

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ «ЛЬВІВСЬКА ПОЛІТЕХНІКА»

*На правах рукопису*

**Зварич Віктор Ігорович**



УДК 547.673.5+547.496.3+547-304.9  
+547-32-04.2+547.673.33

**СИНТЕЗ, ХІМІЧНІ ТА БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ НОВИХ  
ФУНКЦІОНАЛІЗОВАНИХ ПОХІДНИХ  
1(2)-АМІНО-9,10-АНТРАЦЕНДІОНІВ**

02.00.03 – органічна хімія

Дисертація на здобуття наукового ступеня  
кандидата хімічних наук

Науковий керівник:  
**Новіков Володимир Павлович**,  
доктор хімічних наук, професор

*Ідентичність усіх примірників  
дисертації*

**ЗАСВІДЧУЮ:**

*В.о. вченого секретаря спеціалізованої  
вченої ради Д 35.052.01*



**Гевусь О.І.**

Львів-2015

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	4
ВСТУП	6
РОЗДІЛ I. <i>N</i> -ФУНКЦІОНАЛЬНОЗАМІЩЕНІ 1(2)-АМІНО-9,10-АНТРАЦЕНДІОНИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	13
1.1. Модифікація амінофункції в 9,10-антрацендіонах	13
1.1.1. Модифікація аміно-9,10-антрацендіонів реакціями алкілювання та арилювання	15
1.1.2. Модифікація аміно-9,10-антрацендіонів реакціями ацилювання	16
1.1.3. Модифікація аміно-9,10-антрацендіонів реакцією діазотування	18
1.1.4. Модифікація аміно-9,10-антрацендіонів гетероциклічними конденсованими та неконденсованими фрагментами	19
1.1.5. Модифікація аміно-9,10-антрацендіонів за допомогою гетерокумульованих сполук	31
1.2. Біологічні властивості похідних аміно-9,10-антрацендіонів	33
РОЗДІЛ II. ДОСЛІДЖЕННЯ СИНТЕЗУ НОВИХ ТІОСЕЧОВИННИХ ТА ГУАНІДИНОВИХ ПОХІДНИХ 9,10-АНТРАЦЕНДІОНУ	37
2.1. <i>N</i> -Ацилювання аміно-9,10-антрацендіонів системою сильна карбонова кислота – тіоціанат амонію	37
2.2. Синтез <i>N</i> -бензоїл- <i>N'</i> -(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1(2)-іл)тіосечовин	43
2.3. Дослідження гідролізу <i>N</i> -бензоїл- <i>N'</i> -(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1(2)-іл)тіосечовин	50
2.4. Гуанідинові похідні <i>N</i> -[(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)карбамотіоїл]бензаміду	54
2.5. Експериментальна частина	57
РОЗДІЛ III. НОВІ ПОХІДНІ 2-ХЛОРО- <i>N</i> -(9,10-ДІОКСО-9,10-ДИГІДРОАНТРАЦЕН-1(2)-ІЛ)АЦЕТАМІДІВ	66
3.1. Синтез амінокислотних похідних 2-хлоро- <i>N</i> -(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)ацетаміду	66

3.2. Особливості тіюціонування 2-хлоро- <i>N</i> -(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1(2)-іл)ацетамідів та продукти їх перетворення	68
3.3. Експериментальна частина	77
<b>РОЗДІЛ IV. НІТРОГЕНО- ТА СУЛЬФУРОВМІСНІ ГЕТЕРОЦИКЛИ НА ОСНОВІ ПОХІДНИХ 9,10-АНТРАЦЕНДІОНУ</b>	<b>83</b>
4.1. Синтез (1 <i>H</i> -пірол-1-іл)антрацен-9,10-діонів	83
4.2. Синтез нових азолів на основі <i>N</i> -бензоїл- <i>N'</i> -(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1(2)-іл)тіосечовин	87
4.2.1. Синтез <i>N</i> -[(9,10-діоксо-9,10-дигідроантраценіл)-4-метилтіазол-2(3 <i>H</i> )-іліден]бензамідів	89
4.2.2. Синтез [(5-феніл-4 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-іл)аміно]антрацен-9,10-діонів	92
4.2.3. Синтез [(1-бензоїл-1 <i>H</i> -тетразол-5-іл)аміно]антрацен-9,10-діонів	92
4.3. Синтез гетероциклічних похідних на основі 2-ацилізотіюціанату 9,10-антрацендіону	95
4.4. Експериментальна частина	101
<b>РОЗДІЛ V. БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ НОВИХ ФУНКЦІОНАЛІЗОВАНИХ ПОХІДНИХ 1(2)-АМІНО-9,10-АНТРАЦЕНДІОНІВ</b>	<b>113</b>
5.1. Комп'ютерне прогнозування у визначенні напрямків досліджень біологічної активності нових функціоналізованих похідних 1(2)-аміно-9,10-антрацендіонів	113
5.2. Антимікробна активність нових функціоналізованих похідних 1(2)-аміно-9,10-антрацендіонів	134
5.3. Дослідження показників оксидативного стресу синтезованих сполук	145
5.4. Дослідження впливу на активність мембранозв'язаних тирозинових протеїнкіназ нових функціоналізованих похідних 1(2)-аміно-9,10-антрацендіонів	149
5.5. Експериментальна частина	156
<b>ВИСНОВКИ</b>	<b>161</b>
<b>СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ</b>	<b>163</b>
<b>ДОДАТКИ</b>	<b>197</b>

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

Ac	- ацетил
AD	- 9,10-антрацендіон
<i>A. niger</i>	- <i>Aspergillus niger</i>
Bu	- бутил
<i>C. tenuis</i>	- <i>Candida tenuis</i>
Et	- етил
<i>E. coli</i>	- <i>Escherichia coli</i>
Me	- метил
<i>M. luteum</i>	- <i>Mycobacterium luteum</i>
<i>S. aureus</i>	- <i>Staphylococcus aureus</i>
Ph	- феніл
Pr	- пропіл
Pu	- піридин
АФК	- активні форми кисню
БАР	- біологічно активна речовина
ВЗМО	- вища зайнята молекулярна орбіталь
г	- грам
год	- година
д	- дублет
дд	- дублет дублетів
ДМСО	- диметилсульфоксид
ДМФА	- диметилформамід
ДНК	- дезоксирибонуклеїнова кислота
КГ	- карбонільні групи
кв	- квартет



м	- мультиплет
МБсК	- мінімальна бактеріостатична концентрація
МБцК	- мінімальна бактерицидна концентрація
МДА	- малоновий діальдегід
МПА	- м'ясо-пептонний агар
МПБ	- м'ясо-пептонний бульйон
МФсК	- мінімальна фунгістатична концентрація
МФцК	- мінімальна фунгіцидна концентрація
мл	- мілілітр
МО	- молекулярна орбіталь
м.ч.	- мільйонні частки
НВМО	- нижча вільна молекулярна орбіталь
ОМБ	- окисна модифікація білка
ПОЛ	- перекисне окиснення ліпідів
рис.	- рисунок
с	- синглет
т	- триплет
табл.	- таблиця
ТБК	- тіобарбітурова кислота
ТБКАП	- тіобарбітурактивні продукти
ТК	- тирозинкіназа
T <sub>топл.</sub>	- температура топлення
ТШХ	- тонко-шарова хроматографія
уш.с	- уширений синглет
ЯМР	- ядерний магнітний резонанс
ІЧ	- інфра-червоний

## ВСТУП

За останні 150 років похідні 9,10-антрацендіону привертають до себе увагу завдяки їх широкому застосуванню в ролі природних і синтетичних барвників, біологічно активних речовин, протипухлинних лікарських засобів, аналітичних реагентів, індикаторів, люмінофорів, каталізаторів для промислововажливих процесів, тощо.

Можливість отримання на основі похідних 9,10-антрацендіону таких цінних у практичному відношенні речовин забезпечує тісний зв'язок досліджень в області хімії цих сполук з найважливішим напрямком синтетичної органічної хімії – цільовим синтезом нових систем із заданим комплексом хімічних, фізичних та біологічних властивостей. Збільшення числа публікацій, які стосуються синтезу та застосування похідних 9,10-антрацендіону свідчить про постійний інтерес дослідників до даних сполук, багато типів яких все ще залишаються маловивченими.

**Актуальність теми.** На сьогодні одним із найважливіших питань органічної хімії є синтез нових біологічно активних сполук і дослідження взаємозв'язку їх будови, реакційної здатності та біологічної дії. Це викликано необхідністю створення нових ефективних лікарських препаратів. В останні роки похідні 9,10-антрацендіону почали широко вивчатись як біологічно активні препарати з протипухлинною, антивірусною, антидіабетичною, антибактеріальною, протигрибковою активністю тощо. Загалом постійно зростає зацікавленість сполуками ряду 9,10-антрацендіону як перспективними для багатоцільового використання, що є стимулом для створення оригінальних їх похідних.

Проте, не дивлячись на добре вивчену хімію 9,10-антрацендіону, багато сполук цього типу залишаються малодослідженими, в силу чого актуальним видається розробка методів синтезу їх нових функціоналізованих похідних, вивчення хімічних властивостей і біологічної дії отриманих сполук

з метою виявлення серед них речовин, корисних для практичного використання.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Дисертаційна робота є частиною фундаментальних досліджень кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка» та виконувалась в межах науково-дослідних тем: «Розробка теоретичних основ синтезу нових нітрогено- та сульфуровмісних сполук – потенційних субстанцій різної біологічної дії» (№ держреєстрації 0113U003187), «Комп'ютерний дизайн у синтезі нових біологічно активних сполук» (№ держреєстрації 0113U005172).

**Мета роботи та завдання дослідження.** Метою роботи є розробка шляхів синтезу нових функціоналізованих похідних на основі 1(2)-аміно-9,10-антрацендіонів, вивчення хімічних властивостей, біологічної активності та пошук ефективних біоактивних речовин в рядах синтезованих сполук.

Для досягнення поставленої мети необхідно було виконати наступні завдання:

- дослідити умови синтезу нових тіосечовинних похідних 9,10-антрацендіону та провести одержання гуанідинових похідних на основі *N*-бензоїл-*N'*-тіосечовини 9,10-антрацендіону;
- одержати нові похідні 2-хлоро-*N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантраценіл)ацетамідів та дослідити умови перетворення продуктів їх тіоціанування;
- синтезувати нові піроли, тіазоліденіміни, триазоли, тетразоли з 9,10-антрацендіоновим фрагментом та гетероциклічні похідні 2-карбонілізотіоціанат-9,10-антрацендіону;
- провести комп'ютерне прогнозування та експериментальне дослідження біологічної активності одержаних речовин, встановити залежність «структура-активність» та визначити перспективні сполуки-лідери.

**Об'єкт дослідження:** реакції *N*-ацилювання, тіоціанування, Клаусона-Кааса аміно- та діаміноантрацендіонів, нуклеофільного заміщення 2-хлоро-*N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантраценіл)ацетамідів, приєднання 1(2)-аміно-9,10-антрацендіонів до бензоїлізотіоціанату та амінокислот до *N*-[(9,10-антрацендіон-1-іл)карбомотіоїл]бензаміду, реакції циклізації *N*-бензоїл-*N'*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантраценіл)тіосечовин та 2-карбонілізотіоціанат-9,10-антрацендіону.

**Предмет дослідження:** *N*-ацильовані аміно-9,10-антрацендіони, *N*-бензоїл-*N'*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантраценіл)тіосечовини, гуанідинові похідні *N*-[(9,10-антрацендіон-1-іл)карбомотіоїл]бензаміду, азольні системи, продукти реакцій 2-карбонілізотіоціанат-9,10-антрацендіону.

**Методи дослідження:** органічний синтез, тонкошарова хроматографія (ТШХ), колонкова хроматографія, елементний аналіз, спектральні методи (ІЧ-,  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$  ЯМР-спектроскопії, хроматомас-спектрометрія), квантово-хімічні розрахунки, прогнозований і експериментальний біологічний скринінг.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Встановлено, що система сильна карбонова кислота – тіоціанат амонію дозволяє одержати *N*-ацильовані аміно-9,10-антрацендіони.

Одержано ряд нових *N*-бензоїл-*N'*-(9,10-діоксо-9,10-дигідро-антрацен-1(2)-іл)тіосечовин та з'ясовано їх утворення залежно від структури вихідних аміно-9,10-антрацендіонів, що обґрунтовано даними квантово-хімічних розрахунків.

В результаті дослідження реакції лужного гідролізу *N*-бензоїл-*N'*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1(2)-іл)тіосечовин встановлено, що її кінцевими продуктами є виключно аміно-9,10-антрацендіони.

Визначено рівноцінність використання гідраргіриму (II) хлориду та молекулярного йоду в ролі десульфуруючих реагентів в синтезі нових гуанідинових похідних реакцією *N*-[(9,10-антрацендіон-1-іл)карбомотіоїл]бензаміду з  $\alpha$ -,  $\beta$ - та  $\gamma$ -амінокислотами.

Досліджено вплив положення хлорацетамідного фрагмента в 9,10-антрацендіоновому кільці на утворення продуктів реакцій тіоціанатування 2-хлоро-*N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1(2)-іл)ацетамідів. Визначено, що при кип'ятінні в ацетоні та нагріванні у ДМСО до 130 °С 2-хлоро-*N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)ацетамід взаємодіє із тіоціанатом калію із утворенням *N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)-2-тіоціанатоацетаміду, натомість при нагріванні в ДМСО вище 130 °С відбувається утворення *N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)-2-гідроксиацетаміду, 3*H*-нафто[1,2,3-*de*]хінолін-2,7-діону та *N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)-2-(метилтіо)ацетаміду.

Показано, що 2-хлоро-*N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-іл)ацетамід при взаємодії з тіоціанатом калію в ацетоні зазнає перегрупування Дімрота із одержанням 2-[(4-оксотіазолідин-2-іліден)аміно]антрацен-9,10-діону, на основі котрого були синтезовані нові 5-ариліденпохідні із 9,10-антрацендіоновим фрагментом в умовах реакції Кньювенагеля.

Досліджено утворення (1*H*-пірол-1-іл)антрацен-9,10-діонів в умовах модифікованої реакції Клаусона-Кааса та показано, що використання молекулярного йоду як каталізатора веде до утворення цільових продуктів на основі аміно- та діаміно-9,10-антрацендіонів, в той час, як без каталізатора реакція характерна лише для 2-аміно-9,10-антрацендіону.

Взаємодією *N*-бензоїл-*N'*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1(2)-іл)тіо-сечовин із отриманим *in situ*  $\alpha$ -бромоацетоном, гідразин-гідратом та азидом натрію синтезовані нові потенційно біоактивні *N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1(2)-іл)-2-(*N*-бензоїліміно)тіазоли, [(5-феніл-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)аміно]антрацен-9,10-діони та [(1-бензоїл-1*H*-тетразол-5-іл)аміно]-антрацен-9,10-діони.

Встановлено, що при взаємодії 2-карбонілізотіоціанат-9,10-антрацендіону з гліцином утворюється тіоксоімідазолінова похідна 9,10-антрацендіону, з *o*-фенілендіаміном – ациламінобензімідазол, а етил-6-аміно-

2-(1-нітро-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-іл)-4-тіоксо-4*H*-1,3-оксазин-5-карбоксилат одержується внаслідок внутрішньомолекулярної циклізації.

**Практична значення одержаних результатів.** Запропоновано метод *N*-ацилювання аміно- та діаміно-9,10-антрацендіонів в системі сильна карбонова кислота - тіоціанат амонію. Розроблено зручні препаративні методики одержання нових функціоналізованих сполук на основі аміно-9,10-антрацендіонів та їх похідних, що дало можливість здійснити цілеспрямований дизайн нових біологічно активних речовин.

Експериментальним біологічним скринінгом серед синтезованих нових сполук виявлені речовини з високою бактерицидною, фунгіцидною, антиоксидантною, тирозинкіназною активностями, що прогнозувалися віртуальним скринінгом за програмою *PASS Online* та консенсусними моделями *GUSAR* і показали для них високий ступінь афінитету до активних зон вибраних мішеней-білків за результатами молекулярного докінгу.

Фрагменти роботи впроваджено у навчальний та науковий процеси Національного університету "Львівська політехніка", Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, Запорізького державного медичного університету, Національного фармацевтичного університету та Державного вищого навчального закладу "Український державний хіміко-технологічний університет" (акти впровадження від 15.10.2014 р., 02.04.2015 р., 29.06.2015 р., 12.10.2015 р., 03.09.2015 р., 14.09.2015 р., відповідно).

**Особистий внесок здобувача.** Автором дисертаційної роботи проведений літературний пошук та аналітичний огляд наукової літератури, планування та здійснення експериментальної частини роботи, інтерпретація фізико-хімічних даних для встановлення будови синтезованих сполук, обробка 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 та

к.х.н., доц. М.В. Стасевич. Дослідження протимікробної активності виконано сумісно з к.х.н., доц. О.З. Комаровською-Порохнявець, визначення антиоксидантної дії здійснені спільно з к.б.н., ас. О.В. Яремкевич, встановлення тирозинкіназної активності виконано у ННЦ «Інститут біології» Київського національного університету ім. Тараса Шевченка під керівництвом к.б.н., м.н.с. Т.І. Галенової та д.б.н., доц. О.М. Савчука. Завдяки наданому Інститутом монокристалів НАН України в особі проф., д.х.н. О.В. Шишкіна програмному забезпеченню та обчислювальним потужностям проведені квантово-хімічні розрахунки. Аналіз результатів прогнозованих фармакологічних активностей програмою *PASS Online* та побудова консенсусних моделей кількісних співвідношень структура-активність програмою *GUSAR* проведені спільно із д.б.н., проф. В.В. Поройковим та к.б.н., н.с. О.О. Тарасовою (Федеральна державна бюджетна наукова установа «Науково-дослідний інститут біомедичної хімії імені В.Н. Ореховича» РАМН, Москва, Росія).

**Апробація результатів дисертації.** Основні результати роботи доповідались на 5<sup>th</sup> International Symposium «Methods and Application of Computational Chemistry MACC-5» (Харків, 2013), XXIII Українській конференції з органічної хімії (Чернівці, 2013), IX Міжнародній науково-практичній конференції daRostim 2013 «Фітогормони, гумінові речовини та інші біологічно активні сполуки для сільського господарства, здоров'я людини і охорони навколишнього середовища» (Львів, 2013), 20<sup>th</sup> International Conference on Organic Synthesis (Будапешт, Угорщина, 2014), 4th International Conference of Young Scientists ICYS'-14 «Chemistry Today - 2014» (Єреван, Вірменія, 2014), 5th EuCheMS Chemistry Congress (Стамбул, Туреччина, 2014), 20<sup>th</sup> EuroQSAR «Understanding Chemical-Biological Interactions» (Санкт-Петербург, Росія, 2014), Polish-Taiwanese Conference «From Molecular Modeling to Nano- and Biotechnology» MMNB'2014 (Ополе-Грошовіце, Польща, 2014), Congress of Chemists and Chemical Engineers of Bosnia and Herzegovina with international participation (Сараєво, Боснія і



Герцеговина, 2014), III International Scientific Conference of Young Researchers «Dialogues on science» (Єреван, Вірменія, 2015), VI Українській конференції «Домбровські хімічні читання-2015» (Чернівці, 2015), Міжнародному науковому конгресі «Сучасні напрямки в хімії, біології, фармації і біотехнології» (Львів, 2015).

**Публікації.** Основні матеріали дисертаційної роботи опубліковано у 24 наукових працях, з яких 5 статей у фахових виданнях України, 5 статей у виданнях іноземних держав, 1 стаття – у інших виданнях України, 13 робіт – у матеріалах і тезах українських та міжнародних конференцій.

# РОЗДІЛ I

## N-ФУНКЦІОНАЛЬНОЗАМІЩЕНІ 1(2)-АМІНО-9,10-АНТРАЦЕНДІОНИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

### 1.1. Модифікація амінофункції в 9,10-антрацендіонах

Одним із наукових напрямів кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка», котрий впродовж більш ніж півстоліття успішно розвивається, є дослідження шляхів синтезу, встановлення будови, вивчення фізико-хімічних властивостей та біологічної активності нових сполук хіноїдного ряду, що передбачає пошук серед них біологічно активних речовин з метою їх практичного застосування.

У зв'язку з неможливістю охоплення одночасно всіх класів похідних хінонів в одній роботі, якими займаються на кафедрі, нами був обраний, на наш погляд, найбільш цікавий та перспективний в останні роки напрям досліджень – хімія нових амінопохідних 9,10-антрацендіонів. Безперечно, в цьому напрямку є великий доробок із функціоналізації аміно-9,10-антрацендіонів таких дослідників як Горелік М.В., Денисова В.Я., Файна В.Я., Гоуде М.А., Бергхота М.А. та інших [1-3].

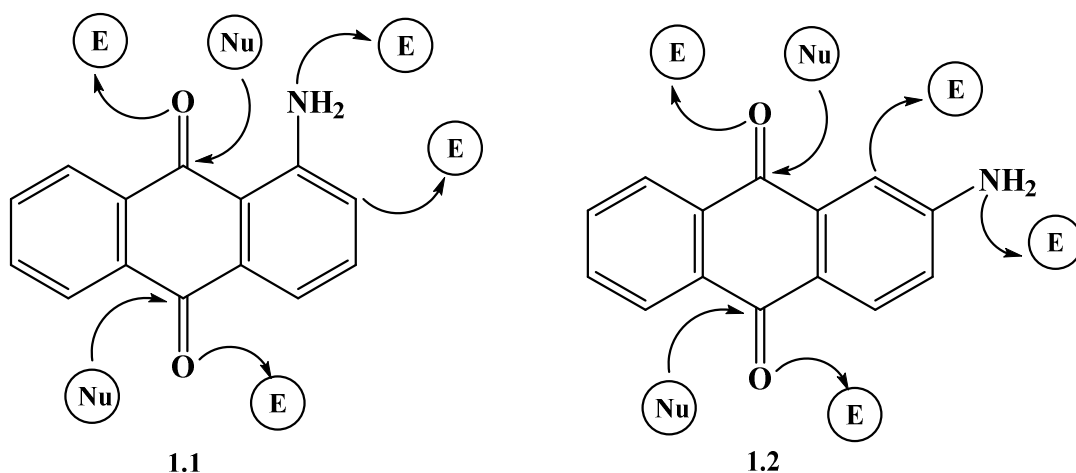
Тому, враховуючи вищенаведене, літературний огляд присвячено основним типам модифікації амінофункції в аміно-9,10-антрацендіонах (реакції алкілювання, арилювання, ацилювання, діазотування, приєднання та циклізації), а також деяким відомим біологічним властивостям похідних цих сполук.

Встановлення структури алізарину Гребе К. та Ліbermanом К. у 1868 році поклало початок хімії 9,10-антрацендіону. Одночасно проводились нові фундаментальні розробки в області кубових барвників антрахінону, наприклад, одержання індантроні, флавантроні, віолантроні, бензоїламіноантрахінонів, антримідів і антримідкарбазолів.

Аміно-9,10-антрацендіони, головним чином 1(2)-аміно- та 1,4(1,5)-діаміно-9,10-антрацендіони, — є ключовими попередниками для практично усіх класів антрахінонових барвників та біологічно активних сполук.

Завдяки акцепторному впливу 9,10-антрацендіонового кільця аміно-9,10-антрацендіони є більш слабкими основами у порівнянні із ароматичними амінами. Для 1-аміно-9,10-антрацендіону і його 1-*N*-монозаміщених похідних характерним є сильний внутрішньомолекулярний водневий зв'язок між атомами гідрогену аміногрупи і кисню карбонільної групи, що спричиняє понижену основність 1-аміно-9,10-антрацендіону в порівнянні з 2-аміно-9,10-антрацендіоном [4-5].

В реакціях з різними реагентами в молекулах 1- та 2-аміно-9,10-антрацендіонів **1.1**, **1.2** існує 6 центрів атаки електрофільними та нуклеофільними агентами:



Важливе значення має модифікація аміногрупи, що включає: алкілювання, арилювання, ацилювання та гідроліз ациламіно-9,10-антрацендіонів. Вибір методу одержання похідних аміно-9,10-антрацендіонів залежить від положення і типу амінофункції, а також від природи вихідних реагентів.

У більшості випадків присутність аміногрупи ускладнює введення інших замісників в ароматичне кільце. Визначення положення заміщення залежить від реакційних умов, типу і положення аміногрупи, а також вже наявного замісника у 9,10-антрацендіоновому ядрі.

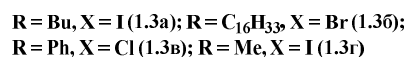
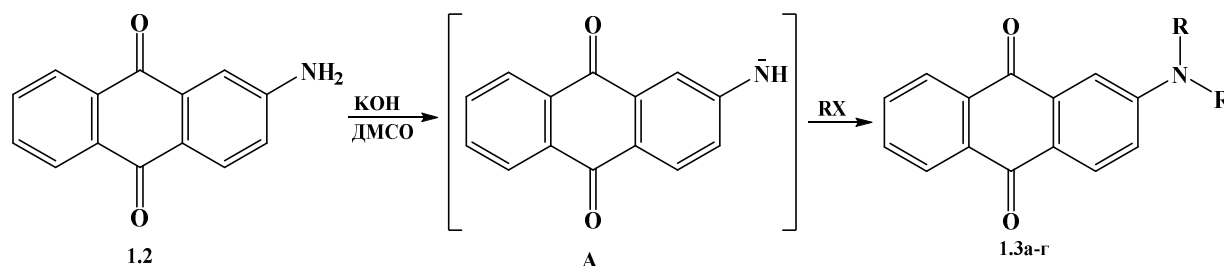
### 1.1.1 Модифікація аміно-9,10-антрацендіонів реакціями алкілування та арилювання

Одержання алкіламіно-9,10-антрацендіонів алкілуванням відповідних аміно-9,10-антрацендіонів зазвичай здійснюється за допомогою диметилсульфату [6], алкілгалідів [6,7], естерів толуенсульфонової кислоти [8], алкоксидів фосфору та триалкілфосфітів [9].

Також відоме метилювання аміно-9,10-антрацендіонів метанолом у середовищі сульфатної кислоти [10]. При використанні аміногідрокси- або діаміно-9,10-антрацендіонів процес алкілування приводить до суміші продуктів, котрі є цікавими з точки зору барвників [11].

Взаємодія 2-аміно-9,10-антрацендіону з 1-хлоро-2,3-епоксипропаном в ацетатній кислоті приводить до утворення 2-(3-хлоро-2-гідроксипропіламіно)-9,10-антрацендіону [12].

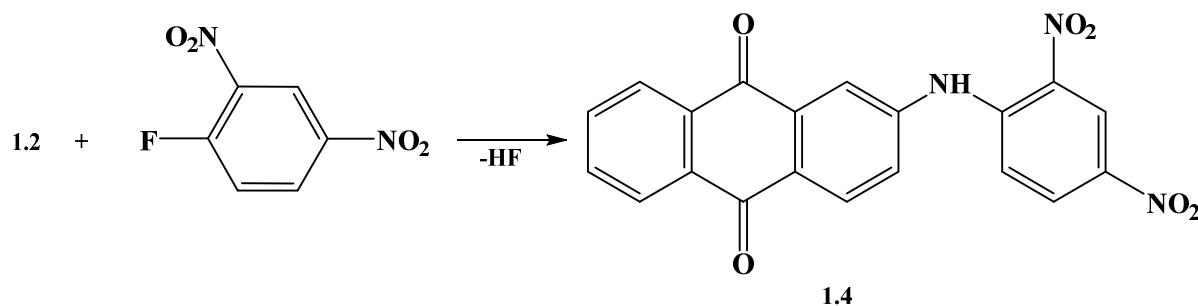
У роботах [13, 14] було встановлено, що амідний йон 2-аміно-9,10-антрацендіону **A** при взаємодії із надлишком таких алкілгалідів як 1-йодобутан, 1-бромогексадекан, бензилхлорид та метилйодид приводить до 2-діалкіламіно-9,10-антрацендіонів **1.3а-г** з високими виходами.



Взаємодія 2-аміно-9,10-антрацену з ацетофеноном в діетиловому етері в присутності VF<sub>3</sub> утворює відповідну аміноалкільну похідну 9,10-антрацендіону [15].

Для одержання простих арил-9,10-антрацендіонів використовувалась реакція арилювання аміно-9,10-антрацендіонів хлоробенzenом чи хлоронафталеном. 1-Флуоро-2,4-динітробензен за рахунок наявності в його

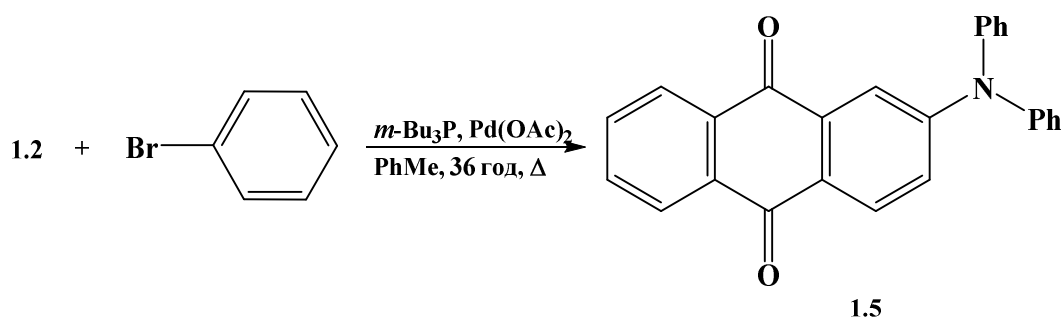
молекулі двох електронегативних груп реагує з 2-аміно-9,10-антрацендіоном **1.2** із утворенням динітрофеніленаміноантрацендіону **1.4** [16].



Алкілування 1,4-діаміно-9,10-антрацендіону алкілгалідами широко використовується в синтезі сполук із протипухлинною активністю, зокрема таких відомих препаратів як аметантрон, мітоксантрон, алкемікс, боноксантрон [17].

Арилювання було ефективне при одержанні діантрацендіоноїламінів та споріднених сполук, котрі класифікуються як терантриміди, наприклад, діантримід – 1,10-діантрацендіоноїламін [11]. Для цього аміно-9,10-антрацендіони вводились у реакцію із хлоро- або нітро-9,10-антрацендіонами [18] у таких висококиплячих розчинниках як нафтален або нітробензен, у присутності купруму та його солей.

Pd-Каталізованим арилюванням 2-аміно-9,10-антрацендіону **1.2** бромбенzenом в присутності Pd(OAc)<sub>2</sub> та (*m*-Bu)<sub>3</sub>P в киплячому толуені отримали дифеніламінопохідна **1.5** [19].

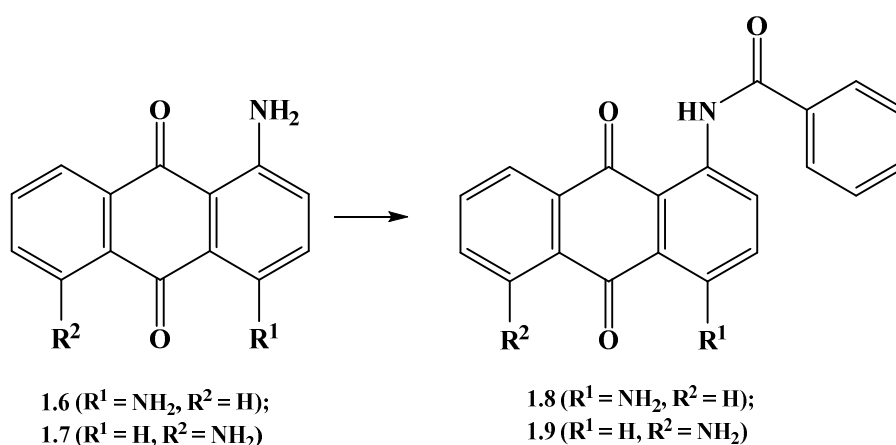


### 1.1.2. Модифікація аміно-9,10-антрацендіонів реакціями ацилювання

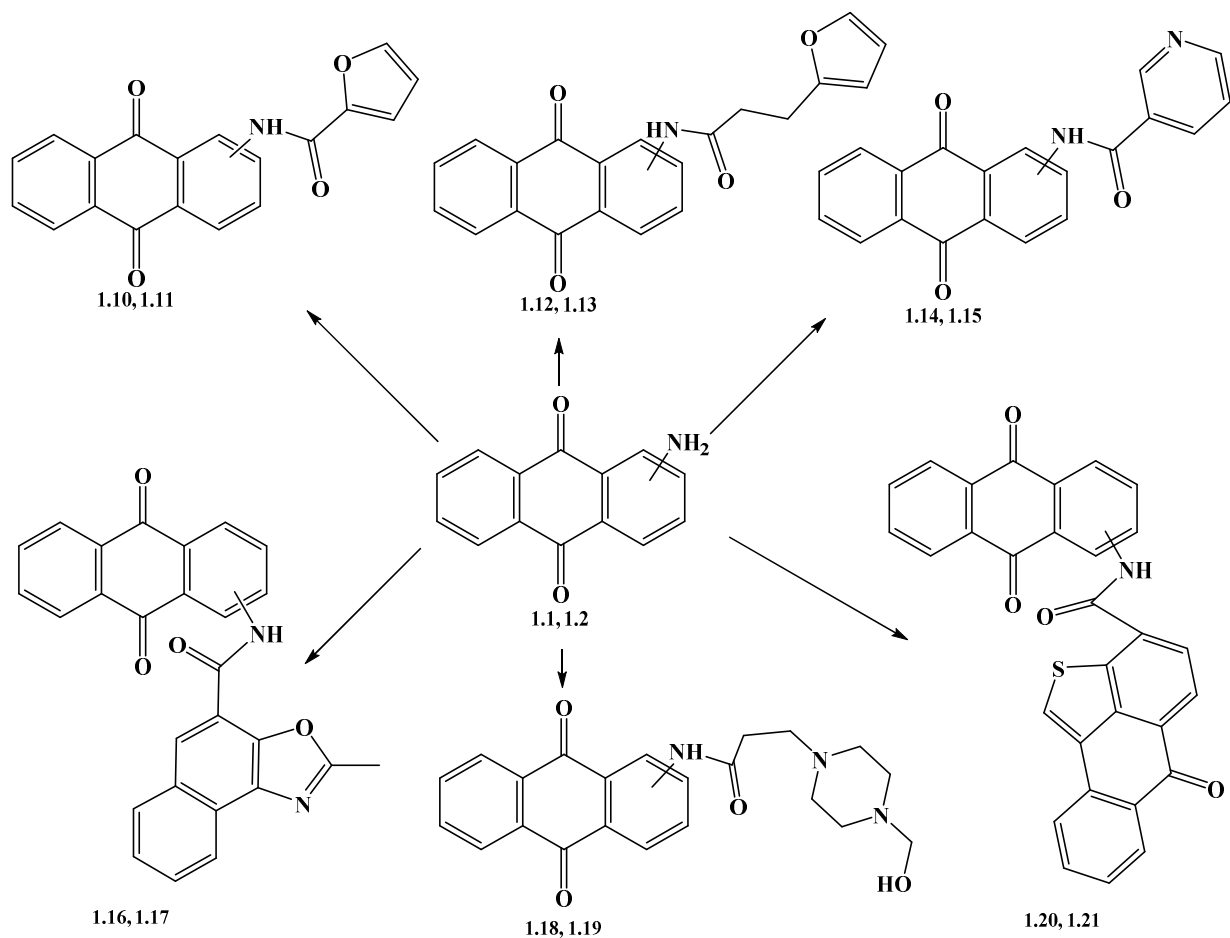
Ацилювання амінів належить до одного із найпоширеніших методів їх структурної модифікації і широко використовується в органічному синтезі та медичній хімії. В процесах ацилфункціоналізації амінів найбільшого

поширення набули методи ацетилювання [20], трифлуороацетилювання [21] та формілювання [22-24], в яких як ацилюючі реагенти найчастіше використовуються відповідно ангідрид та хлорангідрид ацетатної кислоти в присутності високотоксичних і недешевих каталізаторів [25-28], трифлуороацетатний ангідрид та високоелектрофільні похідні трифлуороацетатної кислоти [29-32], а також комплекси форміатної кислоти із карбодіімідами [33, 34] або кислотами Льюїса [35]. В останні роки предметом підвищеної уваги дослідників стали *N*-ациламіно-9,10-антрацендіони, що, зокрема, обумовлено ідентифікацією 1-ацетаміно-9,10-антрацендіону як нового метаболіта мутагенезу 1-аміноантрацену [36]. Досить важливим також є і використання 2-трифлуороацетамідо-9,10-антрацендіону в ролі селективного колориметричного сенсора для ціанід-аніона у водному середовищі [37]. Для синтезу вказаних *N*-ациламіно-9,10-антрацендіонів застосовують ацетатний [36, 38, 39] та трифлуороацетатний [37] ангідриди, а також ацетилхлорид [40].

У залежності від положення аміногрупи і природи хлорангідриду, діаміно-9,10-антрацендіони також можуть ацилюватись лише по одній аміногрупі. Так, у випадку ацилювання 1,4-діаміно-9,10-антрацендіону **1.6** бензоїлхлоридом з 90% виходом відбувається одержання монозаміщеної ацильованої похідної **1.8**, а у випадку 1,5-діаміно-9,10-антрацендіону **1.7** з 60% виходом одержується моноацильована похідна **1.9** [11].



Реакція ацилювання аміногрупи різними хлороангідридами дозволяє одержати різноманітні похідні з циклічними фрагментами **1.10-1.21** [41-46]:

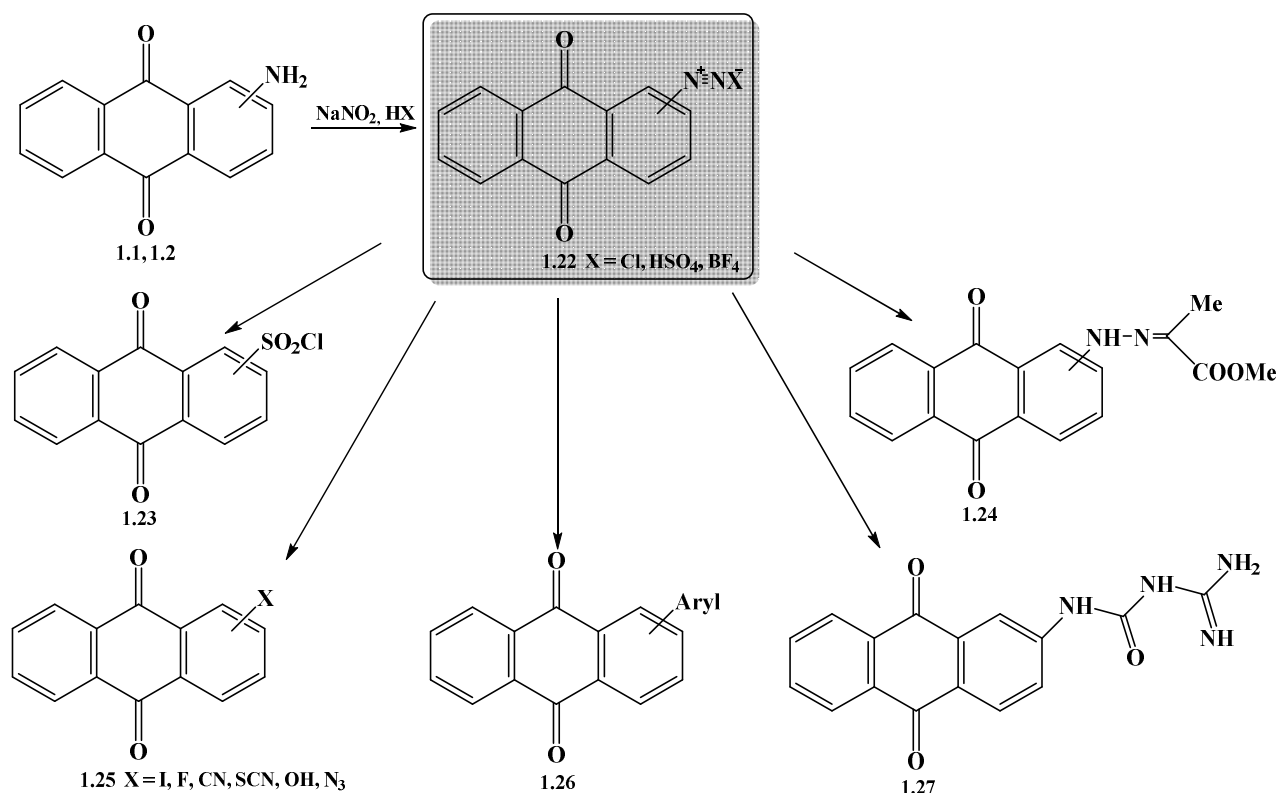


Взаємодією аміно-9,10-антрацендіонів із біфункціональними хлороангідридами можна отримати різноманітні похідні, модифікація яких дає можливість синтезувати нові функціоналізовані сполуки з 9,10-антрацендіоном фрагментом [47] (див. п. 1.1.4).

### ***1.1.3. Модифікація аміно-9,10-антрацендіонів реакцією діазотування***

Оскільки реакція заміщення аміногрупи не характерна для аміно-9,10-антрацендіонів, однією із важливих реакцій її перетворення в аміно-9,10-антрацендіонах є діазотування в кислому середовищі, яке дозволяє з подальшим використанням реакції Зандмейера одержати такі основні типи похідних **1.22-1.27** [3]:

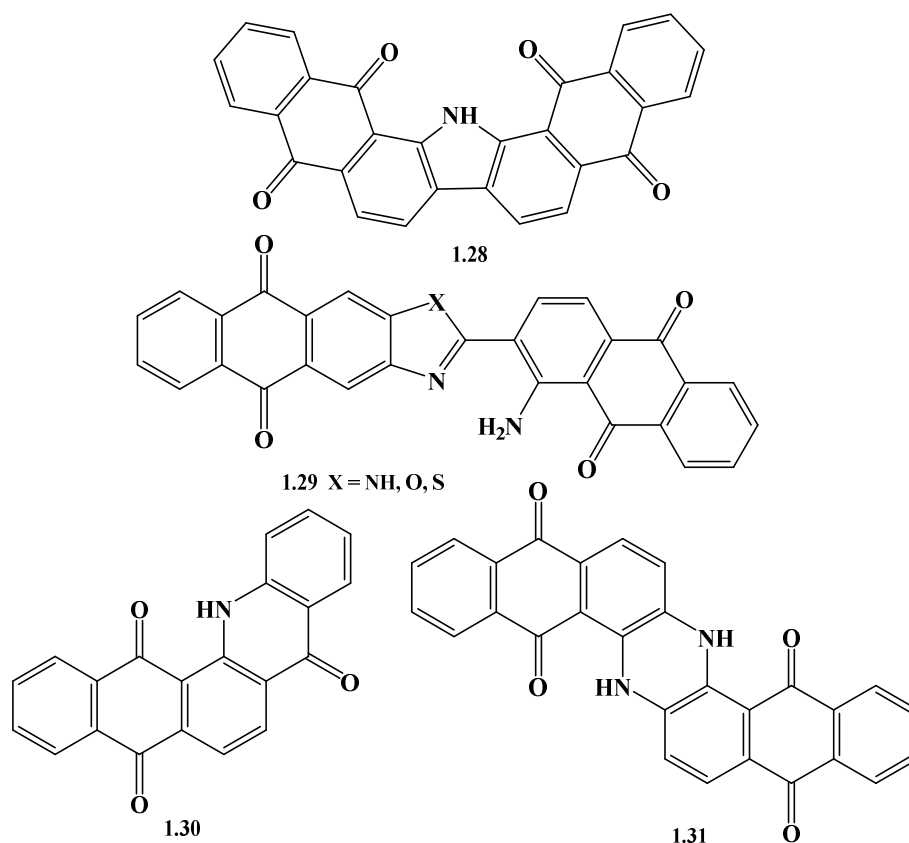




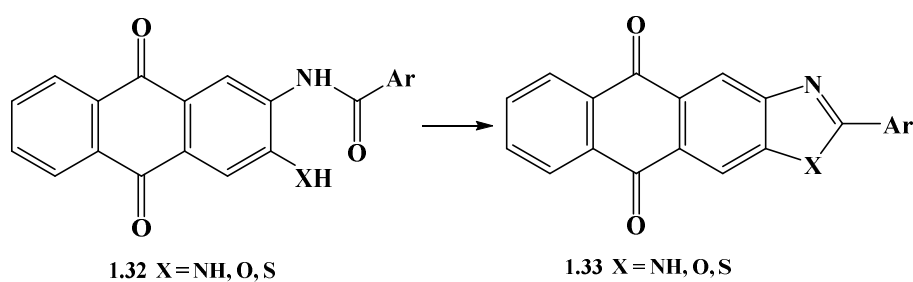
Азопохідні 9,10-антрацендіону, отримані з діазотованих аміно-9,10-антрацендіонів, широко використовуються як барвники [11]. Аміногрупи у 1,4-діаміно- або аміногідрокси-9,10-антрацендіонах легко перетворюються у гідроксильні групи відновленням у лужному середовищі за допомогою 2,3-дигідроксисполук або у кислому середовищі шляхом окиснення за допомогою хінонімінів [11].

#### ***1.1.4. Модифікація аміно-9,10-антрацендіонів гетероциклічними конденсованими та неконденсованими фрагментами***

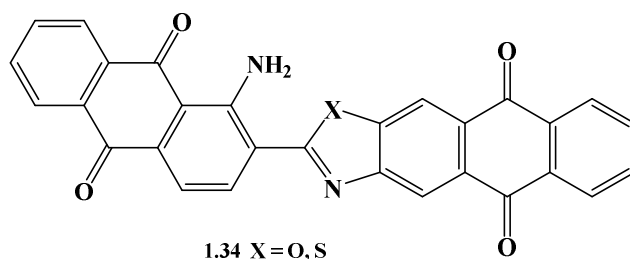
9,10-Антрацендіонові структури з гетероциклічними конденсованими кільцями є важливими компонентами багатьох пігментів, а також дисперсних і кубових барвників. Фталоїлкарбазоли, особливо такі антримідкарбазоли, як **1.28**, представляють собою на сьогоднішній день важливий клас сполук [11]. Інші гетероциклічні системи також використовуються у промисловості, зокрема, імідазольні, оксазольні та тіазольні похідні **1.29**; фталоїлакридини **1.30**; азинові похідні 9,10-антрацендіону (індатрон **1.31**) [11]:



9,10-Антрацендіони з конденсованим імідазольним [48], оксазольним [49] або тіазольними [50] циклами **1.33** одержують циклізацією з 2-ароїламіно-9,10-антрацендіонів **1.32**, які містять аміно-, гідрокси- або меркаптогрупи у 1-му або 3-му положеннях 9,10-антрацендіонового ядра.

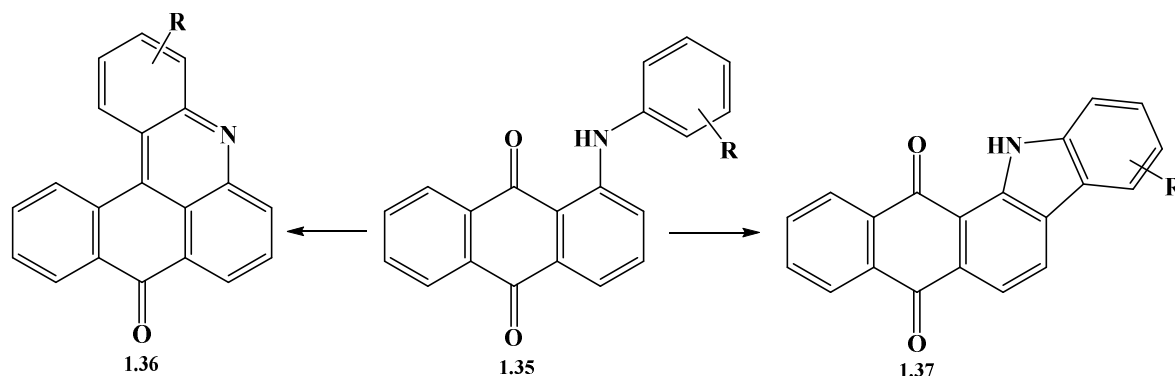


Оксазольні та тіазольні похідні **1.34** 9,10-антрацендіону одержують також із 2-гідрокси(2-галогено)-3-аміно-9,10-антрацендіонів і 1-нітро(1-аміно)-9,10-антрацендіон-2-карбонових кислот або 1-аміно-4-нітро-9,10-антрацендіон-2-карбонової кислоти [51].

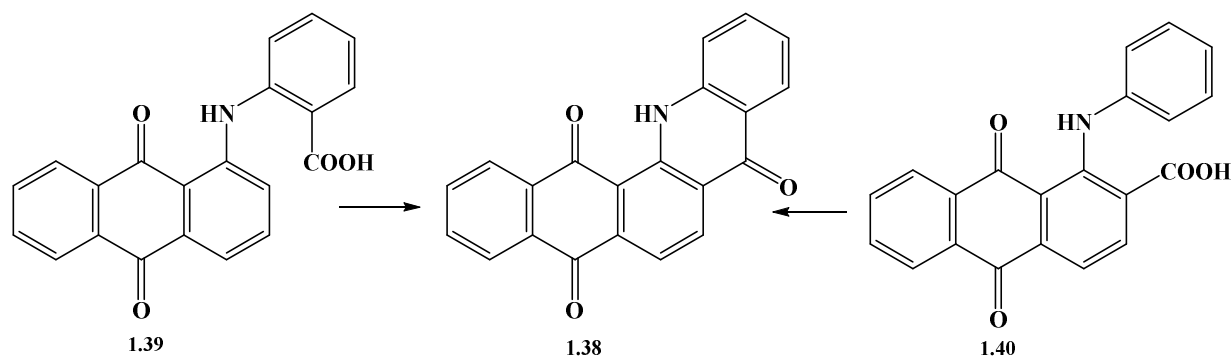


У той час як похідні оксазолу синтезують прямим ацилюванням 3-аміно-2-гідрокси-9,10-антрацендіону з подальшим замиканням кільця у присутності сульфатної кислоти [52], одержання тіазолів відбувається через стадію ацилювання 2-аміно-3-хлор-9,10-антрацендіону і подальшого заміщення атома хлору на меркаптогрупу сульфідом натрію з одночасним відновленням аміногрупи у 1 положенні 9,10-антрацендіонового ядра [11].

