДНК шляхом інтеркаляції (речовини, які містять ароматичні або гетероароматичні системи “вставляються” між сусідніми комплементарними парами основ). В результаті цього вони стають потенційно біоактивними молекулами, що можуть бути використані для гальмування поділу клітин злоякісних пухлин. Широкий спектр їх біологічної активності змушує розробляти нові методи синтезу вищевказаних систем та їх синтетичних аналогів.

Інтерес до синтезу нових сполук з широким спектром дії зумовлений великою кількістю наявних препаратів зі значними побічними ефектами, які потрібно мінімізувати. Отож, актуальним видається синтез речовин, що проявляють виражену фармакологічну дію і незначні побічні явища, які є синтетичними аналогами природних біологічно активних сполук.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Подана робота є частиною фундаментальних досліджень кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка» та науково-дослідних тем: «Розробка основ технологій одержання та застосування нових сульфуро- і нітрогеновмісних гетероциклічних

сполук» (№ держреєстрації 0111U001214), «Розробка теоретичних основ синтезу нових нітрогено- та сульфуровмісних сполук – потенційних субстанцій різної біологічної дії» (№ держреєстрації 0113U003187), грант Президента для підтримки молодих вчених Ф/49-2013.

Мета та завдання дослідження. Метою роботи є розроблення нових методів та ефективних препаративних методик синтезу нових карбо- та гетероциклічних сполук на основі похідних 1,4-нафтохінону та пошук серед них ефективних біологічно активних сполук.

Для досягнення цієї мети необхідно було виконати такі завдання:

- розробити нові методи та методики синтезу конденсованих полікарбоциклічних похідних на основі 5-заміщених 1,4-нафтохінонів шляхом взаємодії з 2,3-диметилбутадієном та 1-ацетокси-1,3-бутадієном;
- розробити препаративно зручні методики синтезу конденсованих полігетероциклічних похідних на основі 5-заміщених 1,4-нафтохінонів шляхом взаємодії з 2-бутеналь-*N,N*-диметилгідразоном;
- дослідити продукти та встановити закономірності умов перебігу взаємодії 5-заміщених 1,4-нафтохінонів з 1-метил-1*H*-піридин-2-оном та 5-арилметиліден-4-тіоксотіазол-2-оном;
- вивчити біологічну дію одержаних полікарбо- та полігетероциклічних похідних 5-заміщених 1,4-нафтохінонів та встановити залежність «структура-активність».

Об'єкт дослідження: реакції циклоприєднання, методи і методики синтезу, квантово-хімічні результати, фізико-хімічні та біологічні властивості нових гетероциклічних похідних 1,4-хінонів.

Предмет дослідження: 5-*R*-1,4-нафтохінони та нові трикарбоциклічні, тетрациклічні тіопіранові, тіазолідонові, піридазинові похідні на їх основі.

Методи дослідження - органічний синтез, тонкошарова та препаративна хроматографія, елементний аналіз, спектральні методи (ЯМР, ІЧ- спектроскопія), віртуальний і експериментальний біологічний скринінг, квантово-хімічні розрахунки.

Наукова новизна одержаних результатів. При проведенні досліджень було вперше:

- запропоновано та досліджено нові підходи до синтезу полікарбо- та гетероциклічних похідних хінонів;
- взаємодією 2,3-диметилбутадієну та 1-ацетокси-1,3-бутадієну із рядом 5-заміщених 1,4-нафтохінонів отримано ряд нових полікарбоциклічних сполук;
- встановлено можливість перебігу реакції внутрішньомолекулярного окиснення отриманих полікарбоциклічних похідних;
- взаємодією наступних гетеродієнів 2-бутеналь-N,N-диметилгідразону, 1-метил-1*H*-піридин-2-ону та 5-арилметиліден-4-тіоксотіазол-2-ону із рядом 5-R-1,4-нафтохінонів отримано ряд нових полігетероциклічних сполук;
- встановлено закономірності перебігу та регіоспрямованість реакцій Дільса-Альдера 5-заміщених 1,4-нафтохінонів з 1-ацетокси-1,3-бутадієном, 2-бутеналь-N,N-диметилгідразоном, 1-метил-1*H*-піридин-2-оном та 5-арилметиліден-4-тіоксотіазол-2-оном;
- досліджено біологічну активність нових похідних хінонів *in vitro*.

Практичне значення одержаних результатів.

Наведений у роботі експериментальний матеріал є новим у галузі синтезу гетероциклічних похідних 1,4-хінонів. Розроблено зручні і препаративно прості методики одержання гетероциклічних похідних 1,4-хінонів з різними біологічно активними фрагментами, що дає можливість здійснити цілеспрямований дизайн нових біологічно активних сполук. Експериментальним біологічним скринінгом виявлено низку перспективних з точки зору практичного застосування нових

біологічно активних сполук, які проявляють антимікробну, антиоксидантну, протиракову активності, що прогнозувалося віртуальним скринінгом за програмою PASS.

Фрагменти роботи впроваджено у навчальний та науковий процес Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (акт впр. від 11.05.2016), Запорізького державного медичного університету (акт впр. від 16.06.2016), Відділення фізико-хімії горючих копалин Інституту фізико-органічної хімії і вуглехімії ім. Л.М. Литвиненка НАН України (акт впр. від 27.07.2016), Національного університету “Львівська політехніка”(акт впр. від 02.09.2016).

Особистий внесок здобувача полягає у проведенні літературного пошуку та аналітичного огляду наукової літератури, плануванні та здійсненні експериментальної частини роботи, інтерпретації фізико-хімічних даних для встановлення будови синтезованих сполук, обробці результатів біологічних досліджень.

Постановка завдань, планування, аналіз та обговорення результатів дослідження, формування основних положень та висновків роботи здійснювались разом з науковим керівником – д.х.н, проф. В.П. Новіковим. Дослідження можливостей практичного застосування отриманих сполук вивчалось сумісно з працівниками кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології під керівництвом доц. О.З. Комаровської-Порохнявець та із працівниками Інституту біології клітини НАН України під керівництвом проф., д-ра. біол. наук, чл.-кор. НАН України Р.С. Стойки.

Апробація результатів дисертації. Основні матеріали роботи доповідались та обговорювались на:

- V Всеукраїнській науковій конференції «Домбровські хімічні читання – 2012» (Ніжин, 2012 р.);

- I Міжнародній науково-практичній конференції «Химия, био- и нанотехнологии, экология и экономика в пищевой и косметической промышленности» (Щёлкино, 2013 р.);
- Національній науково-технічній інтернет-конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми синтезу і створення нових біологічно активних сполук та фармацевтичних препаратів» (Львів, 2013 р.);
- XXIII українській конференції з органічної хімії (Чернівці, 2013 р.);
- 5-й науково-практичній конференції з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (Тернопіль, 2013 р.);
- VI Всеукраїнській науковій конференції студентів та аспірантів "Хімічні Каразінські читання - 2014" (Харків, 2014 р.);
- IV науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології» (Харків, 2014 р.).

Публікації. Основні матеріали дисертаційної роботи опубліковано у 15 наукових працях, з яких 7 статей у фахових виданнях (з них 3 статті в іноземних виданнях, що входять до наукометричних баз), 8 – у матеріалах і тезах конференцій.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота складається із вступу, чотирьох розділів, висновків, списку використаних джерел та додатків. Робота викладена на 145 сторінках (без списку літератури), містить 13 таблиць та 20 рисунків. Список використаних джерел нараховує 138 найменувань.

РОЗДІЛ 1

СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ 1,4-ХІНОНІВ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Синтез гетероциклічних сполук на основі 1,4-хіноїдних систем

Гетероцикли складають найбільшу групу органічних сполук і стають все більш важливими у всіх аспектах фундаментальної і прикладної хімії. З більш ніж 50 мільйонів органічних хімічних сполук, зареєстрованих в даний час, близько половини містять гетероциклічні системи. Гетероцикли важливі не тільки тому, що є достатньо поширеними, а насамперед тому, що мають надзвичайно вагоме хімічне, біологічне і технічне значення.

Гетероциклічні сполуки становлять велике число речовин природного походження, таких як вітаміни, гормони, антибіотики, алкалоїди, а також лікарських препаратів, гербіцидів, барвників та інших продуктів технічного значення (інгібітори корозії, сенсibilізатори, стабілізатори і т. д.) [1].

Достеменно відома [2] область застосування гетероциклічних похідних 1,4-нафтохінону в фотохімії, що може пояснити важливі процеси, які відбуваються як в організмі людини, так і в навколишньому середовищі і мають фотохімічну природу.

Різні природні хінони з системою гетероциклічних кілець були виділені з мікроорганізмів, грибів, вищих рослин і тварин. Їх широкий спектр біологічної активності змушує розробляти нові методи синтезу вищевказаних систем. Це значний клас сполук, які відомі як потужні антибіотики, протипухлинні, протигрибкові та протимікробні засоби [3].

1.1.1. Перициклічні реакції у синтезі гетероциклічних систем

Реакції циклоприєднання, що застосовується у синтезі гетероциклічних систем є одним із видів перициклічних або узгоджених реакцій. Їх зазвичай проводять у кислотних, основних чи нейтральних умовах, так як і полярні реакції. Інколи важко з'ясувати взаємозв'язок між вихідними реагентами і продуктами через значні зміни у структурах орбіталей, що часто виникають в перициклічних реакціях [4].

Кожен тип перициклічних реакцій має дві чи більше з наступних характеристик: типові реакції, регіоселективність, стереоселективність і стереоспецифічність. Регіоселективність, стереоселективність і стереоспецифічність дозволяє прогнозувати структуру і стереохімію продуктів, отриманих перициклічною реакцією.

Коли σ -орбіталі, утворені між кінцями двох π -систем дають циклічний продукт, то така реакція називається циклорієднанням. Зворотна реакція називається ретро-циклоприєднанням. Реакції циклоприєднання класифікуються як $[m+n]$ в залежності від числа атомів в кожному компоненті. Знову ж таки, важливо звернути увагу не тільки на число атомів, але також на число електронів, що беруть участь в процесі. Існує шести-електронне $[4+2]$ -циклоприєднання, це реакція Дільса-Альдера. Чотири-електронне $[2+2]$ -циклоприєднання, яке є менш поширене. $[3+2]$ -циклоприєднання або 1,3-диполярне циклоприєднання є дуже важливим класом шести-електронного циклоприєднання, що використовується для створення широкого спектру п'ятичленних гетероциклів. Серед інших циклоприєднань відомі $[8+2]$, $[4+3]$ і $[6+4]$ -циклоприєднання [4].

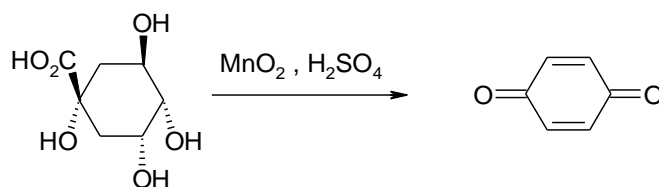
Реакція Дільса-Альдера, ймовірно, на сьогодні є найбільш широко використовуваною у методології органічного синтезу. Вона зробила великий внесок у розвиток практичної і теоретичної хімії, що дало змогу зрозуміти механізм циклоприєднання. Класична реакція Дільса-Альдера - це циклоприєднання між дієном і дієнофілом, що має π -зв'язок. Якщо у дієні або

дієнофілі присутній один або декілька гетероатомів, то ця реакція називається гетеро-Дільса-Альдера. Реакція класифікується як $[\pi 4_s + \pi 2_s]$ -циклоприєднання (4 і 2 означає число π -електронів, що беруть участь в електронному перегрупуванні і число атомів, що утворює ненасичене шестичленне кільце).

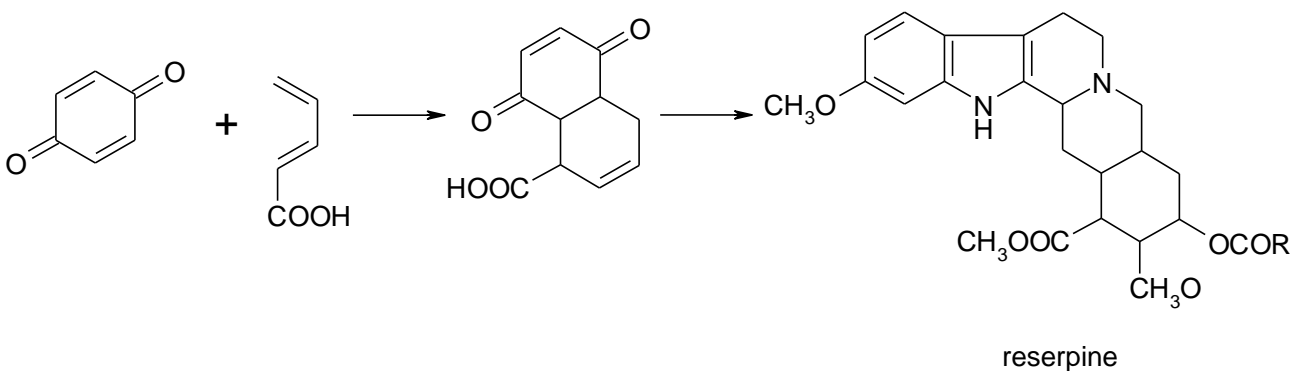
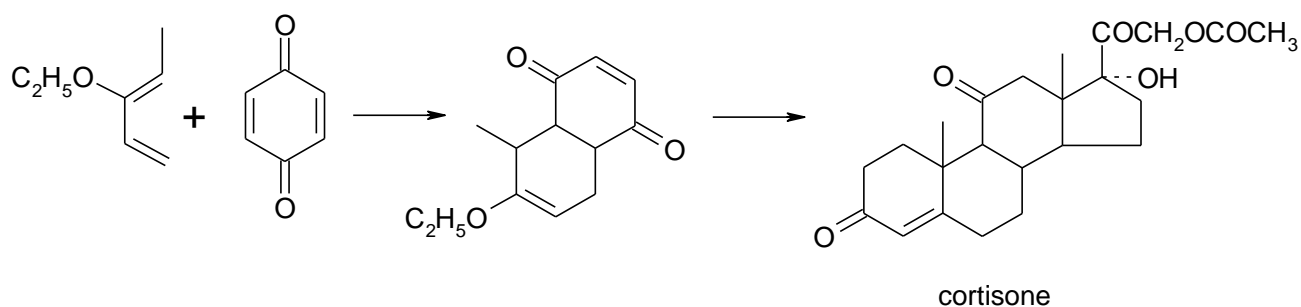
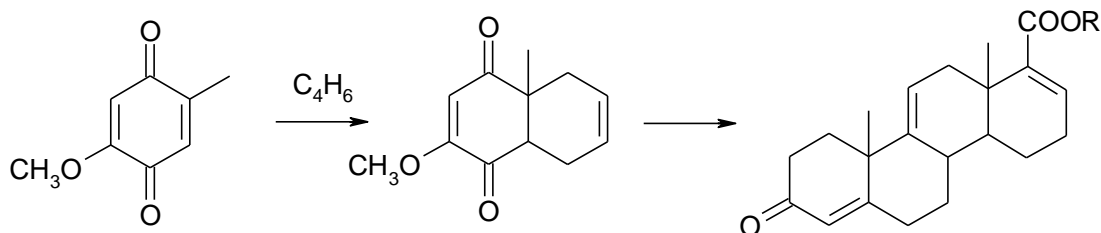
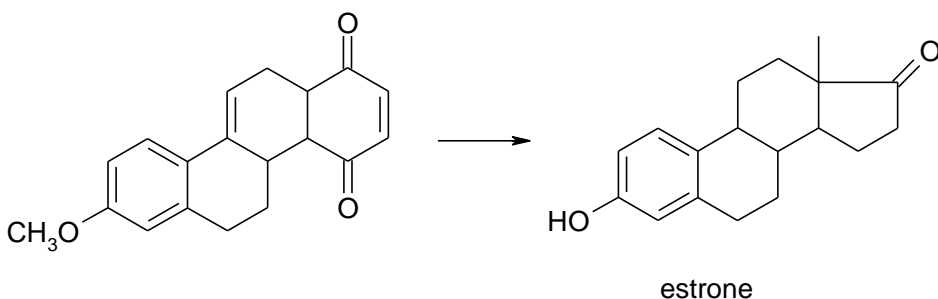
Циклоприєднання Дільса-Альдера є найбільш відомою реакцією, що широко застосовується для побудови регіо і стереоконтрольованим шляхом шестичленних кілець з чотирма стереоцентрами. З потенціалом формування карбон-карбон, карбон-гетероатом і гетероатом-гетероатом орбіталей, ця реакція є різностороннім синтетичним інструментом для побудови простих і складних молекул.

Найбільш поширений хінон – бензохінон - був вперше синтезований в кінці 1830-х років в лабораторії Лібиха в результаті окислення хінної кислоти двооксидом марганцю і сірчаною кислотою [5] (схема 1.1). Ця реакція включає зневоднення, декарбоксілування та окиснення [6].

Схема 1.1.



Відомі реакції циклоприєднання хіноїдних сполук, наприклад $[2+2]$ -, $[3+2]$ - і $[4+2]$ -циклоприєднання, і вони утворюють унікальні чотири-, п'яти- і шестичленні поліциклічні гетероциклічні сполуки. Завдяки цій синтетичній перевазі, реакції циклоприєднання використовуються в ролі основи для багатьох синтезів природних сполук, що складаються з складних структурних фрагментів [7]. Зокрема, реакції циклоприєднання 1,4-бензохінону становлять ядро елегантних синтезів стероїдів [8] (кортизон [9] і естрон [10]), резерпін [11], йохімбін [12] і тераміцин [13]. $[2+2]$ -Циклоприєднання за участю хінонів та циклобутану були описані в літературі [14].



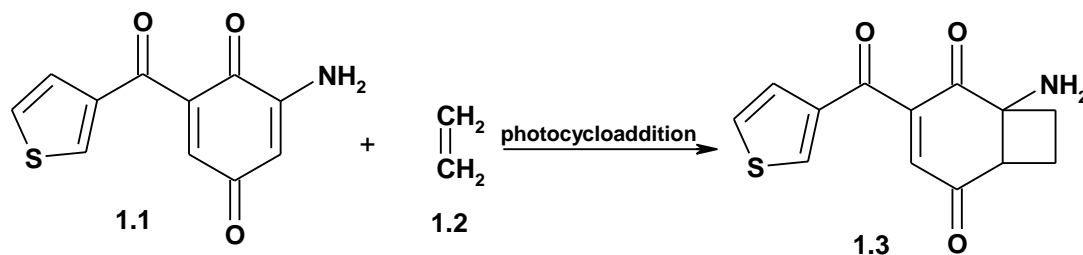
Енґлер [15] повідомив, що Ti(IV) сприяє [2+2]-циклоприєднанню між пропенілбенzenом і 1,4-бензохіноном. Невіл і Мюрфі повідомили [16], що [2+2]-циклоприєднанню дигідрофурану з 1,4-бензо(напто)хінонами сприяє діетилалюмінію хлорид. Серед інших вартих уваги повідомлень з цієї групи було

представлено новий алкілалюмінійхлорид, що сприяє перебігу реакції [2+2]-циклоприсєднання стиренів з 1,4-нафтохінонами і бромохінонами [17].

Чжоу і Корі [18] описали нове енантіоселективне [3+2]-циклоприсєднання 1,4-бензохінону з вініловими етерами, що каталізується хіральною оксазаборолідин іоном. Ця методологія була застосована до короткого енантіоселективного синтезу потужного природного мутагену В₂.

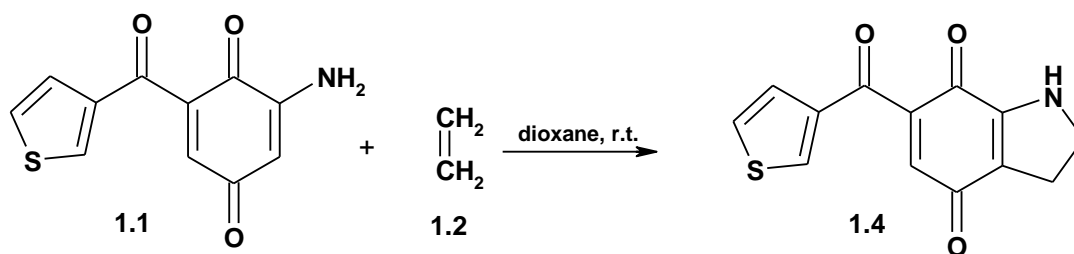
1.1.2. Реакції [2 + 2]-циклоприсєднання

Відомо лише один приклад реакції [2 + 2]-циклоприсєднання в ряду хінонів: 6-аміно-2-(3'-тіоеноїл)-1,4-бензохінон **1.1** взаємодіє з етиленом **1.2**, що приводить до утворення біциклічної похідної **1.3** [19]. dioxane



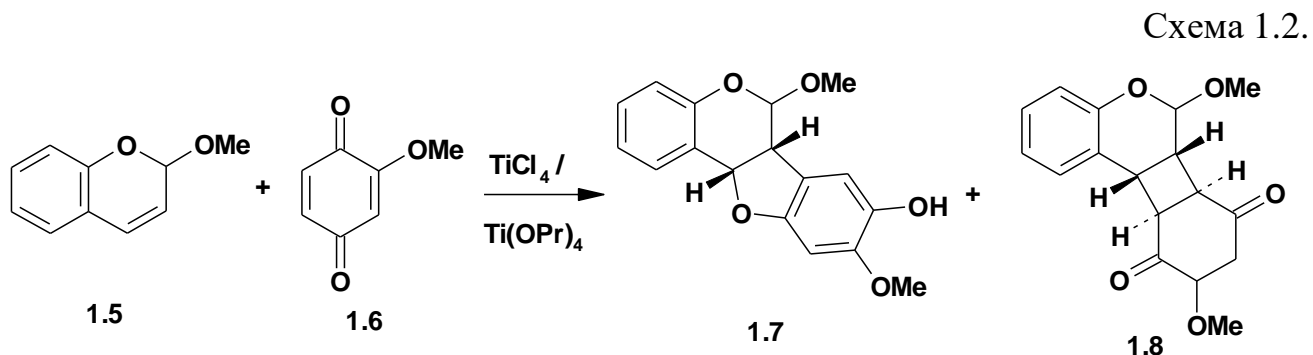
1.1.3. Реакції [2 + 3]-циклоприсєднання

В інших умовах 6-аміно-2-(3'-тіоеноїл)-1,4-бензохінон **1.1** взаємодіє з етиленом (**1.2**), з утворенням нової гетероциклічної сполуки **1.4** [19].

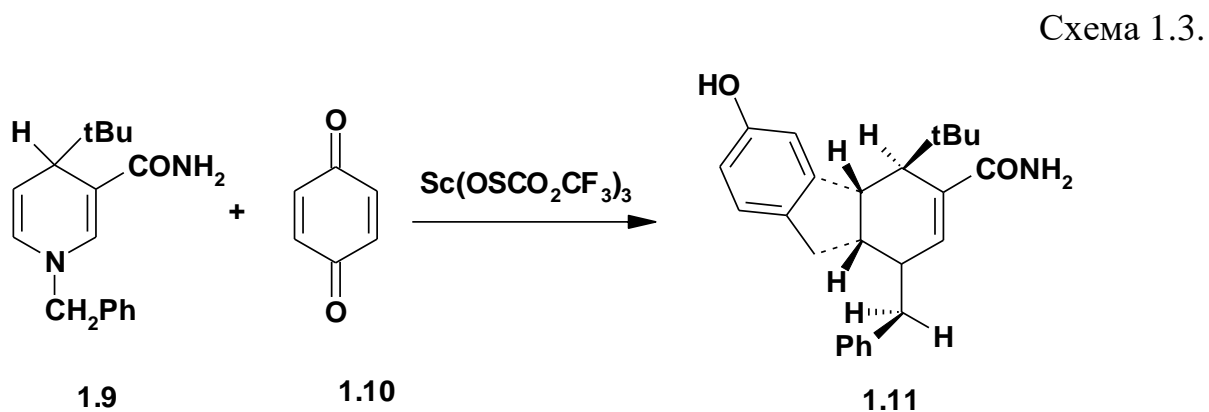


Стереоселективні [3+2]- і стереоспецифічні [2 + 2]-реакції циклоприсєднання неактивованих алкенів до хінонів були описані Енглером [20]. Характер сформованого циклоаддукту залежить від природи замісників в алкені, хіноні і каталізатора. Пізніше Енглером [21] було розширено дослідження для проведення [2+2]- і [3+2]-циклоприсєднання 2*H*-хроменів **1.5** і 2-алкокси-1,4-бензохінонів **1.6**

(схема 1.2). [3+2]-Циклоприєднання дає птерокарпан **1.7**, що є важливим продуктом, а [2+2]-циклоприєднання - циклобутановий аддукт **1.8**.

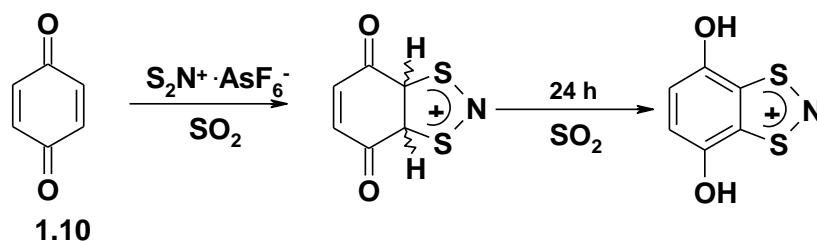


Механістичні і кінетичні аспекти конкуруючих іонів металу, які каталізують циклоприєднання і гідридне перенесення реакцій НАДН аналогів з 1,4-бензохінонами були вивчені Фукузімі [22]. 1-Бензил-4-*трет*-бутилдигідронікотинамід **1.9** реагує ефективно з 1,4-бензохіноном **1.10** з отриманням [2+3]-циклоаддукту **1.11** тільки в присутності $\text{Sc}(\text{OSO}_2\text{CF}_3)_3$ в ацетонітрилі при кімнатній температурі (схема 1.3).



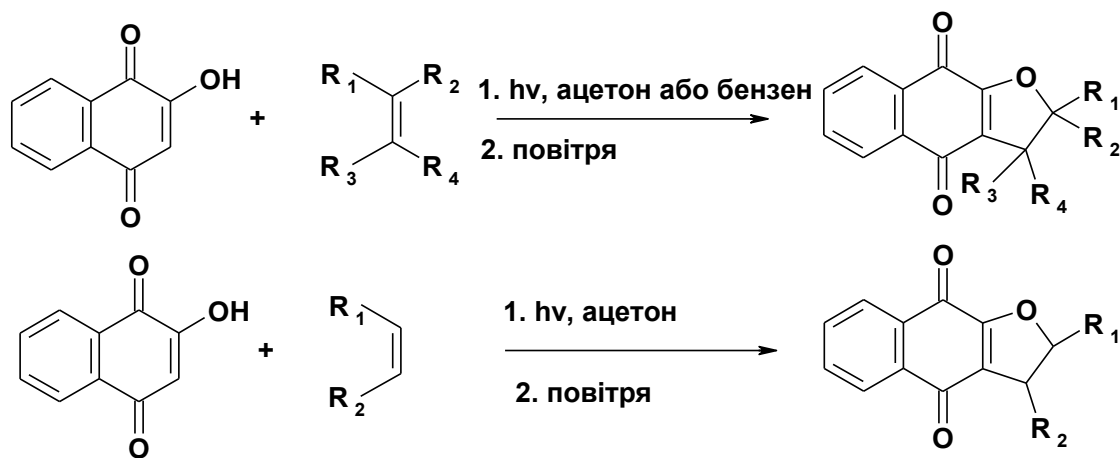
Пассмор і співр. розглядали псевдо-1,3-диполярне циклоприєднання як потужний інструмент, що відкриває доступ до моно- і біфункціональних π -гетероциклічних 1,3-дитіазольних катіонів [23]. Вони повідомили про безпрецедентне утворення бензоконденсованої 1,3,2-дитіазол- $[\text{AsF}_6^-]$ солі циклоприєднанням солі дитіазо $^+[\text{AsF}_6^-]$ ($\text{S}_2\text{N}^+[\text{AsF}_6^-]$) із 1,4-бензохіноном **1.10** (схема 1.4).

Схема 1.4.



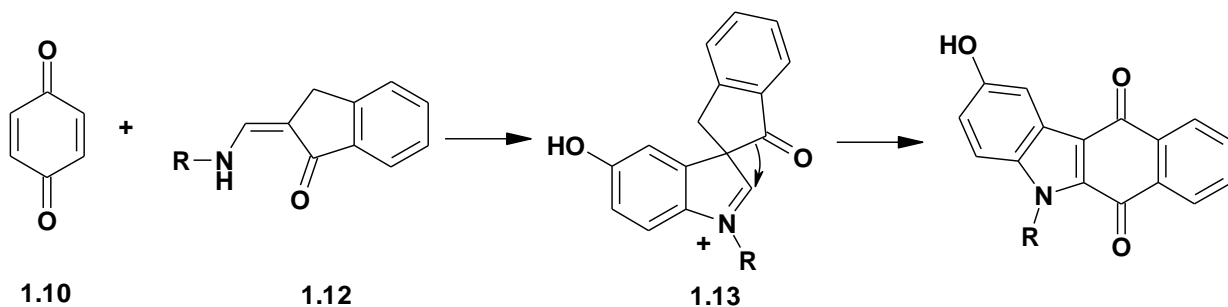
Регіоселективне [3+2]-приєднання 2-гідроксинафтохінонів з різноманітними алкенами створює можливість одностадійного синтезу похідних дигідрофурану [24,25] (схема 1.5). Аналогічна реакція була застосована до гідроксибензохінону [26].

Схема 1.5.



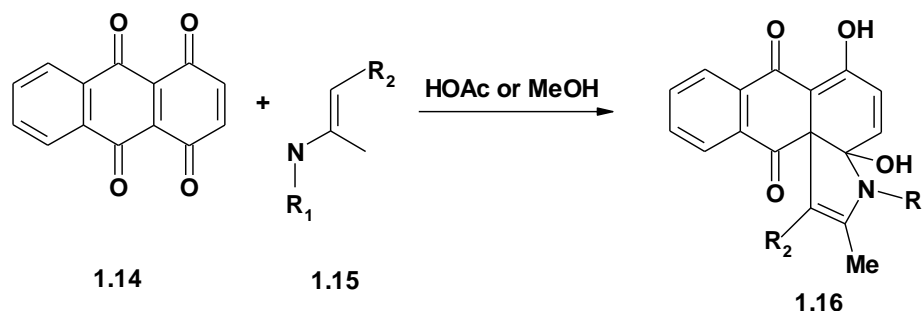
Модифікована реакція Неніцеску *n*-бензохінону **1.10** і амінометиленаінданонами **1.12** дає змогу отримати бензокарбазоліони **1.13** [27,28,29,30] (схема 1.6).

Схема 1.6.



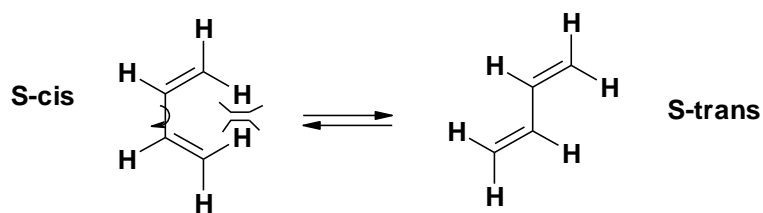
1,4,9,10-Антрадихіон **1.14** вступає в реакцію приєднання з енамінами **1.15** з утворенням нових гетероциклічних хінонів **1.16** [31] (схема 1.7).

Схема 1.7.



1.1.4. Реакції [2 + 4]-циклоприєднання

Найбільш відомим прикладом циклоприєднання є реакція Дільса-Альдера, тобто шестиелектронне [4+2]-циклоприєднання [4]. Необхідною умовою її перебігу є компланарність двох подвійних зв'язків дієну, які спрямовуються в одному напрямку (наприклад, в *S-цис*-конформації). Обертання навколо σ -зв'язку між внутрішніми атомами С дієну взаємно перетворює *S-цис* і *S-транс* конформації. В *S-транс* конформації є декілька стеричних взаємодій між внутрішніми групами на кінцях дієну [4].

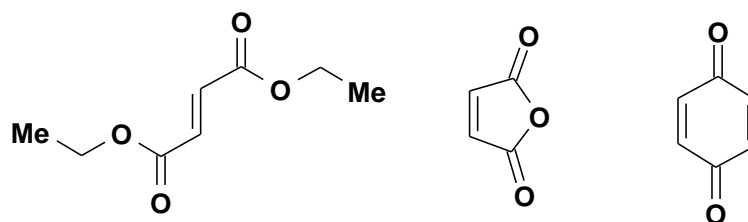


Реакція Дільса-Альдера, як правило, є екзотермічною в прямому напрямку, тому що два σ -зв'язки утворюються за рахунок двох π -зв'язків.

Більшість реакцій Дільса-Альдера протікають за участю електронозбагачених (нуклеофільних) дієнів із (електрофільними) дієнофілами. У ролі дієнофіла виступає алкен заміщений карбонільною, ціано-, сульфо-, нітро- або іншою електрононегативною групою. Дієнофіли, заміщені двома електроновід'ємними групами (діетилфумарат, малеїновий ангідрид, бензохінон), є особливо зручними субстратами для реакції Дільса-Альдера. Електрононезбадані

дієнофіли, піддаються реакції Дільса-Альдера із електронозбагаченими дієнами в досить жорстких умовах, хоча швидкість таких реакцій може бути збільшена, якщо вони мають внутрішньо-молекулярний характер. Тим не менше, сполуки з дуже напруженими подвійними зв'язками (норборнадієн) стають хорошими дієнофілами, якщо вони не заміщені електроновід'ємними групами. Алкени є кращими дієнофілами ніж алкіни за однакових умов [4].

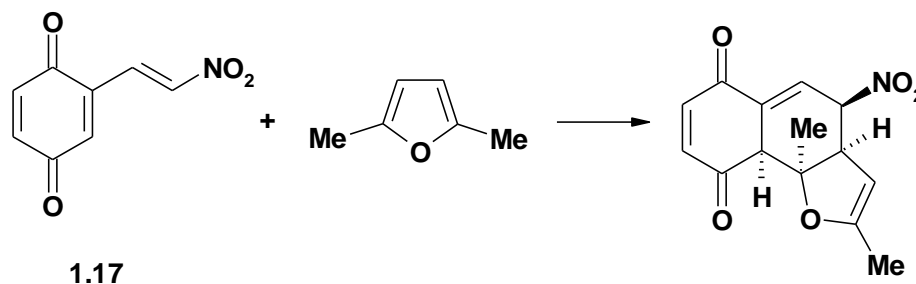
Реакційноздатні дієнофіли:



1,4-Бензохінон та його похідні знаходять широке використання в реакціях Дільса-Альдера [32]. Корі і співр. [33] виконали роботи по енантіоселективному циклоприєднанню реакцій Дільса-Альдера із використанням універсальних хіральних каталізаторів - солей оксаборолідину. Нещодавно також було повідомлено про енантіоселективні і стереоселективні реакції Дільса-Альдера несиметричних хінонів [34], і сформовано набір правил, які передбачають структуру і абсолютну конфігурацію цільового продукту.

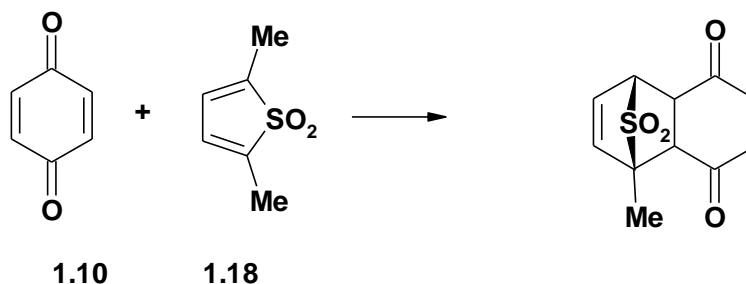
Нолан і Кедровські [35] показали, що високо електронодефіцитний вінілнітрохінон **1.17** легко приєднується до електронозбагачених фурану та індолу (схема 1.8).

Схема 1.8.



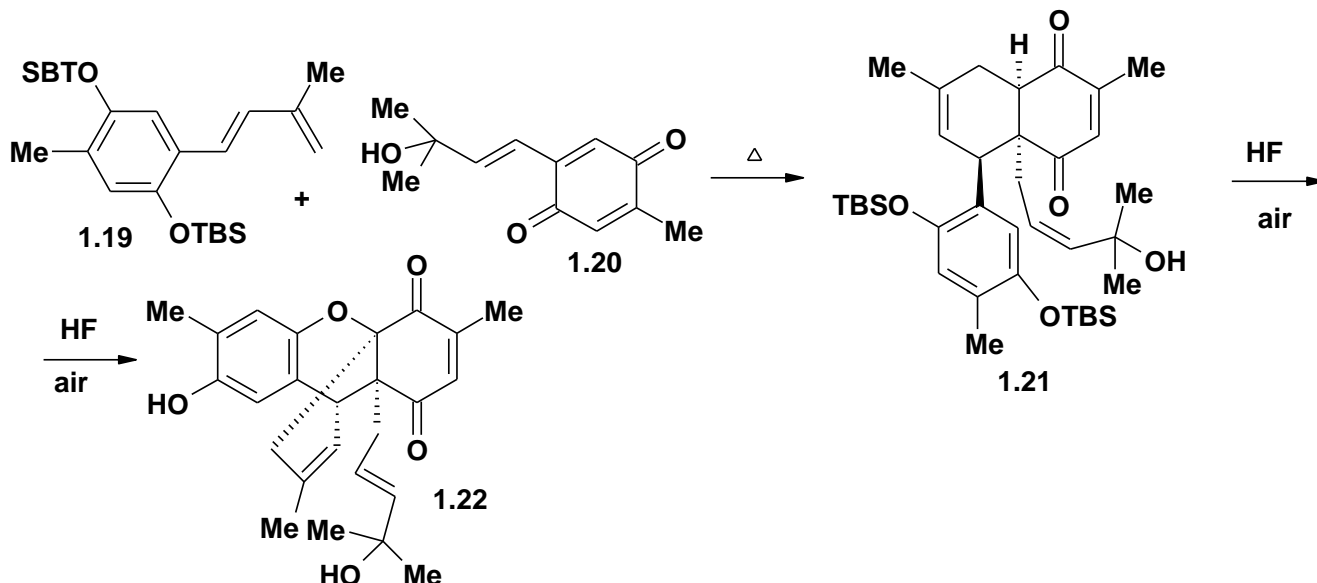
Канг [36] зі співр. вивчали специфічну реакцію Дільса-Альдера 1,4-бензохінону із тіофендіоксидом **1.18**(схема 1.9).

Схема 1.9.



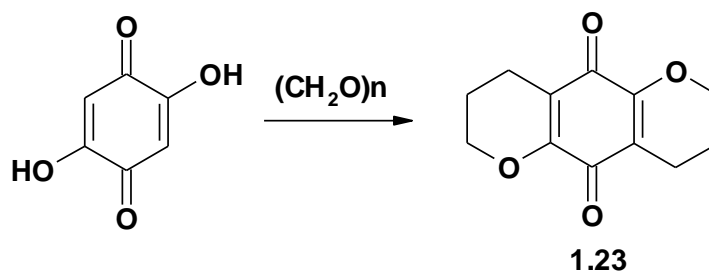
Стратакіс і співр. запропонували ефективний біоміметричний підхід до акреміну G **1.22**, що ґрунтувався на високій регіо- та стереоселективній реакції Дільса-Альдера між TBS-захищеним гідрохіноновим дієном **1.19** і алкенілхіноном **1.20**. Утворений *ендо* [4+2]-циклоаддукт **1.21** повільно трансформувався до акреміну G в атмосферному повітрі в умовах зняття захисту (схема 1.10).

Схема 1.10.



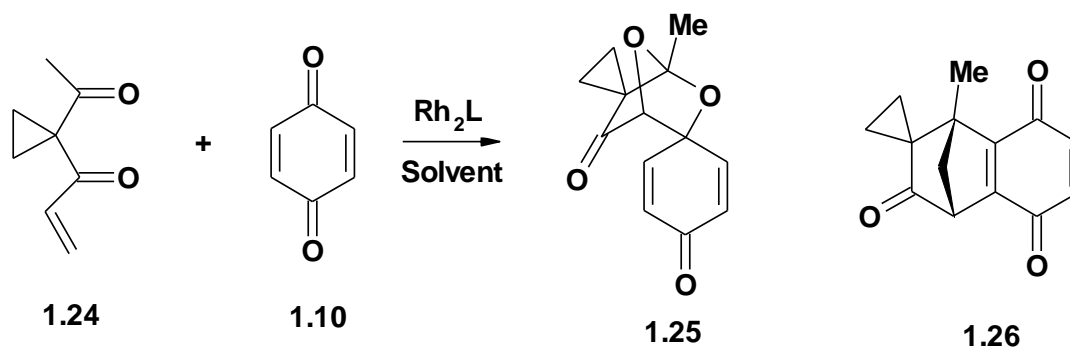
Жіменез-Алонсо [37] синтезував декілька біс-пірано-1,4-бензохінонів **1.23** (схема 1.11) і показав, що при використанні мікрохвильового випромінювання реакція проходила більш ефективно.

Схема 1.11.



Піррунг і Каліаппан [38] розробили стратегію циклоприєднання, засновану на диполарних реакціях циклоприєднання вінілкетону **1.24** з *n*-бензохінонами для синтезу біологічно важливих сполук, що містять спіроциклопропільну групу. Ці циклоприєднання утворюють як C=O **1.25**, так і C=C **1.26** продукти приєднання (схема 1.12).

Схема 1.12.

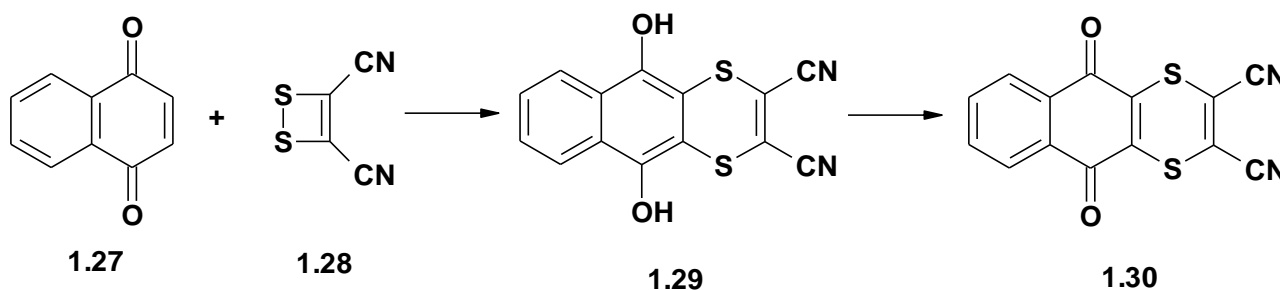


Прикладом реакції Дільса-Альдера може слугувати взаємодія 1,4-нафтохінону **1.27** з 1,2-дитієном **1.28**, що має слабкий дисульфідний зв'язок, який легко розривається і сполука веде себе як гетеродієн. В результаті реакції утворюється проміжний хінол **1.29**, який після окиснення FeCl₃ перетворюється в дитіол **1.30** (схема 1.13) [39].

Механізм такої реакції включає приєднання гетеродієну до вихідного хінону, ароматизацію адукту (якщо необхідно) і окиснення утвореного хінолу [40]. Як правило, вихід цільового продукту достатньо високий [41] при проведенні процесу у киплячому етанолі, але є випадки, коли деякі реакції доцільно здійснювати при кімнатній температурі, а то і при понижений. Процес зазвичай проводять у надлишку дієну, який виступає у ролі розчинника. Для

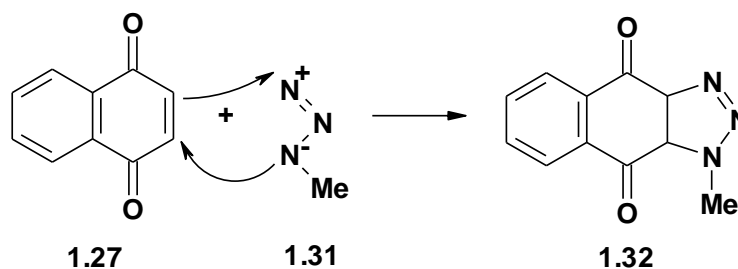
великомасштабних реакцій додають інгібітор полімеризації [42], адукт реакції Дільса-Альдера не виділяють. Ароматизацію і окиснення досягають різними шляхами. Для антрахінонів зазвичай ефективною є аерація в лужному розчині [40], а у випадку нафтохінонового синтезу ароматизація відбувається швидко у гарячій хлоридній кислоті (з домішкою хлориду олова), а хінол затим окиснюють у хінон дихромовою кислотою.

Схема 1.13.



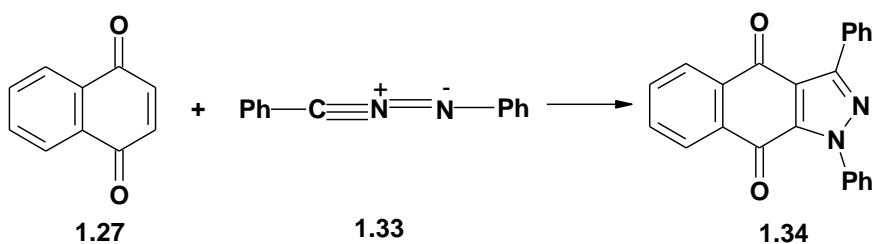
Гетероциклічні хіноїдні сполуки також можуть бути отримані реакцією 1,3-диполярного циклопрієднання. Прикладом таких реакцій є, наприклад, взаємодія метилазиду **1.31** з 1,4-нафтохіноном **1.27** з утворенням триазолохінону **1.32** (схема 1.14) [43].

Схема 1.14.



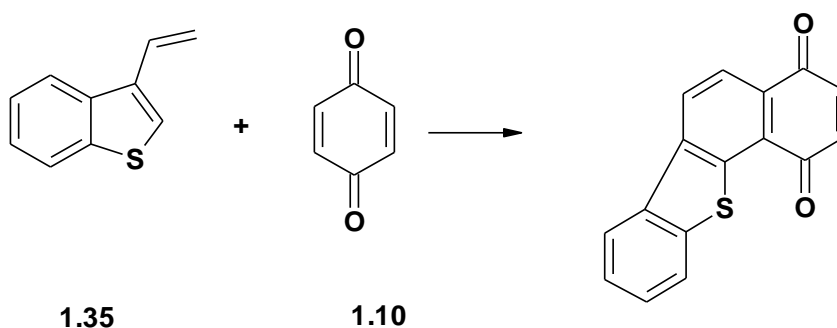
Піроліз 2,5-дифенілтетразолу при 160-170°C генерує утворення дифенілнітриліміну **1.33**, який реагує з 1,4-нафтохіноном **1.27** і дає нафтопіразолохінон **1.34** з високим виходом (схема 1.15) [44].

Схема 1.15.



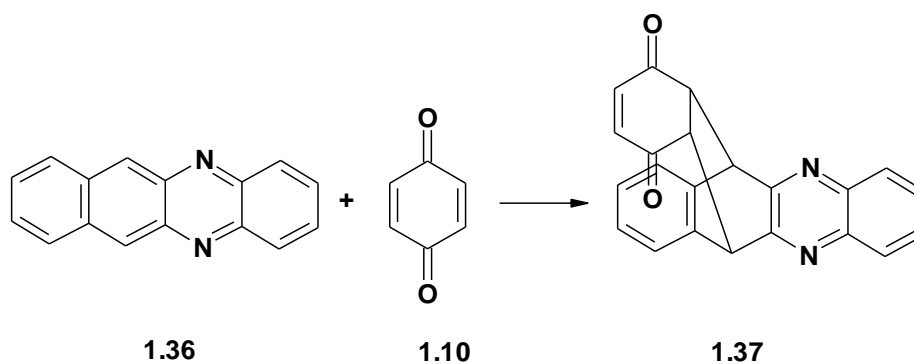
Ще одним прикладом реакції [4+2]-циклоприсоединенням є взаємодія 3-вінілбензотіофену **1.35** з 1,4-бензохіноном **1.10** (схема 1.16) [45].

Схема 1.16.



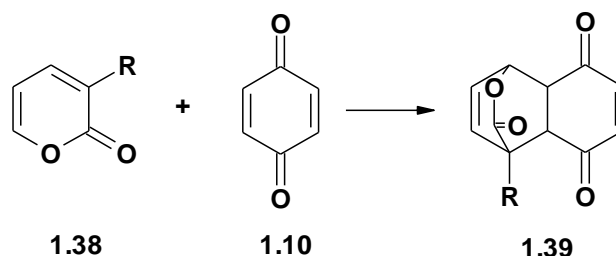
Не менш цікавою є реакція бензо[*b*]-феназину **1.36** із 1,4-бензохіноном **1.10**, внаслідок якої утворюється гетероциклічна сполука **1.37** (схема 1.17) [46].

Схема 1.17.



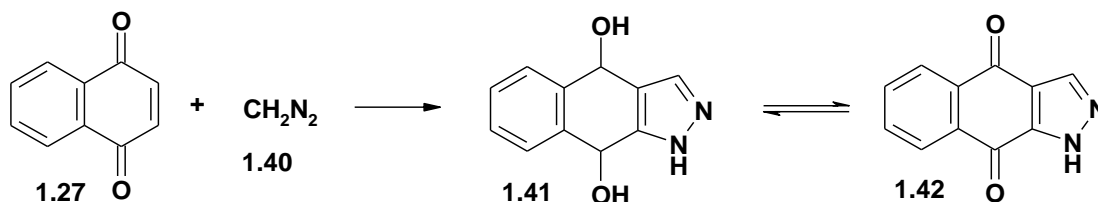
Описаний синтез гетеронафтохінону **1.39**, який вклячає взаємодію α -пірону **1.38** і 1,4-бензохінону **1.10** (схема 1.18). Подальше декарбосилування може бути використане для одержання 1,4-нафтохінону [47].

Схема 1.18.



Варто звернути увагу на реакції приєднання до хінонів діазосполук, які також приводять до гетероанельованих систем. Вперше приєднання діазометану до 1,4-бензохінону та 1,4-нафтохінону було досліджено наприкінці XIX століття [48,49], понад тридцять років після відкриття реакції Дільса-Альдера Фізер переглянув і розширив це поле. Такі експерименти були вмотивовані можливостями синтезу циклопропанових похідних хінонів та гідрохінонів [50]. Приєднання до 1,4-нафтохінону **1.27** діазометану **1.40** здійснюється через сполуку **1.41**, яка потім окиснюється до піразолонафтохінону (**1.42**) (схема 1.19)[47].

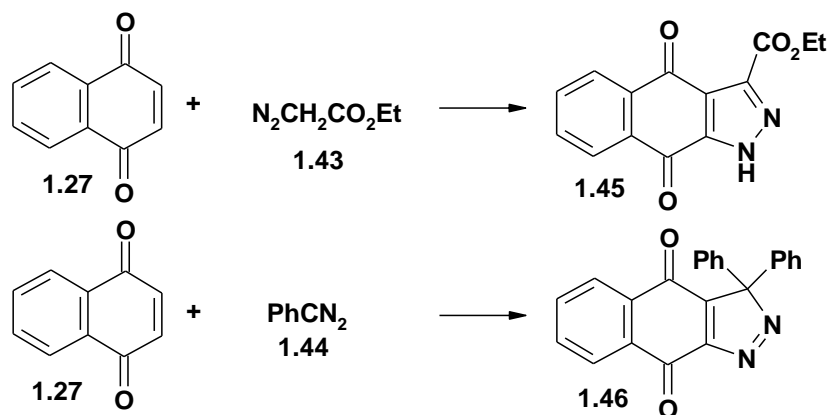
Схема 1.19.



Взаємодія етилдїазоацетату **1.43** та дифенїлдїазометану **1.44** із 1,4-нафтохіноном **1.27** (схема 1.20) дає можливість отримувати змішані піразолонафтохінони **1.45**, **1.46**.

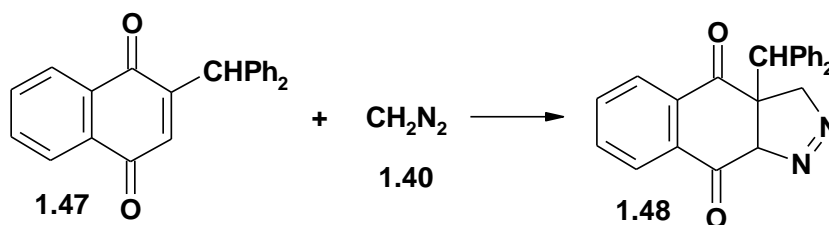
На думку авторів [50, 51], в цих реакціях, на відміну від діазометану, не утворюються проміжні гідрохінони [50, 51].

Схема 1.20.



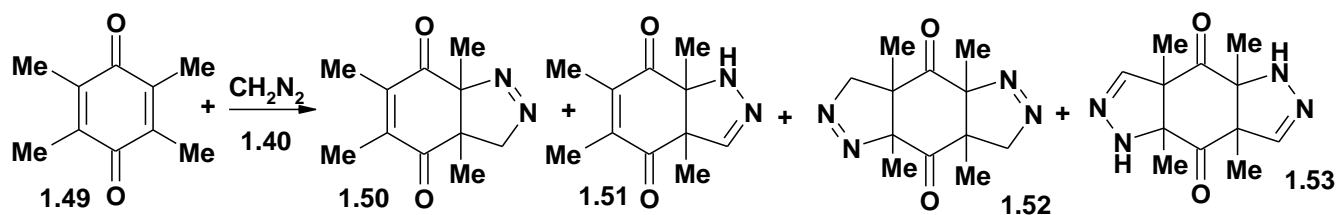
Фізеру і Хартвелу вдалося зупинити перебіг реакції на стадії проміжного нафтопіразоліну **1.48** за допомогою «заблокованого» 2-дифенілметил-1,4-нафтохінону **1.47** (схема 1.21) [52].

Схема 1.21.



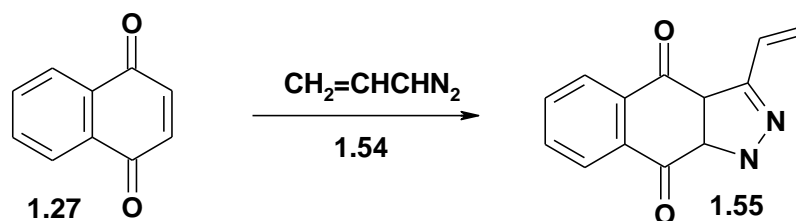
Логічним продовженням використання «заблокованих» хінонів було застосування 2,3,5,6-тетраметил-1,4-бензохінону **1.49** [53,54]. При його взаємодії з діазометаном утворюється суміш піразоловмісних хінонів **1.50**, **1.51**, **1.52**, **1.53** (схема 1.22) [47].

Схема 1.22.



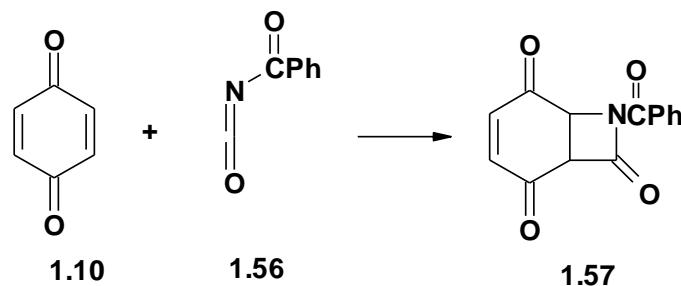
Приєднання вінілдіазометану **1.54** до 1,4-нафтохінону **1.27** проходить з утворенням піразолонафтохінону **1.55** (схема 1.23) [55], який може бути використаний як дієн в подальшому синтезі поліциклічних систем за реакцією Дільса-Альдера.

Схема 1.23.



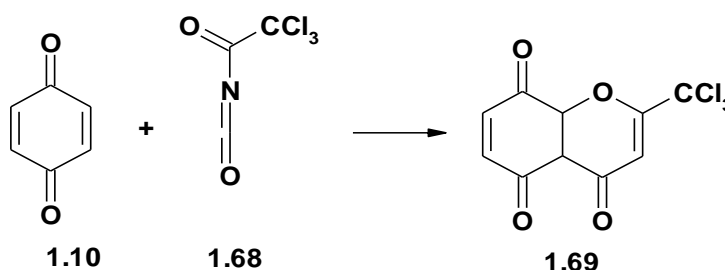
Частка 2,2-циклоприєднань в хімії хінонів є дещо обмеженою, але відомо цікавий приклад, який стосується взаємодії із ізоціанатом [56]. 1,4-Бензохінон **1.10** реагує з бензоїлізоціанатом **1.56** з утворенням адукту **1.57** (схема 1.24).

Схема 1.24.



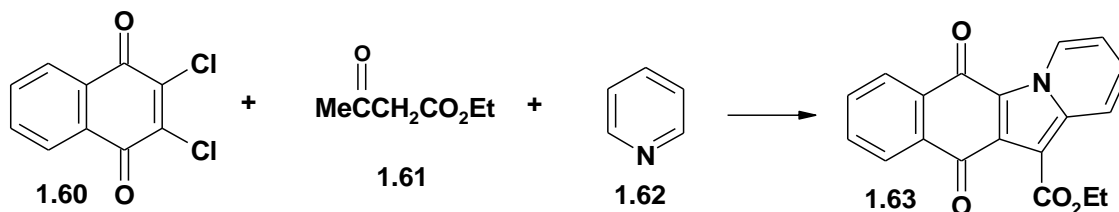
Натомість реакція між 1,4-бензохіноном **1.10** та трихлорацетилізоціанатом **1.58** реалізується за схемою Дільса-Альдера і дає гідрований бензопіран **1.59** (схема 1.25) [47].

Схема 1.25.



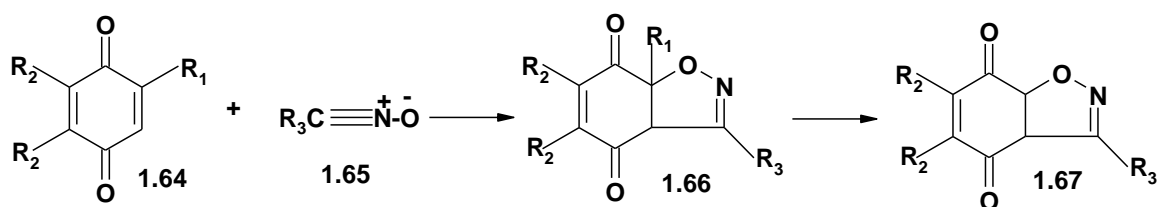
Реакція 2,3-дихлоро-1,4-нафтохінону **1.60** з ацетоацетатом **1.61** і піридином **1.62** забезпечує утворення цікавого піролопіридонафтохінону **1.63** (схема 1.26) з високим виходом [47].

Схема 1.26.



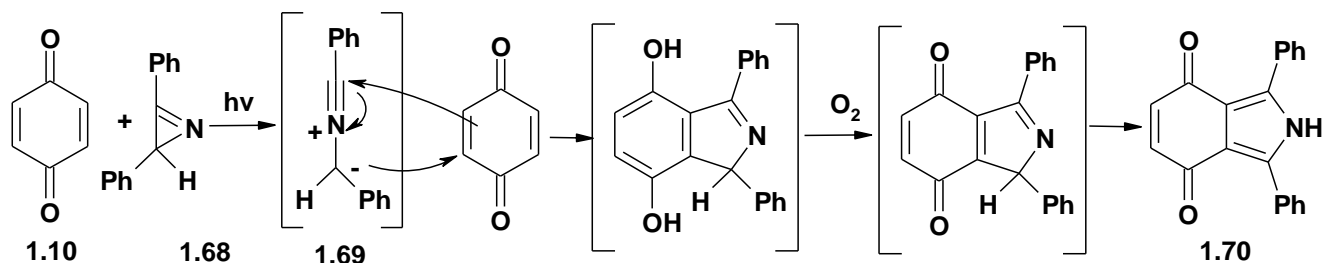
[3+2]-Диполярне циклоприєднання для бензохінону відбувається легко і було використано для отримання гетероциклічних хінонів [57]. Зокрема, взаємодія аліфатичних або ароматичних нітрилоксидів [58] **1.65** із заміщеними бензохінонами **1.64** дає ізоксаліноанельований продукт **1.66**, який швидко конвертується у ізоксазолохінон **1.67** (схема 1.27) [59].

Схема 1.27.



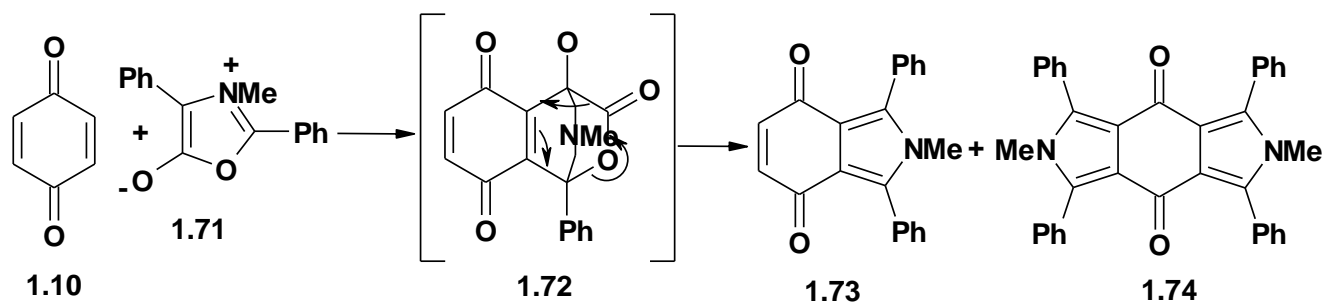
Синтез ізоіндолхінонів також можна здійснювати із використанням диполярних реакцій циклоприєднання. 1,3-Дифенілізоіндол-4,7-хінон **1.70** одержують фотолізом розчину бензохінону **1.10** та 2,3-дифеніл-2*H*-азирину **1.68** в присутності кисню (схема 1.28) [60], через утворення проміжної сполуки **1.69**.

Схема 1.28.



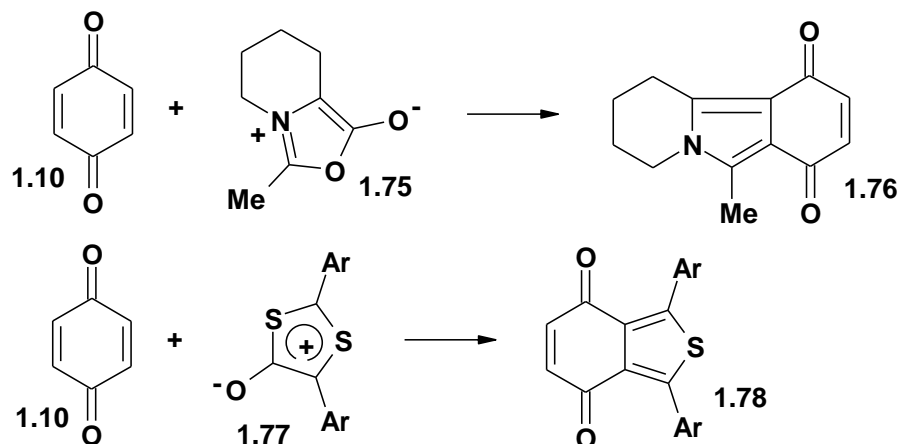
Інший тип реакції циклоприєднання полягає у використанні мезойонних оксидів оксазолію **1.71**, які легко отримують із N-ацилгліцинових похідних [61]. Приєднання до хінону відбувається через 2,4-позиції мезойонної системи з утворенням проміжної сполуки **1.72**, яка елімінує діоксид карбону і перетворюється у кінцевий ізоіндол **1.73**. Останній може піддаватися подальшому циклоприєднанню і приводити до трициклічної сполуки **1.74** (схема 1.29) [59].

Схема 1.29.



Окрім цього, похідне оксиду оксазолію **1.75** при реакції з бензохіноном **1.10** перетворюється в індолізінхінон **1.76**. В свою чергу ізобензотіофенхінон **1.78** отримується реакцією циклоприєднання бензохінону **1.10** до 1,3-дитіоліум-4-еноляту **1.77** (схема 1.30) [62].

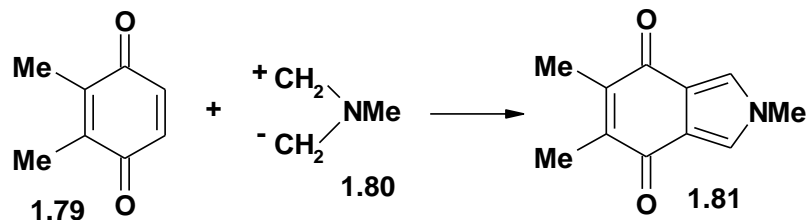
Схема 1.30.



Ще один гетероциклічний ізоіндолохінон **1.81** (схема 1.31) був синтезований [3+2]- циклоприєднанням нестабілізованих азометинлідів **1.80** що

формуються з ціанотриметилсилілметиламінів під дією фториду срібла, із 2-метоксибензохіноном **1.79** [59,63].

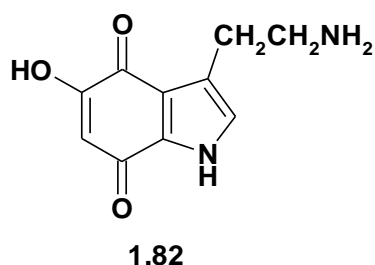
Схема 1.31.



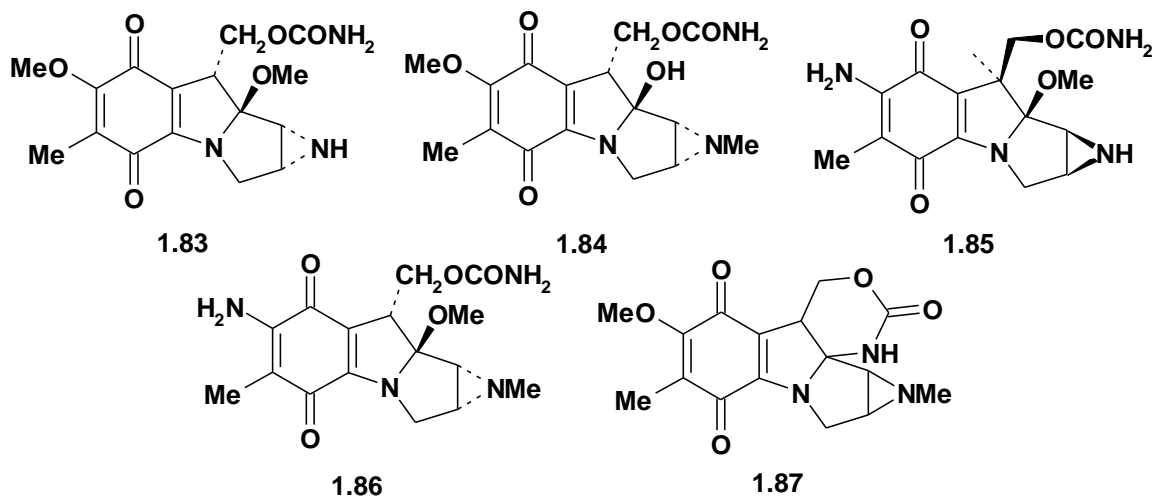
1.2. Біологічна активність гетероциклічних похідних 1,4-хінонів

1.2.1. Біологічна активність хінонів із конденсованим п'ятичленним кільцем

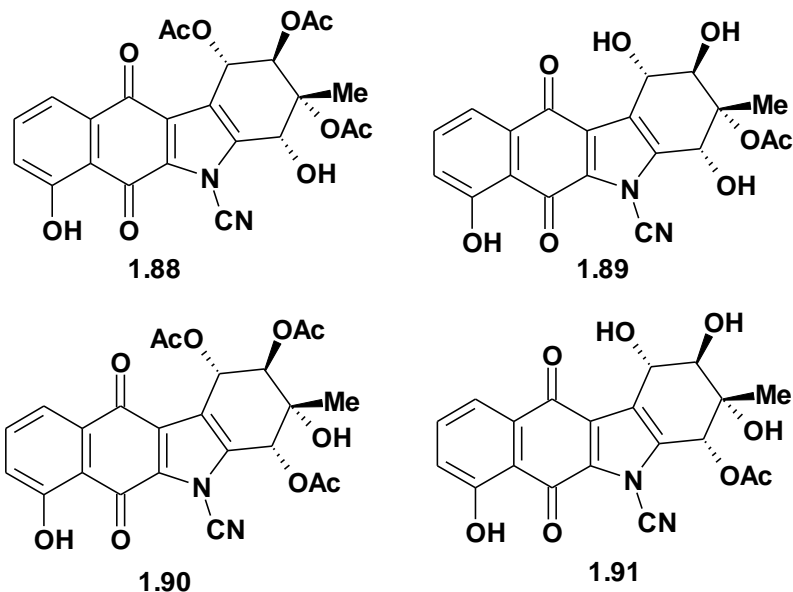
До похідних бензохінону із конденсованим пірольним кільцем належить 5-гідрокситриптамін **1.82**, який відзначається протимікробною активністю [64,65].



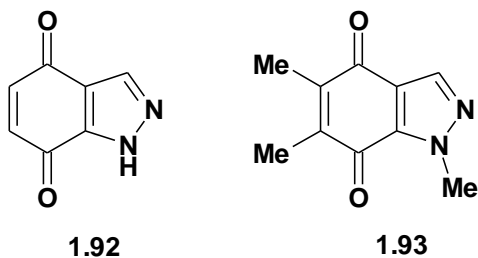
Антибіотиками, похідними бензохінону, є мітоміцин А **1.83**, мітоміцин В **1.84**, мітоміцин С **1.85**, порфіроміцин **1.86** і мітіроміцин **1.87**. Ці типи антибіотиків характеризуються дією проти грампозитивних і грамнегативних бактерій, а також проти деяких видів пухлин [66,67].



Перші чотири сполуки групи антибіотиків кінаміцину, виділені з культури *Streptomyces murayamensis*, показали високу активність відносно грампозитивних бактерій. Ці сполуки, відомі як кінаміцини A-D **1.10**, **1.91**, можна розглядати як похідні N-ціанобензо[*b*]карбазолохінонової структури [68].

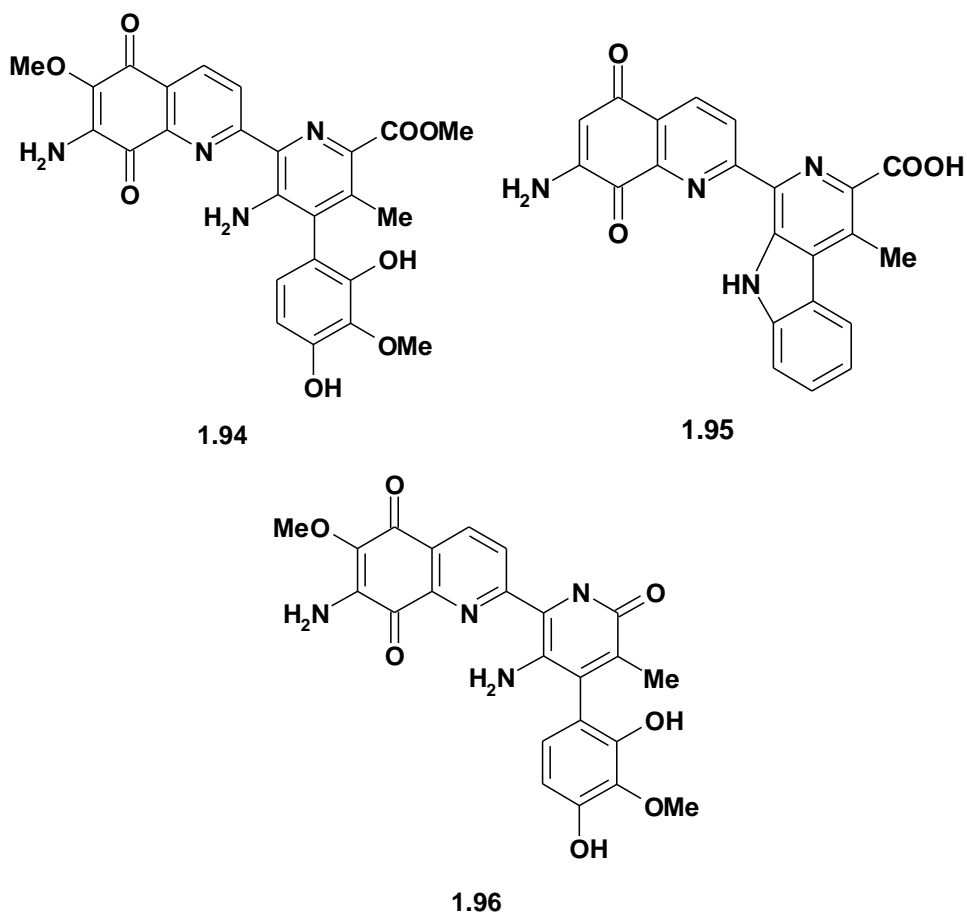


В ряду піразольних хінонів були синтезовані індазол-4,7-діон **1.92** та триметиліндазол-4,7-діон **1.93**, які показали біологічну активність проти росту пухлин у гризунів [69,70].

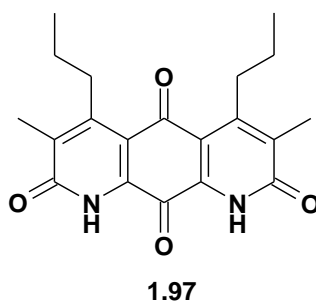


1.2.2. Біологічна активність хінонів з конденсованим шестичленним кільцем

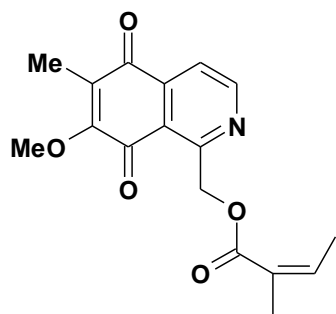
До хінонів з високою протипухлинною активністю слід віднести протипухлинний антибіотик метилстрептонігрин **1.94**, виділений з культури *Streptomyces albus* і лавендаміцин **1.95**, виділений з культури *Streptomyces levandulae*, а також стрептонігрин **1.96** [71,72].



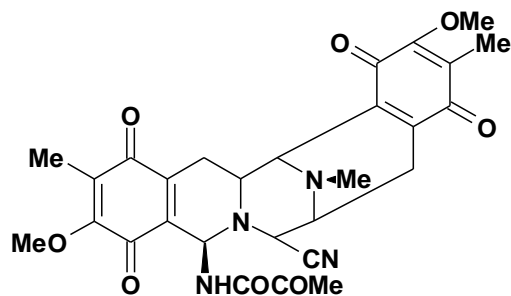
Діазахіноміцин А **1.97**, котрий продукується спеціальним видом культури *Streptomyces*, має антибактеріальну активність. Він також є антиметаболітом фолієвої кислоти, що відносить його до групи протипухлинних засобів [73].



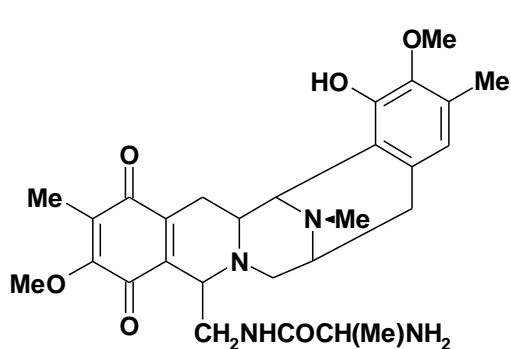
Деякі ізохінолінхінони є природними сполуками. З яскраво-синьої морської губки *Reniera* був виділений важливий протимікробний антиметаболіт ренієрон **1.98**. Пізніше був виділений важливий антибіотик сафраміцин **1.99**. Крім того, два протипухлинних антибіотики сафрацин А **1.100** і сафрацин В **1.101**, були виділені з культури *Pseudomonas fluorescens* [74,75,76].



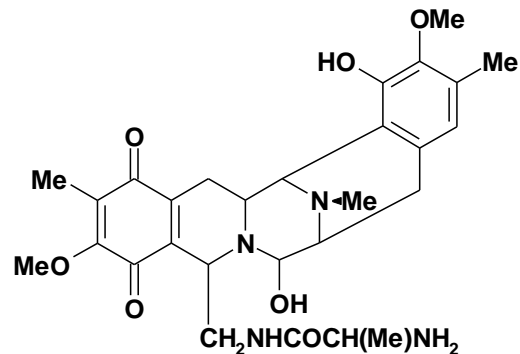
1.98



1.99

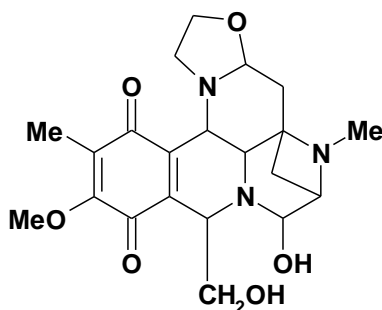


1.100

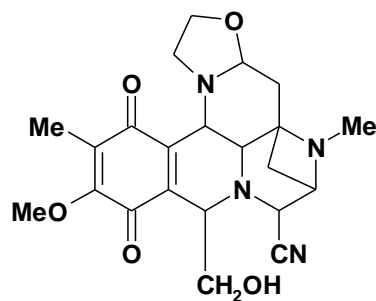


1.101

Потрібно відзначити також два протипухлинних антибіотики похідних бензохінону, а саме нафтиридиноміцин **1.102** і ціаноциклін **1.103** [77].

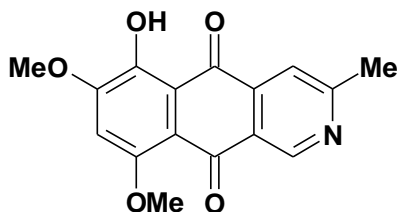


1.102

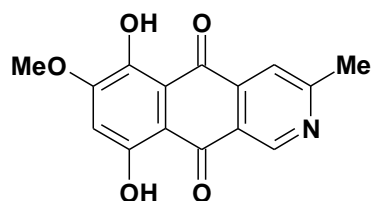


1.103

Деякі важливі хінони були виділені з культур *Fusarium monilliforme* і *Fusarium solani*, а саме 8-O-метилбостриціїн **1.104** та бостриціїн **1.105** відповідно. Обидві сполуки мають властивості антибіотиків [78].

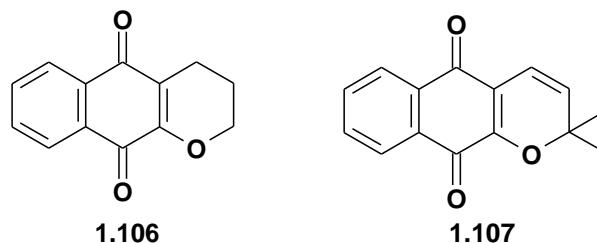


1.104

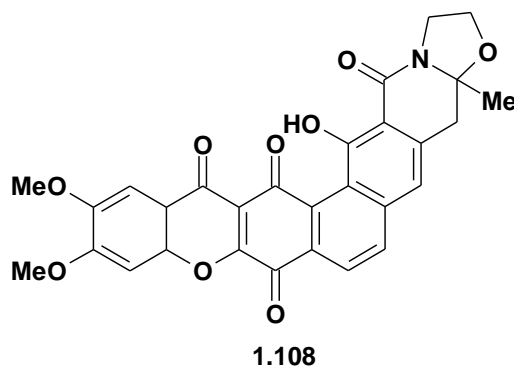


1.105

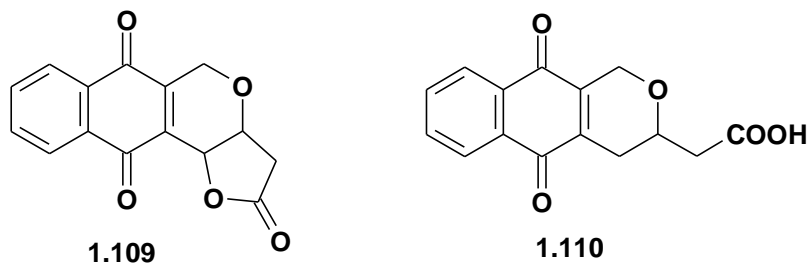
Із похідних 1,4-нафтохінону відомі трициклічні системи - α -лапахон **1.106** і ізолапахон **1.107**, які активні проти грампозитивних мікроорганізмів та показали протипухлинні властивості. Також α -лапахон показав протромбінову активність [79].



На основі 1,4-нафтохінону був синтезований гептациклічний антибіотик цервіноміцин **1.108** [80].

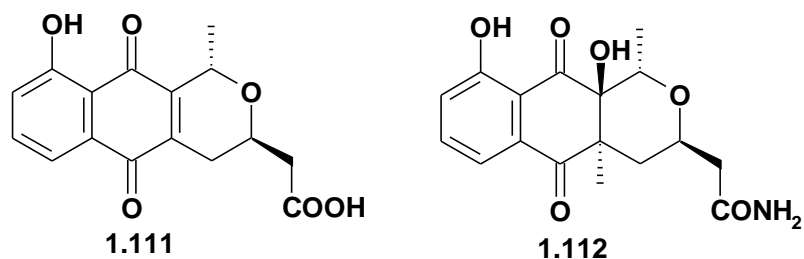


Сполуки піранонафтохінонового типу **1.109**, **1.110** були виділені з рослини *Eleuteria bulbosa* і коренів рослини *Ventilago medaraspata* [81].

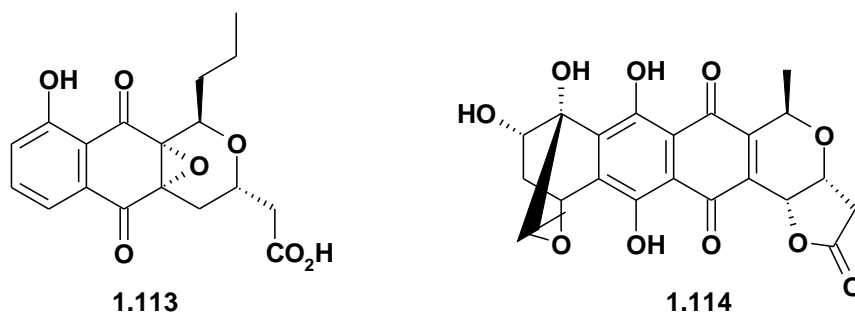


В 1950 році розщепленням гемолімфи виду *Aphididae* були виділені дві ізомерні сполуки, похідні дигідроксинафтохінону [81].

В 1974 році із бактерій *Streptomyces rosa* var. *notoenses* були виділені гетероциклічні похідні юглону **1.111**, **1.112**, які проявляють протимікробну, протипухлинну і протигрибкову активність [81].

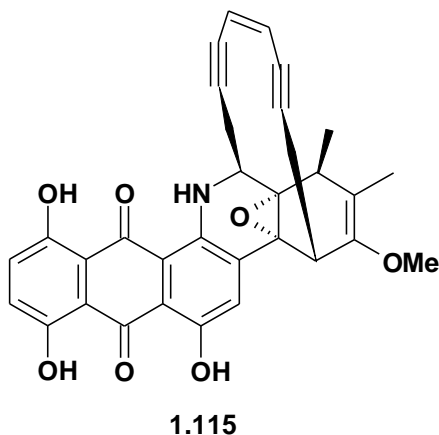


Інші гетероциклічні похідні юглону з властивостями антибіотиків, а саме френоцилін **1.113** та гранатіцин **1.114** були виділені з культур *Streptomyces roseofulvus* і *Streptomyces oliavaceus* відповідно [81].

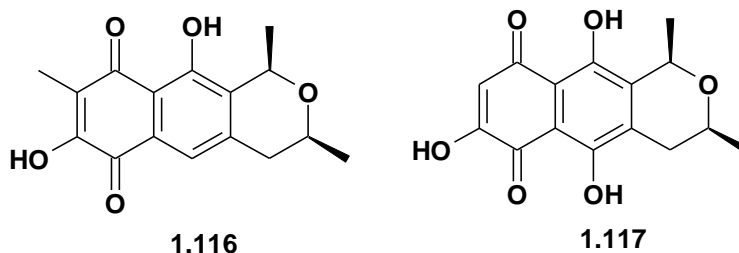


Всі вищевказані природні гетероциклічні похідні юглону, 1,4-нафтохінону та 6,9-дигідроксиантра-1,4-діону належать до біоредуктивних алкілюючих агентів. Вважають, що вони можуть алкілювати ДНК та РНК або інші біомолекули.

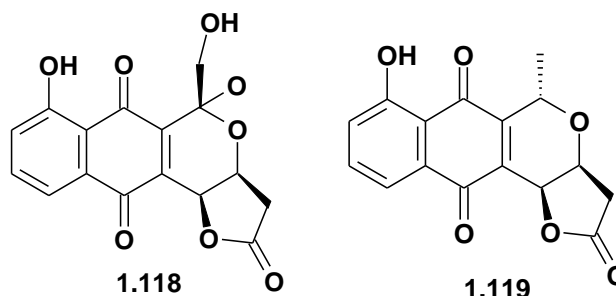
Серед природних сполук мікробного походження відомий Dypemisin A **1.115**, що володіє протираковою активністю [82].



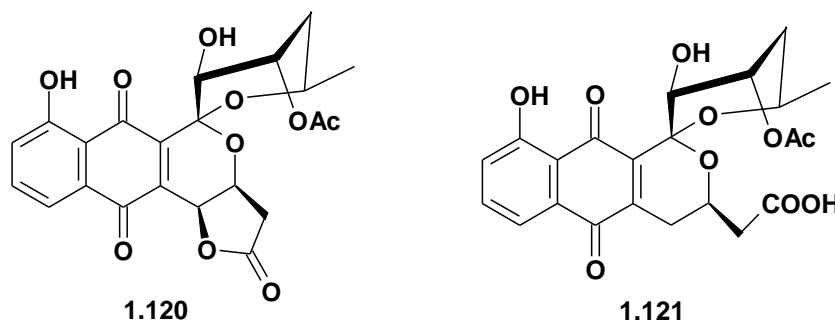
Ще один приклад біопохідних нафто[2,3-с]пірану включає ізомери хіноїдних сполук не широко розповсюджених у природі. Представниками цих сполук є вентілагон **1.116** і вентілохінон **1.117** [81].



Значний інтерес викликали одержані в 1978 році Лі та Еллісоном синтетичним шляхом калафунгін **1.118**, нанаоміцин **1.119** та їх похідні (виділені з бактерій роду *Streptomyces tanashiensis*), оскільки були вперше отримані та ідентифіковані як такі, що відзначаються значними протимікробними властивостями [81].

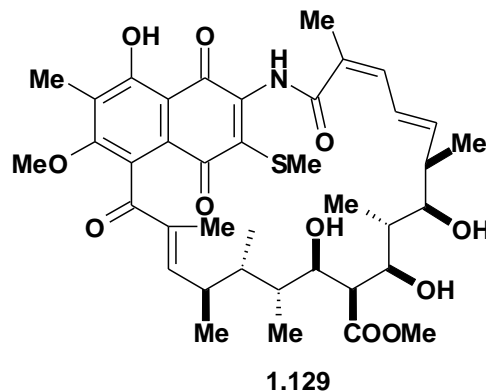
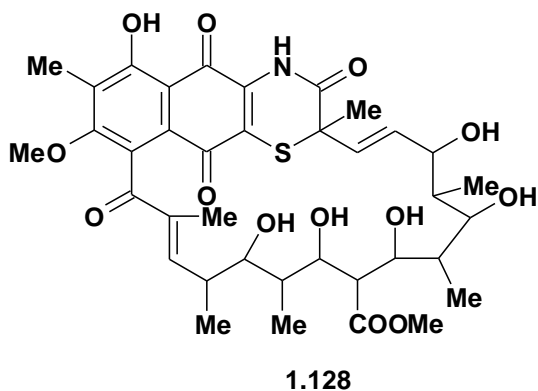


Як і калафунгін, нанаоміцин входить до групи антибіотиків похідних піранонафтохінону гризеузину А і В **1.120**, **1.121**. Вони були виділені з культури *Streptomyces griseus*. У 1983 році Йоші вперше запропонував синтетичний шлях їх одержання [81].



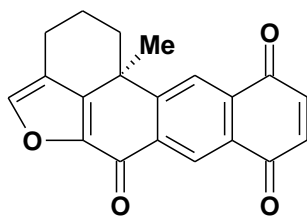
Тетрангулол **1.122** і рабеломіцин **1.123** є біологічно активними метаболітами, були виділені із культури *Streptomyces olivaceus* і належать до групи нових антибіотиків, названих ангуциклінонами [67].

цитохрому P450 відіграє важливу роль у біосинтезі естрогенів і тому може бути ефективним засобом для лікування естроген-залежних пухлин, таких як рак молочної залози, рак ендометрія і рак простати. Як і багато інших природних трициклічних тiazинів ця сполука досі не синтезована [86].

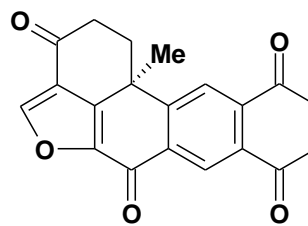


Окремої уваги заслуговують і поліциклічні тiazини. Вони являють собою структурно складні сполуки, в яких гетероцикл є складовою частиною поліциклічної системи. Багато з цих захоплюючих природних продуктів також містять в собі хінон хромофорів, а в багатьох випадках відповідні сполуки не мають тiazинового кільця, що також трапляється в природі. Звідси випливає, що тiazинове кільце додається в кінці біосинтезу, мабуть за участю цистеїну, цистеаміну чи гіпотаурину [84].

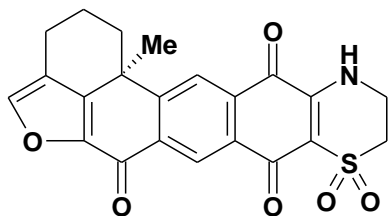
Пентациклічний полікетид фуранохінонів, галенахінону і ксестохінону були виділені у 1980 році з морської губки *Xestospongia* групою вчених зі США та Японії [87,88]. Ці сполуки були піддані дослідженням, зокрема Харада і співр. [89], які встановили абсолютну стереохімію природних сполук, відповідних похідних тiazиндіоксиду ксестохінону **1.130** і галенахінону **1.131**, адоціахінонів А і В **1.132**, **1.133** і їх окислених кетопохідних **1.134**, **1.135**, що були виділені з морської губки виду *Adocia*. Видається, що якщо дійсно ці сполуки одержуються в природі шляхом додавання цистеїну, цистеаміну чи гіпотаурину до хінону, то це приєднання є нерегіоселективним, так як трапляються регіоізмери тiazинового кільця [84].



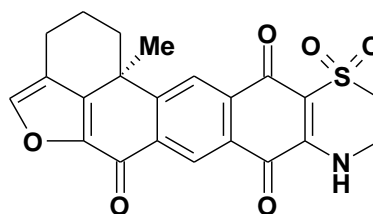
1.130



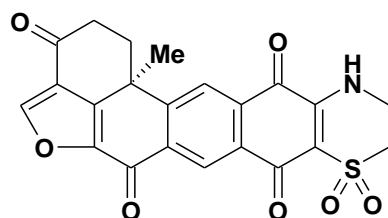
1.131



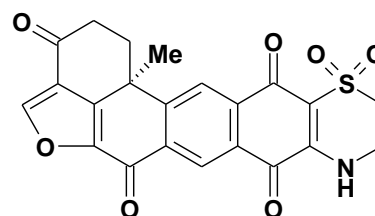
1.132



1.133



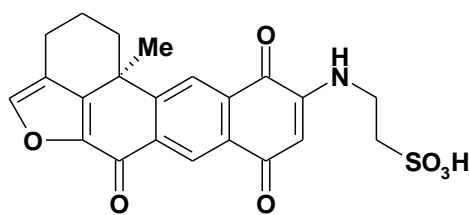
1.134



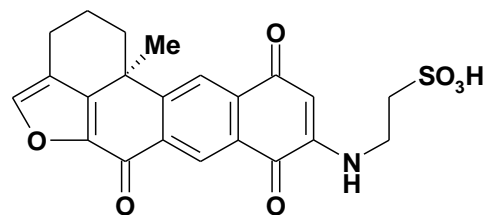
1.135

Науковим групам Шмітца і Харада вдалося перетворити ксестохінон в адоціахінони А і В реакцією з гіпотаурином, використовуючи одну групу як природний вихідний матеріал, а другу - як синтетичний матеріал відомої абсолютної конфігурації, що загалом підтверджує стереохімію адоціахінонів.

Подальші дослідження метанольного екстракту губки *Xestospongia* показали наявність ще двох похідних, секо-адоціахінонів А і В **1.136**, **1.137** [90]. Спектр біологічної активності для цих гетероциклічних природних сполук включає інгібування топоізомерази II і фосфатази [91].



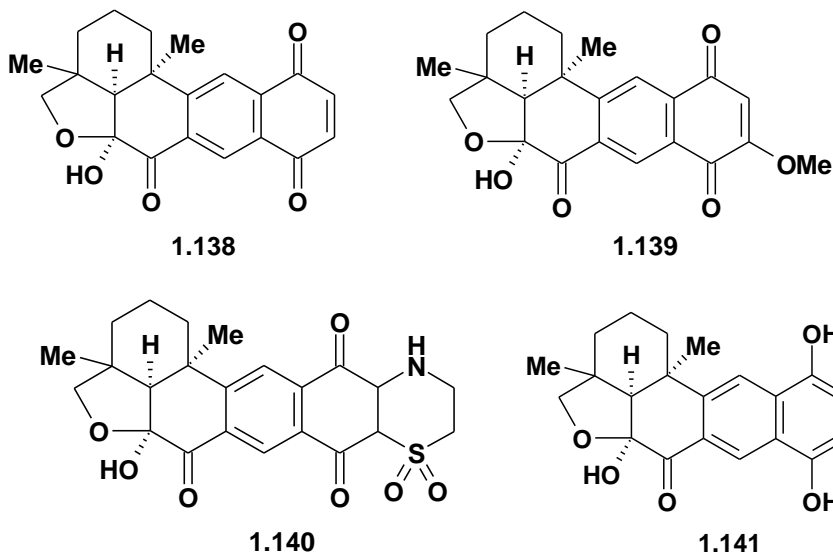
1.136



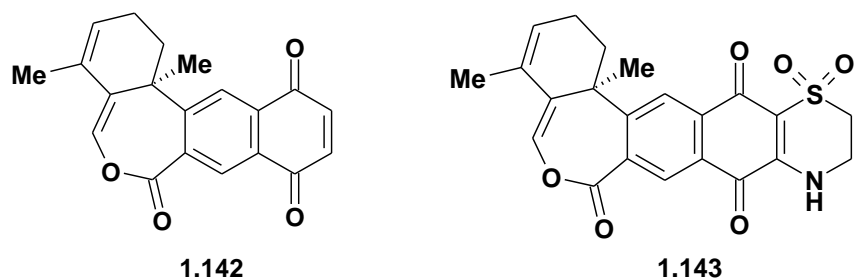
1.137

Виділені з новокаледонської глибоководної губки алізіахінони А-С **1.138**, **1.139**, **1.140** і алізіахінол **1.141** є пов'язаними з вищезазначеними сполуками, але

показують унікальну модель заміщення в кільці фурану [92]. Всі чотири сполуки відображають високу активність щодо двох ферментативних цілей в *Plasmodium falciparum*, в результаті чого є потенційно важливими в боротьбі з малярією [84].



Альві і співр. виділили з губки виду *Xestospongia* ксестохіноліди А і В **1.142**, **1.143** [93]. Ці сполуки пов'язані з ксестохіноном і адоціахінонами А і В, проте в них присутній семичленний лактон, зв'язаний з метилзаміщеним циклогексаном, замість циклогексан-фуран-циклогексанон трициклічної системи. Ксестохінолід А проявив помірне інгібування протеїнтирозинкінази, сімейства ферментів, що бере участь в регуляції клітинного росту і сигналізації, яка пов'язана з раком і псоріазом. Тіазиновий аналог, ксестохінолід В не показав активності з використанням того ж методу [84].

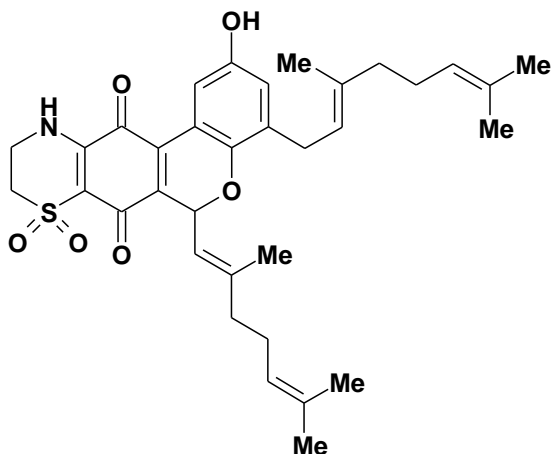


Ще однією категорією перспективних похідних нафтохінону є тіаплідіахінони. Тіаплідіахінони А і В **1.144**, **1.145** були виділені з середземноморської асцидії *Aplidium conicum*. Ці сполуки містять тетрациклічні

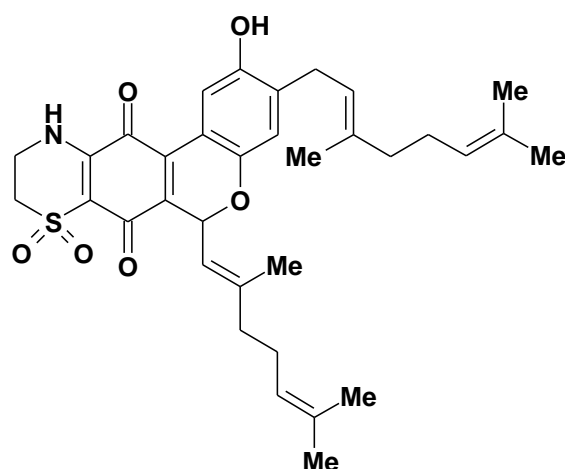
структури, які включають поєднання 1,1-діоксо-1,4-тіазинхінону і двох бічних ланцюгів, хоча центральна трициклічна хінонхроменольна система була раніше визначена як дві природні сполуки – мікрофілахінон і текомахінон [94].

Обидві сполуки показали хорошу цитотоксичну дію проти лейкемії на рівні з доксорубіцином. Така протипухлинна дія пояснюється хінонфункціональністю, так як хінони проходять окисно-відновні процеси через утворення гідрохінону, що відтворює неактивні форми кисню як супероксиду [84].

Такі сполуки ще не синтезовані, що створює можливість до пошуку методів їх одержання [84].

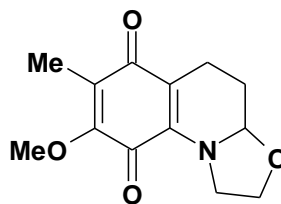


1.144



1.145

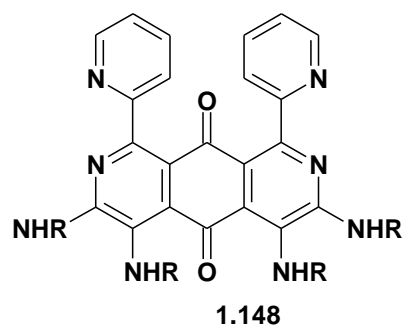
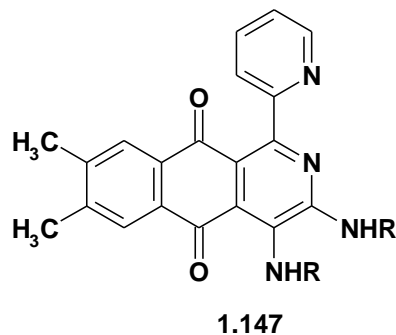
Ще одна сполука, похідна бензохінону, а саме оксазолохінолінхінон **1.146** показала потипухлинну активність проти раку товстої кишки [95].



1.146

Природовмісні хінони, зокрема, азаантрахінони **1.147**, **1.148** беруть участь в багатьох біохімічних процесах внаслідок їх окисно-відновних процесів і відіграють важливу роль при перенесенні електронів, а також окисного фосфорилування. Окрім того, їх біологічна активність включає в себе інгібування

ферментів, а також хіміотерапевтичне значення як антибактеріальних, протигрибкових та цитостатичних агентів [95].



* * *

Таким чином, ґрунтуючись на аналізі літературних джерел, можна констатувати високий потенціал похідних хінонів як з хімічної, так і з фармацевтичної точок зору.

Реакційна здатність хінонів дозволяє, залежно від умов реакції, селективно і спрямовано синтезувати нові ароматичні та гетероциклічні похідні, що цікаво з позиції комбінаторної хімії. У свою чергу, з погляду фармації, реакційна здатність цих сполук дозволяє поєднувати в собі декілька біологічно активних фрагментів, що створює передумови для отримання нових лікарських препаратів широкого спектру дії.

Синтетичний потенціал хінонів та широкий спектр фізіологічної активності його похідних яскраво свідчить про доцільність проведення досліджень у даному напрямку.

РОЗДІЛ 2

СИНТЕЗ ПОЛІЦИКЛІЧНИХ ПОХІДНИХ 5-R-1,4-НАФТОХІНОНУ

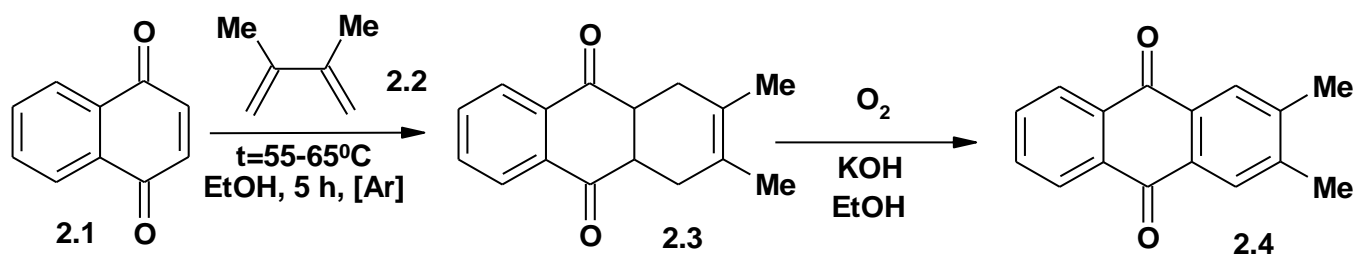
Азотовмісні гетероциклічні хінони відомі як сполуки із антибактеріальною [45-49,93-95], протипухлинною [52,53], антитромботичною [105] та іншими видами активності. Залежність між структурою та властивостями гетероциклічних хінонів строго виявляється у взаємозв'язку між кількістю та положенням атомів азоту та їх цитотоксичною активністю [190]. Отже, для розширення комбінаторної бібліотеки гетероциклічних сполук перспективним видається синтез гетероциклічних субстратів шляхом введення біологічно активних фрагментів. Для реалізації поставленого завдання нами синтезовано ряди полікарбо- та полігетероциклічних хінонів на базі реакцій Дільса-Альдера.

2.1. Реакції [4+2]-циклоприєднання Дільса-Альдера до похідних 5-R-1,4-нафтохінону. Синтез карбоциклічних похідних 5-R-1,4-нафтохінону.

Похідні 1,4-хінонів належать до ефективних дієнофілів в реакції Дільса-Альдера. Оскільки подвійний зв'язок між C²-C³ атомами Карбону є електронодефіцитним, то вони виступають реакційноздатними дієнофілами, що дозволяє проводити реакції [4+2]-циклоприєднання.

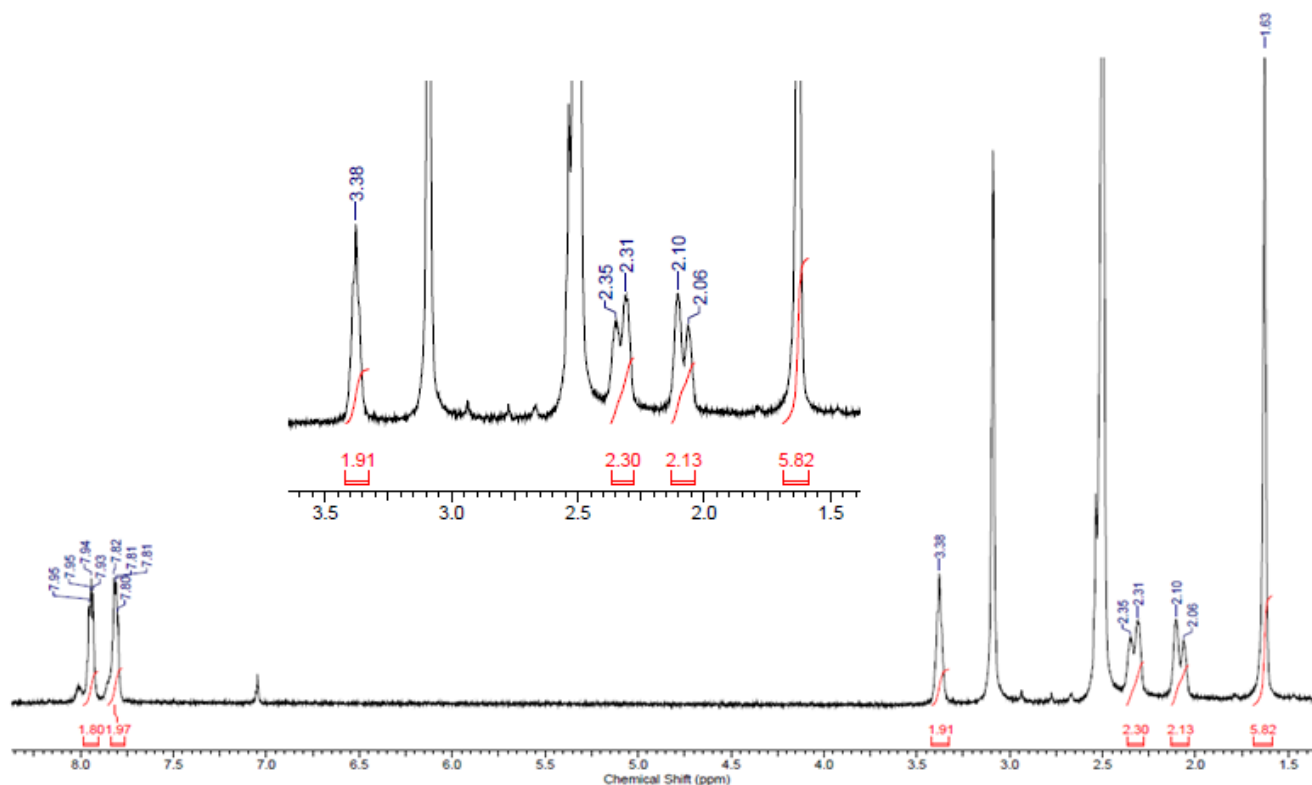
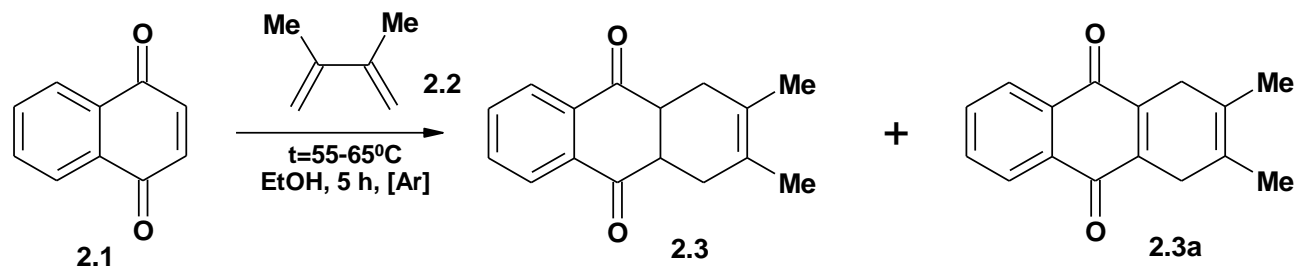
В літературі описана реакція 1,4-нафтохінону з 2,3-диметилбутадієном. Її проводять постадійно з утворенням насиченої трициклічної системи **2.3**, окиснення якої дає антрахінон **2.4**. [139-140].

Схема 2.1



При спробі відтворити наведену раніше методику [139-140] нами було встановлено ряд особливостей, які не були виявлені авторами у своїй роботі. При проведенні реакції 1,4-нафтохінону з 2,3-диметилбутадієном окрім продукту циклоприєднання **2.3** нам вдалося зафіксувати та виділити ще один продукт у мінорних кількостях - 2,3-диметил-1,4-дигідроантрахінон **2.3a**.

Схема 2.2

Рис.2.1. Спектр ПМР, DMSO-d_6 сполуки **2.3**

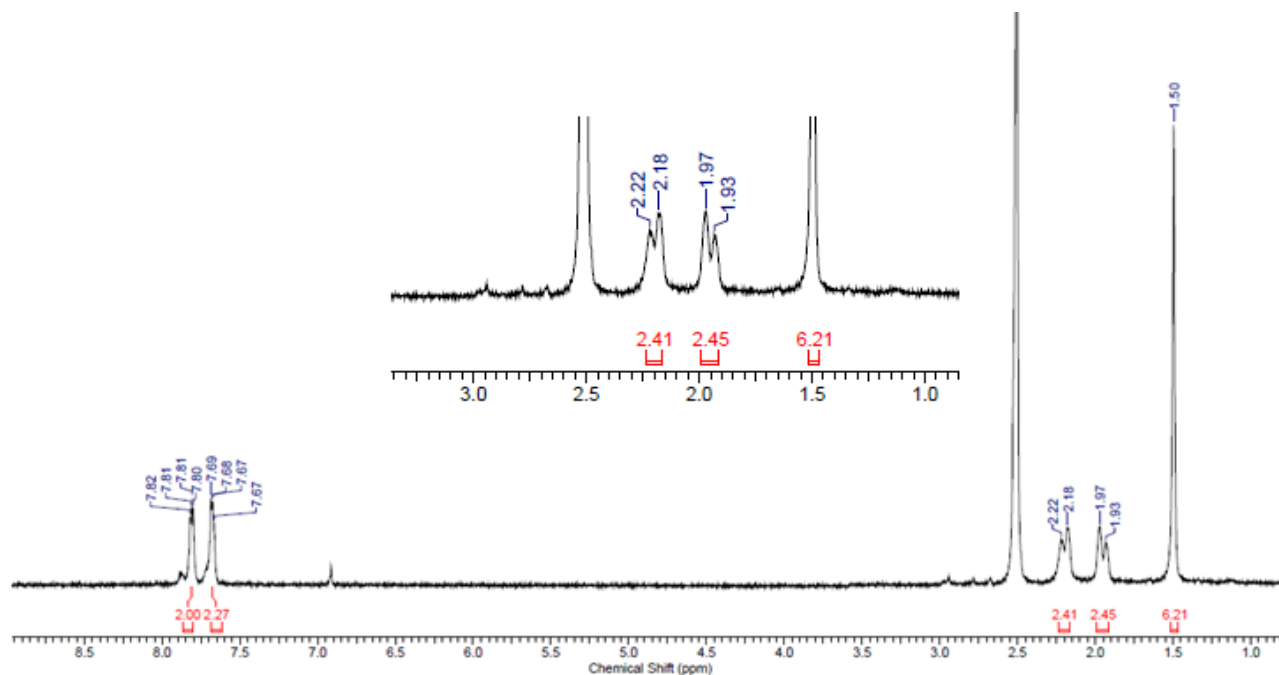


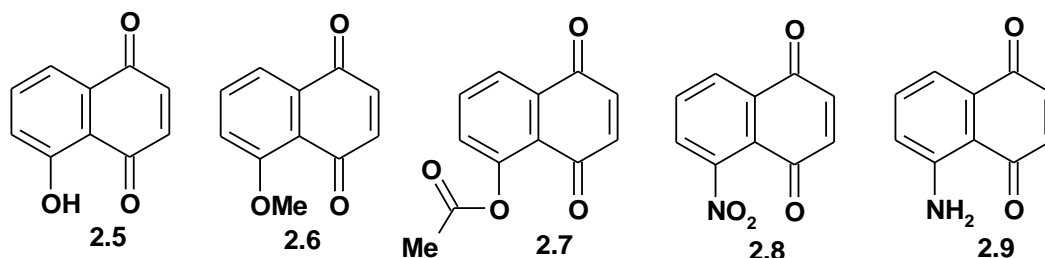
Рис.2.2. Спектр ПМР, DMSO-d₆ сполуки **2.3a**

Так, при дослідженні структури продуктів було встановлено, що другим продуктом реакції є нафтохіноїдна система з новим ендоциклічним подвійним зв'язком, який може утворюватися за рахунок елімінування 2-ох атомів Гідрогену та є можливим внаслідок окиснення надлишковою кількістю 1,4-нафтохінону. Порівняння спектрів сполук **2.3** та **2.3a** засвідчує, що на спектрі продукту **2.3a** відсутні сигнали протонів у положеннях 4a та 9a, які прописуються уширеним синглетом при 3.38 м.ч.

У літературі недостатньо ґрунтовно описано реакції циклоприєднання 5-заміщених 1,4-нафтохінонів [98-102]. При використанні дієнів з різними замісниками, а також гетеродієнів, реакція Дільса-Альдера буде проходити із утворенням двох регіоізомерів в певному відсотковому співвідношенні. З точки зору пошуку біологічно активних сполук перспективним видається розробка методології регіоспецифічних реакцій [4+2]-циклоприєднання.

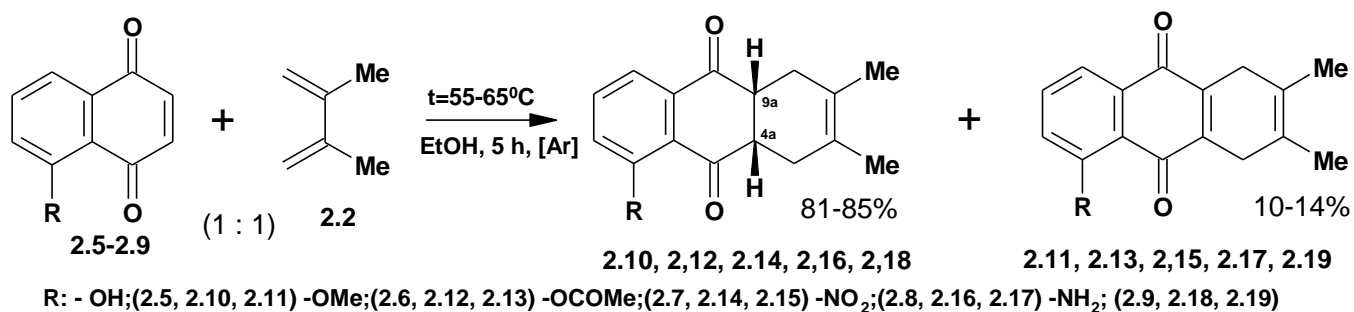
Завданням нашого дослідження було отримання трициклічних конденсованих хіноїдних систем, як вихідних будівельних блоків для подальшого конструювання на їх основі лікоподібних молекул, реакцією 5-R-заміщених

похідних 1,4-нафтохінону із 2,3-диметилбутадієном **2.2**. Синтез таких сполук здійснювався реакцією Дільса-Альдера за участю 2,3-диметилбутадієну **2.2** та наступних дієнофілів: 5-гідрокси- **2.5**, 5-метокси- **2.6**, 5-ацетокси- **2.7**, 5-нітро- **2.8**, 5-аміно- **2.9** 1,4-нафтохінони.



В результаті взаємодії еквімолярних кількостей 5-R-1,4-нафтохінонів **2.5-2.9** з 2,3-диметилбутадієном **2.2** в етанолі при температурі 55-65⁰С в атмосфері аргоному утворюється суміш продуктів [4+2]-циклоприєднання: насичені трикарбоциклічні сполуки **2.10, 2.12, 2.14, 2.16, 2.18** з виходом від 81 до 85% та сполуки **2.11, 2.13, 2.15, 2.17, 2.19** з хіноїдною системою зв'язків в боковому кільці, які були зафіксовані в мінорних кількостях (10-14%). Трициклічні продукти [4+2]-циклоприєднання **2.10, 2.12, 2.14, 2.16, 2.18** характеризуються на спектрах ПМР сигналами здвоєних дублетів СН₂-груп в діапазоні 2,20-2,27 м.ч.

Схема 2.3



Встановлено, що під дією надлишку непрореагованого 5-R-1,4-нафтохінону трициклічні аддукти **2.10, 2.12, 2.14, 2.16, 2.18** піддаються дегідрогенуванню з утворенням мінорних кількостей сполук **2.11, 2.13, 2.15, 2.17, 2.19**. Таке перетворення підтверджується відсутністю на спектрах ПМР сигналів протонів двох СН груп та зміщенням сигналів СН₂-груп у зону слабшого поля.