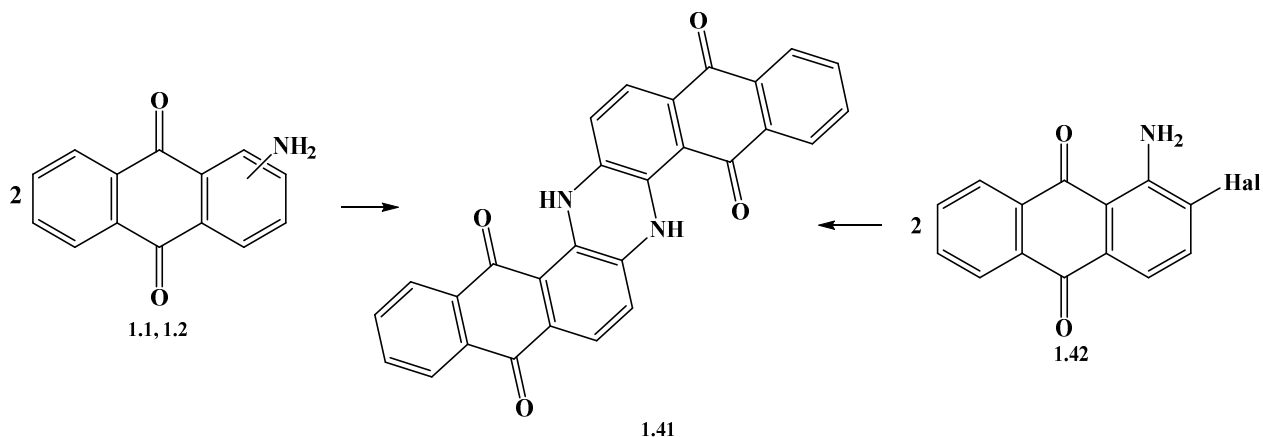
Із 1-ариламіно-9,10-антрацендіонів **1.35** також можна одержати коерамідонові **1.36** або карбазольні **1.37** похідні [53].



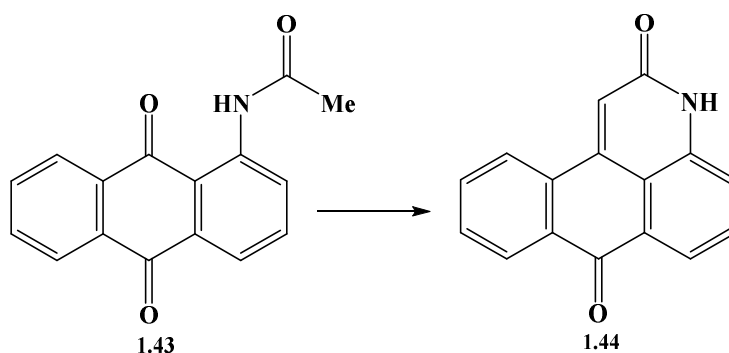
3,4-Фталоїлакридони **1.38** отримують із 1-ариламіно-*o*-карбонових кислот **1.39** або **1.40** в умовах кислотного-каталізованої циклізації, використовуючи сульфатну кислоту, олеум, хлоро- або флуоросульфову кислоту, поліфосфатну кислоту,  $AlCl_3$  та у деяких випадках фосген, ацетилхлорид, оксихлорид фосфору [54].



9,10-Антрацендіонові похідні з феназиновим фрагментом – індатрони **1.41** добувають димеризацією аміно-9,10-антрацендіонів **1.1**, **1.2** в умовах лужного сплавлення [55] або конденсацією 2-аміно-1-галогено- **1.42** / 1-аміно-2-галогено-9,10-антрацендіонів у висококиплячих розчинниках в присутності купруму або його солей [56]:

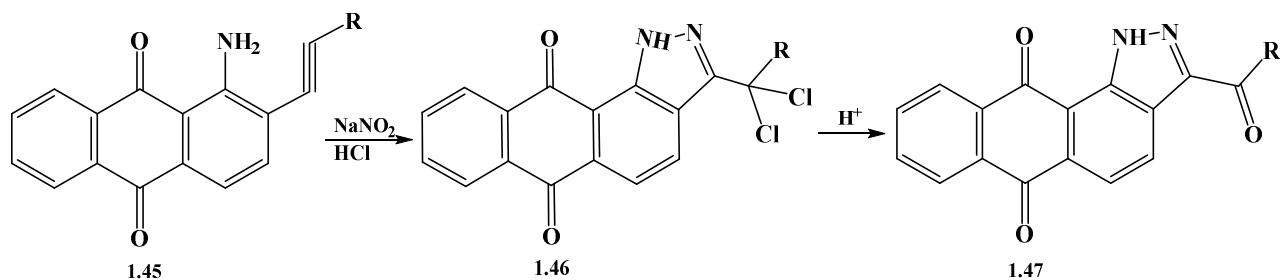


1-Ацетиламіно-9,10-антрацендіон **1.43** перетворюється до антрапіридону **1.44** при взаємодії з лужними реагентами [57] або при нагріванні [58], що супроводжується дегідратацією:

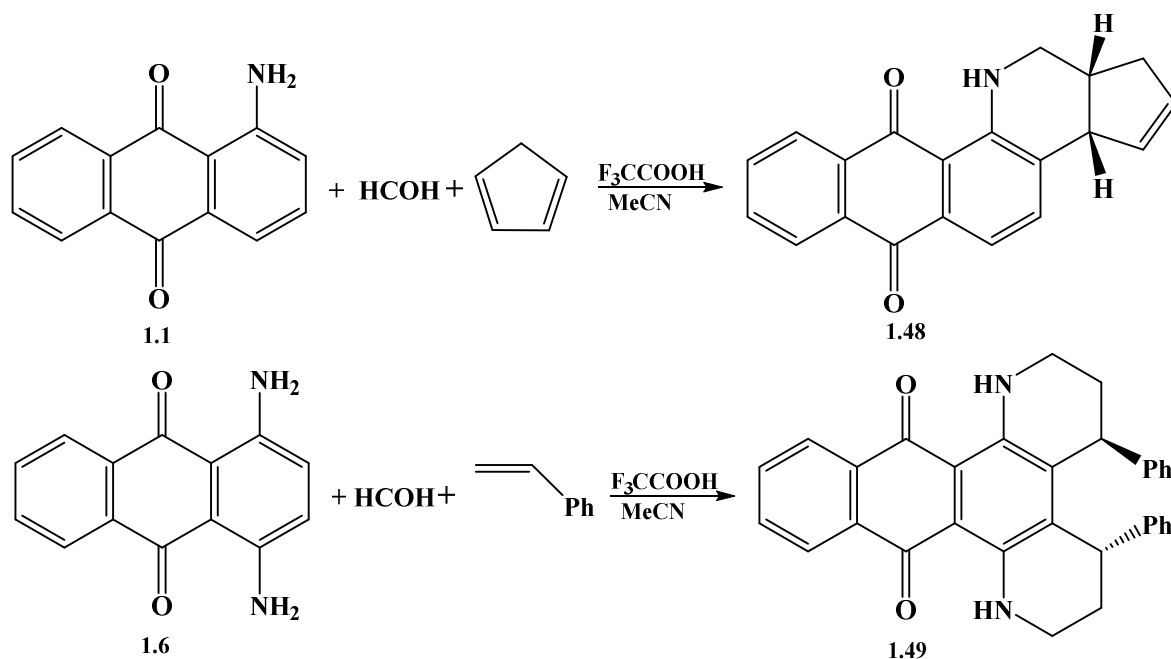


Ацетилювання і подальше замикання кільця також може бути проведено шляхом нагрівання аміно-9,10-антрацендіонів із ацетангідридом у присутності ацетатів лужних металів [59].

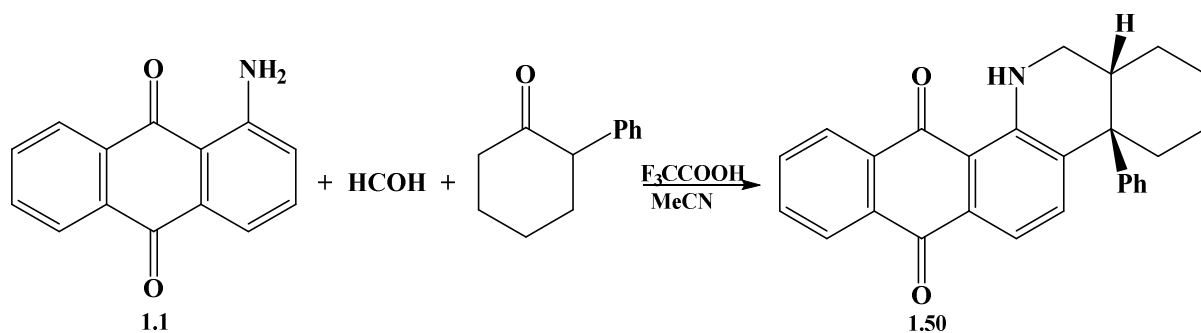
Л. Феденок із співавторами у роботі [60] описали піразольні похідні **1.46** та **1.47** на основі аміно-9,10-антрацендіонів типу **1.45**:



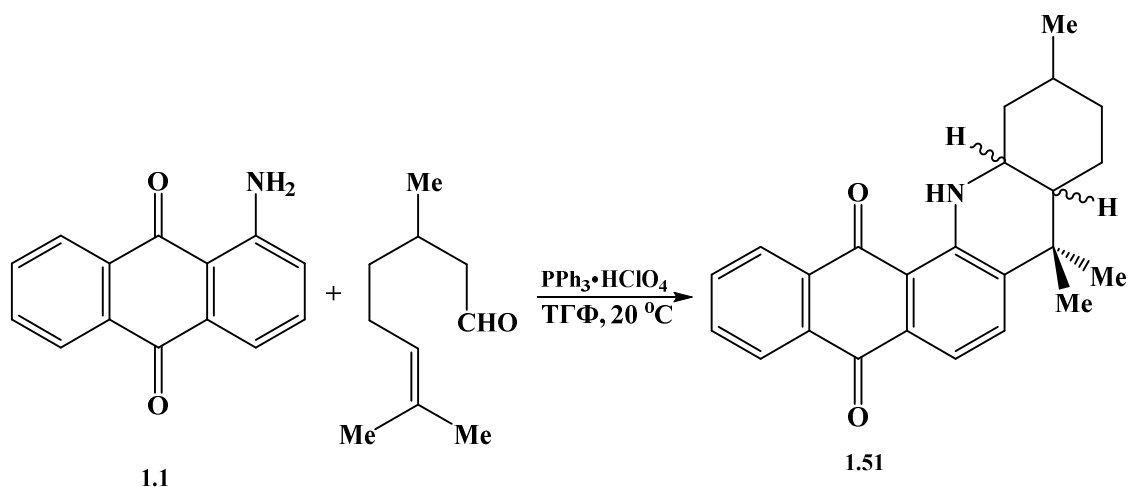
Дж. Меллором та співавтори [61] показали, що при взаємодії 1-аміно-9,10-антрацендіону **1.1** з формальдегідом відбувається утворення іміну, котрий при подальшій циклізації із циклопентадієном дає продукт приєднання **1.48**. 2-Аміно-, 1,4-діаміно- та 1,5-діаміно-9,10-антрацендіони в аналогічних умовах утворюють відповідні продукти циклоприєднання, а заміна циклопентадієну на стирен приводить до фенантролінової похідної **1.49**:



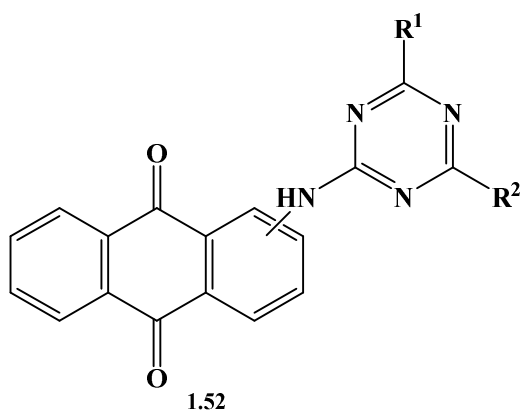
Вказані вище автори [61] синтезували поліциклічну 9,10-антрацендіонову похідну **1.50**, за допомогою реакції аза-Дільса-Альдера 1-аміно-9,10-антрацендіону **1.1** з формальдегідом і 1-фенілциклогексаном:



Використання 3,7-диметил-6-октеналу або О-заміщених саліцилових альдегідів при наявності каталізатора трифенілфосфонійперхлорату (20% моль) приводить до хінолінової похідної **1.53** [62].

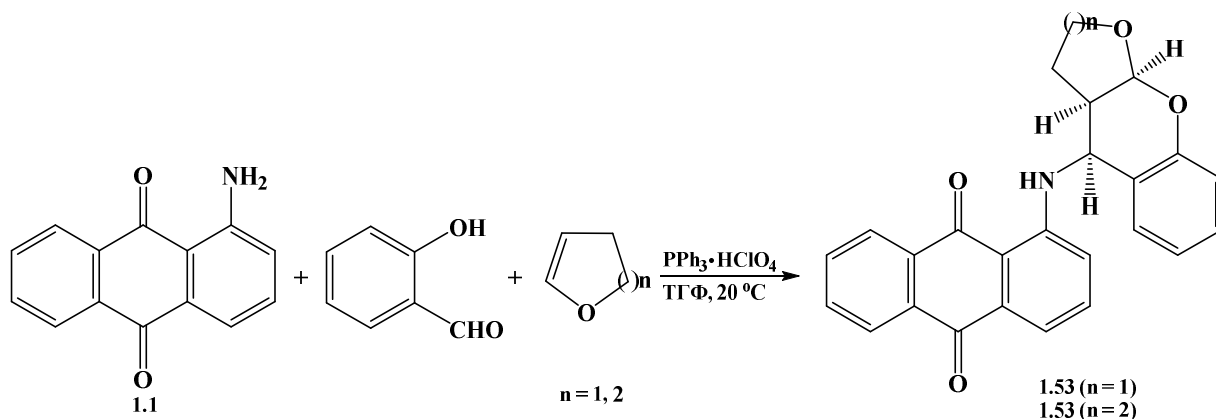


Модифікація аміногрупи 9,10-антрацендіонів гетероциклічними фрагментами, неконденсованими з 9,10-антрацендіоном, в основному представлена триазеніламіно-9,10-антрацендіонами **1.52**, де R<sup>1</sup> та/або R<sup>2</sup> антрацендіоноіламіні залишки [63]

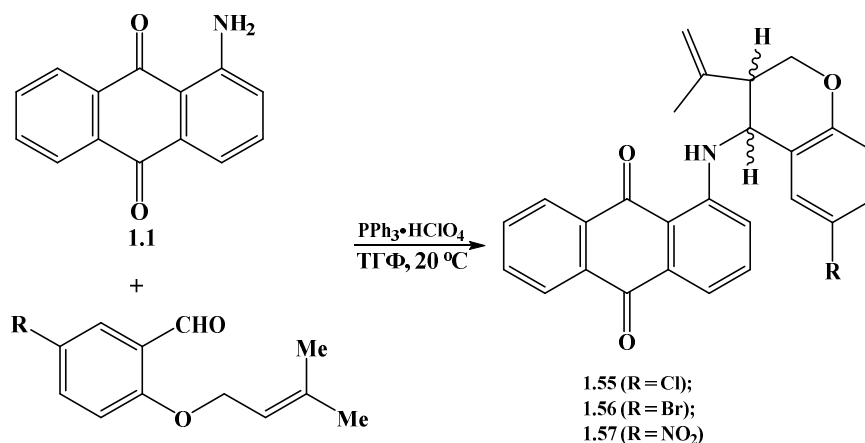


Взаємодія іміну, одержаного *in situ* з саліцилового альдегіду і 1-аміно-9,10-антрацендіону **1.1**, з 2,3-дигідрофураном або 3,4-дигідро-2H-піраном в присутності каталітичної кількості трифенілфосфонійперхлорату дає

виключно *цис*-похідні фурано- **1.53** та пірано- **1.54** хроменіламіно-9,10-антрацендіонів з хорошими виходами [62].

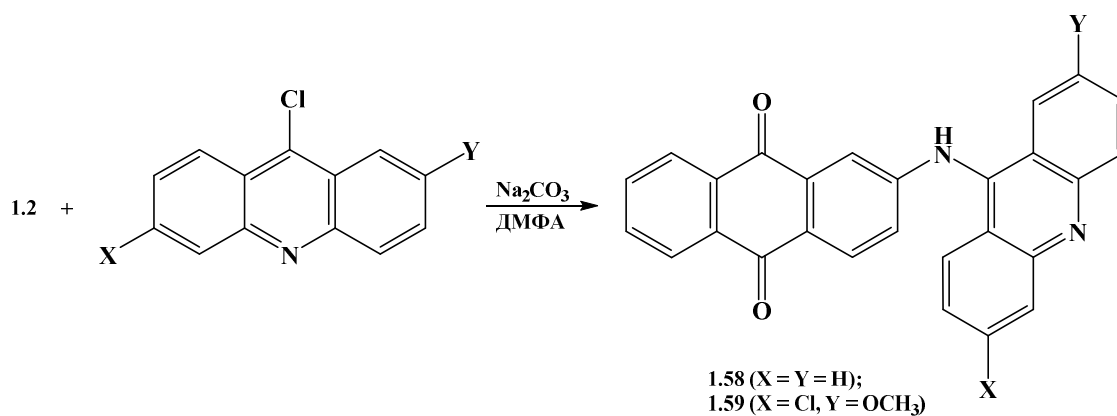


У дисертаційному дослідженні [62] встановлено, що у випадку наявності таких електроноакцепторних замісників як Cl, Br і  $\text{NO}_2$  відбувається зміна механізму циклізації із типу Дільса-Альдера до енового типу. Так, при реакції 1-аміно-9,10-антрацендіону **1.1** із О-заміщеними саліциловими альдегідами, у присутності  $\text{PPh}_3 \cdot \text{HClO}_4$  при короткотерміновому нагріванні відбувається з одержання із невисокими виходами, продуктів енової структури **1.55-1.57**.

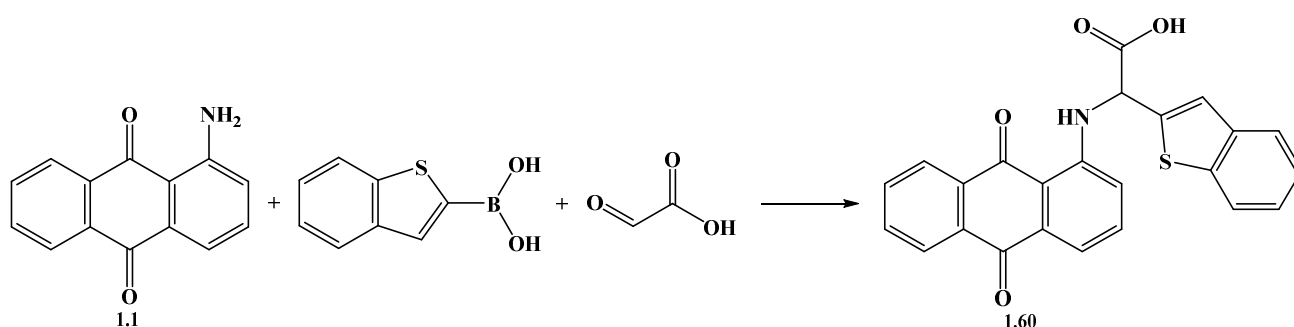


9-Хлороакридин та 3,9-дихлоро-7-метокси-1,4-дигідроакридин при взаємодії з 2-аміно-9,10-антрацендіоном **1.2** в ДМФА утворюють 2-(акридин-9-іламіно)-9,10-антрацендіон **1.58** та 2-(3-хлоро-7-метокси-1,4-дигідроакридин-9-іламіно)-9,10-антрацендіон **1.59** [64, 65].

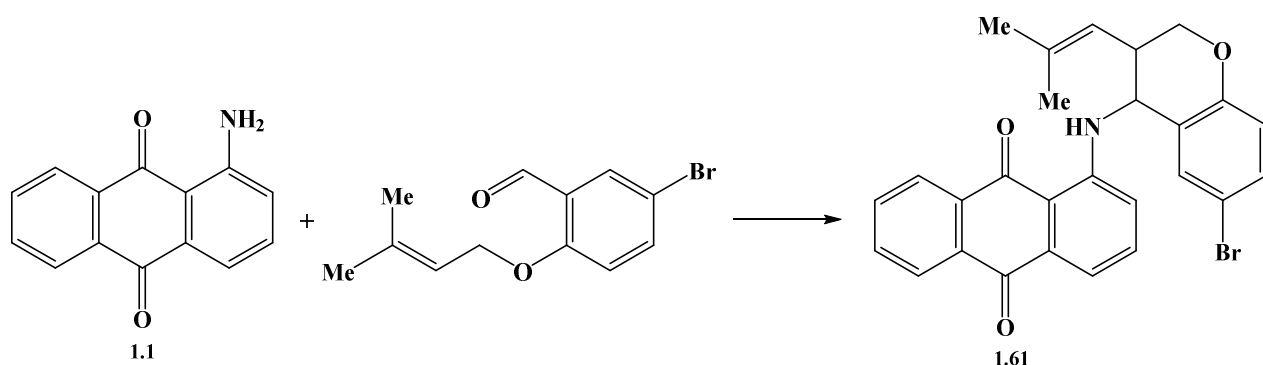




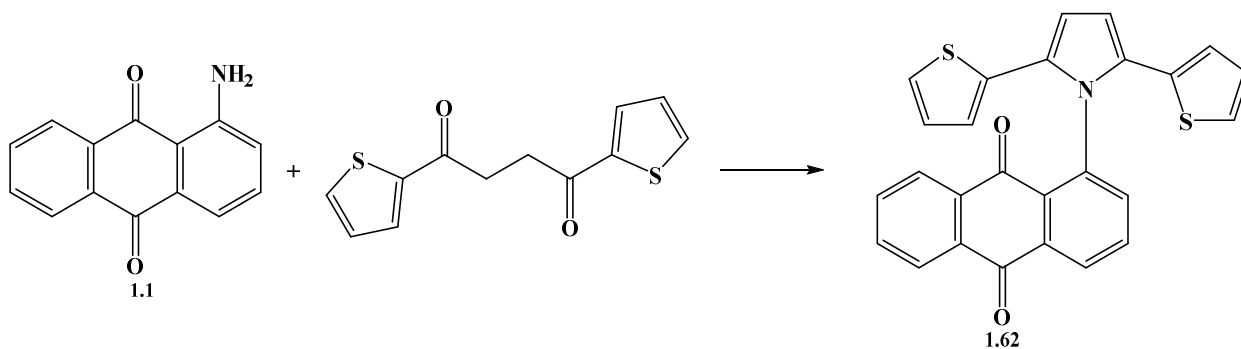
У роботі [66] описано одержання бензотіофенової похідної **1.60** на основі 1-аміно-9,10-антрацендіону **1.1**:



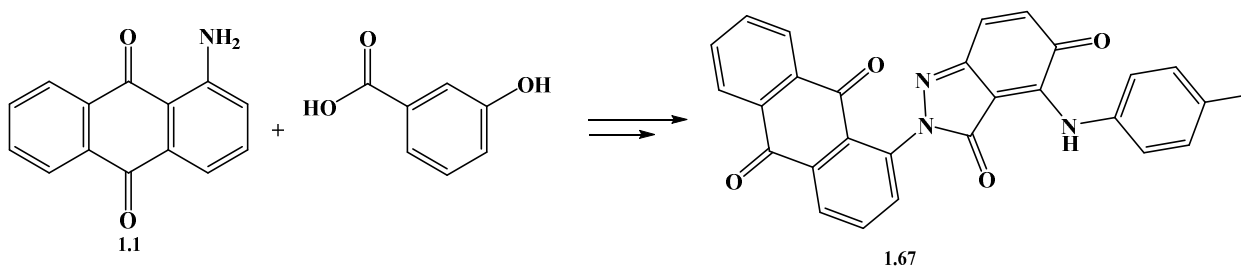
В. Гаддам та співавтори провели внутрішньомолекулярну імінореакцію Дільса-Альдера [67], що дала змогу отримати аміногетероциклічну похідну **1.61**:



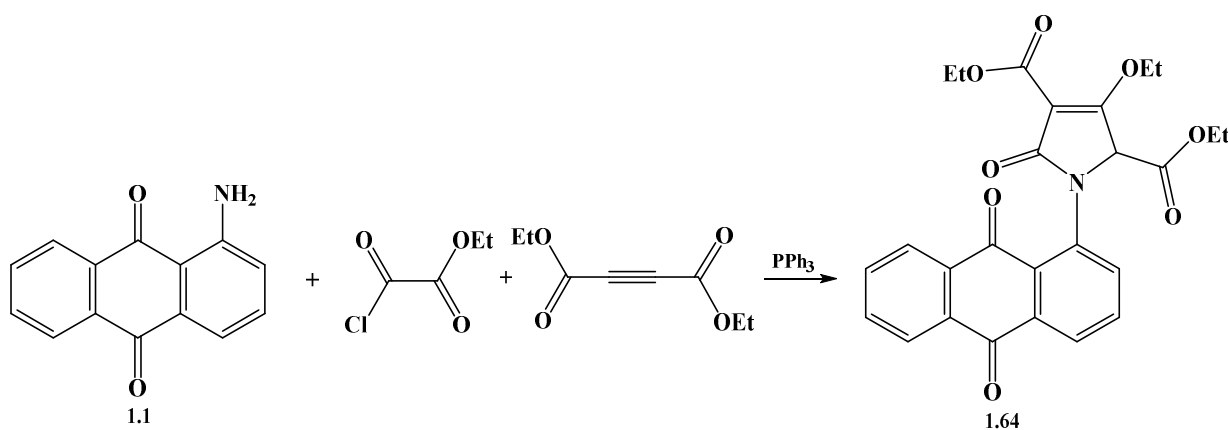
Аналогічно взаємодія 1-аміно-9,10-антрацендіону **1.1** з 1,5-ди(тіофен-2-іл)пентан-1,5-діоном приводить до дитіофенпірольної похідної **1.62** [68].



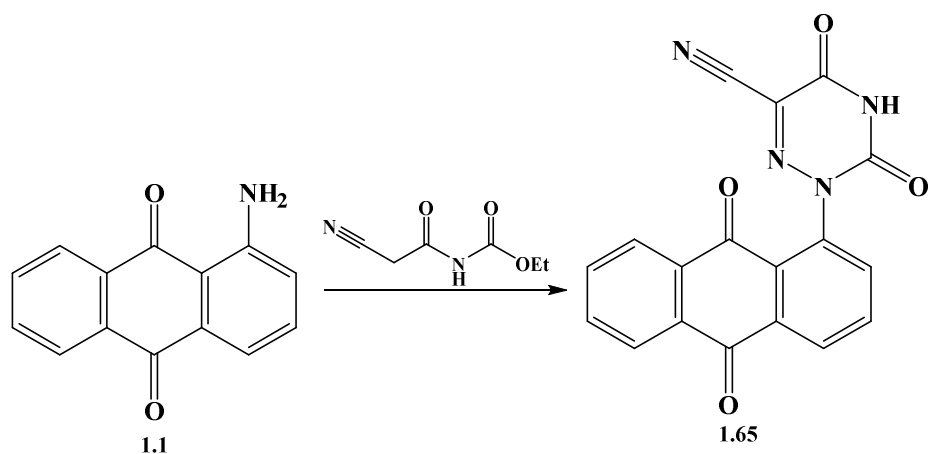
Колектив китайських авторів здійснив синтез амінозаміщеного індазол-3,5-діону **1.63** за допомогою реакції амідування [69].



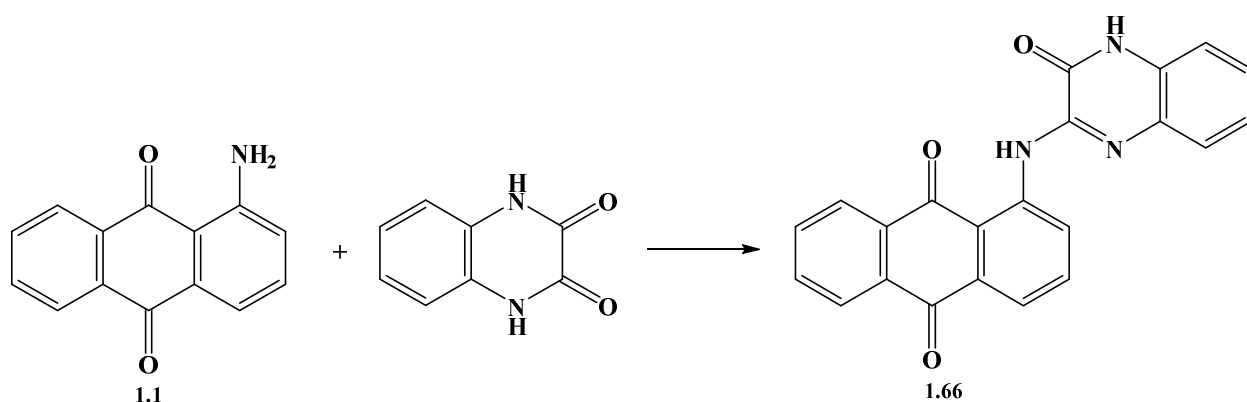
У роботі [70] наведений синтез діетил-1-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)-3-етокси-5оксо-2,5-дигідро-1*H*-пірол-2,4-дикарбоксилату **1.64** за схемою:



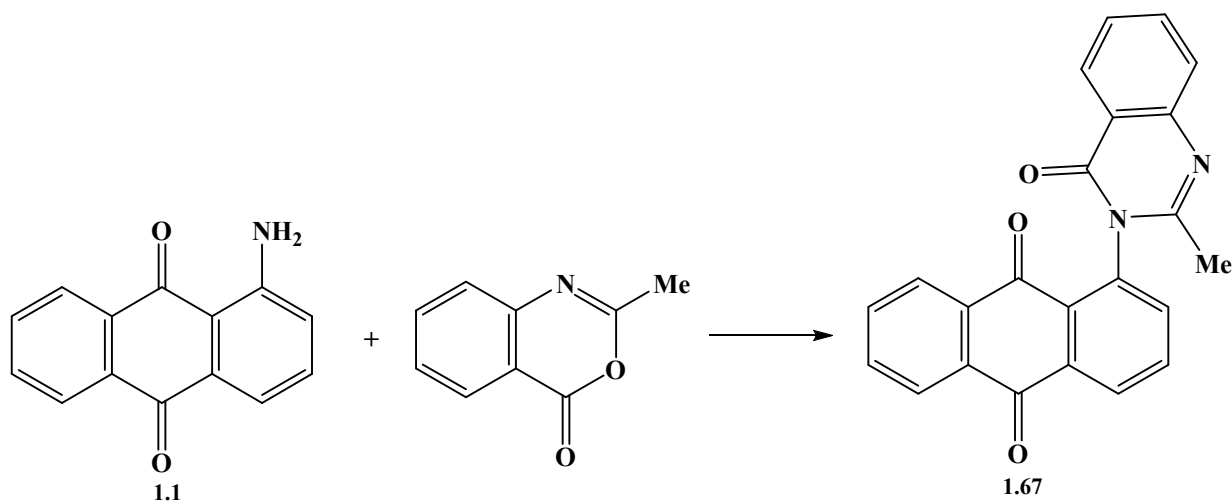
Чеські дослідники [71] одержали 2-(9,10-антрацендіон-1-іл)-3,5-діоксо-2,3,4,5-тетрагідро-1,2,4-триазин-6-карбонітрил **1.65** конденсацією 1-аміно-9,10-антрацендіону **1.1** із етил(2-ціаноацетил)карбаматом:



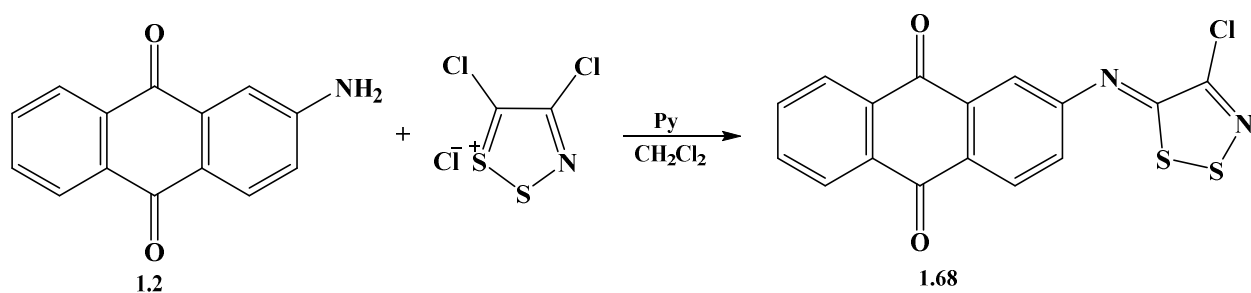
Взаємодією 1-аміно-9,10-антрацендіону **1.1** із хіноксалінхіноном у нітробензені синтезована відповідна похідна **1.66** [72].



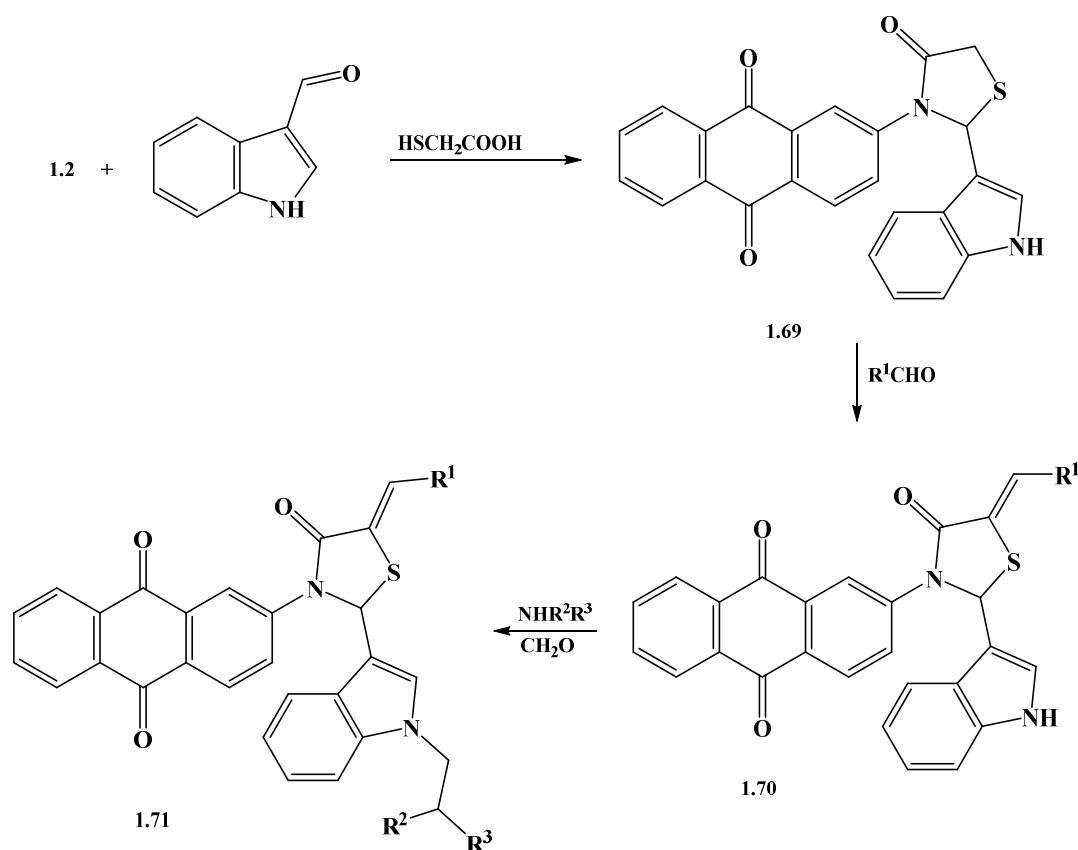
Індійські науковці у роботі [73] описали хіназолонову похідну **1.67** із 9,10-антрацендіоновим фрагментом.



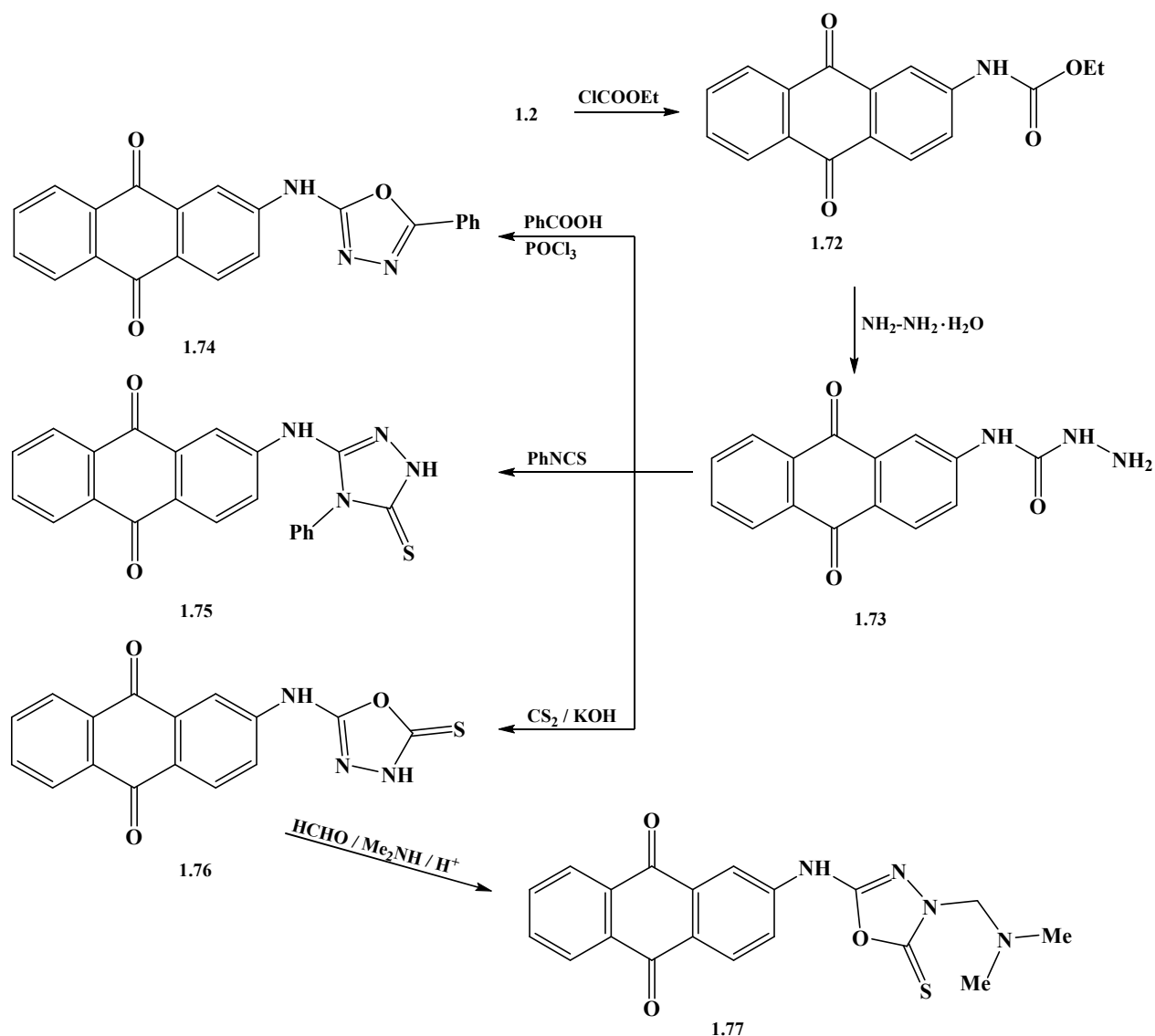
Конденсація 2-аміно-9,10-антрацендіону **1.2** із 4,5-дихлоро-2,3-дитіазолій хлоридом у дихлорометані при кімнатній температурі з подальшим додаванням піридину була застосована для одержання 1-[(4-хлоро-5*H*-1,2,3-дитіазол-5-іліден)аміно]антрацен-9,10-діону **1.68** [3].



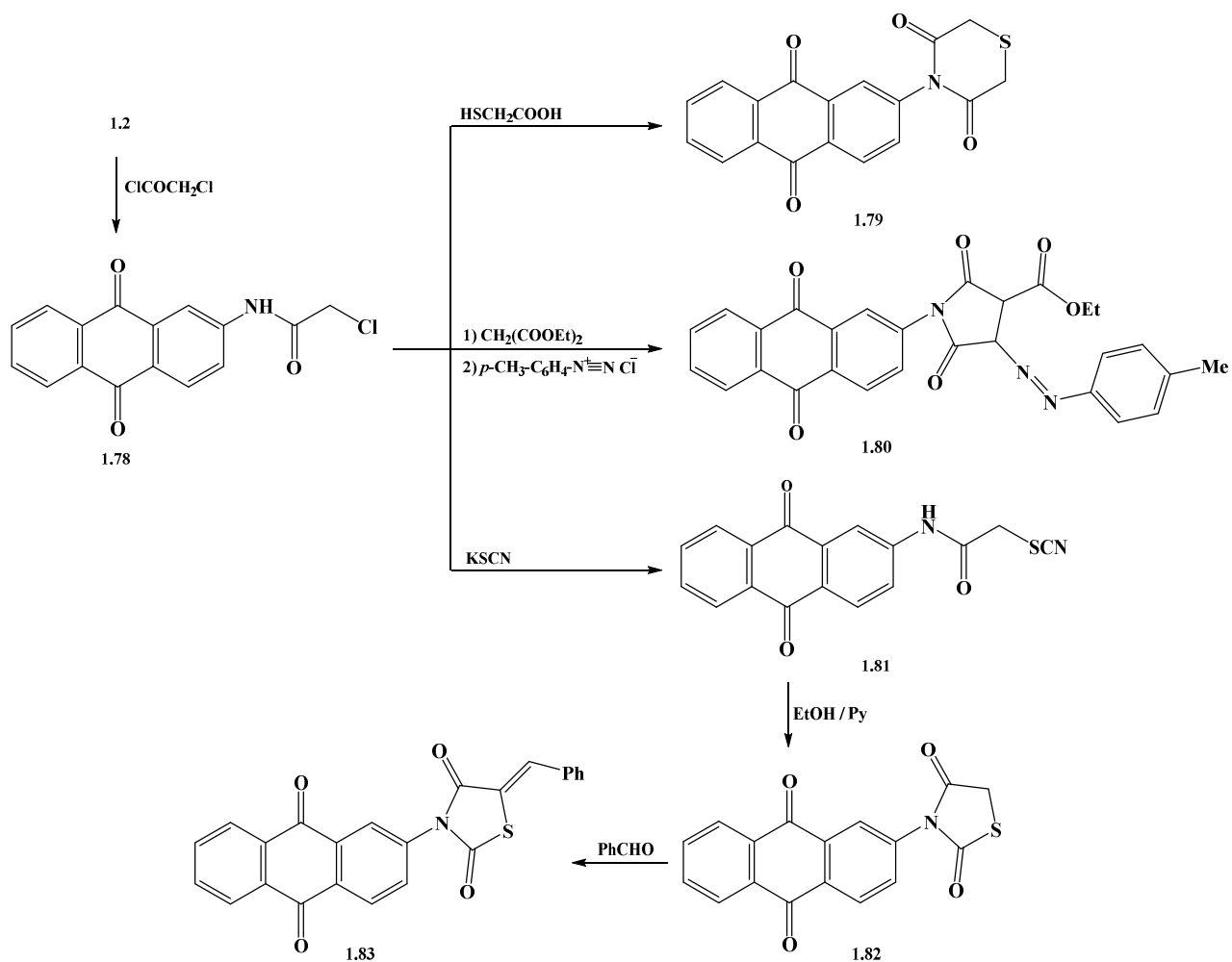
Циклоконденсація 2-аміно-9,10-антрацендіону **1.2** з 1*H*-індол-3-карбальдегідом у присутності меркаптоацетатної кислоти була використана для синтезу тіазоліденону **1.69**, подальша взаємодія котрого із альдегідом, приводить до сполуки **1.70**, реакція Манніха котрої із  $\text{NHR}_2\text{R}_3$  дає можливість отримати похідну **1.71** [74].



Реакція 2-аміно-9,10-антрацендіону **1.2** із етилхлороформіатом приводить до карбамату **1.72**, який при взаємодії з гідразин-гідратом утворює семікарбазид **1.73**. Останній реагує з бензойною кислотою, фенілізотіоціанатом і карбон дисульфідом із утворенням оксадіазолів **1.74**, **1.76** та триазолу **1.75**, відповідно. Оксадіазол **1.76** в умовах реакції Манніха з диметиламіном перетворюється у похідну **1.77** [47]:

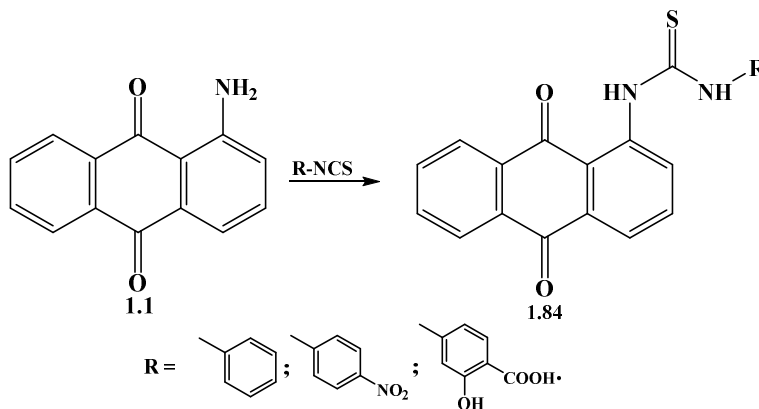


Взаємодія 2-аміно-9,10-антрацендіону **1.2** з хлорацетилхлоридом у піридині/дихлорметані приводить до хлорацетильної похідної **1.78**, котра реагує з меркаптоацетатною кислотою у піридині з одержанням 4-(9,10-антрацендіон-2-іл)-1,4-тіазин-3,5-діону **1.79**. Окрім того, взаємодія **1.78** та диетилмалонату у присутності піперидину дає піролідендіонову похідну, котра у реакції з *n*-толільхлоридом діазонію утворює азосполуку **1.80**. У результаті реакції хлорацетильної похідної **1.78** з тіоціанатом калію у ДМСО отримують тіоціанат **1.81**, котрий при циклізації в етанолі в присутності піридину утворює тіазолідиндіон **1.82**, подальша конденсація якої із бензальдегідом була використана для отримання іліденпохідної **1.83** [47].

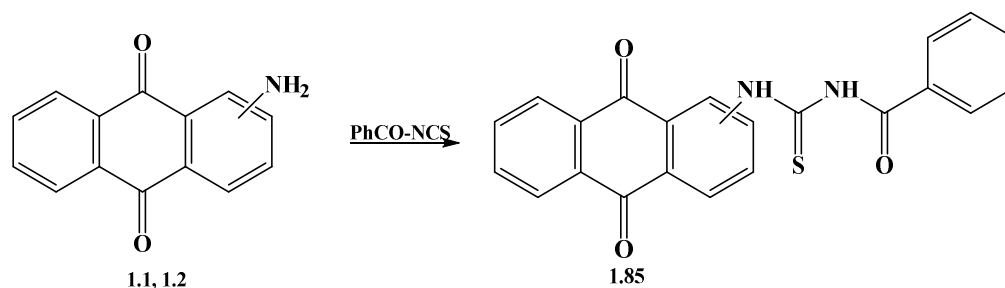


### 1.1.5. Модифікація аміно-9,10-антрацендіонів за допомогою гетерокумульованих сполук

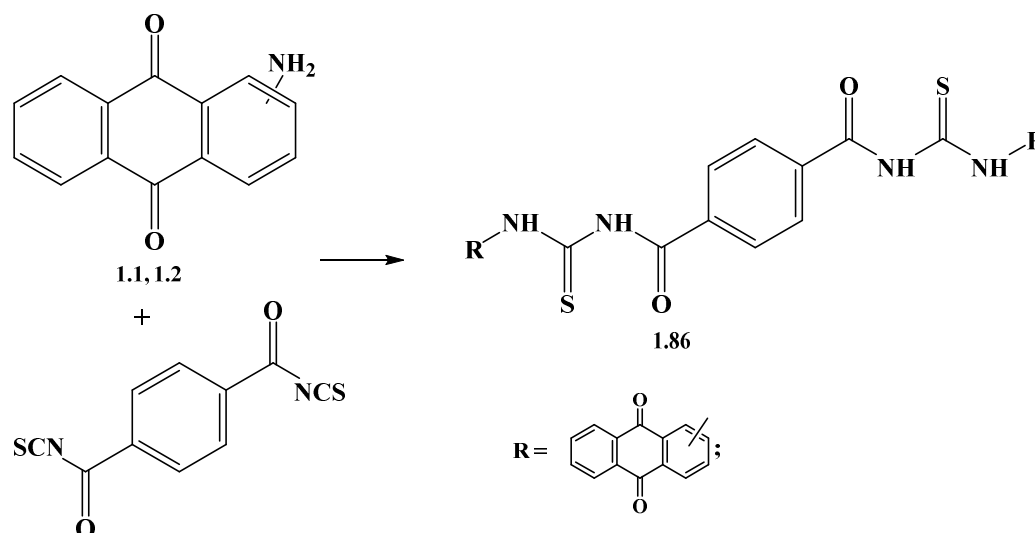
1-(9,10-Антрацендіон-1-іл)-3-фенілтіосечовини **1.84** можуть бути одержані при взаємодії 1-аміно-9,10-антрацендіону **1.1** із арилізотіоціанатами у різних умовах [75-79]:



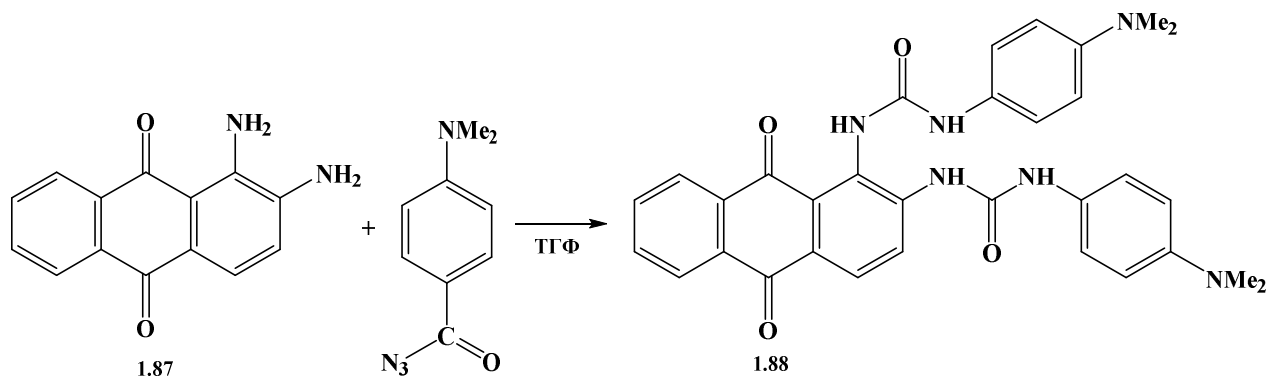
Реакція бензоїлтіоціанату з 1(2)-аміно-9,10-антрацендіонами **1.1**, **1.2** у присутності йонних рідин була використана для синтезу *N*-заміщених-*N'*-бензоїлтіосечовин **1.85**, із 9,10-антрацендіоновим фрагментом [79]:



У подібних умовах проходить взаємодія терефталойлдіізоціанату з 1(2)-аміно-9,10-антрацендіонами **1.1**, **1.2** з одержанням *бис*-тіосечовин **1.86** [79, 80]:



Авторами у роботі [81] запропонована методика одержання уреїдної похідної **1.88** на основі 1,2-діаміно-9,10-антрацендіону **1.87**:





## 1.2. Біологічні властивості похідних аміно-9,10-антрацендіонів

Найбільш важливим напрямком практичного використання похідних 9,10-антрацендіону є їх використання як барвників та пігментів. Для цих цілей призначена основна кількість 9,10-антрацендіонів, які випускаються промисловістю всіх розвинутих країн [11].