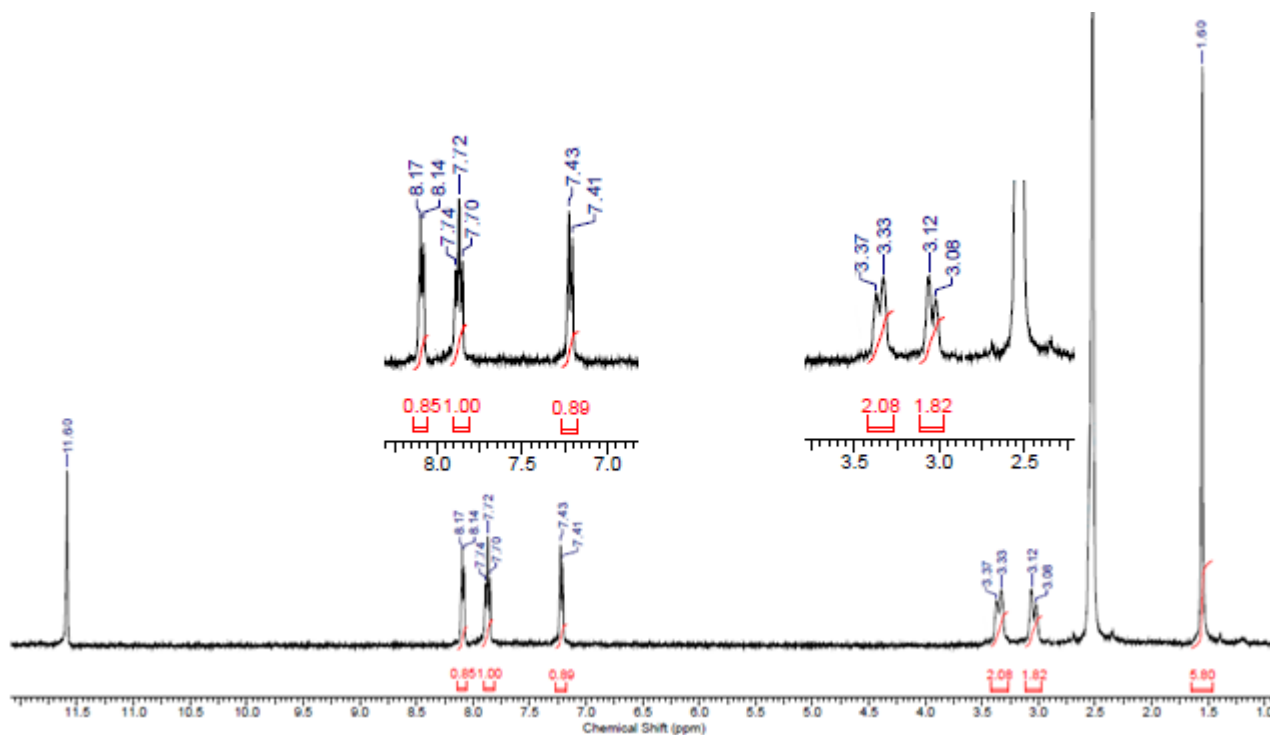
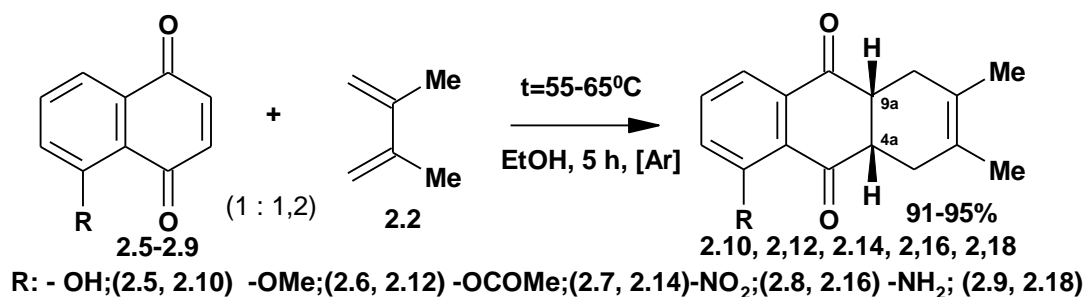


Рис.2.3. Спектр ПМР, DMSO-d₆ сполуки **2.11**

У випадку взаємодії 5-заміщених 1,4-нафтохінонів **2.5-2.9** із 2,3-диметилбутадієном **2.2** в співвідношенні 1 : 1,2 в умовах попередньої реакції спостерігалось утворення лише сполук **2.10, 2.12, 2.14, 2.16, 2.18**, із виходами 91-95%. Цей факт можна пояснити надлишком 2,3-диметилбутадієну, який виводив із сфери реакції нафтохінон і спрямовував реакцію в бік утворення продуктів **2.10, 2.12, 2.14, 2.16, 2.18**, що, в свою чергу, унеможлиблювало *in situ* внутрішньо-молекулярне дегідрогенування двох атомів водню в положеннях 4a та 9a.

Схема 2.4



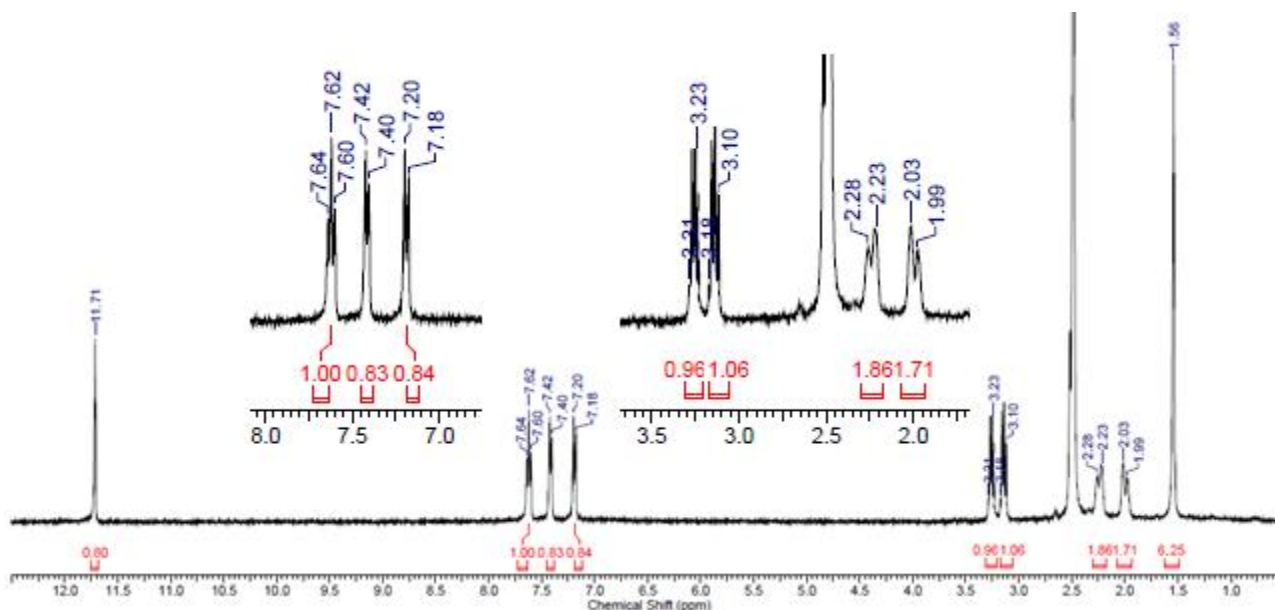
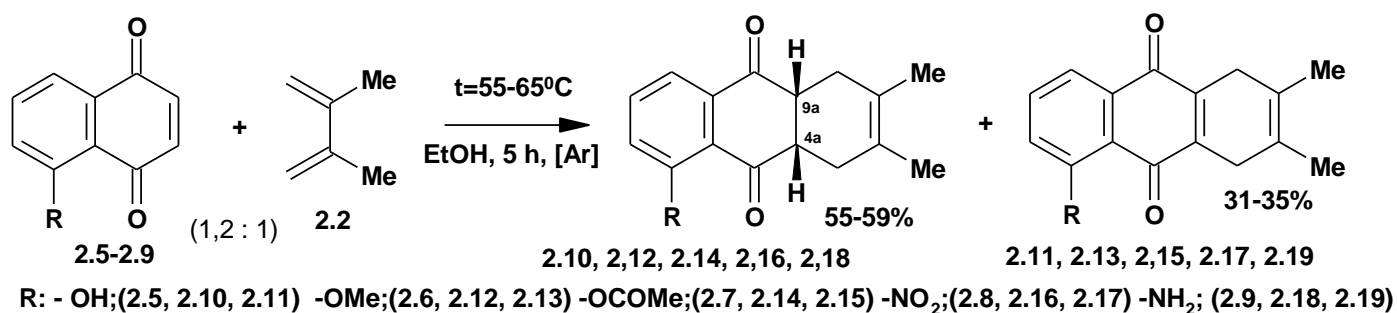


Рис.2.4. Спектр ПМР, DMSO-d₆ сполуки **2.10**

Взаємодію 5-R-1,4-нафтохінонів **2.5-2.9** з 2,3-диметилбутадієном, при співвідношенні 1,2 : 1,0 здійснювали в етанолі під аргоном в температурному діапазоні 55-60⁰С протягом 5 годин. В результаті реакції було виділено два продукти, переважаючими серед яких були сполуки **2.10, 2.12, 2.14, 2.16, 2.18** із виходами 55-59% та сполуки **2.11, 2.13, 2.15, 2.17, 2.19** з виходами 31-35%.

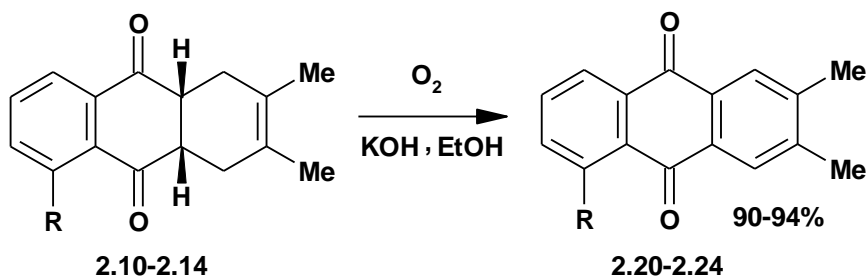
Схема 2.5



ІЧ- та ПМР-спектральні характеристики синтезованих сполук **2.10-2.19** наведені у Додатку Б1.

З метою одержання похідних антрахінону насичені трициклічні сполуки, отримані в попередніх стадіях, піддавали окисненню. Встановлено, що максимальні виходи спостерігались при окисненні ряду сполук **2.10-2.14**, отриманих у реакції з надлишком 2,3-диметилбутадієну.

Схема 2.6



Окисненням сполук **2.10-2.14** в етанольному розчині КОН киснем повітря протягом 24 год оримали антрахінони **2.20-2.24** у вигляді кристалів жовтого відтінку з виходами 91-94%.

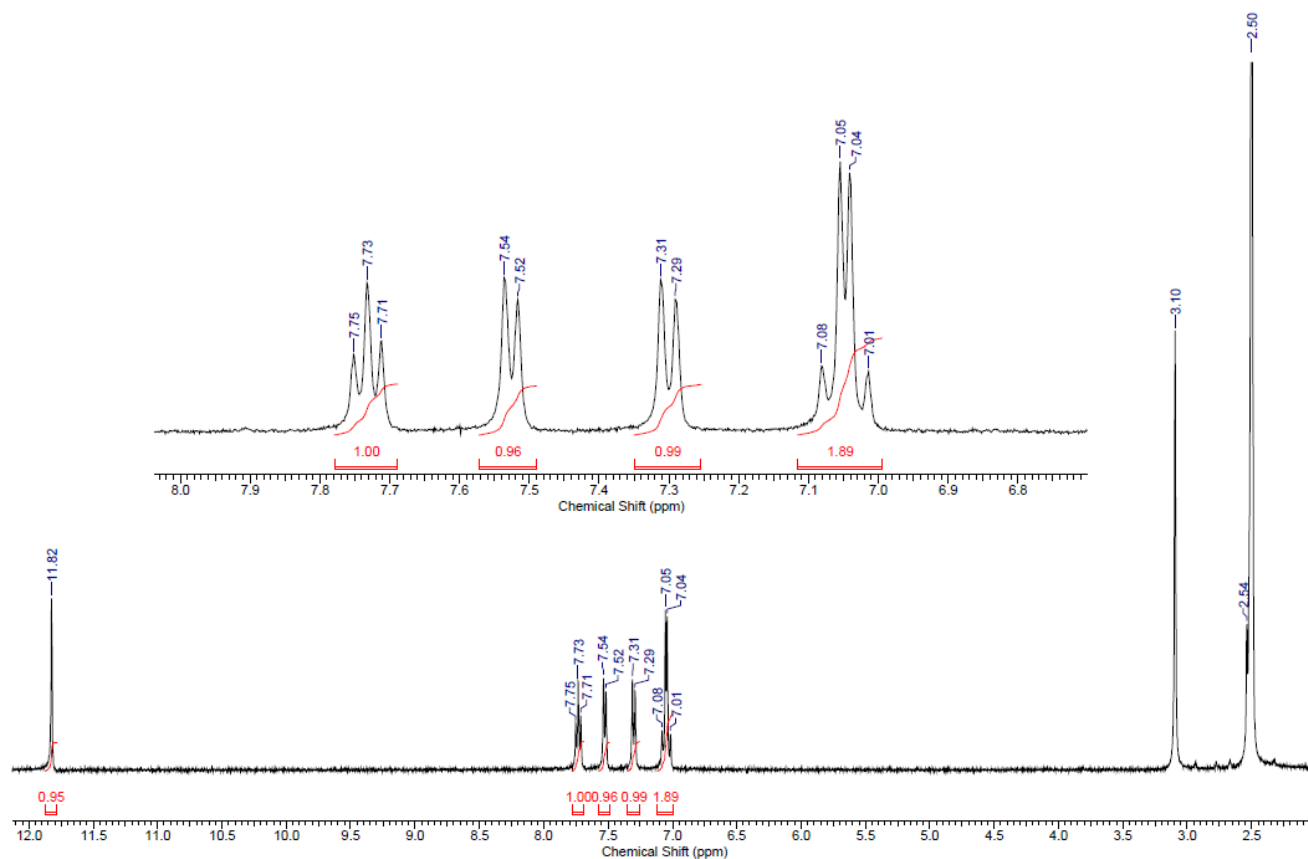


Рис.2.5. Спектр ПМР, DMSO-d₆ сполуки **2.20**

На спектрі ПМР сполуки **2.20** присутні характерні сигнали п'яти протонів ароматичної системи, що виражаються двома дублетами при 7.53 м.ч. та 7.30 м.ч., триплетом при 7.73 м.ч. відповідно та складним дублетом дублетів, що має дахоподібну форму при 7.08-7.02 м.ч. Сигнали шістьох протонів двох метильних

фрагментів відображені у зоні сильного поля синглетом при 2.54 м.ч., що наклався на сигнал розчинника. Сигнал у слабкопольній частині спектру при 11.82 м.ч. відповідає протону гідроксильної групи.

ІЧ- та ПМР-спектральні характеристики синтезованих сполук **2.20-2.24** наведені у Додатку Б2.

2.1.1. Розрахунок індексів реакційної здатності Фукуї.

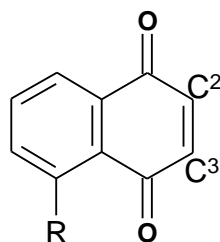
Теоретичною мірою хімічної реакційної здатності молекул є індекси хімічної реакційної здатності, які вираховують за допомогою методу МО, що є найбільш простим квантово-хімічним підходом, що застосовується до хімічних реакцій. Індеси хімічної реакційної здатності, обчислені з МО молекул ізольованих реагентів, далі корелюються з реакційними шляхами в припущенні неперетинання кривих потенційної енергії для будь-яких двох різних типів взаємодії, граничні молекулярні орбіталі енергії яких значною мірою визначають реакційні властивості молекул і радикалів. ВЗМО характеризує взаємодію молекули з електроноакцепторами, а НВМО – з електронодонорами. Позитивна енергія НВМО зумовлює нуклеофільні властивості молекули, негативна – електрофільні.

При використанні зарядів на атомах для вивчення реакцій, які перебігають в одну стадію або у яких перша стадія визначає напрямок і вихід кінцевих продуктів, достатньо розрахувати електронну структуру вихідних реагентів і провести кореляцію між обчисленими зарядами на атомах і напрямком реакції. Зокрема, так зазвичай пояснюють вплив замісників на напрямок реакцій нуклеофільного і електрофільного заміщення ароматичних сполук. Однак для більшості реакцій подібні кореляції провести не вдається. Іноді можна знайти кореляцію між електронною будовою інтермедіату, який утворюється на одній з елементарних стадій, і виходами кінцевих продуктів реакції. В цьому випадку квантово-хімічні розрахунки доводиться проводити для різних метастабільних

проміжних продуктів і відбирати з них інтермедіати, електронна структура яких дозволяє пояснити експериментально спостережуваний напрямок реакції.

Для того, щоб передбачити та пояснити регіоселективність реакції Дільса-Альдера нами було обрано спосіб розрахунку атомних індексів Фукуї. Обрані для досліджень дієнофіли були розраховані на пакеті B3LYP/6-31G(d,p) рівня теорії в PBF моделі розчинника (етанол) з використанням програмного забезпечення Jaguar.

Локальні індекси Фукуї корисні в пошуку відмінностей в реакційній здатності деяких атомів в рядах молекул, що і дало можливість передбачити регіоселективність реакції Дільса-Альдера у нашому випадку. Розраховані індекси реагуючих атомів дієнофілів наведені в таблиці.



Таблиця 2.1

Розраховані атомні індекси Фукуї атомів дієнофілів

Замісники у молекулі хінону	5-OAc 2.7		5-NH ₂ 2.9		5-NO ₂ 2.8		5-OH 2.5		5-OCH ₃ 2.6	
	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	0,00	0,01	0,02	0,03	0,00	0,00	0,03	0,01
f _{NN} НВМО	0,11	0,11	0,12	0,10	0,10	0,11	0,11	0,11	0,12	0,11

На закінчення цього підрозділу зазначимо ще одну дуже важливу обставину. При пошуку кореляцій між індексами реакційної здатності і виходами продуктів реакції необхідно оперувати досить великим матеріалом для порівняння. Якщо є

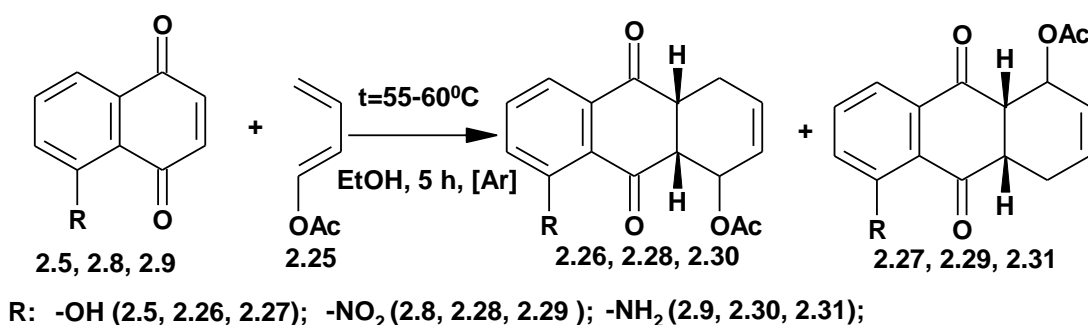
дані лише для 5-7 споріднених сполук, то статистична ймовірність зробити помилковий висновок є дуже великою. Крім того, при пошуку кореляцій між результатами квантово-хімічних розрахунків для газофазних моделей і даними експерименту, отриманими в розчині, необхідно пам'ятати, що розчинник дуже сильно змінює електронну структуру іонів, при цьому найбільш значно змінюються енергії молекулярних орбіталей.

2.1.2. Синтез трикарбоциклічних сполук взаємодією 5 заміщених 1,4-нафтохінонів з 1-ацетокси-1,3-бутадієном

Для розширення ряду сполук, синтезованих реакцією циклоприсоединення між 5 заміщеними 1,4-нафтохінонами та симетричним 2,3-диметилбутадієном, в подальших перетвореннях було використано 1-ацетокси-1,3-бутадієн.

Взаємодію сполук **2.5**, **2.8**, **2.9** з дієном **2.25** проводили в етанолі при 55-60°C протягом 5 год. Аналіз продуктів реакційної суміші показав, що взаємодія проходила регіоселективно. В результаті кожної реакції було виділено по два регіоізомери з переважанням сполук **2.26**, **2.28**, **2.30** з виходами 55%, 61%, 54% та сполуками **2.27**, **2.29**, **2.31** в меншій кількості - 25%, 19%, 25% відповідно. Такий перебіг реакції пояснюється електроноакцепторним впливом замісників у 5 положенні 1,4-нафтохінонів та відповідним орієнтуванням несиметричного дієну - 1-ацетокси-1,3-бутадієну.

Схема 2.7



В спектрі ¹H ЯМР **2.26** присутній характерний синглет протонів метильної

групи ацетильного фрагмента при 2.17 м.ч. Два протони реагуючого хіноїдного фрагмента відображені мультиплетами при 3.95-3.86м.ч. та 3.44-3.42 м.ч., відповідно, що свідчить про перебіг реакції та утворення продукту, оскільки пояснюється зміною КССВ та значенням сигналів. Сигнали протонів групи CH_2 прописуються двома ушириними дублетами при 2.70 м.ч. та 2.55м.ч. відповідно. В області слабого поля спостерігаються лише сигнали ароматичних протонів. У спектрі регіоізомера **2.27** наявна змінена картина сигналів, що корелюється з модельованими даними за програмою ACD/Labs. Так, у спектрі присутній характерний синглет протонів метильної групи ацетильного фрагмента при 2.17 м.ч. Два протони реагуючого ребра хіноїдного фрагмента відображені мультиплетами при 3.45-3.35м.ч. та 3.16-3.19м.ч. відповідно. Сигнали протонів групи CH_2 прописуються двома ушириними дублетами при 2.87м.ч. та 2.62 м.ч. відповідно.

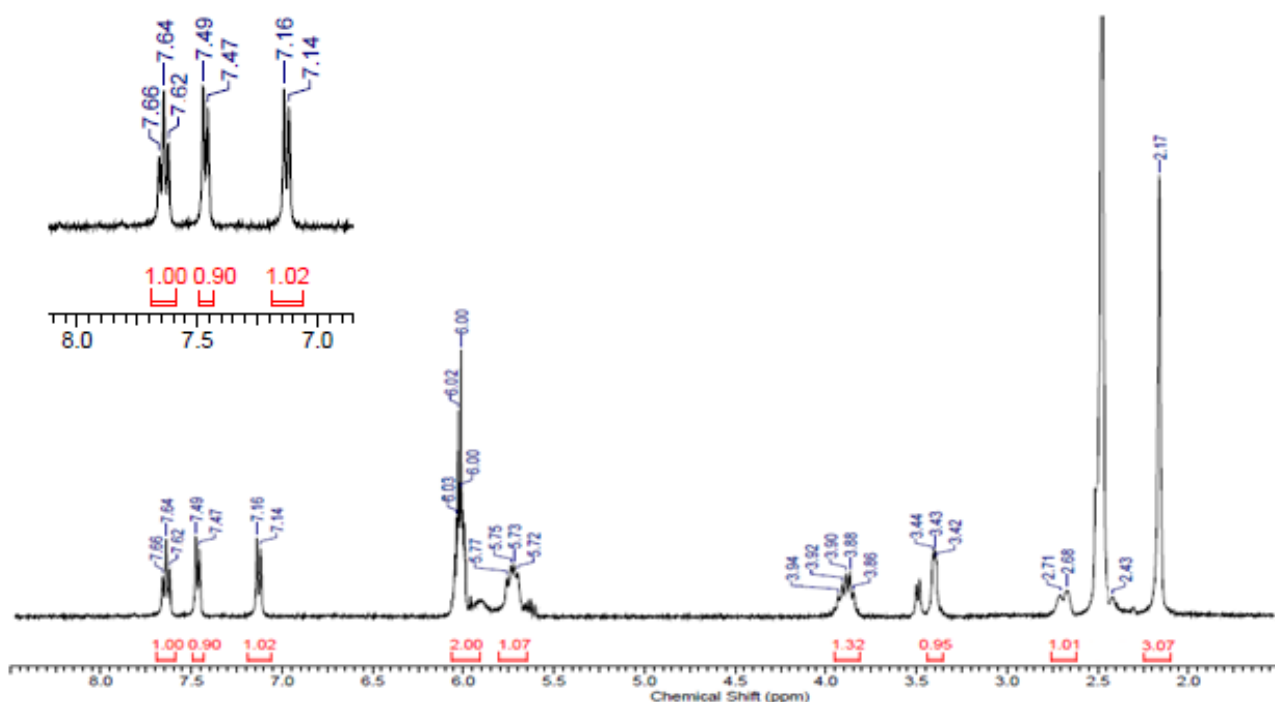


Рис.2.6. Спектр ПМР, DMSO-d_6 сполуки **2.26**

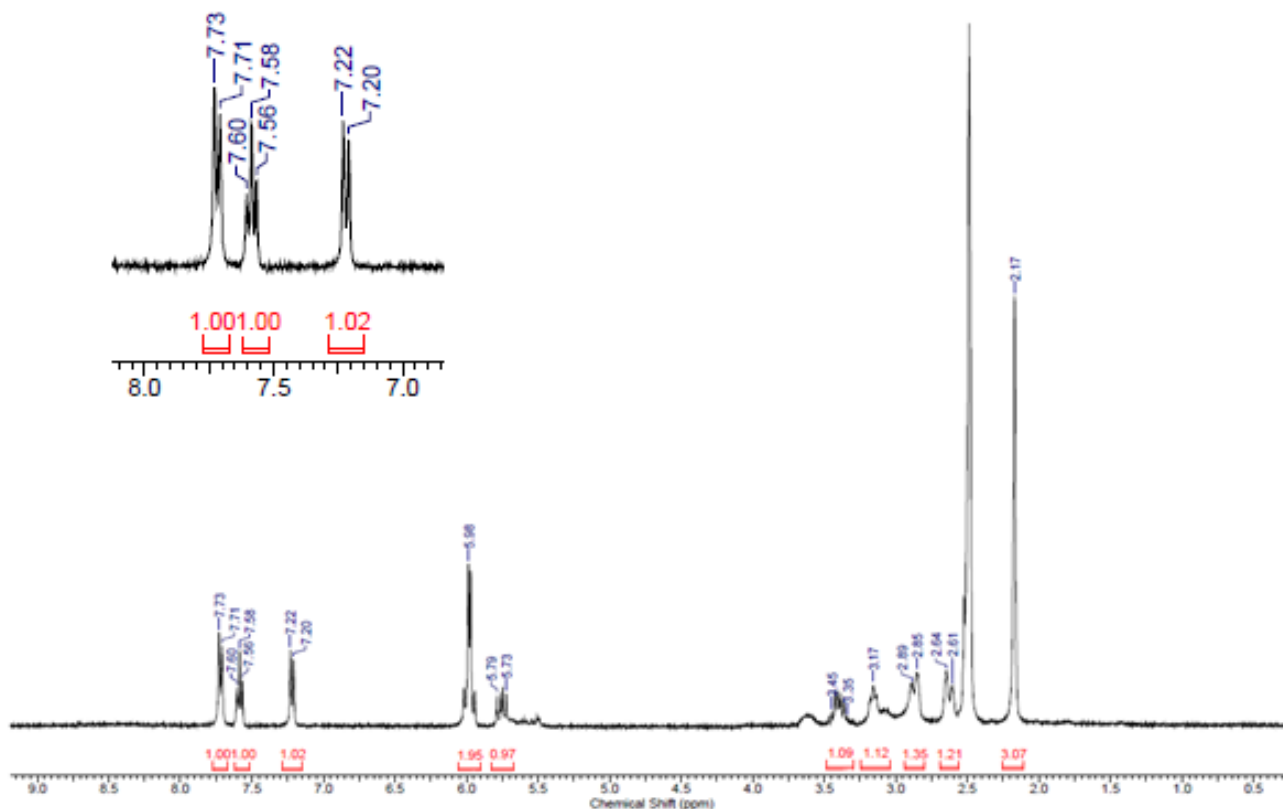


Рис.2.7. Спектр ПМР, DMSO-d₆ сполуки **2.27**

Оскільки С² та С³ атоми у молекулі хінону проявляють електрофільні властивості, тому ми були зацікавлені в порівнянні та аналізі значень НВМО f_{NN} , високі позитивні значення яких свідчать про більші електрофільні властивості реакційних атомів С² або С³ у порівнянні для досліджуваного ряду сполук. На основі отриманих даних можна зробити припущення, що більш електрофільні центри молекули 5-*R*-1,4-нафтохінону повинні вступати в реакцію з нуклеофільним центром 1-ацетокси-1,3-бутадієну **2.25**.

При аналізі продуктів реакції 5-нітро-1,4-нафтохінону **2.8** було встановлено, що взаємодія проходить з утворенням двох продуктів **2.28** та **2.29**. При порівнянні значень НВМО f_{NN} сполуки **2.8** встановлено, що $(\text{НВМО } f_{\text{NN}}_{\text{C}^2} 0,11) > (\text{НВМО } f_{\text{NN}}_{\text{C}^3} 0,10)$ (див. Табл. 2.3). Аналіз взаємодії сполуки **2.5** показав, що реакція проходить з утворенням двох продуктів **2.26** та **2.27** з однаковим елементним складом та незначними відмінностями у спектрах ¹Н-ЯМР (Рис.2.6, 2.7), що дозволило припустити утворення регіоізомерів. При порівнянні значень НВМО f_{NN} сполуки **2.5**

встановлено, що $(\text{НВМО } f_{\text{NN}_C^3 0,11}) = (\text{НВМО } f_{\text{NN}_C^2 0,11})$ (див.Табл. 2.1). Така картина свідчить про еквівалентні електрофільні властивості C^2 та C^3 реакційних атомів. Аналіз продуктів реакції 5-аміно-1,4-нафтохінону **2.9** показав, що взаємодія проходить з утворенням двох продуктів **2.30** та **2.31**. При порівнянні значень НВМО f_{NN} сполуки **2.8** встановлено, що $(\text{НВМО } f_{\text{NN}_C^3 0,12}) > (\text{НВМО } f_{\text{NN}_C^2 0,10})$ (Див. Табл. 2.1). При аналізі продуктів реакції було встановлено, що вона протікає з утворенням двох регіоізомерів, які були виділені з переважаючою кількістю продукту циклоприєднання нуклеофільним фрагментом молекули дієну по C^2 атома вуглецю. Так, виходи продуктів **2.26**, **2.28**, **2.30** ($\Phi 1$) знаходились в межах 55-61 %, а продуктів **2.27**, **2.29**, **2.30** ($\Phi 2$) в межах 19-25 %. Таку спрямованість циклоприєднання та виходи одержаних продуктів можна пояснити електроноакцепторним впливом нітрогрупи, а у випадку аміно- та гідроксигруп, перерозподілом електронної густини за рахунок утворення водневого зв'язку. Таку координацію у випадках аміно- та гідроксигруп можна пояснити утворенням резонансних форм.

Схема 2.8

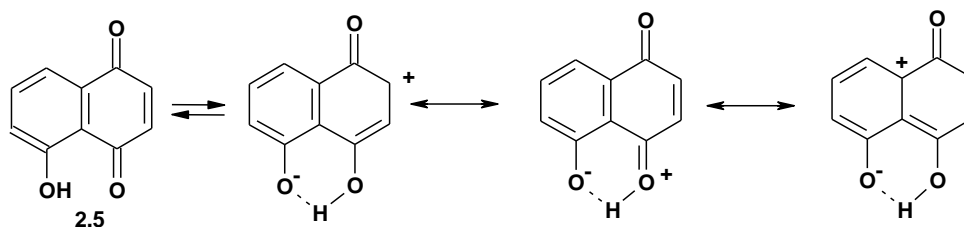
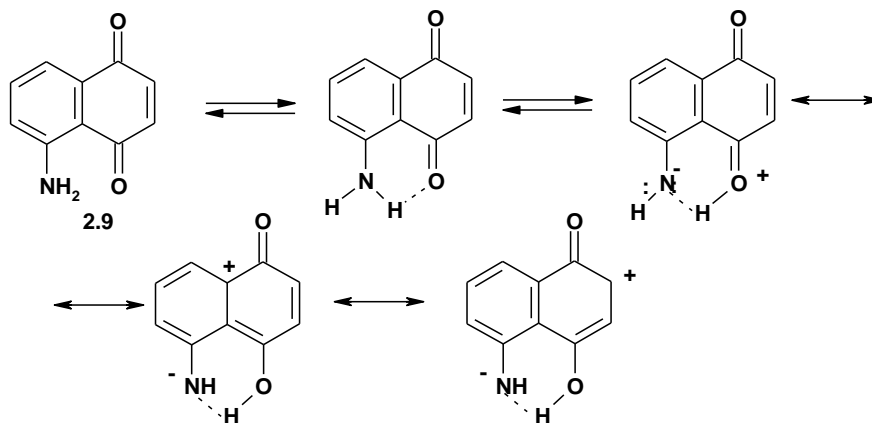


Схема 2.9

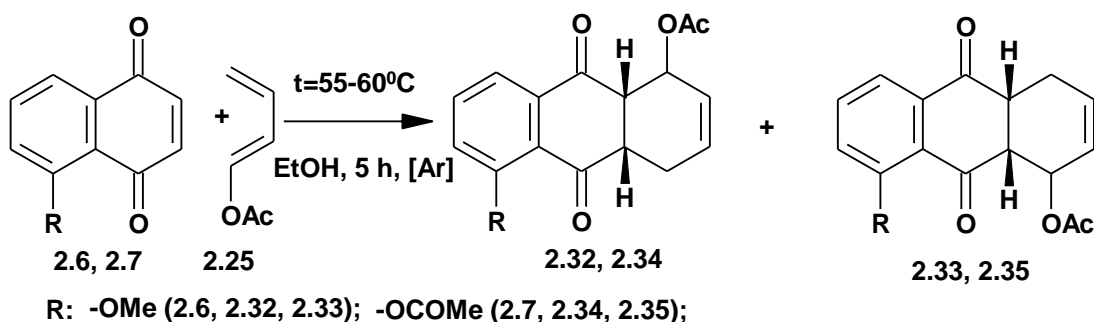


Аналіз резонансних форм пояснює утворення регіоізомерів, так як

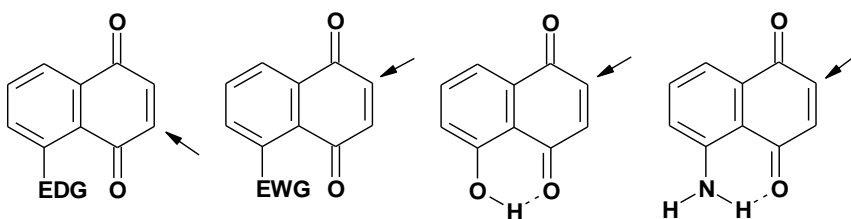
відбувається руйнування хіноїдної системи зв'язків з утворенням псевдоароматичної системи, а реакційний центр визначається правилом введення замісників в ароматичне ядро з наявними замісниками I роду.

При наявності в 5 положенні 1,4-нафтохінону електродонорних – метокси- та ацетоксигруп, реакція Дільса-Альдера проходить з утворенням регіоізомерів у протилежному співвідношенні. Так, взаємодію нафтохінонів **2.6**, **2.7** з бутадієном **2.25** було проведено в етанолі в температурному режимі 55-60°C протягом 5 год. Аналіз продуктів реакційної суміші показав утворення сполук **2.32** і **2.34** з виходами 65% та 55%, а сполук **2.33**, **2.35** з 25% та 37%.

Схема 2.10



При порівнянні значень НВМО f_{NN} сполуки **2.6** встановлено, що (НВМО $f_{NN_C^3}$ 0,12) > (НВМО $f_{NN_C^2}$ 0,11) (див. Табл. 2.1). Така картина свідчить про більші електрофільні властивості C^3 реакційного атома. Наступна картина прослідковується для сполуки **2.7** (НВМО $f_{NN_C^3}$ 0,11) > (НВМО $f_{NN_C^2}$ 0,11) (див. Табл. 2.1), що свідчить про еквівалентні електрофільні властивості C^2 та C^3 реакційних атомів. При аналізі продуктів реакції було встановлено, що вона протікає з утворенням двох регіоізомерів, практично у рівних кількостях. Так вихід продукту **2.34** (Ф1) (55%), а продукту **2.35** (Ф2) (37 %).



Особливість регіоселективного перебігу взаємодії у описаних вище реакціях залежить від

природи замісника та корелюється з літературними даними [144].

Експериментальні дані загалом корелюються з результатами, отриманими розрахунковим методом. Це дає нам право припустити, що використання значень індексів Фукуї для оцінки можливих продуктів реакції у подальших експериментах, є оправданим. ІЧ- та ПМР-спектральні характеристики синтезованих сполук **2.26-2.35** наведені у Додатку БЗ.

Складним завданням виявилось надійне встановлення структури виділених продуктів (Рис.2.6, 2.7). З метою віднесення одержаних сполук відповідним структурам по отриманих ^1H -ЯМР спектрах був проведений їх DFT розрахунок для обох можливих форм утворених продуктів за допомогою програмного пакета GAUSSIAN 09 використовуючи метод GIAO B3LYP/6-311+G(2d,p)//6-31G(d,p) у моделі розчинника PCM (DMSO).

Основними відмінностями між розрахованими ЯМР спектрами CA_C^2 та CA_C^3 форм є зміна зсувів сигналів протонів H^6 , H^7 , H^8 ароматичного ядра хіноїдного фрагмента, що пояснюється впливом атомів з різною нуклеофільністю, які з'єднані з карбоном у C^2 чи C^3 положенні. Порівняння значень розрахованих та експериментальних спектральних даних ^1H -ЯМР для **2.26**, **2.27** наведені в таблиці.

Таблиця 2.2

Розраховані та експериментальні спектральні дані ^1H -ЯМР продуктів **2.26**, **2.27**

Номер протона	Хімічний зсув, м.ч.			
	GIAO ^1H -ЯМР		^1H -ЯМР в DMSO-d6	
	CA_C^2	CA_C^3	Форма 1	Форма 2
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)

Взаємне розташування на спектрі сигналів протонів H^6 та H^8 по відношенню

до сигналу протона H⁷, що прописується триплетом, дозволяє віднести одержані спектри виділених сполук Ф1 та Ф2 до розрахованих структур можливих утворених продуктів циклоприєднання нуклеофільним центром дієну по C² (CA_C²) або C³ (CA_C³) атома карбону. Для оцінки результатів нами було обрано величину зміни зсувів сигналів протонів бензоїльного фрагмента $\Delta\delta$, м.ч. і було проведено порівняння значень, отриманих аналізом розрахованих та експериментальних спектрів ¹H-ЯМР продуктів **2.26**, **2.27**.

Таблиця 2.3

Порівняння значень $\Delta\delta$, м.ч., GIAO обчислена / знайдена
для продуктів **2.26**, **2.27**

Номер протона	$\Delta\delta$, м.ч.,			
	GIAO обчислена / знайдена зі спектру			
	Форма 1		Форма 2	
	CA_C ²	CA_C ³	CA_C ²	CA_C ³
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

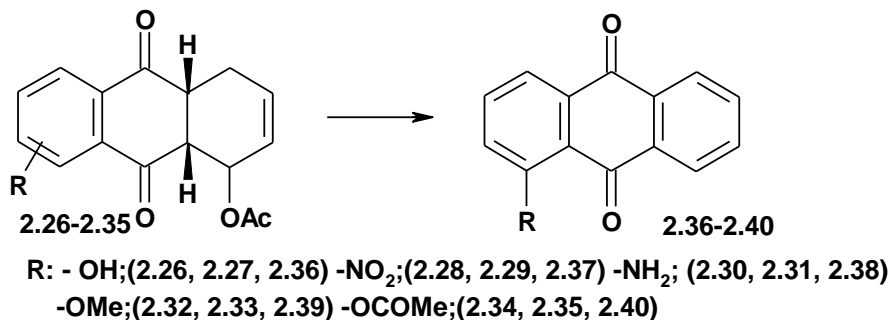
Так, характер взаємного розташування сигналів протонів ароматичного ядра хіноїдного фрагмента для **2.26** (Ф1) відповідає розрахованому регіоізомеру CA_C² та прописується на спектрі комбінацією сигналів t, H⁷; d, H⁸; d, H⁶. У свою чергу для сполуки **2.27** (Ф2) розташування сигналів на спектрі d, H⁸; t, H⁷; d, H⁶ відповідає розрахованому регіоізомеру CA_C³.

Порівняння розрахованих значень взаємного розташування протонів H⁶, H⁷, H⁸ з експериментально отриманими даними ($\Delta\delta$, м.ч., GIAO обчислена/знайдена зі спектру) дозволило підтвердити однозначність віднесення одержаних сполук відповідним структурам.

Отримані дигідроантрацендіони **2.26-2.35** були окиснені дією оксиду

мангану до відповідних антрахінонових похідних **2.36-2.40**. із виходом 89-94%.

Схема 2.11



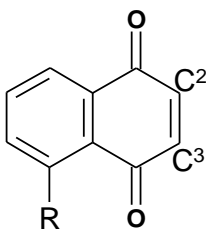
ІЧ- та ПМР-спектральні характеристики синтезованих сполук **2.36-2.40** наведені у Додатку Б4.

2.1.3. Взаємодія 5 заміщених 1,4-нафтохінонів з 2-бутеналь-N,N-диметилгідрозоном

Синтез нових типів гетероциклічних сполук є важливим з точки зору отримання нових біологічно активних речовин. Такі речовини можна одержати модифікацією базових гетероциклічних субстратів. Одним із варіантів синтезу гетероциклічних систем є взаємодія карбоциклічних сполук із аліциклічними гетеродієнами.

Регіоселективна реакція Дільса-Альдера була використана з метою розширення бази потенційно біологічно активних сполук. В ролі карбоциклічного субстрату були обрані 5 заміщені 1,4-нафтохінони - 5-гідрокси- **2.5**, 5-метокси- **2.6**, 5-аміно- **2.9**, 5-нітро- **2.8**, 5-ацетокси- **2.7** 1,4-нафтохінони, які зарекомендували себе реакційноздатними дієнофілами в реакції Дільса-Альдера[141-144].

При аналізі продуктів реакції встановлено, що визначальним фактором її регіоселективного перебігу є вплив замісника в 5 положенні хінону.

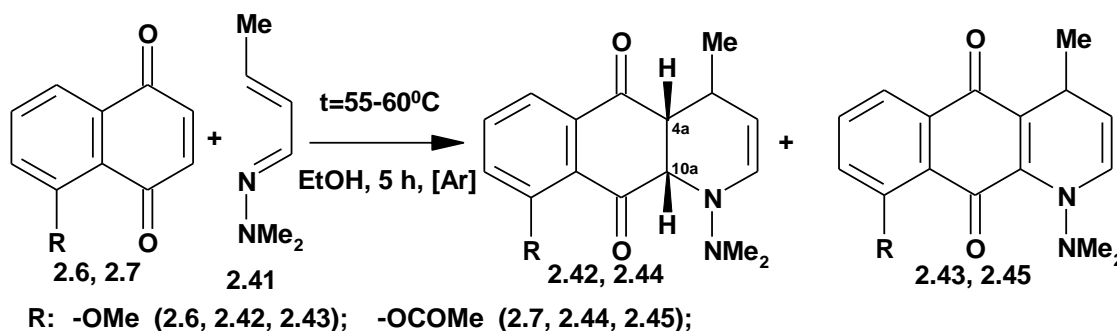


Розрахунок атомних індексів Фукуї дає змогу пояснити регіоселективність реакції Дільса-Альдера. Як вже було показано

вище атоми C^2 та C^3 у молекулі хінону проявляють електрофільні властивості, тому при порівнянні значень НВМО f_{NN} (див. Табл. 2.1), високі позитивні значення яких свідчать про її найбільш електрофільні властивості. Можна припустити, що більш електрофільні центри молекули повинні вступати в реакцію з нуклеофільним нітрогеном 2-бутеналь-*N,N*-диметилгідрозону **2.41**.

Взаємодія *N,N*-диметилгідрозонкротональдегіду **2.41** з 5-метокси- **2.6** та 5-ацетокси- **2.7** 1,4-нафтохінонами була проведена в середовищі етанолу при температурі 55-60°C під аргоном. В результаті реакції утворилась суміш продуктів, які вдалося розділити колонковою хроматографією. В обох випадках реакції переважали регіоізомери **2.42**, **2.44**, які були отримані із виходами 53 % та 54 %. Також було виділено сполуки **2.43**, **2.45** з виходом 15% та 13%, утворення яких пов'язане із елімінуванням двох атомів водню з положень 4а та 10а, що підтверджується відсутністю сигналів СН-груп на ПМР спектрах сполук **2.43** і **2.45**.

Схема 2.12

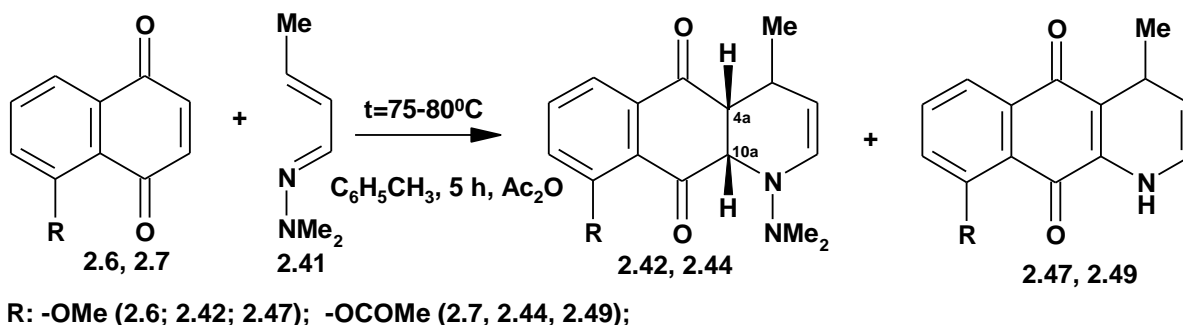


В спектрі 1H ЯМР сполуки **2.42** присутній характерний шестипротонний синглет диметильної групи, яка зв'язана із гідразинівим фрагментом при 2.59 м.ч. Два протони у положеннях 4а та 10а проявляються мультиплетами при 3.40-3.32 м.ч. та 2.86-2.73 м.ч. відповідно. Дані спектру свідчать про перебіг реакції та утворення продукту, що пояснюється присутністю дублета 6.19 м.ч. $J=8.7$ та триплета 4.57 м.ч. $J=8.7$ та зміною КССВ. В області слабого поля спостерігаються тільки сигнали ароматичних протонів. У спектрі сполуки **2.43** відсутні сигнали протонів біля 4а та 10а атома карбону.

ІЧ-спектри сполук **2.42-2.45** характеризуються валентними коливаннями групи C=O при 1734-1664 см⁻¹. Крім того, для них характерні малоінтенсивні смуги коливань C=C-зв'язку при 1643-1468 см⁻¹.

Ми провели взаємодію описаних вище сполук у змінених умовах перебігу реакції та проаналізували отримане співвідношення регіоізомерів. Реакцію 5-метокси- **2.6** та 5-ацетокси- **2.7** 1,4-нафтохінонів з N,N-диметилгідразоном кротон альдегіду **2.41** проводили в середовищі толуолу з додаванням оцтового ангідриду. Аналіз отриманої суміші продуктів показав, що окрім утворення двох похідних дигідробензохіноліндіонів **2.42, 2.44** з виходами 54% та 59%, утворюється нова структура, яка не була зафіксована в попередніх дослідках. Ними виявились сполуки **2.47** та **2.49**, вихід яких становив 24% та 19%, які є результатом відщеплення двох атомів водню з положень 4a та 10a, а також елімінування диметиламіногрупи.

Схема 2.13



В спектрі ¹H ЯМР сполуки **2.47** відсутній характерний шестипротонний синглет диметильної групи, яка зв'язана із гідразиновим фрагментом при 2.59 м.ч., що свідчить про елімінування диметиламіну. В області слабого поля спостерігаються тільки сигнали ароматичних протонів. У спектрі **2.47** відсутні сигнали протонів 4a та 10a, та змінена загальна картина сигналів спектру.

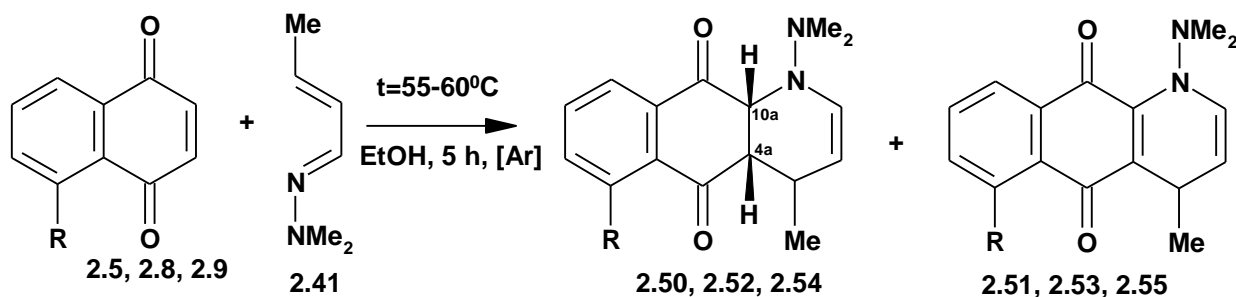
На ІЧ-спектрах сполук **2.47, 2.49** чітко прописуються сигнали, що характеризуються коливаннями C=O групи при 1734, 1690, 1668 см⁻¹. Крім того, для сполук характерні малоінтенсивні смуги коливань C=C-зв'язку при 1643-1468

см⁻¹, та можна спостерігати смуги поглинання при 1665-1584 см⁻¹ («амід-II»), які характеризують змішане валентно-деформаційне коливання зв'язків NH та CN, а також характеризують коливання NH-групи в області 3486-3151 см⁻¹

При порівнянні значень НВМО f_{NN} сполуки **2.6** встановлено, що (НВМО $f_{\text{NN_C}^3}$ 0,12) > (НВМО $f_{\text{NN_C}^2}$ 0,11) (див. Таб. 2.1). Така картина свідчить про більші електрофільні властивості С³ реакційного атома. Наступна залежність характерна для сполуки **2.7** (НВМО $f_{\text{NN_C}^3}$ 0,11) > (НВМО $f_{\text{NN_C}^2}$ 0,11) (див. Табл. 2.1), що свідчить про еквівалентні електрофільні властивості С² та С³ реакційних атомів. При аналізі продуктів реакції було встановлено, що взаємодія протікає з утворенням одного типу регіоізомерів, які вдалося виділити **2.42-2.49**.

Взаємодія 1,4-нафтохінонів **2.5**, **2.8**, **2.9** з N,N-диметилгідразоном кротональдегіду **2.41** проходила в етанолі при температурі 55-60⁰С під аргонем протягом 5 годин. При аналізі суміші продуктів реакції було виділено пару регіоізомерів (сполуки **2.50**, **2.52**, **2.54**) з виходами 54%, 52%, 55%, а також сполуки **2.51**, **2.53**, **2.55**, вихід яких становив 15%, 17%, 14% відповідно. У випадку нітрозамісника утворення регіоізомерів пояснюється його електроноакцепторними властивостями. У разі аміно- та гідроксигруп утворення регіоізомерів відбуваються через стадію утворення водневого зв'язку та формування псевдоароматичної системи з руйнуванням системи хіноїдних зв'язків.

Схема 2.14



R: -OH (2.5; 2.50; 2.51); -NO₂ (2.8; 2.52; 2.53); -NH₂ (2.9; 2.54; 2.55);

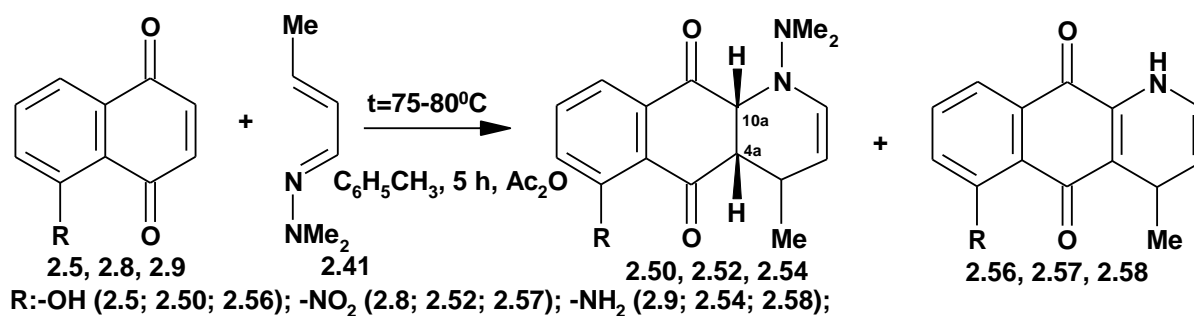
В спектрі ЯМР ¹H сполуки **2.54** присутній характерний синглет із шести

протонів диметильної групи, що зв'язана із гідразиновим фрагментом при 2.60 м.ч. Два протони у положеннях 4a та 10a відображені мультиплетами при 3.22-3.12 м.ч. та 3.00-2.87 м.ч. відповідно. В області слабого поля спостерігаються сигнали ароматичних протонів та протонів аміногрупи, що прописуються дублетом при 7.87 м.ч., що, вірогідно, обумовлено утворенням водневого зв'язку з карбонільною групою. У спектрі ЯМР ^1H сполуки **2.55** відсутні сигнали протонів біля 4a та 10a атома карбону.

Утворення водневого зв'язку фіксується наявністю в ІЧ-спектрі смуг поглинання зв'язаних та вільних валентних коливань групи NH в області 3300 та 3370 cm^{-1} , відповідно, та зникнення смуг деформаційних коливань цієї групи в області 1530 cm^{-1} . Смуга валентних коливань карбонільної групи в області 1680 cm^{-1} зсувається в область високих частот і проявляється при 1730 cm^{-1} в спектрі сполук **2.54**, **2.58** в свою чергу для сполук **2.50**, **2.56** вони характеризуються коливаннями асоційованих OH-груп при 3121-2850 cm^{-1} , коливаннями СО-групи при 1734-1710 cm^{-1} .

Взаємодію 5-гідрокси- **2.5**, 5-нітро- **2.8**, 5-аміно- **2.9** 1,4-нафтохінонів з N,N-диметилгідразоном кротональдегіду **2.41** проводили в середовищі толуолу в присутності оцтового ангідриду. В результаті реакції основним продуктом були сполуки **2.50**, **2.52**, **2.54**, вихід яких становив 58%, 76% та 59%. В меншій кількості було виділено сполуки **2.56**, **2.57**, **2.58**, утворені внаслідок елімінування двох атомів водню з положень 10a та 4a та диметиламіну з виходами 12%, 19% та 11% відповідно.

Схема 2.15



Елімінування фрагмента диметиламіну підтверджується відсутністю в спектрі ^1H ЯМР **2.57** характерного синглету диметиламіногрупи при 2.62 м.ч.

В ІЧ-спектрах сполук **2.56-2.58** наявні смуги поглинання при 1665-1584 cm^{-1} («амід-II»), які характеризують змішане валентно-деформаційне коливання зв'язків NH та CN, а також коливання NH-групи в області 3486-3151 cm^{-1} .

ІЧ- та ПМР-спектральні характеристики синтезованих сполук **2.42-2.58** наведені у Додатоку Б5.

При порівнянні значень НВМО f_{NN} сполуки **2.8** встановлено, що $(\text{НВМО } f_{\text{NN_C}^2} 0,11) > (\text{НВМО } f_{\text{NN_C}^3} 0,10)$, що свідчить про однозначну напрямленість циклоприєднання. При аналізі продуктів реакції було встановлено, що реакція протікає з утворенням одного типу регіоізомерів, продуктів циклоприєднання нуклеофільним хвостом молекули дієну по C^2 атома карбону. Таку спрямованість циклоприєднання та виходи одержаних продуктів можна пояснити електроноакцепторним впливом нітрогрупи.

При порівнянні значень НВМО f_{NN} сполуки **2.5** встановлено, що $(\text{НВМО } f_{\text{NN_C}^3} 0,11) = (\text{НВМО } f_{\text{NN_C}^2} 0,11)$ (див. Табл. 2.1), що свідчить про еквівалентні електрофільні властивості C_2 та C_3 реакційних атомів. При порівнянні значень НВМО f_{NN} сполуки **2.8** встановлено, що $(\text{НВМО } f_{\text{NN_C}^3} 0,12) > (\text{НВМО } f_{\text{NN_C}^2} 0,10)$ (див. Табл. 2.1). При аналізі продуктів реакції було знайдено, що процес протікає з утворенням одного типу регіоізомерів, продуктів циклоприєднання по C^2 атому карбону. Таку спрямованість циклоприєднання можна пояснити перерозподілом електронної густини за рахунок утворення водневого зв'язку.

З метою строгого віднесення одержаних сполук до відповідних структур для отриманих ^1H -ЯМР спектрів, був проведений їх DFT розрахунок для обох можливих форм утворених продуктів із використанням програмного пакету GAUSSIAN 09 використовуючи метод GIAO B3LYP/6-311+G(2d,p)//6-31G(d,p) у

моделі розчинника РСМ (DMSO).