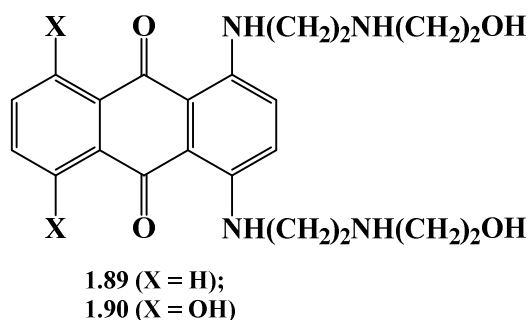
Для 2-аміно-9,10-антрацендіону **1.2** було виявлено широкий діапазон біоактивності: інгібітора глутатіонредуктази в якості потенційного протималарійного препарату [82], інгібітора ксантиноксидази [83], інгібітора продукування сульфиду сульфатредукуючих бактерій [84], у стічних водах [85], нафтових свердловинах, технологічних ємностях, ферментації біомаси [86] та інгібітора 9,10-антрацендіонів на бактеріальній колагеназі [87].

1-Аміно-4-метил-9,10-антрацендіон [88], 1,4-діаміно-9,10-антрацендіон [88, 89], 1,4-біс(алкіл, ариламино)-9,10-антрацендіон [90] та їх четвертинні амонійні солі [88, 91], 1,4,5,8-тетрааміно-9,10-антрацендіон [92] застосовують як барвники для косметичних засобів, в тому числі для фарбування волосся, нігтів і шкіри. Спеціальними дослідженнями доведена нешкідливість використання 1,4-діаміно-9,10-антрацендіону **1.6** для даних цілей [89]. 1,4-Ди-*N*-толуїдино-9,10-антрацендіон був використаний для отримання полімерного неоптичного косметичного виробу для зміни видимого кольору очей, який здатний запобігати гіпоксії і виникненню едеми рогівки ока [93]. Червоні водорозчинні полімерні антрапіридонові барвники виявилися придатними не тільки для забарвлення косметичних препаратів, але і харчових продуктів [94].

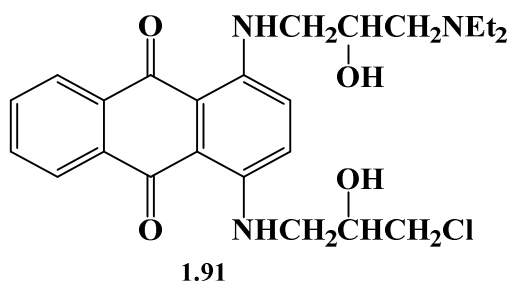
Окрім цього, аміно-9,10-антрацендіони добре відомі і широко використовуються для одержання потенційно ефективних сполук для лікування раку легень, лейкозу, раку мозку, СНІДу, а також є інгібіторами ВІЛ [95, 96].

В останні роки отримані 9,10-антрацендіонові сполуки, які відзначаються аналогічними до антрациклінів протипухлинними

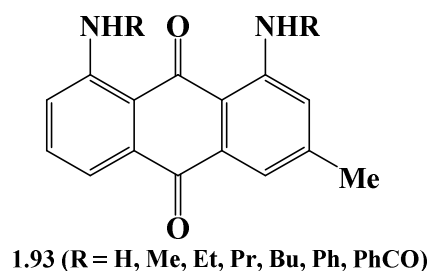
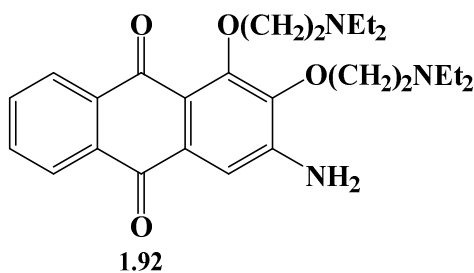
властивостями. Найбільше значення серед них мають аметантрон **1.89** і мітоксантрон **1.90** та їх комплекси з металами [17, 97].



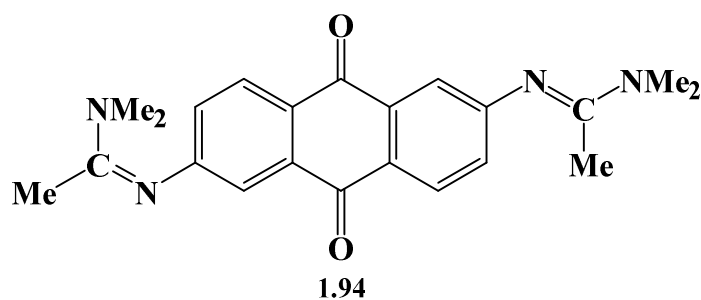
Протипухлинна активність характерна і для 1,5-біс/(N,N-диалкіламіно)-алкіламіно/9,10-антрацендіондіоксидів [98], 1-моно-, 1,4- і 1,5-біс-(2-аміноетиламіно)-9,10-антрацендіони [99], біс(оксиалкіламіно)-9,10-антрацендіонів типу **1.91** [100], комплекси 1,4-біс(алкіламіно)-5,8-діокси-9,10-антрацендіонів з металами [101], похідних антрапіразолу [17] та інших.



Сполуки типу **1.92** здатні стимулювати імунітет щодо злоякісних утворень [102], а сполуки типу **1.93** також виявляють радіосенсибілізуючі властивості – підвищують чутливість ракових клітин до іонізуючого випромінювання [103], що дозволяє використовувати їх в променевої терапії. 1,8-Діокси- та деякі інші антрахінони застосовують в ролі активного агента в препаратах для лікування лейкемії [102].

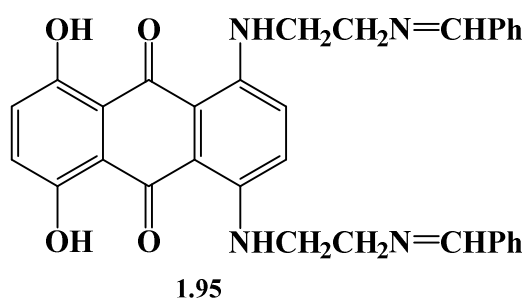


Ентамебна дія знайдена для амідів типу **1.94** [104, 105]:

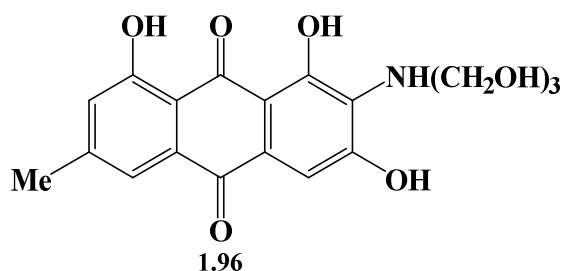


Антивірусна активність таких 9,10-антрацендіонових сполук, як 1,5-біс(диетиламіноетил)- [106], 2,6-біс(диметиламіноацетиламіно)-9,10-антрацендіони [107] або 1,2- і 1,4-дизаміщенні, які містять адамантієві залишки [108], швидше за все, пов'язана з їх здатністю індукувати утворення організмом інтерферону. Деякі з цих сполук запропоновані в ролі протигрипозних засобів.

Мітоксантрон **1.90** також знайшов застосування для лікування складних склерозів і гострих розсіяних енцефаломієлітів [109]. 1,4-Діаміно-5,8-діокси-9,10-антрацендіони, наприклад, **1.95**, відомі як імунодепресанти [110].



Біологічно активні властивості 9,10-антрацендіонів реалізуються не тільки в лікарських препаратах, як засоби захисту картоплі від вірусних захворювань запропоновані нітрогеновмісні аналоги емодину, наприклад **1.96** [111]. Ця сполука відзначається фітостимулюючою дією, збільшуючи на 30% врожай картоплі.



1,4-Біс(3-хлоро-2-оксипропіламіно)-9,10-антрацендіон запропонований [112] як фунгіцид і регулятор росту рослин.

Деякі 1-аміно-4-ариламіно-9,10-антрацендіон-2-сульфокислоти виявились ефективними як адсорбенти і осаджувачі для розділення і очистки протеїнів [113].

Багато похідних 2-аміно-9,10-антрацендіонів проявляють протизапальну [114-117], антиоксидантну [118], протигрибкову [47, 119], антибактеріальну [47, 120] та антиаритмічну дію [121].

Нафто[1,2-d]тіазол-2-іламін (SKA-31) був досліджений як активатор  $KCa_2$  і  $KCa_{3.1}$  калієвих каналів, він потенціює ендотелій гіперполяризаційного фактору та знижує артеріальний тиск [122]. Окрім того, амід етакринової кислоти 2-аміно-9,10-антрацендіону був описаний як антагоніст Wnt/ $\beta$ -катенін сигналізації і виживання клітин CLL [123]. Гліцил-L-проліл-L-метил-(9,10-антрацендіон-2-іл)гідразид використовується для гістохімічного виявлення дипептидилпептидази IV (DPP IV) [124] і трипептидилпептидази (TEC I; EC3.4.14.9) [124].

\* \* \*

Таким чином, проведений аналіз літературних джерел показує, що найбільшу увагу дослідників привертають дослідження в одержанні нових алкільних та неконденсованих гетероциклічних амінопохідних 9,10-антрацендіону з точки зору пошуку нових, зокрема протипухлинних та антимікробних сполук. Проте ще залишаються певні прогалини у синтезі таких сполук на основі аміно-9,10-антрацендіонів, як тіосечовини, азоли та амінокислотні похідні. Подальші розділи дисертаційної роботи будуть присвячені саме синтезу та дослідженням цих нових сполук.

## РОЗДІЛ II

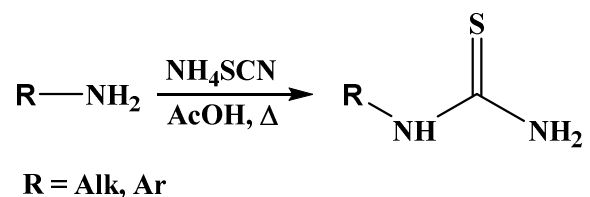
### ДОСЛІДЖЕННЯ СИНТЕЗУ НОВИХ ТІОСЕЧОВИННИХ ТА ГУАНІДИНОВИХ ПОХІДНИХ 9,10-АНТРАЦЕНДІОНУ

Згідно проведеного літературного огляду серед 9,10-антрацендіонів (AD) із тіосечовинним фрагментом описані лише декілька похідних [75-80]. Оскільки тіосечовини є зручними скафолдами для синтезу широкого ряду сполук, одним з перспективних напрямків вибраних досліджень були роботи з одержання нових тіосечовин ряду 9,10-антрацендіону.

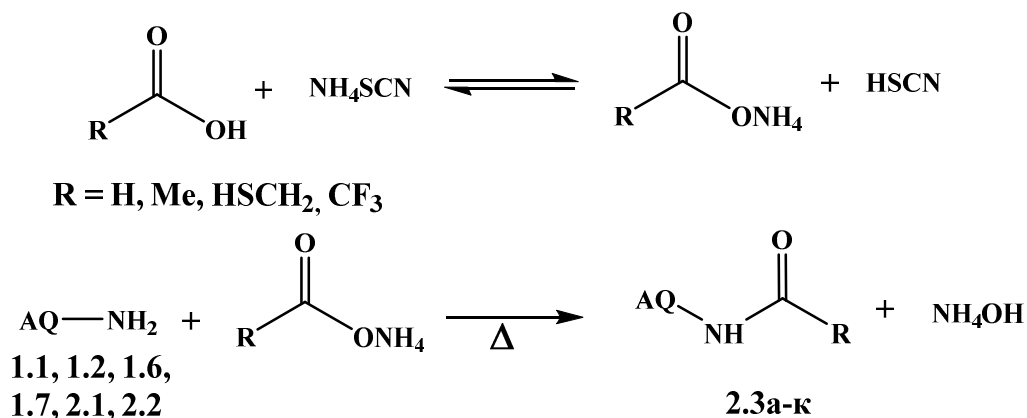
Проте, спроби одержання 9,10-антрацендіонів, котрі б містили монозаміщений тіоуреїдний фрагмент привели до неочікуваних результатів (п. 2.1 та 2.3) та дали підґрунтя для синтезу нових *N*-бензоїл-*N'*-тіосечовин (п. 2.2) і функціоналізованих похідних на їх основі (п. 2.4; розділ 4, п. 4.2)

#### 2.1. *N*-Ацилювання аміно-9,10-антрацендіонів системою сильна карбонова кислота - тіоціанат амонію

Відомо, що система неорганічна (органічна) кислота – тіоціанат амонію зазвичай використовується для генерування *in situ* тіоціанатної кислоти, яка є тіокарбамоїлюючим реагентом для слабких основ [125]:



У випадку аміно-9,10-антрацендіонів вірогідним було очікувати утворення *N*-(9,10-антрацендіоноіл)тіосечовин. Насправді ж реалізується альтернативна реакція ацилювання аміно-9,10-антрацендіонів іншим продуктом взаємодії тіоціанату амонію із сильними органічними кислотами – карбоксилатом амонію (схема 2.1).



Відомо, що для одержання *N*-ациламіно-9,10-антрацендіонів як ацилюючі реагенти використовують ангідриди ацетатної кислоти [36, 38, 39], трифлуороацетатної кислоти [37] та хлорангідрид ацетатної кислоти [40]. Оскільки часто ацилфункціоналізація амінів відбувається в присутності високотоксичних і недешевих каталізаторів [25-28], особливої актуальності набуває пошук екологічно привабливих та технологічно зручних способів ацилювання амінів власне карбоновими кислотами із каталітичними добавками дешевих реагентів [17-19].

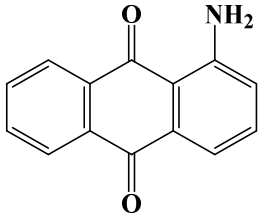
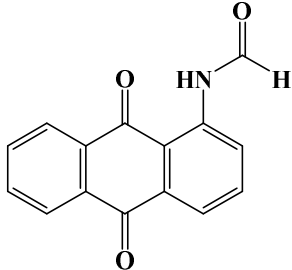
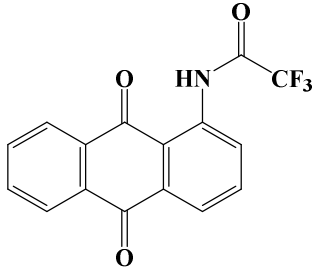
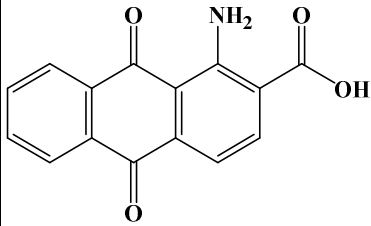
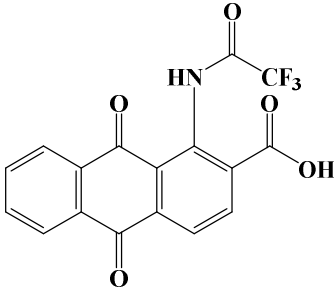
Нами показано, що для такої цілі з успіхом можна використовувати нову ацилюючу систему – сильна карбонова кислота - роданід амонію. На прикладах взаємодії низки 1- та 2-аміно-9,10-антрацендіонів **1.1**, **1.2**, **1.6**, **1.7**, **2.1**, **2.2** (AD-NH<sub>2</sub>) із форміатною, ацетатною, меркаптоацетатною та трифлуороацетатною кислотами в присутності двохкратного (чотирикратного для діамінів **1.6**, **1.7**) надлишку тіоціанату амонію з'ясовано вплив структури аміноsubstrату та карбонової кислоти на перебіг реакції ацилювання і утворення *N*-ациламіно-9,10-антрацендіонів **2.3a-к** (табл. 2.1).

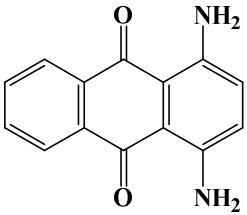
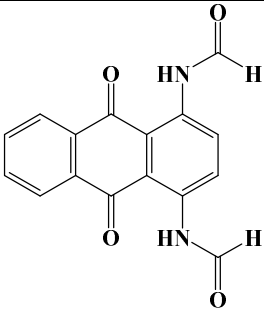
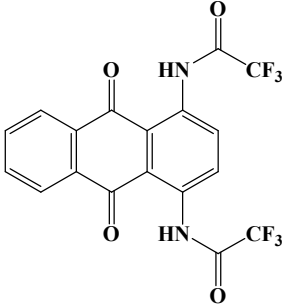
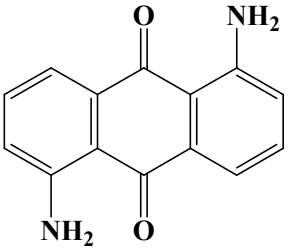
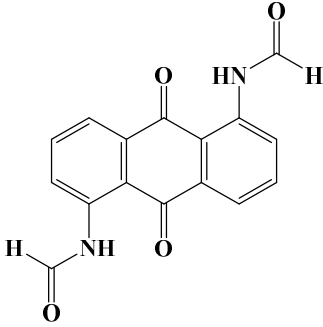
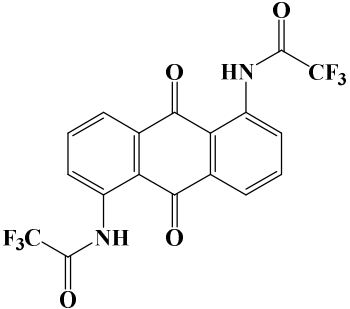
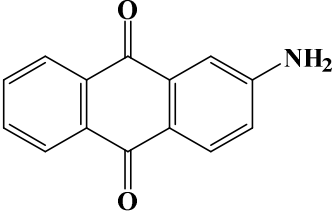
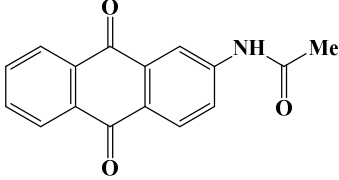
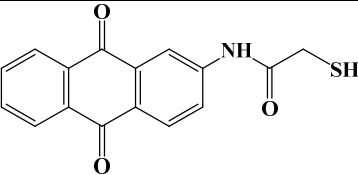
Встановлено, що 1-аміно-9,10-антрацендіон **1.1** та його заміщені аналоги **1.6**, **1.7** схильні до ацилювання лише форміатною та трифлуороацетатною кислотами в присутності тіоціанату амонію. При цьому у випадку діаміно-9,10-антрацендіонів **1.6**, **1.7** реакції піддаються обидві аміногрупи. У свою чергу, 2-аміно-9,10-антрацендіон **1.2** окрім форміатної та

трифлуороацетатної кислот, утворює аміді під дією ацетатної та меркаптоацетатної кислот. Натомість, 1-аміно-9,10-антрацендіон-2-карбонова кислота **2.1** та 2-аміно-3-хлоро-9,10-антрацендіон **2.2** зазнають тільки трифлуороацетилювання, а ізомерний 1-аміно-2-хлоро-9,10-антрацендіон взагалі не ацилюється ні однією із випробуваних кислот.

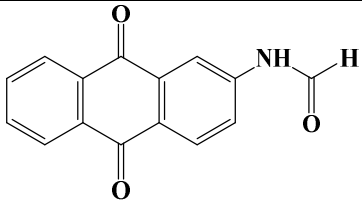
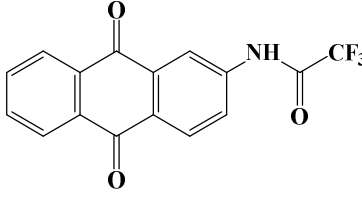
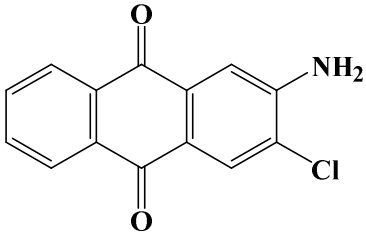
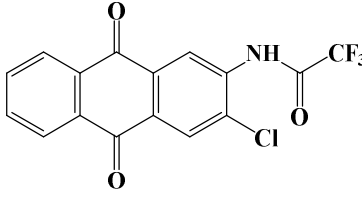
**Таблиця 2.1**

Продукти *N*-ацилювання аміно-9,10-антрацендіонів **2.3а-к** системою  
сильна карбонова кислота - тіоціанат амонію

AD-NH <sub>2</sub>		Кислота	Час реакції, год	AD-NHC(O)R	
1.1		HCOOH	6	<b>2.3а</b>	
		F <sub>3</sub> CCOOH	1	<b>2.3б</b>	
2.1		F <sub>3</sub> CCOOH	1	<b>2.3в</b>	

1.6		HCOOH	6	2.3г	
		F <sub>3</sub> CCOOH	1	2.3д	
1.7		HCOOH	6	2.3e	
		F <sub>3</sub> CCOOH	1	2.3e	
1.2		AcOH	3	2.3ж	
		HSCH <sub>2</sub> COOH	6	2.3з	



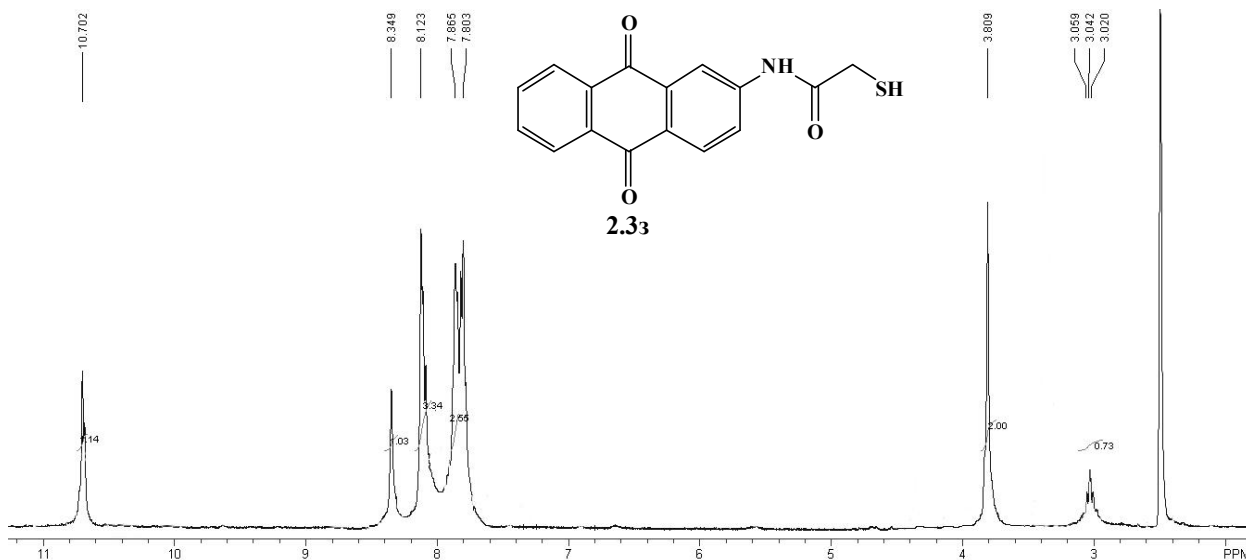
		HCOOH	6	2.3и	
		F <sub>3</sub> CCOOH	1	2.3i	
2.2		F <sub>3</sub> CCOOH	1	2.3к	

Виявлені закономірності добре корелюються як із електронними параметрами аміно-9,10-антрацендіонів, так із кислотністю карбонових кислот. Так, менш основні 1-аміно-9,10-антрацендіони **1.1**, **1.6**, **1.7** перетворюються у відповідні аміді **2.3а-б**, **2.3г-є** тільки в середовищі відносно сильних трифлуороацетатної (рКа = 0.23) та формиатної (рКа = 3.73) кислот. В той же час, більш основний 2-аміно-9,10-антрацендіон **1.2** поряд із вказаними кислотами реагує із дещо слабшими меркаптоацетатною (рКа = 3.83) та ацетатною (рКа = 4.76) кислотами, однаке не ацилюється ні пропановою, ні бутановою кислотами.

З метою підтвердження проходження ацилювання через стадію взаємодії з карбоксилатом амонію (схема 2.1) був проведений зустрічний синтез сполуки **2.3ж**, що полягав у взаємодії 2-аміно-9,10-антрацендіону **1.2** з ацетатом амонію в ацетатній кислоті (метод Б, п. 2.5).

Склад та структура синтезованих амідів **2.3а-к** узгоджуються із даними елементного аналізу, а також результатами вимірів хроматомас-спектрів та <sup>1</sup>H і <sup>19</sup>F ЯМР спектрів.

Наприклад, у спектрі  $^1\text{H}$  ЯМР *N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-іл)-2-меркаптоацетаміду **2.3з** (рис. 2.1) наявні характерні сигнали протонів вторинної аміногрупи при 10.7 м.ч., метиленової групи при 3.81 м.ч. та меркаптогрупи в межах 3.02-3.05 м.ч.



**Рис. 2.1.** Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР *N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-іл)-2-меркаптоацетаміду **2.3з**.

На прикладах взаємодії аміно-9,10-антрацендіонів **1.1**, **1.2**, **1.6**, **1.7**, **2.1**, **2.2** з форміатною, ацетатною, меркаптоацетатною та трифлуороацетатною кислотами в присутності 2-кратного надлишку тіоціанату амонію з'ясовано вплив структури аміносубстрату та карбонової кислоти на перебіг реакції ацилювання і утворення антрахіноліламідів. Встановлено, що 1-аміно-9,10-антрацендіон **1.1** та діаміно-9,10-антрацендіони **1.6**, **1.7** в присутності тіоціанату амонію схильні до ацилювання тільки форміатною та трифлуороацетатною кислотами, натомість 2-аміно-9,10-антрацендіон **1.2**, окрім форміатної та трифлуороацетатної кислот, утворює амід під дією ацетатної та меркаптоацетатної кислот, а у випадку 1-аміно-9,10-антрацендіон-2-карбонової кислоти **2.1** та 2-аміно-3-хлоро-9,10-антрацендіону **2.2** відбувається лише трифлуороацетилювання. Запропонована схема знайденої реакції, яка передбачає *in situ* генерування із

карбонової кислоти та тіоціанату амонію – карбоксилату амонію, який власне і виконує роль ацилюючого реагента.

Таким чином, з урахуванням відносно дешевих і доступних реагентів та високих виходів цільових *N*-ацильованих аміно-9,10-антрацендіонів **2.3а-к**, розроблений метод їх синтезу ацилюванням системою сильна карбонова кислота – тіоціанат амонію, який є препаративно зручним і може бути успішно використаним в лабораторній практиці.

## **2.2. Синтез *N*-бензоїл-*N'*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1(2)-іл)тіосечовин**

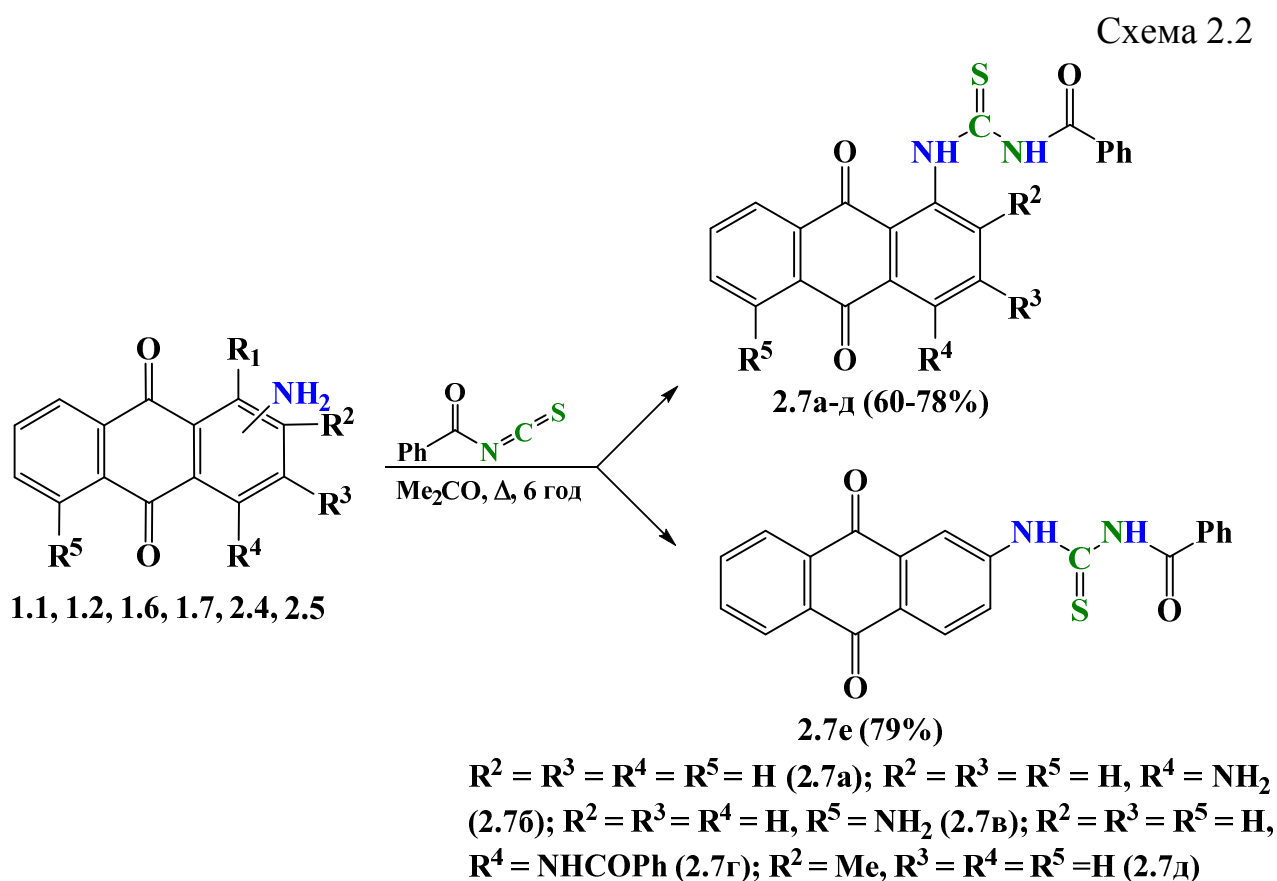
*N*-Ароїл-*N'*-заміщені тіосечовини відносяться до синтетичних блоків із потужною сферою препаративного використання. Зокрема, описано отримання на їх основі імідазолідин-2-тіонів [126, 127], 2-ароїлімініотіазолінів [128-130], 1,2,4-триазолів [131], 1,3-тіазинів [132] та індено[1,2-*d*][1,3]тіазепінів [133]. Серед них на особливу увагу заслуговують 2-імініотіазоліни та 2-амінотіазоли – важливі структурні скафолди, які забезпечують широкий спектр біологічних властивостей [134-137].

Бензоїлтіосечовинні похідні мають широкий спектр біологічних активностей, в тому числі противірусну [138], антибактеріальну [139-141], протигрибкову [142], протитуберкульозну [143, 144], гербіцидну [145], інсектицидну [146], та фармакологічні властивості [147] і можуть виступати в якості хелатоутворюючих агентів [148, 149].

В літературі [3, 75-79] описані різні методи синтезу заміщених тіосечовин, отриманих взаємодією 1(2)-аміно-9,10-антрацендіонів з ароїлізотіоціанатами в різних умовах. Для амінопохідних 9,10-антрацендіону **1.1, 1.2, 1.6, 1.7, 2.1, 2.2, 2.4-2.6** нами були проведені взаємодії з тіоціанатом амонію в оцтовій кислоті, тіоціанатом амонію в присутності соляної кислоти, ароїлізотіоціанатами в піридині згідно відомих методик [75, 125, 150], проте досягнути утворення тіосечовинних похідних не вдалося. Саме тому обгрунтованим та доцільним видається синтез нових *N*-бензоїлтіосечовин із

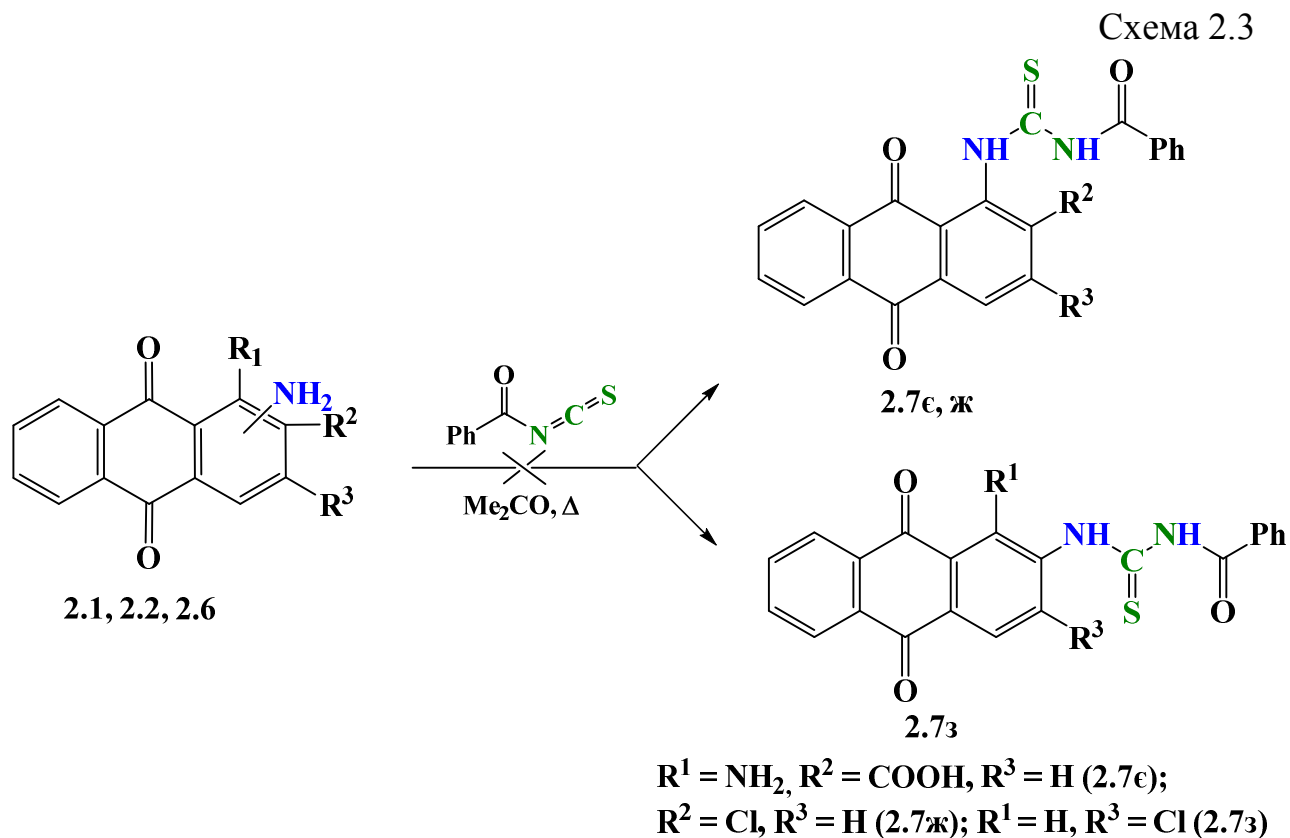
фармакофорним 9,10-діоксоантраценільним фрагментом [2], як попередників для подальшого отримання різноманітних потенційно біоактивних азольних та азинових систем.

Нами була детально вивчена реакція низки аміно-9,10-антрацендіонів **1.1, 1.2, 1.6, 1.7, 2.1, 2.2, 2.4-2.6** із свіжоприготовленим ацетоновим розчином бензоїлізотиоціанату, який отримували взаємодією бензоїлхлориду із тиоціанатом калію. Встановлено, що можливість перебігу цієї реакції залежить від структури досліджуваних аміно-9,10-антрацендіонів. Так, 6 год нагрівання реагентів в киплячому ацетоні виявилось позитивним тільки для сполук **1.1, 1.2, 1.6, 1.7, 2.4, 2.5** які в *орто*-положенні до аміногрупи не містять замісників, або містять метильну групу. В результаті із виходами 60-79 % були отримані *N*-бензоїл-*N'*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-іл)тіосечовини **2.7a-e** (схема 2.2).



Натомість, аміно-9,10-антрацендіони **2.1, 2.6** заміщені в положенні 2 карбоксильною групою, або атомом хлору в аналогічних умовах, а також при

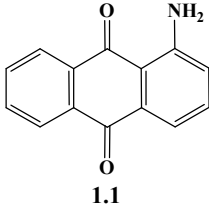
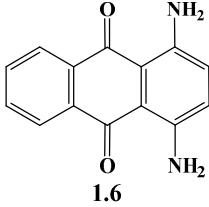
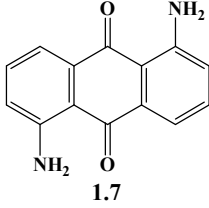
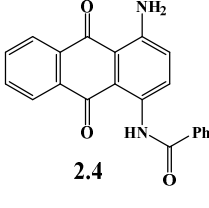
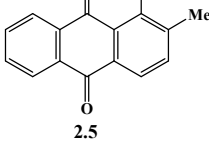
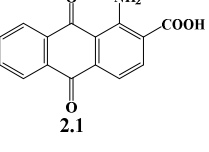
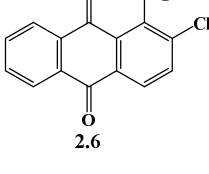
довготривалому (10 год) нагріванні і надлишку бензоїлізотіоціанату не утворювали відповідні тіоуреїдні похідні **2.7є, ж**. Аналогічна картина має місце і в разі 2-аміно-3-хлоро-9,10-антрацендіону **2.2** та *N*-бензоїл-*N'*-(3-хлоро-9,10-антрацендіон-2-іл)тіосечовини **2.7з** (схема 2.3).



З метою з'ясування причини різної реакційної здатності аміногрупи в ряду вибраних 9,10-антрацендіонів **1.1, 1.2, 1.6, 1.7, 2.1, 2.2, 2.4-2.6** були проведені квантово-хімічні розрахунки на рівні теорії DFT гібридним методом B3LYP з базисним набором 6-311++G\*\* програмного пакету *Gaussian 03W* [151]. Результатом цих обчислень стала оптимізована геометрія досліджуваних сполук у вигляді форматів внутрішніх та декартових координат, їх енергетичні параметри, а також власні значення векторів молекулярних орбіталей. Крім того, для даних структур були розраховані значення абсолютної жорсткості  $\eta$  та м'якості  $S$  [152] в рамках теорії МО Пірсона, які дозволяють врахувати вплив природи замісника в *o*-положенні на реакційну здатність аміногрупи (табл. 2.2):

Таблиця 2.2

Дані квантово-хімічних розрахунків та абсолютних жорсткості  $\eta$   
та м'якості  $S$  аміно-9,10-антрацендіонів **1.1, 1.2, 1.6, 1.7, 2.1, 2.2, 2.4-2.6**

Сполука	Енергія ВЗМО, а.о.	Енергія НВМО, а.о.	Заряд на атомі азоту, еВ	Густина на атомі азоту	Жорсткість $\eta$ , еВ	М'якість $S$ , еВ <sup>-1</sup>
 1.1	-0.30075	0.02342	-0.998	1.380847	3.086	0.162
 1.6	-0.26513	0.02834	-0.996	1.389392	3.413	0.147
 1.7	-0.29306	0.02697	-0.998	1.380728	3.125	0.160
 2.4	-0.26497	0.02975	-0.995	1.389291	3.387	0.158
 2.5	-0.29625	0.02587	-1.010	1.384657	3.106	0.161
 2.1	-0.31062	0.00611	-1.012	1.362399	3.655	0.148
 2.6	-0.31338	0.01220	-1.003	1.372947	3.467	0.142

	-0.31974	0.01862	-1.000	1.375253	3.959	0.139
	-0.22077	0.02623	-0.407	1.376215	4.065	0.123

\* для  $PhNH_2$   $\eta=4.537eV$ ,  $S=0,110 eB^{-1}$   
 для  $n-MeC_6H_4NH_2$   $\eta=4.431eV$ ,  $S=0,113 eB^{-1}$

Початковою стадією взаємодії аміно-9,10-антрацендіонів **1.1**, **1.2**, **1.6**, **1.7**, **2.4**, **2.5** є атака атомом азоту аміногрупи атома вуглецю (заряд 0.134e, ВЗМО = -0.36648 а.о., НВМО = 0.03431а.о.) бензоїлізотіоціанату, проте для сполук **2.1**, **2.2**, **2.6** виникає проблема у визначенні відносної реакційної здатності специфічного нуклеофіла по відношенню до  $sp^2$ -гібридизованого атома вуглецю. Група  $-NH_2$  в 9,10-антрацендіонах проявляє негативний  $-I$  ефект і значний  $+M$  ефект, в той час як наявність в їх молекулах р- $\pi$ -спряження з хіноїдним кільцем пояснює виявлення нею електронодонорних властивостей. За розрахованими даними значень ефективних зарядів на атомах азоту (табл. 2.2) дана реакція нуклеофільного приєднання повинна бути характерна для всього розглянутого ряду антрахінонів **1.1**, **1.2**, **1.6**, **1.7**, **2.1**, **2.2**, **2.4-2.6** (зарядно-контрольована реакція). Крім того, згідно розрахованих даних жорсткості  $\eta$  та м'якості  $S$  в рамках теорії МО Пірсона (табл. 2.2) аміно-9,10-антрацендіони – жорсткі основи, а бензоїлізотіоціанат ( $S=2.500$ ,  $\eta=0.200$ ) – жорстка кислота. Порівнюючи значення енергій вищих зайнятих молекулярних орбіталей (ВЗМО) та нижчих вільних молекулярних орбіталей (НВМО) молекул аміно-9,10-антрацендіонів **1.1**, **1.2**, **1.6**, **1.7**, **2.1**, **2.2**, **2.4-2.6** можна побачити, що для сполук **1.1**, **1.2**, **1.6**, **1.7**, **2.4**, **2.5** значення НВМО знаходяться в межах від 0,02342 до 0,02975 а.о., а для сполук **2.1**, **2.2**, **2.6** вони лежать у межах від 0.00611 до 0.01862 а.о (табл. 2.2). При цьому величина енергетичної щільності, яка відділяє ВЗМО нуклеофіла (аміно-9,10-антрацендіону) та НВМО електрофіла (ізоціанату) від інших зайнятих і

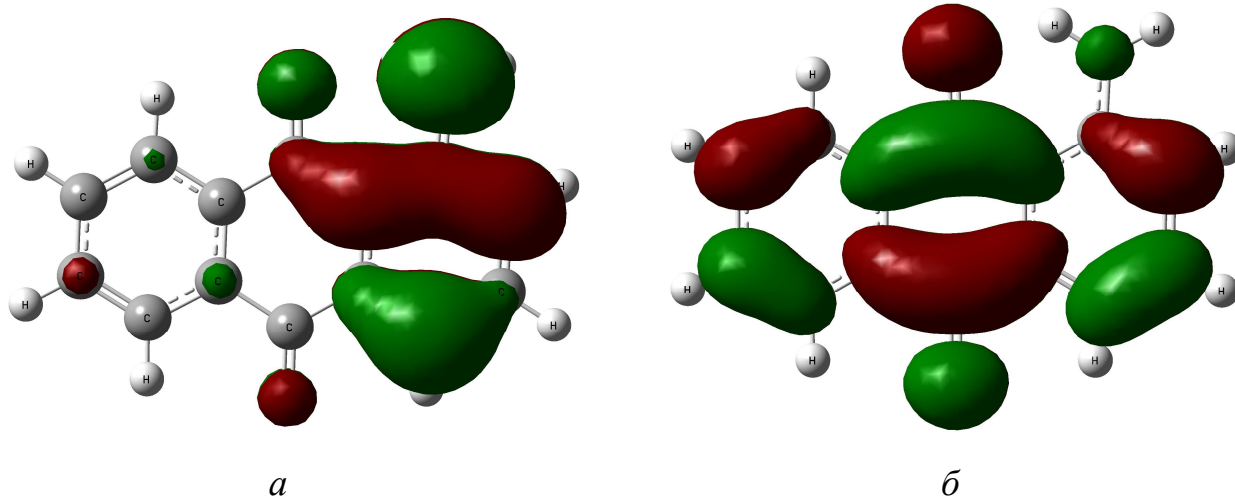
вакантних МО значно менше 1 eV, що характерно для зарядно-контрольованої реакції. З даних табл. 2.2 можна побачити, що густина на атомі азоту слабо залежить від впливу замісника в *o*-положенні до аміногрупи, що свідчить на користь реакцій, які контролюються розподілом зарядів на атомах. Крім того, на розподіл зарядів на атомах впливають сольватаційні ефекти. Ацетон поліпшує утворення активованого комплексу між нуклефілами **1.1, 1.2, 1.6, 1.7, 2.4, 2.5** та субстратом у перехідному стані.

Враховуючи вищесказане, можна зробити висновок, що дана реакція є зарядово-контрольованою. Крім того, різке зниження нуклеофільності аміногрупи в 9,10-антрацендіонах **2.1, 2.2, 2.6** та відсутність їх взаємодії з бензоїлізотіоціанатом можна пояснити впливом карбоксильної групи з *-I* і *-M* ефектами та атому хлору (*-I*, *+M* ефекти) в *o*-положенні до NH<sub>2</sub>-групи, а також впливом хіноїдного спряження у молекулах аміно-9,10-антрацендіонів та стеричних факторів, в результаті чого зменшується основність сполук **2.1, 2.2, 2.6** у порівнянні зі сполуками **1.1, 1.2, 1.6, 1.7, 2.4, 2.5**. Таке різке зниження реакційної здатної аміногрупи в 9,10-антрацендіонах **2.1, 2.6** можна обґрунтувати наступним: у цих сполуках, як і у сполуках **1.1, 1.2, 1.6, 1.7, 2.4, 2.5**, присутні водневі зв'язки між атомами водню NH<sub>2</sub>-групи та атомом кисню карбонільної групи; при взаємодії сполук **2.1, 2.6**, котрі містять замісники -Cl та -COOH в *o*-положенні в ацетоні відбувається збільшення кількості енольної форми розчинника (в звичайних умовах вміст енольної форми  $1,5 \cdot 10^{-4}$  [153]). В результаті відбувається сольватація нуклеофільного центра з молекулами розчинника, внаслідок чого енергія нуклеофіла зменшується і навколо нього формується оболонка з молекул ацетону, яка блокує взаємодію нуклеофіла з електрофілом [154].

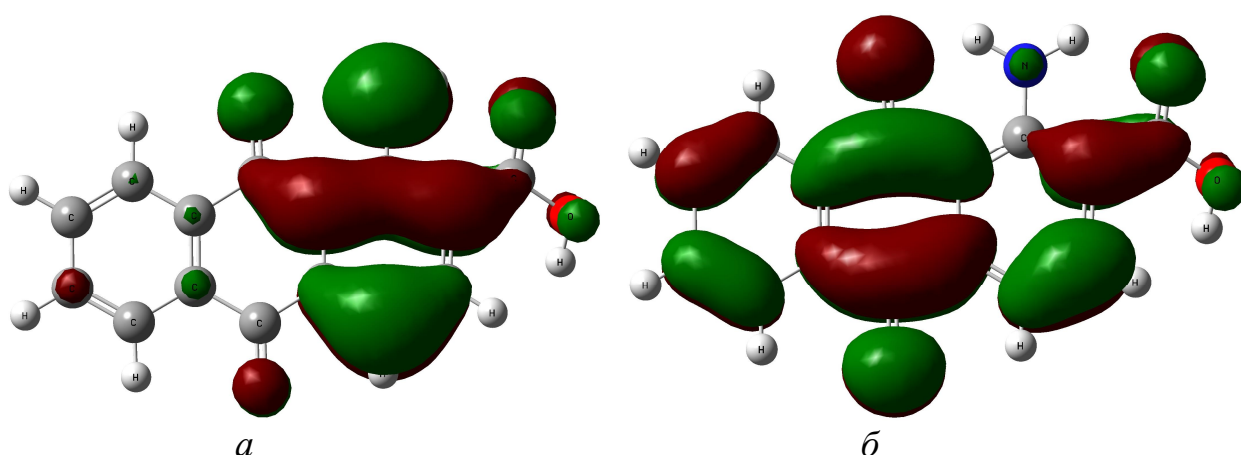
ВЗМО 1-аміно-9,10-антрацендіону **1.1** локалізована головним чином вздовж зв'язків C-C бензенового та хіноїдного кілець, а також на 2p-орбіталі аміногрупи, спряженої з хіноїдним фрагментом (рис. 2.2, *a*). Група -COOH не бере участі у формуванні ВЗМО 1-аміно-9,10-антрацендіон-2-карбонова



кислота **2.1** (рис. 2.3, *a*). Вигляд НВМО для наведених молекул дещо відрізняється (рис. 2.2, *б* та рис. 2.3, *б*).



**Рис. 2.2.** Вигляд граничних орбіталей 1-аміно-9,10-антрацендіону **1.1** в 3D: ВЗМО (*a*) та НВМО (*б*)

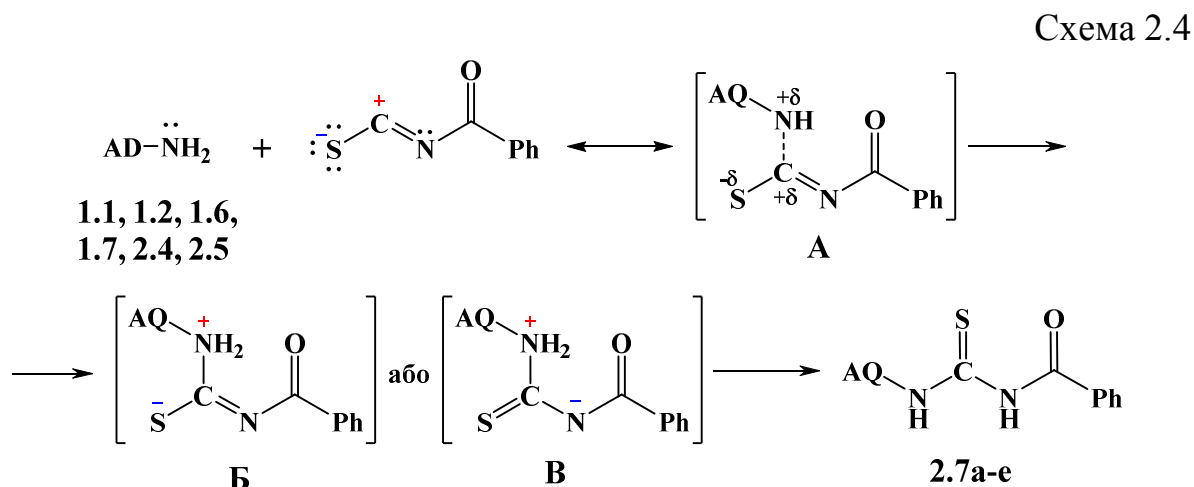


**Рис. 2.3.** Вигляд граничних орбіталей 1-аміно-9,10-антрацендіон-2-карбонової кислоти **2.1** в 3D: ВЗМО (*a*) та НВМО (*б*)

Отже, враховуючи сказане вище, можна зробити висновок про повну кореляцію еспериментально одержаних даних реакційної здатності аміно-9,10-антрацендіонів **1.1**, **1.2**, **1.6**, **1.7**, **2.4**, **2.5** і результатів квантово-хімічних розрахунків.