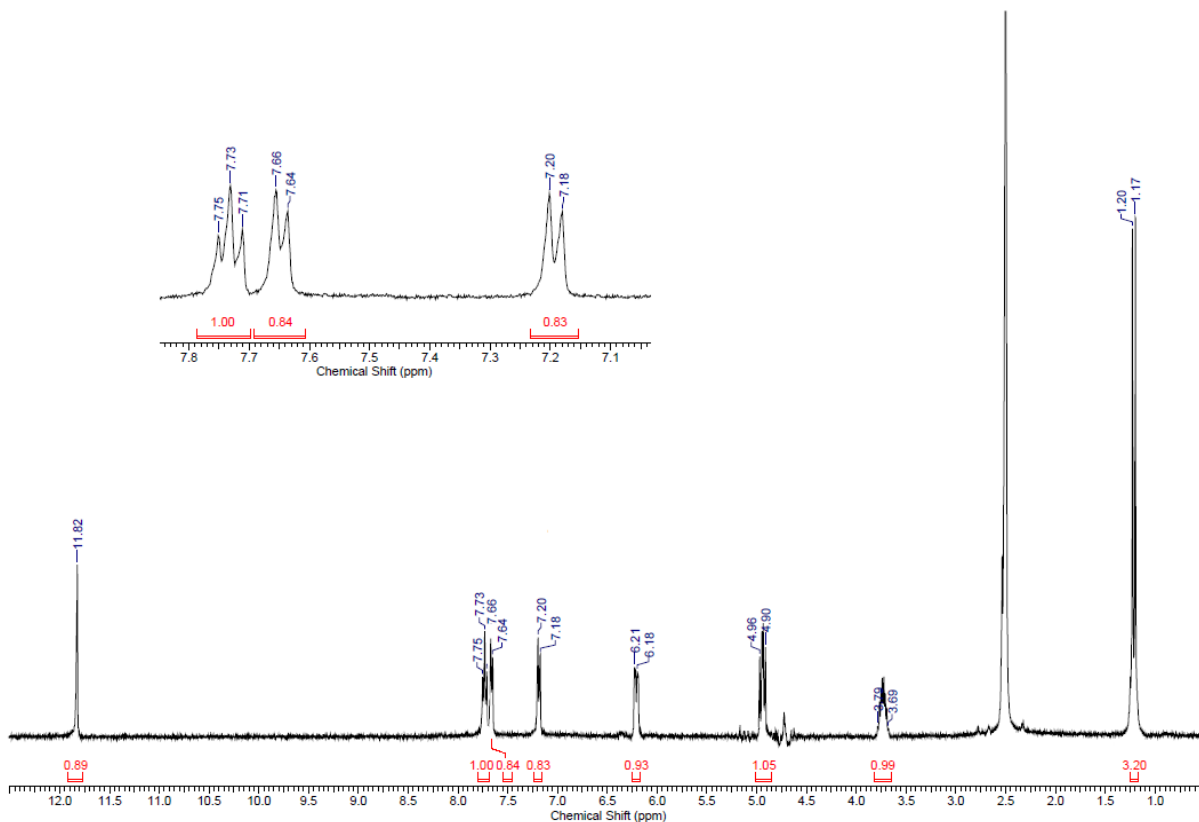
Як і в описаному вище випадку, основні відмінності між розрахованими спектрами ПМР CA_C² та CA_C³ форм пов'язані із зміною зсувів сигналів протонів Н⁶, Н⁷, Н⁸ ароматичного ядра хіноїдного фрагмента, що пояснюється впливом атомів з різною нуклеофільністю, що утворюють зв'язок з карбоном у С² або С³ положеннях.

Таблиця 2.4

Значення розрахованих та експериментальних спектральних даних ¹Н-ЯМР продукту **2.56**

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

Взаємне розташування на спектрі сигналів протонів Н⁶ та Н⁸ по відношенню до сигналу протона Н⁷, що прописується триплетом, дозволяє віднести одержаний спектр виділеної форми Ф1 до відповідної з розрахованих структур можливих продуктів циклоприєднання по С² (CA_C²) чи С³ (CA_C³) атома Карбону. Для оцінки результатів нами було обрано величину зміни зсувів сигналів протонів бензоїльного фрагмента Δδ, м.ч. і було проведено порівняння значень отриманих аналізом розрахованих та експериментальних спектрів ¹Н-ЯМР продукту **2.56** (Рис.2.8).

Рис.2.8. Спектр ПМР, DMSO-d₆ сполуки **2.56**

Таблиця 2.5

Значення $\Delta\delta$, м.ч., GIAO обчислена / знайдена для продукту **2.56**

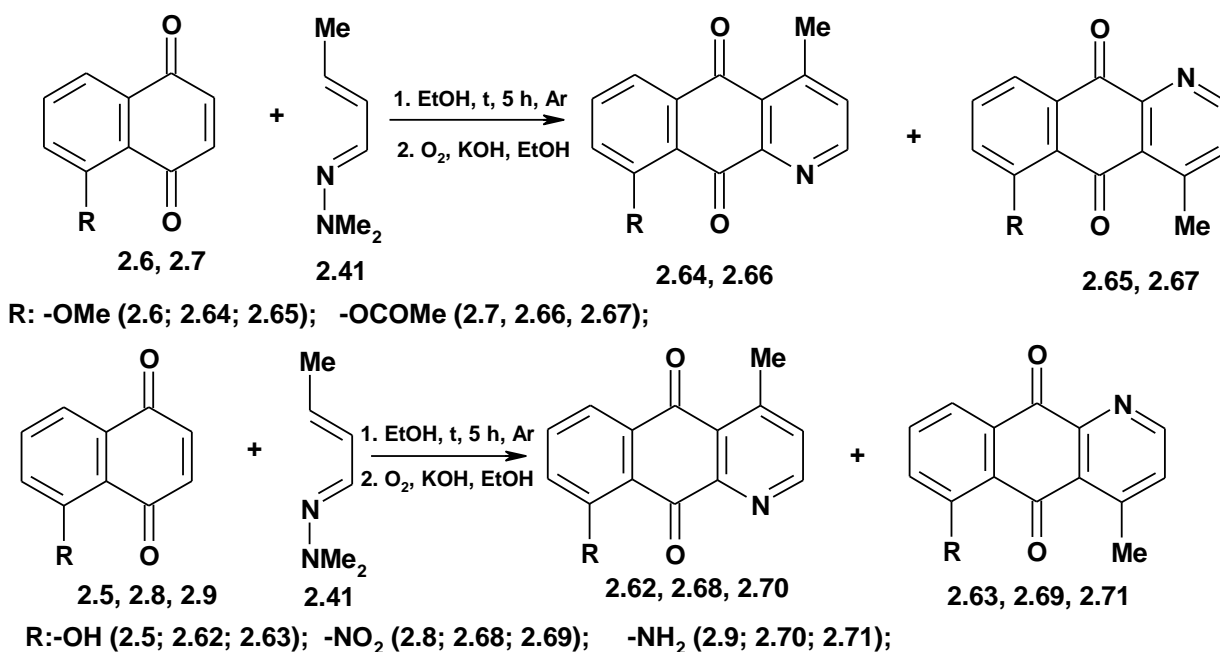
Номер протона	$\Delta\delta$, м.ч.,	
	GIAO обчислена / знайдена зі спектру	
	Форма 1	
	CA_C ²	CA_C ³
H ⁶ -H ⁷	0.53/0.52	0.34/0.52
H ⁷ -H ⁸	0.11/0.06	0.26/0.06
H ⁶ -H ⁸	0.44/0.46	0.60/0.46

Характер взаємного розташування сигналів протонів ароматичного ядра хіноїдного фрагмента для сполуки **2.56** (Ф1) відповідає розрахованому регіоізомеру CA_C² та прописується на спектрі комбінацією сигналів t, H⁷; d, H⁸; d, H⁶.

Порівняння розрахованих значень взаємного розташування протонів Н⁶, Н⁷, Н⁸ з експериментально отриманими даними ($\Delta\delta$, м.ч., GIAO обчислена/знайдена зі спектру) дозволило підтвердити однозначність віднесення одержаних сполук відповідним структурам.

Реакцію окиснення проміжних продуктів взаємодії сполук **2.5-2.9** з N,N-диметилгідразоном кротональдегіду **2.41**, проводили в лужному етанолі пропускаючи кисень повітря протягом 24 год. Було одержано сполуки **2.62, 2.64, 2.66, 2.68, 2.70** з виходами 59-71% та **2.63, 2.65, 2.67, 2.69, 2.71** з виходами 11-18%, які за структурою є піридиновмісними 1,4-хінонами та інші продукти в мінорних кількостях.

Схема 2.16



Структури отриманих сполук підтверджені ЯМР спектроскопією. Так, на спектрі ПМР сполуки **2.71** чітко видно сигнали ароматичних протонів: 7.81 (dd, $J=7.6$, 1.6, 1H, CH); 7.73 (t, $J=7.8$, 1H, CH); 6.81 (dd, $J=7.8$, 1.6, 1H, CH) та протонів піридинового кільця, що прописуються при 8.83 (d, $J=4.9$, 1H, CH) та 7.55 (d, $J=4.9$, 1H, CH). Протони аміногрупи резонують широким синглетом при 7.67 (bs, 2H, NH₂), що можна пояснити утворенням водневого зв'язку, який також проявляється в ІЧ-

спектрі двома смугами поглинання в області 3290 та 3370 cm^{-1} , які належать до валентних коливань водневозв'язаних та вільних NH-груп сполук **2.62**, **2.63**. В свою чергу для сполук **2.70**, **2.71** вони характеризуються коливаннями асоційованих OH-груп при 3120-2855 cm^{-1} та інтенсивними смугами при 2997-2510 cm^{-1} , коливаннями νCO -групи при 1733-1665 cm^{-1} та (OH...O)-фрагмента при 995-955 cm^{-1} . В спектрі також присутні смуги поглинання піридинового кільця в області 1570-1630 cm^{-1} , C=C-зв'язку при 1643-1468 cm^{-1} .

ІЧ-спектри сполук **2.68**, **2.69** характеризуються симетричними та асиметричними валентними коливаннями групи $-\text{NO}_2$ при 1532-1505 cm^{-1} , 1354-1309 cm^{-1} . Детальні ІЧ- та ПМР- спектральні характеристики синтезованих сполук **2.62-2.71** представлені у Додатку Бб.

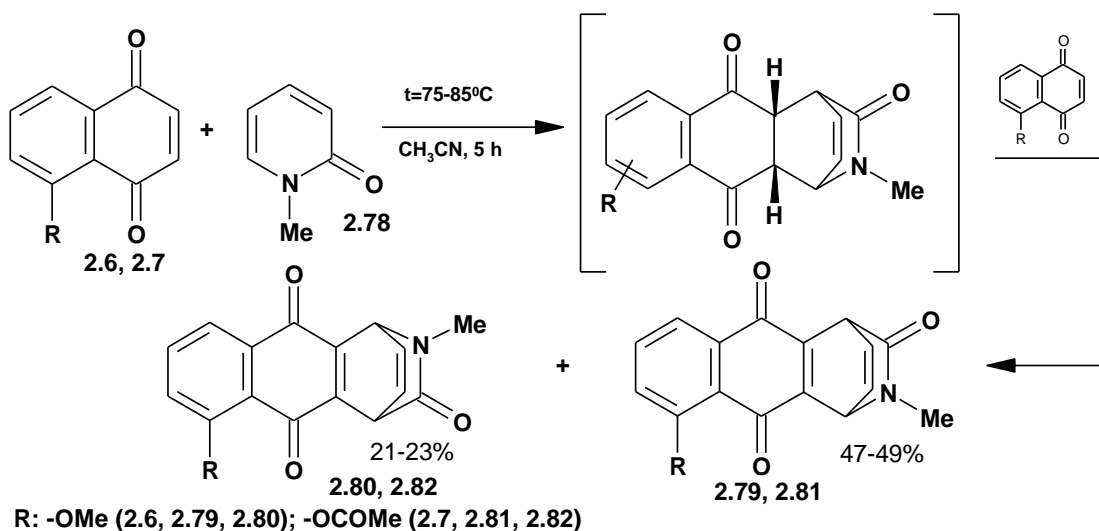
2.1.4. Синтез гетероциклічних похідних 5-R-1,4-нафтохінонів взаємодією із 1-метил-1*H*-піридин-2-оном.

З метою одержання нових гетероциклічних 5-заміщених 1,4-нафтохінонів реакцією [4+2]-циклоприєднання Дільса-Альдера у ролі гетеродієну було використано 1-метил-1*H*-піридин-2-он.

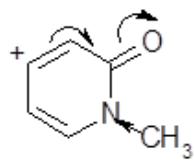
Особливістю його взаємодії з 5-заміщеними 1,4-нафтохінонами виявилось те, що реакція проходила регіоселективно. Визначальним фактором в регіоселективному перебігу реакції був вплив замісника в 5 положенні 1,4-нафтохінону. Було встановлено, що природа замісника, а саме донорний вплив (-OMe, -OCOMe) спрямовує атаку нуклеофільного центра дієну в 3 положення відповідного 1,4-нафтохінону, а акцепторний вплив – в 2 положення.

Показано, що взаємодія 5-метокси- **2.6** та 5-ацетокси- **2.7** 1,4-нафтохінонів з метилпіридоном **2.78** в середовищі ацетонітрилу проходила з утворенням суміші регіоізомерів, серед яких основними продуктами були сполуки **2.79**, **2.81** (вихід 47-49%) та сполуки **2.80**, **2.82** (вихід 21-23%).

Схема 2.17

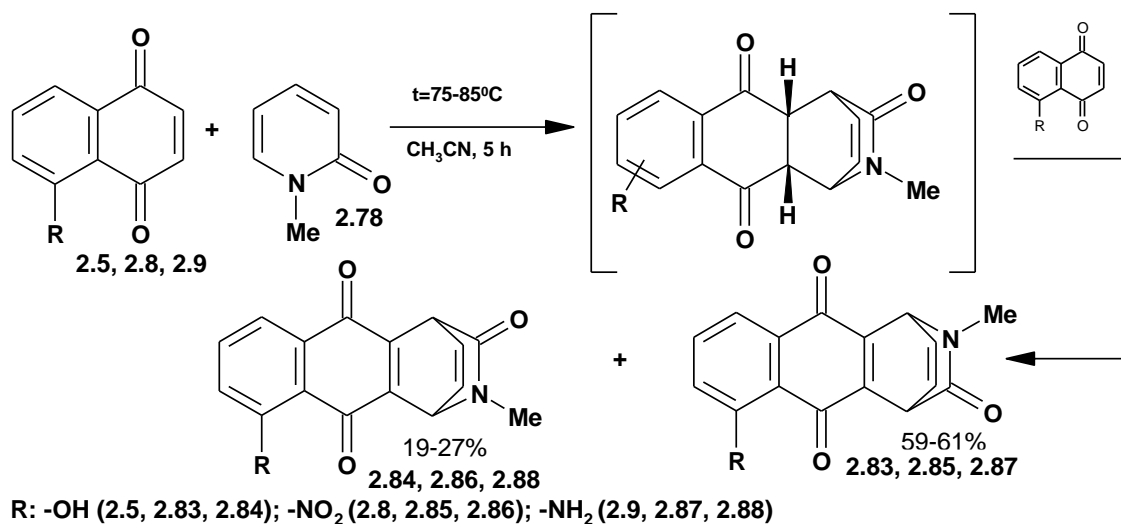


Такий перебіг реакції між 5-заміщеними 1,4-нафтохінонами **2.6**, **2.7** та метилпіридоном **2.78** можна пояснити внутрішньомолекулярним перерозподілом електронної густини як в молекулі дієнофілу, так і в молекулі дієну. Так, введення в 5 положення 1,4-нафтохінону електронодонорної групи безпосередньо впливає на карбонільні групи, які стягують на себе електронну густину, що відображається на електронодефіцитності атомів карбону в C² та C³ положеннях. Карбонільна група в четвертому положенні отримує додаткову електронну густину, що в свою чергу, створює частковий позитивний заряд на атомі C³. В молекулі 2-метилпіридоном також наявні особливості, внаслідок яких реакція Дільса-Альдера з 5-заміщеними 1,4-нафтохінонами проходить регіоселективно. Зокрема, метильна група, яка є донором електронів за рахунок позитивного індукційного ефекту додає електронну густину на електроноакцепторну карбонільну групу. З другої сторони карбонільна група стягує на себе електронну густину із сусіднього СН-зв'язку, що приводить до утворення часткового позитивного заряду на C⁵ атомі.



В результаті реакції 5-R-1,4-нафтохінонів **2.5**, **2.8**, **2.9** з 2-метилпіридоном **2.78** в ацетонітрилі було виділено регіоізмери **2.83**, **2.85**, **2.87** з виходами 59-61% та **2.84**, **2.86**, **2.88** та 19-27%, які були розділені методом препаративної ТШХ.

Схема 2.18



ІЧ- та ПМР-спектральні дані сполук **2.79-2.88** наведені у Додатку 7.

Для віднесення одержаних сполук відповідним структурам по отриманих ¹H-ЯМР спектрах (Рис.2.9, 2.10), як і в попередніх підрозділах, був проведений їх DFT розрахунок для обох можливих форм утворених продуктів програмним пакетом GAUSSIAN 09, використовуючи метод GIAO B3LYP/6-311+G(2d,p)//6-31G(d,p) у моделі розчинника PCM (DMSO).

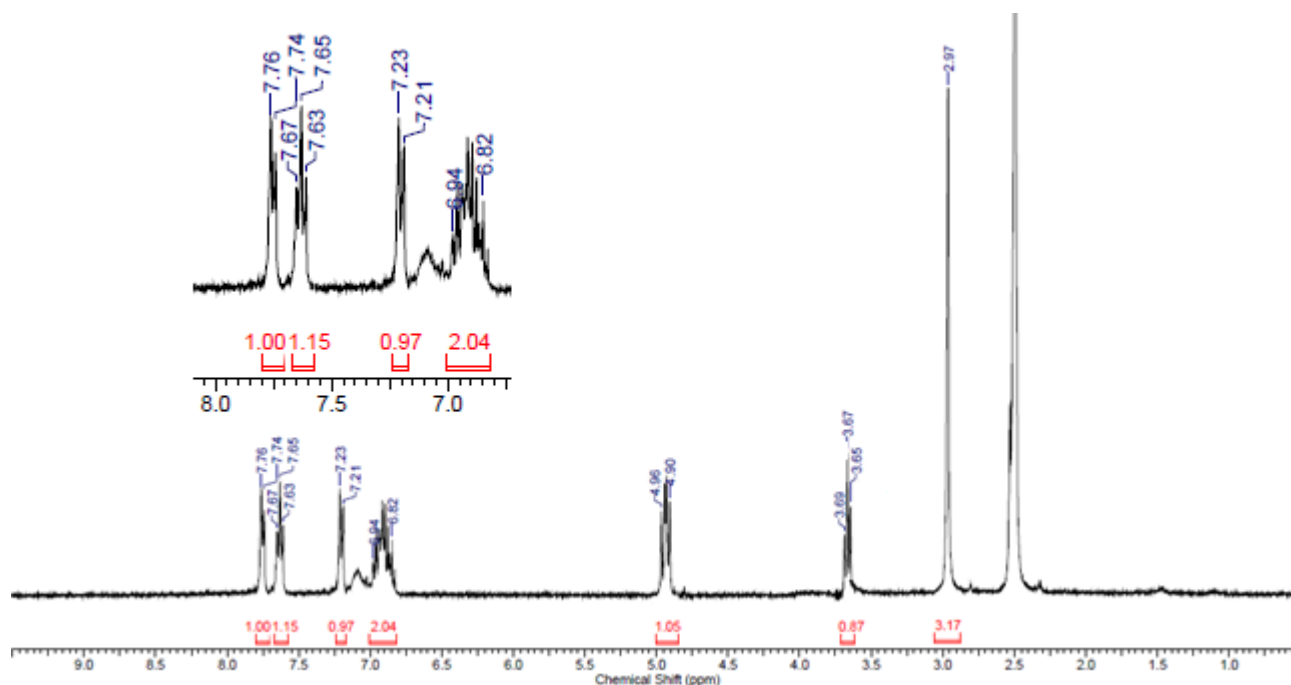
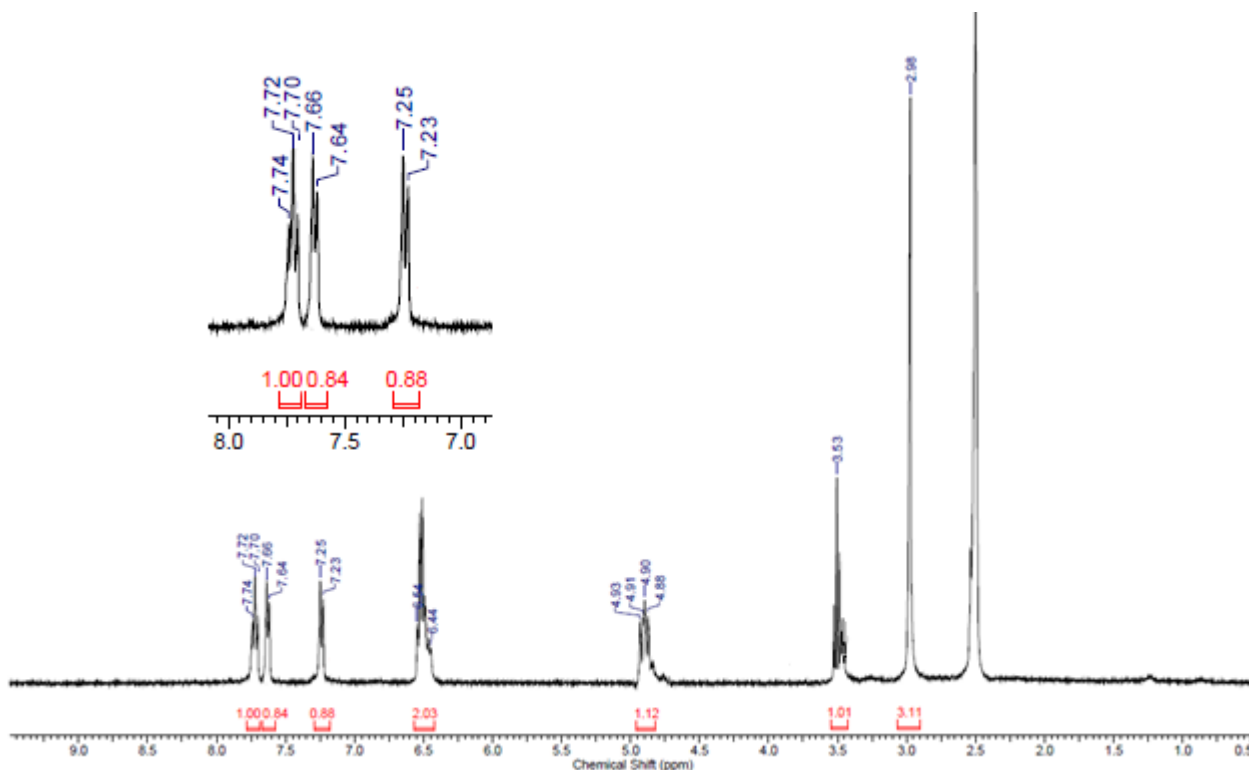


Рис.2.9. Спектр ПМР, DMSO-d₆ сполуки **2.84**

Рис.2.10. Спектр ПМР, DMSO-d₆ сполуки **2.83**

Таблиця 2.6

Розраховані та експериментальні спектральні дані

¹H-ЯМР продуктів **2.83**, **2.84**

Номер протона	Хімічний зсув, м.ч.			
	GIAO ¹ H-ЯМР		¹ H-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)

Основні відмінності між розрахованими спектрами ПМР CA_C² та CA_C³ форм полягали у зміні зсувів сигналів протонів Н⁶, Н⁷, Н⁸ ароматичного ядра. Порівняння значень розрахованих та експериментальних спектральних даних ¹H-ЯМР для **2.83**, **2.84** наведені в табл. 2.6.

Взаємне розташування на спектрі сигналів протонів Н⁶ та Н⁸ по відношенню до сигналу протона Н⁷, що прописується триплетом, дозволяє віднести одержані

спектри виділених сполук Ф1(59%) та Ф2(19%) до розрахованих структур можливих утворених продуктів циклоприєднання нуклеофільним центром дієну по C² (CA_C²) чи C³ (CA_C³) атома карбону. Для оцінки результатів була обрана величина зміни зсувів сигналів протонів ароматичного ядра хіноїдного фрагмента $\Delta\delta$, м.ч. і було проведено порівняння значень отриманих аналізом розрахованих та експериментальних спектрів ¹H-ЯМР продуктів **2.83**, **2.84**.

Таблиця 2.7

Значення $\Delta\delta$, м.ч., GIAO обчислена / знайдена для продуктів **2.83**, **2.84**

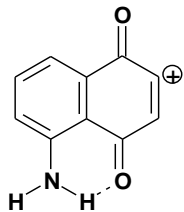
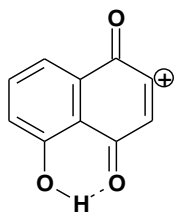
Номер протона	$\Delta\delta$, м.ч.,			
	GIAO обчислена / знайдена зі спектру			
	Форма 1		Форма 2	
	CA_C ²	CA_C ³	CA_C ²	CA_C ³
H ⁶ -H ⁷	0.51/0.49	0.39/0.49	0.51/0.43	0.39/0.43
H ⁷ -H ⁸	0.11/0.07	0.12/0.07	0.11/0.10	0.12/0.10
H ⁶ -H ⁸	0.40/0.42	0.51/0.42	0.40/0.53	0.51/0.53

Характер взаємного розташування сигналів протонів ароматичного ядра хіноїдного фрагмента для сполуки **2.84** (Ф2) відповідає розрахованому регіоізомеру CA_C³ та прописується комбінацією сигналів d, H⁸; t, H⁷; d, H⁶. У свою чергу, для сполуки **2.83** (Ф1) розташування сигналів t, H⁷; d, H⁸; d, H⁶ відповідає розрахованому регіоізомеру CA_C².

Порівняння розрахованих значень взаємного розташування протонів H⁶, H⁷, H⁸ з експериментально отриманими даними ($\Delta\delta$, м.ч., GIAO обчислена/знайдена зі спектру) дозволило підтвердити віднесення одержаних сполук відповідним структурам.

Особливістю взаємодії даних речовин є характер замісника в 5 положенні. Так, у молекулах 5-гідрокси- **2.5** та 5-аміно- **2.9** 1,4-нафтохінону відбувається утворення внутрішньомолекулярного водневого зв'язку. В сполучії **2.5** водневий

зв'язок утворюється між атомом водню гідроксигрупи в 5 положенні з атомом оксигену карбонільної групи в 4 положенні. А у сполуці **2.9** водневий зв'язок формується між одним атомом гідрогену аміногрупи та атомом оксигену



карбонільної групи. В обидвох випадках це приводить до утворення часткових позитивних зарядів на атомі C².

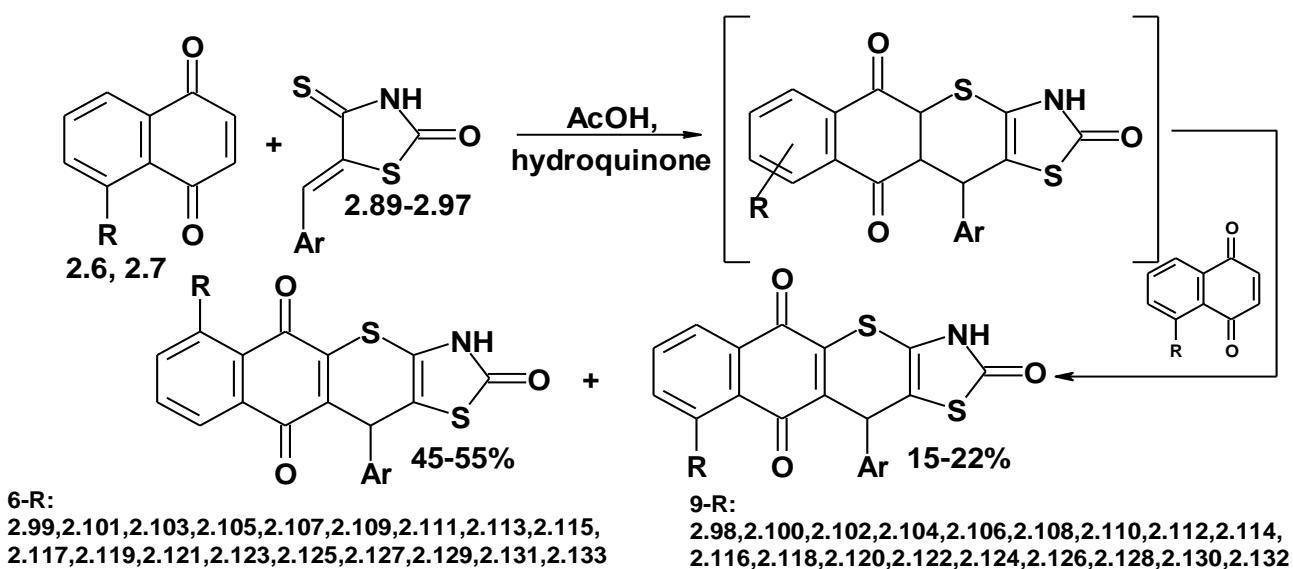
Таким чином, електронодонорні замісники – гідрокси- та аміногрупа координують циклоприєднання несиметричних гетеродієнів в реакціях Дільса-Альдера, так як електроноакцепторні замісники.

2.1.5. Синтез тіопіранових тетрациклічних гетеросистем похідних 5-R-1,4-нафтохінонів

Полігетероциклічні похідні хіноїдних систем зарекомендували себе як біологічно активні сполуки з широким спектром фармакологічної дії. Зокрема, похідні арилметилідентіоксотіазолідонів проявляють гіпоглікемічні властивості, діуретичну дію, є інгібіторами багатьох ферментних систем. Таким чином, поєднання таких сполук з низкою похідних 1,4-хінонів може привести до отримання нових сполук, які мають перспективу стати селективними інгібіторами багатьох біологічних мішеней.

В результаті реакції Дільса-Альдера між 1,4-нафтохінонами **2.5-2.9** і арилметилідентіоксотіазолідонами **2.42-2.50** було виявлено ряд закономірностей, зокрема, пов'язаних з регіоселективністю перебігу взаємодії. Було простежено чітке переважання одного з регіоізомерів в залежності від природи замісника в 5 положенні відповідного 1,4-нафтохінону. Так, взаємодія 1,4-нафтохінонів **2.6, 2.7**, в яких у 5 положенні присутні електронодонорні (метокси- та ацетоксигрупи), з рядом арилметилідентіоксотіазолідонів **2.89-2.97** проходила з утворенням в переважачій більшості 6-R похідних з виходами 48-55% та в менших кількостях 15-22% 9-R похідних.

Схема 2.19



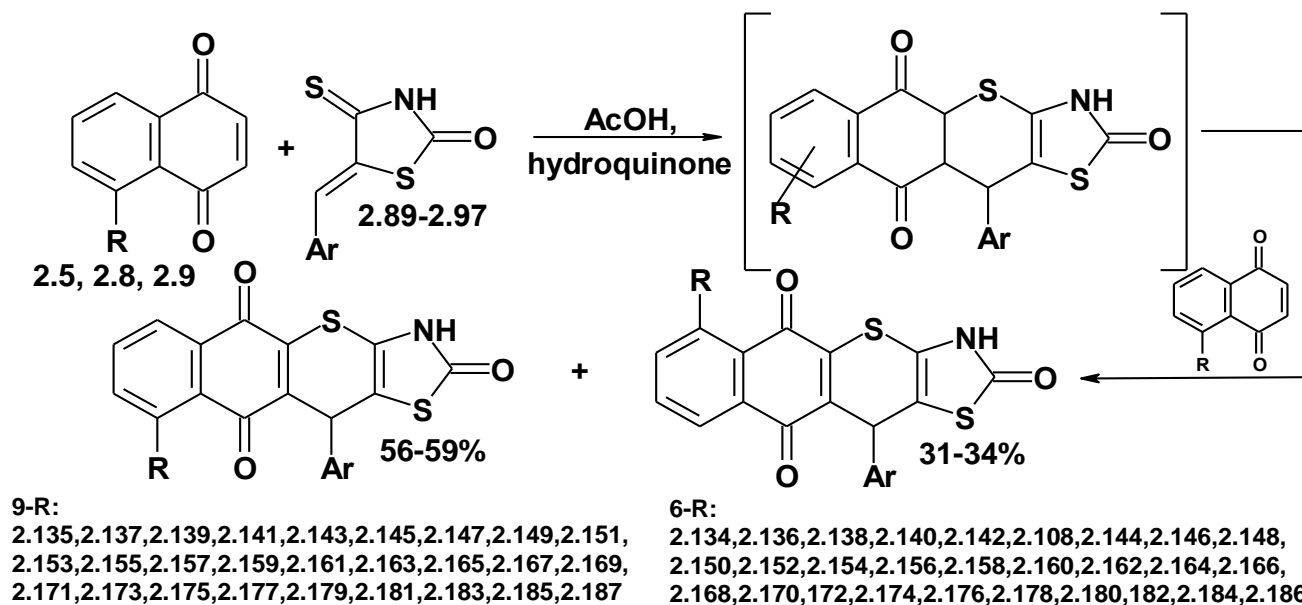
№ сполуки	R	Ar
2.98		Ph
2.100		4-MeO-C ₆ H ₄
2.102		3,4-(MeO) ₂ -C ₆ H ₃
2.104		3-EtO-4-OH- C ₆ H ₃
2.106	9-OMe	3,5- <i>t</i> -Bu ₂ -4-OH-C ₆ H ₂
2.108		4-Me ₂ N-C ₆ H ₄
2.110		4-F- C ₆ H ₄
2.112		4-Cl- C ₆ H ₄
2.114		4-Br- C ₆ H ₄
2.99		Ph
2.101		4-MeO-C ₆ H ₄
2.103		3,4-(MeO) ₂ -C ₆ H ₃
2.105		3-EtO-4-OH- C ₆ H ₃
2.107	6-OMe	3,5- <i>t</i> -Bu ₂ -4-OH-C ₆ H ₂
2.109		4-Me ₂ N-C ₆ H ₄
2.111		4-F- C ₆ H ₄
2.113		4-Cl- C ₆ H ₄
2.115		4-Br- C ₆ H ₄

2.116	9-OCOMe	Ph
2.118		4-MeO-C ₆ H ₄
2.120		3,4-(MeO) ₂ -C ₆ H ₃
2.122		3-EtO-4-OH- C ₆ H ₃
2.124		3,5- <i>t</i> -Bu ₂ -4-OH-C ₆ H ₂
2.126		4-Me ₂ N-C ₆ H ₄
2.128		4-F- C ₆ H ₄
2.130		4-Cl- C ₆ H ₄
2.132		4-Br- C ₆ H ₄
2.117	6-OCOMe	Ph
2.119		4-MeO-C ₆ H ₄
2.121		3,4-(MeO) ₂ -C ₆ H ₃
2.123		3-EtO-4-OH- C ₆ H ₃
2.125		3,5- <i>t</i> -Bu ₂ -4-OH-C ₆ H ₂
2.127		4-Me ₂ N-C ₆ H ₄
2.129		4-F- C ₆ H ₄
2.131		4-Cl- C ₆ H ₄
2.133		4-Br- C ₆ H ₄

Одержану суміш регіоізомерів **2,98-2,133** розділяли методом препаративної ТШХ на скляних пластинках “Stratocrom SI”.

На відміну від електронодонорних замісників в молекулах 1,4-нафтохінонів, наявність електроноакцепторних замісників орієнтує перебіг реакції циклоприєднання дієнів протилежним чином. Так, взаємодія 1,4-нафтохінонів **2.5**, **2.8**, **2.9** з рядом арилметилідентіоксотіазолідонів **2.89-2.97** реалізується шляхом циклоприєднання нуклеофільних центрів на атомах сульфуру та карбону до відповідних електрофільних центрів на C² та C³ атомах карбону. В результаті було отримано два регіоізомери: 9-R похідні з виходом 56-59% та 6-R похідні із виходом 31-34% відповідно, які розділяли методом препаративної ТШХ на скляних пластинках “Stratocrom SI”.

Схема 2.20



№ сполуки	R	Ar
2.134		Ph
2.136		4-MeO-C ₆ H ₄
2.138		3,4-(MeO) ₂ -C ₆ H ₃
2.140		3-EtO-4-OH- C ₆ H ₃
2.142	6-OH	3,5- <i>t</i> -Bu ₂ -4-OH-C ₆ H ₂
2.144		4-Me ₂ N-C ₆ H ₄
2.146		4-F- C ₆ H ₄
2.148		4-Cl- C ₆ H ₄
2.150		4-Br- C ₆ H ₄
2.135		Ph
2.137		4-MeO-C ₆ H ₄
2.139		3,4-(MeO) ₂ -C ₆ H ₃
2.141		3-EtO-4-OH- C ₆ H ₃
2.143	9-OH	3,5- <i>t</i> -Bu ₂ -4-OH-C ₆ H ₂
2.145		4-Me ₂ N-C ₆ H ₄
2.147		4-F- C ₆ H ₄
2.149		4-Cl- C ₆ H ₄
2.151		4-Br- C ₆ H ₄

<p><i>2.152</i></p> <p><i>2.154</i></p> <p><i>2.156</i></p> <p><i>2.158</i></p> <p><i>2.160</i></p> <p><i>2.162</i></p> <p><i>2.164</i></p> <p><i>2.166</i></p> <p><i>2.168</i></p>	<p>6-NO₂</p>	<p>Ph</p> <p>4-MeO-C₆H₄</p> <p>3,4-(MeO)₂-C₆H₃</p> <p>3-EtO-4-OH- C₆H₃</p> <p>3,5-<i>t</i>-Bu₂-4-OH-C₆H₂</p> <p>4-Me₂N-C₆H₄</p> <p>4-F- C₆H₄</p> <p>4-Cl- C₆H₄</p> <p>4-Br- C₆H₄</p>
<p><i>2.153</i></p> <p><i>2.155</i></p> <p><i>2.157</i></p> <p><i>2.159</i></p> <p><i>2.161</i></p> <p><i>2.163</i></p> <p><i>2.165</i></p> <p><i>2.167</i></p> <p><i>2.169</i></p>	<p>9-NO₂</p>	<p>Ph</p> <p>4-MeO-C₆H₄</p> <p>3,4-(MeO)₂-C₆H₃</p> <p>3-EtO-4-OH- C₆H₃</p> <p>3,5-<i>t</i>-Bu₂-4-OH-C₆H₂</p> <p>4-Me₂N-C₆H₄</p> <p>4-F- C₆H₄</p> <p>4-Cl- C₆H₄</p> <p>4-Br- C₆H₄</p>
<p><i>2.170</i></p> <p><i>2.172</i></p> <p><i>2.174</i></p> <p><i>2.176</i></p> <p><i>2.178</i></p> <p><i>2.180</i></p> <p><i>2.182</i></p> <p><i>2.184</i></p> <p><i>2.186</i></p>	<p>6-NH₂</p>	<p>Ph</p> <p>4-MeO-C₆H₄</p> <p>3,4-(MeO)₂-C₆H₃</p> <p>3-EtO-4-OH- C₆H₃</p> <p>3,5-<i>t</i>-Bu₂-4-OH-C₆H₂</p> <p>4-Me₂N-C₆H₄</p> <p>4-F- C₆H₄</p> <p>4-Cl- C₆H₄</p> <p>4-Br- C₆H₄</p>

2.171		Ph
2.173		4-MeO-C ₆ H ₄
2.175		3,4-(MeO) ₂ -C ₆ H ₃
2.177		3-EtO-4-OH- C ₆ H ₃
2.179	9-NH ₂	3,5- <i>t</i> -Bu ₂ -4-OH-C ₆ H ₂
2.181		4-Me ₂ N-C ₆ H ₄
2.183		4-F- C ₆ H ₄
2.185		4-Cl- C ₆ H ₄
2.187		4-Br- C ₆ H ₄

На спектрі ПМР сполуки **1.136** спостерігаються сигнали чотирьох протонів ароматичного замісника в області 6.99 та 6.81 м.ч. відповідно, які прописуються двома дублетами; три протони метоксигрупи відображені синглетом в області 3.73 м.ч. В області слабого поля наявний синглет аміногрупи тіазолідону в області 10.79 м.ч. Сигнали протонів хіноїдного фрагмента прописуються дублетом дублетів при 7.78 м.ч., триплетом при 7.37 м.ч. та дублетом дублетів при 7.23 м.ч.

Аналіз спектру ПМР сполук **2.110, 2.111, 2.128, 2.129, 2.146, 2.147, 2.164, 2.165, 2.182, 2.183** підтверджує наявність у сполуці фторного замісника, оскільки, наявні сигнали протонів арильного замісника у вигляді двох триплетів, що прописуються у діапазоні 7.98-7.28 м.ч. та 7.34-6.84 м.ч. характерними для *para*-фторозаміщених фенолів.

ІЧ-спектри сполук **2.110, 2.111, 2.128, 2.129, 2.146, 2.147, 2.164, 2.165, 2.182, 2.183** характеризуються характерними смугами поглинання С-Ф групи, які прописуються у діапазоні 1300-1400 см⁻¹.

Детальні ІЧ- та ПМР-спектральні характеристики синтезованих сполук **2.98-2.187** представлені у Додатку Б 8.

РОЗДІЛ 3

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА ДО РОЗДІЛУ 2

3.1 Методи досліджень та вихідні речовини

Елементний аналіз виконаний на стандартній апаратурі для мікроаналізу. Контроль за ходом реакції та індивідуальністю речовин проводили методом ТШХ на пластинках „Silufol UV-254” і „Merk Kieselgel 60 F254”. Препаративну тонкошарову хроматографію проводили на скляних пластинках ”Stratocrom SI” 200мм×200мм×3мм., використовували елюент метанол-толуол (2:1). ІЧ-спектри отримані на спектрофотометрі “SPECORD M-80” в таблетках з KBr з діапазоном спектру 4000-400 см⁻¹. Спектри ¹H ЯМР записані на спектрометрі "Varian VXR" (300 MHz) (хімічні зсуви ¹H виражені в δ-шкалі відносно внутрішнього стандарту - тетраметилсилану, а інтегральні інтенсивності відповідають зробленим віднесенням). При визначенні температури плавлення сполук поправка на виступаючий стовпчик ртуті не проводилася. Розчинники сушили та очищали методами наведеними у літературі [99, 100].

3.2 Методики синтезу карбоциклічних похідних 5-R-1,4-нафтохінону

3.2.1 5-Гідрокси-2,3-диметил-1,4,4a,9a-тетрагідроантрацен-9,10-діон (2.10). До 0,68 г (0,0039 моль) 5-гідрокси-1,4-нафтохінону **2.5** розчиненого в 10 мл етанолу додавали 0.32 г (0.0039 моль) 2,3-диметилбутадієну **2.2**. Реакційну масу нагрівали протягом 5 годин при 55-65⁰С і перемішуванні зі зворотнім холодильником в середовищі аргону. Потім реакційну масу охолоджували і виморожували протягом 10-12 годин. Продукт відфільтровували і промивали етанолом, сушили. Одержували продукт у вигляді світло жовтих кристалів з виходом 0,85 г (85%), Т.пл.93-95⁰С

Обчислено (C₁₆H₁₆O₃), %: C=74.98, H=6.29, O=18.73.

Знайдено, %: C=74.76, H=6.40.

Далі розчин фільтрату упарювали на ротор-вакуумному випарнику, осад перекристалізували з етанолу, одержували світло жовті кристали **5-метокси-2,3-диметил-1,4,4а, 9а-тетрагідро антрацен-9,10-діон (2.11)** з виходом 0,14 г (14%).

Обчислено (C₁₇H₁₈O₃), %: C=75.53, H=6.71, O=17.76.

Знайдено, %: C=75.77, H=6.50.

Вихід - 0,10 г (10%), Т.пл.132-134⁰С

За наведеною методикою були отримані наступні похідні 5 заміщених 1,4-хінонів **2.12-2.19**

3.2.1.1 5-Гідрокси-2,3-диметил-1,4,4а,9а-тетрагідроантрацен-9,10-діон (2.10). До 0,68 г (0,0039 моль) 5-гідрокси-1,4-нафтохінону **2.5**, розчиненого в 10 мл етанолу, додавали 0.38 г (0.0047 моль) 2,3-диметилбутадієну **2.2**. Реакційну масу нагрівали протягом 5 годин при 55-65⁰С і перемішуванні зі зворотнім холодильником в середовищі аргону. Потім реакційну масу охолоджували і виморожували протягом 10-12 годин. Продукт відфільтровували, промивали етанолом і сушили. Одержували продукт у вигляді світло жовтих кристалів з виходом 0,95 г (95%).

Обчислено (C₁₆H₁₆O₃), %: C=74.98, H=6.29, O=18.73.

Знайдено, %: C=74.76, H=6.40.

Вихід - 0,95 г (95%), Т.пл.93-95⁰С

За наведеною методикою були отримані наступні похідні 5 заміщених 1,4-хінонів **2.12, 2.14, 2.16, 2.18.**

3.2.1.2 5-Гідрокси-2,3-диметил-1,4,4а,9а-тетрагідроантрацен-9,10-діон (2.10). До 0,82 г (0,0047 моль) 5-гідрокси-1,4-нафтохінону **2.5**, розчиненого в 10 мл етанолу, додавали 0.32 г (0.0039 моль) 2,3-диметилбутадієну **2.2**. Реакційну

масу нагрівали протягом 5 годин при 55-65⁰С і перемішуванні зі зворотнім холодильником в середовищі аргону. Потім реакційну масу охолоджували і виморожували протягом 10-12 годин. Продукт відфільтровували і промивали етанолом, сушили. Одержували продукт у вигляді жовтих кристалів з виходом 0,59 г (59%). Розчин фільтрату упарювали на ротор-вакуумному випарнику, осад перекристалізовували з етанолу, одержували світло жовті кристали **5-гідрокси-2,3-диметил-1,4-дигідроантрахінона (2.11)** з виходом 0,31 г (31%) .

Обчислено (C₁₆H₁₆O₃), %: С=74.98, Н=6.29, О=18.73.

Знайдено, %: С=74.76, Н=6.40.

Вихід - 0,59 г (59%), Т.пл.93-95⁰С

За наведеною методикою були отримані наступні похідні 5 заміщених 1,4-хінонів **2.12-2.19**

3.2.2 5-Метокси-2,3-диметил-1,4,4а,9а-тетрагідроантрацен-9,10-діон (2.12)

Обчислено (C₁₇H₁₈O₃), %: С=75.53, Н=6.71, О=17.76.

Знайдено, %: С=75.77, Н=6.50.

Вихід - 0,83 г (83%), Т.пл.112-113⁰С

3.2.3 5-Метокси-2,3-диметил-1,4-дигідроантрацен-9,10-діон (2.13)

Обчислено (C₁₇H₁₆O₃), %: С=76.10, Н=6.01, О=17.89.

Знайдено, %: С=76.21, Н=5.98.

Вихід - 0,12 г (12%), Т.пл.132-134⁰С

3.2.4 6,7-Диметил-9,10-діоксо-5,8,8а,9,10,10а-гексагідроантрацен-1-іл ацетат (2.14)

Обчислено (C₁₈H₁₈O₄), %: С=72.47, Н=6.08, О=21.45.

Знайдено, %: С=72.40, Н=6.10.

Вихід - 0,84 г (84%), Т.пл.111-112⁰С

3.2.5 6,7-Диметил-9,10-діоксо-5,8,9,10-тетрагідроантрацен-1-іл ацетат (2.15)

Обчислено (C₁₈H₁₆O₄), %: С=72.96, Н=5.44, О=21.60.

Знайдено, %: С=72.83, Н=5.49.

Вихід - 0,11 г (11%), Т.пл.134-135⁰С

3.2.6 2,3-Диметил-5-нітро-1,4,4а,9а-тетрагідроантрацен-9,10-діон (2.16)

Обчислено (C₁₆H₁₇O₂), %: С=75.27, Н=6.71, N=5,49, О=12.53.

Знайдено, %: С=75.13, Н=6.55, N=5.52.

Вихід - 0,82 г (82%), Т.пл.≥250 ⁰С

3.2.7 2,3-Диметил-5-нітро-1,4-дигідроантрацен-9,10-діон (2.17)

Обчислено (C₁₆H₁₃NO₄), %: С=67.84, Н=4.63, N=4,94, О=22.59.

Знайдено, %: С=67.81, Н=4.60, N=4,90.

Вихід - 0,13 г (13%), Т.пл.≥250 ⁰С

3.2.8 5-Аміно-2,3-диметил-1,4,4а,9а-тетрагідроантрацен-9,10-діон (2.18)

Обчислено (C₁₆H₁₄O₃), %: С=75.57, Н=5.55, О=18.88.

Знайдено, %: С=75.60, Н=5.48.

Вихід - 0,81 г (81%), Т.пл.121-122⁰С

3.2.9 5-Аміно-2,3-диметил-1,4-дигідроантрацен-9,10-діон (2.19)

Обчислено (C₁₆H₁₅NO₂), %: С=75.87, Н=5.97, N=5.53, О=12.63.

Знайдено, %: С=75.87, Н=5.97, N=5.53.

Вихід - 0,14 г (14%) Т.пл.92-93⁰С

3.2.10 Методика одержання антрахіноїдних систем

3.2.12 1-Гідрокси-6,7-диметилантрацен-9,10-діон (2.20)

Для проведення реакції дегідрування 1,02 г (0,0040 моль) отриманого продукту 5-гідрокси-2,3-диметил-1,4,4а,9а-тетрагідроантрацен-9,10-діону **2.10** розчиняли в 12 мл 5% спиртового розчину КОН в тришийковій колбі зі зворотнім холодильником і пропускали повітря протягом 24 годин. Продукт жовтого кольору відфільтровували і промивали 4 мл води, 2 мл етанолу, 1 мл етеру і сушили. Одержували продукт з виходом 0,94 г (94%).

Обчислено ($C_{16}H_{12}O_3$), %: C=76.18, H=4.79, O=19.03.

Знайдено, %: C=76.23, H=4.77.

Вихід - 0,94 г (94%), Т.пл.97-99⁰С

За наведеною методикою були отримані 5-заміщені 1,4-хінони **2.21-2.24**

3.2.13 1-Метокси-6,7-диметилантрацен-9,10-діон (2.21)

Обчислено ($C_{17}H_{14}O_3$), %: C=76.68, H=5.30, O=18.02.

Знайдено, %: C=76.53, H=5.33.

Вихід - 0,92 г (92%), Т.пл.113-115⁰С

3.2.14 6,7-Диметил-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл ацетат (2.22)

Обчислено ($C_{16}H_{12}O_3$), %: C=76.18, H=4.79, O=19.03.

Знайдено, %: C=76.13, H=4.73.

Вихід - 0,93 г (93%), Т.пл.123-125⁰С

3.2.15 6,7-Диметил-1-нітроантрацен-9,10-діон (2.23)

Обчислено ($C_{16}H_{11}NO_4$), %: C=68.32, H=3.94, N=4.98, O=22.75.

Знайдено, %: C=68.27, H=3.97, N=4.95.

Вихід - 0,91 г (91%), Т.пл.119-121⁰С

3.2.16 1-Аміно-6,7-диметилантрацен-9,10-діон (2.24)

Обчислено ($C_{16}H_{13}NO_2$), %: C=76.48, H=5.21, N=5.57, O=12.73.

Знайдено, %: C=76.42, H=5.24, N=5.51.

Вихід - 0,90 г (90%), Т.пл.117-119⁰С

3.3 Методики одержання карбоциклічних похідних 5 заміщених 1,4-нафтохінонів з 1-ацетокси-1,3-бутадієном

3.3.1 8-Гідрокси-9,10-діоксо-1,4,4а,9,9а,10-гексагідроантрацен-1-іл ацетат (2.26). До 0,61 г (0,0047 моль) 5-гідрокси-1,4-нафтохінону **2.5**, розчиненого в 10 мл етанолу, додавали 0.39 г (0.0039 моль) 1-ацетокси-1,3-бутадієну **2.25**. Реакційну масу нагрівали при температурі 55-60⁰С протягом 5 годин і перемішували зі зворотнім холодильником в середовищі аргону. Потім реакційну масу охолоджували і виморожували протягом 10-12 годин. Продукт відфільтровували, промивали бензолом, сушили і одержували у вигляді жовтих кристалів з виходом 0,55 г (55%). Т.пл.187-189 ⁰С

Обчислено (C₁₆H₁₄O₅), %: C=67.13, H=4.93, O=27.94.

Знайдено, %: C=67.04, H=4.95.

Розчин фільтрату упарювали на ротор-вакуумному випарнику, осад **5-гідрокси-9,10-діоксо-1,4,4а,9,9а,10-гексагідроантрацен-1-іл ацетату (2.27)** перекристалізували з бензену, одержували світло жовті кристали з виходом 0,25г (25%). Т.пл.177-179 ⁰С

Обчислено (C₁₆H₁₄O₅), %: C=67.13, H=4.93, O=27.94.

Знайдено, %: C=67.06, H=4.92.

3.3.2 8-Нітро-9,10-діоксо-1,4,4а,9,9а,10-гексагідроантрацен-1-іл ацетат (2.28)

Обчислено (C₁₆H₁₃NO₆), %: C=60.95, H=4.16, N=4.44, O=30.45.

Знайдено, %: C=60.92, H=4.12, N=4.40.

Вихід - 0,61 г (61%). Т.пл.210-211 °С

**3.3.3 5-Нітро-9,10-діоксо-1,4,4а,9,9а,10-гексагідроантрацен-1-іл ацетат
(2.29)**

Обчислено ($C_{16}H_{13}NO_6$), %: С=60.95, Н=4.16, N=4.44, O=30.45.

Знайдено, %: С=60.90, Н=4.13, N=4.41.

Вихід - 0,19 г (19%). Т.пл.167-169 °С

**3.3.4 8-Аміно-9,10-діоксо-1,4,4а,9,9а,10-гексагідроантрацен-1-іл ацетат
(2.30)**

Обчислено ($C_{16}H_{15}NO_4$), %: С=67.36, Н=5.30, N=4.91, O=22.43.

Знайдено, %: С=67.39, Н=5.27, N=4.85.

Вихід - 0,54 г (54%). Т.пл.162-163 °С

**3.3.5 5-Аміно-9,10-діоксо-1,4,4а,9,9а,10-гексагідроантрацен-1-іл ацетат
(2.31)**

Обчислено ($C_{16}H_{15}NO_4$), %: С=67.36, Н=5.30, N=4.91, O=22.43.

Знайдено, %: С=67.38, Н=5.26, N=4.87.

Вихід - 0,25 г (25%). Т.пл.159-161 °С

**3.3.6 5-Метокси-9,10-діоксо-1,4,4а,9,9а,10-гексагідроантрацен-1-іл
ацетат (2.32)**

Обчислено ($C_{17}H_{16}O_5$), %: С=67.99, Н=5.37, O=26.64.

Знайдено, %: С=67.93, Н=5.32.

Вихід - 0,65 г (65%). Т.пл.132-133 °С

**3.3.7 8-Метокси-9,10-діоксо-1,4,4а,9,9а,10-гексагідроантрацен-1-іл
ацетат (2.33)**

Обчислено ($C_{17}H_{16}O_5$), %: С=67.99, Н=5.37, O=26.64.

Знайдено, %: C=67.95, H=5.34.

Вихід - 0,25 г (25%). Т.пл.184-185 °С

3.3.8 9,10-Діоксо-1,4,4а,9,9а,10-гексагідроантрацен-1,5-дііл діацетат (2.34)

Обчислено (C₁₈H₁₆O₆), %: C=65.85, H=4.91, O=29.24.

Знайдено, %: C=65.89, H=4.93.

Вихід - 0,55 г (55%). Т.пл.181-183 °С

3.3.9 9,10-Діоксо-1,4,4а,9,9а,10-гексагідроантрацен-1,8-дііл діацетат (2.35)

Обчислено (C₁₈H₁₆O₆), %: C=65.85, H=4.91, O=29.24.

Знайдено, %: C=65.82, H=4.89.

Вихід - 0,37 г (37%). Т.пл.182-184 °С

3.3.10 Загальна методика окислення дигідроантрацендіонів

Для проведення реакції дегідування 1,27 г (0,0045 моль) отриманого 8-гідрокси-9,10-діоксо-1,4,4а,9,9а,10-гексагідроантрацен-1-іл ацетату **2.26** розчиняли в 12 мл 5% спиртового розчину КОН в трьшійковій колбі зі зворотнім холодильником і пропускали повітря протягом 24 годин. Продукт жовтого кольору **1-гідроксиантрацен-9,10-діон (2.36)** відфільтровували і промивали 4 мл води, 2 мл етанолу, 1 мл етеру і сушили.

Обчислено (C₁₄H₈O₃), %: C=75.00, H=3.60, O=21.41.

Знайдено, %: C=75.03, H=3.58.

Вихід - 0,94 г (94%). Т.пл.195-197 °С

За наведеною методикою були отримані наступні похідні 5 заміщених 1,4-хінонів **2.37-2.40**

3.3.11 1-Метоксиантрацен-9,10-діон (2.37)

Обчислено ($C_{15}H_{10}O_3$), %: C=75.62, H=4.23, O=20.15.

Знайдено, %: C=75.64, H=4.28.

Вихід - 0,93 г (93%). Т.пл.199-201 °С

3.3.12 9,10-Діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл ацетат (2.38)

Обчислено ($C_{16}H_{10}O_4$), %: C=72.18, H=3.79, O=24.04.

Знайдено, %: C=72.22, H=3.78.

Вихід - 0,91 г (91%). Т.пл.186-188 °С

3.3.13 1-Нітроантрацен-9,10-діон (2.39)

Обчислено ($C_{14}H_7NO_4$), %: C=66.41, H=2.79, N=5.53, O=25.27.

Знайдено, %: C=66.39, H=2.77, N=5.56.

Вихід - 0,89 г (89%). Т.пл.≥250 °С

3.3.14 1-Аміноантрацен-9,10-діон (2.40)

Обчислено ($C_{14}H_9NO_2$), %: C=75.33, H=4.06, N=6.27, O=14.33.

Знайдено, %: C=75.30, H=4.11, N=6.25.

Вихід - 0,90 г (90%). Т.пл.253-255°С

3.4 Методики одержання продуктів 5-заміщених 1,4-нафтохінонів з 2-бутеналь-N,N-диметилгідразоном

3.4.1 1-(Диметиламіно)-9-метокси-4-метил-1,4,4a,10a-тетрагідробензо-[g]хінолін-5,10-діон (2.42). До 0,63 г (0,0047 моль) 5-гідрокси-1,4-нафтохінону **2.5**, розчиненого в 10 мл етанолу, додавали 0.37 г (0.0039 моль) 2-бутеналь N,N-диметилгідразону **2.41**. Реакційну масу нагрівали протягом 5 годин при 60-65°С і перемішуванні зі зворотнім холодильником в середовищі аргону. Потім реакційну масу охолоджували і виморожували протягом 10-12 годин. Продукт

відфільтровували, промивали етанолом і сушили. Одержували продукт у вигляді жовтуватих кристалів. 0,53 г (53%) Т.пл.163-164⁰С

Обчислено (C₁₇H₂₀N₂O₃), %: С=67.98, Н=6.71, N=9.33, O=15.98.

Знайдено, %: С=67.95, Н=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 (2.43)** перекристалізували з етанолу, одержували світло-жовті кристали з виходом 0,15г (15%). Т.пл.184-185⁰С

Обчислено (C₁₇H₁₈N₂O₃), %: С=68.44, Н=6.08, N=9.39, O=16.09.

Знайдено, %: С=68.45, Н=6.10, N=9.36.

3.4.2 1-(Диметиламіно)-4-метил-5,10-діоксо-1,4,4а,5,10,10а-гексагідробензо[*g*]хінолін-9-іл ацетат (2.44)

Обчислено (C₁₈H₂₀N₂O₄), %: С=65.84, Н=6.14, N=8.53, O=19.49.

Знайдено, %: С=65.86, Н=6.11, N=8.57.

Вихід - 0,54 г (54%). Т.пл.155-157⁰С

3.4.3 1-(Диметиламіно)-4-метил-5,10-діоксо-1,4,5,10-тетрагідробензо[*g*]хінолін-9-іл ацетат (2.45)

Обчислено (C₁₈H₁₈N₂O₄), %: С=66.25, Н=5.56, N=8.58, O=19.61.

Знайдено, %: С=66.28, Н=5.52, N=8.55.

Вихід - 0,13 г (13%). Т.пл.198-199⁰С

3.4.4 1-(Диметиламіно)-6-метокси-4-метил-1,4,4а,10а-тетрагідробензо[*g*]хінолін-5,10-діон (2.42). До 0,63 г (0,0047 моль) 5-гідрокси-1,4-нафтохінону **2.5**, розчиненого в 10 мл толуолу, додавали 0.37 г (0.0039 моль) 2-бутеналь N,N-диметилгідразону **2.41** та 0,14 г оцтового ангідриду. Реакційну масу нагрівали протягом 5 годин при 60-65⁰С і перемішуванні зі зворотнім холодильником в

середовищі аргону. Потім реакційну масу охолоджували і виморожували протягом 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

Обчислено (C₁₇H₂₀N₂O₃), %: С=67.98, Н=6.71, N=9.33, O=15.98.

Знайдено, %: С=67.96, Н=6.68, N=9.35.

Розчин фільтрату упарювали під вакуумом, осад **9-метокси-4-метил-1,4-дигідробензо[g]хінолін-5,10-діону (2.47)** перекристалізовували з етанолу, одержували світло-жовті кристали з виходом 0,24г (24%). Т.пл.148-150⁰С

Обчислено (C₁₅H₁₃NO₃), %: С=70.58, Н=5.13, N=5.49, O=18.80.

Знайдено, %: С=70.45, Н=5.07, N=5.47.

3.4.5 1-(Диметиламіно)-4-метил-5,10-діоксо-1,4,4a,5,10,10a-гексагідробензо[g]хінолін-6-іл ацетат (2.44)

Обчислено (C₁₈H₂₀N₂O₄), %: С=65.84, Н=6.14, N=8.53, O=19.49.

Знайдено, %: С=65.83, Н=6.10, N=8.58.

Вихід - 0,59 г (59%). Т.пл.155-157⁰С

3.4.6 4-Метил-5,10-діоксо-1,4,5,10-тетрагідробензо[g]хінолін-9-іл ацетат (2.49)

Обчислено (C₁₆H₁₃NO₄), %: С=67.84, Н=4.63, N=4.94, O=22.59.

Знайдено, %: С=67.82, Н=4.60, N=4.89.

Вихід - 0,19 г (19%). Т.пл.141-143⁰С

3.4.7 1-(Диметиламіно)-6-гідрокси-4-метил-1,4,4a,10a-тетрагідробензо[g]хінолін-5,10-діон (2.50)

До 0,61 г (0,0047 моль) 5-гідрокси-1,4-нафтохінону **2.5**, розчиненого в 10 мл етанолу, додавали 0.39 г (0.0039 моль) 2-бутеналь N,N-диметилгідрозону **2.41**.

Реакційну масу нагрівали протягом 5 годин при 60-65⁰С 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 світло-жовтих кристалів з виходом 0,54 г (54%). Т.пл.147-148⁰С

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 на ротор-вакуумному випарнику, осад ***1-(диметиламіно)-6-гідрокси-4-метил-1,4-дигідробензо[g]хінолін-5,10-діону (2.51)***

перекристалізували з етанолу, одержували світло-жовті кристали з виходом 0,15 г (15%). Т.пл..163-164⁰С

Обчислено (C₁₆H₁₆N₂O₃), %: С=67.59, Н=5.67, N=9.85, О=16.88.

Знайдено, %: С=67.63, Н=5.71, N=9.81.

3.4.8 1-(Диметиламіно)-4-метил-6-нітро-1,4,4а,10а-тетрагідробензо[g]хінолін-5,10-діон (2.52)

Обчислено (C₁₆H₁₇N₃O₄), %: С=60.94, Н=5.43, N=13.33, О=20.30.

Знайдено, %: С=60.89, Н=5.41, N=13.35.

Вихід - 0,52 г (52%). Т.пл.205-207⁰С

3.4.9 1-(Диметиламіно)-4-метил-6-нітро-1,4-дигідробензо[g]хінолін-5,10-діон (2.53)

Обчислено (C₁₆H₁₅N₃O₄), %: С=61.34, Н=4.83, N=13.41, О=20.43.

Знайдено, %: С=61.30, Н=4.81, N=13.44.

Вихід - 0,17 г (17%). Т.пл.≥250⁰С

3.4.10 6-Аміно-1-(диметиламіно)-4-метил-1,4,4а,10а-тетрагідробензо[g]хінолін-5,10-діон (2.54)

Обчислено ($C_{16}H_{19}N_3O_2$), %: C=67.35, H=6.71, N=14.73, O=11.21.

Знайдено, %: C=67.36, H=6.69, N=14.75.

Вихід - 0,55 г (55%). Т.пл.195-197⁰С

3.4.11 6-Аміно-1-(диметиламіно)-4-метил-1,4-дигідробензо[g]хінолін-5,10-діон (2.55)

Обчислено ($C_{16}H_{17}N_3O_2$), %: C=67.83, H=6.05, N=14.83, O=11.29.

Знайдено, %: C=67.85, H=6.02, N=14.86.

Вихід - 0,14 г (14%). Т.пл.203-204⁰С

3.4.12 1-(Диметиламіно)-6-гідрокси-4-метил-1,4,4a,10a-тетрагідробензо[g]хінолін-5,10-діон (2.50). До 0,61 г (0,0047 моль) 5-гідрокси-1,4-нафтохінону **2.5**, розчиненого в 10 мл етанолу, додавали 0.39 г (0.0039 моль) 2-бутеналь N,N-диметилгідразону **2.41**. Реакційну масу нагрівали протягом 5 годин при 60⁰-65⁰С і перемішуванні 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

Обчислено ($C_{16}H_{18}N_2O_3$), %: C=67.12, H=6.34, N=9.78, O=16.76.

Знайдено, %: C=67.14, H=6.31, N=9.75.

Розчин фільтрату упарювали на ротор-вакуумному випарнику, осад **6-гідрокси-4-метил-1,4-дигідробензо[g]хінолін-5,10-діону (2.56)** перекристалізовували з етанолу, одержували світло-жовті кристали з виходом 0,12 г (12%). Т.пл.187-188⁰С

Обчислено ($C_{14}H_{11}NO_3$), %: C=69.70, H=4.60, N=5.81, O=19.90.

Знайдено, %: C=69.67, H=4.56, N=5.77.

3.4.13 4-Метил-6-нітро-1,4-дигідробензо[g]хінолін-5,10-діон (2.57)

Обчислено ($C_{14}H_{10}N_2O_4$), %: C=62.22, H=3.73, N=10.37, O=23.68.

Знайдено, %: C=62.20, H=3.75, N=10.39.

Вихід - 0,19 г (19%). Т.пл. ≥ 250 °C

3.4.14 6-Аміно-4-метил-1,4-дигідробензо[g]хінолін-5,10-діон (2.58)

Обчислено ($C_{14}H_{12}N_2O_2$), %: C=69.99, H=5.03, N=11.66, O=13.32.

Знайдено, %: C=69.96, H=5.06, N=11.59.

Вихід - 0,11 г (11%). Т.пл. 200-203°C

3.4.15 9-Гідрокси-4-метилбензо[g]хінолін-5,10-діон (2.62). До 0,61 г (0,0047 моль) 5-гідрокси-1,4-нафтохінону **2.5**, розчиненого в 10 мл етанолу, додавали 0.39 г (0.0039 моль) 2-бутеналь N,N-диметилгідразону **2.41**. Реакційну масу нагрівали протягом 5 годин при 60-65°C і перемішуванні зі зворотнім холодильником в середовищі аргону. Для проведення реакції дегідрування до отриманої реакційної суміші додавали 12 мл 5% спиртового розчину КОН і пропускали повітря протягом 24 годин. Потім реакційну масу охолоджували і виморожували протягом 10-12 годин. Продукт відфільтровували, промивали етанолом, сушили і одержували у вигляді жовтих кристалів. Вихід - 0,59 г (59%). Т.пл. 137-140°C

Обчислено ($C_{14}H_9NO_3$), %: 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 на ротор-вакуумному випарнику, осад **6-гідрокси-4-метилбензо[g]хінолін-5,10-діону (2.63)** перекристалізовували з етанолу, одержували світло жовті кристали. Вихід - 0,18 г (18%). Т.пл. 151-152 °C

Обчислено ($C_{14}H_9NO_3$), %: C=70.29, H=3.79, N=5.86, O=20.06.

Знайдено, %: C=70.26, H=3.75, N=5.85.

За наведеною методикою були отримані наступні похідні 5-заміщених 1,4-

хінонів 2.64-2.71**3.4.16 9-Метокси-4-метилбензо[g]хінолін-5,10-діон (2.64)**

Обчислено ($C_{15}H_{11}NO_3$), %: C=71.14, H=4.38, N=5.53, O=18.95.

Знайдено, %: C=71.12, H=4.35, N=5.56.

Вихід - 0,62 г (62%). Т.пл.131-133⁰С

3.4.17 6-Метокси-4-метилбензо[g]хінолін-5,10-діон (2.65)

Обчислено ($C_{15}H_{11}NO_3$), %: C=71.14, H=4.38, N=5.53, O=18.95.

Знайдено, %: C=71.15, H=4.39, N=5.57.

Вихід - 0,12 г (12%). Т.пл.145-147⁰С

3.4.18 4-Метил-5,10-діоксо-5,10-дигідробензо[g]хінолін-9-іл ацетат (2.66)

Обчислено ($C_{16}H_{11}NO_4$), %: C=68.32, H=3.94, N=4.98, O=22.75.

Знайдено, %: C=68.29, H=3.92, N=4.95.

Вихід - 0,71 г (71%). Т.пл..164-165 ⁰С

3.4.19 4-Метил-5,10-діоксо-5,10-дигідробензо[g]хінолін-6-іл ацетат (2.67)

Обчислено ($C_{16}H_{11}NO_4$), %: C=68.32, H=3.94, N=4.98, O=22.75.

Знайдено, %: C=68.34, H=3.93, N=4.96.

Вихід - 0,11 г (11%). Т.пл.141-143⁰С

3.4.20 4-Метил-9-нітробензо[g]хінолін-5,10-діон (2.68)

Обчислено ($C_{14}H_8N_2O_4$), %: C=62.69, H=3.01, N=10.44, O=23.86.

Знайдено, %: C=62.65, H=3.05, N=10.46.

Вихід - 0,64 г (64%). т.р 191-193⁰С

3.4.21 4-Метил-6-нітробензо[g]хінолін-5,10-діон (2.69)

Обчислено ($C_{14}H_8N_2O_4$), %: C=62.69, H=3.01, N=10.44, O=23.86.

Знайдено, %: C=62.64, H=3.04, N=10.47.

Вихід - 0,5 г (15%). Т.пл. $\geq 250^{\circ}C$

3.4.22 9-Аміно-4-метилбензо[g]хінолін-5,10-діон (2.70)

Обчислено ($C_{14}H_{10}N_2O_2$), %: C=70.58, H=4.23, N=11.76, O=13.43.

Знайдено, %: C=70.53, H=4.20, N=11.75.

Вихід - 0,67 г (67%). Т.пл. 174-175 $^{\circ}C$

3.4.23 6-Аміно-4-метилбензо[g]хінолін-5,10-діон (2.71)

Обчислено ($C_{14}H_{10}N_2O_2$), %: C=70.58, H=4.23, N=11.76, O=13.43.

Знайдено, %: C=70.53, H=4.21, N=11.74.

Вихід - 0,11 г (11%). Т.пл. 197-198 $^{\circ}C$

3.5 Методики одержання гетероциклічних похідних 5-R-1,4-нафтохінонів.

3.5.1 Методики синтезу гетероциклічних похідних 5-R-1,4-нафтохінонів взаємодією з 1-метил-1H-піридин-2-оном

3.5.1.1 8-Метокси-12-метил-1,4-дигідро-1,4-(епімінометано)антрацен-9,10,11-трион (2.79). До 0,7 г (0,0044 моль) 5-гідрокси-1,4-нафтохінону **2.5**, у 10 мл ацетонітрилу, додавали 0,3 г (0,0044 моль) 2-метилпіридону **2.78**. Реакційну масу кип'ятили зі зворотнім холодильником 1 годину, одержаний осад відфільтровували, перекристалізовували з гептану. Одержували кристали жовто-коричневого кольору з виходом 0,47 г (47%), Т.пл. 165-167 $^{\circ}C$

Обчислено ($C_{17}H_{13}O_4$), %: 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 на ротор-вакуумному випарнику, осад **5-метокси-12-метил-1,4-дигідро-1,4-(епімінометано)антрацен-9,10,11-триону (2.80)** перекристалізували з етанолу, одержували світло-жовті кристали з виходом 0,21 г (21%), Т.пл.181-183⁰С

Обчислено (C₁₇H₁₃O₄), %: С=69.15, Н=4.44, N=4.74, O=21.67.

Знайдено, %: С=69.10, Н=4.47, N=4.78.

3.5.1.2 12-Метил-9,10,11-триоксо-1,4,9,10-тетрагідро-1,4-(епімінометано)антрацен-8-іл ацетат (2.81)

Обчислено (C₁₈H₁₃NO₅), %: С=66.87, Н=4.05, N=4.33, O=24.74.

Знайдено, %: С=66.85, Н=4.03, N=4.38.

Вихід - 0,49 г (49%), Т.пл.188-190⁰С

3.5.1.3 12-Метил-9,10,11-триоксо-1,4,9,10-тетрагідро-1,4-(епімінометано)антрацен-5-іл ацетат (2.82)

Обчислено (C₁₈H₁₃NO₅), %: С=66.87, Н=4.05, N=4.33, O=24.74.

Знайдено, %: С=66.84, Н=4.07, N=4.34.

Вихід – 0,23 г (23%), Т.пл.205-207⁰С

3.5.1.4 5-Гідрокси-12-метил-1,4-дигідро-1,4-(епімінометано)-антрацен-9,10,11-трион (2.83)

До 0,61 г (0,0035 моль) 5-гідрокси-1,4-нафтохінону **2.5** у 10 мл ацетатної кислоти додавали 0,38 г (0,0035 моль) піридону **2.78** та декілька кристалів гідрохінону. Реакційну масу кип'ятили зі зворотнім холодильником 1 годину і відфільтровували. Одержану суміш регіоізомерів **2,83**, **2,84** розділяли методом препаративної тонкошарової хроматографії на скляних пластинках Stratocrom SI 200мм×200мм×3мм. Пластинки з рівномірним шаром силікагелю сушили в

сушильній шафі при температурі 110⁰С, після чого охолоджували. Зразки розчиняли в ДМФА та наносили з тонкої трубки діаметром 1 мм, пластинку висушували і поміщали у камеру для хроматографування, використовували елюент метанол-толуен (2:1). Після розділення речовин пластинку висушували, окремі розділені смуги вилучали за допомогою скальпеля, поміщали в мініатюрну колонку, яку елюювали сумішшю метанол-хлороформ (1:2). Отриманий елюат упарювали під вакуумом, осад перекристалізували з ДМФА/спирт (2:1). Одержали осад жовто-коричневого кольору з виходом 0,61 г (61%).

Обчислено (C₁₆H₁₁NO₄), %: C=68.32, H=3.94, N=4.98, O=22.75.

Знайдено, %: C=68.35, H=3.93, N=4.99.

Вихід - 0,61 г (61%), Т.пл.155-157⁰С

Елюат упарювали на ротор-вакуумному випарнику, осад **8-гідрокси-12-метил-1,4-дигідро-1,4-(епімінометано)антрацен-9,10,11-триону (2.84)** перекристалізували з етанолу, одержували світло-жовті кристали з виходом 0,19 г (19%), Т.пл.161-163⁰С

Обчислено (C₁₆H₁₁NO₄), %: C=68.32, H=3.94, N=4.98, O=22.75.

Знайдено, %: C=68.30, H=3.96, N=4.97.

За наведеною методикою отримані 5 заміщені -1,4-хінони **2.85-2.87**

3.5.1.5 12-Метил-5-нітро-1,4-дигідро-1,4-(епімінометано)антрацен-9,10,11-трион (2.85)

Обчислено (C₁₆H₁₀N₂O₅), %: C=61.94, H=3.25, N=9.03, O=25.78.

Знайдено, %: C=61.95, H=3.23, N=9.06.

Вихід - 0,59 г (59%), Т.пл.183-187⁰С

3.5.1.6 12-Метил-8-нітро-1,4-дигідро-1,4-(епімінометано)антрацен-9,10,11-трион (2.86)

Обчислено ($C_{16}H_{10}N_2O_5$), %: C=61.94, H=3.25, N=9.03, O=25.78.

Знайдено, %: C=61.97, H=3.22, N=9.05.

Вихід - 0,27 г (27%), Т.пл. ≥ 250 °С

3.5.1.7 5-Аміно-12-метил-1,4-дигідро-1,4-(епімінометано)антрацен-9,10,11-трион (2.87)

Обчислено ($C_{16}H_{12}N_2O_3$), %: C=68.56, H=4.32, N=9.99, O=17.13.

Знайдено, %: C=68.54, H=4.29, N=9.96.

Вихід - 0,60 г (60%), Т.пл. 177-179°С

3.5.1.8 8-Аміно-12-метил-1,4-дигідро-1,4-(епімінометано)антрацен-9,10,11-трион (2.88)

Обчислено ($C_{16}H_{12}N_2O_3$), %: C=68.56, H=4.32, N=9.99, O=17.13.

Знайдено, %: C=68.58, H=4.35, N=10.02.

Вихід - 0,23 г (23%), Т.пл. 194-195°С

3.5.2 Методики одержання тіопіранових похідних 5-R-1,4-нафтохінонів

3.5.2.1 9-Метокси-11-феніл-3,11-дигідро-2H-бензо[6,7]тіохромено[2,3-d][1,3]тіазол-2,5,10-трион (2.98)

До 0,47 г (0,0025 моль) 5-метокси-1,4-нафтохінону **2.6**, у 10 мл ацетатної кислоти, додавали 0,52 г (0,0025 моль) фенілметилідентіоксотіазолідону **2.89** та декілька кристалів гідрохінону. Реакційну масу кип'ятили зі зворотнім холодильником 1 годину, одержаний осад відфільтровували,

перекристалізували з гептану. Одержали осад жовто-коричневого кольору з виходом 0,55 г (55%).

Розчин фільтрату упарювали на ротор-вакуумному випарнику, осад **6-метокси-11-феніл-3,11-дигідро-2H-бензо[6,7]тіохромено[2,3-d][1,3]тіазол-2,5,10-триону (2.99)** перекристалізували з етанолу, одержували світло жовті кристали з виходом 0,25 г (25%). Т. пл. 145-147⁰С

Обчислено (C₂₁H₁₃NO₄S₂), %: C=61.90, H=3.22, N=3.44, S=15.74, O=15.71.

Знайдено, %: C=61.93 H=3.25, N=3.45, S=15.70.

За наведеною методикою були отримані 5 заміщених 1,4-хінони **2.100-2.133**

3.5.2.3 9-Метокси-11-(4-метоксифеніл)-3,11-дигідро-2H-бензо[6,7]тіохромено[2,3-d][1,3]тіазол-2,5,10-трион (2.100)

Обчислено (C₂₂H₁₅NO₅S₂), %: C=60.40, H=3.46, N=3.20, S=14.66, O=18.29.

Знайдено, %: C=60.42, H=3.44, N=3.21, S=14.68.

Вихід - 0,48 г (48%), Т.пл.133-135 ⁰С

3.5.2.4 6-Метокси-11-(4-метоксифеніл)-3,11-дигідро-2H-бензо[6,7]тіохромено[2,3-d][1,3]тіазол-2,5,10-трион (2.101)

Обчислено (C₂₂H₁₅NO₅S₂), %: C=60.40, H=3.46, N=3.20, S=14.66, O=18.29.

Знайдено, %: C=60.39, H=3.48, N=3.23, S=14.65.

Вихід - 0,20 г (20%), Т.пл.191-193 ⁰С

3.5.2.5 11-(3,4-Диметоксифеніл)-9-метокси-3,11-дигідро-2H-бензо[6,7]тіохромено[2,3-d][1,3]тіазол-2,5,10-трион (2.102)

Обчислено (C₂₃H₁₇NO₆S₂), %: C=59.09, H=3.67, N=3.00, S=13.72, O=20.53.

Знайдено, %: C=59.12, H=3.65, N=3.03, S=13.74.

Вихід - 0,49 г (49%), Т.пл.123-124⁰С

3.5.2.6 11-(3,4-Диметоксифеніл)-6-метокси-3,11-дигідро-2Н-бензо[6,7]тіохромено[2,3-d][1,3]тіазол-2,5,10-трион (2.103)

Обчислено (C₂₃H₁₇NO₆S₂), %: С=59.09, Н=3.67, N=3.00, S=13.72, O=20.53.

Знайдено, %: С=59.06, Н=3.68, N=3.04, S=13.70.

Вихід - 0,20 г (20%), Т.пл.185-187⁰С

3.5.2.7 11-(3-Етоксифеніл)-9-метокси-3,11-дигідро-2Н-бензо[6,7]тіохромено[2,3-d][1,3]тіазол-2,5,10-трион (2.104)

Обчислено (C₂₃H₁₇NO₆S₂), %: С=59.09, Н=3.67, N=3.00, S=13.72, O=20.53.

Знайдено, %: С=59.07, Н=3.69, N=3.03, S=13.69.

Вихід - 0,53 г (53%), Т.пл.135-137⁰С

3.5.2.8 11-(3-Етоксифеніл)-6-метокси-3,11-дигідро-2Н-бензо[6,7]тіохромено[2,3-d][1,3]тіазол-2,5,10-трион (2.105)

Обчислено (C₂₃H₁₇NO₆S₂), %: С=59.09, Н=3.67, N=3.00, S=13.72, O=20.53.

Знайдено, %: С=59.08, Н=3.65, N=3.02, S=13.68.

Вихід - 0,22 г (22%), Т.пл.205-207⁰С

3.5.2.9 11-(3,5-Ди-трет-бутил-4-гідроксифеніл)-9-метокси-3,11-дигідро-2Н-бензо[6,7]тіохромено[2,3-d][1,3]тіазол-2,5,10-трион (2.106)

Обчислено (C₂₉H₂₉NO₅S₂), %: С=65.02, Н=5.46, N=2.61, S=11.97, O=14.93.

Знайдено, %: С=65.04, Н=5.45, N=2.62, S=11.96.

Вихід - 0,54 г (54%), Т.пл.112-114⁰С

3.5.2.10 11-(3,5-Ди-трет-бутил-4-гідроксифеніл)-6-метокси-3,11-дигідро-2Н-бензо[6,7]тіохромено[2,3-d][1,3]тіазол-2,5,10-трион (2.107)

Обчислено ($C_{29}H_{29}NO_5S_2$), %: C=65.02, H=5.46, N=2.61, S=11.97, O=14.93.

Знайдено, %: C=65.05, H=5.43, N=2.60, S=11.95.

Вихід - 0,18 г (18%), Т.пл.145-146 °С

3.5.2.11 11-[4-(Диметиламіно)феніл]-9-метокси-3,11-дигідро-2H-бензо[6,7]тіохромено[2,3-d][1,3]тіазол-2,5,10-трион (2.108)

Обчислено ($C_{23}H_{18}N_2O_4S_2$), %: C=61.32, H=4.03, N=6.22, S=14.23, O=14.20.

Знайдено, %: C=61.31, H=4.01, N=6.24, S=14.22.

Вихід - 0,50 г (50%), Т.пл.127-129 °С

3.5.2.12 11-[4-(Диметиламіно)феніл]-6-метокси-3,11-дигідро-2H-бензо[6,7]тіохромено[2,3-d][1,3]тіазол-2,5,10-трион (2.109)

Обчислено ($C_{23}H_{18}N_2O_4S_2$), %: C=61.32, H=4.03, N=6.22, S=14.23, O=14.20.

Знайдено, %: C=61.34, H=4.05, N=6.20, S=14.25.

Вихід - 0,19 г (19%), Т.пл.165-167 °С

3.5.2.13 11-(4-Фторофеніл)-9-метокси-3,11-дигідро-2H-бензо[6,7]тіохромено[2,3-d][1,3]тіазол-2,5,10-трион (2.110)

Обчислено ($C_{21}H_{12}FNO_4S_2$), %: C=59.28, H=2.84, F=4.47, N=3.29, S=15.07, O=15.07.

Знайдено, %: C=59.29, H=2.83, F=4.46, N=3.27, S=15.10.

Вихід - 0,51 г (51%), Т.пл.134-135 °С

3.5.2.14 11-(4-Фторофеніл)-6-метокси-3,11-дигідро-2H-бензо[6,7]тіохромено[2,3-d][1,3]тіазол-2,5,10-трион (2.111)

Обчислено ($C_{21}H_{12}FNO_4S_2$), %: C=59.28, H=2.84, F=4.47, N=3.29, S=15.07, O=15.07.

Знайдено, %: C=59.26, H=2.81, F=4.48, N=3.26, S=15.11

Вихід - 0,22 г (22%), Т.пл.165-167 °С

3.5.2.15 11-(4-Хлорофеніл)-9-метокси-3,11-дигідро-2H-бензо[6,7]тіохромено[2,3-d][1,3]тіазол-2,5,10-трион (2.112)

Знайдено, %: C=57.07, H=2.73, Cl=8.01, N=3.16, S=14.49.

Вихід - 0,52 г (52%), Т.пл.200-204 °С

3.5.2.16 11-(4-Хлорофеніл)-6-метокси-3,11-дигідро-2H-бензо[6,7]тіохромено[2,3-d][1,3]тіазол-2,5,10-трион (2.113)

Обчислено (C₂₁H₁₂ClNO₄S₂), %: C=57.08, H=2.74, Cl=8.02, N=3.17, S=14.51.

Знайдено, %: C=57.05, H=2.76, Cl=8.04, N=3.14, S=14.53.

Вихід - 0,15 г (15%), Т.пл.195-197 °С

3.5.2.17 11-(4-Бромфеніл)-9-метокси-3,11-дигідро-2H-бензо[6,7]тіохромено[2,3-d][1,3]тіазол-2,5,10-трион (2.114)

Обчислено (C₂₁H₁₂BrNO₄S₂), %: C=51.86, H=2.49, Br=16.43, N=2.88, S=13.19.

Знайдено, %: C=51.84, H=2.45, Br=16.40, N=2.85, S=13.22.

Вихід - 0,55 г (55%), Т.пл.≥250 °С

3.5.2.18 11-(4-Бромфеніл)-6-метокси-3,11-дигідро-2H-бензо[6,7]тіохромено[2,3-d][1,3]тіазол-2,5,10-трион (2.115)

Обчислено (C₂₁H₁₂BrNO₄S₂), %: C=51.86, H=2.49, Br=16.43, N=2.88, S=13.19.

Знайдено, %: C=51.88, H=2.50, Br=16.41, N=2.87, S=13.17.

Вихід - 0,17 г (17%), Т.пл.121-122 °С

3.5.2.19 2,5,10-Триоксо-11-феніл-3,5,10,11-тетрагідро-2H-бензо[6,7]тіохромено[2,3-d][1,3]тіазол-9-іл ацетат (2.116)

Обчислено ($C_{22}H_{13}NO_5S_2$), %: C=60.68, H=3.01, N=3.22, S=14.73, O=18.37.

Знайдено, %: C=60.71, H=3.04, N=3.26, S=14.71.

Вихід - 0,55 г (55%), Т.пл.192-193 °С

3.5.2.20 2,5,10-Триоксо-11-феніл-3,5,10,11-тетрагідро-2Н-бензо[6,7]тіохромено[2,3-d][1,3]тіазол-6-іл ацетат (2.117)

Обчислено ($C_{22}H_{13}NO_5S_2$), %: C=60.68, H=3.01, N=3.22, S=14.73, O=18.37.

Знайдено, %: C=60.65, H=3.00, N=3.19, S=14.75.

Вихід - 0,17 г (17%), Т.пл.115-117 °С

3.5.2.21 11-(4-Метоксифеніл)-2,5,10-триоксо-3,5,10,11-тетрагідро-2Н-бензо[6,7]тіохромено[2,3-d][1,3]тіазол-9-іл ацетат (2.118)

Обчислено ($C_{23}H_{15}NO_6S_2$), %: C=59.34, H=3.25, N=3.01, S=13.78, O=20.62.

Знайдено, %: C=59.31, H=3.27, N=3.04, S=13.76.

Вихід - 0,46 г (46%), Т.пл.155-156 °С

3.5.2.22 11-(4-Метоксифеніл)-2,5,10-триоксо-3,5,10,11-тетрагідро-2Н-бензо[6,7]тіохромено[2,3-d][1,3]тіазол-6-іл ацетат (2.119)

Обчислено ($C_{23}H_{15}NO_6S_2$), %: C=59.34, H=3.25, N=3.01, S=13.78, O=20.62.

Знайдено, %: C=59.35, H=3.23, N=3.03, S=13.74.

Вихід - 0,19 г (19%), Т.пл.132 °С

3.5.2.23 11-(3,4-Диметоксифеніл)-2,5,10-триоксо-3,5,10,11-тетрагідро-2Н-бензо[6,7]тіохромено[2,3-d][1,3]тіазол-9-іл ацетат (2.120)

Обчислено ($C_{24}H_{17}NO_7S_2$), %: C=58.17, H=3.46, N=2.83, S=12.94, O=22.60.

Знайдено, %: C=58.21, H=3.49, N=2.79, S=12.97.

Вихід - 0,48 г (48%), Т.пл.144-147 °С

3.5.2.24 11-(3,4-Диметоксифеніл)-2,5,10-триоксо-3,5,10,11-тетрагідро-2Н-бензо[6,7]тіохромено[2,3-d][1,3]тіазол-6-іл ацетат (2.121)

Обчислено ($C_{24}H_{17}NO_7S_2$), %: C=58.17, H=3.46, N=2.83, S=12.94, O=22.60.

Знайдено, %: C=58.20, H=3.44, N=2.82, S=12.98.

Вихід - 0,20 г (20%), Т.пл. ≥ 250 °С

3.5.2.25 11-(3-Етоксид-4-гідроксифеніл)-2,5,10-триоксо-3,5,10,11-тетрагідро-2Н-бензо[6,7]тіохромено[2,3-d][1,3]тіазол-9-іл ацетат (2.122)

Обчислено ($C_{24}H_{17}NO_7S_2$), %: C=58.17, H=3.46, N=2.83, S=12.94, O=22.60.

Знайдено, %: C=58.23, H=3.42, N=2.80, S=12.90.

Вихід - 0,51 г (51%), Т.пл. ≥ 250 °С

3.5.2.26 11-(3-Етоксид-4-гідроксифеніл)-2,5,10-триоксо-3,5,10,11-тетрагідро-2Н-бензо[6,7]тіохромено[2,3-d][1,3]тіазол-6-іл ацетат (2.123)

Обчислено ($C_{24}H_{17}NO_7S_2$), %: C=58.17, H=3.46, N=2.83, S=12.94, O=22.60.

Знайдено, %: C=58.14, H=3.43, N=2.78, S=12.91.

Вихід - 0,22 г (22%), Т.пл. 185-186 °С

3.5.2.27 11-(3,5-Ди-трет-бутил-4-гідроксифеніл)-2,5,10-триоксо-3,5,10,11-тетрагідро-2Н-бензо[6,7]тіохромено[2,3-d][1,3]тіазол-9-іл ацетат (2.124)

Обчислено ($C_{30}H_{29}NO_6S_2$), %: C=63.92, H=5.19, N=2.48, S=11.38, O=17.03.

Знайдено, %: C=63.96, H=5.22, N=2.52, S=11.40.

Вихід - 0,51 г (51%), Т.пл. 199-200 °С

3.5.2.28 11-(3,5-Ди-трет-бутил-4-гідроксифеніл)-2,5,10-триоксо-3,5,10,11-тетрагідро-2Н-бензо[6,7]тіохромено[2,3-d][1,3]тіазол-6-іл ацетат (2.125)

Обчислено ($C_{30}H_{29}NO_6S_2$), %: C=63.92, H=5.19, N=2.48, S=11.38, O=17.03.

Знайдено, %: C=63.87, H=5.21, N=2.46, S=11.42.

Вихід - 0,21 г (21%), Т.пл.182-183 °С

3.5.2.29 11-[4-(Диметиламіно)феніл]-2,5,10-триоксо-3,5,10,11-тетрагідро-2H-бензо[6,7]тіохромено[2,3-d][1,3]тіазол-9-іл ацетат (2.126)

Обчислено ($C_{24}H_{18}N_2O_5S_2$), %: C=60.24, H=3.79, N=5.85, S=13.40, O=16.72.

Знайдено, %: C=60.21, H=3.75 N=5.82, S=13.38.

Вихід - 0,59 г (59%), Т.пл.191-193 °С

3.5.2.30 11-[4-(Диметиламіно)феніл]-2,5,10-триоксо-3,5,10,11-тетрагідро-2H-бензо[6,7]тіохромено[2,3-d][1,3]тіазол-6-іл ацетат (2.127)

Обчислено ($C_{24}H_{18}N_2O_5S_2$), %: C=60.24, H=3.79, N=5.85, S=13.40, O=16.72.

Знайдено, %: C=60.26, H=3.77 N=5.81, S=13.36.

Вихід - 0,16 г (16%), Т.пл.197-199 °С

3.5.2.31 11-(4-Фторофеніл)-2,5,10-триоксо-3,5,10,11-тетрагідро-2H-бензо[6,7]тіохромено[2,3-d][1,3]тіазол-9-іл ацетат (2.128)

Обчислено ($C_{22}H_{12}FNO_5S_2$), %: C=58.27, H=2.67, F=4.19, N=3.09, S=14.14.

Знайдено, %: C=58.25, H=2.64, F=4.22, N=3.05, S=14.17.

Вихід - 0,58 г (58%), Т.пл.≥250 °С

3.5.2.32 11-(4-Фторофеніл)-2,5,10-триоксо-3,5,10,11-тетрагідро-2H-бензо[6,7]тіохромено[2,3-d][1,3]тіазол-6-іл ацетат (2.129)

Обчислено ($C_{22}H_{12}FNO_5S_2$), %: C=58.27, H=2.67, F=4.19, N=3.09, S=14.14.

Знайдено, %: C=58.29, H=2.65, F=4.18, N=3.11, S=14.12.

Вихід - 0,19 г (19%), Т.пл.179-180 °С

3.5.2.33 11-(4-Хлорофеніл)-2,5,10-триоксо-3,5,10,11-тетрагідро-2H-бензо[6,7]тіохромено[2,3-d][1,3]тіазол-9-іл ацетат (2.130)

Обчислено ($C_{22}H_{12}ClNO_5S_2$), %: C=56.23, H=2.57, Cl=7.54, N=2.98, S=13.65.

Знайдено, %: C=56.20, H=2.58, Cl=7.58, N=3.01, S=13.61.

Вихід - 0,50 г (50%), Т.пл.190-191 °С

3.5.2.34 11-(4-Хлорофеніл)-2,5,10-триоксо-3,5,10,11-тетрагідро-2H-бензо[6,7]тіохромено[2,3-d][1,3]тіазол-6-іл ацетат (2.131)

Обчислено ($C_{22}H_{12}ClNO_5S_2$), %: C=56.23, H=2.57, Cl=7.54, N=2.98, S=13.65.

Знайдено, %: C=56.19, H=2.55, Cl=7.59, N=3.03, S=13.63.

Вихід - 0,22 г (22%), Т.пл.195-197 °С

3.5.2.35 11-(4-Бромфеніл)-2,5,10-триоксо-3,5,10,11-тетрагідро-2H-бензо[6,7]тіохромено[2,3-d][1,3]тіазол-9-іл ацетат (2.132)

Обчислено ($C_{22}H_{12}BrNO_5S_2$), %: C=51.37, H=2.35, Br=15.53, N=2.72, S=13.63.

Знайдено, %: C=51.40, H=2.39, Br=15.50, N=2.74, S=13.65.

Вихід - 0,51 г (51%), Т.пл.≥250 °С

3.5.2.36 11-(4-Бромфеніл)-2,5,10-триоксо-3,5,10,11-тетрагідро-2H-бензо[6,7]тіохромено[2,3-d][1,3]тіазол-6-іл ацетат (2.133)

Обчислено ($C_{22}H_{12}BrNO_5S_2$), %: C=51.37, H=2.35, Br=15.53, N=2.72, S=13.63.

Знайдено, %: C=51.35, H=2.36, Br=15.47, N=2.70, S=13.60.

Вихід - 0,20 г (20%), Т.пл.≥250 °С

3.5.2.37 6-Гідрокси-11-феніл-3,11-дигідро-2H-бензо[6,7]тіохромено[2,3-d][1,3]тіазол-2,5,10-трион (2.134). До 0,45 г (0,0026 моль) 5-гідрокси-1,4-нафтохінону **2.5** у 10 мл ацетатної кислоти, додавали 0,54 г (0,0026 моль) фенілметилідентіоксотіазолідону **2.89** та декілька кристалів гідрохінону.

Реакційну масу кип'ятили зі зворотнім холодильником 1 годину, відфільтровували, перекристалізовували з гептану. Одержували продукт жовто-коричневого кольору з виходом 0,59 г (59%).

Обчислено ($C_{20}H_{11}NO_4S_2$), %: C=61.06, H=2.82, N=3.56, S=16.30, O=16.30.

Знайдено, %: C=61.10, H=2.84, N=3.59, S=16.34.

Вихід - 0,59 г (59%) Т.пл.163-164⁰С

Розчин фільтрату упарювали на ротор-вакуумному випарнику, осад **9-гідрокси-11-феніл-3,11-дигідро-2H-бензо[6,7]тіохромено[2,3-d][1,3]тіазол-2,5,10-триону (2.135)** перекристалізовували з етанолу, одержували світло-жовті кристали з виходом 0,31 г (31%), Т.пл.185-187⁰С

Обчислено ($C_{20}H_{11}NO_4S_2$), %: C=61.06, H=2.82, N=3.56, S=16.30, O=16.30.

Знайдено, %: C=61.12, H=2.86, N=3.54, S=16.28.

За наведеною методикою були отримані наступні похідні 5 заміщених 1,4-хінонів **2.136-2.187**

3.5.2.38 6-Гідрокси-11-(4-метоксифеніл)-3,11-дигідро-2H-бензо[6,7]тіохромено[2,3-d][1,3]тіазол-2,5,10-трион (2.136)

Знайдено, %: C=59.54, H=3.11, N=3.35, S=15.10.

Вихід - 0,57 г (57%), Т.пл.93-94⁰С

3.5.2.39 9-Гідрокси-11-(4-метоксифеніл)-3,11-дигідро-2H-бензо[6,7]тіохромено[2,3-d][1,3]тіазол-2,5,10-трион (2.137)

Обчислено ($C_{21}H_{13}NO_5S_2$), %: C=59.56, H=3.09, N=3.31, S=15.14, O=18.89.

Знайдено, %: C=59.53, H=3.06, N=3.34, S=15.18.

Вихід - 0,27 г (27%), Т.пл.122-124⁰С

3.5.2.40 11-(3,4-Диметоксифеніл)-6-гідрокси-3,11-дигідро-2H-бензо[6,7]тіохромено[2,3-d][1,3]тіазол-2,5,10-трион (2.138)

Обчислено ($C_{22}H_{15}NO_6S_2$), %: C=58.27, H=3.33, N=3.09, S=14.14, O=21.17.

Знайдено, %: C=58.24, H=3.36, N=3.13, S=14.18.

Вихід - 0,57 г (57%), Т.пл.96-98⁰С

3.5.2.41 11-(3,4-Диметоксифеніл)-9-гідрокси-3,11-дигідро-2H-бензо[6,7]тіохромено[2,3-d][1,3]тіазол-2,5,10-трион (2.139)

Обчислено ($C_{22}H_{15}NO_6S_2$), %: C=58.27, H=3.33, N=3.09, S=14.14, O=21.17.

Знайдено, %: C=58.24, H=3.30, N=3.14, S=14.16.

Вихід - 0,28 г (28%), Т.пл.107-109⁰С

3.5.2.42 11-(3-Етокси-4-гідроксифеніл)-6-гідрокси-3,11-дигідро-2H-бензо[6,7]тіохромено[2,3-d][1,3]тіазол-2,5,10-трион (2.140)

Обчислено ($C_{22}H_{15}NO_6S_2$), %: C=58.27, H=3.33, N=3.09, S=14.14, O=21.17.

Знайдено, %: C=58.31, H=3.35, N=3.14, S=14.13.

Вихід - 0,58 г (58%), Т.пл.100-101⁰С

3.5.2.43 11-(3-Етокси-4-гідроксифеніл)-9-гідрокси-3,11-дигідро-2H-бензо[6,7]тіохромено[2,3-d][1,3]тіазол-2,5,10-трион (2.141)

Обчислено ($C_{22}H_{15}NO_6S_2$), %: C=61.06, H=2.82, N=3.56, S=16.30, O=16.30.

Знайдено, %: C=61.03, H=2.80, N=3.54, S=16.27.

Вихід - 0,28 г (28%), Т.пл.116-117⁰С

3.5.2.44 11-(3,5-Ди-трет-бутил-4-гідроксифеніл)-6-гідрокси-3,11-дигідро-2H-бензо[6,7]тіохромено[2,3-d][1,3]тіазол-2,5,10-трион(2.142)

Обчислено ($C_{28}H_{27}NO_5S_2$), %: C=64.47, H=5.22, N=2.69, S=12.29, O=15.34.

Знайдено, %: C=64.43, H=5.18, N=2.65, S=15.37.

Вихід - 0,59 г (59%), Т.пл.111-112⁰С

3.5.2.45 11-(3,5-Ди-трет-бутил-4-гідроксифеніл)-9-гідрокси-3,11-дигідро-2H-бензо[6,7]тіохромено[2,3-d][1,3]тіазол-2,5,10-трион (2.143)

Обчислено (C₂₈H₂₇NO₅S₂), %: C=64.47, H=5.22, N=2.69, S=12.29, O=15.34.

Знайдено, %: C=64.51, H=5.26, N=2.62, S=12.31.

Вихід - 0,29 г (29%), Т.пл.144-148⁰С

3.5.2.46 11-[4-(Диметиламіно)феніл]-6-гідрокси-3,11-дигідро-2H-бензо[6,7]тіохромено[2,3-d][1,3]тіазол-2,5,10-трион(2.144)

Обчислено (C₂₂H₁₆N₂O₄S₂), %: C=60.53, H=3.69, N=6.42, S=14.69, O=14.66.

Знайдено, %: C=60.50, H=3.71, N=6.44, S=14.65.

Вихід - 0,56 г (56%), Т.пл.163-164⁰С

3.5.2.47 11-[4-(Диметиламіно)феніл]-9-гідрокси-3,11-дигідро-2H-бензо[6,7]тіохромено[2,3-d][1,3]тіазол-2,5,10-трион (2.145)

Обчислено (C₂₂H₁₆N₂O₄S₂), %: C=60.53, H=3.69, N=6.42, S=14.69, O=14.66.

Знайдено, %: C=60.57, H=3.73, N=6.47, S=14.74.

Вихід - 0,30 г (30%), Т.пл.165-167⁰С

3.5.2.48 11-(4-Фторофеніл)-6-гідрокси-3,11-дигідро-2H-бензо[6,7]тіохромено[2,3-d][1,3]тіазол-2,5,10-трион (2.146)

Обчислено (C₂₀H₁₀FNO₄S₂), %: C=58.39, H=2.45, F=4.62, N=3.40, S=15.59, O=16.30.

Знайдено, %: C=58.35, H=2.49, F=4.67, N=3.43, S=15.64.

Вихід - 0,57 г (57%), Т.пл.183-184⁰С

3.5.2.49 11-(4-Фторофеніл)-9-гідрокси-3,11-дигідро-2H-бензо[6,7]тіохромено[2,3-d][1,3]тіазол-2,5,10-трион (2.147)

Обчислено ($C_{20}H_{10}FNO_4S_2$), %: C=58.39, H=2.45, F=4.62, N=3.40, S=15.59, O=15.56.

Знайдено, %: C=58.42, H=2.40, F=4.58, N=3.45, S=15.56.

Вихід - 0,32 г (32%), Т.пл.173-175⁰С

3.5.2.50 11-(4-Хлорофеніл)-6-гідрокси-3,11-дигідро-2Н-бензо[6,7]тіохромено[2,3-d][1,3]тіазол-2,5,10-трион (2.148)

Обчислено ($C_{20}H_{10}ClNO_4S_2$), %: C=56.14, H=2.36, Cl=8.29, N=3.27, S=14.99.

Знайдено, %: C=56.11, H=2.39, Cl=8.34, N=3.22, S=14.96

Вихід - 0,58 г (58%), Т.пл.126-128⁰С

3.5.2.51 11-(4-Хлорофеніл)-9-гідрокси-3,11-дигідро-2Н-бензо[6,7]тіохромено[2,3-d][1,3]тіазол-2,5,10-трион (2.149)

Обчислено ($C_{20}H_{10}ClNO_4S_2$), %: C=56.14, H=2.36, Cl=8.29, N=3.27, S=14.99.

Знайдено, %: C=56.09, H=2.34, Cl=8.26, N=3.25, S=15.03

Вихід - 0,33 г (33%), Т.пл.137-139⁰С

3.5.2.52 11-(4-Бромфеніл)-6-гідрокси-3,11-дигідро-2Н-бензо[6,7]тіохромено[2,3-d][1,3]тіазол-2,5,10-трион (2.150)

Обчислено ($C_{20}H_{10}BrNO_4S_2$), %: C=50.86, H=2.13, Br=16.92, N=2.97, S=13.58.

Знайдено, %: C=50.83, H=2.15, Br=16.91, N=2.94, S=13.54.

Вихід - 0,56 г (56%), Т.пл.112-113⁰С

3.5.2.53 11-(4-Бромфеніл)-9-гідрокси-3,11-дигідро-2Н-бензо[6,7]тіохромено[2,3-d][1,3]тіазол-2,5,10-трион (2.151)

Обчислено ($C_{20}H_{10}BrNO_4S_2$), %: C=50.86, H=2.13, Br=16.92, N=2.97, S=13.58.

Знайдено, %: C=50.82, H=2.12 Br=16.88, N=2.92, S=13.53.

Вихід - 0,29 г (29%), Т.пл.145-147⁰С

3.5.2.54 6-Нітро-11-феніл-3,11-дигідро-2H-бензо[6,7]тіохромено[2,3-d][1,3]тіазол-2,5,10-трион (2.152)

Обчислено ($C_{20}H_{10}N_2O_5S_2$), %: C=56.86, H=2.39, N=6.63, S=15.18, O=18.94.

Знайдено, %: C=56.84, H=2.41 N=6.67, S=15.22.

Вихід - 0,59 г (59%), Т.пл.124-125⁰С

3.5.2.55 9-Нітро-11-феніл-3,11-дигідро-2H-бензо[6,7]тіохромено[2,3-d][1,3]тіазол-2,5,10-трион (2.153)

Обчислено ($C_{20}H_{10}N_2O_5S_2$), %: C=56.86, H=2.39, N=6.63, S=15.18, O=18.94.

Знайдено, %: C=56.82, H=2.34 N=6.60, S=15.15.

Вихід - 0,28 г (28%), Т.пл.167-169⁰С

3.5.2.56 11-(4-Метоксифеніл)-6-нітро-3,11-дигідро-2H-бензо[6,7]тіохромено[2,3-d][1,3]тіазол-2,5,10-трион (2.154)

Обчислено ($C_{21}H_{12}N_2O_6S_2$), %: C=55.75, H=2.67, N=6.19, S=14.17, O=21.22.

Знайдено, %: C=55.72, H=2.63, N=6.14, S=14.21.

Вихід - 0,56 г (56%), Т.пл.205-207⁰С

3.5.2.57 11-(4-Метоксифеніл)-9-нітро-3,11-дигідро-2H-бензо[6,7]тіохромено[2,3-d][1,3]тіазол-2,5,10-трион (2.155)

Обчислено ($C_{21}H_{12}N_2O_6S_2$), %: C=55.75, H=2.67, N=6.19, S=14.17, O=21.22.

Знайдено, %: C=55.70, H=2.65, N=6.16, S=14.16.

Вихід - 0,37 г (37%), Т.пл.≥250 ⁰С

3.5.2.58 11-(3,4-Диметоксифеніл)-6-нітро-3,11-дигідро-2H-бензо[6,7]тіохромено[2,3-d][1,3]тіазол-2,5,10-трион (2.156)

Обчислено ($C_{22}H_{14}N_2O_7S_2$), %: C=54.77, H=2.92, N=5.81, S=13.29, O=23.21.

Знайдено, %: C=54.74, H=2.93, N=5.85, S=13.26.

Вихід - 0,59 г (59%), Т.пл. ≥ 250 °С

3.5.2.59 11-(3,4-Диметоксифеніл)-9-нітро-3,11-дигідро-2H-бензо[6,7]тіохромено[2,3-d][1,3]тіазол-2,5,10-трион (2.157)

Обчислено ($C_{22}H_{14}N_2O_7S_2$), %: С=54.77, Н=2.92, N=5.81, S=13.29, O=23.21.

Знайдено, %: С=54.72, Н=2.90, N=5.80, S=13.33.

Вихід - 0,28 г (28%), Т.пл. ≥ 250 °С

3.5.2.60 11-(3-Етоксид-4-гідроксифеніл)-6-нітро-3,11-дигідро-2H-бензо[6,7]t [2,3-d][1,3]тіазол-2,5,10-трион (2.158)

Обчислено ($C_{22}H_{14}N_2O_7S_2$), %: С=54.77, Н=2.92, N=5.81, S=13.29, O=23.21.

Знайдено, %: С=54.75, Н=2.89, N=5.78, S=13.31.

Вихід - 0,57 г (57%), Т.пл. 196-199°С

3.5.2.61 11-(3-Етоксид-4-гідроксифеніл)-9-нітро-3,11-дигідро-2H-бензо[6,7]тіохромено[2,3-d][1,3]тіазол-2,5,10-трион (2.159)

Обчислено ($C_{22}H_{14}N_2O_7S_2$), %: С=54.77, Н=2.92, N=5.81, S=13.29, O=23.21.

Знайдено, %: С=54.79, Н=2.94, N=5.84, S=13.23.

Вихід - 0,29 г (29%), Т.пл. ≥ 250 °С

3.5.2.62 11-(3,5-Ди-трет-бутил-4-гідроксифеніл)-6-нітро-3,11-дигідро-2H-бензо[6,7]тіохромено[2,3-d][1,3]тіазол -2,5,10-трион (2.160)

Обчислено ($C_{28}H_{26}N_2O_6S_2$), %: С=54.77, Н=2.92, N=5.81, S=13.29, O=23.21.

Знайдено, %: С=54.82, Н=2.97, N=5.85, S=13.25.

Вихід - 0,56 г (56%), Т.пл. ≥ 250 °С

3.5.2.63 11-(3,5-Ди-трет-бутил-4-гідроксифеніл)-9-нітро-3,11-дигідро-2H-бензо[6,7]тіохромено[2,3-d][1,3]тіазол-2,5,10-трион (2.161)

Обчислено ($C_{28}H_{26}N_2O_6S_2$), %: С=61.07, Н=4.76, N=5.09, S=11.65, O=17.43.

Знайдено, %: C=61.09, H=4.79, N=5.05, S=11.68.

Вихід - 0,30 г (30%), Т.пл.196-199⁰С

3.5.2.64 11-[4-(Диметиламіно)феніл]-6-нітро-3,11-дигідро-2H-бензо[6,7]тіохромено[2,3-d][1,3]тіазол-2,5,10-трион (2.162)

Обчислено (C₂₂H₁₅N₃O₅S₂), %: C=56.76, H=3.25, N=9.03, S=13.78, O=17.19.

Знайдено, %: C=56.79, H=3.30, N=9.09, S=13.83.

Вихід - 0,59 г (59%), Т.пл.≥250⁰С

3.5.2.65 11-[4-(Диметиламіно)феніл]-9-нітро-3,11-дигідро-2H-бензо[6,7]тіохромено[2,3-d][1,3]тіазол-2,5,10-трион (2.163)

Обчислено (C₂₂H₁₅N₃O₅S₂), %: C=56.76, H=3.25, N=9.03, S=13.78, O=17.19.

Знайдено, %: C=56.79, H=3.27, N=9.08, S=13.82.

Вихід - 0,33 г (33%), Т.пл.≥250⁰С

3.5.2.66 11-(4-Фторофеніл)-6-нітро-3,11-дигідро-2H-бензо[6,7]тіохромено[2,3-d][1,3]тіазол-2,5,10-трион (2.164)

Обчислено (C₂₀H₉FN₂O₅S₂), %: C=54.54, H=2.06, F=4.31, N=6.36, S=14.56, O=18.16.

Знайдено, %: C=54.50, H=2.11, F=4.33, N=6.32, S=14.51.

Вихід - 0,54 г (54%), Т.пл.≥250⁰С

3.5.2.67 11-(4-Фторофеніл)-9-нітро-3,11-дигідро-2H-бензо[6,7]тіохромено[2,3-d][1,3]тіазол-2,5,10-трион (2.165)

Обчислено (C₂₀H₉FN₂O₅S₂), %: C=54.54, H=2.06, F=4.31, N=6.36, S=14.56, O=18.16.

Знайдено, %: C=54.57, H=2.03, F=4.28, N=6.31, S=14.53.

Вихід - 0,31 г (31%), Т.пл.≥250⁰С

3.5.2.68 11-(4-Хлорофеніл)-6-нітро-3,11-дигідро-2H-бензо[6,7]тіохромено[2,3-d][1,3]тіазол-2,5,10-трион (2.166)

Обчислено ($C_{20}H_9ClN_2O_5S_2$), %: C=52.58, H=1.99, Cl=7.76, N=6.13, S=14.04.

Знайдено, %: C=52.57, H=2.03, Cl=7.79, N=6.18, S=14.09.

Вихід - 0,53 г (53%), Т.пл. $\geq 200-202$ °C

3.5.2.69 11-(4-Хлорофеніл)-9-нітро-3,11-дигідро-2H-бензо[6,7]тіохромено[2,3-d][1,3]тіазол-2,5,10-трион (2.167)

Обчислено ($C_{20}H_9ClN_2O_5S_2$), %: C=52.58, H=1.99, Cl=7.76, N=6.13, S=14.04.

Знайдено, %: C=52.60, H=2.01, Cl=7.74, N=6.11, S=14.02.

Вихід - 0,33 г (33%), Т.пл. ≥ 250 °C

3.5.2.70 11-(4-Бромфеніл)-6-нітро-3,11-дигідро-2H-бензо[6,7]тіохромено[2,3-d][1,3]тіазол-2,5,10-трион (2.168)

Обчислено ($C_{20}H_9BrN_2O_5S_2$), %: C=47.92, H=1.81, Br=15.94, N=5.59, S=12.79.

Знайдено, %: C=47.90, H=1.78, Br=15.90, N=5.56, S=12.75.

Вихід - 0,56 г (56%), Т.пл. ≥ 250 °C

3.5.2.71 11-(4-Бромфеніл)-9-нітро-3,11-дигідро-2H-бензо[6,7]тіохромено[2,3-d][1,3]тіазол-2,5,10-трион (2.169)

Обчислено ($C_{20}H_9BrN_2O_5S_2$), %: C=47.92, H=1.81, Br=15.94, N=5.59, S=12.79.

Знайдено, %: C=47.94, H=1.86, Br=15.98, N=5.60, S=12.78.

Вихід - 0,32 г (32%), Т.пл. ≥ 250 °C

3.5.2.72 6-Аміно-11-феніл-3,11-дигідро-2H-бензо[6,7]тіохромено[2,3-d][1,3]тіазол-2,5,10-трион (2.170)

Обчислено ($C_{20}H_{12}N_2O_3S_2$), %: C=61.21, H=3.08, N=7.14, S=16.34, O=12.23.

Знайдено, %: C=61.25, H=3.10, N=7.16, S=12.26.

Вихід - 0,58 г (58%), Т.пл.156-157⁰С

3.5.2.73 9-Аміно-11-феніл-3,11-дигідро-2Н-бензо[6,7]тіохромено[2,3-d][1,3]тіазол-2,5,10-трион (2.171)

Обчислено (C₂₀H₁₂N₂O₃S₂), %: С=61.21, Н=3.08, N=7.14, S=16.34, O=12.23.

Знайдено, %: С=61.19, Н=3.11, N=7.18, S=16.36.

Вихід - 0,31 г (31%), Т.пл.196-197⁰С

3.5.2.74 6-Аміно-11-(4-метоксифеніл)-3,11-дигідро-2Н-бензо[6,7]тіохромено[2,3-d][1,3]тіазол-2,5,10-трион (2.172)

Обчислено (C₂₁H₁₄N₂O₄S₂), %: С=59.70, Н=3.34, N=6.63, S=15.18, O=15.15.

Знайдено, %: С=59.65, Н=3.30, N=6.61, S=15.20.

Вихід - 0,57 г (57%), Т.пл.132-133⁰С

3.5.2.75 9-Аміно-11-(4-метоксифеніл)-3,11-дигідро-2Н-бензо[6,7]тіохромено[2,3-d][1,3]тіазол-2,5,10-трион (2.173)

Обчислено (C₂₁H₁₄N₂O₄S₂), %: С=59.70, Н=3.34, N=6.63, S=15.18, O=15.15.

Знайдено, %: С=59.67, Н=3.32, N=6.65, S=15.15.

Вихід - 0,33 г (33%), Т.пл.112-113⁰С

3.5.2.76 6-Аміно-11-(3,4-диметоксифеніл)-3,11-дигідро-2Н-бензо[6,7]тіохромено [2,3-d][1,3]тіазол-2,5,10-трион (2.174)

Обчислено (C₂₂H₁₆N₂O₅S₂), %: С=58.39, Н=3.56, N=6.19, S=14.17, O=17.68.

Знайдено, %: С=58.35, Н=3.58, N=6.17, S=14.18.

Вихід - 0,59 г (59%), Т.пл.189-190⁰С

3.5.2.77 9-Аміно-11-(3,4-диметоксифеніл)-3,11-дигідро-2Н-бензо[6,7]тіохромено [2,3-d][1,3]тіазол-2,5,10-трион (2.175)

Обчислено (C₂₂H₁₆N₂O₅S₂), %: С=58.39, Н=3.56, N=6.19, S=14.17, O=17.68.