Механізм взаємодії аміноантрацендіонів з ізотіоціанатом може бути представлений наступним чином: спочатку відбувається атака нуклеофільної аміногрупи на атом вуглецю бензоїлізотіоціанату з утворенням комплексу **A**, який у ході реакції може формувати два типи проміжних цвіттер-іонів **B**

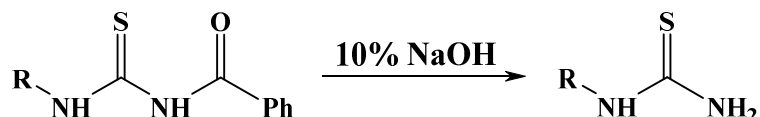
[155] та **B** [156], після чого проходить наступна стадія переносу протона, у результаті якої відбувається утворення заміщених тіосечовин **2.7a-e** (Схема 2.4).



Таким чином, за допомогою квантово-хімічних розрахунків підтверджено нуклеофільне приєднання аміноантрацендіонів **2.7a-e** до бензоїлізотіоціанату (зарядовий контроль) та обґрунтовано істотний вплив *орто*-замісників (Cl та -COOH) до аміногрупи на проходження цієї реакції. Розраховані значення абсолютних жорсткості  $\eta$  та м'якості  $S$  для розглянутого ряду сполук і підтверджено, що аміно-9,10-антрацендіони є менш жорсткими нуклеофілами та основами у порівнянні з ароматичними амінами.

### 2.3. Дослідження гідролізу *N*-бензоїл-*N'*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1(2)-іл)тіосечовин

Відомо, що одним із методів одержання *N*-монозаміщених тіосечовин з високими виходами є лужний гідроліз відповідних *N*-бензоїлтіосечовин [157-161]:



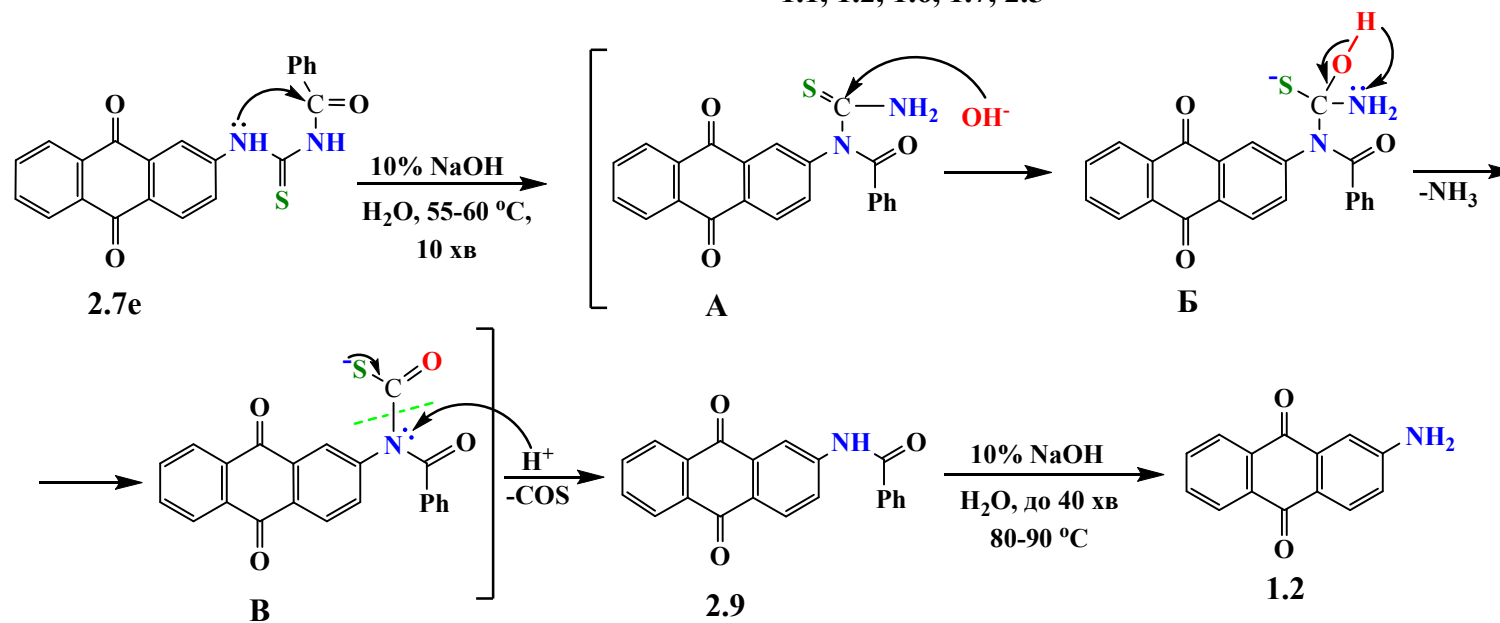
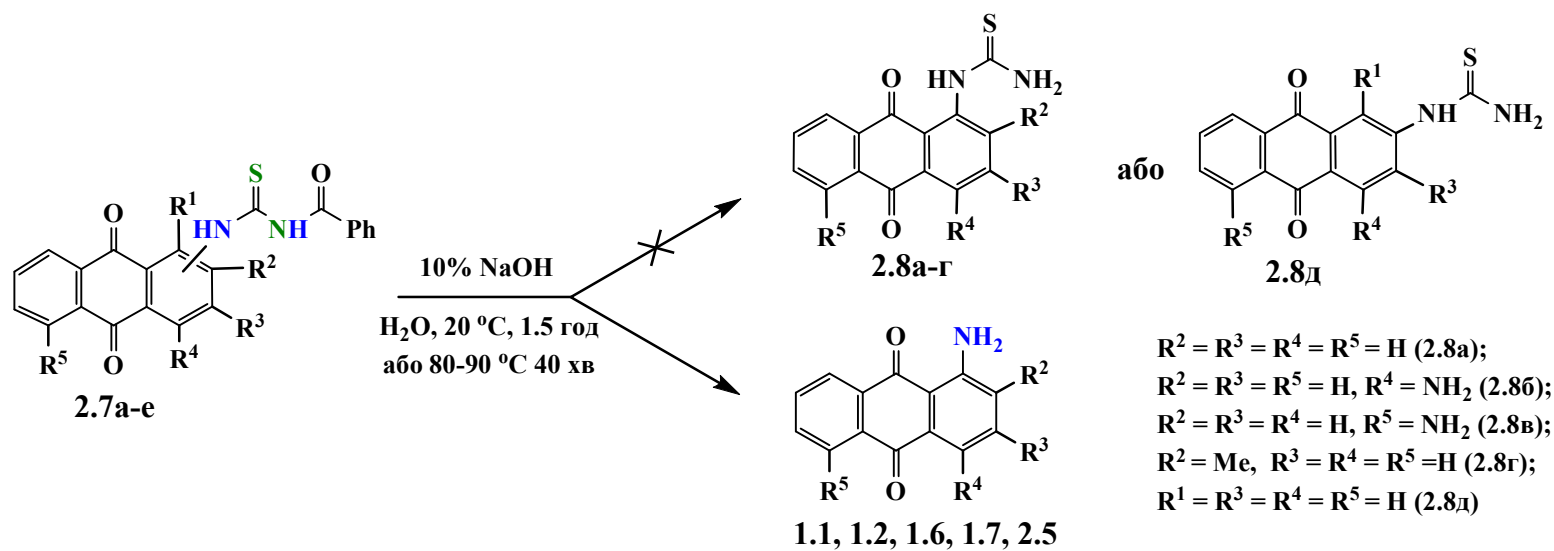
Оскільки тіосечовини є зручними скафолдами у синтезі великої кількості похідних, в тому числі і гетероциклічних систем з практично корисними властивостями [162-167], та приймаючи до уваги відсутність

будь-яких літературних даних по синтезу *N*-монозаміщених тіосечовин 9,10-антрацендіону, нами був проведений лужний гідроліз *N*-бензоїл-*N'*-тіосечовин 9,10-антрацендіону **2.7а-е**, описаних у п. 2.2.

Лужний гідроліз 10%-ним водним розчином гідроксиду натрію *N*-бензоїлтіосечовини **2.7а** при нагріванні до 80-90 °С протягом 40 хв. або при кімнатній температурі протягом 1.5 год. приводить до кількісного утворення 1-аміно-9,10-антрацендіону **1.1**, в той час як утворення тіосечовини **2.8а** не відбувається (схема 2.5). Аналогічна поведінка спостерігається і при гідролізі інших *N*-бензоїлтіосечовин **2.7б-е**. Спектральні дані, точки плавлення продуктів гідролізу – аміно-9,10-антрацендіонів **1.1, 1.2, 1.6, 1.7, 2.5** – співпадають з літературними даними [168].

В умовах реакції лужного гідролізу сполуки **2.7е** при нагріванні до 55-60 °С через 10 хв. після початку реакції (контроль ТШХ) вдалося зафіксувати та виділити проміжний продукт – бензамід **2.9**. В спектрі <sup>1</sup>Н ЯМР сполуки **2.9** присутній характерний сигнал протона амідної групи при 10.35 м.ч (рис. 2.4), що відповідає спектроскопічним даним, описаним у літературі [169].

Утворення бензаміду **2.9** замість цільової *N*-монозаміщеної тіосечовини **2.8д** може бути пояснене неселективним гідролізом, при котрому гідроксид-іон вільно атакує карбонільну та тіокарбонільну групи. Згідно із запропонованим авторами роботи [170] механізмом утворення бензаміду, відбувається завдяки внутрішньомолекулярній С-С міграції (схема 2.5). Початковою стадією лужного гідролізу *N*-бензоїлтіосечовини **2.7е** є атака атома нітрогену бензоїлтіосечовини на карбонільний вуглець бензоїльного фрагменту, результатом чого є утворення інтермедіату **А**. Наступна атака гідроксид-іоном тіокарбонільного вуглецю приводить до елімінування молекули аміаку (інтермедіат **Б**) та подальшого відщеплення сіркооксидувуглецю (інтермедіат **В**) з утворенням бензаміду **2.9**. Результатом подальшого лужного гідролізу бензаміду **2.9** протягом 40 хв. при 80-90 °С є утворення 2-аміно-9,10-антрацендіону **1.2** та бензойної кислоти, яку виділяли з реакційної суміші у вигляді бензоату амонію підлужненням водним розчином гідроксиду амонію.



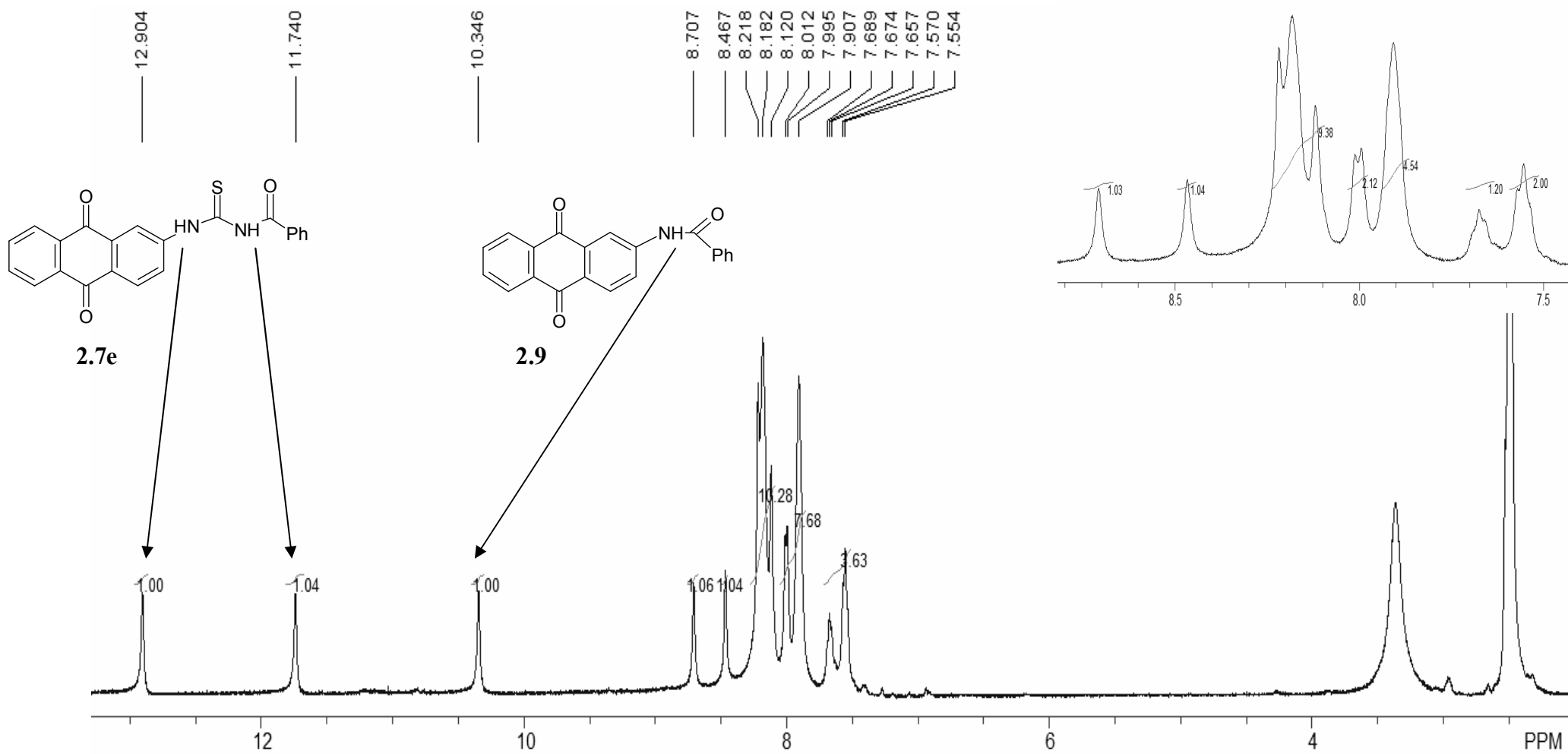


Рис. 2.4  $^1\text{H}$  ЯМР спектр реакційної суміші через 10 хв після початку лужного гідролізу *N*-бензоїлтіосечовини **2.7e**

В результаті дослідження реакції лужного гідролізу бензоїл-*N*'-тіосечовин 9,10-антрацендіону **2.7а-е** було встановлено, що кінцевими продуктами реакції є аміно-9,10-антрацендіони **1.1, 1.2, 1.6, 1.7, 2.5**. Утворення проміжних бензамідів при гідролізі *N*-бензоїлтіосечовин **2.7а-д** зафіксувати та виділити не вдалося, що можна пояснити істотним впливом хіноїдного спряження на аміногрупу у 1-му, 4-му та 5-му положеннях 9,10-антрацендіонового кільця на швидкість розриву зв'язку між атомом нітрогену біля хіноїдного спряження та атомом карбону тіокарбонільного фрагмента.

#### **2.4. Гуанідинові похідні *N*-[(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)карбамотіол]бензаміду**

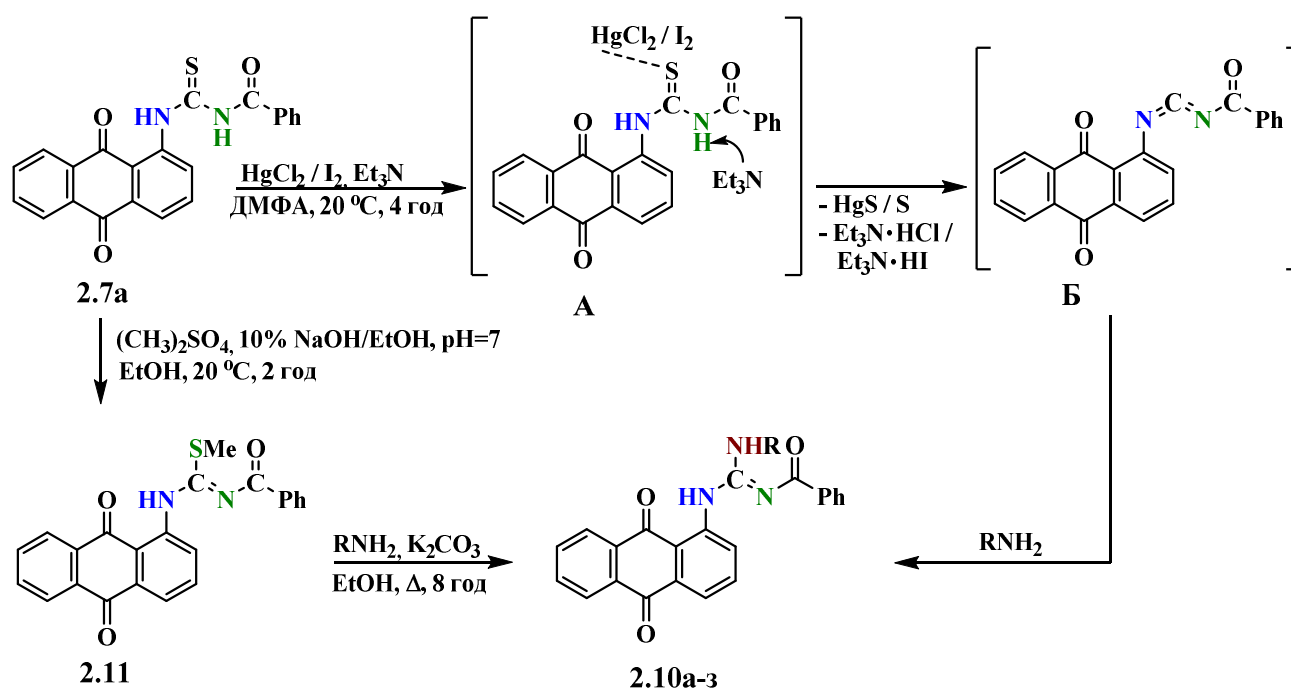
Гуанідинові похідні є структурними елементами багатьох біологічно активних сполук, серед яких виявлені речовини з протипухлинною, антидіабетичною, метаболічною дією [171-174]. Виділення гуанідинових метаболітів допомагає у визначенні перебігу та прогнозі ракових і кардіоваскулярних захворювань, діабету [175], проявів антимікробної активності [175], інгібування тромбіну [176], транспортуванні протиракових [177] та протигрипозних [178] агентів. Відоме також використання гуанідинів в якості лужних каталізаторів [179, 180]. Серед цукрозамінників наявні речовини із гуанідиновим фрагментом [181-185]. З іншої сторони, серед похідних 9,10-антрацендіону, амінокислот та їх похідних знайдено ряди сполук з практично корисними властивостями.

Враховуючи практичну цінність гуанідинових похідних, 9,10-антрацендіонових сполук та амінокислот, цікавим з точки зору пошуку біологічно активних сполук видається синтез і дослідження нових гуанідинів на основі *N*-[(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)карбамотіол]бензаміду **2.7а**.

Одержання гуанідинів **2.10а-з** проводилось взаємодією *N*-[(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)карбамотіол]бензаміду **2.7а** (п. 2.2), з рядом амінокислот (гліцином,  $\alpha$ -аланіном,  $\beta$ -аланіном, валіном, лейцином, метіоніном,

фенілаланіном, глутаміною та  $\gamma$ -аміномасляною кислотами) у присутності десульфуруючого реагента (схема 2.6). Найчастіше для утворення карбодіїмідів з тіосечовин як десульфуруючий реагент використовують гідраргіуму (II) хлорид [175, 186]. Проте в останні роки як каталізатор в багатьох перетвореннях застосовують молекулярний йод завдяки своїй дешевизні, нетоксичності, доступності та легкості виділення із реакційних систем [187]. Тому, з метою розробки препаративного методу синтезу нових гуанідинових похідних **2.10** нами були проведені перетворення тіосечовини **2.7a** у присутності двох вищезгаданих дефульфураторів.

Схема 2.6



R = CH<sub>2</sub>COOH (**2.10a**); CH(Me)COOH (**2.10б**); (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>COOH (**2.10в**);  
 CH(CH<sub>2</sub>(Me)<sub>2</sub>)COOH (**2.10г**); CH(CH<sub>2</sub>(Ph))COOH (**2.10д**); CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SMe)COOH (**2.10е**);  
 CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(Me)<sub>2</sub>)COOH (**2.10є**); CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH)COOH (**2.10ж**); (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>COOH (**2.10з**)

Першою стадією взаємодії *N*-[(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)карбамотіоіл]бензаміду **2.7a** з десульфуруючим реагентом в ДМФА при кімнатній температурі є активація атома сульфуру бензоїлтіосечовини з утворенням проміжного комплексу **A**. На наступній стадії відбувається утворення проміжного карбодіїмиду **B** та виділення з реакційної суміші ртуті (II) сульфідіду або молекулярного сульфуру, з подальшою нуклеофільною

атакою аміногрупи амінокислоти на електрофільний атом вуглецю карбодііміду **B** і утворення нових гуанідинів 9,10-антрацендіону **2.10а-з**.

Оскільки виходи цільових гуанідинів **2.10а-з** становили 45-56% (метод *A*, п. 2.5) та 43-54% (метод *B*, п. 2.5), нами був проведений зустрічний синтез (метод *B*, п. 2.5), який полягав у взаємодії метил *N'*-бензоїл-*N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)карбамімідотіату **2.11** з низкою вищезгаданих амінокислот при нагріванні в етанолі (схема 2.6) в присутності калію бікарбонату за методикою [188]. Проте даний метод не привів до збільшення виходів продуктів **2.10а-з** (18-23%) внаслідок двостадійності процесу.

При використанні гідраргіуму (II) хлориду або молекулярного йоду було встановлено, що вплив цих двох десульфуруючих реагентів у нашому випадку при синтезі гуанідинів **2.10** є рівноцінним.

У спектрах  $^1\text{H}$  ЯМР гуанідинових похідних **2.10а-з** присутні синглетні сигнали протонів карбоксильної групи амінокислотного фрагмента у межах 12.31-13.10 м.ч., а також вторинної аміногрупи у положенні 1 антрацендіонового кільця при 8.91-8.93 м.ч. Сигнали протонів аміногрупи амінокислотного залишку накладаються з мультиплетними сигналами протонів антрацендіонового та бензоїльного фрагментів. В ІЧ спектрах синтезованих 1,2,3-заміщених гуанідинів наявні характеристичні смуги поглинання  $\text{C}=\text{O}$  групи фрагментів  $\text{COOH}$  та  $\text{CON}$  в межах  $1718\text{-}1725\text{ см}^{-1}$  та  $1639\text{-}1652\text{ см}^{-1}$  відповідно. Коливання двох  $\text{C}=\text{O}$  груп хіноїдного фрагмента лежать в межах  $1623\text{-}1685\text{ см}^{-1}$ . У ділянці  $3337\text{-}3375\text{ см}^{-1}$  є смуга поглинання  $\text{NH}$  групи 9,10-антрацендіонового фрагмента та при  $3422\text{-}3430\text{ см}^{-1}$  смуга поглинання вторинної аміногрупи амінокислотного залишку.

### Висновки до розділу

1. Встановлено, що система сильна карбонова кислота – тіоціанат амонію, яка використовується для одержання *N*-монозаміщених тіосечовин, дозволяє одержати *N*-ацильовані аміно-9,10-антрацендіони з урахуванням відносно дешевих і доступних реагентів. Запропонована схема реакції *N*-



ацилювання аміно-9,10-антрацендіони, яка передбачає *in situ* генерування із карбонової кислоти та тіоціанату амонію – карбоксилату амонію, який власне і виконує роль ацилюючого реагента.

2. Одержано ряд нових *N*-бензоїл-*N'*-(9,10-діоксо-9,10-дигідро-антраценіл)тіосечовин та з'ясовано, що їх утворення залежить від структури досліджуваних аміно-9,10-антрацендіонів та обґрунтовано даними квантово-хімічних розрахунків.

3. Дослідження реакції лужного гідролізу *N*-бензоїл-*N'*-тіосечовин 9,10-антрацендіону з метою одержання *N*-монотіосечовинних похідних показало, що результатом реакції є виключно аміно-9,10-антрацендіони.

4. Запропоновано зручний підхід до синтезу нових 1,2,3-заміщених гуанідинових похідних 9,10-антрацендіону з  $\alpha$ -,  $\beta$ - та  $\gamma$ -амінокислотними фрагментами в присутності десульфуратора і триетиламіну, та визначено рівноцінність використання хлориду гідрагіуму (II) та молекулярного йоду в ролі десульфуюючих реагентів.

## 2.5. Експериментальна частина

Сpektри  $^1\text{H}$  ЯМР синтезованих сполук отримані на спектрометрі Varian Mercury-400 (399.9601 МГц), у розчинах ДМСО- $d_6$ , внутрішній стандарт ТМС. Сpektри  $^{19}\text{F}$  ЯМР зареєстровані на спектрометрі Varian VXR-300 (188.143 МГц), внутрішній стандарт  $\text{CFCl}_3$ . Хроматомас-спектри одержані на приладі Aligent 1100/DAD/HSD/VLG 119562. ІЧ-спектри записані на спектрофотометрі Specord M-80 в таблетках з КВг. Індивідуальність отриманих сполук контролювалась методом ТШХ на пластинках Silufol UV-254 у системі розчинників бензен : ацетонітрил, 6:1.

### *Загальна методика одержання ацилпохідних аміно-9,10-антрацендіонів 2.3а-к*

До 30 мл відповідної карбонової кислоти додавали 0.001 ммоль аміно-9,10-антрацендіону **1.1**, **1.2**, **1.6**, **1.7**, **2.1**, **2.2** та 0.152 г (0.002 моль у випадку сполук **1.1**, **1.2**, **2.1**, **2.2**) або 0.304 г (0.004 моль у випадку сполук **1.6**, **1.7**)

тіоціанату амонію і нагрівали при кип'ятінні впродовж 1-6 год. Реакційну суміш охолоджували, розбавляли 4-кратним надлишком води, утворений осад відфільтровували, промивали водою та сушили.

***N*-(9,10-Діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)формамід 2.3а.** Вихід 91%.  $T_{\text{топл.}} = 210-212$  °C. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч.: 7.87-7.91 м (3H,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ ); 8.08-8.17 м (3H,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ ); 8.64 м (1H,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ ); 8.96 уш.с (1H, CHO); 11.89 уш.с (1H, NH). Хроматомас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн.}}$ , %): 252 [M+1] (100%). Знайдено, %: C 71.59; H 3.69; N 5.47.  $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{NO}_3$ . Вирахувано, %: C 71.71; H 3.61; N 5.58.

***N*-(9,10-Діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)-2,2,2-трифлуороацетамід 2.3б.** Вихід 95%.  $T_{\text{топл.}} = 182-183$  °C. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч.: 7.95-8.24 м (6H,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ ); 8.74 д (1H,  $J = 7.7$  Гц,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ ); 13.17 с (1H, NH). Спектр  $^{19}\text{F}$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч.: -75.55 ( $\text{CF}_3$ ). Хроматомас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн.}}$ , %): 319 [M+1] (100%). Знайдено, %: C 60.31; H 2.43; F 17.91; N 4.31.  $\text{C}_{16}\text{H}_8\text{F}_3\text{NO}_3$ . Вирахувано, %: C 60.20; H 2.53; F 17.85; N 4.39.

**9,10-Діоксо-1-(2,2,2-трифлуороацетамідо)-9,10-дигідроантрацен-2-карбонова кислота 2.3в.** Вихід 92%.  $T_{\text{топл.}} = 287-289$  °C. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч.: 7.77-7.87 м (2H,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ ); 8.04-8.12 м (4H,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ ); 11.85 с (1H, NH); 13.03 с (1H, OH). Спектр  $^{19}\text{F}$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч.: -75.40 ( $\text{CF}_3$ ). Хроматомас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн.}}$ , %): 364 [M+1] (99%). Знайдено, %: C 56.17; H 2.17; F 15.55; N 3.92.  $\text{C}_{17}\text{H}_8\text{F}_3\text{NO}_5$ . Вирахувано, %: C 56.21; H 2.22; F 15.69; N 3.86.

***N,N'*-(9,10-Діоксо-9,10-дигідроантрацен-1,4-диіл)диформамід 2.3г.** Вихід 84%.  $T_{\text{топл.}} = 290-292$  °C. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч.: 7.86-8.12 м (5H,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ ); 8.57 м (1H,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ ); 8.87 уш.с (2H, CHO); 12.01 уш.с (2H, NH). Хроматомас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн.}}$ , %): 295 [M+1] (98%). Знайдено, %: C 65.40; H 3.36; N 9.57.  $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4$ . Вирахувано, %: 65.32; H 3.45; N 9.51

***N,N'*-(9,10-Діоксо-9,10-дигідроантрацен-1,4-диіл)біс(2,2,2- трифлуороацетамід) 2.3д.** Вихід 81%.  $T_{\text{топл.}} = 260-261$  °C. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч.: 7.87 м (2H,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ ); 8.01 м (2H,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ ); 8.62 м (2H,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ ); 13.10 уш.с (2H, NH). Спектр  $^{19}\text{F}$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч.: -75.42 ( $2\text{CF}_3$ ). Хроматомас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн.}}$ , %): 431 [M+1] (95%).

Знайдено, %: С 50.35; Н 1.81; F 26.58; N 6.58.  $C_{18}H_8F_6N_2O_4$ . Вирахувано, %: С 50.25; Н 1.87; F 26.49; N 6.51.

***N,N'*-(9,10-Діоксо-9,10-дигідроантрацен-1,5-диіл)диформамід 2.3е.**

Вихід 85%.  $T_{\text{топл.}} > 330$  °С. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч.: 7.86-7.95 м (4Н,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ ); 8.67 м (2Н,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ ); 8.91 уш.с (2Н,  $\text{CHO}$ ); 11.84 уш.с (2Н,  $\text{NH}$ ). Хроматомас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн.}}$ , %): 295 [M+1] (99.2%). Знайдено, %: С 65.41; Н 3.32; N 9.60.  $C_{16}H_{10}N_2O_4$ . Вирахувано, %: С 65.32; Н 3.45; N 9.51

***N,N'*-(9,10-Діоксо-9,10-дигідроантрацен-1,5-диіл)біс(2,2,2-трифлуороацетамід) 2.3є.** Вихід 79%.  $T_{\text{топл.}} = 242-243$  °С. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч.: 7.67-7.86 м (4Н,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ ); 8.62-8.64 м (2Н,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ ); 12.25 уш.с (2Н,  $\text{NH}$ ). Спектр  $^{19}\text{F}$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч.: -75.43 ( $2\text{CF}_3$ ). Хроматомас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн.}}$ , %): 431 [M+1] (90%). Знайдено, %: С 65.41; Н 3.32; N 9.60.  $C_{16}H_{10}N_2O_4$ . Вирахувано, %: С 65.32; Н 3.45; N 9.51.

***N*-(9,10-Діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-іл)ацетамід 2.3ж.**

*Метод А:* див. загальну методику, вихід – 88%.

*Метод Б:* До 30 мл ацетатної кислоти додали 0.223 г (0.001 ммоль) 2-аміно-9,10-антрацендіону **1.2** та 0.152 г (0.002 моль) тіоціанату амонію і кип'ятили протягом 3 год. Потім суміш охолодили, розбавили 4-х кратною кількістю води, осад відфільтрували промили водою, висушили. Вихід 87%.  $T_{\text{топл.}} = 258-260$  °С. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч.: 2.12 с (3Н,  $\text{CH}_3$ ); 7.88 м (2Н,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ ); 8.04-8.15 м (4Н,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ ); 8.39 с (1Н,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ ); 10.57 с (1Н,  $\text{NH}$ ). Хроматомас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн.}}$ , %): 264 [M+1] (99.9%). Знайдено, %: С 72.54; Н 4.01; N 5.32.  $C_{16}H_{11}NO_3$ . Вирахувано, %: С 72.45; Н 4.18; N 5.28.

***N*-(9,10-Діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-іл)-2-меркаптоацетамід 2.3з.**

Вихід 89%.  $T_{\text{топл.}} = 232-233$  °С. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч.: 3.02-3.06 с (1Н,  $\text{SH}$ ); 3.81 м (2Н,  $\text{CH}_2$ ); 7.81-7.87 м (3Н,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ ); 8.12 м (3Н,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ ); 8.35 с (1Н,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ ); 10.70 с (1Н,  $\text{NH}$ ). Хроматомас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн.}}$ , %): 297 [M+1] (91.2%). Знайдено, %: С 64.74; Н 3.59; N 4.82; S 10.68.  $C_{16}H_{11}NO_3S$ . Вирахувано, %: С 64.63; Н 3.73; N 4.71; S 10.78.

***N*-(9,10-Діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-іл)формамід 2.3и.** Вихід 93%.  $T_{\text{топл.}} = 282-283$  °C. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч.: 7.84-7.87 м (2H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ); 7.96-7.99 м (1H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ); 8.08-8.11 м (3H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ); 8.36 с (1H, CHO); 8.41 с (1H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ); 10.79 с (1H, NH). Хроматомас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн.}}$ , %): 252 [M+1] (100%). Знайдено, %: C 71.56; H 3.67; N 5.50.  $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{NO}_3$ . Вирахувано, %: C 71.71; H 3.61; N 5.58.

***N*-(9,10-Діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-іл)-2,2,2-трифлуороацетамід 2.3і.** Вихід 96%.  $T_{\text{топл.}} = 216-217$  °C. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч.: 8.13-8.36 м (4H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ); 8.75-7.81 м (3H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ); 13.01 с (1H, NH). Спектр  $^{19}\text{F}$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч.: -75.61 ( $\text{CF}_3$ ). Хроматомас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн.}}$ , %): 319 [M+1] (100%). Знайдено, %: C 60.32; H 2.48; F 17.93; N 4.29.  $\text{C}_{16}\text{H}_8\text{F}_3\text{NO}_3$ . Вирахувано, %: C 60.20; H 2.53; F 17.85; N 4.39.

***N*-(3-Хлоро-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-іл)-2,2,2-трифлуороацетамід 2.3к.** Вихід 90%.  $T_{\text{топл.}} > 300$  °C. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч.: 7.90-8.25 м (6H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ); 11.69 уш.с (1H, NH). Спектр  $^{19}\text{F}$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч.: -75.16 ( $\text{CF}_3$ ). Хроматомас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн.}}$ , %): 354 [M+1] (98%). Знайдено, %: C 54.27; H 2.10; Cl 10.12; F 16.05; N 3.91.  $\text{C}_{16}\text{H}_7\text{ClF}_3\text{NO}_3$ . Вирахувано, %: C 54.34; H 2.00; Cl 10.02; F 16.11; N 3.96.

#### ***Загальна методика одержання N-бензоїл-N'-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантраценіл)тіосечовин 2.7а-е***

До розчину бензоїлізотіоціанату в 50 мл ацетону, отриманого взаємодією 0.87 г (0.009 моль) тіоціанату калію та 1.25 г (0.009 моль) бензоїлхлориду за методом [158], додавали 0.009 моль відповідного аміно-9,10-антрацендіону **1.1, 1.2, 1.6, 1.7, 2.4, 2.5** перемішували при кімнатній температурі 1 год, а потім кип'ятили впродовж 6 год. Реакційну суміш охолоджували, осад відфільтровували, промивали невеликою кількістю ацетону, а потім водою. Залишок сушили на повітрі і кристалізували з толуолу.

***N*-(9,10-Діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)карбамотіоїл]бензамід 2.7а.** Вихід 78%.  $T_{\text{топл.}} = 214-215$  °C. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч.: 7.58-7.69 м (4H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ); 7.92-8.17 м (7H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ); 8.72 д (1H,  $J = 8.0$  Гц,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ); 11.80 с (1H, NH);

13.88 с (1H, NH). Хроматомас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн.}}$ , %): 387 [M+1] (100%). Знайдено, %: C 68.50; H 3.51; N 7.32; S 7.81.  $C_{22}H_{14}N_2O_3S$ . Вирахувано, %: C 68.38; H 3.65; N 7.25; S 8.03.

***N*-[(4-Аміно-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)карбамотіол]-бензамід 2.7б.** Вихід 61%.  $T_{\text{топл.}} = 204-205$  °C. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч.: 7.23 д (1H,  $J = 8.3$  Гц,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ ); 7.57-7.69 м (4H,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ ,  $\text{NH}_2$ ); 7.84-8.18 м (9H,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ ); 11.67 с (1H, NH); 13.64 с (1H, NH). Хроматомас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн.}}$ , %): 402 [M+1] (80%). Знайдено, %: C 65.70; H 3.59; N 10.32; S 7.87.  $C_{22}H_{15}N_3O_3S$ . Вирахувано, %: C 65.82; H 3.77; N 10.47; S 7.99.

***N*-[(5-Аміно-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)карбамотіол]-бензамід 2.7в.** Вихід 64%.  $T_{\text{топл.}} = 282-283$  °C. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч.: 7.10 д (1H,  $J = 7.9$  Гц,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ ); 7.19-7.21 м (2H,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ ); 7.37-7.59 м (4H,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ ,  $\text{NH}_2$ ); 7.68-8.05 м (4H,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ ); 8.15 д (1H,  $J = 7.7$  Hz,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ ); 8.69 д (1H,  $J = 8.0$  Гц,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ ); 11.72 с (1H, NH); 13.89 с (1H, NH). Хроматомас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн.}}$ , %): 402 [M+1] (82%). Знайдено, %: C 65.68; H 3.61; N 10.37; S 7.82.  $C_{22}H_{15}N_3O_3S$ . Вирахувано, %: C 65.82; H 3.77; N 10.47; S 7.99.

***N*-[(4-Бензамідо-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)карбамотіол]-бензамід 2.7г.** Вихід 60%.  $T_{\text{топл.}} = 248-249$  °C. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч.: 7.42 д (1H,  $J = 8.1$  Hz,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ ); 7.55-7.69 м (5H,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ ); 7.72-7.93 м (5H,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ ); 8.18-8.25 м (5H,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ ); 8.91 с (1H, NH); 11.81 с (1H, NH); 13.35 с (1H, NH). Хроматомас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн.}}$ , %): 507 [M+1] (87%). Знайдено, %: C 65.72; H 3.59; N 8.39; S 6.11.  $C_{29}H_{19}N_3O_4S$ . Вирахувано %: C 65.90; H 3.79; N 8.31; S 6.34.

***N*-[(2-Метил-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)карбамотіол]-бензамід 2.7д.** Вихід 75%.  $T_{\text{топл.}} = 208-209$  °C. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч.: 2.44 с (3H,  $\text{CH}_3$ ); 7.57-7.61 м (2H,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ ); 7.69-7.73 м (1H,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ ); 7.86-7.91 м (3H,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ ); 8.08-8.19 м (5H,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ ); 11.79 с (1H, NH); 12.57 с (1H, NH). Хроматомас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн.}}$ , %): 401 [M+1] (100%). Знайдено, %: C 68.81; H 3.85; N 6.83; S 7.90.  $C_{23}H_{16}N_2O_3S$ . Вирахувано, %: C 68.98; H 4.03; N 7.00; S 8.01.

***N*-[(9,10-Діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-іл)карбамотіол]бензамід 2.7е.** Вихід 79%.  $T_{\text{топл.}} = 225-226$  °C. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч.: 7.55-7.67 м (4H,

CH<sub>ar</sub>); 7.93-8.23 м (7H, CH<sub>ar</sub>); 8.72 д (1H,  $J = 8.0$  Hz, CH<sub>ar</sub>); 11.77 с (1H, NH); 12.90 с (1H, NH). Хроматомас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн.}}$ , %): 387 [M+1] (100). Знайдено, %: C 68.45; H 3.71; N 7.11; S 8.15. C<sub>22</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S. Вирахувано, %: C 68.38; H 3.65; N 7.25; S 8.03.

***Загальна методика одержання гуанідинових похідних N-[(9,10-антрацендіон-1-іл)карбомотіол]бензаміду 2.10а-з***

*Метод А.* До 0.2 г (0.518 ммоль) N-[(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)карбомотіол]бензаміду **2.7а** у 40 мл ДМФА при кімнатній температурі та перемішуванні додавали відповідну амінокислоту (0.569 ммоль), 0.154 г (0.569 ммоль) гідраргіуму (II) хлориду та 0.115 г (1.139 ммоль) триетиламіну. Реакційну суміш витримували при перемішуванні протягом 4 год при кімнатній температурі. Після завершення реакції реакційну суміш відфільтровували, фільтрат розбавляли 40 мл бензену, після чого утворену суспензію відфільтровували, а залишок очищали на хроматографічній колонці, елюент бензен : ацетонітрил (6:1).

*Метод Б.* До 0.2 г (0.518 ммоль) N-[(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)карбомотіол]бензаміду **2.7а** у 40 мл ДМФА при кімнатній температурі та перемішуванні додавали відповідну амінокислоту (0.569 ммоль), 0.144 г (0.569 ммоль) молекулярного йоду та 0.115 г (1.139 ммоль) триетиламіну. Далі проводили аналогічно методу А.

**Метил N'-бензоіл-N-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)карбамімотіат 2.11.** До 0.3 г (0.776 ммоль) N-[(9,10-антрацендіон-1-іл)карбомотіол]бензаміду **2.7а** у 40 мл етанолу прикрапували 0.736 мл (7.764 ммоль) свіжоперегнаного диметилсульфату та 10%-ий розчин натрію гідроксиду в етанолі так, щоби рН реакційної суміші було нейтральне. Після закінчення реакції (контроль за ТШХ) реакційну суміш відфільтровували, осад промивали водою та сушили. Вихід 42%.  $T_{\text{топл}} = 217-218$  °С. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР,  $\delta$ , м.ч: 2.53 с (3H, CH<sub>3</sub>); 7.78-7.52 м (5H, CH<sub>ar</sub>); 7.87-7.93 м (2H, CH<sub>ar</sub>); 8.06 с (1H, CH<sub>ar</sub>); 8.16 д (2H,  $J = 12.60$  Гц, CH<sub>ar</sub>); 8.24 с (2H, CH<sub>ar</sub>); 8.93 с (1H, NH).

Хроматомас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн.}}$ , %): 401 [M+1] (100%). Знайдено, %: С 69.08; Н 4.15; N 7.08; S 8.01.  $C_{23}H_{16}N_2O_5S$ . Вирахувано, %: С 68.98; Н 4.03; N 7.00; S 8.01.

*Метод В.* До 0.2 г (0.499 ммоль) метил *N'*-бензоїл-*N*-(9,10-антрацендіон-1-іл)карбамімідоїату **2.11** в етанолі додавали відповідну амінокислоту (0.499 ммоль) та 0.069 г (0.499 ммоль) бікарбонату калію при нагріванні та перемішуванні протягом 8 год. Реакційну масу охолоджували, відфільтровували, осад промивали водою та сушили.

**(*N'*-Бензоїл-*N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)карбамімідоїл)-гліцин 2.10а.** Вихід: *метод А* 45%, *метод Б* 46%, *метод В* 23%.  $T_{\text{топл.}} > 300$  °С. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч: 3.96 д (2H,  $J = 17.2$  Гц,  $\text{CH}_2$ ); 7.32-7.87 м (8H,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ , NH); 8.07-8.09 м (1H,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ ); 8.21-8.23 м (2H,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ ); 8.38-8.41 м (2H,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ ); 8.92 с (1H, NH); 12.98 с (1H, OH). ІЧ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1639 (CON), 1678, 1628 (C=O хіноїдне кільце), 1650 (C=N), 1723 (C=O в COOH), 3000-2500 (COOH), 3340 (ADNH), 3428 (NH). Хроматомас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн.}}$ , %): 428 [M+1] (99%). Знайдено, %: С 67.49; Н 4.03; N 9.85.  $C_{24}H_{17}N_3O_5$ . Вирахувано, %: С 67.44; Н 4.01; N 9.83.

**(*N'*-Бензоїл-*N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)карбамімідоїл)-аланін 2.10б.** Вихід: *метод А* 54%, *метод Б* 53%, *метод В* 19%.  $T_{\text{топл.}} = 158-160$  °С. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч: 1.36 с (3H,  $\text{CH}_3$ ); 4.25 с (1H, CH); 7.32-7.58 м (5H,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ , NH); 7.66-7.86 м (3H,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ ); 8.06-8.08 м (1H,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ ); 8.20-8.22 м (2H,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ ); 8.37-8.41 м (2H,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ ); 8.93 с (1H, NH); 13.10 с (1H, OH). ІЧ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1648 (CON), 1681, 1623 (C=O хіноїдне кільце), 1632 (C=N), 1725 (C=O в COOH), 3000-2500 (COOH), 3337 (ADNH), 3424 (NH). Хроматомас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн.}}$ , %): 442 [M+1] (99.3%). Знайдено, %: С 68.00; Н 4.37; N 9.54.  $C_{25}H_{19}N_3O_5$ . Вирахувано, %: С 68.02; Н 4.34; N 9.52.

**3-(2-Бензоїл-*N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)гуанідино)-пропанова кислота 2.10в.** Вихід: *метод А* 48%, *метод Б* 51%, *метод В* 18%.  $T_{\text{топл.}} > 300$  °С. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч: 2.89 д (2H,  $J = 11.7$  Гц,  $\text{CH}_2$ ); 3.42 д (2H,  $J = 13.8$  Гц,  $\text{CH}_2$ ); 7.09-7.89 м (8H,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ , NH); 8.07-8.08 м (1H,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ ); 8.21-8.23 м (2H,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ ); 8.35-8.40 м (2H,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ ); 8.92 с (1H, NH); 12.84 с (1H, OH). ІЧ,  $\text{cm}^{-1}$ :

1643 (CON), 1685, 1627 (C=O хіноїдне кільце), 1633 (C=N), 1721 (C=O в COOH), 3000-2500 (COOH), 3368 (ADNH), 3423 (NH). Хроматомас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн.}}$ , %): 442 [M+1] (98%). Знайдено, %: C 68.01; H 4.33; N 9.54.  $C_{25}H_{19}N_3O_5$ . Вирахувано, %: C 68.02; H 4.34; N 9.52.

**(*N'*-Бензоїл-*N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)карбамімідоїл)-валін 2.10г.** Вихід: *метод А* 52%, *метод Б* 51%, *метод В* 20%.  $T_{\text{топл.}} > 300$  °C. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч: 0.92-0.99 м (6H,  $\text{CH}_3$ ); 2.19-2.31 м (1H, CH); 3.05-3.07 м (1H, CH); 7.32-7.85 м (8H,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ , NH); 8.06-8.08 м (1H,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ ); 8.19-8.22 м (2H,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ ); 8.37-8.40 м (2H,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ ); 8.93 с (1H, NH); 13.04 с (1H, OH). ІЧ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1640 (CON), 1680, 1629 (C=O хіноїдне кільце), 1622 (C=N), 1719 (C=O в COOH), 3000-2500 (COOH), 3375 (ADNH), 3425 (NH). Хроматомас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн.}}$ , %): 470 [M+1] (100%). Знайдено, %: C 69.04; H 4.92; N 8.91.  $C_{27}H_{23}N_3O_5$ . Вирахувано, %: C 69.07; H 4.94; N 8.95.

**(*N'*-Бензоїл-*N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)карбамімідоїл)-фенілаланін 2.10д.** Вихід: *метод А* 45%, *метод Б* 44%, *метод В* 18%.  $T_{\text{топл.}} = 255-256$  °C. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч: 1.06-1.31 м (2H,  $\text{CH}_2$ ); 4.05-4.10 м (1H, CH); 7.23-7.29 м (5H,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ ); 7.30-7.58 м (5H,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ , NH); 7.66-7.86 м (3H,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ ); 8.07-8.09 м (1H,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ ); 8.21-8.23 м (2H,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ ); 8.36-8.41 м (2H,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ ); 8.92 с (1H, NH); 12.67 с (1H, OH). ІЧ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1640 (CON), 1685, 1622 (C=O хіноїдне кільце), 1631 (C=N), 1723 (C=O в COOH), 3000-2500 (COOH), 3368 (ADNH), 3422 (NH). Хроматомас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн.}}$ , %): 519 [M+1] (99%). Знайдено, %: C 71.90; H 4.45; N 8.09.  $C_{31}H_{23}N_3O_5$ . Вирахувано, %: C 71.94; H 4.48; N 8.12.

**(*N'*-Бензоїл-*N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)карбамімідоїл)-метіонін 2.10е.** Вихід: *метод А* 45%, *метод Б* 43%, *метод В* 21%.  $T_{\text{топл.}} = 267-268$  °C. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч: 1.94-2.01 дд (2H,  $J=14.6$  Гц,  $J=4.5$  Гц,  $\text{CH}_2$ ); 2.03 с (3H,  $\text{CH}_3$ ); 2.67-2.71 т (2H,  $J = -14.1$  Гц,  $\text{CH}_2$ ); 4.06-4.12 м (1H, CH); 7.33-7.87 м (8H,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ , NH); 8.06-8.09 м (1H,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ ); 8.20-8.22 м (2H,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ ); 8.37-8.39 м (2H,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ ); 8.91 с (1H, NH); 12.78 с (1H, OH). ІЧ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1642 (CON), 1683, 1624 (C=O хіноїдне кільце), 1620 (C=N), 1718 (C=O в COOH), 3000-2500 (COOH), 3358



(ADNH), 3428 (NH). Хроматомас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн.}}$ , %): 503 [M+1] (99.3%). Знайдено, %: C 64.64; H 4.59; N 8.41; S 6.37.  $C_{27}H_{23}N_3O_5S$ . Вирахувано, %: C 64.66; H 4.62; N 8.38; S 6.39.

**(*N'*-Бензоїл-*N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)карбамімідоїл)лейцин 2.10є.** Вихід: *метод А* 51%, *метод Б* 50%, *метод В* 23%.  $T_{\text{топл.}} > 300$  °C. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч: 0.86 с (6H,  $\text{CH}_3$ ); 1.43-1.49 м (1H, CH); 3.43-3.49 м (1H, CH); 4.09 м (2H,  $\text{CH}_2$ ); 7.33-7.87 м (8H,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ , NH); 8.06-8.09 м (1H,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ ); 8.20-8.22 м (2H,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ ); 8.37-8.39 м (2H,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ ); 8.92 с (1H, NH); 12.83 с (1H, OH). ІЧ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1649 (CON), 1675, 1622 (C=O хіноїдне кільце), 1622 (C=N), 1721 (C=O в COOH), 3000-2500 (COOH), 3370 (ADNH), 3430 (NH). Хроматомас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн.}}$ , %): 485 [M+1] (100%). Знайдено, %: C 69.53; H 5.19; N 8.71.  $C_{28}H_{25}N_3O_5$ . Вирахувано, %: C 69.55; H 5.21; N 8.69.