Знайдено, %: C=58.38, H=3.51, N=6.23, S=14.19.

Вихід - 0,32 г (32%), Т.пл.96-97⁰С

3.5.2.78 6-Аміно-11-(3-етокси-4-гідроксифеніл)-3,11-дигідро-2Н-бензо[6,7]тіохромено[2,3-d][1,3]тіазол-2,5,10-трион (2.176)

Обчислено (C₂₂H₁₆N₂O₅S₂), %: C=58.39, H=3.56, N=6.19, S=14.17, O=17.68.

Знайдено, %: C=58.35, H=3.50, N=6.22, S=14.20.

Вихід - 0,56 г (56%), Т.пл.135-136⁰С

3.5.2.79 9-Аміно-11-(3-етокси-4-гідроксифеніл)-3,11-дигідро-2Н-бензо[6,7]тіохромено[2,3-d][1,3]тіазол-2,5,10-трион (2.177)

Обчислено (C₂₂H₁₆N₂O₅S₂), %: C=58.39, H=3.56, N=6.19, S=14.17, O=17.68.

Знайдено, %: C=58.34, H=3.57, N=6.16, S=14.15.

Вихід - 0,33 г (33%), Т.пл.135-136⁰С

3.5.2.80 6-Аміно-11-(3,5-ди-трет-бутил-4-гідроксифеніл)-3,11-дигідро-2Н-бензо[6,7]тіохромено[2,3-d][1,3]тіазол-2,5,10-трион (2.178)

Обчислено (C₂₈H₂₈N₂O₄S₂), %: C=64.59, H=5.42, N=5.38, S=12.32, O=12.29.

Знайдено, %: C=64.53, H=5.41, N=5.32, S=12.28.

Вихід - 0,56 г (56%), Т.пл.175-176⁰С

3.5.2.81 9-Аміно-11-(3,5-ди-трет-бутил-4-гідроксифеніл)-3,11-дигідро-2Н-бензо[6,7]тіохромено[2,3-d][1,3]тіазол-2,5,10-трион (2.179)

Обчислено (C₂₈H₂₈N₂O₄S₂), %: C=64.59, H=5.42, N=5.38, S=12.32, O=12.29.

Знайдено, %: C=64.56, H=5.44, N=5.40, S=12.31.

Вихід - 0,31 г (31%), Т.пл.143-145⁰С

3.5.2.82 6-Аміно-11-[4-(диметиламіно)феніл]-3,11-дигідро-2Н-бензо[6,7]тіохромено [2,3-d][1,3]тіазол-2,5,10-трион (2.180)

Обчислено ($C_{22}H_{17}N_3O_3S_2$), %: C=60.67, H=3.93, N=9.65, S=14.72, O=11.02.

Знайдено, %: C=60.64, H=3.90, N=9.68, S=14.76.

Вихід - 0,59 г (59%), Т.пл. ≥ 250 °С

3.5.2.83 9-Аміно-11-[4-(диметиламіно)феніл]-3,11-дигідро-2Н-бензо[6,7]тіохромено[2,3-d][1,3]тіазол-2,5,10-трион (2.181)

Обчислено ($C_{22}H_{17}N_3O_3S_2$), %: C=60.67, H=3.93, N=9.65, S=14.72, O=11.02.

Знайдено, %: C=60.69, H=3.96, N=9.69, S=14.71.

Вихід - 0,32 г (32%), Т.пл. 166-168°С

3.5.2.84 6-Аміно-11-(4-фторофеніл)-3,11-дигідро-2Н-бензо[6,7]тіохромено[2,3-d][1,3]тіазол-2,5,10-трион (2.182)

Обчислено ($C_{20}H_{11}FN_2O_3S_2$), %: C=58.53, H=2.70, F=4.63, N=6.83, S=15.62.

Знайдено, %: C=58.59, H=2.68, F=4.65, N=6.80, S=15.65.

Вихід - 0,54 г (54%), Т.пл. 196-199°С

3.5.2.85 9-Аміно-11-(4-фторофеніл)-3,11-дигідро-2Н-бензо[6,7]тіохромено[2,3-d][1,3]тіазол-2,5,10-трион (2.183)

Обчислено ($C_{20}H_{11}FN_2O_3S_2$), %: C=58.53, H=2.70, F=4.63, N=6.83, S=15.62.

Знайдено, %: C=58.52, H=2.73, F=4.62, N=6.81, S=15.61.

Вихід - 0,31 г (31%), Т.пл. ≥ 250 °С

3.5.2.86 6-Аміно-11-(4-хлорофеніл)-3,11-дигідро-2Н-бензо[6,7]тіохромено[2,3-d][1,3]тіазол-2,5,10-трион (2.184)

Обчислено ($C_{20}H_{11}ClN_2O_3S_2$), %: C=56.27, H=2.60, Cl=8.30, N=6.56, S=15.02.

Знайдено, %: C=56.30, H=2.63, Cl=8.32, N=6.59, S=15.01.

Вихід - 0,54г (54%), Т.пл. 117-118°С

3.5.2.87 9-Аміно-11-(4-хлорофеніл)-3,11-дигідро-2H-бензо[6,7]тіохромено[2,3-d][1,3]тіазол-2,5,10-трион (2.185)

Обчислено ($C_{20}H_{11}ClN_2O_3S_2$), %: C=56.27, H=2.60, Cl=8.30, N=6.56, S=15.02.

Знайдено, %: C=56.24, H=2.59, Cl=8.28, N=6.53, S=15.04.

Вихід - 0,32 г (32%), Т.пл.1121-111⁰С

3.5.2.88 6-Аміно-11-(4-бромофеніл)-3,11-дигідро-2H-бензо[6,7]тіохромено[2,3-d][1,3]тіазол-2,5,10-трион (2.186)

Обчислено ($C_{20}H_{11}BrN_2O_3S_2$), %: C=50.96, H=2.35, Br=16.95, N=5.94, S=13.61.

Знайдено, %: C=50.94, H=2.39, Br=16.91, N=5.93, S=13.58.

Вихід - 0,51 г (51%), Т.пл.123-124⁰С

3.5.2.89 9-Аміно-11-(4-бромофеніл)-3,11-дигідро-2H-бензо[6,7]тіохромено[2,3-d][1,3]тіазол-2,5,10-трион (2.187) ,

Обчислено ($C_{20}H_{11}BrN_2O_3S_2$), %: C=50.96, H=2.35, Br=16.95, N=5.94, S=13.61.

Знайдено, %: C=50.97, H=2.37, Br=16.98, N=5.93, S=13.60.

Вихід - 0,33 г (33%), Т.пл.131-132⁰С

РОЗДІЛ 4

БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ СИНТЕЗОВАНИХ СПОЛУК

4.1 Прогнозована біологічна активність

4.1.1 Програма прогнозування біологічної активності PASS

Не зважаючи на те, що різноманіття хімічних сполук з часом зростає, ми володіємо вкрай обмеженими можливостями для їх експериментального тестування, що вимагає ретельного відбору потенційно перспективних речовин вже на ранніх стадіях дослідження. Такий відбір може бути здійснений на основі комп'ютерного прогнозу спектру біологічної активності хімічних сполук [<http://www.ibmh.msk.su/PASS>] [103-107].

Під спектром біологічної активності розуміють всю сукупність фармакологічних ефектів, біохімічних механізмів дії і видів специфічної токсичності, які речовина може проявити при взаємодії з біологічними об'єктами. В рамках такого визначення ми абстрагуємося від багатьох чинників, що впливають на кількісні характеристики біологічної активності (об'єкт, доза, шлях введення і т. д.), і розглядаємо біологічну активність як “внутрішню” властивість речовини, яка виявляється за відповідних умов в експерименті або клініці. При цьому біологічна активність визначається лише якісним чином (наявність/відсутність), що, звичайно, є досить грубим описом дійсної ситуації, але у рамках такого наближення в аналітичних і прогностичних цілях можна використовувати значний об'єм інформації про біологічно активні сполуки, накопичений людством.

Програма PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) дозволяє прогнозувати велике число вірогідних видів біологічної активності речовини на основі її структурної формули з використанням єдиного опису хімічної структури і універсального математичного алгоритму встановлення залежностей “структура-

активність” [103].

Програма PASS базується на аналізі залежностей “структура-активність” для речовин з вибірки, що містить більше 45000 різноманітних біологічно активних речовин (субстанції відомих лікарських препаратів і фармакологічно активні сполуки). Вибірка постійно поповнюється новою інформацією про біологічно активні речовини, що відбирається як з публікацій в науково-технічній літературі, так і з численних баз даних [103-107]. Хімічна структура представлена у PASS у вигляді оригінальних дескрипторів MNA (Multilevel Neighbourhoods of Atoms). MNA дескриптори мають універсальний характер і з достатньо хорошою точністю описують різноманітні залежності “структура-активність”. Використовуваний у PASS математичний алгоритм був відібраний шляхом цілеспрямованого аналізу і порівняння ефективності для вирішення подібних завдань великого числа різних методів. Показано, що даний алгоритм забезпечує отримання стійких в статистичному сенсі залежностей “структура-активність” і, відповідно, результатів прогнозу. Це дуже важливо, оскільки включені у вибірку дані завжди володіють певною неповнотою як відносно обсягу всіх хімічних класів речовин, що мають конкретний вид активності, так і відносно вивченої кожної окремої речовини на всі можливі види активності [104-107].

Результати прогнозу видаються користувачеві у вигляді списку назв вірогідних видів активності з розрахунковими оцінками вірогідності наявності (P_a) і відсутності кожного виду активності (P_i), які мають значення від 0 до 1. Ця вірогідність розраховується незалежно по підвибірках активних і неактивних сполук, і тому їх сума не дорівнює одиниці.

Необхідно мати на увазі, що система PASS не може передбачити, чи стане конкретна речовина лікарським препаратом, оскільки це залежатиме також від багатьох інших чинників (порівняльної оцінки безпеки і клінічної ефективності; наявності необхідних для розробки і впровадження інвестицій і т. д.). Прогноз, проте, може допомогти визначити, які тести найбільш адекватні для вивчення

біологічної активності конкретної хімічної речовини, і які речовини з тих, що є у розпорядженні дослідника, найімовірніше проявлять необхідні ефекти.

Оскільки система PASS дозволяє здійснити прогноз по структурній формулі речовини, він може бути виконаний вже на стадії планування синтезу [104].

Для синтезованих речовин **2.10-2.187** було проведено комп'ютерний біологічний скринінг за програмою PASS. Основні результати прогнозування біологічної активності ($P_a > 0,7$), що визначені для певних класів синтезованих сполук наведено у Додатку В 1.

Згідно з результатами *in silico* прогнозування біологічної активності за програмою PASS ряду синтезованих речовин можна зробити висновок, що загальною практично для всіх сполук є потенційна антинеопластична активність, яка імовірно реалізується інгібуючою дією на ряд ферментів (Ubiquinol-cytochrome-c reductase, Gluconate 2-dehydrogenase (acceptor), Aspulvinone dimethylallyltransferase, Oxidoreductase, Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP+), NAD(P)+-arginine ADP-ribosyltransferase, Histidine kinase, Membrane permeability) та зв'язуванням з субстратами (CYP2C12, CYP2J, CYP2B, CYP1A1, UGT1A9).

Таким чином, визначена імовірність прояву антинеопластичної активності, дає можливість вивчати та проводити модифікацію синтезованих сполук з метою підвищення біологічної дії.

4.1.2 Застосування молекулярного докінгу у прогнозуванні біологічної активності

Проведення докінгових досліджень і створення віртуальних бібліотек сполук, які в основному є структурними аналогами речовин з відомою активністю, є сучасним підходом до планування постановки синтезу. Результати молекулярного докінгу базуються на співставленні афінностей стандартного ліганда та досліджуваних сполук до різноманітних біомішеней. Отримані дані

дозволяють встановити структури-лідери та визначити “будівельні блоки”(скафолди) молекул для дизайну нових речовин та пошуку напрямків оптимізації хімічних структур з метою підвищення їх біологічної активності. Провівши аналіз ступеня спорідненості досліджуваної сполуки з біологічними мішенями, можна також зробити висновок про механізм реалізації фармакологічної дії [104-115].

На сьогодні розробка нових лікарських препаратів є надзвичайно важливою та необхідною для того, щоб скоротити затрати часу та фінансових ресурсів з метою досягнення основного результату — здоров'я людей. Такий процес містить у своєму фундаменті синтез лікарських речовин і вибір серед них найбільш ефективної. Подеколи він вимагає синтезу з багатотисячних комбінаторних бібліотек до 600 сполук, які є потенційними лікарськими речовинами, виходячи з яких створюють 10-12 тестових лікарських препаратів і після проведення усіх випробувань лише один з них може стати новим оригінальним лікарським засобом. З вищенаведеного випливає, що робота по створенню нових лікарських засобів - трудомісткий процес і для досягнення максимально ефективних результатів в короткий час вимагає об'єднаної та скоординованої роботи не лише декількох науковців, а багатьох лабораторій. *In silico* методи дають можливість вдосконалити пошук та розробку нових лікарських препаратів. За приблизними оцінками використання технології *in silico* (хемоінформатики) скорочує розробку нових фармпрепаратів на декілька років та фінансові витрати, а відповідно і ресурси, у розмірі близько 0,5 млрд доларів США. Такі методи вже виявились особливо корисними, і їх інтегрування в сучасний процес виготовлення ліків проходить досить легко [105-115].

Одним з найбільш інформативних методів обчислювальної хімії є молекулярний докінг. Так як база даних білкових структур нещодавно досягла 100 тисяч структур з 500 тисяч можливих в людському організмі, то використання докінгу для визначення рівня зв'язування ліганда з рецептором стає все більш

актуальним та достовірним. Докінг моделює останній етап у шляху лікарської сполуки в організмі і не враховує її адсорбції, метаболізму, виведення та токсичності. Проте цей останній етап є визначальним, бо саме зв'язування ліганда з рецептором викликає біологічну дію в організмі людини [108-115].

Для проведення докінгових досліджень було використано програмний пакет Small Molecule Drug Discovery компанії Schrödinger. Докінг був проведений в програмі Glide [108-107]. Білкові мішені були отримані з RCSB Protein Data Bank [246].

Процес підготовки білкової мішені був здійснений за допомогою Protein Preparation Wizard [108-113]. Структура білка була оптимізована програмою Prime шляхом встановлення порядку зв'язків; додавання воднів до атомів, де вони відсутні; оптимізації бокових ланцюгів, використовуючи процес уточнення структури; заповнення відсутніх петель з SEQRES записів PDB файлу; видалення молекул води на відстані більшій за 5 Å, які не утворюють водневих зв'язків. Останнім етапом підготовки рецептора є удосконалення його структури. Встановлення водневих зв'язків проводилось шляхом стандартного просторового розміщення молекул води. Оптимізацію проводили, використовуючи PROPKA при рН: 7.0. Мінімізація структури білка проводилась, використовуючи в якості силового поля OPLS2005.

Перевірка кінцевої структури білка проводилась шляхом аналізу звіту по інформації щодо рецептора, а також діаграми Рамахандрана, що візуалізує двогранні кути амінокислот поліпептидного ланцюга в білках. Кути між амінокислотними залишками основного пептидного скелету розподілені так, що основна їх кількість знаходиться в червоній зоні діаграми і є аналогічними до знайдених в правильно згорнутих білках.

Title: 1JU5
PDB ID: 1JU5

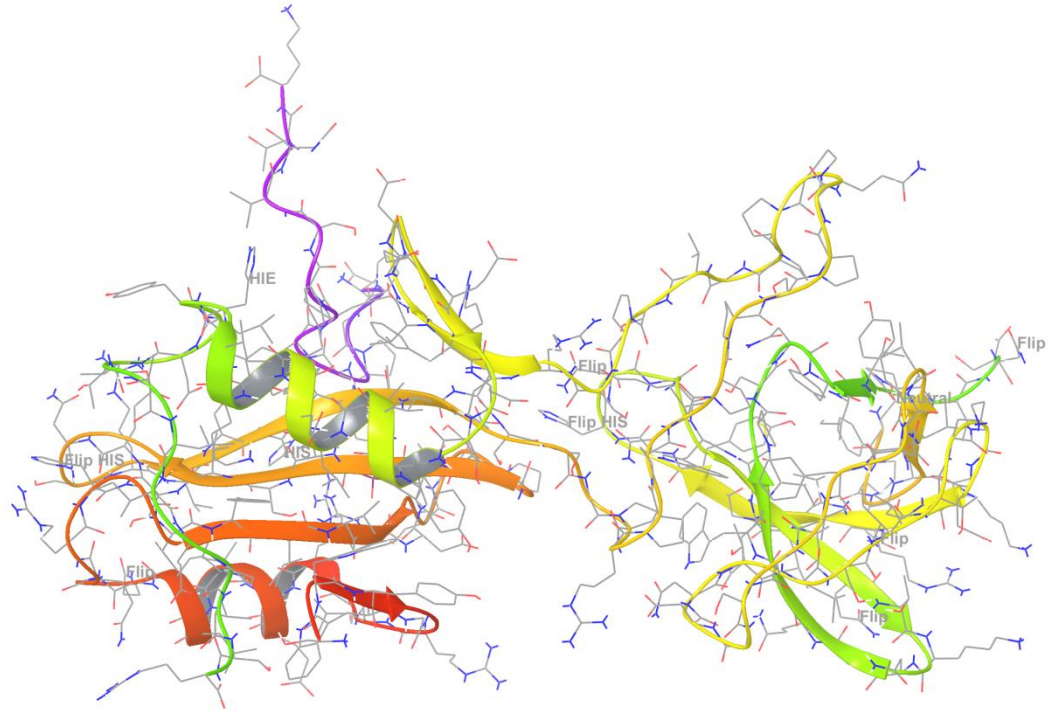


Рис. 4.1 Структура рецептора білка 2ABL

Встановлення активних зон білкового рецептора проводилось за допомогою програми SiteMap [114]. Шляхом аналізу білка відбувалось визначення сайту зв'язування мішені. Результати аналізу є у вигляді поверхневих зон, що показують гідрофобні та гідрофільні частини, зони донорів та акцепторів водневих зв'язків.

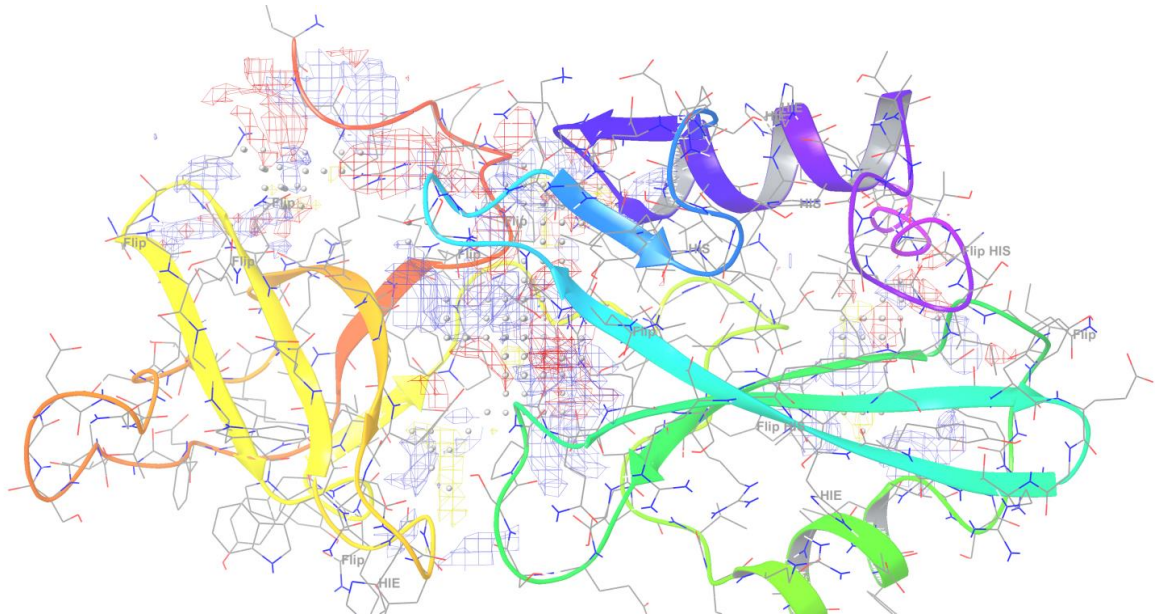


Рис. 4.2 Области зв'язування білка 2ABL

Серія лігандів була підготована, використовуючи програму LigPrep [115] та силове поле OPLS2005. Можливі іонізовані стани генерувались при рН мішені 7.0 ± 2.0 , використовуючи програму Ерік. Генерацію стереоізомерів проводили з обмеженням до 32 на 1 ліганд.

Створення області зв'язування ліганда з рецептором проводилось шляхом використання підпрограми Receptor Grid Generation.

Докінгові дослідження проводили на сімействі Bcr-Abl тирозинкіназних білків. Інгібітори Bcr-Abl тирозинкіназ є першою лінією у терапії більшості пацієнтів з хронічною мієлоїдною лейкемією (CML). Більше 90% випадків хронічної мієлоїдної лейкемії викликані хромосомною аномалією, що призводить до утворення так званої хромосоми Філадельфія. Це порушення було виявлено Джанет Роулі в 1972 році і є наслідком злиття між генами тирозин кінази Abelson (Abl) в хромосомі 9 і пошкодження гену (Bcr) в хромосомі 22, з утворенням химерних онкогенів (Bcr-Abl) і конститутивно активної Bcr-Abl тирозин кінази, що активно залучена в патогенезі хронічної мієлоїдної лейкемії (CML). Розроблено сполуки, що селективно інгібують такі тирозин кінази [120, 131, 135-137].

До затвердження іматинібу FDA 2001 року в США, не було ніяких ліків доступних для уникнення природного розвитку хронічної мієлоїдної лейкемії (CML). Тільки цитотоксичні лікарські засоби, такі як бусульфан, гідроксисечовина або інтерферон-альфа (rIFN- α) були доступними та використовувались. Навіть незважаючи на те, що спочатку Bcr-Abl ТК інгібітор був названий журналом TIME "чарівною кулею" у лікуванні раку, друге покоління Bcr-Abl ТК інгібіторів були згодом розроблені для боротьби з первинною резистентністю, яка з'являється під час лікування [135-137].

Серед нових форм стійкості до лікування, що можуть виникати, є мутації в домені кінази Abl, надекспресія Bcr-Abl, збільшення виробництва трансмембранних білків плазми, або конститутивна активація наступних

сигнальних молекул, таких як Src сімейство кіназ [135-137].

Хронічна мієлоїдна лейкемія (СМЛ) має строго визначену біологічну мішень і відносно селективні методи лікування, на відміну від більшості видів раку сьогодні. Bcr-Abl вважаються мішенню для лікарського втручання, так як злитий ген Bcr-Abl кодує конститутивно активовану кіназу. Створення ліків, що спеціально призначені для АТФ-зв'язуючого сайту одиничної кінази вважається досить складним завданням, так як сотні протеїнкіназ відомі в геномі людини. В присутності інгібітора тирозинкінази зв'язування АТФ блокується, запобігається фосфорилування і Bcr-Abl експресує клітини чи селективно не дає їм зростати, або клітини зазнають апоптозу [135-138].

Розроблено препарати другого покоління інгібіторів тирозинкіназ, що зумовлено накопиченням знань в структурній біології тирозинкінази Bcr-Abl.

Таким чином, стандартним лігандом було обрано препарат Іматиніб.

Першою біологічною мішенню був білок сімейства тирозинкіназ Bcr-Abl з кодом 2ABL (рис. 4.3).

Title: 2ABL
PDB ID: 2ABL

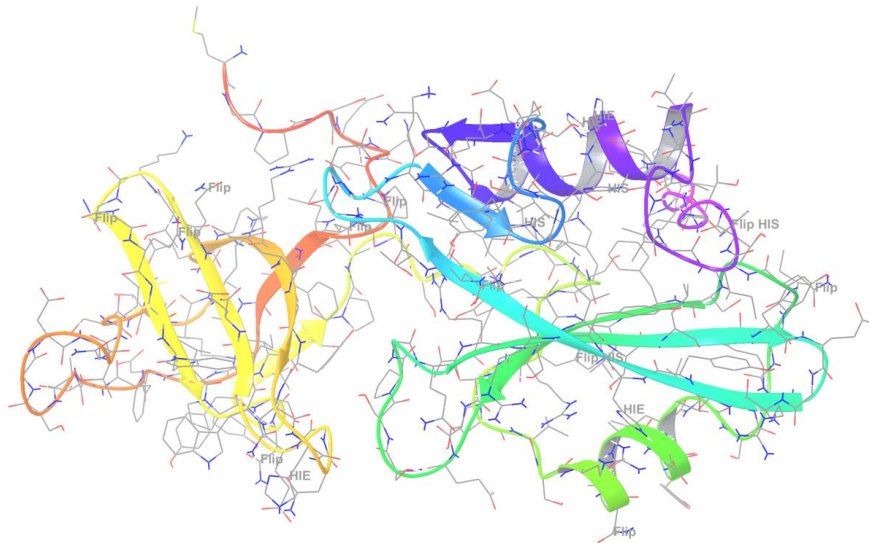


Рис. 4.3. Структура білка 2ABL отримана з RCSB Protein Data Bank (<http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do>).

Структура підготовленого білка була перевірена за допомогою діаграми

Рамахандрана, за якою більшість двогранных кутів між амінокислотами поліпептидного ланцюга знаходиться в червоній зоні (рис. 4.4).

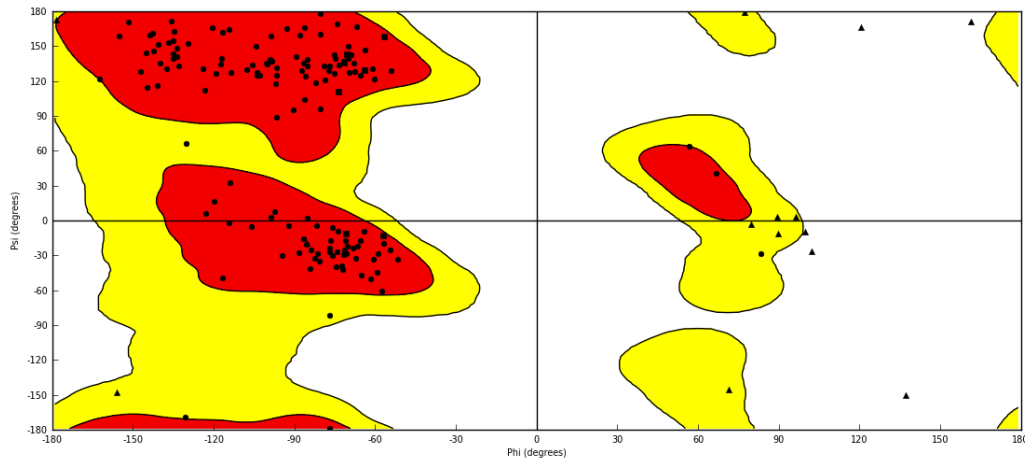


Рис. 4.4. Діаграма Рамахандрана білка 2ABL

Згідно з аналізом докінгових досліджень стандартний ліганд Іматініб зв'язується в активному сайті біомішені 2ABL за рахунок утворення водневого зв'язку між атомом гідрогену амідного містка молекули ліганда та атомом оксигену полярного амінокислотного залишку ASN 139 основного пептидного ланцюга. Загалом, утримування ліганда Іматінібу в активній зоні білка 2ABL зумовлене гідрофобною взаємодією молекули з амінокислотними залишками PRO 177, TYR 112, ILE 135, VAL 86, PHE 85, LEU 84, LEU 141, PRO 82, ALA 215, PRO 137 та VAL 138. Одна сторона молекули Іматінібу, а саме піридиновий цикл утримується між гідрофобними залишками ALA 115, PRO 82 та полярним фрагментом THR 213. Другий кінець молекули, а саме метилпіперазиновий фрагмент знаходиться в області полярних залишків ASN 133, THR 136 та SER 132, з атомом Оксигену якого іон NH^+ піперазинового циклу утворює водневий зв'язок по основному поліпептидному ланцюгу, а також піперазиновий фрагмент утримується за рахунок оточення такими гідрофобними залишками як PRO 177, TYR 112 та VAL 86. Атоми карбону піридинового та піперазинового циклів піддаються пливу розчинника. Крім того відбувається π - π - взаємодія між ароматичною системою бензольного кільця молекули Іматінібу, що знаходиться

між піперазиновим та C(=O)-NH фрагментами та аміногрупою амінокислотного залишку PHE 85. Важливу роль у зв'язуванні стандартного ліганда відіграє утворення π -катіона між системою ненасичених зв'язків піридазинового кільця та іоном NH_3^+ позитивно зарядженого залишку LYS 143. Значення підсумовуючої скорингової функції склало -7,6, що, в свою чергу, підтверджує добрий рівень зв'язування стандартного ліганда з активною зоною білка 2ABL.

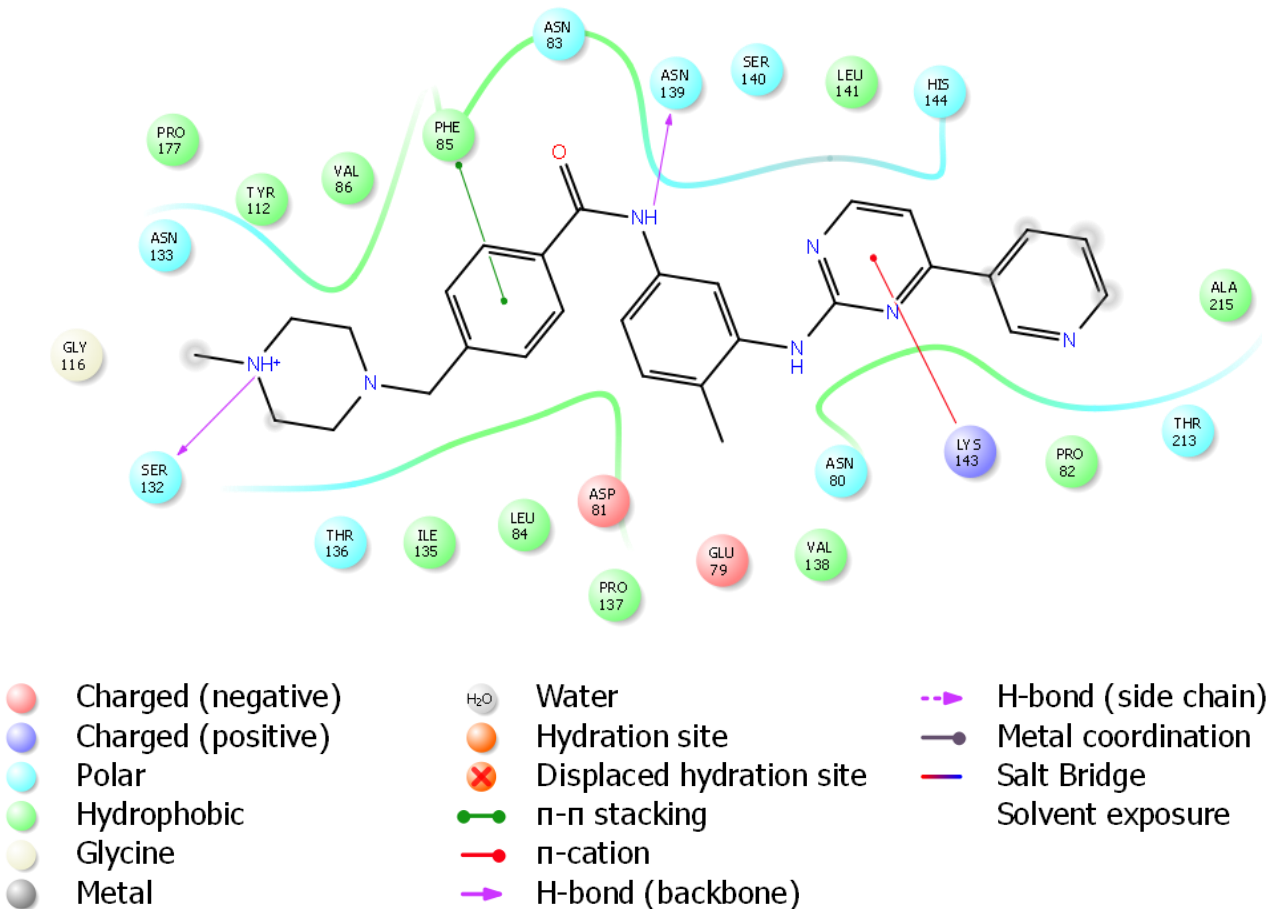


Рис. 4.5 Стандартний ліганд Іматиніб в області зв'язування білка 2ABL

Молекула досліджуваної сполуки **2.110** згідно з результатами докінгових досліджень, а саме підсумовуючою функцією GScore показала найкращий результат на рівні -8,9. Таке значення скорингової функції прогнозує високий рівень зв'язування досліджуваної сполуки-хіта з активною зоною білка 2ABL (див. Додаток В 2). Такий рівень утримування в активній зоні мішені 2ABL можна пояснити за рахунок щільного оточення гідрофобними залишками ILE 249, LEU

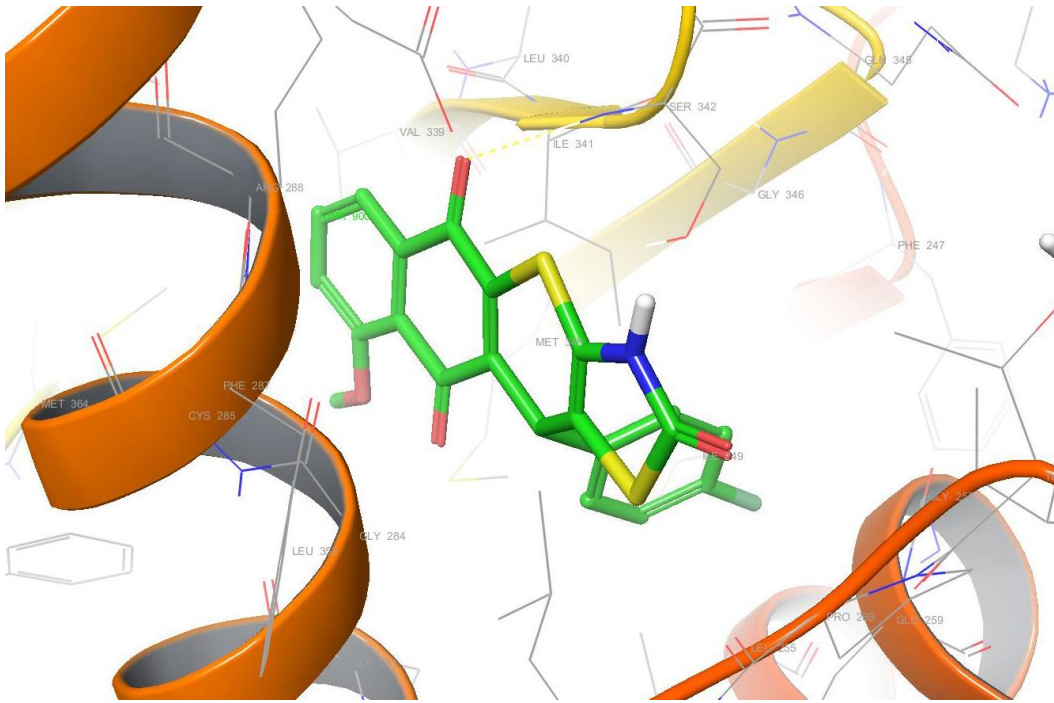


Рис. 4.9 Візуалізація утримування сполуки-хіта **2.110** в активній зоні білка 2ABL.

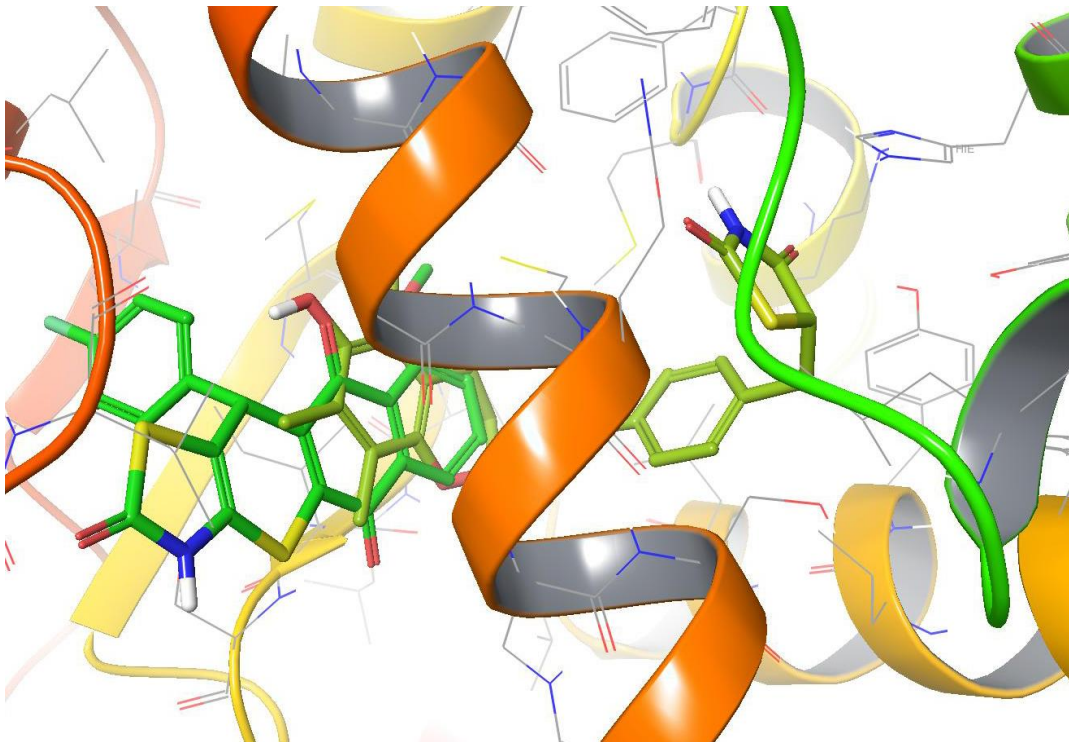


Рис. 4.10 Візуалізація утримування сполуки-хіта **2.110** в накладанні зі стандартним лігандом в активній зоні білка 2ABL

4.2 Експериментальна біологічна активність

Ряд синтезованих сполук, які показали хорошу прогнозовану активність були передані на дослідження антиоксидантної, антигрибкової та антибактеріальної активності, які проводились на кафедрі технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка» та дослідження протиракової активності, яке проводили у Інституті біології клітини НАН України.

4.2.1 Визначення антимікробної активності синтезованих речовин

Дослідження бактерицидної активності проводили за стандартною методикою методом дифузії речовини в агар (метод лунок). Для росту тест-культури бактерій *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium luteum* використовували поживне середовище – 2%-ий МПА [116,117].

Визначення фунгіцидної активності для росту тест-культури грибів *Aspergillus niger* і *Candida tenuis* використовували поживне середовище – 2%-ий сусло-агар (СА) [116,117].

Результати оцінювали за діаметром зон пригнічення росту мікрорганізмів згідно з параметрами, що наведені в табл. 4.1.

Таблиця 4.1

Параметри оцінювання результатів за методом дифузії речовини в агар

№ п/п	Діаметр зон затримки росту мікрорганізмів, мм	Ступінь чутливості мікрорганізмів
1.	05 – 15	малочутливий
2.	16 – 25	чутливий
3.	> 25	високочутливий

При аналізі результатів протимікробної активності полікарбоциклічних похідних 1,4-нафтохінону **2.10-2.24** встановлено, що культури бактерій *E.coli*, *S.aureus*, *M.luteum* практично не чутливі до даних сполук, проте проявили середні та високі значення активності до культур грибів *Aspergillus niger* і *Candida tenuis*.

Таблиця 4.2

Антимікробна активність досліджуваних сполук **2.10-2.24**

Код сполуки	Концентрація, %	Діаметр зон пригнічення росту мікроорганізмів, мм				
		<i>E.coli</i>	<i>S.aureus</i>	<i>M.luteum</i>	<i>C.tenuis</i>	<i>A.niger</i>
2.10	0,5	0	8	10	0	16,7
	0,1	0	6	0	0	15,3
2.11	0,5	10,0	10,0	8,6	26,0	17,7
	0,1	10,0	6,6	6,3	24,0	17,3
2.12	0,5	0	0	7,6	25,0	16,0
	0,1	0	0	0	24,0	15,0
2.13	0,5	0	6,0	0	25,0	15,0
	0,1	0	0	0	23,0	14,7
2.14	0,5	0	8,6	0	29,1	16,3
	0,1	0	6,0	0	26,0	13,7
2.15	0,5	0	12,0	11,0	24,7	16,0
	0,1	0	10,0	9,0	24,0	15,0
2.16	0,5	0	10,2	16,6	25,0	18,0
	0,1	0	9,0	10,1	24,0	15,7
2.17	0,5	0	8,0	10,0	0	26,0
	0,1	0	6,0	0	0	24,0
2.18	0,5	10,0	10,0	8,6	26,0	25,0
	0,1	10,0	6,2	6,3	24,0	24,0
2.19	0,5	0	0	7,0	25,0	25,0
	0,1	0	0	0	22,0,0	23,0
2.20	0,5	0	6	0	25	29,3

	0,1	0	0	0	23,0	26,0
2.21	0,5	0	8,1	0	29,3	16,0
	0,1	0	6,0	0	26,0	13,0
2.22	0,5	0	12,0	11,0	24,5	16,0
	0,1	0	10,0	9,0	24,0	15,0
2.23	0,5	0	10,0	16,9	25,0	24,1
	0,1	0	9,0	10,0	24,0	24,0
2.24	0,5	0	8,0	10,0	0	25,0
	0,1	0	6,0	0	0	24,0

В ході досліджень та аналізу отриманих результатів було встановлено, що карбоциклічні похідні 1,4-нафтохінону з ацетильним фрагментом **2.26-2.40** проявляють ширший спектр та вищі значення дії на штами досліджуваних мікроорганізмів. Досліджувані штами бактерій *Staphylococcus aureus* та *Mycobacterium luteum* виявились високочутливими до похідних 1,4-нафтохінону **2.26-2.40**. Штам культури *Aspergillus niger* виявився більш чутливим (результати досліджень наведені в табл. 4.3).

Таблиця 4.3

Антимікробна активність досліджуваних сполук **2.26-2.40**

Код сполуки	Концентрація, %	Діаметр зон пригнічення росту мікроорганізмів, мм				
		<i>E.coli</i>	<i>S.aureus</i>	<i>M.luteum</i>	<i>C.tennis</i>	<i>A.niger</i>
2.26	0,5	0	22,5	0	0	0
	0,1	0	8,1	0	0	0
2.27	0,5	0	24,2	17,1	0	22,3
	0,1	0	9,4	0	0	9,7

2.28	0,5	0	9,0	12,0	0	0
	0,1	0	7,0	6,0	0	0
2.29	0,5	0	17,7	24,1	26,7	23,4
	0,1	0	10,3	10,1	15,1	13,1
2.30	0,5	0	27,4	0	0	0
	0,1	0	25,4	0	0	0
2.31	0,5	0	12,5	0	0	0
	0,1	0	8,1	0	0	0
2.32	0,5	0	14,2	17,1	0	22,0
	0,1	0	9,4	0	0	9,0
2.33	0,5	0	9,0	12,0	0	0
	0,1	0	7,0	6,0	0	0
2.34	0,5	0	17,0	14,1	16,7	23,0
	0,1	0	10	10	15,1	13,0
2.35	0,5	0	18,0	0	0	0
	0,1	0	19,0	0	0	0
2.36	0,5	0	12,5	0	0	0
	0,1	0	8,1	0	0	0
2.37	0,5	0	14,2	17,1	0	18
	0,1	0	9,4	0	0	9,7
2.38	0,5	0	9,0	12,0	0	0
	0,1	0	7,0	6,0	0	0
2.39	0,5	0	18,0	15,0	18,0	25,0

	0,1	0	11,0	10,0	15,0	14,0
2.40	0,5	0	20,0	0	0	0
	0,1	0	14,0	0	0	0

Аналіз даних протимікробної активності полігетероциклічних похідних хіноїдного ряду показав, що досліджувані мікроорганізми виявились здебільшого резистентними або малочутливими до синтезованих похідних. Проте, при дії сполук **2.52**, **2.60**, **2.68** у концентрації 0,5% спостерігався суттєвий бактерицидний ефект по відношенню до грам-позитивних бактерій *Staphylococcus aureus* та *Mycobacterium luteum*.

Таблиця 4.4

Антимікробна активність досліджуваних сполук **2.42-2.71**

Код сполуки	Концентрація, %	Діаметр зон пригнічення росту мікроорганізмів, мм				
		<i>E.coli</i>	<i>S.aureus</i>	<i>M.luteum</i>	<i>C.tenmis</i>	<i>A.niger</i>
2.42	0,5	0	0	0	0	0
	0,1	0	0	0	0	0
2.43	0,5	0	7,0	0	0	0
	0,1	0	0	0	0	0
2.44	0,5	0	11,0	9,6	0	0
	0,1	0	8,0	7,9	0	0
2.45	0,5	0	14,0	0	17,5	0
	0,1	0	9,0	0	10,4	0
2.46	0,5	0	15,1	0	0	9,4

	0,1	0	9,2	0	0	0
2.47	0,5	0	14,8	0	0	13,1
	0,1	0	0	0	0	0
2.48	0,5	0	0	0	0	0
	0,1	0	0	0	0	0
2.49	0,5	0	0	0	0	0
	0,1	0	0	0	0	0
2.50	0,5	0	0	0	12,0	0
	0,1	0	0	0	6,0	0
2.51	0,5	0	7,0	0	15	0
	0,1	0	0	0	10	0
2.52	0,5	0	21,0	20	0	0
	0,1	0	15,0	15,0	0	0
2.53	0,5	0	14,7	0	18,0	0
	0,1	0	9,1	0	11	0
2.54	0,5	0	15,1	0	0	9,4
	0,1	0	9,2	0	0	0
2.55	0,5	0	14,8	0	0	13,1
	0,1	0	0	0	0	0
2.56	0,5	0	0	0	0	0
	0,1	0	0	0	0	0
2.57	0,5	0	0	0	0	0
	0,1	0	0	0	0	0

2.58	0,5	0	0	0	0	0
	0,1	0	0	0	0	0
2.59	0,5	0	7,0	0	0	0
	0,1	0	0	0	0	0
2.60	0,5	0	21,0	20,0	0	0
	0,1	0	18,0	12,0	0	0
2.61	0,5	0	14,7	0	17,1	0
	0,1	0	9,0	0	10,4	0
2.62	0,5	0	16,0	0	0	9,4
	0,1	0	9,0	0	0	0
2.64	0,5	0	20,0	0	0	13,1
	0,1	0	0	0	0	0
2.64	0,5	0	0	0	0	0
	0,1	0	0	0	0	0
2.65	0,5	0	0	0	0	0
	0,1	0	0	0	0	0
2.66	0,5	0	0	0	0	0
	0,1	0	0	0	0	0
2.67	0,5	0	7,0	0	0	0
	0,1	0	0	0	0	0
2.68	0,5	0	28,0	19,1	0	0
	0,1	0	21,0	14,7	0	0
2.69	0,5	0	18,0	0	16,0	0

	0,1	0	9	0	11,0	0
2.70	0,5	0	15,1	0	0	10,0
	0,1	0	10,0	0	0	0
2.71	0,5	0	15,0	0	0	14,0
	0,1	0	0	0	0	0

Аналіз даних протимікробної активності полігетероциклічних похідних 1,4-нафтохінонів з метилпіридоном **2.79-2.88** показали, що досліджувані мікроорганізми виявились здебільшого нечутливими та малочутливими до синтезованих похідних, проте, проявили середні та високі значення фунгіцидної активності до культури грибів *Aspergillus niger* і *Candida tenuis*.

Таблиця 4.5

Антимікробна активність досліджуваних сполук **2.79-2.88**

од сполуки	Концентрація, %	Діаметр зон пригнічення росту мікроорганізмів, мм				
		<i>E.coli</i>	<i>S.aureus</i>	<i>M.luteum</i>	<i>C.tenuis</i>	<i>A.niger</i>
2.79	0,5	0	8	10	0	26,7
	0,1	0	6,0	0	0	15,3
2.80	0,5	10,0	10,0	8,6	26,0	27,7
	0,1	10,0	6,6	6,3	21,0	17,3
2.81	0,5	0	0	7,6	25,0	26,0
	0,1	0	0	0	21,0	1,0
2.82	0,5	0	6,0	0	25,0	25,0
	0,1	0	0	0	18,0	14,7
2.83	0,5	0	8,6	0	29,3	26,3

	0,1	0	6,0	0	26,0	13,7
2.84	0,5	0	12,0	11,0	24,7	16,0
	0,1	0	10,0	9,0	24,0	15,0
2.85	0,5	0	10,3	16,6	25,0	18,0
	0,1	0	9,0	10,6	21,0	25,7
2.86	0,5	0	8,0	10,0	0	20,7
	0,1	0	6,0	0	0	15,3
2.87	0,5	10,0	10,0	8,6	26,0	21,7
	0,1	10,0	6,6	6,3	24,0	17,3
2.88	0,5	0	0	7,6	25,0	26,0
	0,1	0	0	0	24,0	15,0

Дані досліджень показали, що тест-культура бактерії *Escherichia coli* виявилась резистентною до синтезованих похідних хінонів у діапазоні досліджуваних концентрацій.

4.2.2 Протипухлинна активність синтезованих сполук

Синтетичні та скринінгові дослідження похідних хінонів, проведені у Національному університеті „Львівська політехніка” на кафедрі технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології у співпраці з Інститутом біології клітини НАН України, дозволили ідентифікувати протипухлинний ефект деяких сполук, що створило передумови для раціонального дизайну "лікоподібних молекул" з групи антрахінонів, хіноксалінів та споріднених гетероциклічних систем як потенційних протипухлинних агентів [118,119].

4.2.2.1 Клітинні лінії, які були використані для проведення досліджень

Спираючись на вищеописане, для дослідження були обрані клітини ліній Jurkat лейкемічних Т-лімфоцитів миші, що були отримані з *Клітинного банку ліній тканин людини і тварин* Інституту експериментальної патології, онкології та

радіобіології ім. Р.С. Кавецького НАН України (Київ).

Культури лейкемічних клітин тварин і людини переважно не потребують змін з метою збільшення життєздатності клітинної популяції і, як наслідок, результати отримані *in vitro* є максимально наближеними до умов *in vivo*. Негативним моментом є неможливість створення «нестаріючої» деморталізованої культури псевдонормальних низькотрансформованих лімфоцитів. Залежно від умов досліду в ролі «пронормальної» моделі використовують 48-72 годинну стимульовану міогеном культуру лімфобластів, або клітинну лінію моноцитів-макрофагів як тип суспензійної культури.

Переваги і розширені можливості проведення експериментів на субстрат-незалежних (суспензійних) клітинних лініях були оцінені пізніше [120, 121], зате в повній мірі суспензійні культури сьогодні становлять до 2/3 найменувань в списках колекцій клітинних ліній провідних дослідницьких центрів [122].

Основним серед методів дослідження, що застосовуються для будь-якого типу клітинної культури є: оцінка життєздатності клітин в популяції (ідентифікація клітинних елементів у культурах); детекція клітинних станів (ідентифікація клітин залежно від типу тканини, лінії клітин, стану диференціації, рівня трансформованості та ін.); оцінка стабільності і фенотипових змін клітин в популяції.

Різні типи клітин проліферують *in vitro* з неоднаковою інтенсивністю. Культури, клітини яких діляться швидко, наприклад постійні лінії деяких трансформованих і пухлинних клітин, потребують заміни культурального середовища вже через 1-2 доби після їхнього висіву. На необхідність заміни культурального середовища може вказувати зниження його рН менше 7,0 (середовище, яке містить феноловий червоний, стає оранжевим або навіть жовтим, чого не слід допускати). Тому доцільно щодня переглядати всі наявні популяції клітин під інвертованим мікроскопом з тим, щоб виявити культури, які потребують термінового пересіву або заміни культурального середовища.

4.2.2.2 Оцінка отриманих результатів по дослідженню протипухлинної активності ряду синтезованих сполук

Цитотоксичну дію досліджуваних речовин визначали для їх розчинів у концентраціях 0.002, 0.02, 0.2, 2.0 та 20.0 мг/мл, як препарат порівняння використовували розчин Доксорубіцину в концентраціях 0.002, 0.02, 0.2, 2.0 мг/мл. Для експериментів клітини висівали в 24-лункові пластикові планшети (Costar). Підрахунок кількості 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 (при цьому мертві клітини мали синій колір, а живі залишалися незабарвленими) або при МТТ-аналізі кількісно визначали на багатоканальному мікрофотометрі.

Аналіз результатів протипухлинної активності сполук **2.79-2.88** дозволив виділити лише три речовини з яскраво вираженою протираковою активністю, решта досліджуваних речовин проявили помірну протипухлинну дію.

Отже, при проведенні експериментального дослідження протипухлинної активності встановлено, що сполуки **2.79** та **2.80** проявляють цитотоксичну активність, що підтверджується результатами оцінки життєздатності клітин в популяції на 72 годину проведення досліду і характеризується відсутністю живих клітин в досліджуваному середовищі. Станом на першу добу досліду, лише 7,2 % клітин лінії Jurkat лейкемічних Т-лімфоцитів миші залишилися живими під дією речовини **2.79** в концентрації 20 мг/мл. Протягом наступних двох днів кількість живих клітин по відношенню до загальної кількості зменшувалася від 7,2 % до 0%, в той час як кількість мертвих збільшилася до 32,4%. У випадку дослідження сполуки **2.80** спостерігали дещо іншу картину дії речовини, що проявляється у збільшенні числа апоптозних клітин до 84,4% на другий день досліджень, та зменшенні даної кількості до 54,9% на третій день впливу досліджуваної речовини, що можна пояснити загибеллю клітин, що були в стані апоптозу.

Кількість живих клітин протягом цих трьох діб зменшується від 26,5% до 0%.

Сполука **2.82** показала цитостатичну активність, що характеризується малою кількістю живих клітин у середовищі та середніми значенням клітин, що знаходяться в стані апоптозу і мертвих клітин. Аналізуючи дані результатів сполуки **2.82** ми припускаємо, що в даному випадку відбувається розвиток полірезистентності, так як кількість живих клітин протягом трьох діб збільшилася, від 5,6% до 14,5%. Подолати полірезистентність в умовах *in vitro* дозволяють препарати, що відносяться до класів антагоністів кальцію і кальмодуліну [123], а також імуносупресанти [124].

Одержані експериментальні результати наведені в таблиці 4.6:

Таблиця 4.6

Сполука	Концен- трація, 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
2.79	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
2.80	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

2.81	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												
	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
2.82	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												
	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
2.83	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				
	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
2.84	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												
	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
2.85	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												
	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

2.86	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				
	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
2.87	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				
	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
2.88	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				
	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

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі створено ефективний метод синтезу 187-ми нових конденсованих карбо- та гетероциклічних похідних 1,4-нафтохінону. Проведено *in silico* та *in vitro* дослідження біологічної активності синтезованих сполук та визначені перспективи подальших досліджень у цьому напрямку.

1. Встановлено, що продуктом реакції 1,4-нафтохінону з 2,3-диметилбутадієном окрім відомого 2,3-диметил-1,4,12-тетрагідроантрахінону також є 2,3-диметил-1,4-дигідроантрахінон, який може бути виділений з виходом 11%.
2. На основі квантово-хімічних розрахунків у пакеті V3LYP/6-31G(d,p) з'ясовано, що донорний вплив -OMe і -COMe груп у 5-му положенні 5-R-1,4-нафтохінону спрямовує атаку нуклеофільного центра дієну у 3-є положення, а -NH₂, -OH і -NO₂ групи у 2-ге положення, що було підтверджено експериментально отриманими результатами.
3. Вперше досліджено перебіг реакції 5-R-1,4-нафтохінонів з 1-ацетокси-1,3-бутадієном, що приводить до утворення у кожному випадку двох карбоциклічних регіоізомерів. Такий перебіг реакції пояснюється електронним впливом відповідних замісників у 5 положенні 1,4-нафтохінонів та відповідним орієнтуванням несиметричного - 1-ацетокси-1,3-бутадієну. Показано, що отримані дигідроантрацендіони, можна окиснити до відповідних антрахінонів з виходом 89-94%.
4. Досліджено шляхи перебігу реакцій та розроблено оптимальні умови одержання N-вмісних гетероциклічних похідних хінонів взаємодією 5- R -1,4-нафтохінонів з 2-бутеналь-N,N-диметилгідрозом. За різних умов у двох випадках продуктами реакції Дільса-Альдера є похідні дигідробензохіноліндіонів. Зафіксовано утворення продуктів елімінування двох протонів, подальше окиснення яких приводить до отримання похідних 1,4-хінонів з піридиновим кільцем.
5. Показано, що при взаємодії 5-R-1,4-нафтохінонів з арилметиліден-

тіоксотіазолідонами спостерігається утворення суміші двох регіоізомерів, що були розділені методом препаративної тонкошарової хроматографії та ідентифіковані.

6. Скринінгом *in silico* за програмами PASS, визначено перспективні напрямки експериментальних досліджень – антимікробної та протипухлинної активностей, що було підтверджено експериментальним шляхом.
7. Методом молекулярного докінгу 11-(4-фторфеніл)-9-метокси-3,11-дигідро-2H-бензо[2,3-*d*][1,3]тіазол-2,5,10-триону за програмою Glide показано спорідненість до фрагмента білка 2ABL, що може свідчити про імовірний механізм його протипухлинної активності.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Eicher T. The Chemistry of Heterocycles / T. Eicher // Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2003 - 2nd ed.- 455c.
2. Kamdzhilov Yavor. A New Photoremovable Protecting Group – Synthesis and Reaction Mechanism / Yavor Kamdzhilov // Basel, 2005. –535c.
3. Katritzky A. R. Advances in heterocyclic chemistry/ A. R. Katritzky // Academic Press: New York, AP.- 1989.- №.45.- C.349.
4. Robert B. Grossman. The art of writing reasonable organic reaction mechanisms/ Robert B. Grossman // Publication: New York : Springer, 2002.- №.16.- C.355.
5. Fieser L. F. Organic Chemistry / L. F. Fieser, M. Fieser // D. C. Heath & Comp.: Boston, 1956 3rd ed. – 535c.
6. Ignatious Abraham. Recent Advances in 1,4-Benzoquinone Chemistry / Ignatious Abraham, Rahul Joshi, Pushpa Pardasani and R. T. Pardasani // J. Braz. Chem. Soc.- 2011.- №. 22.- C.385-421.
7. Nicolaou K. C. Molecules that Changed the World / K. C. Nicolaou, T. Montagnon // Wiley-VCH: Weinheim, 2008.- 485c.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.