**(*N'*-Бензоїл-*N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)карбамімідоїл)глута- мінова кислота 2.10ж.** Вихід: *метод А* 47%, *метод Б* 49%, *метод В* 19%.  $T_{\text{топл.}} > 300$  °C. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч: 2.13-2.17 т (2H,  $J = 16.8$  Гц,  $\text{CH}_2$ ); 3.33-3.37 дд (2H,  $J = 14.5$  Гц,  $J = 6.7$  Гц,  $\text{CH}_2$ ); 3.40-3.47 м (1H, CH); 7.32-7.86 м (8H,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ , NH); 8.07-8.09 м (1H,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ ); 8.19-8.22 м (2H,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ ); 8.38-8.41 м (2H,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ ); 8.91 с (1H, NH); 10.67 с (1H, OH); 12.52 с (1H, OH). ІЧ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1652 (CON), 1685, 1628 (C=O хіноїдне кільце), 1630 (C=N), 1718 (C=O в COOH), 3000-2500 (COOH), 3353 (ADNH), 3429 (NH). Хроматомас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн.}}$ , %): 500 [M+1] (98.1%). Знайдено, %: C 64.90; H 4.21; N 8.38.  $C_{27}H_{21}N_3O_7$ . Вирахувано, %: C 64.93; H 4.24; N 8.41.

**4-(2-Бензоїл-3-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)гуанідино)бутанова кислота 2.10з.** Вихід: *метод А* 56%, *метод Б* 54%, *метод В* 22%.  $T_{\text{топл.}} > 300$  °C. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч: 1.66-1.74 м (2H,  $\text{CH}_2$ ); 2.08-2.12 м (2H,  $\text{CH}_2$ ); 3.07-3.12 дд (2H,  $J = 13.3$  Гц,  $J = 5.8$  Гц,  $\text{CH}_2$ ); 7.33-7.89 м (8H,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ , NH); 8.07-8.10 м (1H,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ ); 8.20-8.23 м (2H,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ ); 8.37-8.41 м (2H,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ ); 8.93 с (1H, NH); 12.31 с (1H, OH). ІЧ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1650 (CON), 1683, 1625 (C=O хіноїдне кільце), 1621 (C=N), 1722 (C=O в COOH), 3000-2500 (COOH), 3348 (ADNH), 3429 (NH). Хроматомас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн.}}$ , %): 456 [M+1] (97%). Знайдено, %: C 68.55; H 4.62; N 9.25.  $C_{26}H_{21}N_3O_5$ . Вирахувано, %: C 68.56; H 4.65; N 9.23.

### РОЗДІЛ III

## НОВІ ПОХІДНІ 2-ХЛОРО-*N*-(9,10-ДІОКСО-9,10-ДИГІДРОАНТРАЦЕН-1(2)-ІЛ)АЦЕТАМІДІВ

Синтетичний потенціал 2-хлоро-*N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1(2)-іл)ацетамідів у синтезі різноманітних, в тому числі гетероциклічних, похідних є мало вивченим [189-195]. Враховуючи невелику кількість публікацій по одержанню похідних цих сполук, цікавим видається синтез нових речовин та їх подальші перетворення з метою пошуку нових перспективних біологічно активних сполук.

### *3.1. Синтез амінокислотних похідних 2-хлоро-*N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)ацетаміду*

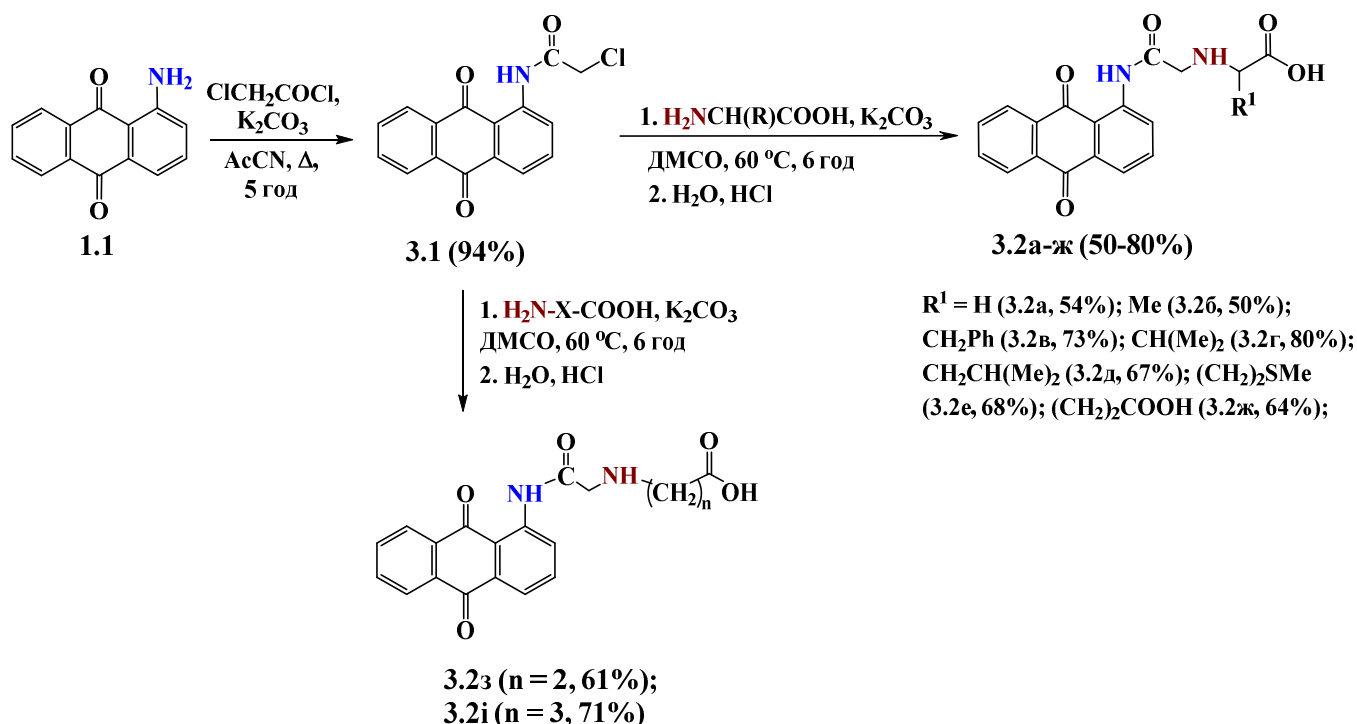
Оскільки на даний час деякі похідні діамінів 9,10-антрацендіону з амінокислотними фрагментами перебувають на різних етапах клінічних досліджень протипухлинної активності [196], тому цікавою є модифікація 2-хлоро-*N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантраценіл)ацетамідного фрагмента низкою амінокислот.

Базовою сполукою для одержання  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -амінокислотних похідних **3.2a-i** був обраний 2-хлоро-*N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)ацетамід **3.1** [189] (схема 3.1), з котрим була проведена взаємодія ряду амінокислот (гліцин,  $\alpha$ -аланін, фенілаланін, валін, лейцин, метіонін, глютамінова кислота,  $\beta$ -аланін та  $\gamma$ -аміномасляна кислота) у присутності карбонату калію в ДМСО при нагріванні. Цільові продукти **3.2a-i** виділяли із реакційної суміші п'ятикратним розбавленням водою, підкисленням 5%-вою соляною кислотою та фільтруванням.

У спектрах  $^1\text{H}$  ЯМР амінокислотних похідних **3.2a-i** присутні характерні синглетні сигнали протона  $\text{COOH}$  групи в межах 12.66-12.87 м.ч. та протона  $\text{NH}$  груп фрагмента  $-\text{NH}-\text{AD}$  – в діапазоні 10.71-10.78 м.ч.; антрацендіонове кільце представлене мультиплетом трьох протонів при 8.07-8.31 м.ч. та

мультиплетом чотирьох протонів при 7.79-7.93 м.ч., поєднаного з протоном амінокислотної NH групи.

Схема 3.1.



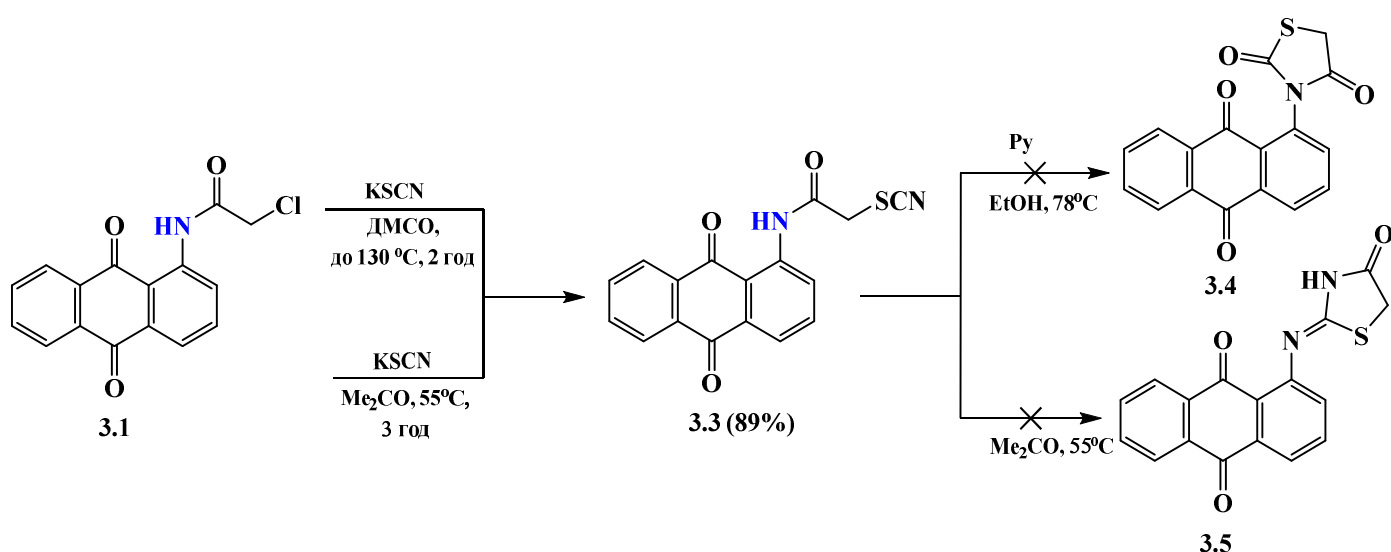
В ІЧ спектрах наявні характеристичні смуги поглинання у діапазоні  $1717\text{-}1725\text{ см}^{-1}$  валентних коливань  $\text{C}=\text{O}$  групи  $-\text{COOH}$  та при  $1642\text{-}1650\text{ см}^{-1}$ , які відповідають коливанням  $\text{C}=\text{O}$  групи амідного фрагмента. Широка смуга поглинання  $2500\text{-}3000\text{ см}^{-1}$  відповідає валентним коливанням  $\text{OH}$  групи. Смуги поглинання двох  $\text{C}=\text{O}$  груп антрацендіонового кільця знаходяться у діапазоні  $1622\text{-}1631$  та  $1680\text{-}1689\text{ см}^{-1}$  відповідно. При  $3337\text{-}3375\text{ см}^{-1}$  спостерігається смуга поглинання, яка відповідає амідному фрагменту  $\text{NHCO}$ , а при  $3425\text{-}3430\text{ см}^{-1}$  –  $\text{NH}$  групі амінокислотного залишку.

В результаті виконаного дослідження розроблено препаративний шлях синтезу нових перспективних похідних 2-хлоро-N-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)ацетаміду **3.2a-i** з  $\alpha$ -,  $\beta$ - та  $\gamma$ -амінокислотним фрагментами, котрі були досліджені на антибактеріальну, протигрибкову, антиоксиданту та тирозинкіназну активності (див. розділ 5).

### 3.2. Особливості тїюціанування 2-хлоро-*N*-(9,10-діоксо-9,10-дигїдроантрацен-1(2)-їл)ацетамїдів та продукти її перетворення

Серед похідних тїазолїдину виявлено широкий ряд сполук з різноманїтним спектром фармакологічної дії, зокрема: антимїкробна, антигельмїнтна, протівїрусна, протїпухлинна, антигїпертензивна, снодійна, спазмолїтична, протїзапальна, муколїтична, гепатопротекторна, протівїразкова, їмуномодулююча, антидіабетична, седативна, антипротозойна тощо [197]. Тому, враховуючи практичну цїнність цих сполук, викликає зацікавленїсть поєднання в одній структурї тїазольного та 9,10-антрацендіонового фрагментїв.

У лїтературї [47] описане одержання тїюціанатної похідної **1.81** на основї 2-хлоро-*N*-(9,10-діоксо-9,10-дигїдроантрацен-2-їл)ацетамїду **1.78** та подальше її перетворення у 3-тїазолїдин-2,4-діон **1.82**. Оскїльки для 2-хлоро-*N*-(9,10-діоксо-9,10-дигїдроантрацен-1-їл)ацетамїду **3.1** подїбне перетворення у лїтературних джерелах відсутнє, нами був синтезований *N*-(9,10-діоксо-9,10-дигїдроантрацен-1-їл)-2-тїюціанатацетамїд **3.3** (схема 3.2) з наступною спробою циклізації у тїазолїдинову похідну **3.4** за методикою [47].



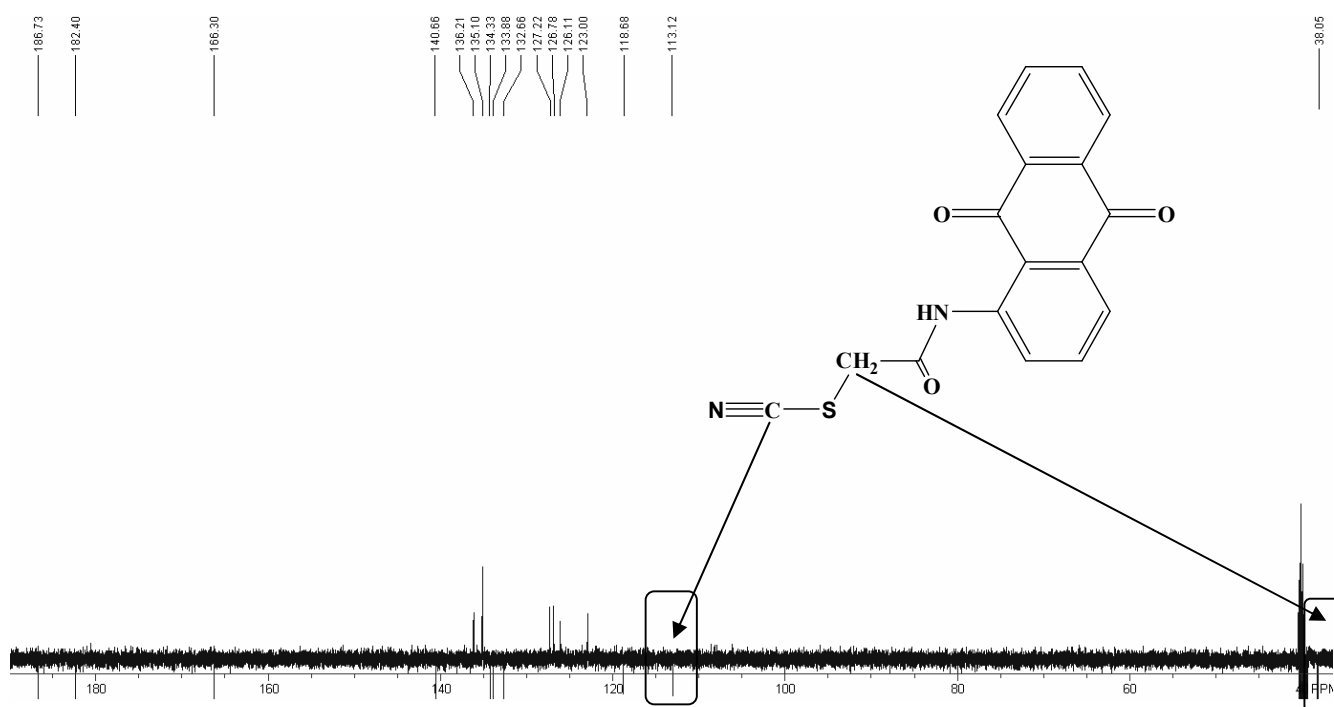
Слїд зазначити, що спроба перетворення *N*-тїюціанатацетамїду **3.3** у тїазолїдинон **3.4** в етанолї у присутності пїридину була невдалою, що може

бути обумовлене низькою основністю вторинної аміногрупи в ацетамідному залишку та близьким впливом хіноїдного фрагмента, що значно ускладнює електрофільну атаку атома вуглецю тіоціанатної групи на атом нітрогену в даному температурному режимі.

З іншої сторони, авторами робіт [198-204] показано, що при нуклеофільному заміщенні атому хлору хлорацетамідів на тіоціанатну групу в полярних та неполярних розчинниках відбувається спонтанна циклізація з утворенням тіазольного циклу і перегрупуванням Дімрота, що супроводжується міграцією замісників [203, 204]. Тому, була здійснена взаємодія 2-хлоро-*N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)ацетаміду **3.1** з тіоціанатом калію у відповідності до методів [198-204] при кип'ятінні реакційної суміші (схема 3.2) з метою одержання тіазолідину **3.5**. Як і у попередньому випадку дана взаємодія зупинялася на стадії нуклеофільного заміщення з утворенням тіоціанату **3.3** без спонтанної циклізації у сполуку **3.5**.

У спектрі  $^1\text{H}$  ЯМР тіоціанатоацетаміду **3.3** присутній сигнал NH-групи при 12.33 м.ч., синглет двох протонів метиленової групи при 4.38 м.ч., одного ароматичного протона у другому положенні 9,10-антрацендіонового кільця при 8.87 м.ч. та інших шести протонів у вигляді мультиплету у межах 7.92-8.19 м.ч. В ІЧ спектрі *N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)-2-тіоціанатоацетаміду **3.23** спостерігалися коливання SCN-групи у вигляді характерного вузького гострого піку при 2224  $\text{cm}^{-1}$ . Хроматомас-спектр показав наявність молекулярного іону  $m/z$  з масою 323 (96%,  $[\text{M}+1]$ ).

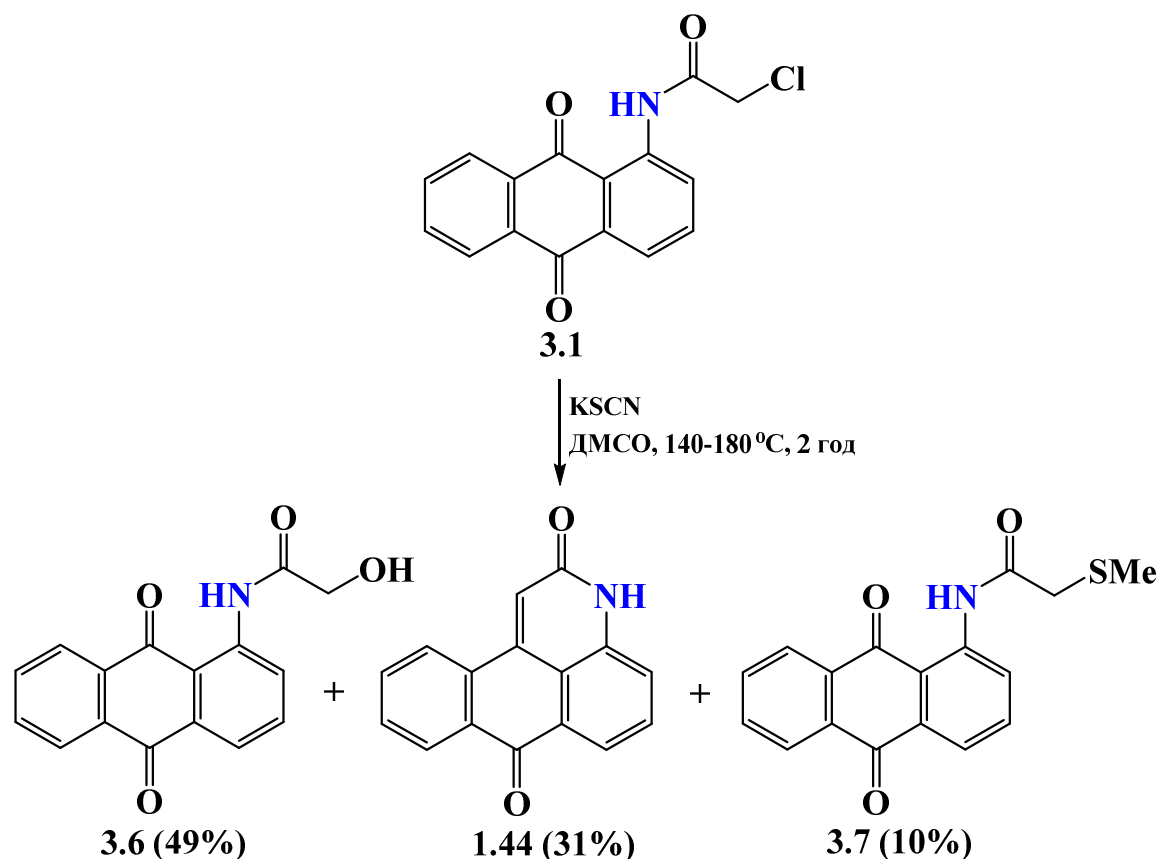
Переконливим доказом на користь утворення тіоціанатоацетаміду **3.3** є спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР АРТ (рис. 3.1), у котрому сигнали атомів вуглецю карбонільних груп антрахіноїдного кільця відображені у вигляді піків при 182.4 та 186.7 м.ч., карбонільної групи ацетамідного фрагменту при 166.3 м.ч., четвертинні атоми вуглецю резонують при 140.6, 134.3, 133.9, 132.6 та 118.6 м.ч. відповідно, сигнал атома вуглецю  $\text{C}\equiv\text{N}$  групи спостерігається при 113.1 м.ч., а метиленовий пік – при 38.05 м.ч.



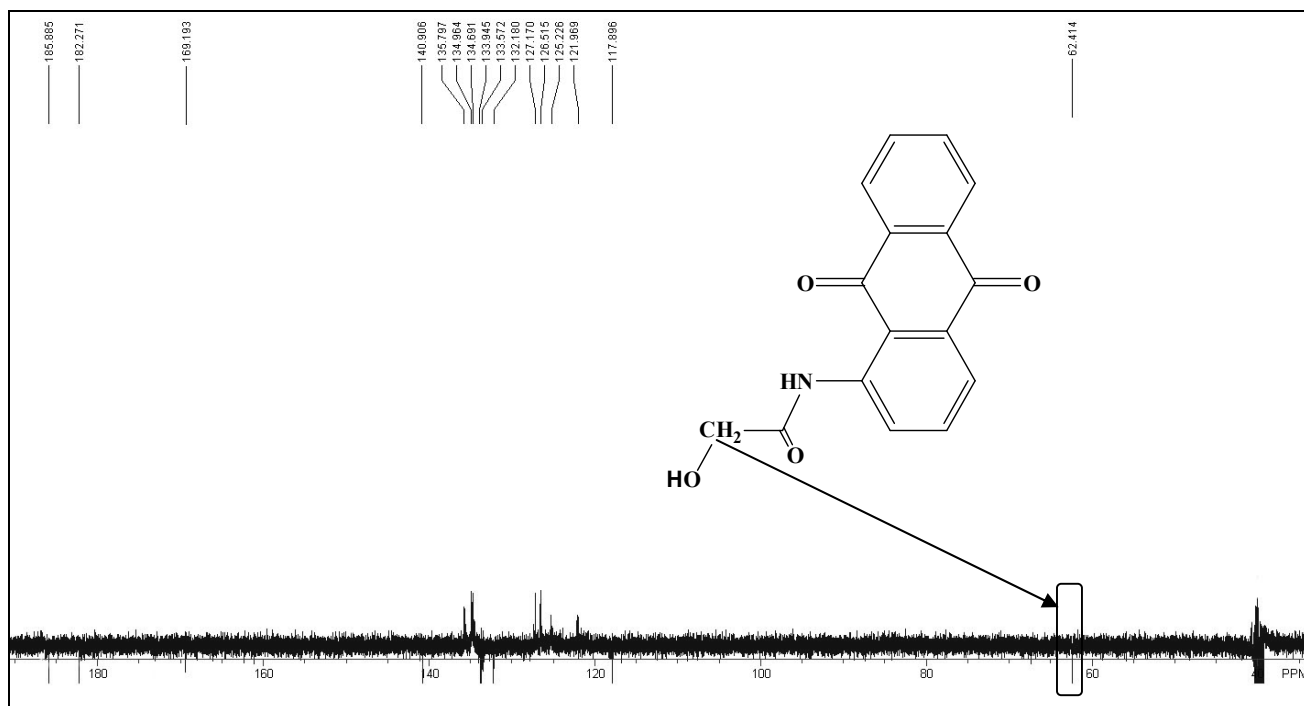
**Рис. 3.1.**  $^{13}\text{C}$  ЯМР АРТ спектр *N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)-2-тіоціанатоацетаміду **3.3**.

Внаслідок низької нуклеофільності вторинної аміногрупи сполуки **3.3** для утворення циклічних продуктів було вирішено змінити температурні умови проведення реакції.

Проведення тіоціанування 2-хлоро-*N*-(9,10-антрахінон-1-іл)ацетаміду **3.1** у ДМСО при 140-180 °С протягом 2 год відбувається з утворенням суміші трьох основних продуктів (схема 3.3), структура котрих була встановлена після розділення на хроматографічній колонці (елюент – етилацетат : бензен = 6:1) за результатами  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  ЯМР та хроматомас-спектрометрії: *N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)-2-гідроксиацетамід **3.6** з молекулярним іоном  $m/z$  з масою 282 [M+1], 3*H*-нафто[1,2,3-*de*]хінолін-2,7-діон **1.44** [57, 58] ( $m/z$  з масою 248 [M+1]), *N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)-2-(метилтіо)ацетамід **3.7** ( $m/z$  з масою 312 [M+1]).



В спектрі  $^1\text{H}$  ЯМР гідроксиацетаміду **3.6** присутній синглетний сигнал протона при 4.47 м.ч., котрий відповідає сигналу гідроксигрупи, сигнал двох протонів метиленової групи при 4.05 м.ч. зміщений у слабе поле порівняно з сигналом тіоціанатної похідної **3.3**, та уширений синглет вторинної аміногрупи при 12.68 м.ч. У спектрі  $^{13}\text{C}$  ЯМР АРТ продукту **3.6** (рис. 3.2) у порівнянні з відповідним спектром тіоціанатоацетаміду **3.3** сигнал атома вуглецю нітрильної групи відсутній, відбувається зсув піку метиленової групи у більш слабе поле до 62.41 м.ч., що відповідає сигналу метиленового вуглецю біля гідроксигрупи. У ІЧ спектрі *N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)-2-гідроксиацетаміду **3.6** спостерігається широка смуга валентних коливань гідрокси-групи при 3360  $\text{cm}^{-1}$  та відсутній характерний сигнал коливання  $\text{C}\equiv\text{N}$ -групи.



**Рис. 3.2.**  $^{13}\text{C}$  ЯМР АРТ спектр *N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)-2-гідроксиацетаміду **3.6**.

Згідно даних  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  ЯМР, ІЧ та хроматомас-спектрометрії продукт **3.6** формально є результатом гідролізу. Слід зазначити, що у роботі використовувались попередньо осушені реагенти та свіжоперегнаний ДМСО, тому малоймовірно, що одержання сполуки **3.6** обумовлено присутністю води. Утворення *N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)-2-гідроксиацетамід **3.6** можна пояснити вторинними процесами, пов'язаними з розкладом ДМСО у даному температурному режимі. Подібна картина утворення гідроксипохідної також спостерігалась у роботі [205].

У спектрі  $^1\text{H}$  ЯМР *3H*-нафто[1,2,3-*de*]хінолін-2,7-діону **1.44** наявний уширений синглет протона вторинної аміногрупи у циклі при 12.02 м.ч. У спектрі  $^{13}\text{C}$  ЯМР зникає один з двох сигналів карбонільної групи антрацендіонового фрагмента і з'являється сигнал при 172.89 м.ч., який можна віднести до атома вуглецю карбонільної групи хінолінового фрагмента. В ІЧ спектрі спостерігаються характеричні валентні коливання вторинної аміногрупи у вигляді уширеної смуги в межах  $3100\text{-}3200\text{ cm}^{-1}$ .

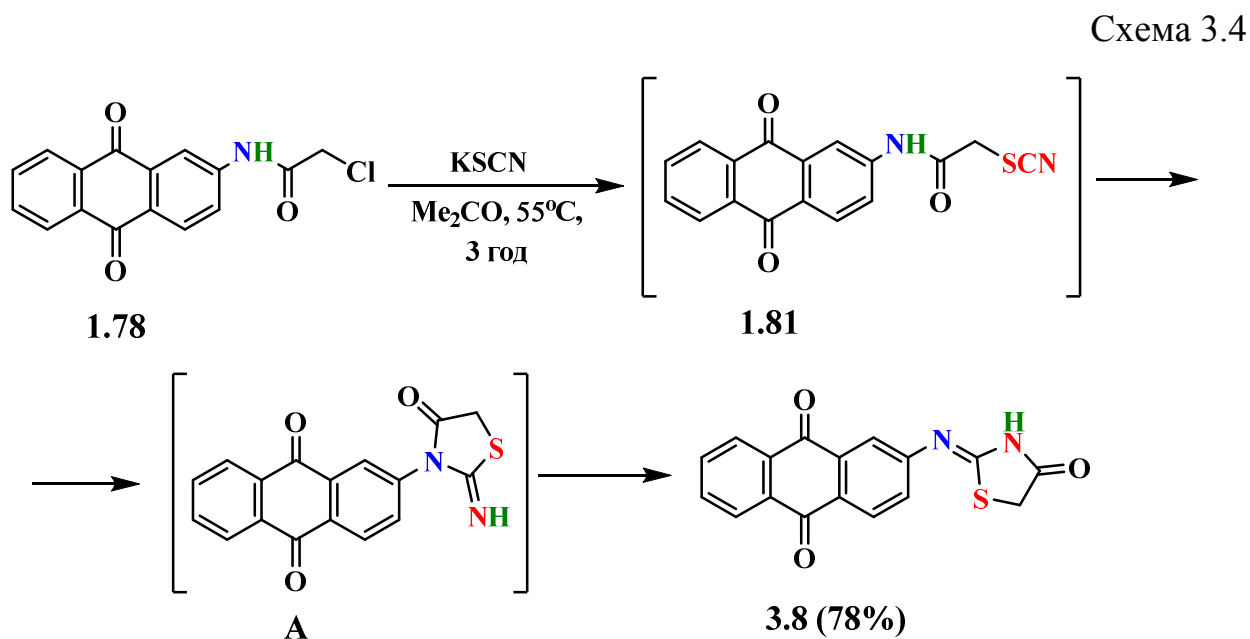


У спектрі  $^1\text{H}$  ЯМР *N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)-2-(метилтіо)ацетаміду **3.7** наявний сигнал протона вторинної аміногрупи при 12.47 м.ч., синглетний сигнал метиленової групи при 3.49 м.ч. та сигнал трьох протонів метильної групи у сильному полі при 2.19 м.ч. У спектрі  $^{13}\text{C}$  ЯМР сигнал метиленової групи біля метилтіофрагмента резонує при 40.36 м.ч., а сигнал метильного вуглецю при 15.64 м.ч.

Утворення сполуки **3.7**, на нашу думку, може бути пояснене взаємодією 2-хлоро-*N*-(9,10-антрахінон-1-іл)ацетаміду **3.1** з ДМСО за реакцією, аналогічною до реакції Пуммерера [205].

З метою синтезу нових похідних 3-тіазолідин-2,4-діону з 9,10-антрацендіоновим фрагментом, була проведена спроба циклізації *N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-іл)-2-тіоціанатоацетаміду **3.3** згідно із методикою [47], проте утворення циклічного продукту **1.82** в описаних авторами умовах не відбулось.

Інша картина спостерігалася при взаємодії *N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-іл)ацетаміду **1.78** з тіоціанатом калію в ацетоні при кип'ятінні згідно із методиками [198-204] (схема 3.4).



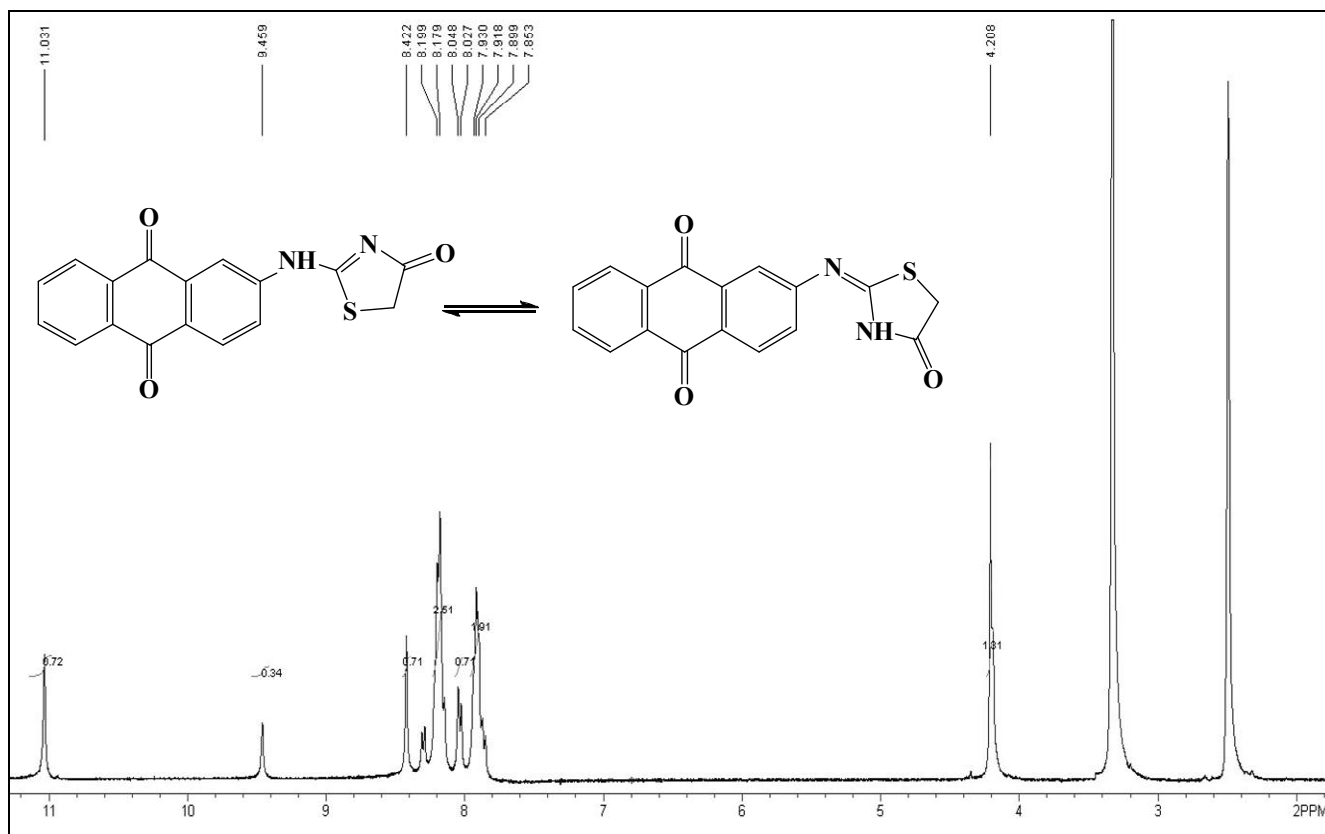
На основі даних  $^1\text{H}$  ЯМР,  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектроскопії та хроматомас-спектрометрії було встановлено, що продуктом даної реакції є цикл перегрупування Дірота **3.8**. У хроматомас-спектрі даної сполуки наявний пік молекулярного іона  $[\text{M}+1]$  з масою 323.

Ймовірний механізм утворення 2-[(4-оксотіазолідин-2-іліден)аміно]антрацен-9,10-діону **3.8** через перегрупування Дірота може бути представлений з урахуванням робіт авторів [206-208] (схема 3.4). Його першою стадією є нуклеофільне заміщення атому хлора на тіоціанатну групу з утворенням *N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-іл)-2-тіоціанатоацетаміду **1.81**. Далі відбувається атака електрофільного атома вуглецю тіоціанатної групи на вторинну аміногрупу з утворенням проміжного продукту **4**. Наступна стадія включає обмін місцями атомів нітрогену в положенні 2 та імінної групи (перегрупування Дірота) і утворенням циклічного продукту **3.8**.

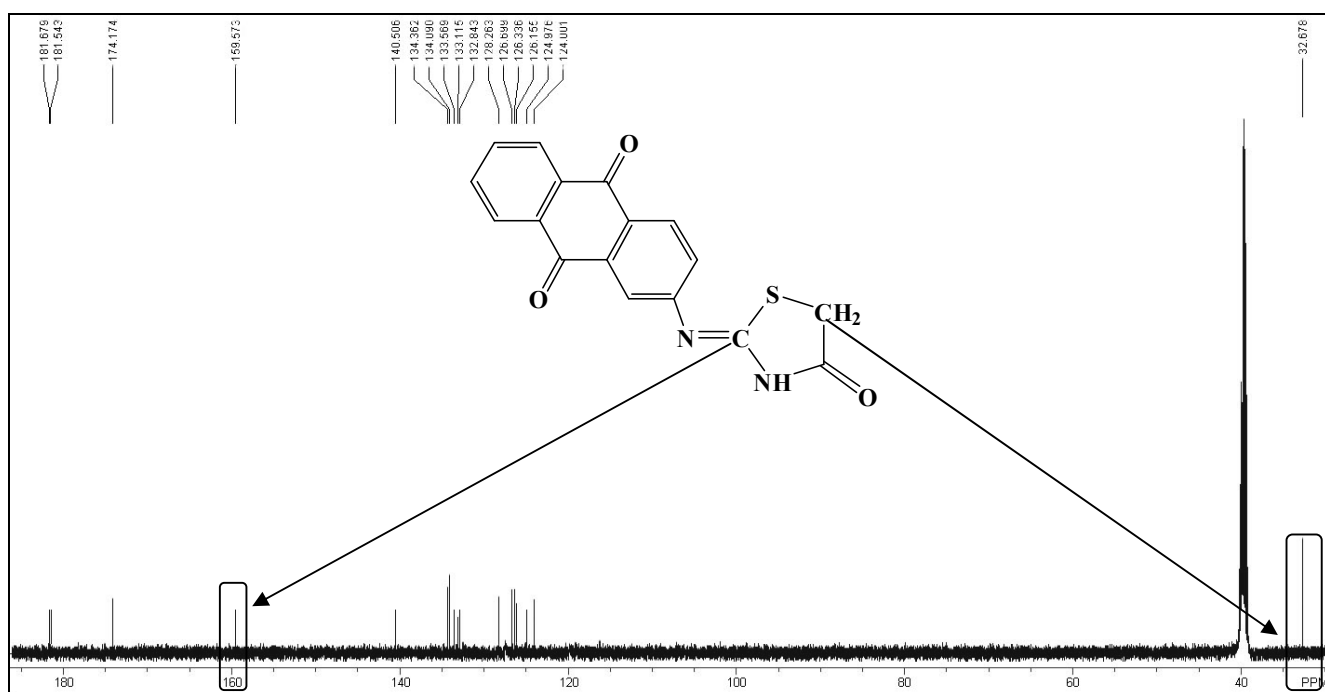
Слід також зауважити, що сполука **3.8** існує у вигляді двох аміно-імінних таутомерів, для котрих в  $^1\text{H}$  ЯМР спектрі спостерігаються широкі синглетні сигнали у слабкому полі при 9.46 та 11.03 м.ч. (рис. 3.3).

На рис. 3.4 представлений  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектр 2-[(4-оксотіазолідин-2-іліден)аміно]антрацен-9,10-діону **3.8**, у котрому присутні відповідні сигнали атомів вуглецю у тіазольному циклі: метиленової, карбонільної та  $\text{C}=\text{N}$  груп при 32.67, 174.17 і 159.58 м.ч., відповідно.

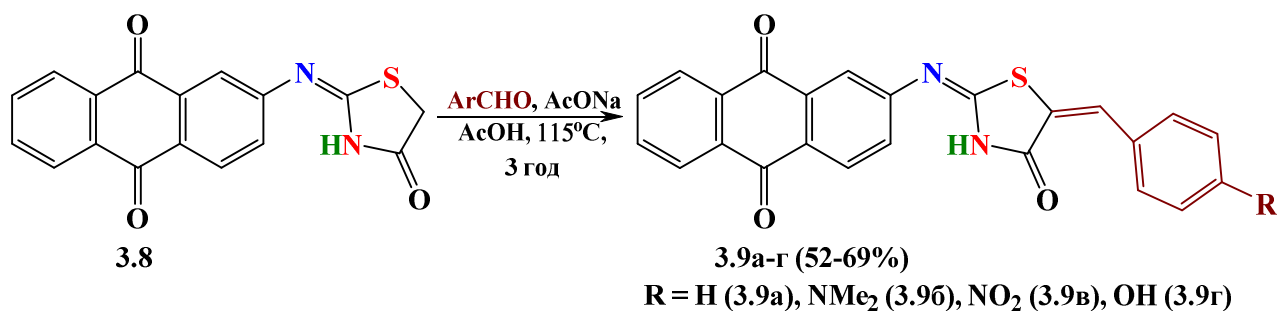
Оскільки одержаний 2-[(4-оксотіазолідин-2-іліден)аміно]антрацен-9,10-діон **3.8** містить активну метиленову групу, була здійснена реакція Кньюенагеля з рядом ароматичних альдегідів (схема 3.5), структура продуктів якої була підтверджена даними  $^1\text{H}$  ЯМР спектрів. Слід відмітити, що синглетний сигнал метиліденового протону, який є характерним для утворених 5-ариліденпохідних, спостерігається в межах 7.82-8.05 м.ч., що свідчить про *Z*-конфігурацію арилметиліденового фрагменту [199] в сполуках **3.9а-г**.



**Рис. 3.3.**  $^1\text{H}$  ЯМР спектр 2-[(4-оксотіазолідин-2-іліден)аміно]антрацен-9,10-діону **3.8**.



**Рис. 3.4.**  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектр 2-[(4-оксотіазолідин-2-іліден)аміно]антрацен-9,10-діону **3.8**.



Таким, чином було досліджено умови та показано вплив положення хлорацетамідного фрагмента в 9,10-антрацендіоновому кільці на утворення продуктів реакцій тіоціанатування 2-хлоро-*N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1(2)-іл)ацетамідів.

### Висновки до розділу

1. Запропоновано препаративний шлях синтезу нових перспективних похідних 2-хлоро-*N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)ацетаміду з  $\alpha$ -,  $\beta$ - та  $\gamma$ -амінокислотним фрагментами.

2. В результаті проведених досліджень показано, що при кип'ятінні в ацетоні або нагріванні у ДМСО до  $130^\circ\text{C}$  2-хлоро-*N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)ацетаміду **3.1** при взаємодії з тіоціанатом калію утворюється *N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)-2-тіоціанатоацетамід **3.3**, в той час, як при нагріванні вище  $140^\circ\text{C}$  у ДМСО отримується *N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)-2-гідроксиацетамід **3.6**, 3*H*-нафто[1,2,3-*de*]хінолін-2,7-діон **1.44** та *N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)-2-(метилтіо)ацетамід **3.7**.

3. Встановлено, що для 2-хлоро-*N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-іл)ацетаміду **1.78** в середовищі ацетону при взаємодії з тіоціанатом калію відбувається перегрупування Дімрота із одержанням 2-[(4-оксотіазолідин-2-ілден)аміно]антрацен-9,10-діону **3.8**, на основі котрого були синтезовані нові 5-ариліденпохідні з 9,10-антрацендіоновим фрагментом **3.9a-г** в умовах реакції Кньюенагеля.

### 3.3. Експериментальна частина

Спектри  $^1\text{H}$  та  $^{13}\text{C}$  ЯМР синтезованих сполук отримані на спектрометрі Varian Mercury-400 (399.9601 та 125.728 МГц відповідно), у розчинах  $\text{DMCO-d}_6$ , внутрішній стандарт ТМС. Хроматомас-спектри одержані на приладі Aligent 1100/DAD/HSD/VLG 119562. ІЧ-спектри записані на спектрофотометрі Specord M-80 в таблетках з КВг. Індивідуальність отриманих сполук контролювалась методом ТШХ на пластинах Silufol UV-254 у системах розчинників бензен : ацетонітрил, 6:1 (для сполук **3.2a-i**), етилацетат : бензен, 6:1 (для сполук **3.3**, **3.6**, **1.44**, **3.7**) та гексан : ацетон, 2:1 (для сполук **3.8**, **3.9a-г**).

**Синтез амінокислотних похідних 3.2a-i.** До розчину 0.0017 моль 2-хлоро-*N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)ацетаміду **3.1** в 50 мл  $\text{DMCO}$  додавали 0.0017 моль відповідної амінокислоти та 0.0034 моль карбонату калію, перемішували при кімнатній температурі 1 год, а потім нагрівали при  $60^\circ\text{C}$  впродовж 6 год. Цільові продукти **3.2a-i** виділяли з реакційної суміші п'ятикратним розбавленням водою, підкисленням розбавленою соляною кислотою та фільтруванням. Продукт очищали переосадженням. Залишок сушили на повітрі.

#### **(2-((9,10-Діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)аміно)-2-оксоетил)гліцин**

**3.2a.** Вихід 54%.  $T_{\text{топл.}} = 196-197^\circ\text{C}$ . Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч.: 4.57 м (4H,  $\text{CH}_2$ ); 8.14-8.21 м (3H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ); 7.91 м (5H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ , NH); 8.94 д (1H,  $J = 7.7$  Гц,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ); 10.72 с (1H, NH); 12.66 с (1H, OH). ІЧ спектр,  $\text{cm}^{-1}$ : 1645 ( $\underline{\text{CONH}}$ ), 1680, 1631 ( $\text{C}=\text{O}$  хіноїдне кільце), 1720 ( $\text{C}=\text{O}$  в  $\text{COOH}$ ), 3000-2500 ( $\underline{\text{COOH}}$ ), 3345 ( $\underline{\text{NHCO}}$ ), 3425 ( $\underline{\text{CH}_2\text{NH}}$ ). Хромато-мас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн.}}$ , %): 339 [M+1] (96%). Знайдено, %: C 63.41; H 3.91; N 8.35.  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5$ . Вираховано, %: C 63.90; H 4.17; N 8.28.

#### **(2-((9,10-Діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)аміно)-2-оксоетил)аланін**

**3.2b.** Вихід 50%.  $T_{\text{топл.}} = 213-214^\circ\text{C}$ . Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч.: 2.55 с (3H,  $\text{CH}_3$ ); 3.95 с (1H, CH); 4.11 м (2H,  $\text{CH}_2$ ); 7.95-8.25 м (5H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ , NH); 8.17-8.25 м (3H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ); 9.14 д (1H,  $J = 7.7$  Гц,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ); 10.78 с (1H, NH); 12.87 с (1H, OH). ІЧ спектр,  $\text{cm}^{-1}$ : 1642 ( $\underline{\text{CONH}}$ ), 1681, 1623 ( $\text{C}=\text{O}$  хіноїдне кільце), 1725 ( $\text{C}=\text{O}$  в  $\text{COOH}$ ),

3000-2500 (COOH), 3337 (NHCO), 3424 (CH<sub>2</sub>NH). Знайдено, %: С 64.89; Н 4.91; N 7.25. C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Вирахувано, %: С 64.77; Н 4.58; N 7.95.

**(2-((9,10-Діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)аміно)-2-оксоетил)феніл-аланін 3.2в.** Вихід 73%. T<sub>топл.</sub> = 225-226 °С. Спектр <sup>1</sup>Н ЯМР, δ, м.ч.: 4.09-4.11 м (2Н, CH<sub>2</sub>); 6.41 с (1Н, CH); 7.23-7.29 м (5Н, C<sub>ар</sub>); 7.93 м (5Н, CH<sub>ар</sub>, NH); 8.14-8.23 м (3Н, CH<sub>ар</sub>); 9.13 д (1Н, J = 7.7 Гц, CH<sub>ар</sub>); 10.76 с (1Н, NH); 12.84 с (1Н, OH). ІЧ спектр, см<sup>-1</sup>: 1650 (CONH), 1683, 1625 (C=O хіноїдне кільце), 1722 (C=O в COOH), 3000-2500 (COOH), 3348 (NHCO), 3429 (CH<sub>2</sub>NH). Хромато-мас-спектр, m/z (I<sub>відн.</sub>, %): 429 [M+1] (97%). Знайдено, %: С 70.39; Н 4.21; N 6.25. C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Вирахувано, %: С 70.08; Н 4.71; N 6.54.

**(2-((9,10-Діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)аміно)-2-оксоетил)валін 3.2г.** Вихід 80%. T<sub>топл.</sub> = 217-218 °С. Спектр <sup>1</sup>Н ЯМР, δ, м.ч.: 1.10 с (6Н, CH<sub>3</sub>); 4.09-4.11 м (2Н, CH<sub>2</sub>); 6.33 с (1Н, CH); 7.87 м (5Н, CH<sub>ар</sub>, NH); 8.16-8.35 м (3Н, CH<sub>ар</sub>); 9.07 д (1Н, J = 7.7 Гц, CH<sub>ар</sub>); 10.72 с (1Н, NH); 12.79 с (1Н, OH). ІЧ спектр, см<sup>-1</sup>: 1649 (CONH), 1685, 1628 (C=O хіноїдне кільце), 1718 (C=O в COOH), 3000-2500 (COOH), 3353 (NHCO), 3429 (CH<sub>2</sub>NH). Знайдено, %: С 66.04; Н 5.52; N 7.03. C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Вирахувано, %: С 66.31; Н 5.30; N 7.36.

**(2-((9,10-Діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)аміно)-2-оксоетил)лейцин 3.2д.** Вихід 67%. T<sub>топл.</sub> = 173-174 °С. Спектр <sup>1</sup>Н ЯМР, δ, м.ч.: 0.86 с (6Н, CH<sub>3</sub>); 3.43-3.49 с (1Н, CH); 4.09 м (2Н, CH<sub>2</sub>); 7.85-7.91 м (5Н, CH<sub>ар</sub>, NH); 8.12-8.20 м (3Н, CH<sub>ар</sub>); 9.09 д (1Н, J = 7.7 Гц, CH<sub>ар</sub>); 10.73 с (1Н, NH); 12.83 с (1Н, OH). ІЧ спектр, см<sup>-1</sup>: 1642 (CONH), 1675, 1622 (C=O хіноїдне кільце), 1721 (C=O в COOH), 3000-2500 (COOH), 3370 (NHCO), 3430 (CH<sub>2</sub>NH). Хромато-мас-спектр, m/z (I<sub>відн.</sub>, %): 395 [M+1] (97%). Знайдено, %: С 66.59; Н 5.91; N 6.83. C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Вирахувано, %: С 66.99; Н 5.62; N 7.10.