12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Thomas A. Engler. Stereo- and enantiospecific reactions of 1,4-benzoquinones with styrenyl systems: Stereoselective syntheses of neolignans, pterocarpan and several naturally occurring 2-aryl-2,3-dihydrobenzofuran systems / Thomas A. Engler // *Studies in Natural Products Chemistry.*- 1995.- №.16.- Part I.- C.547-569.
16. Daniel Neville. Novel lewis acid promoted spiroannulation versus [2+2] -cycloaddition of dihydrofuran and dihydropyran to quinones/Daniel Neville, William S. Murphy// *Tetrahedron Letters.*- 1996.- 37.- C. 5221–5224.
17. William S Murphy. Novel alkylaluminium chloride promoted [2+2] cycloaddition reactions of styrenes with 1,4-naphthoquinones and bromoquinones: A facile route to orthoquinodimethane precursors / William S Murphy, Daniel Neville // *Tetrahedron Letters.*- 1996.- №.37.- C.9397-9400.
18. Gang Zhou. Short. Enantioselective Total Synthesis of Aflatoxin B2 Using an Asymmetric [3+2]-Cycloaddition Step / Gang Zhou and E. J. Corey // *J. Am. Chem. Soc.*- 2005.- №.127.- C.11958-11959.
19. 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.

20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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 de- rivatives by the regioselective [3+2] photoaddition of 2-hydroxy-1,4-naphthoquinones with vari- ous 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.

26. Kobayashi K. 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 / K. Kobayashi, Y. Kanno, H. Suginome // *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*- 1993. - № 1.- C.1449-1452.
27. Asche C. Ph.D. Dissertation, Heinrich-Heine-Universitaet Duesseldorf, Germany, 2002.
28. 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.
29. 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.
30. Kuckländer U. Zur Umsetzung von 2-(Aminomethylen) cyclohexanon-Derivaten mit Dichlorchinonen. / U. Kuckländer, H. Töberich // *Chemische Berichte.*- 1983.- №.116.- C.152-158.
31. 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.
32. Chiba K. Diels–Alder reaction of quinones generated in situ by electrochemical oxidation in lithium perchlorate–nitromethane / K. Chiba, M. Tada // *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications.*-1994. - № 21.- C.2485-2486.
33. Corey E. E. Enantioselective catalysis based on cationic oxazaborolidines / E. E. Corey // *Angewandte Chemie International Edition.*- 2009.- №.48.- C.2100-2117.
34. 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.- C.4800-4802.

35. 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.- C.596-603.
36. 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.- C.7389-7390.
37. 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.- №.120.- C.7389-7390.
38. Pirrung M. C. Dipolar cycloaddition of rhodium-generated carbonyl ylides with p-quinones / M. C. Pirrung, K. P. Kaliappan // *Organic letters*.- 2000.- №.2.- C.353-355.
39. U.S. Pat. 3,030,381 (1962); Chem. Abstr., 57, 13076 (1962); Cf. K. Fickentscher. *Arch. Pharm.* 302, 25.5 (1969).
40. Pirrung M. C. Dipolar cycloaddition of rhodium-generated carbonyl ylides with p-quinones / M. C. Pirrung, K. P. Kaliappan // *Organic letters*.- 2000.- №.2.- C.353-355.
41. 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.- C.1252-1262.
42. Pirrung M. C. Modular, parallel synthesis of an illudinoid combinatorial library / M. C. Pirrung, H. Liu // *Organic letters*.- 2003.- №.5.- C.1983-1985.
43. Winkler J. D. Synthesis of Cyclic Hemiketals and Spiroketal from Dioxanorbornanes / J. D. Winkler, P. J. Mikochik // *Organic letters*.- 2004.- №.6.- C.3735-3737.
44. Huisgen R. Diphenyl-nitrilimin und seine 1.3-dipolaren additionen an alkene und alkyne / R. Huisgen, M. Seidel, G. Wallbillich, H. Knupfer // *Tetrahedron*.- 1962.- №.17.- C.3-29.
45. 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.
46. Gotthardt H. Darstellung mesoionischer 2-Amino-1, 3-dithiolone und ihre [3+2]-Cycloadditionen an symmetrische Alkine / H. Gotthardt, C. M. Weissshuhn // *Chemische Berichte*.- 1978.- №.111.-P.2021-2027.
47. Saul Patai. The chemistry of the quinonoid compounds / Saul Patai // John Wiley & Sons Ltd.- 1974. -1274c.
48. Huang H. M. Efficient access to naphthoquinon-1, 3-dithioles: formal cycloaddition and oxidation of quinones and amines with CS₂ / H. M. Huang, Y. J. Li, J. R. Yang, J. H. Jia, Q. Ye, L. Han, J. R. Gao // *Tetrahedron*.- 2013.- №.69.- C.5221-5226.
49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. 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.

54. 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.
55. Marecki P. E. A new synthesis of naphtho [2, 3-C] pyrroles. Conversion of naphtho [2, 3-C] thiophene-4, 9-diones to naphtho [2, 3-C] pyrrole-4, 9-diones / P. E. Marecki, G. P. Butke // Journal of heterocyclic chemistry.- 1983.- №.20.- C.1497-1500.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. Saul Patai. The chemistry of the quinonoid compounds / Saul Patai. // John Wiley & Sons Ltd.- 1988.– P. 1711.
60. 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.
61. 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.
62. 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.

63. 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.
64. Stahl M. A. Synthesis and reactions of derivatives of 6-imino-2, 4-cyclohexadien-1-ols / M. A. Stahl, B. F. Kenesky, R. P. Berbee, M. Richards, H. W. Heine // The Journal of Organic Chemistry.- 1980.- №.4, № 7.- C. 1197-1202.
65. Malesani G. Substituted 4, 7-dihydroxyindoles and related quinonoid derivatives as potential antimicrobial agents / G. Malesani, G. Chiarelto, M. G. Ferlin, F. Galiano, V. Marin, M. Romano // Il Farmaco; edizione scientifica.- 1981.- №.36.- C.622-628.
66. Tsuji N. New antibiotics, griseusins A and B isolation and characterization / N. Tsuji, M. Kobayashi, Y. Wakisaka, Y.Kawamura, M. Mayama, K. Matsumoto // The Journal of antibiotics.- 1976.- №.29, № 1.- C.7-9.
67. Claessens S. Synthesis of Benzo [f] isoindole-4, 9-diones./ S. Claessens, J. Jacobs, S. V. Aeken, K. A.,Tehrani, N. D. Kimpe // The Journal of organic chemistry.- 2008.- №.73.- C.7555-7559.
68. Schubert-Zsilavec M. 2H-Isoindol-4, 7-dione durch Addition von Azomethinyliden an 1, 4-Benzochinone / M. Schubert-Zsilavec, W. Likussar, D. Gusterhuber, A. Michelitsch // Monatshefte für Chemie/Chemical Monthly.- 1991.- №.122.- C.383-387.
69. 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.
70. Conway G. A. Chemical and X-Ray crystallographic characterization of the reaction products in the 1,3-dipolar cycloaddition of diazomethane to p-toluquinone / G. A. Conway, L. J. Loeffler // J. Heterocycl. Chem.- 1983. - № 20.- C.1315.
71. Kunio Isshiki. A new antitumor antibiotic: demethylstreptonigrin / Kunio Isshiki, Tsutomu Sawa, Keiko Miura, Bingsheng LI, Hiroshi Naganawa, Masa Hamada,

- Tomio Takeuchi, Hamao Umezawa // *The Journal of Antibiotics*.- 1986.- №.39.- C.1013-1015.
72. Balitz D. M. Isolation of lavendamycin, a new antibiotic from *Streptomyces lavendulae* / D. M. Balitz, J. A. Bush, W. T. Bradner, T. W. Doyle, F. A. O'Herron, D. E. Nettleton // *J. Antibiot.*- 1982.- №.35.- C.259-65.
73. Patai Saul. *The chemistry of the quinonoid compounds* / Patai Saul, Zvi Rappoport // John Wiley & Sons. - 1988.- №.2.-C.455.
74. Yoshiyasu Kitahara. Synthesis of 4, 7-Indolequinones. The Oxidative Demethylation of 4, 7-Dimethoxyindoles with Ceric Ammonium Nitrate / Yoshiyasu Kitahara, Shinsuke Nakahara, Ryuichi Numata, Akinori Kubo // *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*.- 1985.- №.33.- C.2122-2128.
75. Hiroshi Fukumi. Total Synthesis of Mimosamycin / Hiroshi Fukumi, Hideshi Kurihara, Hiroshi Mishima // *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*.- 1978.- №.26.- C.2175-2180
76. Mohammad Behforouz. Synthesis and Evaluation of Antitumor Activity of Novel N-Acylavendamycin Analogues and Quinoline -5,8- diones / Mohammad Behforouz, Wen Cai, Farahnaz Mohammadi, et al. // *Bioorg Med Chem*.- 2007.- №.15.- C.495-510.
77. Jurgen Sygusch. The molecular structure of naphthyridinomycin- a broad spectrum antibiotic / Jurgen Sygusch, François Brisse, Stephen Hanessian // *Tetrahedron Letters*.- 1974.- №.15.- C.4021-4023.
78. Alexander G. Medentsev Mechanism of phytotoxic action of naphthoquinone pigments of the fungus *Fusarium decemcellulare*/ Alexander G. Medentsev, Vasily K. Akimenko // *Phytochemistry*, January.- 1992.- №.31.- C.77-79.
79. Mulchin B. J. The anti-cancer, anti-inflammatory and tuberculostatic activities of a series of 6,7-substituted-5,8-quinolinequinones / B. J. Mulchin, C. G. Newton, J. W. Baty et al. // *Bioorg. Med. Chem*.- 2010. - № 18.- C.3238–3251.

80. Nakagawa A. Structure of cervinomycin, a novel xantone antibiotic active against anaerobe and mycoplasma / A. Nakagawa, S. Omura, K. Kushida, H. Shimizu, G. Lukacs // *J Antibiot (Tokyo)*, 1987 Mar.- №.40.- C.301-308.
81. Benites J. The solar-chemical photo-Friedel-Crafts heteroacylation of 1,4-quinones / J. Benites, D. Rios, P. Díaz, J. A. Valderrama // *Tetrahedron Lett.*- 2011, № 52.- C.609–611.
82. Katritzky A. R. *Advances in heterocyclic chemistry* / A. R. Katritzky // Academic Press: New York, AP.- 1989.- 349 c.
83. Aiello A. Conicaquinones A and B, two novel cytotoxic terpene quinones from the Mediterranean ascidian *Aplidium conicum* / A Aiello, E Fattorusso, P. Luciano, M. Menna, G. Esposito, T. Iuvone, D. Pala // *Eur J Org Chem.*- 2003, № 5.- C.898-900.
84. Katritzky A. R. *Advances in heterocyclic chemistry*/ A. R. Katritzky // Academic Press: New York, AP.- 2010.- 270 c.
85. Takizawa M. A new pyrrole-amidine antibiotic TAN-868 / Takizawa T., Tsubitani, S., Tanida, S., Harada, S. and Hasegawa, T. // *A, J. Antibio.*-1987.- №4.-C.1220-1230.
86. Sakuma S. Effects of FK 506 and other immunosuppressive anti-rheumatic agents on T cell activation mediated IL-6 and IgM production in vitro / S. Sakuma, Y. Kato, F. Nishigaki et al. // *Int. Immunopharmacology.*- 2001.- №.14.- C.749-757.
87. Mitsuhiro Nakamura. Novel Relationship between the Antifungal Activity and Cytotoxicity of Marine-Derived Metabolite Xestoquinone and Its Family / Mitsuhiro Nakamura, Takahiko Kakuda, Jianhua Qi, Masayuki Hirata et al. // *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry.*- 2005.- №.69.- C.1749-1752.
88. Nobuyuki Harada. Total Synthesis, Absolute Configuration, and Later Isolation of (-)-Prehalenaquinone, a Putative Biosynthetic Precursor to the Marine Natural Products: Halenaquinone and Xestoquinone / Nobuyuki Harada, Tatsuo Sugioka, Hisashi Uda, Takeo Kuriki, Motomasa Kobayashi, Isao Kitagawa // *J. Org. Chem.*- 1994.- №.59.- C.6606-6613.

89. Nina Berova. *Comprehensive Chiroptical Spectroscopy, Applications in Stereochemical Analysis of Synthetic Compounds, Natural Products, and Biomolecules* / Nina Berova, Prasad L. Polavarapu, Koji Nakanishi, Robert W. Woody // John Wiley & Sons.- 2012. - 872c.
90. Concepcion G. P. Topoisomerase II-mediated DNA cleavage by adocia- and xestoquinones from the Philippine sponge *Xestospongia* sp. / G. P. Concepcion, T. A. Foderaro, G. S. Eldredge, E. Lobkovsky, J. Clardy, L. R. Barrows and C. M. Ireland. // *J. Med. Chem.*-1995. - № 38.- C. 4503.
91. Cao S. G. Halenaquinone and xestoquinone derivatives, inhibitors of Cdc25B phosphatase from a *Xestospongia* sp. / S. G. Cao, C. Foster, M. Brisson, J. S. Lazo, and D. G. // I. Kingston, *Bioorg. Med. Chem.*-2005.- № 13.- C.999.
92. Desoubzdanne D. Alisiaquinones and alisiaquinol, dual inhibitors of *Plasmodium falciparum* enzyme targets from a New Caledonian deep water sponge / D. Desoubzdanne, L. Marcourt, R. Raux, S. Chevalley, D. Dorin, C. Doerig, A. Valentin, F. Ausseil, and C. Debitus // *J. Nat. Prod.*- 2008, № 71.- C.1189.
93. Furusaki A. The Crystal and Molecular Structure of Kinamycin C p-Bromobenzoate / A. Furusaki, M. Matsui, T. Watanabé, S. Ōmura, A. Nakagawa, T. Hata // *Israel Journal of Chemistry*.- 1972.- №.10.- C.173-187.
94. 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. Muñoz // *J. Med. Chem.*- 2005.- № 48.- C.3410-3416.
95. Katritzky A. R. *Advances in heterocyclic chemistry* / A. R. Katritzky // Academic Press: New York, AP.- 1982.- 415 c.
96. Billert T. Bicyclische Oxalamidine - Bausteine für hochsubstituierte 2,2'-Bipyridine und Benzolderivate / T. Billert, R. Beckert, P. Fehling, M. Doering, and H. Goerls // *Tetrahedron*.- 1997. - № 53.- C.5455.

97. Atamanyuk D. Synthesis and anticancer activity of novel thiopyrano[2,3-d]thiazole-based compounds containing norbornane moiety / D. Atamanyuk, B. Zimenkovsky, R. Lesyk // Journal of Sulfur Chemistry.-2008.- №.29.- С.151-162.
98. Allen C. F. H. 2,3-Dimethylantraquinone /C. F. H. Allen and Alan Bell. // Organic Syntheses Com..-1955.-№.3.-С.310
99. Shriner R. L. 2,3-Dimethylantraquinone /R. L. Shriner and John C. Robinson, Jr.. // Organic Syntheses, Com..-1942.-№.22.-P.37
100. 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.-С.3261-3264
101. Nebois P. Synthesis of azaanthraquinone derivatives via a hetero Diels-Alder reaction /Pascal Nebois, Roland Barret and Houda Fillion //Tetrahedron Letters-1990.-№.31.-С.25121.
102. Enantio-face control by molecular sieves in the asymmetric Diels-Alder reaction /Sameh M. Moharram, Go Hirai, Koji Koyama, Hiroki Oguri and Masahiro Hiramata//Tetrahedron Letters.-2000.-№.41.-P.6669-6673
103. PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) [электронный ресурс] / режим доступа до ресурсу: <http://www.ibmh.msk.su/PASS>
104. MNA (Mulilevel Neighbourhoods of Atoms) [электронный ресурс] / режим доступа до ресурсу: <http://www.mchl.chem.msu.su/rus/publ/Poroykov/welcome.html>
105. 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,
106. 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.
107. Glide, version 6.2, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2014.

108. 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.
109. Protein Data Bank [электронный ресурс] / режим доступа до ресурсу: <http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do>
110. 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.
111. 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.-P. 221.
112. 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.
113. Epik, version 2.7, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2014.
114. 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.-С.2894-2901.
115. SiteMap, version 3.0, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2014.
116. Лабинская А. С. Микробиология с техникой микробиологических исследований / А. С. Лабинская.- Медицина, Москва.-1972.-500с.
117. 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.

118. 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.- №. 87.- С.338-346.
119. 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.- №.18.- С.29-38.
120. Фильченков А. А. АПОПТОЗ (физиологическая гибель клетки) / А. А. Фильченков, Р. С. Стойка // *Наукова думка, Киев*.-1995.-24с.
121. 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.- № 80.-С.6361-6365.
122. 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 and D. N. Skilleter // *Biochem. J*.-1992. - № 286.- С.331-334.
123. Bradley G. Mechanism of multidrug resistance / G. Bradley, P. F. Juranka, V. Ling // *Biochem Biophys Acta*.- 1988.- №.948.-С.87-95.
124. Leonce S. Multidrug-resistance circumvention and inhibition of [*H*-3] azidopine photolabeling of p-glycoprotein by new dihydropyridine derivatives displaying a low-affinity for calcium channels / S. Leonce, A. Pierre, V. Perez et al. // *Int. J Oncol*.- 1994.-№.4.-С.1243-1250.
125. 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.-№.48.-С.3410-3416.
126. Katritzky A. R. *Advances in heterocyclic chemistry* / A. R. Katritzky et al. // Academic Press: New York, AP.- 1982.- 415 с.

127. 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.-№.24.-C.353-359.
128. 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.- №.129.-C.10356-10357.
129. Omura S. The structures of diazaquinomycins A and B, new antibiotic metabolites / S. Omura, A. Nakagawa, H. Aoyama, K. Hinotazawa, H. Sano // Tetrahedron.- 1983.- №.24.-C.3643-3646.
130. 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.- №.35.-C.1551-1555.
131. 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.- №.4.-C.1-362.
132. Ordaz-Pichardo C. Antiamoebic and Toxicity Studies of a Carbamic Acid Derivative and Its Therapeutic Effect in a Hamster Model of Hepatic Amoebiasis / C. Ordaz-Pichardo, M. Shibayama, S. Villa-Trevino, M. Arriaga-Alba, E. Angeles, M.D.L. Garza // Antimicrob. Agents Chemother.- 2005.- №.49.-C.1160-1168.
133. Farthing M. J. Treatment options for the eradication of intestinal protozoa / M. J. Farthing // Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol.-2006.-№. 8.-C.436-445.
134. Raether W. Nitroheterocyclic drugs with broad spectrum activity / W. Raether, H. Hanel // Parasitology Research.-2003.- №.90.- C.19-39.
135. 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.

136. 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.
137. 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.
138. 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.

Додаток А1

Затверджую

Проректор з наукової роботи
Львівського національного
медичного університету
імені Данила Галицького
д.мед.н., професор М.К. Хобзей



2016 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Розробка препаративних методів синтезу карбоциклічних похідних хінонів шляхом взаємодії 5-R-1,4-нафтохінонів з 1-ацетокси-1,3-бутадієном
(назва пропозиції для впровадження)
2. Національний університет «Львівська політехніка», 79013, Львів-13, вул. С. Бандери, 12
Автори: Ю.А. Думанська, Половкович С.В., В.П. Новіков
(установа-розробник, адреса П.І.Б. авторів)
3. **Джерело інформації:** Dumanska Yu. Influence of substituents 5-substituted 1,4-naphthoquinones on regioselectivity Diels-Alder reaction/ Dumanska Yu., Yuriy Shakh, Roksolana Konechna, Mariya Kurka, Oleksiy Kovalchuk, Andriy Karkhut, Svyatoslav Polovkovych, Volodymyr Novikov // Journal of Chemical and Pharmaceutical Research, 2015, 7(8):697-702.
(назва, рік видання, вихідні данні тощо)
4. **Впроваджено:** у науково-дослідний процес кафедри фармацевтичної, органічної і біорганічної хімії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького
- 5.
6. **Термін впровадження:** вересень 2016 р.
7. **Ефективність впровадження:** використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним в джерелах інформації. Результати дослідження використовуються в науково-дослідній роботі кафедри.
8. **Зауваження, пропозиції:** продовжувати роботу по розробці препаративних методів синтезу в даному ряду сполук

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри фармацевтичної,
органічної і біорганічної хімії
Львівського національного
медичного університету
імені Данила Галицького
д.фарм.н., проф.

Р.Б. Лесик

Додаток А2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Синтез та біологічна активність карбо- та гетероциклічних похідних хінонів.
2. **Установа, її адреса, виконавець:** Національний університет «Львівська політехніка», 79013, Львів-13, вул. С. Бандери, 12
Ю.А.Думанська, Половкович С.В., В.П. Новіков.
3. **Джерела інформації:**
 - 1) Chemical Reaction of 5-Substituted 1,4-Naphthoquinones with Crotonaldehyde-*N,N*-Dimethylhydrazone and Investigation of Derived Compounds Antimicrobial Activity *Silico* / **Dumanska Yu.**, Shakh Yu., , Roksolana Konechna, Marshalok O., Mariya Kurka, Bolibrukh Kh., Karkhut A., Kovalchuk O., Marshalok O., Polovkovych S., Novikov V. // *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. – 2013. – Vol. 4. – № 4. – P. 1471-1479.
 - 2) Synthesis of New Fused Tricyclic Quinoid Systems and Studying of Their Biological Activity *In-Silico* / **Dumanska Yu.**, Shakh Yu., Kudrinetska A., Bolibrukh Kh., Karkhut A., Lytvyn B., Kovalchuk O., Marshalok O., Platonov M., Polovkovych S., Novikov V. // *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. – 2013. – Vol. 4. – № 4. – P. 1471-1479.
4. **Впроваджено:** у науково-дослідний процес кафедри органічної та біоорганічної хімії Запорізького державного медичного університету.
5. **Термін впровадження:** з 1 червня 2016 року
6. **Ефективність впровадження:** Розширення та вдосконалення синтетичних методів для наукових досліджень. Фрагменти роботи використовуються в науковій роботі кафедри та у методології подальшого пошуку біологічно активних сполук.
7. **Зауваження:** Немає.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри органічної та біоорганічної хімії
Запорізького державного медичного університету
д.х.н., проф.

С.І. Коваленко

Додаток АЗ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Керівник Відділення фізико-хімії
горючих копалин ІнФОВ
ім. Л.М. Литвиненка НАН України
к.х.н., с.н.с. Мідяна Г.Г.
07 2016 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

*результатів дисертаційної роботи Думанської Юлії Андріївни
«Синтез, хімічні та біологічні властивості конденсованих
гетероциклічних похідних хінонів»*

Результати досліджень з синтезу нових хінонів, що представлені у дисертаційній роботі *Думанської Юлії Андріївни «Синтез, хімічні та біологічні властивості конденсованих гетероциклічних похідних хінонів»* використовуються на практиці у науково-дослідних роботах відділу хімії і біотехнології горючих копалин Відділення ФХГК з вивчення біологічної активності отриманих сполук. Результати дисертації спрямовані на здійснення подальших наукових досліджень з метою розширення галузей практичного застосування нових перспективних біологічно активних карбо- та гетероциклічних похідних нафтохінонів.

Зав. відділу хімії і біотехнології ГК
Відділення фізико-хімії горючих
копалин ІнФОВ ім. Л.М. Литвиненка
НАН України, д.т.н., с.н.с.

Карпенко О. В.

Додаток А4



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор
наукowo-педагогічної роботи
Національного університету
«Львівська політехніка»

Давидчак О.Р.

09 2016 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Розробка препаративних методів синтезу нових гетероциклічних похідних 1,4-хіноїдних сполук _____
2. Національний університет «Львівська політехніка», 79013, Львів-13, вул. С. Бандери, 12
Автори: Ю.А.Думанська, Половкович С.В., В.П. Новіков
3. **Джерело інформації:** Думанська Ю. Реакція Дільса-Альдера у синтезі нових гетероциклічних похідних 1,4-хіноїдних сполук / Думанська Ю., Щекун І., Шах Ю., Кудрінецька А., Сингаєвський В., Литвин Б., Кархут А., Губицька І., Болібрux Л. // Вісник Національного університету "Львівська політехніка". Хімія, технологія речовин та їх застосування. — 2012. — № 726. С. 123-130. Думанська Ю.А. Синтез нових полігетероциклічних похідних 1,4-хінонів як потенційних протиракових препаратів / Шах Ю.І., Кудрінецька А.В., Думанська Ю.А., Литвин Б.Я., Ковальчук О.І., Болібрux Х.Б., Кархут А.І., Конечна Р.Т., Половкович С.В., Новіков В.П. // Ученые записки Таврического национального университета имени В. И. Вернадского. Научный журнал. Серия: Биология, химия. — 2013. — Том 26. — №4. — 414-427 с.
4. **Впроваджено:** у навчальний процес на кафедрі технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка», у лекційний курс «Методи органічного синтезу» при вивченні теми «Гетероциклічні сполуки».
5. **Термін впровадження:** з 01 квітня 2016 р.
6. **Ефективність впровадження** відповідно до критеріїв, що викладені в п.3

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, що впроваджує
Досліджено шляхи перебігу реакцій та розроблено оптимальні умови одержання N-вмісних похідних хінонів взаємодією 5-заміснених-1,4-нафтохінонів з 2-бутеналь-N,N-диметилгідрозом. За різних умов у двох випадках продуктами реакції Дільса-Альдера є похідні дигідробензохіноліндіонів з виходами 52-55 %. Подальше окиснення будь яких отриманих продуктів приводить до отримання похідних 1,4-хінонів з піридиновим кільцем.		

Відповідальні за впровадження:

Директор
Інституту хімії та хімічних технологій,
д.т.н., проф.

В.Й. Скорохода

Завідувач кафедри технології
біологічно активних сполук,
фармації та біотехнології
д.х.н., проф.

В.П. Новіков

Додаток Б1

№ сполуки в тексті	R	ІЧ (KBr), cm^{-1}	ПМР, (DMSO- d_6 , δ , м.ч.)
2.10	-OH	$\nu(\text{OH})$ - зв'язку 3400, νCO -груп 1707, 1680, $\nu\text{C}=\text{C}$ -зв'язку 1521, 1467	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, CH_2); 1.56 (s, 6H, 2 CH_3).
2.11	-OH	$\nu(\text{OH})$ - зв'язку 3397, νCO -груп 1690, 1671, $\nu\text{C}=\text{C}$ -зв'язку 1525, 1474	11.60(s, 1H, OH); 8.17(dd, $J=7.1$, 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, CH_2); 3.12 (d, 2H, CH_2); 1.60 (s, 6H, 2 CH_3).
2.12	-OMe	νCO -груп 1681, 1664, $\nu\text{C}=\text{C}$ -зв'язку 1418	7.79 (d, $J=7.80$, 1H, CH); 7.64 (t, $J=7.80$, 1H, CH); 7.40 (dd, $J=8.1$, 1.4, 1H, CH); 3.94 (s, 3H, OCH_3); 3.37 (t, $J=6.3$, 1H, CH); 3.29 (t, $J=6.3$, 1H, CH); 2.73-2.45 (dm, 4H, 2 CH_2); 1.65 (s, 6H, 2 CH_3).
2.13	-OMe	νCO -груп 1683, 1667, $\nu\text{C}=\text{C}$ -зв'язку 1643, 1421,	7.82 (dd, $J=7.1$, 1.4, 1H, CH); 7.72 (t, $J=7.9$, 1H, CH); 7.43 (dd, $J=8.1$, 1.3, 1H, CH); 3.98 (s, 3H, OCH_3); 3.33 (s, 2H, CH_2); 3.13 (s, 2H, CH_2); 1.58 (s, 6H, 2 CH_3).
2.14	-OCOMe	νCO -груп 1719, 1681, 1664, $\nu\text{C}=\text{C}$ -зв'язку 1418	7.85 (dd, $J=7.80$, 1.44, 1H, CH); 7.71 (t, $J=7.9$, 1H, CH); 7.53 (dd, $J=7.9$, 1.4, 1H, CH); 3.40 (t, $J=6.1$, 1H, CH); 3.08 (t, $J=6.1$, 1H, CH); 2.82-2.71 (m, 4H, 2 CH_2); 2.44 (s, 3H, COCH_3); 1.64 (s, 6H, 2 CH_3).
2.15	-OCOMe	νCO -груп 1721, 1683, 1667, $\nu\text{C}=\text{C}$ -зв'язку 1643, 1421	7.92 (t, $J=7.90$, 7.13, 1H, CH); 7.84 (dd, $J=7.13$, 1.00, 1H, CH); 7.56 (dd, $J=7.9$, 1.0, 1H, CH); 3.33 (s, 2H, CH_2); 3.16 (s, 2H,

			CH ₂); 2.44 (s, 3H, OCOCH ₃); 1.52 (s, 6H, 2CH ₃).
2.16	-NO ₂	ν CO-груп 1698, 1680, ν C=C-зв'язку 1617 ν NO ₂ - зв'язків 1531, 1354	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, $J=6.3, 2H, CH_2$); 2.76 (d, $J=6.3, 2H, CH_2$); 2.76 (s, 1H, COCH ₃); 1.61 (s, 6H, 2CH ₃).
2.17	-NO ₂	ν CO-груп 1689, 1680, ν C=C-зв'язку 1613, 1418, ν NO ₂ -зв'язків 1537, 1354	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, CH ₂); 3.27 (s, 2H, CH ₂); 1.56 (s, 6H, 2CH ₃).
2.18	-NH ₂	ν (NH ₂)- зв'язку 3423, 3370 ν CO-груп 1687, 1676, ν C=C-зв'язку 1281	7.87 (s, 2H, NH ₂); 7.54 (dd, $J=7.7, 1.3, 1H, CH$); 7.47 (t, $J=7.8, 1H, CH$); 7.16 (dd, $J=7.8, 1.3, 1H, CH$); 3.31 (t, $J=5.9, 1H, CH$); 3.04 (t, $J=5.9, 1H, CH$); 2.79 (d, $J=6.3, 2H, CH_2$); 2.70 (d, $J=6.3, 2H, CH_2$); 1.69 (s, 6H, 2CH ₃).
2.19	-NH ₂	ν (NH ₂)- зв'язку 3387, 3370 ν CO-груп 1690, 1673, ν C=C-зв'язку 1611, 1281	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).

Додаток Б2

№ сполуки в тексті	R	ГЧ (KBr), cm^{-1}	ПМР, (DMSO- d_6 , δ , м.ч.)
2.20	-OH	$\nu(\text{OH})$ - зв'язку 3397, νCO -груп 1710, 1681, $\nu\text{C}=\text{C}$ -зв'язку 1534, 1475	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, 2CH ₃).
2.21	-OMe	νCO -груп 1688, 1665, $\nu\text{C}=\text{C}$ -зв'язку 1651, 1420	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).
2.22	-OCOMe	νCO -груп 1721, 1685, 1664, $\nu\text{C}=\text{C}$ -зв'язку 1661, 1423	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).
2.23	-NO ₂	νCO -груп 1695, 1671, $\nu\text{C}=\text{C}$ -зв'язку 1647, 1415, νNO_2 -зв'язків 1531, 1357	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, 2CH ₃).
2.24	-NH ₂	$\nu(\text{NH}_2)$ - зв'язку 3423, 3322, νCO -груп 1688, 1669, $\nu\text{C}=\text{C}$ -зв'язку 1661, 1423, 1281	11.58 (s, 1H, OH); 7.72 (s, 2H, NH ₂); 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, 2CH ₃).

Додаток БЗ

№ сполуки в тексті	R	IR (KBr), cm ⁻¹	ПМР, (DMSO-d ₆ , δ, м.ч.)
1	2	3	4
2.26	-OH	ν(OH)- зв'язку 3401, νCO-груп 1743, 1707, 1680, νC=C-зв'язку 1521, 1467,	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, CH ₂); 2.55 (bd, 1H, CH ₂); 2.17 (s, 3H, OCOCH ₃).
2.27	-OH	ν(OH)- зв'язку 3392, νCO-груп 1716, 1690, 1664, νC=C-зв'язку 1525, 1444	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, CH ₂); 2.62 (bd, 1H, CH ₂); 2.17 (s, 3H, OCOCH ₃).
2.28	-NO ₂	νCO-груп 1721, 1689, 1668, νC=C-зв'язку 1612, 1411, νNO ₂ -зв'язків 1522, 1335,	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, CH ₂); 2.17 (s, 3H, OCOCH ₃).
2.29	-NO ₂	νCO-груп 1710, 1687, 1668, νC=C-зв'язку 1623, 1421, νNO ₂ -зв'язків 1543, 1345	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, CH ₂); 2.17 (s, 3H, OCOCH ₃).
2.30	-NH ₂	$\nu(\text{NH}_2)$ - зв'язку 3423, 3398 νCO -груп 1697, 1680, 1521, $\nu\text{C}=\text{C}$ -зв'язку 1641, 1281	7.87 (s, 2H, NH ₂); 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, CH ₂); 2.17 (s, 3H, OCOCH ₃).
2.31	-NH ₂	$\nu(\text{NH}_2)$ - зв'язку 3411, 3380 νCO -груп 1690, 1665, 1511, $\nu\text{C}=\text{C}$ -зв'язку 1632, 1291	7.87 (s, 2H, NH ₂); 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, CH ₂); 2.17 (s, 3H, OCOCH ₃).
2.32	-OMe	νCO -груп 1693, 1671, $\nu\text{C}=\text{C}$ -зв'язку 1711, 1612, 1457	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, OCH ₃); 3.86-3.77 (m, 1H, CH); 3.36 (t, $J=8.0$, 7.42, 1H, CH); 2.70-2.61 (m, 2H, CH ₂); 2.17 (s, 3H, OCOCH ₃).
2.33	-OMe	νCO -груп 1690, 1664, $\nu\text{C}=\text{C}$ -зв'язку 1700, 1623, 1478	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, OCH ₃); 3.92-3.87

			(m, 1H, CH); 3.36 (t, $J=8.0$, 7.42, 1H, CH); 2.68-2.59 (m, 2H, CH ₂); 2.17 (s, 3H, OCOCH ₃).
2.34	-OCOMe	ν CO-груп 1754, 1723, 1684, 1669, ν C=C-зв'язку 1634, 1430	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, CH ₂); 2.31 (s, 3H, OCOCH ₃); 2.17 (s, 3H, OCOCH ₃).
2.35	-OCOMe	ν CO-груп 1723, 1710, 1684, 1669, ν C=C-зв'язку 1653, 1443	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, CH ₂); 2.44 (s, 3H, OCOCH ₃); 2.17 (s, 3H, OCOCH ₃).

Додаток Б4

№ сполуки в тексті	R	ІЧ (KBr), cm ⁻¹	ПМР, (DMSO-d ₆ , δ, м.ч.)
2.36	-OH	ν(OH)- зв'язку 3381, νCO-груп 1716, 1668, νC=C-зв'язку 1515, 1454	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).
2.37	-NO ₂	νCO-груп 1689, 1666, νC=C-зв'язку 1613, 1418, νNO ₂ - зв'язків 1532, 1354	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).
2.38	-NH ₂	ν(NH ₂)- зв'язку 3423, 3370 νCO-груп 1690, 1668, νC=C- зв'язку 1641, 1281	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, NH ₂); 7.58 (t, J=7.8, 1H, CH); 7.52 (d, J=7.6, 1H, CH); 7.21 (d, J=7.8, 1H, CH).
2.39	-OMe	νCO-груп 1693, 1671, νC=C-зв'язку 1612, 1457	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, OCH ₃).
2.40	-OCOMe	νCO-груп 1723, 1684, 1669, νC=C- зв'язку 1653, 1443	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, OCOCH ₃).

Додаток Б5

№ сполуки в тексті	R	ІЧ(KBr), cm ⁻¹	ПМР, (DMSO-d ₆ , δ, м.ч.)
2.42	-OMe	νCO-груп 1680, 1668, νC=C- зв'язку 1643, 1468	7.65 (t, <i>J</i> =7.80, 1H, CH); 7.54 (d, <i>J</i> =7.8, 1H, CH); 7.42 (dd, <i>J</i> =8.1, 1.4, 1H, CH); 6.19 (d, <i>J</i> =8.7, 1H, CH); 4.57 (dd, <i>J</i> =8.7, 5.7, 1H, CH); 3.95 (s, 3H, OCH ₃); 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(CH ₃) ₂); 1.12 (d, 3H, CH ₃).
2.43	-OMe	νCO-груп 1687, 1664, νC=C- зв'язку 1649, 1461	7.77 (t, <i>J</i> =7.7, 1H, CH); 7.69 (dd, <i>J</i> =7.1, 1.3, 1H, CH); 7.45 (dd, <i>J</i> =8.1, 1.3, 1H, CH); 6.33 (dd, <i>J</i> =7.8, 2.0, 1H, CH); 4.95 (dd, <i>J</i> =7.8, 5.1, 1H, CH); 3.99 (s, 3H, OCH ₃); 3.95-3.91 (m, 1H, CH); 3.00 (s, 6H, N(CH ₃) ₂); 1.18 (d, 3H, CH ₃).
2.44	-OCOMe	νCO-груп 1734, 1680, 1666, νC=C- зв'язку 1651, 1463	7.72 (t, <i>J</i> =7.8, 1H, CH); 7.66 (d, <i>J</i> =7.8, 1H, CH); 7.55 (dd, <i>J</i> =7.9, 1.4, 1H, CH); 6.19 (d, <i>J</i> =8.7, 1H, CH); 4.57 (dd, <i>J</i> =8.7, 5.7, 1H, CH); 4.01-3.92 (m, 1H, CH); 3.79 (d, <i>J</i> =6.5, 1H, CH); 3.56-3.46 (m, 1H, CH); 2.59 (s, 6H, N(CH ₃) ₂); 2.44 (s, 3H, OCOCH ₃); 1.13 (d, 3H, CH ₃).
2.45	-OCOMe	νCO-груп 1737, 1682, 1665, νC=C- зв'язку 1654, 1461	7.80 (dd, <i>J</i> =7.1, 1.0, 1H, CH); 7.74 (t, <i>J</i> =7.9, 1H, CH); 7.58 (dd, <i>J</i> =7.9, 1.0, 1H, CH); 6.33 (dd, <i>J</i> =7.8, 2.0, 1H, CH); 4.95 (dd, <i>J</i> =7.8, 5.1, 1H, CH); 4.00-3.91 (m, 1H, CH); 3.00 (s, 6H, N(CH ₃) ₂); 2.44 (s, 3H, OCOCH ₃); 1.18 (d, 3H, CH ₃).
2.47	-OMe	νCO-груп 1681, 1660, δNH-зв'язку 1610 νC=C-зв'язку	9.62 (bs, 1H, NH); 7.77 (t, <i>J</i> =7.8, 1H, CH); 7.71 (dd, <i>J</i> =7.1, 1.3, 1H, CH); 7.43 (dd, <i>J</i> =8.1, 1.3, 1H, CH); 6.22 (dd, <i>J</i> =7.8, 2.0, 1H, CH); 4.93

		1648, 1460	(dd, $J=7.8, 5.1$, 1H, CH); 3.96 (s, 3H, OCH ₃); 3.76-3.67 (m, 1H, CH); 1.15 (d, 3H, CH ₃).
2.49	-OCOMe	ν CO-груп 1737, 1682, 1665, ν δ NH-зв'язку 1615 ν C=C-зв'язку 1654, 1461,	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).
2.50	-OH	ν OH-груп 3121, ν CO-групи 1734, 1682 ν C=C-зв'язку 1654, 1461,	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(CH ₃) ₂); 1.15(d, 3H, CH ₃).
2.51	-OH	ν OH-груп 2975, ν CO-групи 1710, 1682 ν C=C-зв'язку 1658, 1468	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, N(CH ₃) ₂); 1.31 (d, 3H, CH ₃).
2.52	-NO ₂	ν CO-груп 1684, 1666, ν C=C-зв'язку 1649, 1461, ν NO ₂ -зв'язків 1532, 1354	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(CH ₃) ₂); 1.12 (d, 3H, CH ₃).
2.53	-NO ₂	ν CO-груп 1687, 1665, ν C=C-зв'язку 1657, 1453, ν NO ₂ -зв'язку 1537, 1358	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(CH ₃) ₂); 1.28 (d, 3H, CH ₃).
2.54	-NH ₂	ν (NH) зв'язку 3311, 3368,	7.87 (d, 2H, NH ₂); 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

		$\nu(\text{C}=\text{O})$ -груп 1733, 1689 $\delta(\text{NH})$ зв'язку 1533	(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, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 1.09 (d, 3H, CH_3).
2.55	$-\text{NH}_2$	$\nu(\text{NH})$ зв'язку 3300, 3370 $\nu(\text{C}=\text{O})$ -груп 1730, 1690 $\delta(\text{NH})$ зв'язку 1530	7.87 (bs, 2H, NH_2); 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, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 1.26 (d, 3H, CH_3).
2.56	$-\text{OH}$	νOH -груп 2975, νCO -групи 1710, 1688 $\nu\delta\text{NH}$ -зв'язку 1597	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, CH_3).
2.57	$-\text{NO}_2$	νCO -груп 1678, 1669, δNH -зв'язку 1597, νNO_2 -зв'язків 1533, 1358 $\nu\text{C}=\text{C}$ -зв'язку 1654, 1458	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, CH_3).
2.58	$-\text{NH}_2$	$\nu(\text{NH})$ -зв'язку 3300, 3370 $\nu(\text{C}=\text{O})$ -груп 1730, 1689 δNH -зв'язку 1617, $\delta(\text{NH})$ зв'язку 1528	9.78 (s, 1H, NH); 7.87 (bs, 2H, NH_2); 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, CH_3).

Додаток Б6

№ сполуки в тексті	R	IR (KBr), cm ⁻¹	ПМР, (DMSO-d ₆ δ, м.ч.)
2.62	-ОН	νОН-групи 2969, νСО-групи 1710, 1668, νC=N-C- зв'язку 1581	9.32 (bs, 1H, OH); 8.78 (d, <i>J</i> =4.9, 1H, CH); 7.78 (t, <i>J</i> =7.7, 1H, CH); 7.60 (d, <i>J</i> =4.9, 1H, CH); 7.56 (d, <i>J</i> =7.7, 1H, CH); 7.45 (dd, <i>J</i> =7.7, 1.1, 1H, CH); 2.62 (s, 3H, CH ₃).
2.63	-ОН	νОН-груп 2975, νСО-групи 1713, 1668, νC=N-C- зв'язку 1571	8.42 (bs, 1H, OH); 8.83 (d, <i>J</i> =4.9, 1H, CH); 7.84 (t, <i>J</i> =7.7, 1H, CH); 7.71 (dd, <i>J</i> =7.7, 1.2, 1H, CH); 7.58 (d, <i>J</i> =4.9, 1H, CH); 7.33 (dd, <i>J</i> =7.7, 1.2, 1H, CH); 2.68 (s, 3H, CH ₃).
2.64	-ОМе	νСО-груп 1681, 1668, νC=C-зв'язку 1648, 1460, νC=N-C- зв'язку 1579	8.80 (d, <i>J</i> =4.9, 1H, CH); 7.85 (t, <i>J</i> =7.9, 1H, CH); 7.70 (d, <i>J</i> =8.1, 1H, CH); 7.65 (d, <i>J</i> =7.7, 1H, CH); 7.59 (d, <i>J</i> =4.9, 1H, CH); 4.03 (s, 3H, OCH ₃); 2.62 (s, 3H, CH ₃).
2.65	-ОМе	νСО-груп 1681, 1660, νC=C-зв'язку 1648, 1460, νC=N- C-зв'язку 1570	8.84 (d, <i>J</i> =4.90, 1H, CH); 7.87 (t, <i>J</i> =7.9, 1H, CH); 7.71 (d, <i>J</i> =7.7, 1H, CH); 7.62 (d, <i>J</i> =8.1, 1H, CH); 7.52 (d, <i>J</i> =4.9, 1H, CH); 3.99 (s, 3H, OCH ₃); 2.54 (s, 3H, CH ₃).
2.66	-ОСОМе	νСО-груп 1737, 1682, 1665, νC=C- зв'язку 1654, 1461, νC=N-C-зв'язку 1591	8.80 (d, <i>J</i> =4.9, 1H, CH); 8.16 (dd, <i>J</i> =7.7, 1.2, 1H, CH); 8.03 (t, <i>J</i> =7.7, 1H, CH); 7.73 (dd, <i>J</i> =7.9, 1.2, 1H, CH); 7.59 (d, <i>J</i> =4.9, 1H, CH); 2.62 (s, 3H, CH ₃); 2.44 (s, 3H, OCOCH ₃).
2.67	-ОСОМе	νСО-груп 1737, 1682, 1665, νC=C- зв'язку 1654, 1461, νC=N-C-зв'язку	8.83 (d, <i>J</i> =4.9, 1H, CH); 8.05 (t, <i>J</i> =7.8, 1H, CH); 8.00 (dd, <i>J</i> =7.7, 1.2, 1H, CH); 7.71 (dd, <i>J</i> =7.9, 1.2, 1H, CH); 7.52 (d, <i>J</i> =4.9, 1H, CH); 2.55 (s, 3H, CH ₃); 2.45 (s, 3H, OCOCH ₃).

		1623	
2.68	-NO ₂	ν CO-груп 1672, 1666, ν C=N-C-зв'язку 1587, ν NO ₂ -зв'язків 1531, 1355 ν C=C-зв'язку 1652, 1457	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, CH ₃).
2.69	-NO ₂	ν CO-груп 1678, 1669, ν C=N-C-зв'язку 1591, ν NO ₂ -зв'язків 1533, 1358 ν C=C-зв'язку 1657, 1454	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, CH ₃).
2.70	-NH ₂	ν (NH) зв'язку 3332, 3377 ν (C=O)-груп 1732, 1668, ν C=N-C-зв'язку 1571, δ (NH) зв'язку 1523	8.76 (d, $J=4.9$, 1H, CH); 7.72 (bs, 2H, NH ₂); 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, CH ₃).
2.71	-NH ₂	ν (NH)- зв'язку 3323, 3370 ν (C=O)-груп 1731, 1668, ν (C=N-C)-зв'язку 1574, δ (NH) зв'язку 1525	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, NH ₂); 7.55 (d, $J=4.9$, 1H, CH); 6.81 (dd, $J=7.8$, 1.6, 1H, CH); 2.57 (s, 3H, CH ₃).

Додаток Б7

№ сполуки в тексті	R	IR (KBr), cm ⁻¹	ПМР, (DMSO-d ₆ , δ, м.ч.)
2.79	-OMe	νCO-груп 1681, 1664, νC=C-зв'язку 1418	7.84 (d, <i>J</i> =7.1, 1H, CH); 7.73 (t, <i>J</i> =7.5, 1H, CH); 7.46 (d, <i>J</i> =8.1, 1H, CH); 6.73-6.67 (m, 2H, 2CH); 5.01 (m, 1H, CH); 3.80 (1H, CH); 3.99 (s, 3H, OCH ₃); 2.87 (s, 3H, CH ₃).
2.80	-OMe	νCO-груп 1683, 1667, νC=C-зв'язку 1643, 1421	7.81 (t, <i>J</i> =6.3, 1H, CH); 7.75 (d, <i>J</i> =7.1, 1H, CH); 7.47 (d, <i>J</i> =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, OCH ₃); 2.86 (s, 3H, CH ₃).
2.81	-OCOMe	νCO-груп 1719, 1681, 1664, νC=C-зв'язку 1418	7.89 (d, <i>J</i> =7.1, 1H, CH); 7.77 (t, <i>J</i> =7.9, 1H, CH); 7.59 (d, <i>J</i> =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, CH ₃); 2.44 (s, 3H, OCOCH ₃).
2.82	-OCOMe	νCO-груп 1721, 1683, 1667, νC=C-зв'язку 1643, 1421	7.85 (d, <i>J</i> =7.1, 1H, CH); 7.76 (t, <i>J</i> =7.5, 1H, CH); 7.60 (d, <i>J</i> =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, CH ₃); 2.44 (s, 3H, OCOCH ₃).
2.83	-OH	ν(OH)- зв'язку 3420, νCO-груп 1707, 1666, νC=C-зв'язку 1521, 1467	7.72 (t, <i>J</i> =7.7, 1H, CH); 7.65 (d, <i>J</i> =7.1, 1H, CH); 7.23 (d, <i>J</i> =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, CH ₃).
2.84	-OH	ν(OH)- зв'язку 3397,	7.75 (d, <i>J</i> =7.1, 1H, CH); 7.65 (t, <i>J</i> =7.7, 1H,

		ν CO-груп 1690, 1671, ν C=C-зв'язку 1525, 1474	CH); 7.22 (d, $J=7.7$, 1H, CH); 6.94-6.82 (m, 2H, 2CH); 4.93 (m, 1H, CH); 3.67 (t, H, CH); 2.97 (s, 3H, CH ₃).
2.85	-NO ₂	ν CO-груп 1672, 1664, ν NO ₂ -зв'язків 1531, 1357 ν C=C-зв'язку 1662, 1459	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, CH ₃).
2.86	-NO ₂	ν CO-груп 1678, 1667, ν NO ₂ -зв'язків 1533, 1358 ν C=C-зв'язку 1657, 1454,	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, CH ₃).
2.87	-NH ₂	ν (NH ₂) зв'язку 3432, 3377 ν (C=O)-груп 1732, 1668, δ (NH) зв'язку 1523	7.87 (s, 2H, NH ₂); 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, CH ₃).
2.88	-NH ₂	ν (NH ₂)- зв'язку 3423, 3370 ν (C=O)-груп 1731, 1664, δ (NH) зв'язку 1525	7.91 (s, 2H, NH ₂); 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, CH ₃).

Додаток Б8

№ сполуки в тексті	R	Ar	IR (KBr), cm ⁻¹	ПМР, (DMSO-d ₆ δ, м.ч.)
2.98	-OMe	Ph	(NH) зв'язку 3210, 1650, νCO- груп 1740, 1712, 1680, (C=C) 1640, 1600	10.77 (s, 1H, NH); 7.77 (t, <i>J</i> =7.1, 1H, CH); 7.72 (dd, <i>J</i> =7.1, 1.3, 1H, CH); 7.43 (dd, <i>J</i> =8.1, 1.3, 1H, CH); 7.31 (d, <i>J</i> =7.7, 2H, 2CH); 7.28-7.22 (m, 2H, 2CH); 7.16 (t, <i>J</i> =7.4, 1H, CH); 5.59 (s, 1H, CH); 3.99 (s, 3H, OCH ₃).
2.99	-OMe	Ph	3200, 1650 (NH), 1740, 1709, 1690 νCO-груп	10.79 (s, 1H, NH); 7.88 (dd, <i>J</i> =7.1, 1.3, 1H, CH); 7.49 (dd, <i>J</i> =8.1, 1.3, 1H, CH); 7.42 (t, <i>J</i> =8.1, 7.1, 1H, CH); 7.32-7.28 (m, 1H, CH); 7.24 (d, <i>J</i> =7.7, 2H, 2CH); 7.14 (t, <i>J</i> =7.7, 2H, 2CH); 5.64 (s, 1H, CH); 3.98 (s, 3H, OCH ₃).
2.100	-OMe	4-MeO-C ₆ H ₄	3200, 1650 (NH), 1740, 1721, 1690 νCO-груп	10.80 (s, 1H, NH); 7.77 (t, <i>J</i> =7.1, 1H, CH); 7.72 (dd, <i>J</i> =7.1, 1.3, 1H, CH); 7.43 (dd, <i>J</i> =8.1, 1.3, 1H, CH); 6.99 (d, <i>J</i> =8.4, 2H, 2CH); 6.81 (d, <i>J</i> =8.4, 2H, 2CH); 5.60 (s, 1H, CH); 3.99 (s, 3H, OCH ₃); 3.73 (s, 3H, OCH ₃).
2.101	-OMe	4-MeO-C ₆ H ₄	3200, 1650 (NH), 1740, 1709, 1690 νCO-груп	10.79 (s, 1H, NH); 7.89 (dd, <i>J</i> =7.1, 1.4, 1H, CH); 7.50 (dd, <i>J</i> =8.1, 1.4, 1H, CH); 7.42 (t, <i>J</i> =8.1, 1H, CH); 6.99 (d, <i>J</i> =8.4, 2H, 2CH); 6.81 (d, <i>J</i> =8.4, 2H, 2CH); 5.65 (s, 1H, CH); 3.98 (s, 3H, OCH ₃); 3.73 (s, 3H, OCH ₃).
2.102	-OMe	3,4-	3190, 1650 (NH),	10.74 (s, 1H, NH); 7.79 (t, <i>J</i> =7.1, 1H,

		(MeO) ₂ - C ₆ H ₃	1730, 1714, 1690 νCO-груп	CH); 7.71 (dd, <i>J</i> =7.1, 1.3, 1H, CH); 7.43 (dd, <i>J</i> =8.1, 1.3, 1H, CH); 7.16 (d, <i>J</i> =8.2, 1H, CH) 6.85 (d, <i>J</i> =8.2, 1H, CH); 6.79 (s, 1H, CH); 5.47 (s, 1H, CH); 3.99 (s, 3H, OCH ₃); 3.76 (s, 3H, OCH ₃); 3.70 (s, 3H, OCH ₃).
2.103	-OMe	3.4- (MeO) ₂ - C ₆ H ₃	3210, 1660 (NH), 1750, 1711, 1690 νCO-груп	10.78 (s, 1H, NH); 7.88 (dd, <i>J</i> =7.1, 1.3, 1H, CH); 7.49 (dd, <i>J</i> =8.1, 1.3, 1H, CH); 7.42 (t, <i>J</i> =7.9, 1H, CH); 6.84 (d, <i>J</i> =8.2, 1H, CH); 6.79 (d, <i>J</i> =8.2, 1H, CH); 6.73 (s, 1H, CH); 3.98 (s, 3H, OCH ₃); 3.76 (s, 3H, OCH ₃); 3.70 (s, 3H, OCH ₃).
2.104	-OMe	3-EtO- 4-OH- C ₆ H ₃	3220, 1670 (NH), 1730, 1705, 1690 νCO-груп	10.75 (s, 1H, NH); 9.05 (s, 1H, OH); 7.79 (t, <i>J</i> =7.5, 1H, CH); 7.70 (dd, <i>J</i> =7.1, 1.4, 1H, CH); 7.44 (dd, <i>J</i> =8.1, 1.4, 1H, CH); 6.76 (d, <i>J</i> =8.5, 1H, CH); 6.70 (d, <i>J</i> =8.5, 1H, CH); 6.56 (s, 1H, CH); 5.42 (s, 1H, CH); 4.15 (dd, 2H, OCH ₂ CH ₃); 3.99 (s, 3H, OCH ₃); 1.40 (t, 3H, OCH ₂ CH ₃).
2.105	-OMe	3-EtO- 4-OH- C ₆ H ₃	3210, 1650 (NH), 1730, 1700, 1690 νCO-груп	10.79 (s, 1H, NH); 9.77 (bs, 1H, OH); 7.88 (dd, <i>J</i> =7.1, 1.3, 1H, CH); 7.47 (dd, <i>J</i> =8.1, 1.3, 1H, CH); 7.42 (t, <i>J</i> =7.3, 1H, CH); 6.76 (d, <i>J</i> =8.5, 1H, CH); 6.70 (d, <i>J</i> =8.5, 1H, CH); 6.65 (s, 1H, CH); 5.53 (s, 1H, CH); 4.16 (m, 2H, OCH ₂ CH ₃); 3.98 (s, 3H, OCH ₃); 1.38 (t, 3H, OCH ₂ CH ₃).
2.106	-OMe	3.5- <i>t</i> - Bu ₂ -4- OH- C ₆ H ₂	3210, 1650 (NH), 1740, 1711, 1690 νCO-груп	10.81 (s, 1H, NH); 7.77 (t, <i>J</i> =7.7, 1H, CH); 7.7 (dd, <i>J</i> =7.1, 1.3, 1H, CH); 7.43 (dd, <i>J</i> =8.1, 1.3, 1H, CH); 7.23 (s, 2H, 2CH); 6.65 (s, 1H, OH); 5.39 (s, 1H,

				CH); 3.99 (s, 3H, OCH ₃); 1.38 (s, 18H, 6CH ₃).
2.107	-OMe	3.5- <i>t</i> - Bu ₂ -4- OH- C ₆ H ₂	3210, 1660 (NH), 1740, 1704, 1690 νCO-груп	10.75 (s, 1H, NH); 7.88 (dd, <i>J</i> =7.1, 1.4, 1H, CH); 7.50 (dd, <i>J</i> =8.1, 1.4, 1H, CH); 7.42 (t, <i>J</i> =7.8, 1H, CH); 7.19 (s, 2H, 2CH); 6.69 (s, 1H, OH); 5.43 (s, 1H, CH); 3.98 (s, 3H, OCH ₃); 1.38 (s, 18H, 2C(CH ₃) ₃).
2.108	-OMe	4- Me ₂ N- C ₆ H ₄	3195, 1655 (NH), 1730, 1700, 1690 νCO-груп, 1640, 1600 (C=C)	10.80 (s, 1H, NH); 7.76 (t, <i>J</i> =7.9, 1H, CH); 7.70 (dd, <i>J</i> =7.1, 1.3, 1H, CH); 7.43 (dd, <i>J</i> =8.1, 1.3, 1H, CH); 6.91 (d, <i>J</i> =8.2, 2H, 2CH); 6.47 (d, <i>J</i> =8.2, 2H, 2CH); 5.46 (s, 1H, CH); 3.99 (s, 3H, OCH ₃); 2.82 (s, 6H, N(CH ₃) ₂).
2.109	-OMe	4- Me ₂ N- C ₆ H ₄	3210, 1660 (NH), 1750, 1711, 1690 νCO-груп	10.77 (s, 1H, NH); 7.88 (dd, <i>J</i> =7.1, 1.3, 1H, CH); 7.50 (dd, <i>J</i> =8.1, 1.3, 1H, CH); 7.42 (t, <i>J</i> =7.8, 1H, CH); 6.95 (d, <i>J</i> =8.2, 2H, 2CH); 6.45 (d, <i>J</i> =8.2, 2H, 2CH); 5.48 (s, 1H, CH); 3.98 (s, 3H, OCH ₃); 2.80 (s, 6H, N(CH ₃) ₂).
2.110	-OMe	4-F- C ₆ H ₄	3190, 1650 (NH), 1730, 1700, 1690 νCO-груп, 1310 (C-F)	10.76 (s, 1H, NH); 7.87 (t, <i>J</i> =8.7, 2H, 2CH); 7.79 (t, <i>J</i> =8.1, 7.1, 1H, CH); 7.70 (dd, <i>J</i> =7.1, 1.3, 1H, CH); 7.42 (dd, <i>J</i> =8.1, 1.3, 1H, CH); 7.29 (t, <i>J</i> =8.7, 2H, 2CH); 5.64 (s, 1H, CH); 3.99 (s, 3H, OCH ₃).
2.111	-OMe	4-F- C ₆ H ₄	3210, 1660 (NH), 1750, 1715, 1690 νCO-груп, 1330 (C-F)	10.78 (s, 1H, NH); 7.98 (t, <i>J</i> =8.7, 2H, 2CH); 7.88 (dd, <i>J</i> =7.1, 1.3, 1H, CH); 7.51 (dd, <i>J</i> =8.1, 1.3, 1H, CH); 7.40 (dd, <i>J</i> =8.1, 7.1, 1H, CH); 7.34 (t, <i>J</i> =8.7, 2H, 2CH); 5.70 (s, 1H, CH); 3.98 (s, 3H, OCH ₃).