**(2-((9,10-Діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)аміно)-2-оксоетил)метіонін 3.2е.** Вихід 68%. T<sub>топл.</sub> = 217-218 °С. Спектр <sup>1</sup>Н ЯМР, δ, м.ч.: 2.55 с (3Н, CH<sub>3</sub>); 3.49 с (1Н, CH); 4.09 м (6Н, CH<sub>2</sub>); 7.08-7.89 м (5Н, CH<sub>ар</sub>, NH); 8.07-8.17 м (3Н, CH<sub>ар</sub>); 9.06 д (1Н, J = 7.7 Гц, CH<sub>ар</sub>); 10.71 с (1Н, NH); 12.78 с (1Н, OH). ІЧ спектр, см<sup>-1</sup>: 1644 (CONH), 1689, 1630 (C=O хіноїдне кільце), 1717 (C=O в COOH), 3000-2500

(COOH), 3355 (NHCO), 3423 (CH<sub>2</sub>NH). Хромато-мас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн.}}$ , %): 413 [M+1] (98%). Знайдено, %: С 61.37; Н 4.67; N 6.62; S 7.10.  $C_{21}H_{20}N_2O_5S$ . Вирахувано, %: С 61.15; Н 4.89; N 6.79; S 7.77.

**(2-((9,10-Діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)аміно)-2-оксоетил)глутамінова кислота 3.2ж.** Вихід 64%.  $T_{\text{топл.}} = 223-224$  °С. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч.: 2.43 м (4H,  $\text{CH}_2$ ); 3.92 с (1H, CH); 4.09 м (2H,  $\text{CH}_2$ ); 7.83-7.92 м (5H,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ , NH); 8.08-8.16 м (3H,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ ); 9.06 д (1H,  $J = 7.7$  Гц,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ ); 10.72 с (1H, NH); 12.8 с (1H, OH). ІЧ спектр,  $\text{cm}^{-1}$ : 1640 (CONH), 1685, 1622 (C=O хіноїдне кільце), 1723 (C=O в COOH), 3000-2500 (COOH), 3368 (NHCO), 3422 (CH<sub>2</sub>NH). Хромато-мас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн.}}$ , %): 411 [M+1] (96%). Знайдено, %: С 61.32; Н 4.71; N 6.60.  $C_{21}H_{18}N_2O_7$ . Вирахувано, %: С 61.46; Н 4.42; N 6.83.

**3-((2-((9,10-Діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)аміно)-2-оксоетил)аміно)пропанова кислота 3.2з.** Вихід 61%.  $T_{\text{топл.}} = 168-169$  °С. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч.: 2.49 м (2H,  $\text{CH}_2$ ); 3.18 м (2H,  $\text{CH}_2$ ); 4.11 м (2H,  $\text{CH}_2$ ); 7.83 м (5H,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ , NH); 8.10-8.26 м (3H,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ ); 9.08 д (1H,  $J = 7.7$  Гц,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ ); 10.71 с (1H, NH); 12.81 с (1H, OH). ІЧ спектр,  $\text{cm}^{-1}$ : 1648 (CONH), 1680, 1629 (C=O хіноїдне кільце), 1719 (C=O в COOH), 3000-2500 (COOH), 3375 (NHCO), 3425 (CH<sub>2</sub>NH). Знайдено, %: С 64.54; Н 4.89; N 7.72.  $C_{19}H_{16}N_2O_5$ . Вирахувано, %: С 64.77; Н 4.58; N 7.95.

**4-((2-((9,10-Діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)аміно)-2-оксоетил)аміно)бутанова кислота 3.2і.** Вихід 72%.  $T_{\text{топл.}} = 190-191$  °С. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч.: 1.85 м (2H,  $\text{CH}_2$ ); 2.46 м (2H,  $\text{CH}_2$ ); 4.11 м (2H,  $\text{CH}_2$ ); 7.79-7.86 м (5H,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ , NH); 8.13-8.31 м (3H,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ ); 9.11 д (1H,  $J = 7.7$  Гц,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ ); 10.72 с (1H, NH); 12.85 с (1H, OH). ІЧ спектр,  $\text{cm}^{-1}$ : 1643 (CONH), 1685, 1627 (C=O хіноїдне кільце), 1721 (C=O в COOH), 3000-2500 (COOH), 3368 (NHCO), 3423 (CH<sub>2</sub>NH). Хромато-мас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн.}}$ , %): 367 [M+1] (100%). Знайдено, %: С 65.38; Н 5.10; N 7.81.  $C_{20}H_{18}N_2O_5$ . Вирахувано, %: С 65.57; Н 4.95; N 7.65.

**N-(9,10-Діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)-2-тіоціанатоацетамід 3.3.** Суміш 0.5 г (1.668 ммоль) 2-хлоро-N-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)ацетаміду **3.1** та 0.334 г (3.336 ммоль) тіоціанату калію в 30 мл ацетону

нагрівали протягом 3 год у круглодонній колбі зі зворотнім холодильником або у ДМСО протягом 2 год при температурі не вище 130 °С. Реакційну суміш упарювали у вакуумі (або розбавляли водою у випадку ДМСО та відфільтровували), осад промивали водою та перекристалізовували з ацетону.

Вихід 89%.  $T_{\text{топл.}} = 205-206$  °С. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч.: 4,38 с (2H,  $\text{CH}_2$ ); 7.92-7.99 м (4H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ); 8.14-8.22 м (2H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ); 8.88 д (1H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ); 12.33 уш.с (1H, NH). Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч.: 38.05 ( $\text{CH}_2$ ); 113.12 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ); 118.68, 123.0, 126.11, 126.78, 127.22, 132.66, 133.88, 134.33, 135.1, 136.21, 140.66 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 166.3, 182.4, 186.73 ( $\text{C}=\text{O}$ ). ІЧ спектр,  $\text{cm}^{-1}$ : 1645 ( $\underline{\text{CONH}}$ ), 1680, 1631 ( $\text{C}=\text{O}$  хіноїдне кільце), 2224 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 3345 ( $\underline{\text{NHCO}}$ ). Хромато-мас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн.}}$ , %): 323 [M+1] (96%). Знайдено, %: С 63.39; Н 3.25; N 8.59; S 9.87.  $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ . Вирахувано, %: С 63.35; Н 3.13; N 8.69; S 9.95.

***N*-(9,10-Діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)-2-гідроксиацетамід 3.6, 3*H*-нафто[1,2,3-*de*]хінолін-2,7-діон 1.44 та *N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)-2-(метилтіо)ацетамід 3.7.** Суміш 0.5 г (1.668 ммоль) 2-хлоро-*N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)ацетаміду 3.1 та 0.334 г (3.336 ммоль) тіоціанату калію у 30 мл ДМСО нагрівали протягом 2 год у круглодонній колбі зі зворотнім холодильником при температурі від 140 до 180 °С. Реакційну суміш розбавляли водою, осад промивали водою, сушили. Залишок розділяли на хроматографічній колонці (елюент – етилацетат : бензен, 6:1).

***N*-(9,10-Діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)-2-гідроксиацетамід 3.6.** Вихід 49 %.  $T_{\text{топл.}} = 222-223$  °С. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч.: 4.05 с (2H,  $\text{CH}_2$ ); 4.47 с (1H, OH); 7.07-7.79 м (3H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ); 7.96-8.05 м (3H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ); 8.36 д (1H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ); 12.68 уш.с (1H, NH). Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч.: 62.41 ( $\text{CH}_2$ ); 117.89, 121.67, 125.22, 126.51, 127.17, 132.18, 133.94, 134.69, 135.79, 140.90 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 169.19, 182.27, 185.88 ( $\text{C}=\text{O}$ ). ІЧ спектр,  $\text{cm}^{-1}$ : 1649 ( $\underline{\text{CONH}}$ ), 1675, 1628 ( $\text{C}=\text{O}$  хіноїдне кільце), 3290 ( $\underline{\text{NHCO}}$ ), 3360 (OH). Хромато-мас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн.}}$ , %): 282 [M+1] (95%). Знайдено, %: С 68.43; Н 3.85; N 5.10.  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{NO}_4$ . Вирахувано, %: С 68.33; Н 3.94; N 4.98.



**3*H*-Нафто[1,2,3-*de*]хінолін-2,7-діон 1.44.** Вихід 31 %.  $T_{\text{топл.}} > 300$  °С. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч.: 6.85 с (1H, CH=); 7.43-7.69 м (4H, CH<sub>ar</sub>); 8.15-8.20 м (2H, CH<sub>ar</sub>); 8.44 д (1H, CH<sub>ar</sub>); 12.02 уш.с (1H, NH). Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч.: 118.86, 120.47, 125.15, 128.39, 129.12, 129.40, 130.86, 131.87, 132.53, 134.73, 138.95, 153.70 (C<sub>ar</sub>), 172.89, 182.16 (C=O). ІЧ спектр,  $\text{cm}^{-1}$ : 1658 (C=O), 1635 (C=O хіноїдне кільце), 3100-3200 (NH). Хромато-мас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн.}}$ , %): 248 [M+1] (98%). Знайдено, %: С 77.85; Н 3.54; N 5.75. C<sub>16</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>. Вираховано, %: С 77.72; Н 3.67; N 5.67.

***N*-(9,10-Діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)-2-(метилтіо)ацетамід 3.7.** Вихід 10 %.  $T_{\text{топл.}} = 257-258$  °С. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч.: 2.19 с (3H, CH<sub>3</sub>); 3.49 с (2H, CH<sub>2</sub>); 7.71-7.91 м (3H, CH<sub>ar</sub>); 7.97-8.01 м (3H, CH<sub>ar</sub>); 8.80 д (1H, CH<sub>ar</sub>); 12.47 уш.с (1H, NH). Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч.: 15.64 (CH<sub>3</sub>); 40.36 (CH<sub>2</sub>); 118.21, 121.83, 125.11, 126.36, 126.82, 132.09, 133.61, 133.58, 134.30, 134.41, 135.48, 140.54 (C<sub>ar</sub>), 169.78, 182.17, 186.01 (C=O). ІЧ спектр,  $\text{cm}^{-1}$ : 1654 (CONH), 1681, 1625 (C=O хіноїдне кільце), 3372 (NHCO). Хромато-мас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн.}}$ , %): 312 [M+1] (99%). Знайдено, %: С 65.65; Н 4.34; N 4.41; S 10.41. C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>S. Вираховано, %: С 65.58; Н 4.21; N 4.50; S 10.30.

**2-[(4-Оксотіазолідин-2-іліден)аміно]антрацен-9,10-діон 3.8.** Суміш 0.5 г (1.668 ммоль) 2-хлоро-*N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-іл)ацетаміду **1.82** та 0.334 г (3.336 ммоль) тіоціанату калію в 30 мл ацетону нагрівали протягом 3 год у круглодонній колбі зі зворотнім холодильником. Реакційну суміш упарювали у вакуумі, залишок промивали водою і відфільтровували.

Вихід 78%.  $T_{\text{топл.}} = 250-251$  °С. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч.: 4.21 с (1H, CH<sub>2</sub>); 7.85-7.89 м (2H, CH<sub>ar</sub>); 8.02-8.04 м (1H, CH<sub>ar</sub>); 8.17-8.23 м (3H, CH<sub>ar</sub>); 8.42 с (1H, CH<sub>ar</sub>); 9.46 уш.с, 11.03 уш.с (1H, NH). Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч.: 32.67 (CH<sub>2</sub>); 124.00, 124.98, 126.15, 126.33, 126.69, 128.26, 132.84, 133.11, 133.56, 134.09, 134.36 (C<sub>ar</sub>); 140.51 (C-N), 159.57 (N=C), 174.17, 181.54, 181.67 (C=O). Хромато-мас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн.}}$ , %): 323 [M+1] (98%). Знайдено, %: С 63.30; Н 3.09; N 8.75; S 9.90. C<sub>17</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S. Вираховано, %: С 63.35; Н 3.13; N 8.69; S 9.95.

**Синтез 5-ариліден-2-[(4-оксотіазолідин-2-іліден)аміно]антрацен-9,10-діонів 3.9а-г.** Суміш 0.5 г (1.551 ммоль) 2-[(4-оксотіазолідин-2-іліден)аміно]антрацен-9,10-діону **3.8**, 0.224 г (3.102 ммоль) безводного ацетату натрію та 3.102 ммоль відповідного альдегіду у 40 мл ацетатної кислоти нагрівали протягом 3 год у колбі зі зворотним холодильником. Утворений осад відфільтровували, промивають ацетатною кислотою, водою, етанолом та перекристалізували з суміші ДМФА–етанол (1:2).

**2-[(5-Бензиліден-4-оксотіазолідин-2-іліден)аміно]антрацен-9,10-діон 3.9а.** Вихід 52%.  $T_{\text{топл.}} = 258-260^{\circ}\text{C}$ . Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч.: 8.28-8.35 м (12H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ , =CH); 8.52 с (1H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ); 10.35 уш.с, 11.81 уш.с (1H, NH). Знайдено, %: С 70.29; Н 3.36; N 6.91; S 7.74.  $\text{C}_{24}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ . Вираховано, %: С 70.23; Н 3.44; N 6.83; S 7.81.

**2-[(5-(4-(Диметиламіно)бензиліден)-4-оксотіазолідин-2-іліден)аміно]антрацен-9,10-діон 3.9б.** Вихід 63%.  $T_{\text{топл.}} = 236-237^{\circ}\text{C}$ . Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч.: 3.02 с (6H,  $\text{CH}_3$ ); 6.84 м (2H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ); 7.62 м (3H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ); 7.46-7.51 м (3H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ); 7.82 уш.с (1H, =CH); 8.29-8.34 м (2H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ); 8.53 с (1H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ); 10.43 уш.с, 11.87 уш.с (1H, NH). Знайдено, %: С 68.96; Н 4.16; N 9.39; S 7.19.  $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ . Вираховано, %: С 68.86; Н 4.22; N 9.27; S 7.07.

**2-[(5-(4-Нітробензиліден)-4-оксотіазолідин-2-іліден)аміно]антрацен-9,10-діон 3.9в.** Вихід 69%.  $T_{\text{топл.}} = 264-265^{\circ}\text{C}$ . Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч.: 7.25 м (2H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ); 7.71-7.78 м (4H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ); 7.96 уш.с (1H, =CH); 8.27-8.35 м (4H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ); 8.52 с (1H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ); 10.13 уш.с, 11.69 уш.с (1H, NH). Знайдено, %: С 63.38; Н 2.74; N 9.19; S 7.15.  $\text{C}_{24}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ . Вираховано, %: С 63.29; Н 2.88; N 9.23; S 7.04.

**2-[(5-(4-Гідроксибензиліден)-4-оксотіазолідин-2-іліден)аміно]антрацен-9,10-діон 3.9г.** Вихід 61%.  $T_{\text{топл.}} = 215-216^{\circ}\text{C}$ . Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч.: 6.59 м (2H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ); 7.38-7.45 м (4H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ); 7.99-8.05 уш.с (2H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ , =CH); 8.29-8.33 м (3H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ); 8.51 с (1H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ); 9.68 с (1H, OH); 10.31 уш.с, 11.78 уш.с (1H, NH). Знайдено, %: С 67.71; Н 3.22; N 6.65; S 7.61.  $\text{C}_{24}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ . Вираховано, %: С 67.60; Н 3.31; N 6.57; S 7.52.

## РОЗДІЛ IV

### НІТРОГЕН- ТА СУЛЬФУРОВМІСНІ ГЕТЕРОЦИКЛИ НА ОСНОВІ ПОХІДНИХ 1(2)-АМІНО-9,10-АНТРАЦЕНДІОНУ

Хімія нітрогено- та сульфуровмісних гетероциклічних похідних протягом багатьох десятиліть привертає до себе велику увагу багатьох дослідників, оскільки наукова та практична цінність таких сполук безперервно зростає [209]. Похідні з нітрогено- та сульфуровмісними гетероциклічними системами широко застосовуються у виробництві лікарських засобів, інсектицидів, гербіцидів, регуляторів росту рослин, барвників, полімерних матеріалів, тощо [210].

Згідно із проведеноим літературним огляду (розділ 1) можна побачити, що гетероциклічні похідні 1(2)-аміно-9,10-антрацендіонів, неконденсованих з антраценільним кільцем, ще не набули великого розвитку. Тому, обґрунтованим та доцільним було поглибити цей напрямок хімії похідних 9,10-антрацендіону, шляхом проведення синтезу нових нітрогено- та сульфуровмісних гетероциклічних сполук з метою пошуку біологічно активних речовин.

#### *4.1. Синтез (1H-пірол-1-іл)антрацен-9,10-діонів*

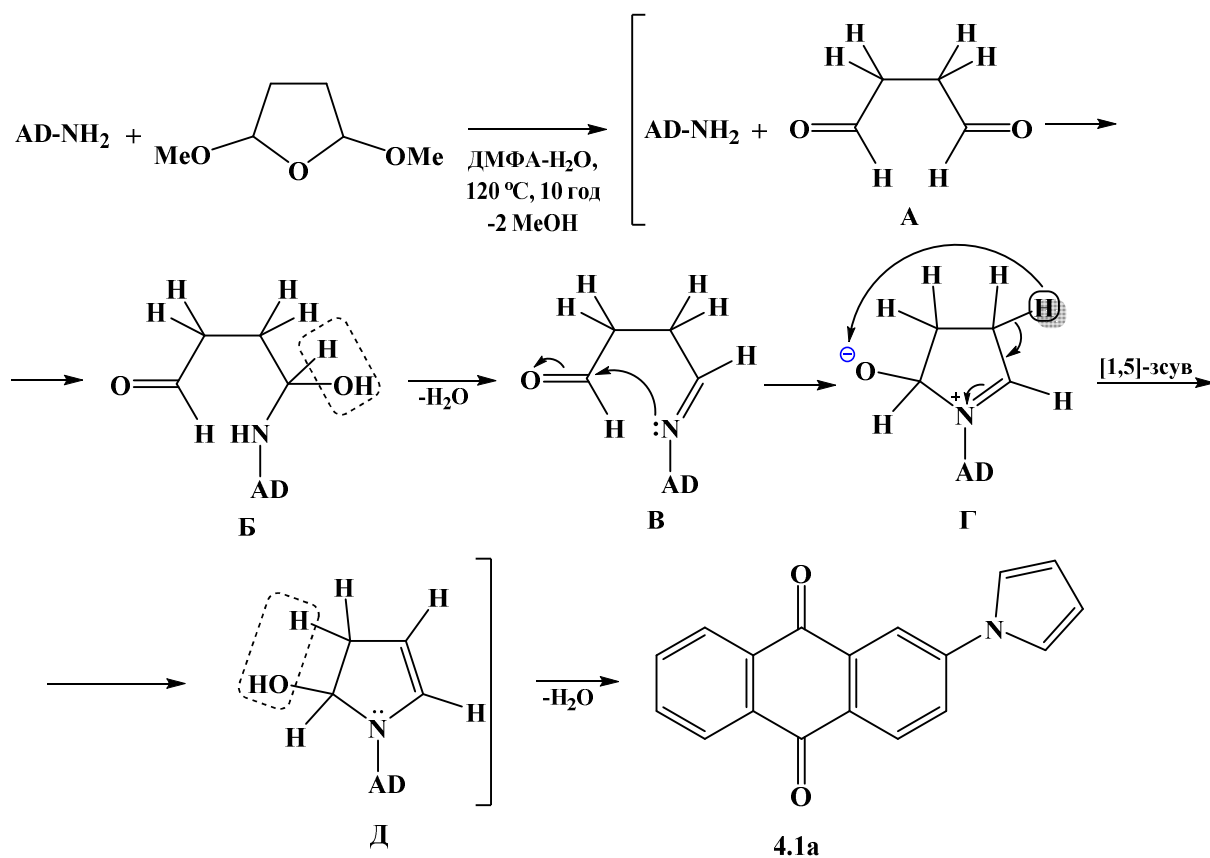
Похідні піролу є важливим класом органічних сполук, що використовуються у синтезі природних продуктів та гетероциклічних похідних з широким спектром біологічної активності [211-217]. Існує багато методів синтезу пірольних похідних, серед котрих використовують кон'юговане приєднання, циклізацію за участю перехідних металів, приєднання аза-Міхаеля, мультикомпонентні реакції та інші. Серед цих методів варто виділити синтез піролів за допомогою реакції Пааля-Кнорра [218] та її модифікацію – реакцію Клаусона-Кааса [219]. В синтезі піролів зазвичай використовують різні каталізатори, що дозволяє одержати пірольні похідні з високими виходами [218, 219].

З метою продовження досліджень нуклеофільності аміногрупи 9,10-антрацендіонів **1.1**, **1.2**, **1.7**, **2.1**, **2.2**, **2.5**, **2.6** та одержання нових потенційних біологічно активних сполук, були проведені синтети піроліл-9,10-антрацендіонів в умовах реакції Клаусона-Кааса.

Слід зазначити, що реакція Клаусона-Кааса для аміно-9,10-антрацендіонів **1.1**, **1.2**, **1.7**, **2.1**, **2.2**, **2.5**, **2.6** у середовищі ацетатної кислоти за класичною методикою [220] з 2,5-диметокситетрагідрофураном не перебігає. На основі роботи [221] нами була проведена заміна ацетатної кислоти на суміш ДМФА-Н<sub>2</sub>O (100:4), що дозволило одержати тільки одну пірольну похідну – 2-(1*H*-пірол-1-іл)антрацен-9,10-діон **4.1a** (метод А, п. 4.4) з виходом 78%.

Аналіз літературних даних [219, 221, 222] дозволив запропонувати імовірний механізм утворення сполуки **4.1a** (схема 4.1).

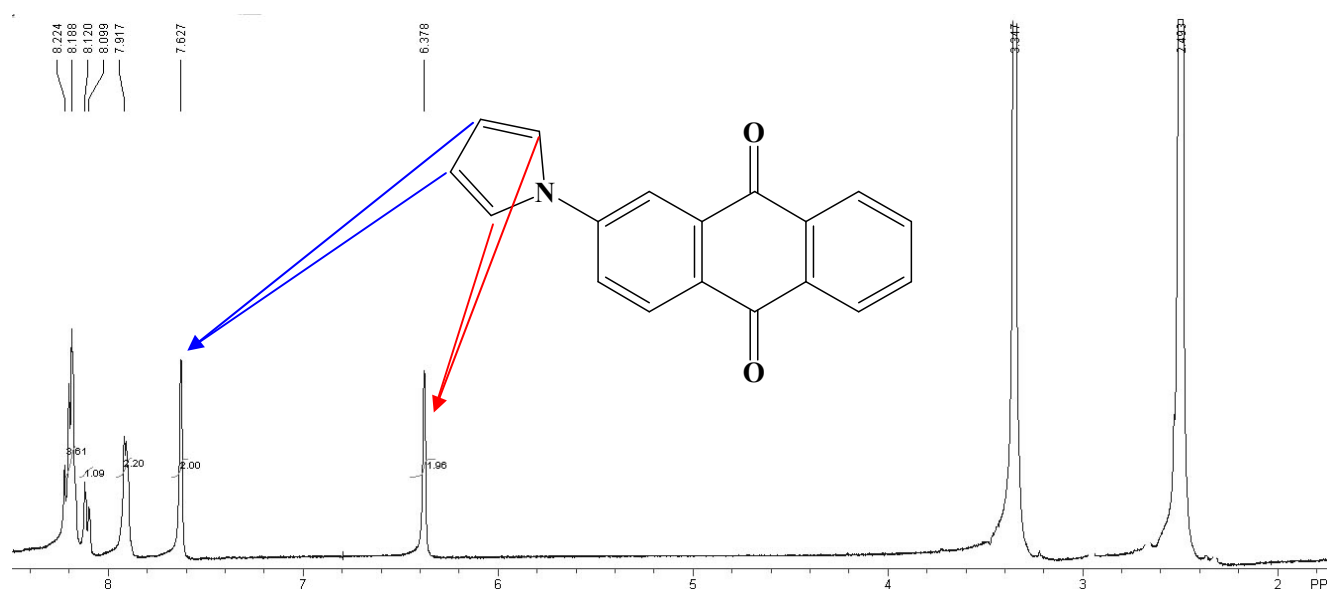
Схема 4.1



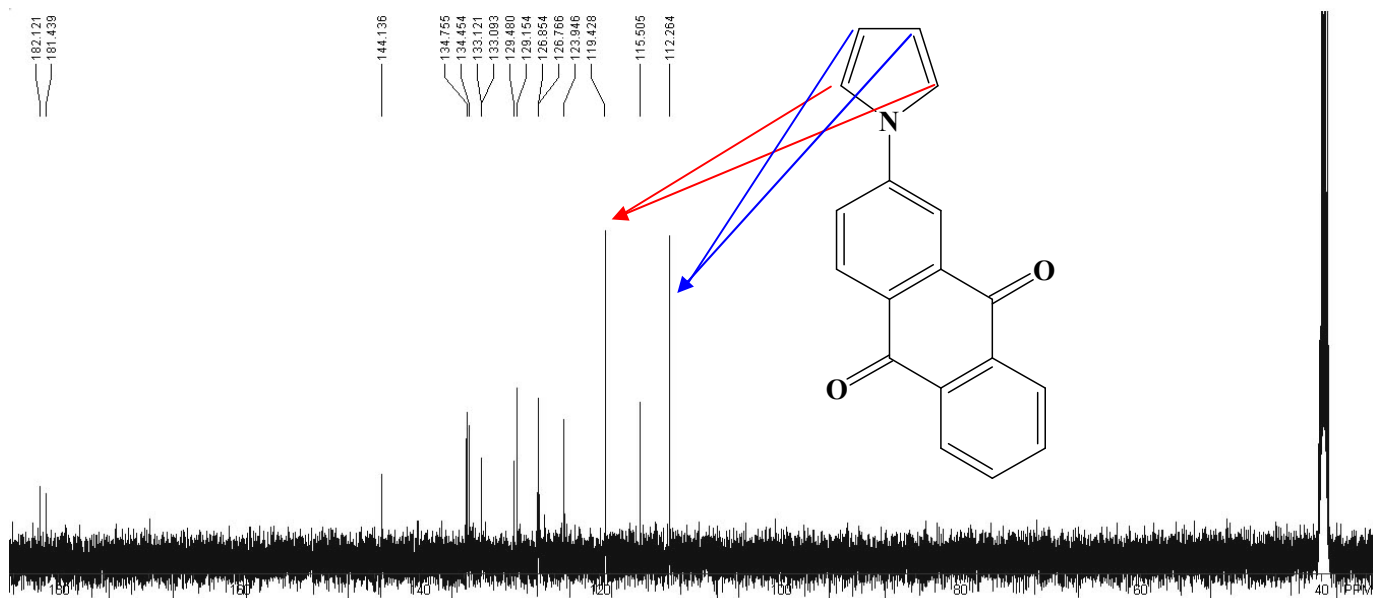
Першою стадією реакції Клаусона-Кааса, як запропоновано у роботі [219], є утворення бутан-1,4-діалю *A* у результаті відщеплення двох молекул

метанолу та розкриття фуранового циклу. Далі відбувається нуклеофільна атака атомом нітрогену аміногрупи 2-аміно-9,10-антрацендіону **1.2** на атом вуглецю однієї з альдегідних груп (інтермедіат **Б**), з подальшою дегідратацією та утворенням інтермедіату **В**. Внаслідок атаки неподіленої пари електронів імінного нітрогену на карбонільний вуглець другої альдегідної групи проходить замикання циклу (інтермедіат **Г**), в якому відбувається [1,5]-термічно дозволена сигматропна міграція протона на атом оксигену (інтермедіат **Д**). Подальше елімінування молекули води з інтермедіату **Д** веде до утворення пірольного циклу та похідної **4.1a**.

В  $^1\text{H}$  ЯМР спектрі 2-(1*H*-пірол-1-іл)антрацен-9,10-діону **4.1a** присутні сигнали протонів пірольного фрагмента у вигляді уширених сигнлетів при 6.38 та 7.63 м.ч. відповідно (рис. 4.1). У  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектрі даної сполуки наявні характерні сигнали атомів вуглецю метинових груп пірольного кільця при 112.26 та 119.43 м.ч. (рис. 4.2) відповідно. У хроматомас-спектрі присутній молекулярний пік з масою 274 [M+1] (100%).



**Рис. 4.1.**  $^1\text{H}$  ЯМР спектр 2-(1*H*-пірол-1-іл)антрацен-9,10-діону **4.1a**.



**Рис. 4.2.**  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектр 2-(1*H*-пірол-1-іл)антрацен-9,10-діону **4.1a**.

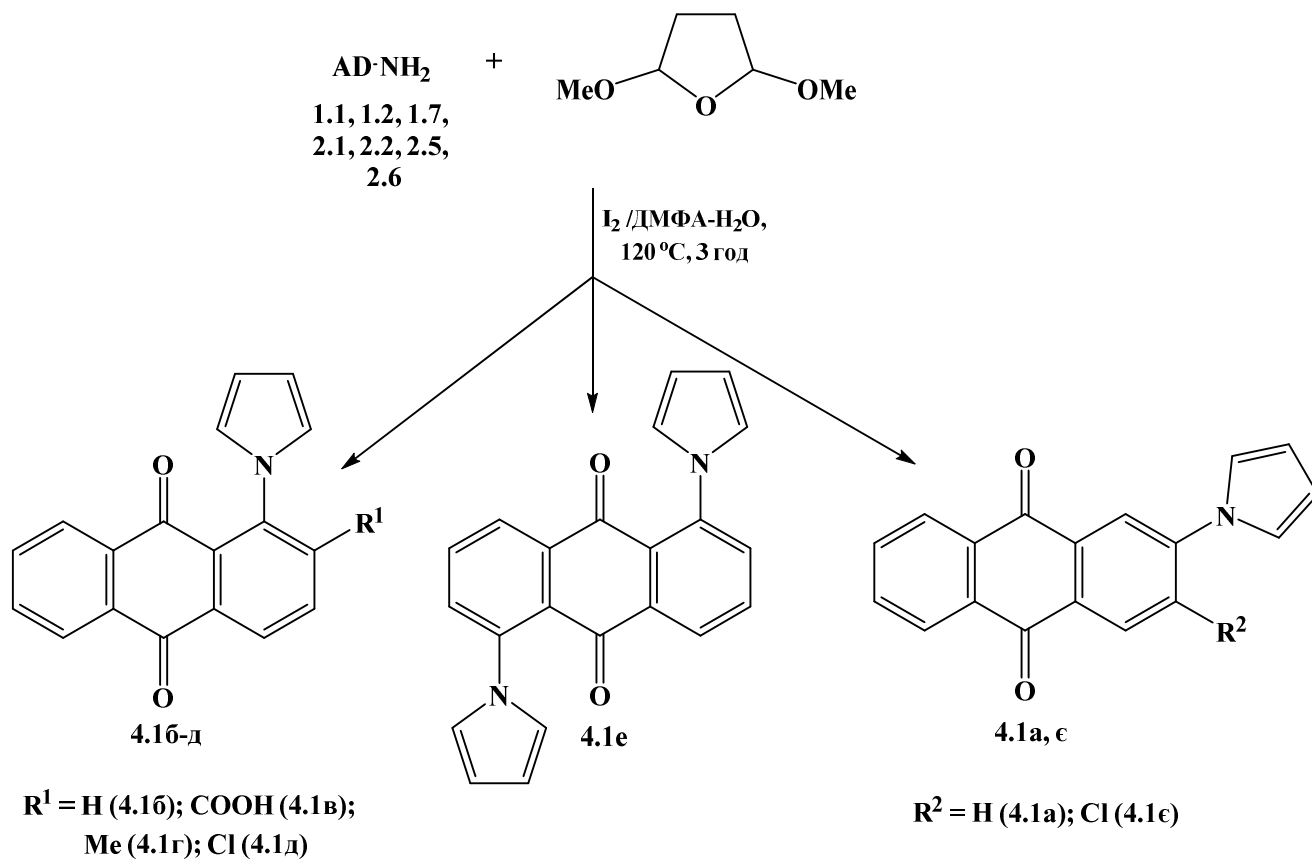
Оскільки була одержана лише одна пірольна похідна **4.1a** в умовах реакції Клаусона-Кааса, нами було проведено дослідження даної реакції при взаємодії аміно-9,10-антрацендіонів **1.1**, **1.2**, **1.7**, **2.1**, **2.2**, **2.5**, **2.6** з 2,5-диметокситетрагідрофураном у присутності каталізатора (метод *Б*, п. 4.4), в ролі якого був вибраний молекулярний йод, який має ряд таких переваг як: дешевизна, екологічність, легкість очищення продуктів реакції. Окрім цього, він не потребує інертної атмосфери проведення реакції та стійкий до вологи на відміну від інших сильних кислот Льюїса ( $\text{ZnCl}_2$ ,  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{P}_2\text{O}_5$ ,  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ) [223-233].

В умовах йод-каталізованої реакції Клаусона-Кааса було одержано ряд нових пірольних похідних 9,10-антрацендіону **4.1б-є** (схема 4.2), чого при використанні попереднього методу *А* не вдалося досягнути, а також сполука **4.1a**, вихід котрої збільшився до 91%. Слід зазначити, що використання даного каталізатора у цій реакції значно скорочує час її проведення порівняно з методом *А* (з 10 до 3 год).

Вплив молекулярного йоду, згідно із роботами [223-233], полягає в активації атома кисню альдегідної групи інтермедіату *А* (схема 4.1), що значно полегшує атаку карбонільного атома вуглецю СНО-групи аміно-9,10-

антрацендіонами **1.1**, **1.2**, **1.7**, **2.1**, **2.2**, **2.5**, **2.6**. Далі реакція відбувається за запропонованим механізмом (схема 4.1) через утворення інтермедіатів **Б-Г** з одержанням відповідних пірольних похідних **4.1а-є**.

Схема 4.2



У випадку синтезу піролів на основі аміно-9,10-антрацендіонів **2.1**, **2.2**, **2.6** в умовах йод-каталізованої реакції вплив хлору та карбоксильної групи в *орто*-положенні до аміногрупи відсутній (на відміну від взаємодій цих амінів з бензоїлізотіоціанатом (розділ 2, п. 2.2), що дозволило одержати піроліл-9,10-антрацендіони **4.1в,д,є**. Слід відзначити, що при взаємодії 1,5-діаміно-9,10-антрацендіону **1.7** згідно із результатами вимірів <sup>1</sup>Н та <sup>13</sup>С ЯМР спектрів та хроматомас-спектрометрії відбувається утворення дипіролільної похідної **4.1е**.

#### 4.2. Синтез нових азолів на основі *N*-бензоїл-*N'*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1(2)-іл)тіосечовин

Відомо, що *N*-аройлтіосечовини відзначаються потужним синтетичним потенціалом. Вони є важливими реагентами для синтезу ряду гетероциклів,

наприклад, імідазолідиніл-2-тіонів [126, 127], 2-ароїлімінотіазолінів [128-130], 1,2,4-триазолів [131], 1,3-тіазинів [132] і індено[1,2-d][1,3]тіазепінів [133]. 2-Імінотіазоліни характеризуються широким спектром біологічних властивостей [134-137]. Тіазоліден-2-імінний [234], тіазол-2-імінний [235] або 2-імінотіазоліний [236-239] фрагменти присутні в субстанціях-кандидатах у лікарські засоби із широким комплексом дії: мускариноміметичною, антимікотичною, гіполіпімічною, антидіабетичною, протизапальною, кардіотонічною та бактерицидною [240-244]. Похідні тіазоліну також застосовуються в сільському господарстві як акрициди, інсектициди та регулятори росту рослин [245, 246]. Для 2-імінотіазолінів була виявлена протигрибкова активність [247] та здатність відбілювати шкіру [248].

Серед представників іншого біоактивного типу азолів - 1*H*-1,2,4-триазолів найбільш відомим є протигрибковий препарат флуконазол [249, 250]. Окрім цього, різні 1,2,4-триазоли заявлені як фунгіциди [251], інсектициди [252], антимікробні препарати [253], а також як сполуки із протипухлинною [254, 255], протисудомною [256], антидепресантною [257], антикоагулянтною та рістрегулюючою активністю [258].

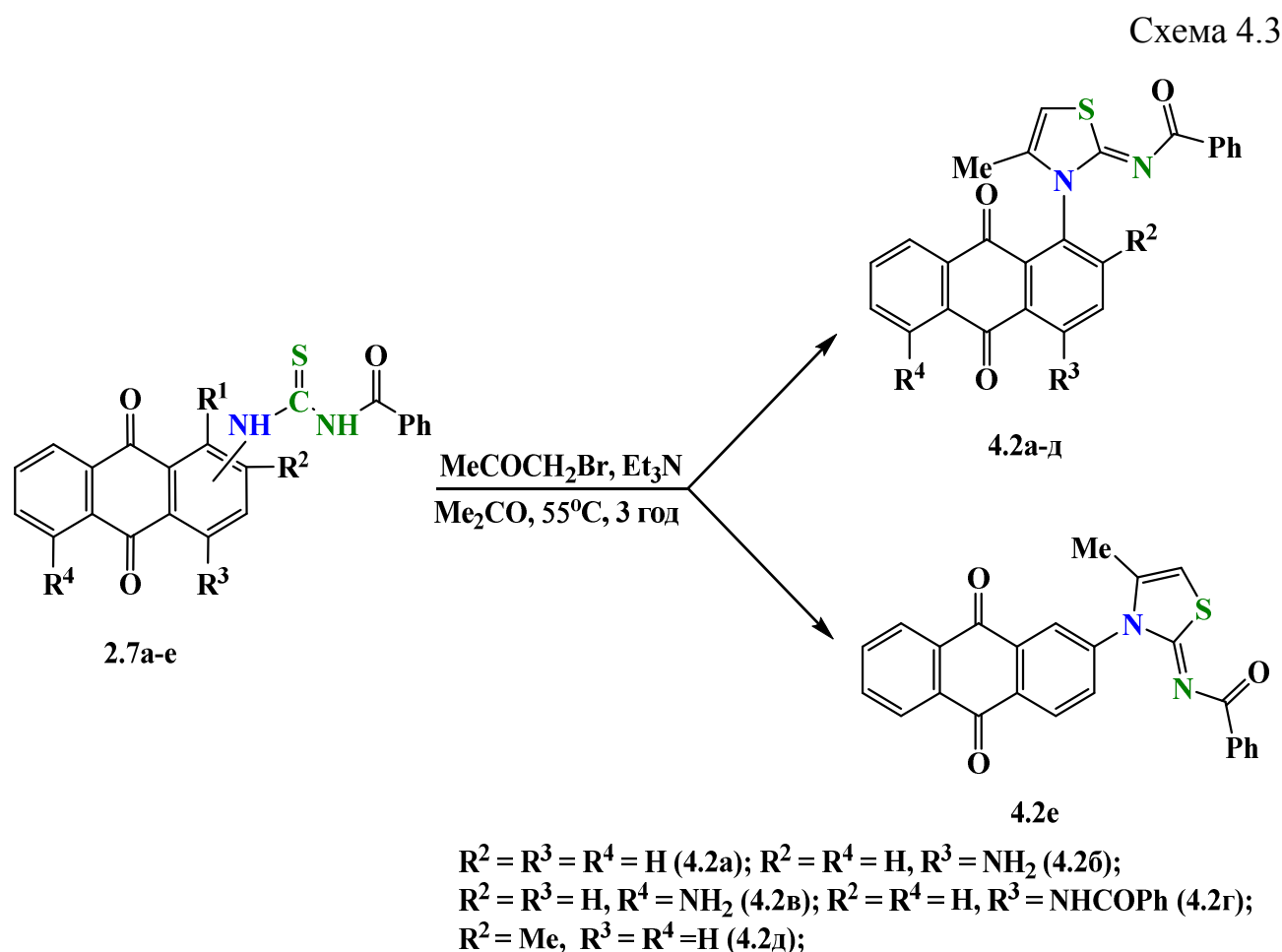
Тетразол і його похідні привертають до себе увагу завдяки своїй унікальній структурі і здатності служити біоеквівалентом (біоізостером) карбоксильної групи та використанню в ролі гіпотензивних, протиалергічних, антибіотичних і протисудомних засобів тощо [259-266].

Описана в літературі [130, 234] реакція *N,N'*-дизаміщених тіосечовин з  $\alpha$ -бромкетонами дозволяє отримувати різноманітні *N*-заміщені 2-імінотіазоли. Проте їх похідні, що містять в положенні 3 гетероциклу 9,10-антрацендіонові фрагменти, до теперішнього часу залишаються невідомими. Так само у літературі відсутня інформація про системи 1,2,4-триазольного та тетразольного типу на основі 9,10-антрацендіону. З урахуванням виражених біологічних властивостей похідних 9,10-антрацендіону [1, 17, 267], видається доцільним конструювання гібридних структур, що включають 9,10-антрацендіонові, тіазолільні, триазолільні та тетразольні цикли.



#### 4.2.1. Синтез *N*-[(9,10-діоксо-9,10-дигідроантраценіл)-4-метилтіазол-2(3*H*)-іліден]бензамідів

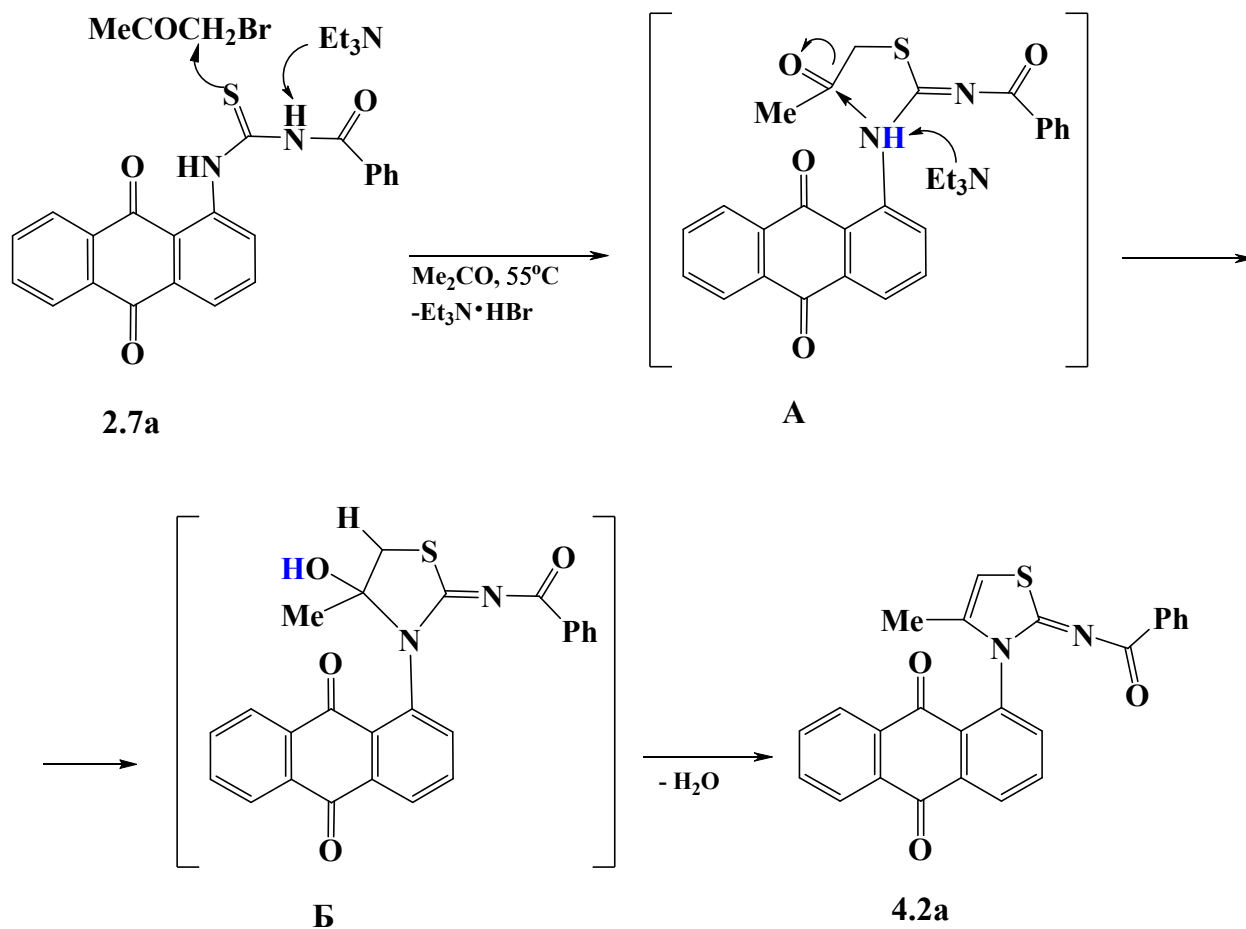
Для одержання нових потенційних біологічно активних сполук як базові об'єкти були використані бензоїлтіосечовини **2.7a-e** (розділ 2, п. 2.2). Знайдено, що їх реакція із отриманим *in situ*  $\alpha$ -бромацетоном в розчині ацетону у присутності триетиламіну приводить до *N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантраценіл)-2-(*N*-бензоїліміно)тіазолів **4.2a-e** із виходами 50-69% (схема 4.3).



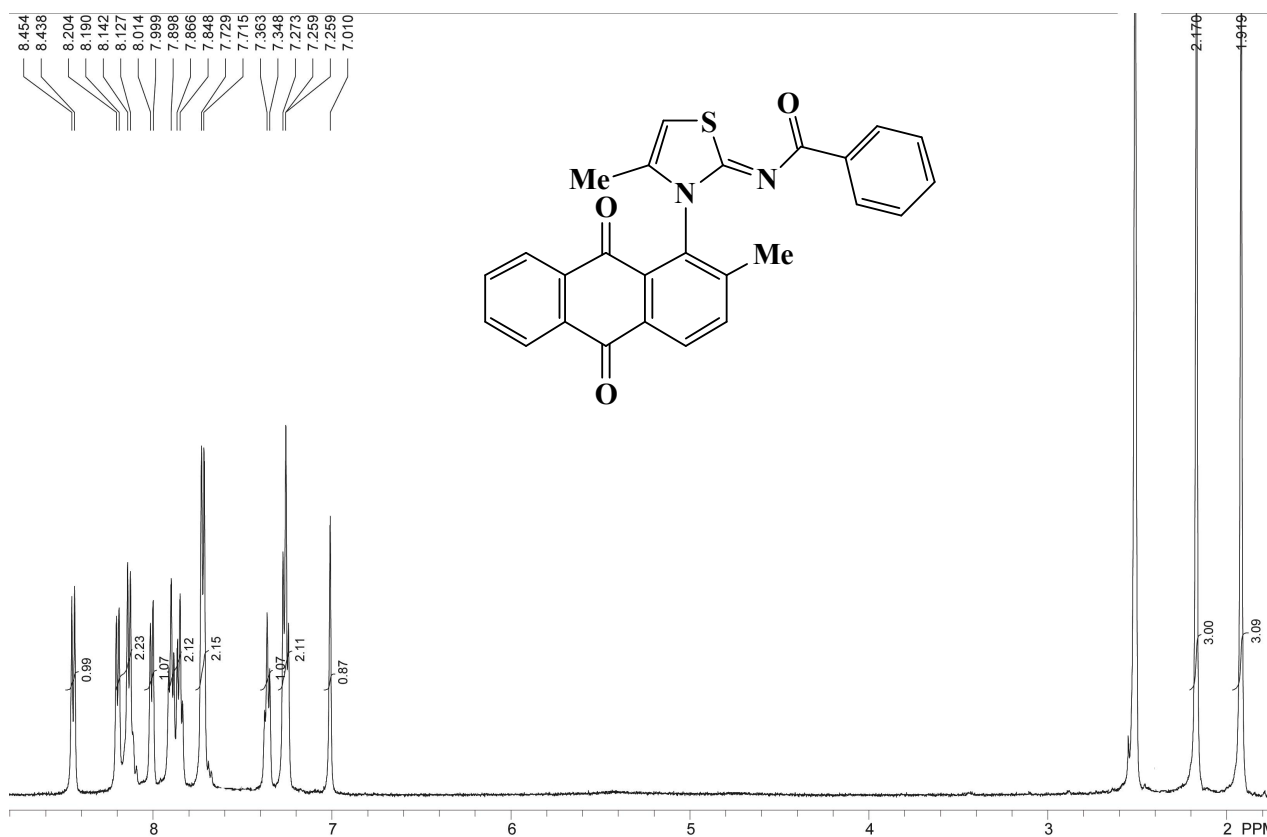
З урахуванням літературних даних [130, 134] формування 2-імінотіазольного циклу сполук **4.2a-e** (на прикладі **4.2a**) найвірогідніше реалізується згідно механізму (схема 4.4), котрий передбачає первинну атаку триетиламіну на більш кислий імідний протон тіоуреїдного фрагмента з подальшою атакою атомом сірки тіосечовини атома вуглецю бромметильної групи бромацетону і утворення ізотіосечовинного інтермедіата А. Внутрішньомолекулярна атака вторинної NH-групи атома вуглецю карбонільної

групи приводить до циклічного інтермедіата **Б**, котрий через стадію дегідратації дає цільовий продукт **4.2a**.

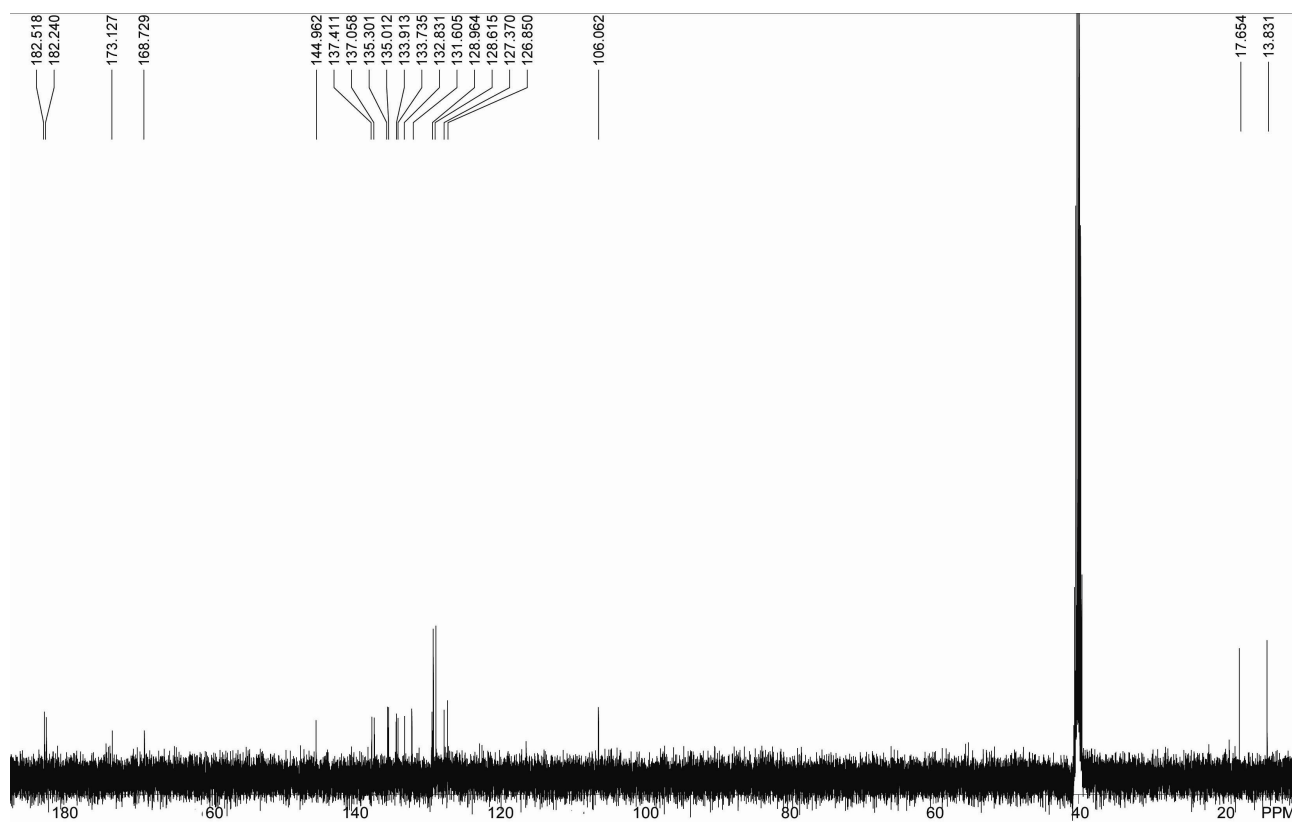
Схема 4.4



У спектрах  $^1\text{H}$  ЯМР сполук **4.2a-e** поряд із сигналами ароматичних протонів присутні синглети протону  $\text{H}^5$  тiazольного циклу (6.89-7.01 м.ч.) і протонів метильної групи (1.97-2.04 м.ч.). Утворення тiazольного циклу також надійно підтверджується даними  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектрів з характерними синглетами атомів  $\text{C}^4$  при 106.1-107.2,  $\text{C}^5$  при 139.3-144.9 м.ч. і  $\text{C}^2$  при 168.2-169.7 м.ч.



**Рис. 4.3.** <sup>1</sup>H ЯМР спектр *N*-(4-метил-3-(2-метил-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)тіазол-2(3*H*)-іліден)бензаміду **4.2д**

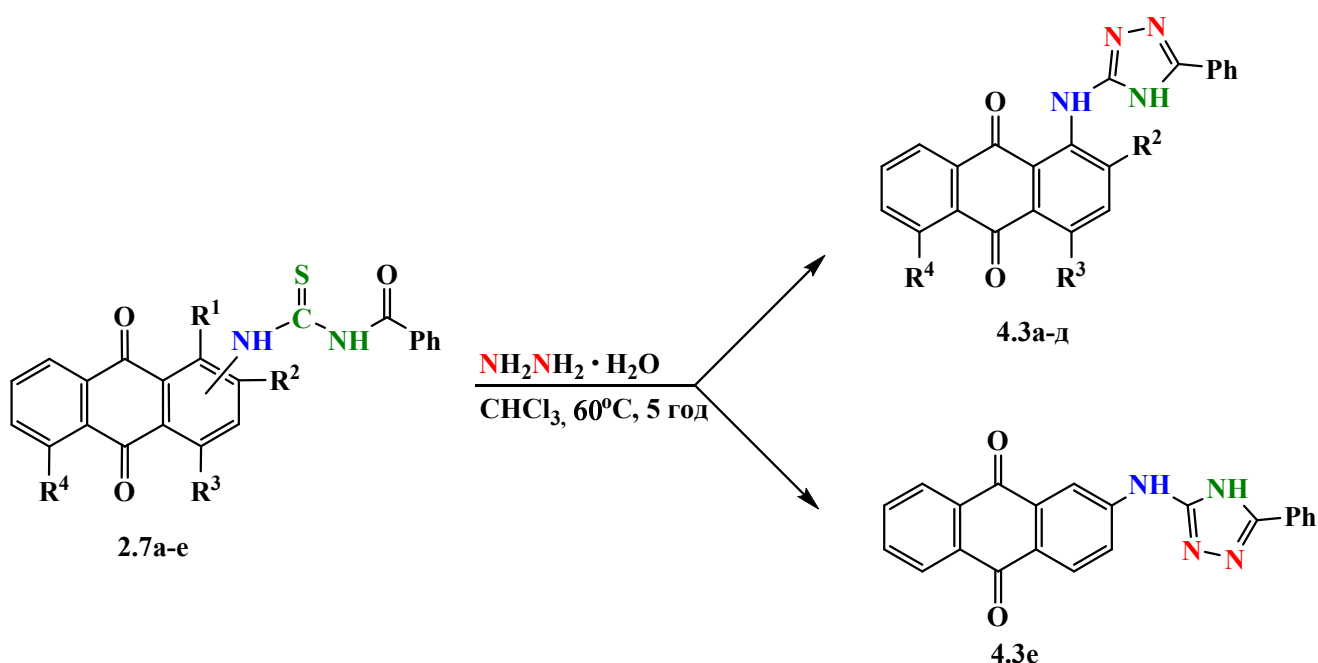


**Рис. 4.4.** <sup>13</sup>C ЯМР спектр *N*-(4-метил-3-(2-метил-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)тіазол-2(3*H*)-іліден)бензаміду **4.2д**

#### 4.2.2. Синтез [(5-феніл-4H-1,2,4-триазол-3-іл)аміно]антрацен-9,10-діонів

Синтез нових 1,2,4-триазольних похідних 9,10-антрацендіону проводили за описаною у роботі [131] методикою, згідно з котрою бензоїлтіосечовини **2.7a-e** нагрівали з гідразин-гідратом у співвідношенні 1:5 у хлороформі (схема 4.5). У результаті з виходами 60-85% були отримані [(5-феніл-4H-1,2,4-триазол-3-іл)аміно]антрацен-9,10-діони **4.3a-e**.

Схема 4.5



$R^2 = R^3 = R^4 = \text{H}$  (4.3a);  $R^2 = R^4 = \text{H}$ ,  $R^3 = \text{NH}_2$  (4.3б);  
 $R^2 = R^3 = \text{H}$ ,  $R^4 = \text{NH}_2$  (4.3в);  $R^2 = R^4 = \text{H}$ ,  $R^3 = \text{NHCOPh}$  (4.3г);  
 $R^2 = \text{Me}$ ,  $R^3 = R^4 = \text{H}$  (4.3д)

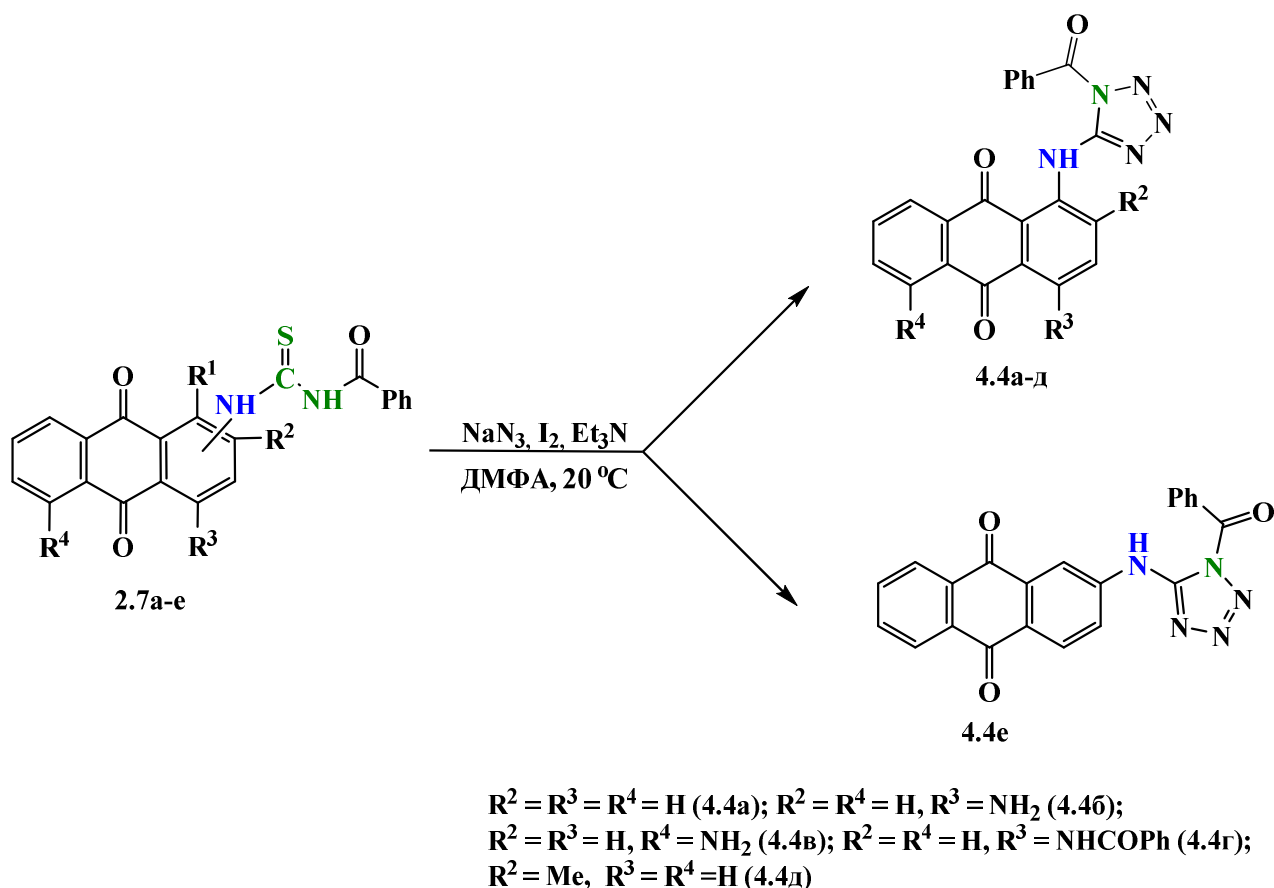
В ІЧ спектрах синтезованих сполук **4.3a-e** присутні характеристичні смуги поглинання карбонільних груп в області  $1620\text{-}1685\text{ cm}^{-1}$  та NH групи 1,3,4-триазольного циклу в області  $3304\text{-}3328\text{ cm}^{-1}$ . Спектри  $^1\text{H}$  ЯМР триазольних похідних поряд з сигналами ароматичних протонів містять синглет протона вторинної аміногрупи 1,3,4-триазольного циклу при  $14.03\text{-}14.63$  м.ч.

#### 4.2.3. Синтез [(1-бензоїл-1H-тетразол-5-іл)аміно]антрацен-9,10-діонів

При одержанні тетразолів на основі  $N,N'$ -дизаміщених тіосечовин відоме використання таких десульфуруючих агентів, як солі гідраргіуму та плюмбуму

[187]. Проте в останні роки широко використовується молекулярний йод як каталізатор даної реакції [187]. Нами була проведена взаємодія *N*-бензоїл-*N'*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантраценіл)тіосечовин **2.7a-e** з азидом натрію при кімнатній температурі в ДМФА у присутності триетиламіну та молекулярного йоду, що привело до одержання [(1-бензоїл-1*H*-тетразол-5-іл)аміно]антрацен-9,10-діонів **4.4a-e** (схема 4.6).

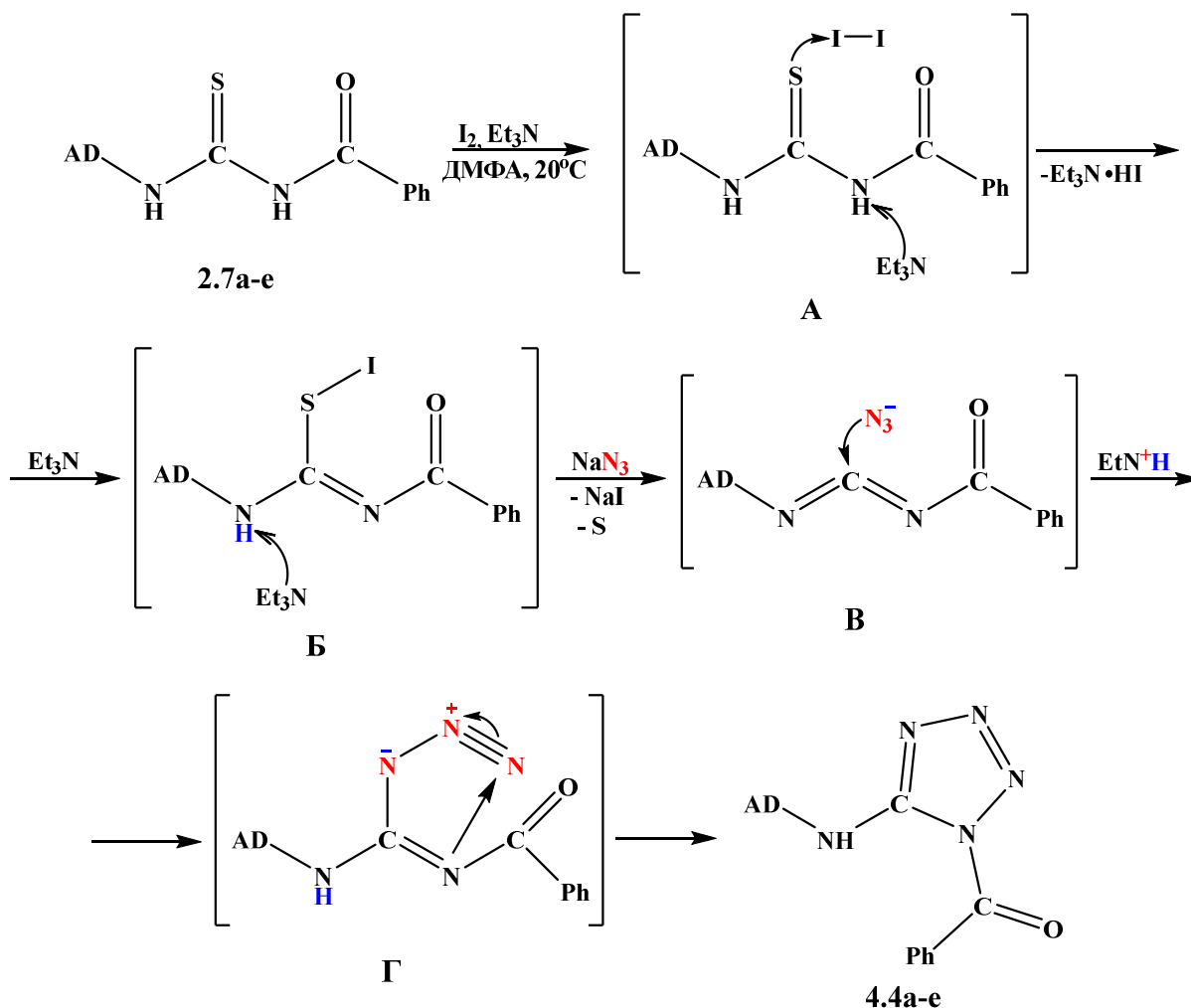
Схема 4.6



Ймовірний механізм утворення [(1-бензоїл-1*H*-тетразол-5-іл)аміно]антрацен-9,10-діонів **4.4a-e** найвірогідніше відбувається наступним чином (схема 4.7): на першій стадії відбувається первинна атака триетиламіну на більш кислий імідний протон бензоїлтіоуреїдного замісника, водночас проходить атака атома сульфуру тіосечовини молекулярним йодом з утворенням інтермедіата **A**. Наступна стадія включає відщеплення молекули  $\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{HI}$  і подальшу атаку триетиламіну на другий імідний протон з одночасним десульфуруванням (інтермедіат **B**). Результатом цієї стадії є утворення

карбодіімідного інтермедіата **B**, в якому відбувається атака азидним аніоном електрофільного атома карбону карбодіімідного фрагмента, протонування атому нітрогену біля антрацендіонового кільця  $\text{Et}_3\text{N}^+\text{H}$  та внутрішньомолекулярна циклізація (інтермедіат **Г**) з утворенням тетразолу **4.4a-e**.

Схема 4.7



Утворення тетразолів **4.4a-e** підтверджується даними  $^1\text{H}$  ЯМР спектрів та хроматомас-спектроскопії. У  $^1\text{H}$  ЯМР спектрах цих сполук спостерігається сигнал лише однієї вторинної аміногрупи в межах 12.32-13.72 м.ч. У хроматомас-спектрах присутні піки відповідних молекулярних іонів цільових продуктів.

### 4.3. Синтез гетероциклічних похідних на основі 2-ацилізотіоціанату 9,10-антрацендіону

Ізотіоціанати мають дуже важливе значення у синтезі гетероциклічних систем, зокрема багатьох сульфуровмісних, включаючи тіогідантоїни, тіопіримідони, тіохіназолони, меркаптоімідазоли, тіоамідазолони та бензотіазини [268]. Велика кількість реакцій, які були відкриті і описані у хімії ізотіоціанатів, відкривають шлях до одержання нових потенційних біологічно активних сполук [269-272]. Синтетичний інтерес до ізотіоціанатів спрямований на розробку відповідних шляхів одержання не тільки п'яти- та шестичленних гетероциклів, але й чотири- та семичленних систем.

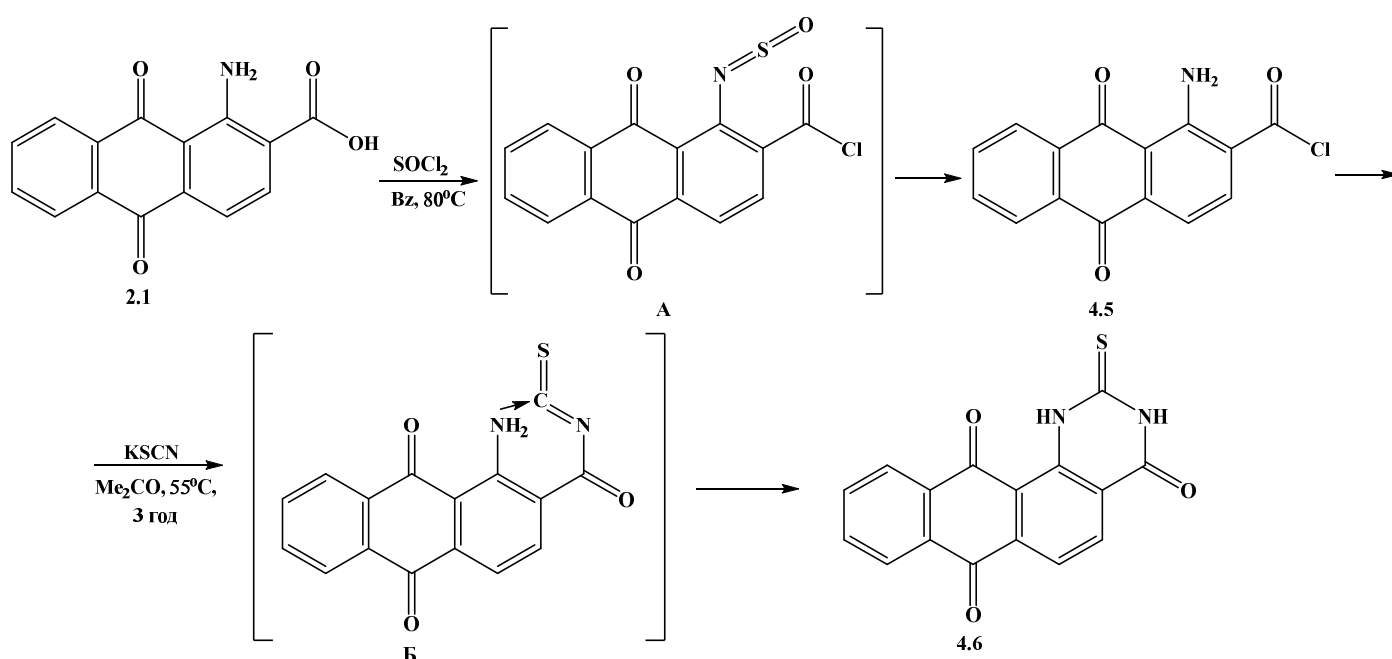
Не дивлячись на добре досліджену хімію 9,10-антрацендіону, практично не вивченими залишаються їх ацилізотіоціанатні похідні.

Оскільки в літературі до теперішнього часу не було описано одержання ізотіоціанатів на основі аміно-9,10-антрацендіонів **1.1**, **1.2**, **1.7**, **2.1**, **2.2**, **2.5**, **2.6**, були проведені спроби їх отримання згідно із відомими методами [268]. Оскільки отримати цільові ізотіоціанати не вдалося, був обраний напрямок синтезу ацилізотіоціанатів 9,10-антрацендіону.

Як вихідна сполука була використана 1-аміно-9,10-антрацендіон-2-карбонова кислота **2.1**, яка була перетворена у відповідний хлорангідрид **4.5** згідно методики [273]. Утворення сполуки **4.5** відбувається через *N*-сульфініламінний інтермедіат **A** [274], котрий перешкоджає внутрішньомолекулярній циклізації і при виділенні продукту, взаємодіючи з вологою повітря, відщеплює молекулу SO<sub>2</sub>, утворюючи цільвий амінохлорангідрид **4.5**. Проте при подальшій однореакторній взаємодії утвореного хлорангідриду з тіоціанатом калію та наступним додаванням відповідно гліцину, 2-амінобензойної кислоти, 2-амінотіазолу, 2-меркаптобензотіазолу, *o*-фенілендіаміну та етилового естеру ціанацетатної кислоти, згідно із даними <sup>1</sup>H ЯМР, ІЧ спектроскопії та хроматомас-спектрометрії реакція проходила з утворенням циклічного продукту без їх

участі – 2-тіоксо-2,3-дигідронафто[2,3-*h*]хіназолін-4,7,12(1*H*)-триону **4.6** (схема 4.8).

Схема 4.8



Враховуючи перспективність синтезу похідних ацилізотіоціанатів з 9,10-антрацендіоновим фрагментом, було проведено заміну 1-аміно-9,10-антрацендіон-2-карбонової кислоти **2.1** на 1-нітро-9,10-антрацендіон-2-карбонову кислоту **4.7**, котру одержували окисненням надацетатною кислотою за методом [275] (схема 4.9).

Хлорангідрид 1-нітро-9,10-антрацендіон-2-карбонової кислоти **4.8** був одержаний відповідно до методики [276].

Синтез нових похідних на основі ацилізотіоціанатів 9,10-антрацендіону **4.10-4.15** проводили однореакторною взаємодією 1-нітро-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-карбонілхлориду **4.8** з тіоціанатом калію у безводному ацетоні при кип'ятінні реакційної суміші протягом 2 год з подальшим додаванням відповідного реагенту – гліцину, 2-амінобензойної кислоти, 2-амінотіазолу, 2-меркаптобензтіазолу, *o*-фенілендіаміну та етилового естеру ціанацетатної кислоти (схема 4.9). Використання окремо виділеного ацилізотіоціанату **4.9** є менш зручним, оскільки відбувається зменшення цільового виходу продукту в середньому на 15%.



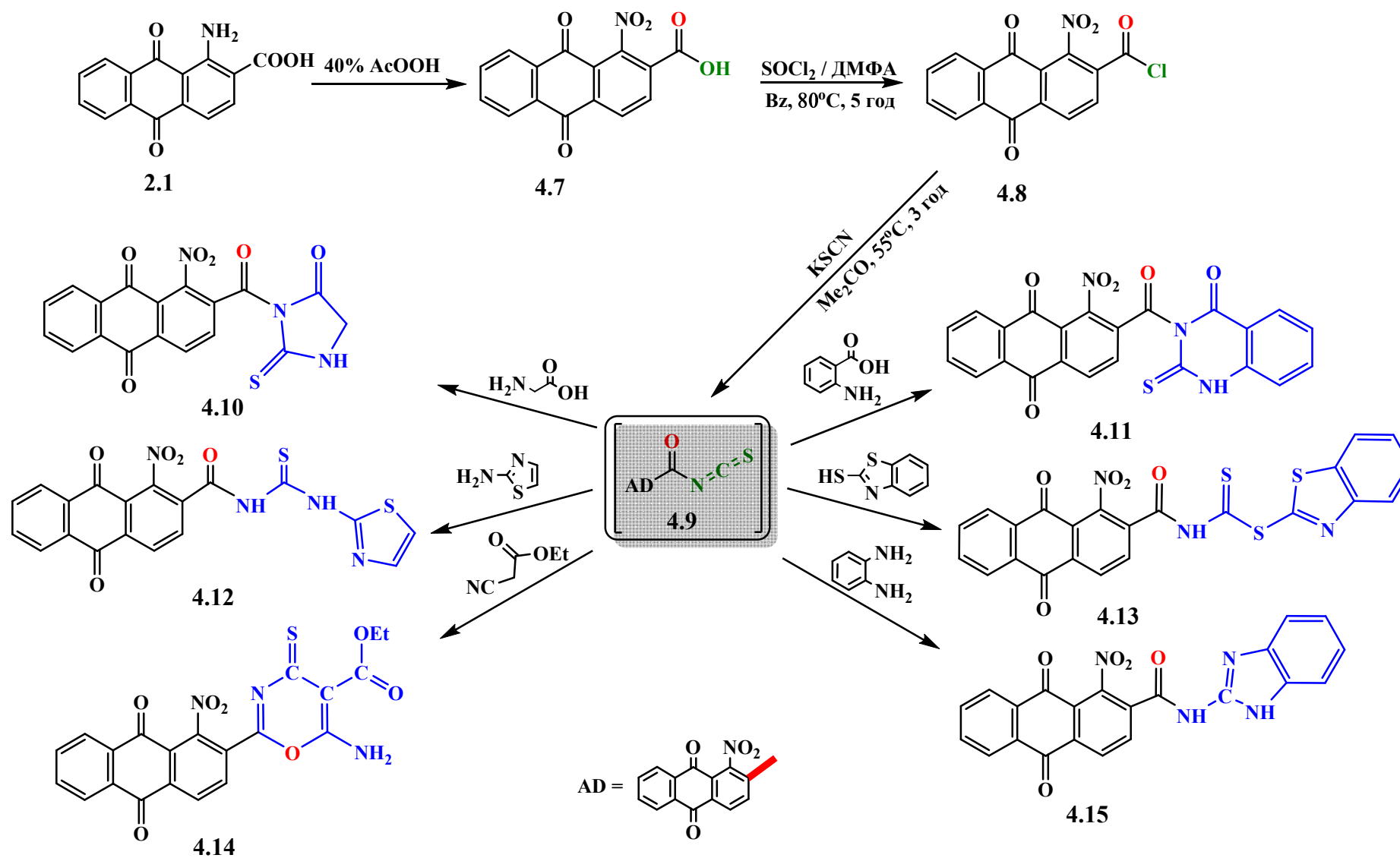
Гліцин при взаємодії з 1-нітро-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-карбонілізотіоціанатом **4.9** у присутності триетиламіну утворював тіосечовинну похідну, котра циклізувалась до 1-нітро-2-(5-оксо-2-тіоксоімідазолідин-1-карбоніл)антрацен-9,10-діону **4.10**, для котрого в ІЧ спектрі наявні характерні смуги поглинання утвореного тіоксоімідазольного фрагмента: NH-групи при  $3214\text{ см}^{-1}$ , C=S-групи при  $1342\text{ см}^{-1}$  та C=O при  $1740\text{ см}^{-1}$ . В  $^1\text{H}$  ЯМР спектрі присутні сигнали імідазольного фрагменту – синглет двох протонів метиленової групи при 4.25 м.ч. та уширений синглет NH-групи при 11.51 м.ч. Утворення циклічної похідної **4.10** також підтверджують дані  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектру, в якому присутні сигнали метиленової групи при 49.5 м.ч., карбонільної та тіокарбонільної груп при 172.1 та 182.5 м.ч, відповідно. В хроматомас-спектрі сполуки **4.10** присутній молекулярний іонний пік [M+1] з масою 396.

Взаємодія 2-амінобензойної кислоти з 1-нітро-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-карбонілізотіоціанатом **4.9** приводить до утворення 1-нітро-2-(4-оксо-2-тіоксо-1,2,3,4-тетрагідрокіназолін-3-карбоніл)антрацен-9,10-діону **4.11**. В  $^1\text{H}$  ЯМР спектрі наявний синглетний сигнал вторинної аміногрупи при 11.17 м.ч. В ІЧ-спектрі хіназолінової похідної **4.11** є характеристичні смуги при  $1706\text{ см}^{-1}$  і  $1649\text{ см}^{-1}$  C=O-груп ацильного та хіназолінового фрагментів, та коливання C=S-групи при  $1337\text{ см}^{-1}$ .

1-Нітро-9,10-діоксо-*N*-(тіазол-2-ілкарбамотіоіл)-9,10-дигідроантрацен-2-карбоксамід **4.12** був одержаний в результаті нуклеофільного приєднання 2-амінотіазолу до 1-нітро-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-карбонілізотіоціанату **4.9**.

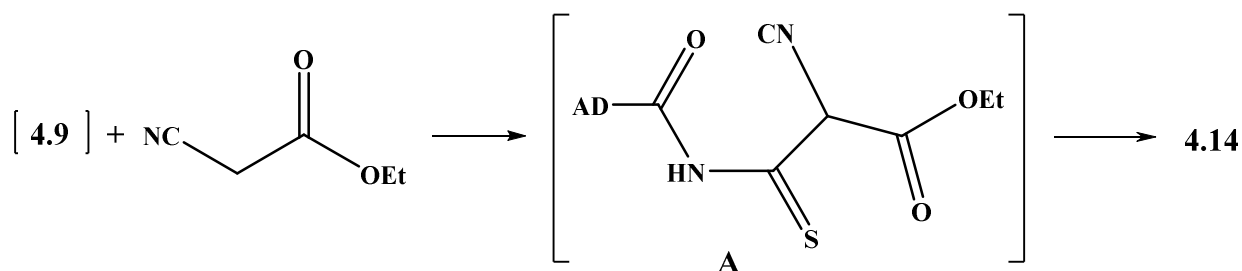
Приєднання ацилізотіоціанату до S-нуклеофіла – 2-меркаптобензтіазолу в присутності основи відбувається з одержанням 2-ацилдитіокарбаминової похідної – бензо[*d*]тіазол-2-іл(1-нітро-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-карбоніл)карбамотіоату **4.13**. У  $^1\text{H}$  ЯМР спектрі наявний синглетний сигнал вторинної аміногрупи при 11.72 м.ч. Ацилбензотіазольний фрагмент в ІЧ спектрі сполуки **4.13** характеризується смугами поглинання у ділянці 3360 (NH), 1731, 1685, 1623 (C=O) та при  $1333\text{ см}^{-1}$  (C=S).

Схема 4.9



1-Нітро-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-карбонілізотіоціанат **4.9** реагує з етиловим естером ціаноацетатної кислоти в присутності триетиламіну з одержанням етил-6-аміно-2-(1-нітро-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-іл)-4-тіоксо-4*H*-1,3-оксазин-5-карбоксилату **4.14**. Утворення оксазину **4.14** відбувається через неізольований тіоамід *A* [277], який піддається внутрішньо-молекулярній циклізації (схема 4.10).

Схема 4.10



В  $^1\text{H}$  ЯМР спектрі сполуки **4.20** присутні сигнали метильної групи у вигляді триплету при 1.29 м.ч., метиленої групи – у вигляді кuartету при 4.26 м.ч. та синглетний сигнал аміногрупи при 7.81 м.ч. Утворення циклічного продукту **4.14** також підтверджують дані  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектру (рис. 4.5).

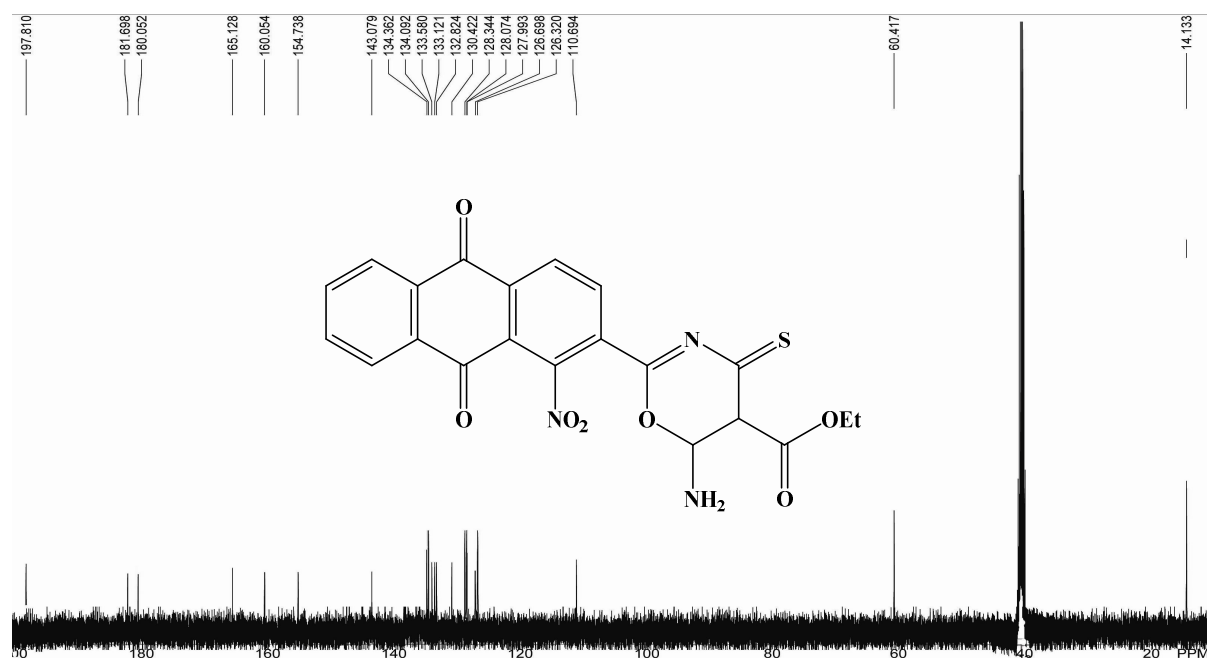
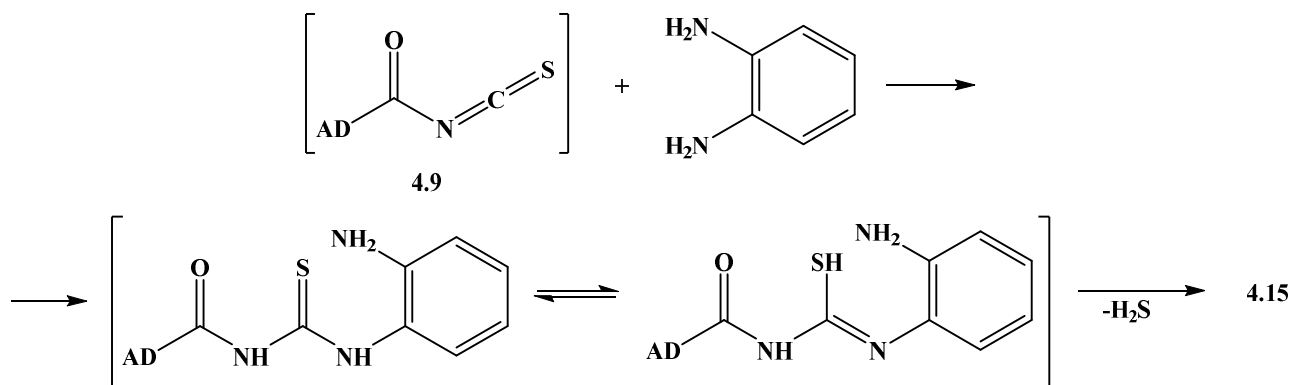


Рис. 4.5.  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектр етил-6-аміно-2-(1-нітро-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-іл)-4-тіоксо-4*H*-1,3-оксазин-5-карбоксилату **4.14**.

Взаємодія *o*-фенілендіаміну із 1-нітро-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-карбонілізотіоціанатом **4.9** в присутності триетиламіну проходить (схема 4.11) через приєднання нуклеофільної аміногрупи до атома вуглецю NCS-групи з наступним елімінуванням гідрогенсульфіду і утворенням *N*-(1*H*-бензо[*d*]імідазол-2-іл)-1-нітро-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-карбоксаміду **4.15**.

Схема 4.11



Дані  $^1\text{H}$  ЯМР, ІЧ спектоскопії та хроматомас-спектрометрії підтверджують утворення сполуки **4.15**.

Отримані ацилгетероциклічні похідні 9,10-антрацендіону **4.10-4.15** були дослідженні на антибактеріальну та протигрибкову активність (розділ 5, п. 5.2).

### Висновки до розділу:

1. Запропонований препаративний шлях одержання (1*H*-пірол-1-іл)антрацен-9,10-діонів **4.1a-ε** в умовах йод-каталізованої реакції Клаусона-Кааса та представлено ймовірний механізм їх утворення.

2. Синтезовані нові потенційно біоактивні *N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантраценіл)-2-(*N*-бензоїліміно)тіазоли **4.2a-e**, [(5-феніл-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)аміно]антрацен-9,10-діони **4.3a-e** та [(1-бензоїл-1*H*-тетразол-5-іл)аміно]антрацен-9,10-діони **4.4a-e**. взаємодією *N*-бензоїл-*N'*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантраценіл)-тіосечовин **2.7a-e** з бромацетоном, гідразин-гідратом та азидом натрію відповідно. Запропоновані схеми утворення *N*-[9,10-діоксо-

9,10-дигідроантраценіл)-4-метилтіазол-2(3*H*)-іліден]-бензамідів **4.2а-е** та [(1-бензоіл-1*H*-тетразол-5-іл)аміно]антрацен-9,10-діонів **4.3а-е**.

3. Проведено синтез нових перспективних 2-ацилгетероциклічних похідних із 9,10-антрацендіоновим фрагментом **4.10-4.15**. Встановлено, що при взаємодії 1-нітро-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-карбоніл-ізотіоціанату **4.9** з гліцином утворюється тіоксоімідазолідинова похідна 9,10-антрацендіону **4.10**; з *o*-фенілендіаміном – ациламінобензімідазол **4.15**; одержання 6-аміно-2-(1-нітро-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-іл)-4-тіоксо-4*H*-1,3-оксазин-5-карбоксилату **4.14** проходить за рахунок внутрішньо-молекулярної циклізації.

#### 4.4. Експериментальна частина

Спектри  $^1\text{H}$  та  $^{13}\text{C}$  ЯМР синтезованих сполук отримані на спектрометрі Varian Mercury-400 (399.9601 та 125.728 МГц відповідно), у розчинах ДМСО- $d_6$ , внутрішній стандарт ТМС. Хроматомас-спектри одержані на приладі Aligent 1100/DAD/HSD/VLG 119562. ІЧ-спектри записані на спектрофотометрі Specord M-80 в таблетках з КВг. Індивідуальність отриманих сполук контролювалась методом ТШХ на пластинах Silufol UV-254 у системах розчинників бензен : ацетонітрил, 6:1 (для сполук **4.1а-є**, **4.2а-е**, **4.3а-е**, **4.4а-е**), етилацетат : бензен, 6:1 (для сполук **4.10-4.15**).

##### *Загальна методика синтезу (1*H*-пірол-1-іл)антрацен-9,10-діонів 4.1а-є*

**Метод А. 2-(1*H*-Пірол-1-іл)антрацен-9,10-діон 4.1а.** До 0.5 г (2.24 ммоль) 2-аміно-9,10-антрацендіону **1.2** у 30 мл ДМФА і 1.2 мл  $\text{H}_2\text{O}$  додавали 0.58 мл (4.48 ммоль) 2,5-диметокситетрагідрофурану. Реакційну суміш витримували протягом 10 год при постійному перемішуванні і нагріванні при 120  $^{\circ}\text{C}$ . Суміш охолоджували, розбавляють 100 мл води, осад відфільтровували, промивали водою та сушать.

Вихід 78%.  $T_{\text{топл.}} = 160-161^{\circ}\text{C}$ . Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч.: 6.38 уш.с (2*H*, 2*CH*<sub>пірол</sub>); 7.63 уш.с (2*H*, 2*CH*<sub>пірол</sub>); 7.92 м (2*H*, *CH*<sub>ар</sub>); 8.11 м (1*H*, *CH*<sub>ар</sub>); 8.19-

8.22 м (4Н, СH<sub>ар</sub>). Спектр <sup>13</sup>С ЯМР, δ, м.ч.: 112.26 (С<sub>пірол</sub>); 115.50 (С<sub>ар</sub>); 119.42 (С<sub>пірол</sub>); 123.94, 126.76, 126.85, 129.15, 129.48, 133.09, 133.12, 134.45, 134.75, 144.13 (С<sub>ар</sub>); 181.42, 182.12 (С=О). Хроматомас-спектр, *m/z* (*I*<sub>відн.</sub>, %): 274 [M+1] (100%). Знайдено, %: С 79.18; Н 4.09; N 5.07. С<sub>18</sub>Н<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>. Вирахувано, %: С 79.11; Н 4.06; N 5.13.

**Метод Б.** До 1.344 ммоль відповідного аміно-9,10-антрацендіону **1.1**, **1.2**, **1.7**, **2.1**, **2.2**, **2.5**, **2.6** у 30 мл ДМФА і 1.2 мл Н<sub>2</sub>О додавали 0.35 мл (2.688 ммоль) або 0.70 мл (5.376 ммоль у випадку сполуки **1.7**) 2,5-диметокситетрагідрофурану та 0.034 г (0.134 ммоль) або 0.068 г (0.268 ммоль у випадку сполуки **1.7**) молекулярного йоду. Реакційну суміш витримували протягом 3 год при постійному перемішуванні і нагріванні при 120 °С. Суміш охолоджували, розбавляли 100 мл води, осад відфільтровували, промивали водою та сушили.

**2-(1Н-Пірол-1-іл)антрацен-9,10-діон 4.1а.** Вихід 91%. Спектральні та фізико-хімічні дані співпадають з даними, одержаними при синтезі сполуки **4.5а** методом А.

**1-(1Н-Пірол-1-іл)антрацен-9,10-діон 4.1б.** Вихід 92%. T<sub>топл.</sub> = 210-212 °С. Спектр <sup>1</sup>Н ЯМР, δ, м.ч.: 6.22 уш.с (2Н, 2СН<sub>пірол</sub>); 6.97 уш.с (2Н, 2СН<sub>пірол</sub>); 7.75-8.21 м (7Н, СH<sub>ар</sub>). Спектр <sup>13</sup>С ЯМР, δ, м.ч.: 109.48 (С<sub>пірол</sub>); 122.15 (С<sub>пірол</sub>); 126.08, 126.28, 126.84, 127.22, 131.99, 133.83, 133.99, 134.42, 134.63, 134.76, 134.92, 140.46 (С<sub>ар</sub>); 181.47, 182.22 (С=О). Хроматомас-спектр, *m/z* (*I*<sub>відн.</sub>, %): 274 [M+1] (96%). Знайдено, %: С 79.21; Н 4.01; N 5.05. С<sub>18</sub>Н<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>. Вирахувано, %: С 79.11; Н 4.06; N 5.13.

**9,10-Діоксо-1-(1Н-пірол-1-іл)-9,10-дигідроантрацен-2-карбонова кислота 4.1в.** Вихід 80%. T<sub>топл.</sub> = 250-251 °С. Спектр <sup>1</sup>Н ЯМР, δ, м.ч.: 6.19 уш.с (2Н, 2СН<sub>пірол</sub>); 6.76 уш.с (2Н, 2СН<sub>пірол</sub>); 7.89-8.08 м (4Н, СH<sub>ар</sub>); 8.06-8.23 м (2Н, СH<sub>ар</sub>); 13.51 уш.с (1Н, ОН). Спектр <sup>13</sup>С ЯМР, δ, м.ч.: 110.81 (С<sub>пірол</sub>); 120.415 (С<sub>пірол</sub>); 124.08, 126.81, 126.87, 127.72, 131.12, 132.23, 132.29, 133.62, 133.74, 134.36, 139.46 (С<sub>ар</sub>); 166.45 (С<sub>ООН</sub>); 181.86, 182.12 (С=О).

Хроматомас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн.}}$ , %): 318 [M+1] (97%). Знайдено, %: С 71.84; Н 3.54; N 4.49.  $C_{19}H_{11}NO_4$ . Вирахувано, %: С 71.92; Н 3.49; N 4.41.

**2-Метил-1-(1H-пірол-1-іл)антрацен-9,10-діон 4.1г.** Вихід 83%.  $T_{\text{топл.}} = 220-221$  °С. Спектр  $^1H$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч.: 2.08 с (3H,  $CH_3$ ); 6.25 уш.с (2H,  $2CH_{\text{пірол}}$ ); 6.74 уш.с (2H,  $2CH_{\text{пірол}}$ ); 7.88-7.99 м (4H,  $CH_{\text{ар}}$ ); 8.15-8.26 м (2H,  $CH_{\text{ар}}$ ). Спектр  $^{13}C$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч.: 18.23 ( $CH_3$ ); 110.68 ( $C_{\text{пірол}}$ ); 122.42 ( $C_{\text{пірол}}$ ); 125.03, 126.93, 129.36, 131.79, 132.57, 132.85, 132.91, 133.42, 134.94, 142.34, 144.31 ( $C_{\text{ар}}$ ); 180.79, 181.12 (C=O). Хроматомас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн.}}$ , %): 288 [M+1] (95%). Знайдено, %: С 79.51; Н 4.59; N 4.82.  $C_{19}H_{13}NO_2$ . Вирахувано, %: С 79.43; Н 4.56; N 4.88.

**2-Хлоро-1-(1H-пірол-1-іл)антрацен-9,10-діон 4.1д.** Вихід 81%.  $T_{\text{топл.}} = 225-226$  °С. Спектр  $^1H$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч.: 6.26 уш.с (2H,  $2CH_{\text{пірол}}$ ); 6.77 уш.с (2H,  $2CH_{\text{пірол}}$ ); 7.91-8.01 м (4H,  $CH_{\text{ар}}$ ); 8.17-8.22 м (2H,  $CH_{\text{ар}}$ ). Спектр  $^{13}C$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч.: 110.58 ( $C_{\text{пірол}}$ ); 122.35 ( $C_{\text{пірол}}$ ); 125.09, 127.05, 129.31, 132.62, 132.81, 132.99, 133.38, 134.83, 142.41, 144.38 ( $C_{\text{ар}}$ ); 180.92, 181.27 (C=O). Хроматомас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн.}}$ , %): 308 [M+1] (98%). Знайдено, %: С 70.19; Н 3.34; Cl 11.47; N 4.59.  $C_{18}H_{10}ClNO_2$ . Вирахувано, %: С 70.26; Н 3.28; Cl 11.52; N 4.55.

**1,5-Ди(1H-пірол-1-іл)антрацен-9,10-діон 4.1е.** Вихід 78%.  $T_{\text{топл.}} > 300$  °С. Спектр  $^1H$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч.: 6.25 уш.с (4H,  $4CH_{\text{пірол}}$ ); 6.99 уш.с (4H,  $4CH_{\text{пірол}}$ ); 7.75-7.77 м (2H,  $CH_{\text{ар}}$ ); 7.90-7.94 м (2H,  $CH_{\text{ар}}$ ); 8.06-8.08 м (2H,  $CH_{\text{ар}}$ ). Спектр  $^{13}C$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч.: 109.98 ( $C_{\text{пірол}}$ ); 121.75 ( $C_{\text{пірол}}$ ); 125.75, 125.62, 125.87, 126.62, 127.78, 131.18, 139.17 ( $C_{\text{ар}}$ ); 182.18, 182.23 (C=O). Хроматомас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн.}}$ , %): 339 [M+1] (99%). Знайдено, %: С 78.02; Н 4.21; N 8.22.  $C_{22}H_{14}N_2O_2$ . Вирахувано, %: С 78.09; Н 4.17; N 8.28.

**1-Хлоро-2-(1H-пірол-1-іл)антрацен-9,10-діон 4.1є.** Вихід 86%.  $T_{\text{топл.}} = 211-213$  °С. Спектр  $^1H$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч.: 6.37 уш.с (2H,  $2CH_{\text{пірол}}$ ); 7.23 уш.с (2H,  $2CH_{\text{пірол}}$ ); 7.94-8.02 м (3H,  $CH_{\text{ар}}$ ); 8.18-8.26 м (3H,  $CH_{\text{ар}}$ ). Спектр  $^{13}C$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч.: 110.59 ( $C_{\text{пірол}}$ ); 122.26 ( $C_{\text{пірол}}$ ); 125.03, 126.93, 131.79, 132.57, 132.86, 132.91, 133.42, 134.94, 135.61 ( $C_{\text{ар}}$ ); 180.79, 181.12 (C=O). Хроматомас-спектр,

$m/z$  ( $I_{\text{відн.}}$ , %): 308 [M+1] (99%). Знайдено, %: С 70.29; Н 3.23; Cl 11.58; N 4.48.  $\text{C}_{18}\text{H}_{10}\text{ClNO}_2$ . Вирахувано, %: С 70.26; Н 3.28; Cl 11.52; N 4.55.

**Загальна методика одержання *N*-[9,10-діоксо-9,10-дигідроантраценіл)-4-метилтіазол-2(3*H*)-іліден]бензамідів 4.2а-е.**

До суспензії 0.749 ммоль *N*-бензоїлтіосечовини **2.7а-е** і 0.104 мл (0.749 ммоль) триетиламіну у 30 мл ацетону додавали при перемішуванні розчин 0.0384 мл (0.749 ммоль) бром у 10 мл ацетону протягом 10 хв. Реакційну суміш витримували при кімнатній температурі 2 год, осад, що утворився, відфільтровували, промивали ацетоном, водою, сушили і кристалізували із толуену.

***N*-(3-(9,10-Діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)-4-метилтіазол-2(3*H*)-іліден)бензамід 4.2а.** Вихід 68%.  $T_{\text{топл.}} = 210\text{-}211\text{ }^\circ\text{C}$ . Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч.: 1.99 с (3H,  $\text{CH}_3$ ); 6.92 с (1H,  $\text{CH}=\text{}$ ); 6.98 м (3H,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ ); 7.68-7.70 м (3H,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ ); 7.99 м (2H,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ ); 8.21 м (3H,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ ); 8.53 (1H, д,  $J = 8.4$  Гц,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ ). Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч.: 14.2 ( $\text{CH}_3\text{CH}=\text{}$ ); 106.7 ( $\text{CH}=\text{}$ ); 126.8, 127.3, 127.5, 128.4, 128.7, 129.1, 129.3, 129.1, 131.5, 132.4, 133.5, 133.6, 134.4, 134.9, 135.2, 135.8 ( $\text{C}_{\text{ар}}$ ); 137.8 (C-N); 143.3 ( $\text{CH}_3\text{CH}=\text{}$ ); 168.5 (C=N); 173.5 ( $\text{COPh}$ ); 181.8 (CO); 182.5 (CO). ІЧ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1680, 1631 (C=O хіноїдне кільце), 1685 ( $\text{COPh}$ ), 1471 (C=N). Хроматомас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн.}}$ , %): 425 [M+1] (69%). Знайдено, %: С 70.61; Н 4.01; N 6.71; S 7.79.  $\text{C}_{25}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ . Обраховано, %: С 70.74; Н 3.80; N 6.60; S 7.55.