2.112	-OMe	4-Cl- C ₆ H ₄	3220, 1670 (NH), 1730, 1710, 1690 νCO-груп, 740 (C- Cl)	10.82 (s, 1H, NH); 7.78 (t, <i>J</i> =8.1, 1H, CH); 7.71 (dd, <i>J</i> =7.1, 1.3, 1H, CH); 7.43 (dd, <i>J</i> =8.1, 1.3, 1H, CH); 7.26 (d, <i>J</i> =8.0, 2H, 2CH); 7.16 (d, <i>J</i> =8.0, 2H, 2CH); 5.60 (s, 1H, CH); 3.99 (s, 3H, OCH ₃).
2.113	-OMe	4-Cl- C ₆ H ₄	3210, 1650 (NH), 1730, 1690 νCO- груп, 740 (C-Cl)	10.81 (s, 1H, NH); 7.88 (dd, <i>J</i> =7.1, 1.3, 1H, CH); 7.51 (dd, <i>J</i> =8.1, 1.3, 1H, CH); 7.40 (t, <i>J</i> =8.1, 1H, CH); 7.23-7.14 (m, 4H, 4CH); 5.72 (s, 1H, CH); 3.98 (s, 3H, OCH ₃).
2.114	-OMe	4-Br- C ₆ H ₄	3210, 1650 (NH), 1740, 1712, 1690 νCO-груп, 610 (C- Br)	10.76 (s, 1H, NH); 7.79 (t, <i>J</i> =8.0, 1H, CH); 7.70 (dd, <i>J</i> =7.1, 1.3, 1H, CH); 7.50 (d, <i>J</i> =8.6, 1H, CH); 7.43 (dd, <i>J</i> =8.1, 1.3, 1H, CH); 7.08 (d, <i>J</i> =8.6, 1H, CH); 5.59 (s, 1H, CH); 3.99 (s, 3H, OCH ₃).
2.115	-OMe	4-Br- C ₆ H ₄	3210, 1660 (NH), 1740, 1690 νCO- груп, 625 (C-Br)	10.79 (s, 1H, NH); 7.88 (dd, <i>J</i> =7.1, 1.3, 1H, CH); 7.52 (d, <i>J</i> =8.6, 2H, 2CH); 7.48 (dd, <i>J</i> =8.1, 1.4, 1H, CH); 7.41 (t, <i>J</i> =8.1, 7.1, 1H, CH); 7.18 (d, <i>J</i> =8.6, 2H, 2CH); 5.65 (s, 1H, CH); 3.98 (s, 3H, OCH ₃).
2.116	-OCOMe	Ph	3195, 1655 (NH), 1730, 1710, 1700, 1690 νCO-груп, 1640, 1600 (C=C)	10.78 (s, 1H, NH); 7.94 (d, <i>J</i> =7.1, 1H, CH); 7.83 (t, <i>J</i> =7.9, 1H, CH); 7.56 (d, <i>J</i> =7.9, 1H, CH); 7.31 (d, <i>J</i> =7.7, 2H, 2CH); 7.28-7.22 (m, 2H, 2CH); 7.16 (t, <i>J</i> =7.7, 1H, CH); 5.57 (s, 1H, CH); 2.44 (s, 3H, OCOCH ₃).
2.117	-OCOMe	Ph	3220, 1670 (NH), 1730, 1710, 1700, 1680 νCO-груп	10.75 (s, 1H, NH); 7.93 (dd, <i>J</i> =7.1, 1.0, 1H, CH); 7.65 (t, <i>J</i> =7.9, 1H, CH); 7.60 (dd, <i>J</i> =7.9, 1.0, 1H, CH); 7.24 (d, <i>J</i> =7.7, 2H, 2CH); 7.16-7.08 (m, 3H, 3CH); 5.64 (s, 1H, CH); 2.44 (s, 3H, OCOCH ₃).
2.118	-OCOMe	4-MeO-	3190, 1650 (NH),	10.73 (s, 1H, NH); 7.94 (t, <i>J</i> =7.7, 1H,

		C ₆ H ₄	1730, 1709, 1690, 1678 νCO-груп	CH); 7.83 (dd, <i>J</i> =7.1, 1.0, 1H, CH); 7.56 (dd, <i>J</i> =7.9, 1.0, 1H, CH); 6.99 (d, <i>J</i> =8.5, 2H, 2CH); 6.81 (d, <i>J</i> =8.5, 2H, 2CH); 5.58 (s, 1H, CH); 3.73 (s, 3H, OCH ₃); 2.44 (s, 3H, OCOCH ₃).
2.119	-OCOMe	4-MeO- C ₆ H ₄	3210, 1660 (NH), 1750, 1725, 1705, 1680 νCO-груп	10.74 (s, 1H, NH); 7.93 (dd, <i>J</i> =7.1, 1.1, 1H, CH); 7.65 (t, <i>J</i> =7.7, 1H, CH); 7.60 (dd, <i>J</i> =7.9, 1.1, 1H, CH); 6.99 (d, <i>J</i> =8.5, 2H, 2CH); 6.81 (d, <i>J</i> =8.5, 2H, 2CH); 5.65 (s, 1H, CH); 3.73 (s, 3H, OCH ₃); 2.44 (s, 3H, OCOCH ₃).
2.120	-OCOMe	3,4- (MeO) ₂ - C ₆ H ₃	3215, 1660 (NH), 1750, 1725, 1705, 1680 νCO-груп	10.81 (s, 1H, NH); 7.94 (t, <i>J</i> =7.8, 1H, CH); 7.83 (dd, <i>J</i> =7.1, 1.0, 1H, CH); 7.56 (dd, <i>J</i> =7.9, 1.0, 1H, CH); 6.84 (d, <i>J</i> =8.2, 1H, CH); 6.79 (d, 1H, CH); 6.65 (s, 1H, CH); 5.42 (s, 1H, CH); 3.76 (s, 3H, OCH ₃); 3.70 (s, 3H, OCH ₃); 2.44 (s, 3H, OCOCH ₃).
2.121	-OCOMe	3,4- (MeO) ₂ - C ₆ H ₃	3210, 1660 (NH), 1750, 1725, 1705, 1680 νCO-груп	10.85 (s, 1H, NH); 7.93 (dd, <i>J</i> =7.1, 1.0, 1H, CH); 7.65 (t, <i>J</i> =7.8, 1H, CH); 7.60 (dd, <i>J</i> =7.9, 1.0, 1H, CH); 6.80 (d, <i>J</i> =8.2, 1H, CH); 6.73 (d, <i>J</i> =8.2, 1H, CH); 6.73 (s, 1H, CH); 5.55 (s, 1H, CH); 3.76 (s, 3H, OCH ₃); 3.70 (s, 3H, OCH ₃); 2.44 (s, 3H, OCOCH ₃).
2.122	-OCOMe	3-EtO- 4-OH- C ₆ H ₃	3210, 1660 (NH), 1750, 1725, 1705, 1680 νCO-груп	10.83 (s, 1H, NH); 9.05 (s, 1H, OH); 7.94 (t, <i>J</i> =7.7, 1H, CH); 7.83 (dd, <i>J</i> =7.1, 1.0, 1H, CH); 7.56 (dd, <i>J</i> =7.9, 1.0, 1H, CH); 6.76 (d, 1H, CH); 6.70 (d, 1H, CH); 6.67 (s, 1H, CH); 5.35 (s, 1H, CH); 3.76 (s, 3H, OCH ₃); 4.15 (dd, 2H, OCH ₂ CH ₃); 2.44 (s, 3H, OCOCH ₃); 1.40 (t, 3H,

				OCH ₂ CH ₃).
2.123	-OCOMe	3-EtO- 4-OH- C ₆ H ₃	3210, 1660 (NH), 1750, 1725, 1705, 1680 νCO-груп	10.79 (s, 1H, NH); 9.05 (s, 1H, OH); 7.93 (dd, <i>J</i> =7.2, 1.1, 1H, CH); 7.65 (t, <i>J</i> =7.5, 1H, CH); 7.60 (dd, <i>J</i> =7.9, 1.1, 1H, CH); 6.76 (d, 1H, CH); 6.71 (d, 1H, CH); 6.67 (s, 1H, CH); 5.53 (s, 1H, CH); 3.76 (s, 3H, OCH ₃); 4.17 (dd, 2H, OCH ₂ CH ₃); 2.44 (s, 3H, OCOCH ₃); 1.44 (t, 3H, OCH ₂ CH ₃).
2.124	-OCOMe	3.5- <i>t</i> - Bu ₂ -4- OH- C ₆ H ₂	3210, 1660 (NH), 1750, 1725, 1705, 1680 νCO-груп	10.88 (s, 1H, NH); 7.94 (t, <i>J</i> =7.5, 1H, CH); 7.83 (dd, <i>J</i> =7.2, 1.0, 1H, CH); 7.56 (dd, <i>J</i> =7.9, 1.0, 1H, CH); 7.23 (s, 2H, 2CH); 6.65 (s, 1H, OH); 5.25 (s, 1H, CH); 2.44 (s, 3H, OCOCH ₃); 1.38 (s, 18H, 2C(CH ₃) ₃).
2.125	-OCOMe	3.5- <i>t</i> - Bu ₂ -4- OH- C ₆ H ₂	3210, 1660 (NH), 1750, 1725, 1705, 1680 νCO-груп	10.79 (s, 1H, NH); 7.93 (dd, <i>J</i> =7.1, 1.0, 1H, CH); 7.65 (t, <i>J</i> =7.4, 1H, CH); 7.60 (dd, <i>J</i> =7.9, 1.0, 1H, CH); 7.18 (s, 2H, 2CH); 6.65 (s, 1H, OH); 5.43 (s, 1H, CH); 2.44 (s, 3H, OCOCH ₃); 1.38 (s, 18H, 2C(CH ₃) ₃).
2.126	-OCOMe	4- Me ₂ N- C ₆ H ₄	3210, 1660 (NH), 1750, 1725, 1705, 1680 νCO-груп	10.85 (s, 1H, NH); 7.94 (t, <i>J</i> =7.5, 1H, CH); 7.83 (dd, <i>J</i> =7.1, 1.0, 1H, CH); 7.56 (dd, <i>J</i> =7.9, 1.0, 1H, CH); 6.91 (d, <i>J</i> =8.3, 2H, 2CH); 6.46 (d, <i>J</i> =8.3, 2H, 2CH); 5.44 (s, 1H, CH); 2.82 (s, 6H, N(CH ₃) ₂); 2.44 (s, 3H, OCOCH ₃).
2.127	-OCOMe	4- Me ₂ N- C ₆ H ₄	3210, 1660 (NH), 1750, 1725, 1705, 1680 νCO-груп	10.89 (s, 1H, NH); 7.93 (dd, <i>J</i> =7.1, 1.0, 1H, CH); 7.65 (t, <i>J</i> =7.5, 1H, CH); 7.60 (dd, <i>J</i> =7.9, 1.0, 1H, CH); 6.91 (d, <i>J</i> =8.2, 2H, 2CH); 6.46 (d, <i>J</i> =8.2, 2H, 2CH);

				5.48 (s, 1H, CH); 2.82 (s, 6H, N(CH ₃) ₂); 2.44 (s, 3H, OCOCH ₃).
2.128	-OCOMe	4-F-C ₆ H ₄	3220, 1670 (NH), 1730, 1700, 1690 νCO-груп, 1320 (C-F)	10.89 (s, 1H, NH); 7.98 (t, <i>J</i> =8.7, 2H, 2CH); 7.89 (t, <i>J</i> =7.5, 1H, CH); 7.83 (dd, <i>J</i> =7.9, 1.0, 1H, CH); 7.56 (dd, <i>J</i> =7.1, 1.00, 1H, CH); 7.20 (t, <i>J</i> =8.7, 2H, 2CH); 5.64 (s, 1H, CH); 2.44 (s, 3H, OCOCH ₃).
2.129	-OCOMe	4-F-C ₆ H ₄	3210, 1650 (NH), 2991 (-CH ₂ -), 1730, 1690 νCO-груп, 1310 (C-F)	10.85 (s, 1H, NH); 7.99 (t, <i>J</i> =8.7, 2H, 2CH); 7.84 (dd, <i>J</i> =7.1, 1.0, 1H, CH); 7.65 (t, <i>J</i> =7.5, 1H, CH); 7.60 (dd, <i>J</i> =7.9, 1.0, 1H, CH); 7.12 (t, <i>J</i> =8.7, 2H, 2CH); 5.70 (s, 1H, CH); 2.44 (s, 3H, OCOCH ₃).
2.130	-OCOMe	4-Cl-C ₆ H ₄	3210, 1650 (NH), 1740, 1700, 1690 νCO-груп, 720 (C-Cl)	10.84 (s, 1H, NH); 7.94 (t, <i>J</i> =7.7, 1H, CH); 7.83 (dd, <i>J</i> =7.1, 1.0, 1H, CH); 7.55 (dd, <i>J</i> =7.9, 1.0, 1H, CH); 7.26 (d, <i>J</i> =8.0, 2H, 2CH); 7.16 (d, <i>J</i> =8.0, 2H, 2CH); 5.60 (s, 1H, CH); 2.52 (s, 3H, OCOCH ₃).
2.131	-OCOMe	4-Cl-C ₆ H ₄	3210, 1660 (NH), 1740, 1690 νCO-груп, 740 (C-Cl)	10.78 (s, 1H, NH); 7.93 (dd, <i>J</i> =7.1, 1.0, 1H, CH); 7.65 (t, <i>J</i> =7.7, 1H, CH); 7.60 (dd, <i>J</i> =7.9, 1.0, 1H, CH); 7.23 (d, <i>J</i> =8.0, 2H, 2CH); 7.15 (d, <i>J</i> =8.0, 2H, 2CH); 4.74 (s, 1H, CH); 2.47 (s, 3H, OCOCH ₃).
2.132	-OCOMe	4-Br-C ₆ H ₄	3195, 1655 (NH), 1730, 1700, 1690 νCO-груп, 1640, 1600 (C=C), 595 (C-Br)	10.71 (s, 1H, NH); 7.94 (t, <i>J</i> =7.6, 1H, CH); 7.83 (dd, <i>J</i> =7.1, 1.0, 1H, CH); 7.56 (dd, <i>J</i> =7.9, 1.0, 1H, CH); 7.50 (d, <i>J</i> =8.6, 2H, 2CH); 7.08 (d, <i>J</i> =8.6, 2H, 2CH); 5.57 (s, 1H, CH); 2.44 (s, 3H, OCOCH ₃).
2.133	-OCOMe	4-Br-C ₆ H ₄	3210, 1650 (NH), 1740, 1707, 1690 νCO-груп, 620 (C-Br)	10.79 (s, 1H, NH); 7.93 (dd, <i>J</i> =7.1, 1.0, 1H, CH); 7.65 (t, <i>J</i> =7.5, 1H, CH); 7.60 (dd, <i>J</i> =7.9, 1.0, 1H, CH); 7.50 (d, <i>J</i> =8.6, 2H, 2CH); 7.18 (d, <i>J</i> =8.6, 2H, 2CH); 5.65 (s, 1H, CH); 2.39 (s, 3H, OCOCH ₃).

2.134	-OH	Ph	3210, 1650 (NH), νOH-групи 2969, 1740, 1690 νCO- груп	10.79 (s, 1H, NH); 7.78 (dd, $J=7.2$, 2.0, 1H, CH); 7.37 (t, $J=7.7$, 1H, CH); 7.30-7.23 (m, $J=7.70$, 4H, 4CH); 7.16 (dt, 2H, 2CH); 5.61 (s, 1H, CH).
2.135	-OH	Ph	3190, 1650 (NH), νOH-груп 2975, 1730, 1690 νCO- груп .	10.75 (s, 1H, NH); 7.66 (t, $J=7.7$, 1H, CH); 7.55 (dd, $J=7.1$, 2.0, 1H, CH); 7.31 (d, $J=7.7$, 2H, 2CH); 7.25 (t, 2H, 2CH); 7.19 (dd, $J=7.7$, 2.0, 1H, CH); 7.15 (t, 1H, CH); 5.51 (s, 1H, CH).
2.136	-OH	4-MeO- C ₆ H ₄	3210, 1660 (NH), 2990 νOH-груп , 1750, 1690 νCO- груп	10.79 (s, 1H, NH); 7.78 (dd, $J=7.1$, 2.0, 1H, CH); 7.37 (t, $J=7.7$, 1H, CH); 7.23 (dd, $J=7.7$, 2.0, 1H, CH); 6.99 (d, $J=8.5$, 2H, 2CH); 6.81 (d, $J=8.5$, 1H, CH); 5.62 (s, 1H, CH); 3.73 (s, 3H, OCH ₃).
2.137	-OH	4-MeO- C ₆ H ₄	3220, 1670 (NH), 2980 νOH-груп , 1730, 1690 νCO- груп	10.81 (s, 1H, NH); 7.66 (t, $J=7.7$, 1H, CH); 7.55 (dd, $J=7.1$, 2.0, 1H, CH); 7.19 (dd, $J=7.7$, 2.0, 1H, CH); 6.99 (d, $J=8.5$, 2H, 2CH); 6.81 (d, $J=8.5$, 1H, CH); 5.50 (s, 1H, CH); 3.75 (s, 3H, OCH ₃).
2.138	-OH	3,4- (MeO) ₂ - C ₆ H ₃	3210, 1650 (NH), 2991 νOH-груп , 1730, 1690 νCO- груп	10.86 (s, 1H, NH); 7.78 (dd, $J=7.1$, 2.0, 1H, CH); 7.37 (t, $J=7.7$, 1H, CH); 7.23 (dd, $J=7.7$, 2.0, 1H, CH); 6.84 (d, $J=8.2$, 1H, CH); 6.79 (d, $J=8.2$, 1H, CH); 6.73 (s, 1H, CH); 5.52 (s, 1H, CH); 3.76 (s, 3H, OCH ₃); 3.70 (s, 3H, OCH ₃).
2.139	-OH	3,4- (MeO) ₂ - C ₆ H ₃	3210, 1650 (NH), 2897 νOH-груп , 1740, 1690 νCO- груп	10.79 (s, 1H, NH); 7.66 (t, $J=7.7$, 1H, CH); 7.55 (dd, $J=7.1$, 2.0, 1H, CH); 7.19 (dd, $J=7.7$, 2.0, 1H, CH); 6.85 (d, $J=8.2$, 1H, CH); 6.81-6.76 (m, 2H, 2CH); 5.38 (s, 1H, CH); 3.76 (s, 3H, OCH ₃); 3.70 (s, 3H, OCH ₃).
2.140	-OH	3-EtO-	3210, 1660 (NH),	11.27 (bs, 1H, OH); 10.77 (s, 1H, NH);

		4-OH- C ₆ H ₃	2998 νOH-групп , 1740, 1690 νCO- групп	10.52 (s, 1H, OH); 7.78 (dd, <i>J</i> =7.1, 2.0, 1H, CH); 7.37 (t, <i>J</i> =7.7, 7.1, 1H, CH); 7.23 (dd, <i>J</i> =7.7, 2.0, 1H, CH); 6.76 (d, <i>J</i> =8.5, 1H, CH); 6.70 (d, <i>J</i> =8.5, 1H, CH); 6.65 (s, 1H, CH); 5.51 (s, 1H, CH); 4.15 (dd, 2H, OCH ₂ CH ₃); 1.40 (t, 3H, OCH ₂ CH ₃).
2.141	-OH	3-EtO- 4-OH- C ₆ H ₃	3195, 1655 (NH), 2895 νOH-групп , 1730, 1690 νCO- групп , 1640, 1600 (C=C)	11.15 (bs, 1H, OH); 10.78 (s, 1H, NH); 10.47 (s, 1H, OH); 7.66 (t, <i>J</i> =7.5, 1H, CH); 7.55 (dd, <i>J</i> =7.1, 2.0, 1H, CH); 7.19 (dd, <i>J</i> =7.7, 2.0, 1H, CH); 6.76 (d, <i>J</i> =8.5, 1H, CH); 6.69 (d, <i>J</i> =8.5, 1H, CH); 6.64 (s, 1H, CH); 5.37 (s, 1H, CH); 4.17 (d, 2H, OCH ₂ CH ₃); 1.42 (t, 3H, OCH ₂ CH ₃).
2.142	-OH	3.5-t- Bu ₂ -4- OH- C ₆ H ₂	3210, 1650 (NH), 2897 νOH-групп , 1740, 1690 νCO- групп	11.17 (bs, 1H, OH); 10.85 (s, 1H, NH); 9.32 (s, 1H, OH); 7.78 (dd, <i>J</i> =7.1, 2.0, 1H, CH); 7.37 (t, <i>J</i> =7.5, 1H, CH); 7.23 (dd, <i>J</i> =7.7, 2.0, 1H, CH); 7.18 (s, 2H, 2CH); 5.36 (s, 1H, CH); 1.38 (t, 18H, 2C(CH ₃) ₃).
2.143	-OH	3.5-t- Bu ₂ -4- OH- C ₆ H ₂	3190, 1650 (NH), 2979 νOH-групп , 1730, 1690 νCO- групп	10.97 (bs, 1H, OH); 10.79 (s, 1H, NH); 9.32 (s, 1H, OH); 7.66 (t, <i>J</i> =7.5, 1H, CH); 7.55 (dd, <i>J</i> =7.1, 2.0, 1H, CH); 7.25 (s, 2H, 2CH); 7.19 (dd, <i>J</i> =7.7, 2.0, 1H, CH); 5.25 (s, 1H, CH); 1.41 (t, 18H, 2C(CH ₃) ₃).
2.144	-OH	4- Me ₂ N- C ₆ H ₄	3210, 1660 (NH), 2990 νOH-групп , 1750, 1690 νCO- групп	10.99 (bs, 1H, OH); 10.79 (s, 1H, NH); 7.78 (dd, <i>J</i> =7.1, 2.0, 1H, CH); 7.37 (t, <i>J</i> =7.7, 7.1, 1H, CH); 7.23 (dd, <i>J</i> =7.7, 2.0, 1H, CH); 6.91 (d, <i>J</i> =8.3, 2H, 2CH); 6.46 (d, <i>J</i> =8.3, 2H, 2CH); 5.44 (s, 1H, CH); 2.82 (s, 6H, N(CH ₃) ₂).

2.145	-OH	4- Me ₂ N- C ₆ H ₄	3220, 1670 (NH), 2980 νOH-груп , 1730, 1690 νCO- груп	11.17 (bs, 1H, OH); 10.83 (s, 1H, NH); 7.66 (t, <i>J</i> =7.7, 7.1, 1H, CH); 7.55 (dd, <i>J</i> =7.1, 2.0, 1H, CH); 7.19 (dd, <i>J</i> =7.7, 2.0, 1H, CH); 6.93 (d, <i>J</i> =8.3, 2H, 2CH); 6.48 (d, <i>J</i> =8.3, 2H, 2CH); 5.34 (s, 1H, CH); 2.85 (s, 6H, N(CH ₃) ₂).
2.146	-OH	4-F- C ₆ H ₄	3210, 1650 (NH), 2991 νOH-груп , 1730, 1690 νCO- груп , 1320 (C-F)	10.95 (bs, 1H, OH); 10.79 (s, 1H, NH); 7.78 (dd, <i>J</i> =7.1, 2.0, 1H, CH); 7.64 (t, <i>J</i> =8.7, 2H, 2CH); 7.37 (t, <i>J</i> =7.7, , 1H, CH); 7.23 (dd, <i>J</i> =7.7, 2.0, 1H, CH); 7.11 (t, <i>J</i> =8.7, 2H, 2CH); 5.66 (s, 1H, CH).
2.147	-OH	4-F- C ₆ H ₄	3210, 1650 (NH), 2897 νOH-груп , 1740, 1690 νCO- груп , 1310 (C-F)	11.12(bs, 1H, OH); 10.80 (s, 1H, NH); 7.66 (t, <i>J</i> =7.7, 1H, CH); 7.55 (dd, <i>J</i> =7.1, 2.0, 1H, CH); 7.42-7.23 (m, 2H, 2CH); 7.28 (dd, <i>J</i> =7.7, 2.0, 1H, CH); 6.84 (t, <i>J</i> =8.7, 2H, 2CH); 5.54 (s, 1H, CH).
2.148	-OH	4-Cl- C ₆ H ₄	3210, 1660 (NH), 2998 νOH-груп , 1740, 1690 νCO- груп , 720 (C-Cl)	11.14 (bs, 1H, OH); 10.88 (s, 1H, NH); 7.78 (dd, <i>J</i> =7.1, 2.0, 1H, CH); 7.37 (t, <i>J</i> =7.7, 1H, CH); 7.24 (dd, <i>J</i> =7.7, 2.0, 1H, CH); 7.20-7.14 (m, 4H, 4CH); 4.72 (s, 1H, CH).
2.149	-OH	4-Cl- C ₆ H ₄	3195, 1655 (NH), 2895 νOH-груп , 1730, 1690 νCO- груп , 1640, 1600 (C=C), 740 (C-Cl)	11.07 (bs, 1H, OH); 10.79 (s, 1H, NH); 7.66 (t, <i>J</i> =7.5, 1H, CH); 7.55 (dd, <i>J</i> =7.1, 2.0, 1H, CH); 7.26 (d, <i>J</i> =8.0, 2H, 2CH); 7.20 (dd, <i>J</i> =7.7, 2.0, 1H, CH); 7.15 (d, <i>J</i> =8.0, 2H, 2CH); 5.51 (s, 1H, CH).
2.150	-OH	4-Br- C ₆ H ₄	3220, 1670 (NH), 2980 νOH-груп , 1730, 1690 νCO- груп , 595 (C-Br)	10.79 (s, 1H, NH); 7.78 (dd, <i>J</i> =7.1, 2.1, 1H, CH); 7.50 (d, <i>J</i> =8.6, 2H, 2CH); 7.37 (t, <i>J</i> =7.4, 1H, CH); 7.24 (dd, <i>J</i> =7.7, 2.1, 1H, CH); 7.16 (d, <i>J</i> =8.6, 2H, 2CH); 5.61 (s, 1H, CH).
2.151	-OH	4-Br-	3190, 1650 (NH),	10.87 (s, 1H, NH); 7.66 (t, <i>J</i> =7.5, 1H,

		C ₆ H ₄	2979 νOH-груп , 1730, 1690 νCO- груп , 620 (C-Br)	CH); 7.56 (dd, <i>J</i> =7.1, 2.1, 1H, CH); 7.50 (d, <i>J</i> =8.6, 2H, 2CH); 7.19 (dd, <i>J</i> =7.7, 2.1, 1H, CH); 7.08 (d, <i>J</i> =8.6, 2H, 2CH); 5.47 (s, 1H, CH).
2.152	-NO ₂	Ph	3210, 1660 (NH), 1750, 1690 νCO- груп, νNO ₂ - зв'язків 1533, 1358	10.79 (s, 1H, NH); 7.37 (dd, <i>J</i> =7.5, 1.4, 1H, CH); 8.01 (dd, <i>J</i> =7.5, 1.4, 1H, CH); 7.31 (t, <i>J</i> =7.5, 1H, CH); 7.23 (d, <i>J</i> =7.70, 2H, 2CH); 7.19-7.13 (m, 3H, 3CH); 5.71 (s, 1H, CH).
2.153	-NO ₂	Ph	3220, 1670 (NH), 1730, 1690 νCO- груп, νNO ₂ - зв'язків 1535, 1355	10.78 (s, 1H, NH); 8.10 (dd, <i>J</i> =7.5, 1.4, 1H, CH); 7.96 (dd, <i>J</i> =7.5, 1.4, 1H, CH); 7.51 (t, <i>J</i> =7.5, 1H, CH); 7.31 (d, <i>J</i> =7.7, 2H, 2CH); 7.25 (t, 2H, 2CH); 7.16 (t, 1H, CH); 5.55 (s, 1H, CH).
2.154	-NO ₂	4-MeO- C ₆ H ₄	3210, 1650 (NH), 1730, 1690 νCO- груп, νNO ₂ - зв'язків 1530, 1358	10.82 (s, 1H, NH); 8.37 (dd, <i>J</i> =7.5, 1.4, 1H, CH); 8.02 (dd, <i>J</i> =7.5, 1.4, 1H, CH); 7.31 (t, <i>J</i> =7.5, 1H, CH); 6.99 (d, <i>J</i> =8.5, 2H, 2CH); 6.81 (d, <i>J</i> =8.5, 2H, 2CH); 5.70 (s, 1H, CH); 3.73 (s, 3H, OCH ₃).
2.155	-NO ₂	4-MeO- C ₆ H ₄	3210, 1650 (NH), 1740, 1690 νCO- груп , νNO ₂ - зв'язків 1528, 1358	10.87 (s, 1H, NH); 8.10 (dd, <i>J</i> =7.5, 1.4, 1H, CH); 7.96 (dd, <i>J</i> =7.5, 1.4, 1H, CH); 7.51 (t, <i>J</i> =7.5, 1H, CH); 6.97 (d, <i>J</i> =8.5, 2H, 2CH); 6.83 (d, <i>J</i> =8.5, 2H, 2CH); 5.59 (s, 1H, CH); 3.71 (s, 3H, OCH ₃).
2.156	-NO ₂	3.4- (MeO) ₂ - C ₆ H ₃	3210, 1660 (NH), 1740, 1690 νCO- груп, νNO ₂ - зв'язків 1530, 1352	10.81 (s, 1H, NH); 8.37 (dd, <i>J</i> =7.5, 1.4, 1H, CH); 8.01 (dd, <i>J</i> =7.5, 1.4, 1H, CH); 7.31 (t, <i>J</i> =7.5, 1H, CH); 6.84 (d, <i>J</i> =8.2, 1H, CH); 6.79 (d, 1H, CH); 6.73 (s, 1H, CH); 5.61 (s, 1H, CH); 3.76 (s, 3H, OCH ₃); 3.70 (s, 3H, OCH ₃).
2.157	-NO ₂	3.4- (MeO) ₂ -	3195, 1655 (NH), 1730, 1690 νCO-	10.79 (s, 1H, NH); 8.10 (dd, <i>J</i> =7.5, 1.4, 1H, CH); 7.96 (dd, <i>J</i> =7.5, 1.4, 1H, CH);

		C_6H_3	груп , 1640, 1600 (C=C), νNO_2 - зв'язків 1533, 1358	7.51 (t, $J=7.5$, 1H, CH); 6.85 (d, $J=8.2$, 1H, CH); 6.78 (d, 1H, CH); 6.61 (s, 1H, CH); 5.46 (s, 1H, CH); 3.75 (s, 3H, OCH ₃); 3.73 (s, 3H, OCH ₃).
2.158	-NO ₂	3-EtO- 4-OH- C_6H_3	3210, 1650 (NH), 2980 νOH -груп, 1740, 1690 νCO - груп, νNO_2 - зв'язків 1533, 1355	10.75 (s, 1H, NH); 9.05 (s, 1H, OH); 8.37 (dd, $J=7.5$, 1.4, 1H, CH); 8.00 (dd, $J=7.5$, 1.4, 1H, CH); 7.31 (t, $J=7.5$, 1H, CH); 6.76 (dd, 1H, CH); 6.69 (d, $J=8.5$, 1H, CH); 6.64 (s, 1H, CH); 5.45 (s, 1H, CH); 4.15 (m, 2H, OCH ₂ CH ₃); 1.42 (t, 3H, OCH ₂ CH ₃).
2.159	-NO ₂	3-EtO- 4-OH- C_6H_3	3190, 1650 (NH), 2985 νOH -груп, 1730, 1690 νCO - груп, νNO_2 - зв'язків 1537, 1355	10.83 (s, 1H, NH); 9.05 (s, 1H, OH); 8.10 (dd, $J=7.5$, 1.4, 1H, CH); 7.96 (dd, $J=7.5$, 1.4, 1H, CH); 7.51 (t, $J=7.5$, 1H, CH); 6.75 (dd, 1H, CH); 6.70 (d, $J=8.5$, 1H, CH); 6.65 (s, 1H, CH); 5.39 (s, 1H, CH); 4.15 (dd, 2H, OCH ₂ CH ₃); 1.40 (t, 3H, OCH ₂ CH ₃).
2.160	-NO ₂	3.5- <i>t</i> - Bu ₂ -4- OH- C_6H_2	3210, 1660 (NH), 2998 νOH -груп , 1750, 1690 νCO - груп, νNO_2 - зв'язків 1533, 1358	10.82 (s, 1H, NH); 8.65 (s, 1H, OH); 8.37 (dd, $J=7.5$, 1.4, 1H, CH); 8.01 (dd, $J=7.5$, 1.4, 1H, CH); 7.31 (t, $J=7.5$, 1H, CH); 7.19 (s, 2H, 2CH); 5.44 (s, 1H, CH); 1.38 (t, 18H, 2C(CH ₃) ₃).
2.161	-NO ₂	3.5- <i>t</i> - Bu ₂ -4- OH- C_6H_2	3220, 1670 (NH), 2995 νOH -груп , 1730, 1690 νCO - груп	10.78 (s, 1H, NH); 8.45 (s, 1H, OH); 8.10 (dd, $J=7.5$, 1.4, 1H, CH); 7.96 (dd, $J=7.5$, 1.4, 1H, CH); 7.51 (t, $J=7.5$, 1H, CH); 7.23 (s, 2H, 2CH); 5.34 (s, 1H, CH); 1.38 (t, 18H, 2C(CH ₃) ₃).
2.162	-NO ₂	4- Me ₂ N- C_6H_4	3210, 1650 (NH), 1730, 1690 νCO - груп, νNO_2 -	10.80 (s, 1H, NH); 8.37 (dd, $J=7.5$, 1.4, 1H, CH); 8.01 (dd, $J=7.5$, 1.4, 1H, CH); 7.31 (t, $J=7.5$, 1H, CH); 6.91 (d, $J=8.3$,

			зв'язків 1529, 1348	2H, 2CH); 6.47 (d, $J=8.3$, 2H, 2CH); 5.54 (s, 1H, 1CH); 2.80(s, 6H, N(CH ₃) ₂).
2.163	-NO ₂	4- Me ₂ N- C ₆ H ₄	3210, 1650 (NH), 1740, 1690 ν CO- груп, ν NO ₂ - зв'язків 1539, 1351	11.51 (s, 1H, NH); 8.10 (dd, $J=7.5$, 1.4, 1H, CH); 7.96 (dd, $J=7.5$, 1.4, 1H, CH); 7.51 (t, $J=7.5$, 1H, CH); 6.93 (d, $J=8.3$, 2H, 2CH); 6.49 (d, $J=8.3$, 2H, 2CH); 5.51 (s, 1H, 1CH); 2.82 (s, 6H, N(CH ₃) ₂).
2.164	-NO ₂	4-F- C ₆ H ₄	3210, 1660 (NH), 1740, 1690 ν CO- груп, 1310 (C-F), ν NO ₂ -зв'язків 1565, 1387	11.49 (s, 1H, NH); 8.37 (dd, $J=7.5$, 1.4, 1H, CH); 8.00 (dd, $J=7.5$, 1.4, 1H, CH); 7.84 (t, $J=8.7$, 2H, 2CH); 7.31 (t, $J=7.5$, 1H, CH); 7.12 (t, $J=8.7$, 2H, 2CH); 5.77 (s, 1H, 1CH).
2.165	-NO ₂	4-F- C ₆ H ₄	3195, 1655 (NH), 1730, 1690 ν CO- груп, 1640, 1600 (C=C), 1317 (C-F), ν NO ₂ -зв'язків 1535, 1358	10.88 (s, 1H, NH); 8.10 (dd, $J=7.5$, 1.4, 1H, CH); 7.96 (dd, $J=7.5$, 1.4, 1H, CH); 7.51 (t, $J=7.5$, 1H, CH); 7.28 (t, $J=8.7$, 2H, 2CH); 6.84 (t, $J=8.7$, 2H, 2CH); 5.60 (s, 1H, 1CH).
2.166	-NO ₂	4-Cl- C ₆ H ₄	3210, 1660 (NH), 1740, 1690 ν CO- груп, 740 (C-Cl), ν NO ₂ -зв'язків 1547, 1355	10.87 (s, 1H, NH); 8.37 (dd, $J=7.5$, 1.4, 1H, CH); 8.01 (dd, $J=7.5$, 1.4, 1H, CH); 7.31 (t, $J=7.5$, 1H, CH); 7.22 (d, $J=8.0$, 2H, 2CH); 7.15 (d, $J=8.0$, 2H, 2CH); 4.83 (s, 1H, 1CH).
2.167	-NO ₂	4-Cl- C ₆ H ₄	3190, 1650 (NH), 1730, 1690 ν CO- груп, 720 (C-Cl), ν NO ₂ -зв'язків 1541, 1361	10.75 (s, 1H, NH); 8.10 (dd, $J=7.5$, 1.4, 1H, CH); 7.96 (dd, $J=7.5$, 1.4, 1H, CH); 7.51 (t, $J=7.5$, 1H, CH); 7.26 (d, $J=8.0$, 2H, 2CH); 7.16 (d, $J=8.0$, 2H, 2CH); 5.61 (s, 1H, 1CH).
2.168	-NO ₂	4-Br- C ₆ H ₄	3190, 1650 (NH), 1730, 1690 ν CO- груп, 607 (C-Br), ν NO ₂ -зв'язків	10.79 (s, 1H, NH); 8.37 (dd, $J=7.5$, 1.4, 1H, CH); 8.01 (dd, $J=7.5$, 1.4, 1H, CH); 7.50 (d, $J=8.6$, 2H, 2CH); 7.31 (t, $J=7.5$, 1H, CH); 7.18 (d, $J=8.6$, 2H, 2CH); 5.70

			1523, 1353	(s, 1H, 1CH).
2.169	-NO ₂	4-Br-C ₆ H ₄	3210, 1660 (NH), 1750, 1690 νCO- груп , 595 (C-Br), νNO ₂ -зв'язків 1535, 1351	10.74 (s, 1H, NH); 8.10 (dd, <i>J</i> =7.5, 1.4, 1H, CH); 7.96 (dd, <i>J</i> =7.5, 1.4, 1H, CH); 7.51 (t, <i>J</i> =7.5, 1H, CH); 7.45 (d, <i>J</i> =8.6, 2H, 2CH); 7.08 (d, <i>J</i> =8.6, 2H, 2CH); 5.58 (s, 1H, 1CH).
2.170	-NH ₂	Ph	ν(NH ₂) зв'язку 3377, 3332; 3220, 1670 (NH), 1730, 1690 νCO- груп	10.83 (s, 1H, NH); 7.87 (s, 2H, NH ₂); 7.77 (dd, <i>J</i> =7.5, 1.4, 1H, CH); 7.50 (t, <i>J</i> =7.6, 1H, CH); 7.26 (d, <i>J</i> =7.7, 2H, 2CH); 7.18 (dd, <i>J</i> =7.8, 1.4, 1H, CH); 7.10-6.89 (m, 3H, 3CH); 5.71 (s, 1H, 1CH).
2.171	-NH ₂	Ph	ν(NH ₂) зв'язку 3380, 3342; 3210, 1650 (NH), 1730, 1680 νCO- груп	10.80 (s, 1H, NH); 7.87 (s, 2H, NH ₂); 7.54 (t, <i>J</i> =7.6, 1H, CH); 7.38 (dd, <i>J</i> =7.5, 1.4, 1H, CH); 7.31 (d, <i>J</i> =7.7, 2H, 2CH); 7.25 (t, 2H, 2CH); 7.16 (t, 1H, CH); 6.91 (dd, <i>J</i> =7.8, 1.4, 1H, CH); 5.48 (s, 1H, CH).
2.172	-NH ₂	4-MeO-C ₆ H ₄	ν(NH ₂) зв'язку 3382, 3337; 3210, 1650 (NH), 1740, 1690 νCO- груп	10.87 (s, 1H, NH); 7.87 (s, 2H, NH ₂); 7.77 (dd, <i>J</i> =7.5, 1.3, 1H, CH); 7.50 (t, <i>J</i> =7.5, 1H, CH); 7.20 (dd, <i>J</i> =7.8, 1.3, 1H, CH); 6.99 (d, <i>J</i> =8.5, 2H, 2CH); 6.81 (d, <i>J</i> =8.5, 2H, 2CH); 5.72 (s, 1H, 1CH); 3.73 (s, 3H, OCH ₃).
2.173	-NH ₂	4-MeO-C ₆ H ₄	ν(NH ₂) зв'язку 3388, 3347; 3210, 1660 (NH), 1740, 1690 νCO- груп	10.82 (s, 1H, NH); 7.87 (s, 2H, NH ₂); 7.54 (t, <i>J</i> =7.8, 1H, CH); 7.38 (dd, <i>J</i> =7.5, 1.3, 1H, CH); 6.99 (d, <i>J</i> =8.5, 2H, 2CH); 6.91 (dd, <i>J</i> =7.8, 1.3, 1H, CH); 6.81 (d, <i>J</i> =8.5, 2H, 2CH); 5.50 (s, 1H, 1CH); 3.73 (s, 3H, OCH ₃).
2.174	-NH ₂	3,4-(MeO) ₂ -	ν(NH ₂) зв'язку 3392, 3335;	10.92 (s, 1H, NH); 7.87 (s, 2H, NH ₂); 7.77 (dd, <i>J</i> =7.5, 1.3, 1H, CH); 7.50 (t,

		C_6H_3	3195, 1655 (NH), 1730, 1690 ν CO- груп, 1640, 1600 (C=C)	$J=7.8$, 1H, CH); 7.20 (dd, $J=7.8$, 1.3, 1H, CH); 6.84 (d, $J=8.2$, 1H, CH); 6.79 (d, $J=8.2$, 1H, CH); 6.73 (s, 1H, 1CH); 5.62 (s, 1H, 1CH); 3.76 (s, 3H, OCH ₃); 3.70 (s, 3H, OCH ₃).
2.175	-NH ₂	3,4- (MeO) ₂ - C_6H_3	ν (NH ₂) зв'язку 3382, 3337; 3210, 1650 (NH), 1740, 1690 ν CO- груп	10.79 (s, 1H, NH); 7.87 (s, 2H, NH ₂); 7.54 (t, $J=7.7$, 1H, CH); 7.38 (dd, $J=7.5$, 1.4, 1H, CH); 6.91 (dd, $J=7.8$, 1.4, 1H, CH); 6.84 (d, $J=8.2$, 1H, CH); 6.81-6.77 (m, 2H, 2CH); 5.36 (s, 1H, 1CH); 3.76 (s, 3H, OCH ₃); 3.70 (s, 3H, OCH ₃).
2.176	-NH ₂	3-EtO- 4-OH- C_6H_3	ν (NH ₂) зв'язку 3382, 3330; 3190, 1650 (NH), 2990 (-CH ₂ -), ν OH-груп 2970; 1730, 1690 ν CO- груп	10.87 (s, 1H, NH); 8.26 (s, 1H, OH); 7.87 (s, 2H, NH ₂); 7.77 (dd, $J=7.5$, 1.3, 1H, CH); 7.50 (t, $J=7.8$, 1H, CH); 7.20 (dd, $J=7.8$, 1.3, 1H, CH); 6.76 (d, $J=8.5$, 1H, CH); 6.69 (d, $J=8.5$, 1H, CH); 6.64 (s, 1H, 1CH); 5.60 (s, 1H, 1CH); 4.15 (dd, 2H, OCH ₂ CH ₃); 1.40 (t, 3, OCH ₂ CH ₃).
2.177	-NH ₂	3-EtO- 4-OH- C_6H_3	ν (NH ₂) зв'язку 3385, 3335; 3190, 1650 (NH), 2995 (-CH ₂ -), ν OH-груп 2975; 1730, 1690 ν CO- груп	10.90 (s, 1H, NH); 8.26 (s, 1H, OH); 7.87 (bs, 2H, NH ₂); 7.54 (t, $J=7.7$, 1H, CH); 7.38 (dd, $J=7.5$, 1.3, 1H, CH); 6.91 (dd, $J=7.8$, 1.3, 1H, CH); 6.76 (d, $J=8.5$, 1H, CH); 6.69 (d, $J=8.5$, 1H, CH); 6.64 (s, 1H, 1CH); 5.29 (s, 1H, 1CH); 4.15 (dd, 2H, OCH ₂ CH ₃); 1.40 (t, 3H, OCH ₂ CH ₃).
2.178	-NH ₂	3,5- <i>t</i> - Bu ₂ -4- OH- C_6H_2	ν (NH ₂) зв'язку 3390, 3337; 3210, 1660 (NH), 1750, 1690 ν CO- груп	10.91 (s, 1H, NH); 7.87 (s, 2H, NH ₂); 7.77 (d, $J=7.5$, 1.3, 1H, CH); 7.50 (t, $J=7.5$, 1H, CH); 7.40 (s, 1H, OH); 7.21 (dd, $J=7.8$, 1.3, 1H, CH); 7.17 (s, 2H, 2CH); 5.46 (s, 1H, 1CH); 1.38 (t, 18H,

				2C(CH ₃) ₃).
2.179	-NH ₂	3.5- <i>t</i> - Bu ₂ -4- OH- C ₆ H ₂	$\nu(\text{NH}_2)$ зв'язку 3395, 3347; 3220, 1670 (NH), 1730, 1690 νCO - груп	10.79 (s, 1H, NH); 8.26 (s, 1H, OH); 7.54 (t, $J=7.5$, 1H, CH); 7.46 (s, 2H, NH ₂); 7.38 (dd, $J=7.5$, 1.3, 1H, CH); 7.23 (s, 2H, 2CH); 6.91 (dd, $J=7.8$, 1.3, 1H, CH); 5.21 (s, 1H, 1CH); 1.38 (t, 18H, 2C(CH ₃) ₃).
2.180	-NH ₂	4- Me ₂ N- C ₆ H ₄	$\nu(\text{NH}_2)$ зв'язку 3377, 3328; 3210, 1650 (NH), 1730, 1690 νCO - груп	10.88 (s, 1H, NH); 7.87 (s, 2H, NH ₂); 7.77 (dd, $J=7.5$, 1.3, 1H, CH); 7.50 (t, $J=7.6$, 1H, CH); 7.20 (dd, $J=7.8$, 1.3, 1H, CH); 6.94 (d, $J=8.3$, 2H, 2CH); 6.46 (d, $J=8.3$, 2H, 2CH); 5.56 (s, 1H, 1CH); 2.82 (s, 6H, N(CH ₃) ₂).
2.181	-NH ₂	4- Me ₂ N- C ₆ H ₄	$\nu(\text{NH}_2)$ зв'язку 3380, 3341; 3210, 1650 (NH), 1740, 1690 νCO - груп	10.79 (s, 1H, NH); 7.87 (s, 2H, NH ₂); 7.54 (t, $J=7.6$, 1H, CH); 7.38 (dd, $J=7.5$, 1.3, 1H, CH); 7.23 (dd, $J=7.8$, 1.3, 1H, CH); 6.91 (d, $J=8.3$, 2H, 2CH); 6.45 (d, $J=8.3$, 2H, 2CH); 5.33 (s, 1H, 1CH); 2.82 (s, 6H, N(CH ₃) ₂).
2.182	-NH ₂	4-F- C ₆ H ₄	$\nu(\text{NH}_2)$ зв'язку 3375, 3334; 3210, 1660 (NH), 1740, 1690 νCO - груп, 1310 (C-F)	10.79 (s, 1H, NH); 7.87 (bs, 2H, NH ₂); 7.77 (d, $J=7.5$, 1.4, 1H, CH); 7.62 (t, $J=8.7$, 2H, 2CH); 7.50 (t, $J=7.7$, 1H, CH); 7.20 (dd, $J=7.8$, 1.4, 1H, CH); 6.84 (t, $J=8.7$, 2H, 2CH); 5.78 (s, 1H, 1CH).
2.183	-NH ₂	4-F- C ₆ H ₄	$\nu(\text{NH}_2)$ зв'язку 3382, 3332; 3195, 1655 (NH), 1730, 1690 νCO - груп, 1640, 1600 (C=C), 1310 (C-F)	10.79 (s, 1H, NH); 7.95 (bs, 2H, NH ₂); 7.89 (t, $J=8.7$, 2H, 2CH); 7.77 (dd, $J=7.5$, 1.4, 1H, CH); 7.50 (t, $J=7.7$, 1H, CH); 7.29 (dd, $J=7.8$, 1.4, 1H, CH); 7.16 (t, $J=8.7$, 2H, 2CH); 5.79 (s, 1H, 1CH).
2.184	-NH ₂	4-Cl- C ₆ H ₄	$\nu(\text{NH}_2)$ зв'язку 3379, 3329;	10.83 (s, 1H, NH); 7.87 (s, 2H, NH ₂); 7.77 (dd, $J=7.5$, 1.3, 1H, CH); 7.50 (t,

			3190, 1650 (NH), 1730, 1690 ν CO- груп, 720 (C-Cl)	$J=7.5$, 1H, CH); 7.28 (dd, $J=7.8$, 1.3, 1H, CH); 7.21 (d, $J=8.0$, 2H, 2CH); 7.13 (d, $J=8.0$, 2H, 2CH); 5.79 (s, 1H, 1CH).
2.185	-NH ₂	4-Cl- C ₆ H ₄	ν (NH ₂) зв'язку 3372, 3327; 3190, 1650 (NH), 1730, 1690 ν CO- груп, 710 (C-Cl)	10.79 (s, 1H, NH); 7.87 (s, 2H, NH ₂); 7.54 (t, $J=7.5$, 1H, CH); 7.38 (dd, $J=7.5$, 1.3, 1H, CH); 7.26 (d, $J=8.0$, 2H, 2CH); 7.16 (d, $J=8.0$, 2H, 2CH); 6.91 (dd, $J=7.8$, 1.3, 1H, CH); 5.51 (s, 1H, 1CH).
2.186	-NH ₂	4-Br- C ₆ H ₄	ν (NH ₂) зв'язку 3378, 3329; 3210, 1660 (NH), 1750, 1690 ν CO- груп, 595 (C-Br)	10.75 (s, 1H, NH); 7.87 (bs, 2H, NH ₂); 7.77 (dd, $J=7.5$, 1.3, 1H, CH); 7.54 (t, $J=7.7$, 1H, CH); 7.45 (d, $J=8.6$, 2H, 2CH); 7.23 (dd, $J=7.8$, 1.3, 1H, CH); 7.14 (d, $J=8.6$, 2H, 2CH); 5.71 (s, 1H, 1CH).
2.187	-NH ₂	4-Br- C ₆ H ₄	ν (NH ₂) зв'язку 3387, 3342; 3220, 1670 (NH), 1730, 1690 ν CO- груп, 620 (C-Br)	10.78 (s, 1H, NH); 7.81 (bs, 2H, NH ₂); 7.54 (t, $J=7.7$, 1H, CH); 7.46 (d, $J=8.6$, 2H, 2CH); 7.38 (dd, $J=7.5$, 1.3, 1H, CH); 7.08 (d, $J=8.6$, 2H, 2CH); 6.91 (dd, $J=7.8$, 1.3, 1H, CH); 5.48 (s, 1H, 1CH).

Додаток В 1

№	Pa	Pi	ACTIVITIES
2.16	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
2.14	0.883	0.016	CYP2C12 substrate
	0.815	0.013	Gluconate 2-dehydrogenase (acceptor) 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
2.11	0.842	0.026	CYP2C12 substrate
	0.811	0.018	CYP2J substrate
	0.777	0.023	Gluconate 2-dehydrogenase (acceptor) inhibitor
	0.737	0.011	Oxidoreductase inhibitor
	0.744	0.019	Antineoplastic
	0.743	0.053	Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor
2.13	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 (NADP+) inhibitor

	0.719	0.062	Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor
	0.703	0.057	CYP2C12 substrate
	0.856	0.015	Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor
	0.781	0.026	CYP2J substrate
2.19	0.759	0.008	CYP2B substrate
	0.741	0.006	CYP1A1 substrate
	0.709	0.052	Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP+) inhibitor
	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
2.17	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 (NADP+) inhibitor
	0.778	0.014	Membrane permeability inhibitor
	0.766	0.005	UGT1A9 substrate
	0.775	0.015	Antineoplastic
	0.876	0.017	CYP2C12 substrate
	0.841	0.019	Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor
2.15	0.813	0.014	Gluconate 2-dehydrogenase (acceptor) inhibitor
	0.759	0.017	Antineoplastic
2.20	0.832	0.028	CYP2C12 substrate

	0.803	0.020	CYP2J substrate
	0.780	0.014	Antineoplastic
2.21	0.792	0.023	CYP2J substrate
	0.777	0.015	Antineoplastic
	0.746	0.052	Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor
2.24	0.870	0.011	Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor
	0.772	0.028	CYP2J substrate
2.26	0.885	0.013	CYP2C12 substrate
	0.812	0.011	Gluconate 2-dehydrogenase (acceptor) inhibitor
	0.821	0.022	Antineoplastic
2.30	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
2.33	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
2.34	0.716	0.023	Antineoplastic
2.38	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

	0.886	0.008	Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor
	0.871	0.015	Aspulvinone dimethylallyltransferase inhibitor
2.40	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 (NADP ⁺) inhibitor
	0.824	0.025	Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor
2.35	0.824	0.027	Aspulvinone dimethylallyltransferase inhibitor
	0.752	0.034	CYP2J substrate
	0.716	0.023	Antineoplastic
2.36	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
2.37	0.858	0.011	CYP2J substrate
	0.734	0.020	Antineoplastic
2.39	0.842	0.011	CYP2J substrate
	0.721	0.020	Antineoplastic
	0.792	0.023	CYP2J substrate
2.42	0.777	0.015	Antineoplastic
	0.746	0.052	Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor
2.44	0.870	0.011	Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor
	0.772	0.028	CYP2J substrate

	0.885	0.013	CYP2C12 substrate
2.45	0.812	0.011	Gluconate 2-dehydrogenase (acceptor) inhibitor
	0.821	0.022	Antineoplastic
	0.834	0.003	Histidine kinase inhibitor
	0.840	0.012	CYP2J substrate
2.47	0.778	0.014	Membrane permeability inhibitor
	0.766	0.005	UGT1A9 substrate
	0.775	0.015	Antineoplastic
	0.856	0.015	Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor
2.49	0.781	0.026	CYP2J substrate
	0.759	0.008	CYP2B substrate
	0.741	0.006	CYP1A1 substrate
2.51	0.716	0.023	Antineoplastic
	0.871	0.015	Aspulvinone dimethylallyltransferase inhibitor
2.52	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
2.54	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

			(NADP+) inhibitor
2.57	0.824	0.025	Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor
	0.824	0.027	Aspulvinone dimethylallyltransferase inhibitor
2.56	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
2.55	0.883	0.016	CYP2C12 substrate
	0.815	0.013	Gluconate 2-dehydrogenase (acceptor) 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
2.53	0.842	0.026	CYP2C12 substrate
	0.811	0.018	CYP2J substrate
	0.777	0.023	Gluconate 2-dehydrogenase (acceptor) inhibitor
	0.737	0.011	Oxidoreductase inhibitor
	0.744	0.019	Antineoplastic
2.50	0.743	0.053	Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor
	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 (NADP+) inhibitor
	0.719	0.062	Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor
	0.703	0.057	CYP2C12 substrate
	0.856	0.015	Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor
	0.781	0.026	CYP2J substrate
2.48	0.759	0.008	CYP2B substrate
	0.741	0.006	CYP1A1 substrate
	0.709	0.052	Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP+) inhibitor
	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
2.43	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 (NADP+) inhibitor
	0.778	0.014	Membrane permeability inhibitor
	0.766	0.005	UGT1A9 substrate
	0.775	0.015	Antineoplastic
	0.876	0.017	CYP2C12 substrate
2.46	0.841	0.019	Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor
	0.813	0.014	Gluconate 2-dehydrogenase (acceptor) inhibitor

0.759 0.017 Antineoplastic

Додаток В 2

Name	▲GScore	DockScor	Lipophilic	PhobEn	PhobEnHt	PhobEnPe	HBond	Electro	Sitemap	πCat	CBr	LowMW	Penalties	HBPenal	ExposPer	RotPenal	EpikStateI	Similarity	Activity
imatinib	-9.6	-9.6	-5.5	0.0	-1.5	0.0	-1.3	-0.7	-1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.2	0.1	-0.0	0.1	-9.6
imatinib	-9.0	-9.0	-7.9	-0.4	0.0	0.0	0.0	0.1	-0.9	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.2	-0.0	0.5	-9.0
2.110	-8.9	-8.9	-7.4	-0.2	0.0	0.0	-0.7	-0.1	-0.7	0.0	0.0	-0.0	0.0	0.0	0.0	0.2	0.0	1.0	-8.9
2.99	-8.8	-6.5	-7.3	-0.2	0.0	0.0	-0.7	-0.2	-0.7	0.0	0.0	-0.0	0.0	0.0	0.0	0.2	2.4	0.1	-8.8
2.128	-8.8	-6.4	-7.7	0.0	0.0	0.0	-0.4	-0.1	-0.8	0.0	0.0	-0.0	0.0	0.0	0.0	0.2	2.4	0.1	-8.8
2.118	-8.8	-8.8	-7.7	0.0	0.0	0.0	-0.3	-0.1	-0.8	0.0	0.0	-0.0	0.0	0.0	0.0	0.2	0.0	0.8	-8.8
2.116	-8.2	-5.8	-6.4	0.0	0.0	0.0	-0.7	-0.5	-0.8	0.0	0.0	-0.0	0.0	0.0	0.0	0.2	2.4	0.1	-8.2
2.152	-8.2	-5.8	-6.5	0.0	0.0	0.0	-0.7	-0.3	-0.8	0.0	0.0	-0.0	0.0	0.0	0.0	0.2	2.4	0.1	-8.2