***N*-(3-(4-Аміно-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)тіазол-2(3*H*)-іліден)бензамід 4.2б.** Вихід 50%.  $T_{\text{топл.}} = 296\text{-}297\text{ }^\circ\text{C}$ . Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч.: 1.98 с (3H,  $\text{CH}_3$ ); 6.89 с (1H,  $\text{CH}=\text{}$ ); 7.26 м (3H,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ ,  $\text{NH}_2$ ); 7.38-7.41 м (2H,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ ); 7.49-7.57 м (3H,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ ); 7.68-7.73 м (2H,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ ); 7.87-7.91 м (2H,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ ); 8.23 д (1H,  $J = 7.6$  Гц,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ ). Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч.: 13.7 ( $\text{CH}_3\text{CH}=\text{}$ ); 107.2 ( $\text{CH}=\text{}$ ); 114.5, 125.3, 126.1, 127.2, 128.1, 128.2, 129.3, 129.4 ( $\text{C}_{\text{ар}}$ ); 130.1 (C-N); 130.9, 131.3, 132.3, 133.1, 133.2, 133.5, 133.8, 136.1 ( $\text{CH}_{\text{ар}}$ ); 139.8 ( $\text{CH}_3\text{CH}=\text{}$ ); 147.8 (C-NH<sub>2</sub>); 169.7 (C=N); 174.5 ( $\text{COPh}$ ); 183.1 (CO); 184.3 (CO). ІЧ спектр,



см<sup>-1</sup>: 3365, 3307 (NH<sub>2</sub>), 1683, 1625 (C=O хіноїдне кільце), 1650 (CONH), 1450 (C=N). Хроматомас-спектр, m/z (*I*<sub>відн.</sub>, %): 440 [M+1] (73%). Знайдено, %: C 68.61; H 4.11; N 9.69; S 7.57. C<sub>25</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S. Обраховано, %: C 68.32; H 3.90; N 9.56; S 7.29.

***N*-(3-(5-Аміно-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)тіазол-2(3*H*)-іліден)бензамід 4.2в.** Вихід 69%. T<sub>топл.</sub> = 232 °C. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР, δ, м.ч.: 1.97 с (3H, CH<sub>3</sub>); 6.92 с (1H, CH=); 7.15-7.26 м (5H, CH<sub>ар</sub>); 7.34-7.46 м (2H, CH<sub>ар</sub>); 7.68 м (3H, CH<sub>ар</sub>, NH<sub>2</sub>); 7.88 м (1H, CH<sub>ар</sub>); 8.13-8.16 м (1H, CH<sub>ар</sub>); 8.53 д (1H, *J* = 8.4 Гц, CH<sub>ар</sub>). Спектр <sup>13</sup>C ЯМР, δ, м.ч.: 13.8 (CH<sub>3</sub>CH=); 106.8 (CH=); 111.9, 115.4, 120.1, 122.2, 123.7, 128.1, 129.2, 129.3, 129.4, 132.4, 132.9, 133.4, 135.0, 135.3, 135.7, 136.1 (CH<sub>ар</sub>); 138.2 (C-N); 139.3 (CH<sub>3</sub>CH=); 151.8 (C-NH<sub>2</sub>); 168.2 (C=N); 174.5 (COPh); 183.6 (CO); 184.4 (CO). ІЧ спектр, см<sup>-1</sup>: 3360, 3285 (NH<sub>2</sub>), 1678, 1630 (C=O хіноїдне кільце), 1647 (CONH), 1432 (C=N). Хроматомас-спектр, m/z (*I*<sub>відн.</sub>, %): 440 [M+1] (82%). Знайдено, %: C 68.53; H 4.06; N 9.71; S 7.45. C<sub>25</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S. Обраховано, %: C 68.32; H 3.90; N 9.56; S 7.29.

***N*-(3-(4-Бензамідо-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)-4-метилтіазол-2(3*H*)-іліден)бензамід 4.2г.** Вихід 48%. T<sub>топл.</sub> = 198 °C. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР, δ, м.ч.: 2.04 с (3H, CH<sub>3</sub>); 6.95 с (1H, CH=); 7.36 м (1H, CH<sub>ар</sub>); 7.72-8.27 м (11H, CH<sub>ар</sub>); 8.88 м (2H, CH<sub>ар</sub>); 9.36 м (2H, CH<sub>ар</sub>); 13.30 (1H, с, NH). Спектр <sup>13</sup>C ЯМР, δ, м.ч.: 14.1 (CH<sub>3</sub>CH=); 106.3 (CH=); 118.2, 125.1, 126.5, 127.2, 127.3, 128.0, 128.1, 128.8, 128.9, 129.3, 129.4, 129.5, 130.3, 132.4, 132.5, 133.0 (C<sub>ар</sub>); 133.2 (C-NH); 133.3, 133.4, 133.7, 134.3, 136.0, 136.2 (C<sub>ар</sub>); 138.2 (C-N); 138.8 (CH<sub>3</sub>CH=); 165.7 (CO); 167.8 (C=N); 174.4 (COPh); 182.6 (CO); 184.5 (CO). ІЧ спектр, см<sup>-1</sup>: 3345 (NHCO), 1683, 1625, 1661 (C=O хіноїдне кільце), 1650 (CONH), 1450 (C=N). Хроматомас-спектр, m/z (*I*<sub>відн.</sub>, %): 546 [M+1] (87%). Знайдено, %: C 70.61; H 3.81; N 7.69; S 7.77. C<sub>32</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S. Обраховано, %: C 70.70; H 3.89; N 7.73; S 5.90.

***N*-(4-Метил-3-(2-метил-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)тіазол-2(3*H*)-іліден)бензамід 4.2д.** Вихід 51%. T<sub>топл.</sub> = 206 °C. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР, δ, м.ч.: 1.99 с (3H, CH<sub>3</sub>); 2.17 с (3H, CH<sub>3</sub>); 7.01 с (1H, CH=); 7.24-7.27 м

(2H, CH<sub>ar</sub>); 7.36 м (1H, CH<sub>ar</sub>); 7.72 м (2H, CH<sub>ar</sub>); 7.85-7.90 м (2H, CH<sub>ar</sub>); 8.02 д (1H,  $J = 7.5$  Гц, CH<sub>ar</sub>); 8.14 д (1H,  $J = 7.5$  Гц, CH<sub>ar</sub>); 8.21 д (1H,  $J = 7.5$  Гц, CH<sub>ar</sub>); 8.44 д (1H,  $J = 7.6$  Гц, CH<sub>ar</sub>). Спектр <sup>13</sup>С ЯМР, δ, м.ч.: 13.9 (CH<sub>3</sub>CH=); 17.7 (CH<sub>3</sub>); 106.1 (CH=); 126.8, 127.3, 127.6, 128.5, 128.8, 128.9, 129.0, 129.1, 131.8, 132.8, 133.7, 133.9, 134.0, 135.0, 135.1, 135.2, 137.1 (C<sub>ar</sub>); 137.3 (C-N); 144.9 (CH<sub>3</sub>CH=); 168.7 (C=N); 173.1 (COPh); 182.1 (CO); 182.4 (CO). ІЧ спектр, см<sup>-1</sup>: 1681, 1623 (C=O хіноїдне кільце), 1670 (COPh), 1397 (C=N). Хроматомас-спектр, m/z (*I*<sub>відн</sub>, %): 439 [M+1] (97%). Знайдено, %: С 71.61; Н 4.01; N 6.71; S 7.79. C<sub>26</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S. Обраховано, %: С 71.22; Н 4.14; N 6.39; S 7.51.

***N*-(3-(9,10-Діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-іл)-4-метилтіазол-2(3H)-іліден)бензамід 4.2е.** Вихід 72%. T<sub>топл.</sub> = 218-219 °С. Спектр <sup>1</sup>Н ЯМР, δ, м.ч.: 2.01 с (3H, CH<sub>3</sub>); 6.88 с (1H, CH=); 7.29-7.39 м (3H, CH<sub>ar</sub>); 7.85-7.87 м (5H, CH<sub>ar</sub>); 7.95-7.98 м (2H, CH<sub>ar</sub>); 8.05-8.07 м (1H, CH<sub>ar</sub>); 8.24-8.31 м (3H, CH<sub>ar</sub>); 8.43-8.46 м (1H, CH<sub>ar</sub>). Спектр <sup>13</sup>С ЯМР, δ, м.ч.: 14.8 (CH<sub>3</sub>CH=); 100.8 (CH=); 123.9, 126.5, 126.7, 128.0, 128.1, 128.4, 129.4, 129.9, 131.8, 132.4, 133.5, 133.3, 134.3, 134.4, 135.6, 135.9 (C<sub>ar</sub>); 139.8 (CH<sub>3</sub>CH=); 142.6 (C-N); 170.5 (C=N); 174.5 (COPh); 182.2 (CO); 182.9 (CO). ІЧ спектр, см<sup>-1</sup>: 1677, 1642 (C=O хіноїдне кільце), 1680 (COPh), 1465 (C=N). Хроматомас-спектр, m/z (*I*<sub>відн</sub>, %): 425 [M+1] (98%). Знайдено, %: С 70.64; Н 4.02; N 6.68; S 7.67. C<sub>25</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S. Обраховано, %: С 70.74; Н 3.80; N 6.60; S 7.55.

***Загальна методика одержання [(5-феніл-4H-1,2,4-триазол-3-іл)аміно]антрацен-9,10-діонів 4.3а-е.***

До суспезії 0.518 ммоль *N*-бензоїлтіосечовини **2.7а-е** у 30 мл хлороформу додавали при перемішуванні 0.16 мл (2.588 ммоль) гідразин-гідрату. Реакційну суміш витримували при кип'ятінні 5 год та охолоджували. Осад, що утворився, відфільтровували, промивали водою та сушили.

**1-[(5-Феніл-4H-1,2,4-триазол-3-іл)аміно]антрацен-9,10-діон 4.3а.** Вихід 81%. T<sub>топл.</sub> = 248 °С. Спектр <sup>1</sup>Н ЯМР, δ, м.ч.: 7.52-7.67 м (5H, CH<sub>ar</sub>);

7.85-8.21 м (7H, CH<sub>ar</sub>); 8.88 д (1H,  $J = 8.7$  Гц, CH<sub>ar</sub>); 12.15 с (1H, NH); 14.16 с (1H, NH). ІЧ спектр, см<sup>-1</sup>: 3286 (NH триазольне кільце), 1683, 1622 (C=O хіноїдне кільце). Хроматомас-спектр, m/z ( $I_{відн}$ , %): 367 [M+1] (100%). Знайдено, %: С 72.17; Н 4.01; N 15.37. C<sub>22</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. Обраховано, %: С 72.12; Н 3.85; N 15.29.

**1-Аміно-4-[(5-феніл-4H-1,2,4-триазол-3-іл)аміно]антрацен-9,10-діон 4.3б.** Вихід 74%. T<sub>топл.</sub> = 273 °С. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР, δ, м.ч.: 7.12-7.28 м (4H, CH<sub>ar</sub>, NH<sub>2</sub>); 7.58-7.92 м (8H, CH<sub>ar</sub>); 8.40 д (1H,  $J = 7.48$  Гц, CH<sub>ar</sub>); 10.43 с (1H, NH); 14.43 с (1H, NH). ІЧ спектр, см<sup>-1</sup>: 3361, 3315 (NH<sub>2</sub>), 3304 (NH триазольне кільце), 1679, 1620 (C=O хіноїдне кільце). Хроматомас-спектр, m/z ( $I_{відн}$ , %): 382 [M+1] (98%). Знайдено, %: С 69.11; Н 3.84; N 18.27. C<sub>22</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>. Обраховано, %: С 69.28; Н 3.96; N 18.36.

**1-Аміно-5-[(5-феніл-4H-1,2,4-триазол-3-іл)аміно]антрацен-9,10-діон 4.3в.** Вихід 60%. T<sub>топл.</sub> = 260 °С. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР, δ, м.ч.: 7.08 м (2H, NH<sub>2</sub>); 7.36-7.56 м (5H, CH<sub>ar</sub>); 7.81-8.19 м (5H, CH<sub>ar</sub>); 8.89 д (1H,  $J = 8.0$  Гц, CH<sub>ar</sub>); 11.07 с (1H, NH); 13.36 с (1H, NH). ІЧ спектр, см<sup>-1</sup>: 3370, 3300 (NH<sub>2</sub>), 3281 (NH триазольне кільце), 1683, 1627 (C=O хіноїдне кільце). Хроматомас-спектр, m/z ( $I_{відн}$ , %): 382 [M+1] (97%). Знайдено, %: С 69.17; Н 3.86; N 18.22. C<sub>22</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>. Обраховано, %: С 69.28; Н 3.96; N 18.36.

**4-Бензамід-1-[(5-феніл-4H-1,2,4-триазол-3-іл)аміно]антрацен-9,10-діон 4.9г.** Вихід 70%. T<sub>топл.</sub> = 234 °С. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР, δ, м.ч.: 7.39-7.69 м (5H, CH<sub>ar</sub>); 7.87-7.97 м (9H, CH<sub>ar</sub>); 8.71 д (1H,  $J = 8.9$  Гц, CH<sub>ar</sub>); 12.37 с (1H, NH); 13.03 с (1H, NH); 14.03 с (1H, NH). ІЧ спектр, см<sup>-1</sup>: 3328 (NH триазольне кільце), 1681, 1623 (C=O хіноїдне кільце), 1648 (CONH). Хроматомас-спектр, m/z ( $I_{відн}$ , %): 487 [M+1] (96%). Знайдено, %: С 71.61; Н 4.05; N 14.31. C<sub>29</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>. Обраховано, %: С 71.74; Н 3.94; N 14.43.

**2-Метил-1-[(5-феніл-4H-1,2,4-триазол-3-іл)аміно]антрацен-9,10-діон 4.3д.** Вихід 78%. T<sub>топл.</sub> = 226 °С. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР, δ, м.ч.: 2.19 с (3H, CH<sub>3</sub>); 7.55-7.79 м (2H, CH<sub>ar</sub>); 7.83-7.86 м (2H, CH<sub>ar</sub>); 7.95-7.98 м (3H, CH<sub>ar</sub>); 8.19-8.21 м (2H, CH<sub>ar</sub>); 8.91 д (1H,  $J = 7.48$  Гц, CH<sub>ar</sub>); 12.69 с (1H, NH); 14.61 с (1H, NH).

ІЧ спектр,  $\text{cm}^{-1}$ : 3290 (NH триазольне кільце), 1685, 1625 (C=O хіноїдне кільце). Знайдено, %: C 72.69; H 4.14; N 14.68.  $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2$ . Обраховано, %: C 72.62; H 4.24; N 14.73.

**2-[(5-Феніл-4H-1,2,4-триазол-3-іл)аміно]антрацен-9,10-діон 4.3e.** Вихід 84%.  $T_{\text{топл.}} = 255$  °C. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч.: 7.53-7.56 м (3H, H<sub>Ar</sub>); 7.88-8.01 м (5H, CH<sub>Ar</sub>); 8.12-8.21 м (4H, CH<sub>Ar</sub>); 8.52 д (1H,  $J = 8.7$  Гц, CH<sub>Ar</sub>); 10.41 с (1H, NH); 14.15 с (1H, NH). ІЧ спектр,  $\text{cm}^{-1}$ : 3281 (NH триазольне кільце), 1675, 1625 (C=O хіноїдне кільце). Хроматомас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн.}}$ , %): 367 [M+1] (99%). Знайдено, %: C 72.05; H 3.75; N 15.41.  $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$ . Обраховано, %: C 72.12; H 3.85; N 15.29.

**Загальна методика одержання [(1-бензоїл-1H-тетразол-5-іл)аміно]антрацен-9,10-діонів 4.4a-e**

До *N*-бензоїл-*N'*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)тіосечовини **2.7a** (0.5 г, 1.294 ммоль) у 30 мл ДМФА додавали молекулярний йод (0.361 г, 1.423 ммоль), азид натрію (0.252 г, 3.882 ммоль) та по краплям триетиламін (0.393 г, 3.882 ммоль), після чого реакційну суміш витрумували 6 год при кімнатній температурі і перемішуванні. Далі реакційну суміш відфільтровували від сірки, до фільтрату додавали 150 мл дистильованої води. Осад відфільтровували і сушили у вакуумі. Продукт очищали на хроматографічній колонці, елюент бензол : ацетонітрил (6:1).

**1-[(1-Бензоїл-1H-тетразол-5-іл)аміно]антрацен-9,10-діон 4.4a.** Вихід 58%.  $T_{\text{топл.}} = 276-278$  °C. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч.: 7.55-7.67 м (4H, CH<sub>Ar</sub>); 7.86-7.93 м (3H, CH<sub>Ar</sub>); 8.12-8.21 м (4H, CH<sub>Ar</sub>); 8.51 д (1H,  $J=7.7$  Гц, CH<sub>Ar</sub>); 13.34 с (1H, NH). Хроматомас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн.}}$ , %): 396 [M+1] (99.2%). Знайдено, %: C 66.96; H 3.23; N 17.62.  $\text{C}_{22}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_3$ . Вирахувано, %: C 66.83; H 3.31; N 17.71.

**1-Аміно-4-[(1-бензоїл-1H-тетразол-5-іл)аміно]антрацен-9,10-діон 4.4b.** Вихід 62%.  $T_{\text{топл.}} = 265-266$  °C. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч.: 7.19 д (1H,  $J = 8.3$  Гц, CH<sub>Ar</sub>); 7.55-7.67 м (4H, CH<sub>Ar</sub>, NH<sub>2</sub>); 7.84-8.19 м (8H, CH<sub>Ar</sub>); 13.44 с (1H,

NH). Хроматомас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн.}}$ , %): 411 [M+1] (98.8%). Знайдено, %: C 64.45; H 3.51; N 20.39.  $C_{22}H_{14}N_6O_3$ . Вирахувано, %: C 64.39; H 3.44; N 20.48.

**1-Аміно-5-[(1-бензоїл-1H-тетразол-5-іл)аміно]антрацен-9,10-діон**

**4.4в.** Вихід 63%.  $T_{\text{топл.}} = 241-242$  °C. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч.: 7.12 д (1H,  $J=7.9$  Гц,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ ); 7.19-7.21 м (2H,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ ); 7.38-7.61 м (4H,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ ,  $\text{NH}_2$ ); 7.69-8.09 м (3H,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ ); 8.13 д (1H,  $J = 7.7$  Гц,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ ); 8.71 д (1H,  $J = 8.0$  Гц,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ ); 13.72 с (1H, NH). Хроматомас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн.}}$ , %): 411 [M+1] (99.2%). Знайдено, %: C 64.42; H 3.38; N 20.52.  $C_{22}H_{14}N_6O_3$ . Вирахувано, %: C 64.39; H 3.44; N 20.48.

**N-[4-((1-Бензоїл-1H-тетразол-5-іл)аміно)-9,10-діоксо-9,10-**

**дигідроантрацен-1-іл)бензамід 4.4г.** Вихід 65%.  $T_{\text{топл.}} = 281-482$  °C. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч.: 7.39 д (1H,  $J = 8.1$  Гц,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ ); 7.53-7.69 м (6H,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ ); 7.71-7.91 м (5H,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ ); 8.17-8.23 м (4H,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ ); 8.90 с (1H, NH); 13.35 с (1H, NH). Хроматомас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн.}}$ , %): 515 [M+1] (100). Знайдено, %: C 67.77; H 3.63; N 16.27.  $C_{29}H_{18}N_6O_4$ . Вирахувано, %: C 67.70; H 3.53; N 16.33.

**1-[(1-Бензоїл-1H-тетразол-5-іл)аміно]-2-метилантрацен-9,10-діон**

**4.10д.** Вихід 60%.  $T_{\text{топл.}} = 277-278$  °C. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч.: 2.41 с (3H,  $\text{CH}_3$ ); 7.56-7.64 м (2H,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ ); 7.67-7.71 м (1H,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ ); 7.83-7.92 м (3H,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ ); 8.04-8.16 м (5H,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ ); 12.32 с (1H, NH). Хроматомас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн.}}$ , %): 410 [M+1] (98.9%). Знайдено, %: C 67.54; H 3.73; N 17.02.  $C_{23}H_{15}N_5O_3$ . Вирахувано, %: C 67.48; H 3.69; N 17.11.

**2-[(1-Бензоїл-1H-тетразол-5-іл)аміно]антрацен-9,10-діон 4.4е.**

Вихід 63%.  $T_{\text{топл.}} = 254-255$  °C. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч.: 7.53-7.68 м (3H,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ ); 7.92-8.01 м (4H,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ ); 8.19-8.22 м (4H,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ ); 8.71 с (1H,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ ); 12.81 с (1H, NH). Хроматомас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн.}}$ , %): 396 [M+1] (97.9%). Знайдено, %: C 66.89; H 3.27; N 17.78.  $C_{22}H_{13}N_5O_3$ . Вирахувано, %: C 66.83; H 3.31; N 17.71.

**2-Тіоксо-2,3-дигідронафто[2,3-*h*]хіназолін-4,7,12(1H)-трион 4.6.**

До 2 г (0,007 моль) 1-аміно-9,10-антрацендіон-2-карбонілхлориду **4.5** в 50 мл ацетону при нагріванні додавали 0.75 г (0,007 ммоль) тіоціанату калію, витримували 3 год, після чого додавали 0.007 моль відповідного аміну/тіолу/СН-кислоти та 1 мл триетиламіну. Реакційну масу кип'ятили 3

год, охолоджували, осад відфільтровували, промивали невеликою кількістю ацетону, потім водою і сушили. Вихід 78%.  $T_{\text{топл.}} = 250-251\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч.: 7.85-7.88 м (2H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ); 8.29-8.35 м (4H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ); 11.95 с (1H, NH); 13.93 с (1H, NH). ІЧ спектр,  $\text{cm}^{-1}$ : 1678, 1654, 1648 (C=O), 1343 (C=S), 1623-1635, 1570-1578, 1483-1521 (хіназолінове кільце). Хроматомас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн.}}$ , %): 309 [M+1] (98%). Знайдено, %: C 62.48; H 2.49; N 9.17; S 10.53.  $\text{C}_{16}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ . Вираховано, %: C 62.33; H 2.62; N 9.09; S 10.40.

**1-Нітро-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-карбонілхлорид 4.8.** До 10 г (0.035 моль) 1-нітро-9,10-антрацендіон-2-карбонової кислоти **4.7** в 200 мл безводного бензену при кімнатній температурі додавали 9 мл (0.120 моль) тіоніл хлориду і каталітичну кількість безводного ДМФА. Реакційну масу витримували при кип'ятінні 5 год, охолоджували, осад хлорангідриду відфільтровували. Вихід 9.73 г (92 %).

#### *Загальна методика одержання гетероциклічних похідних*

#### *2-ацилізотіоціанат-1-нітро-9,10-антрахінону 4.10-4.15*

До 2 г (0.007 моль) 1-нітро-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-карбонілхлориду **4.8** в 50 мл ацетону при нагріванні додавали 0.75 г (0.007 ммоль) роданіду калію, витримували 2 год, після чого додавали 0,007 моль відповідного аміну/тіолу/СН-кислоти та 1 мл триетиламіну. Реакційну масу кип'ятили 6 год, охолоджували, осад відфільтровували, промивали невеликою кількістю ацетону, потім водою і сушили.

**1-Нітро-2-(5-оксо-2-тіоксоімідазолідин-1-карбоніл)антрацен-9,10-діон 4.10.** Вихід 60%.  $T_{\text{топл.}} = 252\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч.: 4.25 с (2H,  $\text{CH}_2$ ); 7.73-7.85 м (2H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ); 8.11-8.14 м (1H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ); 8.32-8.41 м (3H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ); 11.51 уш.с (1H, NH). Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч.: 49.5 ( $\text{CH}_2$ ); 125.8, 126.4, 130.2, 133.2, 133.3, 133.9, 134.4, 134.7, 135.2, 138.1, 139.7 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ); 148.7(C- $\text{NO}_2$ ), 170.1 (C=O<sub>ацил</sub>); 172.1, 180.1, 181.6 (C=O); 182.5 (C= S). ІЧ спектр,  $\text{cm}^{-1}$ : 3214 (NH), 1740, 1682, 1645 (C=O), 1342 (C=S). Хроматомас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн.}}$ , %): 396

[M+1] (97%). Знайдено, %: С 52.05; Н 2.91; N 10.35; S 7.61. C<sub>18</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S. Вирахувано, %: С 52.30; Н 2.68; N 10.17; S 7.76.

**1-Нітро-2-(4-оксо-2-тіоксо-1,2,3,4-тетрагідрокіназолін-3-карбоніл)-антрацен-9,10-діон 4.11.** Вихід 63%. T<sub>топл.</sub> = 242 °С. Спектр <sup>1</sup>Н ЯМР, δ, м.ч.: 7.54-7.68 м (3Н, CH<sub>ар</sub>); 7.87-7.99 м (3Н, CH<sub>ар</sub>); 8.23-8.32 м (2Н, CH<sub>ар</sub>); 8.43 д (1Н, J = 8.45 Гц, CH<sub>ар</sub>); 8.33 д (1Н, J = 8.45 Гц, CH<sub>ар</sub>); 11.17(1Н, с, NH). ІЧ спектр, см<sup>-1</sup>: 1706, 1686, 1660, 1649 (C=O), 1337 (C=S), 1630-1620, 1580-1570 і 1515-1480 (хіназолінове кільце). Знайдено, %: С 60.51; Н 2.47; N 9.22; S 7.22. C<sub>23</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S. Вирахувано, %: С 60.39; Н 2.42; N 9.19; S 7.01.

**1-Нітро-9,10-діоксо-N-(тіазол-2-ілкарбамотіоіл)-9,10-дигідроантрацен-2-карбоксамід 4.12.** Вихід 60%. T<sub>топл.</sub> = 230 °С. Спектр <sup>1</sup>Н ЯМР, δ, м.ч.: 7.68 д (1Н, J = 4.16 Гц, CH); 7.88-7.98 м (2Н, CH<sub>ар</sub>); 8.05 д (1Н, J = 4.16 Гц, CH); 8.21-8.30 м (2Н, CH<sub>ар</sub>); 8.48 д (1Н, J = 8.45 Гц, CH); 8.50 д (1Н, J = 8.45 Гц, CH); 10.45 с (1Н, NH); 11.68 с (1Н, NH). ІЧ спектр, см<sup>-1</sup>: 3364, 3171 (NH), 1722, 1683, 1645 (C=O), 1332 (C=S). Хроматомас-спектр, m/z (I<sub>відн.</sub>, %): 439 [M+1] (97%). Знайдено, %: С 52.20; Н 2.27; N 17.73; S 14.68. C<sub>19</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>OS<sub>2</sub>. Вирахувано, %: С 52.05; Н 2.30; N 12.78; S 14.63.

**Бензо[d]тіазол-2-іл(1-нітро-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-карбоніл)карбамотіоат 4.13.** Вихід 82,7%. T<sub>топл.</sub> = 224 °С. Спектр <sup>1</sup>Н ЯМР, δ, м.ч.: 7.08-7.17 м (2Н, CH<sub>ар</sub>); 7.77-8.07 м (3Н, CH<sub>ар</sub>); 8.21-8.31 м (3Н, CH<sub>ар</sub>); 8.46 д (1Н, J = 8.45 Гц, CH); 8.48 д (1Н, J = 8.45 Гц, CH); 11.72 с (1Н, NH). ІЧ спектр, см<sup>-1</sup>: 3360 (NH), 1731, 1685, 1623 (C=O), 1333 (C=S). Хроматомас-спектр, m/z (I<sub>відн.</sub>, %): 507 [M+1] (96%). Знайдено, %: С 60.07; Н 2.70; N 6.11; S 20.80. C<sub>23</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S<sub>3</sub>. Вирахувано, %: С 59.98; Н 2.63; N 6.08; S 20.89.

**Етил-6-аміно-2-(1-нітро-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-іл)-4-тіоксо-4Н-1,3-оксазин-5-карбоксилат 4.14.** Вихід 35%. T<sub>топл.</sub> = 228 °С. Спектр <sup>1</sup>Н ЯМР, δ, м.ч.: 1.29 т (3Н, <sup>2</sup>J = 2.88 Гц, <sup>3</sup>J = 7.1 Гц, CH<sub>3</sub>); 4.26 кв (2Н, <sup>2</sup>J = -10.79 Гц, <sup>3</sup>J = 7.1 Гц, CH<sub>2</sub>); 7.81 с (2Н, NH<sub>2</sub>); 7.86-7.96 м (2Н, CH<sub>ар</sub>); 8.23-8.33 м (2Н, CH<sub>ар</sub>); 8.61 д (1Н, J = 8.45 Гц, CH<sub>ар</sub>); 9.15 д (1Н, J = 8.45 Гц, CH<sub>ар</sub>). Спектр <sup>13</sup>С ЯМР, δ, м.ч.: 14.3 (CH<sub>3</sub>); 60.4 (CH<sub>2</sub>); 110.7 (C-COOEt); 126.3, 126.7,

127.9, 128.1, 128.3, 130.4, 132.8, 133.1, 133.6, 134.1, 134.4 (C<sub>ар</sub>); 143.1(C-NO<sub>2</sub>); 154.7 (C=N); 160.1(C-NH<sub>2</sub>); 165.1 (C=O); 180.1, 181.7 (C=O); 197.8 (C=S). ІЧ спектр, см<sup>-1</sup>: 3570-3500 (NH<sub>2</sub>); 1723, 1648, 1665 (C=O); 1331 (C=S). Хроматомас-спектр, *m/z* (*I*<sub>відн.</sub>, %): 454 [M+1] (94%). Знайдено, % : С 55.96; Н 2.99; N 9.24; S 7.14. C<sub>21</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S. Вирахувано, %: С 55.88; Н 2.90; N 9.31; S 7.10.

***N*-(1*H*-Бензо[*d*]імідазол-2-іл)-1-нітро-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-карбоксамід 4.15.** Вихід 65%. T<sub>топл.</sub> = 270 °C. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР, δ, м.ч.: 7.11-7.17 м (2H, CH); 7.36-7.40 м (2H, CH); 7.83-7.99 м (2H, CH<sub>ар</sub>); 8.23-8.33 м (2H, CH<sub>ар</sub>); 8.45 д (1H, *J* = 8.45 Гц, CH); 8.64 д (1H, *J* = 8.45 Гц, CH); 10.62 с (1H, NH), 11.71 с (1H, NH). ІЧ спектр, см<sup>-1</sup>: 3372, 3168 (NH), 1707, 1685, 1642 (C=O). Хроматомас-спектр, *m/z* (*I*<sub>відн.</sub>, %): 413 [M+1] (95%). Знайдено, %: С 64.12; Н 2.95; N 13.71. C<sub>22</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>. Вирахувано, %: С 64.08; Н 2.93; N 13.59.



## РОЗДІЛ V

### БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ НОВИХ ФУНКЦІОНАЛІЗОВАНИХ ПОХІДНИХ 1(2)-АМІНО-9,10-АНТРАЦЕНДІОНІВ

#### 5.1. Комп'ютерне прогнозування у визначенні напрямків досліджень біологічної активності нових функціоналізованих похідних 1(2)-аміно-9,10-антрацендіонів

Серед різноманітних властивостей хімічних сполук біологічна активність займає особливе місце, оскільки завдяки їй вони можуть знайти своє застосування у ролі лікарських засобів, харчових добавок, косметичних і парфумерних продуктів, хімічних засобів захисту рослин, тощо. Число досліджуваних сучасною фармакологією видів біологічної активності становить понад шість тисяч, а число потенційних молекулярних мішеней лікарських препаратів – десятки тисяч [278]. Експериментальне тестування десятків/сотень мільйонів органічних сполук на тисячі видів біологічної активності практично неможливо реалізувати.

Раціональний підхід до пошуку нових біологічно активних речовин з необхідними властивостями базується на комп'ютерному прогнозуванні біологічної активності за їх структурою [279]. На основі комп'ютерного прогнозу дослідники відбирають найбільш перспективні речовини для хімічного синтезу та визначають пріоритети їх експериментального тестування, що істотно знижує витрати на експериментальні дослідження та дозволяє відсівати малоперспективні речовини на початкових етапах досліджень. Для аналізу взаємозв'язку «структура – біологічна активність» органічних сполук широко застосовуються комп'ютерні методи [280, 281]. З їх використанням проводять пошук і конструювання речовин із заданими властивостями, а також оптимізацію фармакодинамічних і фармакокінетичних характеристик базових структур нових біологічно активних сполук. Проте велика частина комп'ютерних програм, призначених для цієї мети, поширюється на комерційній основі спеціалізованими фірмами

(Accelrys, Tripos, ACD Labs, ChemSoft, та ін.). З початку 2000 р. функціонує створений російськими науковцями Інтернет-ресурс *PASS Online*, який широко використовується хіміками-органіками для передбачення спектрів біологічної активності синтезованих речовин [282]. У 2006 році тим же колективом авторів розроблена комп'ютерна програма *GUSAR*, за допомогою якої можна побудувати кількісні моделі взаємозв'язку «структура-активність». Переваги цієї програми були нещодавно продемонстровані в порівнянні з іншими широко вживаними в даний час методами для встановлення залежності «структура-активність» для різних вибірок хімічних сполук [283].

У програмі *PASS Online* передбачена можливість поповнення навчальної вибірки новою інформацією та подальшого перенавчання системи, що було проведено під час виконання спільного НДР «Комп'ютерний дизайн у синтезі нових біологічно активних сполук» (№ держреєстрації 0113U005172). Крім того, як в *PASS Online*, так і в *GUSAR*, є можливість ідентифікації структурних елементів, що вносять позитивний чи негативний внесок у конкретний вид біологічної активності. Ці оцінки можуть бути використані для конструювання нових речовин з певною фармакологічною активністю.

Щоб визначити найбільш перспективні напрямки експериментальних досліджень запланованих для синтезу сполук, нами був використаний *in silico* підхід. Існує декілька інструментів, які можуть забезпечити оцінку ймовірної біологічної активності для попередників лікарських сполук на основі оцінки подібності структури або методів машинного навчання. Всі ці інструменти вимагають структурної формули як вихідної інформації, яка повинна бути представлена у вигляді MOL файлів (для однієї сполуки) або SDF файлу (для набору всіх сполук). Ми готували такі файли за допомогою програм *ISIS Draw* і *ISIS Base* [284].

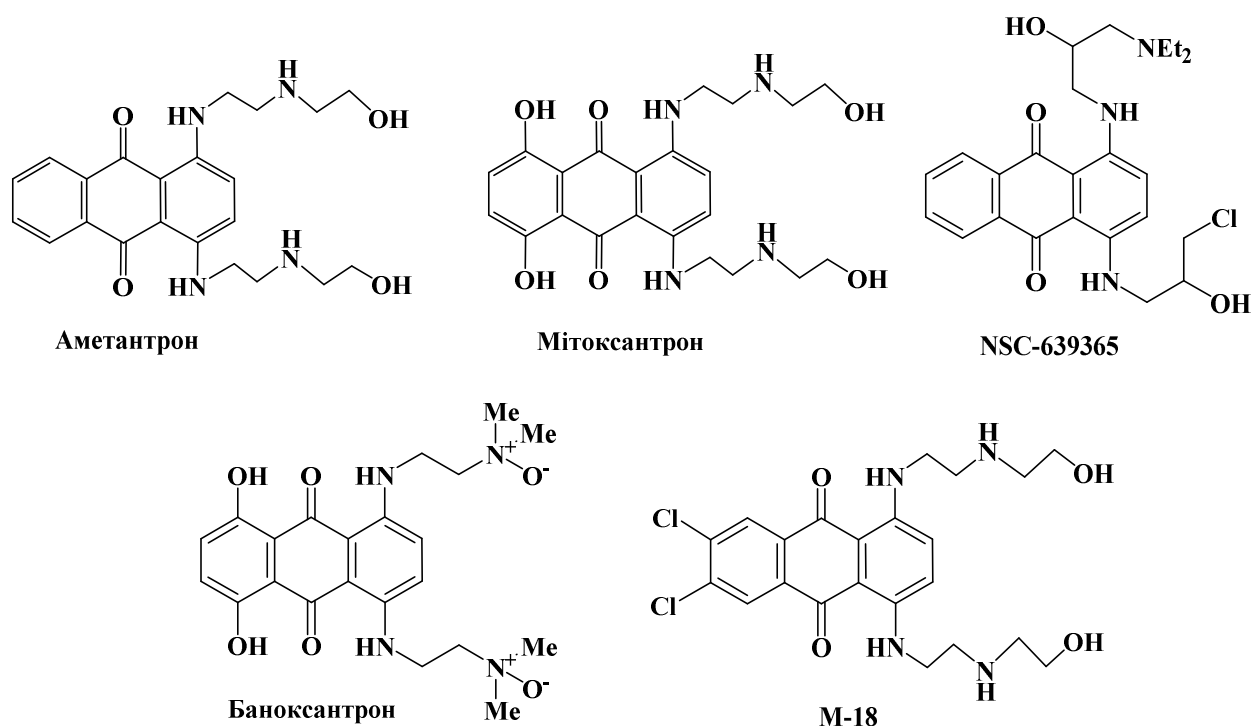
### 5.1.1. Комп'ютерне прогнозування біологічної активності програмою *PASS Online*

*PASS Online* (Прогнозування спектру біологічної активності речовин) оцінює ймовірність належності досліджуваної сполуки до «активних»  $P_a$  і «неактивних»  $P_i$  для більш ніж 6000 видів біологічної активності на основі аналізу структура-активність навчальної вибірки, до котрої включені понад 300000 біологічно активних сполук.

Хімічна структура представлена в *PASS Online* у вигляді оригінальних MNA дескрипторів (Multilevel Neighbourhoods of Atoms). MNA дескриптори мають універсальний характер і з досить хорошою точністю описують різноманітні залежності «структура-властивість». Математичний алгоритм, який використовується в *PASS Online*, був відібраний шляхом цілеспрямованого аналізу та 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 [282].

Середня точність *PASS Online* прогнозування для всіх спрогнозованих біологічних активностей становить близько 95%. Результат прогнозування представлений у вигляді списку активностей з наближенням  $P_a$  і  $P_i$ , котрий побудований у порядку зменшення залежності  $(P_a - P_i) > 0$ .  $P_a$  є оцінкою ймовірності сполуки бути активною та неактивною відповідно для кожного виду активності спектру біологічної дії. Її значення змінюються в межах від 0.000 до 1.000. При  $P_a > 0.7$  сполука має подібну дію до експериментальної, в цьому випадку шанс даної сполуки бути аналогом відомого фармакологічного препарату є дуже високим. Якщо  $0.5 < P_a < 0.7$  сполука має подібну дію до експериментальної, але ця ймовірність менша і сполука не є подібною до відомого фармакологічного препарату. При  $P_a < 0.5$  сполука не відповідає експериментальній активності, проте присутність даної активності, підтвердженої експериментом, може стати новим хімічним об'єктом.

Оскільки похідні аміно-9,10-антрацендіонів відомі як речовини з протипухлинною дією, нам було цікаво провести верифікацію практичних та спрогнозованих властивостей відомих препаратів з метою підтвердження пошуку та розробки нових функціоналізованих 1(2)-аміно-9,10-антрацендіонових похідних. Для таких відомих протипухлинних препаратів на основі амінопохідних 9,10-антрацендіону (рис. 5.1) як аметантрон, мітоксантрон, баноксантрон та сполук, які проходять доклінічні дослідження NSC-639365 і M-18 [196] був здійснений комп'ютерний прогноз за програмою *PASS Online*, результати якого цілком узгоджуються з експериментальними даними по протипухлинній активності (табл. 5.1).



**Рис. 5.1.** Відомі протипухлинні препарати на основі амінопохідних 9,10-антрацендіону

У табл. 5.1, наведеній нижче, представлені сумарні результати спрогнозованої протипухлинної активності вибраних препаратів для досліджень.

Спрогнозована протипухлинна активність відомих  
амінопохідних 9,10-антрацендіону

Активність $Pa$ Сполука	<i>Antineoplastic</i>	<i>Antineoplastic (non-Hodgkin's lymphoma)</i>	<i>Antineoplastic (multiple myeloma)</i>
Аметантрон	0.745	0.662	0.527
Мітоксантрон	0.798	0.671	0.536
Баноксантрон	0.906	0.868	0.366
NSC-639365	0.737	0.547	0.859
М-18	0.646	0.641	0.521

Дані, одержані при експериментальному тестуванні згаданих вище відомих препаратів та підтверджені розрахунково з використанням комп'ютерної програми *PASS Online*, стали підставою для прогнозу спектру ймовірної протипухлинної активності в ряду нових похідних 1(2)-аміно-9,10-антрацендіону: *N*-ацильованих похідних **2.3a-k** (табл. 5.2), *N*-бензоїл-*N'*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантраценіл)тіосечовин **2.7a-e** (табл. 5.3), гуанідинів **2.10a-z** (табл. 5.4), амінокислотних похідних 2-хлор-*N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)ацетаміду **3.2a-i** (табл. 5.5), (1*H*-пірол-1-іл)антрацен-9,10-діонів **4.1a-є** (табл. 5.6), *N*-[9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)-4-метилтіазол-2(3*H*)-іліден]бензамідів **4.2a-e** та [(5-феніл-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)аміно]антрацен-9,10-діонів **4.3a-e** (табл. 5.7), [(1-бензоїл-1*H*-тетразол-5-іл)аміно]антрацен-9,10-діонів **4.4a-e** (табл. 5.8), похідних 2-ацилізотіоціанат-1-нітро-9,10-антрацендіону **4.10-4.15** (табл. 5.9).

Сумарні результати комп'ютерного прогнозу для *N*-ацильованих похідних **2.3a-k** (табл. 5.2) показують, що дані сполуки варто дослідити на антибактеріальну, протигрибкову, антиоксидантну, протипухлинну дії тощо.

Прогнозована біологічної активність *N*-ацильованих похідних **2.3а-к** за умови  $P_a > 0.4$ 

Сполука Активність $P_a$	2.3а	2.3б	2.3в	2.3г	2.3д	2.3е	2.3є	2.3ж	2.3з	2.3и	2.3і	2.3к
Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor	0.919	0.637	0.674	0.919	0.637	0.919	0.637	0.808	0.556	0.933	0.701	0.520
3-Hydroxybenzoate 6-monooxygenase inhibitor	0.811	0.757	0.831	0.811	0.757	0.811	0.757	0.800	0.541	0.750	0.703	0.499
Nitrite reductase [NAD(P)H] inhibitor	0.726	-	-	0.726	-	0.726	-	-	-	0.726	-	-
Oxidoreductase inhibitor	0.708	-	0.486	0.708	-	0.708	-	0.524	-	0.708	-	-
Antineoplastic	0.688	0.714	0.435	0.778	0.714	0.778	0.714	0.505	0.433	0.531	0.589	-
CYP2C12 substrate	-	0.706	0.463	0.660	0.706	0.660	0.706	0.851	0.433	0.660	0.706	-
Membrane integrity agonist	0.466	0.521	-	0.466	0.521	0.466	0.521	0.865	-	0.560	0.620	0.754
CYP2F1 substrate	0.489	0.507	-	0.489	0.507	0.489	0.507	0.837	0.514	0.612	0.627	-
Lysase inhibitor	0.472	0.451	-	0.472	0.451	0.472	0.451	0.739	0.792	0.578	0.559	-
Mucomembranous protector	-	-	-	-	-	-	-	0.636	0.795	0.493	-	-
NADPH peroxidase inhibitor	0.577	0.441	-	0.577	0.441	0.577	0.441	0.485	0.787	0.577	0.441	-

*N*-Бензоїл-*N'*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантраценіл)тіосечовини **2.7а-е** (табл. 5.3) згідно із результатами *PASS Online* ймовірно в експериментальних дослідженнях можуть проявити, перш за все, протипухлинну та антимікробну активності.

Таблиця 5.3

Прогнозована біологічної активність *N*-бензоїл-*N'*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантраценіл)тіосечовин **2.7а-е** за умови  $P_a > 0.4$

Активність $P_a$ \ Сполука	<b>2.7а</b>	<b>2.7б</b>	<b>2.7в</b>	<b>2.7г</b>	<b>2.7д</b>	<b>2.7е</b>
Antineoplastic	0.455	0.653	0.630	0.653	0.620	-
Antineoplastic (non-Hodgkin's lymphoma)	-	0.516	0.462	0.516	-	-
Antineoplastic (pancreatic cancer)	-	0.447	0.409	0.447	-	-
CYP2C12 substrate	0.541	-	-	-	-	-
Erythropoiesis stimulant	0.514	0.476	0.456	-	-	0.552
CYP2J substrate	0.514	-	-	-	-	-
Alkane 1-monooxygenase inhibitor	0.550	-	-	-	-	-
3-Hydroxybenzoate 6-monooxygenase inhibitor	0.515	0.472	0.556	-	0.649	0.557
Antituberculosic	0.505	0.654	0.563	0.654	0.588	0.620
Phobic disorders treatment	0.652	0.640	0.658	0.640	0.736	0.736
Mucositis treatment	0.539	0.588	0.566	0.588	0.636	0.672
Antimycobacterial	0.469	0.610	0.524	0.610	0.550	0.602

Для гуанідинів **2.10а-з** прогноз *PASS* ( $P_a > 0.5$ ) (табл. 5.4) показав перспективність експериментальних досліджень у першу чергу на такі види активності як антиангінальну, антиішемічну, кардіотонічну, церебральну, протипухлинну, антимукозитну, тощо. Сумарні результати прогнозу спектру ймовірної біологічної активності представлені в табл. 5.4.

## Прогнозована біологічна активність гуанідинових похідних

2.10а-з за умови  $P_a > 0.5$ 

Сполука \ Активність $P_a$	2.10а	2.10б	2.10в	2.10г	2.10д	2.10е	2.10є	2.10ж	2.10з
	Antianginal	0.773	0.767	0.766	0.736	0.756	0.737	0.724	0.748
Proteasome ATPase inhibitor	0.740	0.566	0.562	0.619	0.587	0.515	0.582	0.572	0.548
Antiischemic, cerebral	0.737	0.560	0.657	0.601	0.579	0.573	0.620	0.586	0.649
Gluconate 2-dehydrogenase (acceptor) inhibitor	0.711	0.771	0.697	0.703	0.678	0.576	0.691	0.737	0.726
Cardiotonic	0.629	0.575	0.601	0.579	0.533	0.573	0.572	0.578	0.589
Mucositis treatment	0.508	0.558	0.567	0.588	0.620	0.819	0.558	0.635	0.642
Methylenetetrahydrofolate reductase (NADPH) inhibitor	0.572	0.500	0.529	0.590	0.567	0.664	0.539	0.844	0.505
4-Hydroxyphenylacetate 3-monooxygenase inhibitor	0.613	0.541	0.589	0.551	0.545	-	0.501	0.542	0.547
NADPH-ferrihemoprotein reductase inhibitor	0.556	0.517	0.546	0.544	0.553	-	-	0.533	0.515

Прогноз *in silico* спектра ймовірної біологічної активності амінокислотних похідних 2-хлор-*N*-(9,10-діокси-9,10-дигідроантрацен-1-іл) ацетаміду **3.2а-і** (табл. 5.5) показав доцільність досліджень найбільш перспективних структур на наступні види активностей: антимікробну, протипухлинну, антиоксидантну, імуностимулюючу і т.д.

Таблиця 5.5

Прогнозована біологічна активність амінокислотних похідних 2-хлор-*N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)ацетаміду **3.2а-і** за умови  $P_a > 0.5$

Сполука \ Активність $P_a$	3.2а	3.2б	3.2в	3.2г	3.2д	3.2е	3.2ж	3.2з	3.2і
	Membrane integrity antagonist	0.531	0.784	-	0.588	0.616	0.669	0.760	0.638
Histidine kinase inhibitor	0.532	-	-	0.512	-	-	-	0.514	-



Proteasome ATPase inhibitor	0.804	0.691	0.690	0.690	-	0.635	-	-	-
CYP2C12 substrate	0.727	0.852	0.767	0.611	0.611	-	0.652	0.651	0.554
Fibrolase inhibitor	0.772	0.691	0.694	0.694	0.694	-	0.574	-	0.654
Manganese peroxidase inhibitor	0.772	0.601	-	-	-	-	0.646	-	0.529
CYP2J2 substrate	0.704	0.632	0.608	0.577	0.555	-	0.690	0.750	0.774
CYP2J substrate	0.710	0.640	0.605	0.602	0.547	-	0.691	0.750	0.772
Antineoplastic (non-Hodgkin's lymphoma)	0.525	0.507	-	0.634	0.521	-	0.513	0.537	0.548
Oxygen scavenger	0.526	0.591	-	-	-	-	-	0.569	0.534
Mucositis treatment	0.689	0.741	0.790	0.668	0.668	0.924	0.808	0.735	0.802
Histamine release inhibitor	0.556	-	-	-	-	0.486	0.519	-	0.505
Antineoplastic	-	-	0.866	-	-	-	-	-	-
3-Hydroxybenzoate 6-monooxygenase inhibitor	0.582	-	0.759	-	-	-	-	-	-
Antineoplastic (colorectal cancer)	-	-	0.735	-	-	-	-	-	-
Antineoplastic (colon cancer)	-	-	0.730	-	-	-	-	-	-
Antineoplastic (breast cancer)	-	-	0.681	-	-	-	-	-	-
Antineoplastic (multiple myeloma)	-	-	0.562	-	-	-	-	-	-
Gluconate 2-dehydrogenase (acceptor) inhibitor	0.765	0.811	-	0.744	-	-	-	0.751	0.773

Комп'ютерне прогнозування ймовірної фармакологічної активності 5-ариліденпохідних **3.9a-g** показало два основні напрямки експериментальних досліджень – на антидіабетичну ( $P_a > 0.7$ ) та протипухлинну ( $P_a > 0.6$ ) дії.

Згідно з прогнозом *PASS Online* ряд (1*H*-пірол-1-іл)антрацен-9,10-діонів **4.1a-ε** вирізняється широким спектром ймовірних активностей при  $P_a > 0.6$  (табл. 5.6), серед котрих вирізняються протипухлинна та антимікробна активності.

Прогнозована біологічна активність  
(1*H*-пірол-1-іл)антрацен-9,10-діонів **4.1a-є** за умови  $P_a > 0.5$

Сполука Активність $P_a$	4.1a	4.1б	4.1в	4.1г	4.1д	4.1е	4.1є
Alkane 1-monooxygenase inhibitor	0.864	0.864	0.918	0.888	0.779	0.864	0.779
Glycosylphosphatidylinositol phospholipase D inhibitor	0.852	0.852	0.770	0.728	0.859	0.852	0.832
Thioredoxin inhibitor	0.825	0.784	0.574	0.654	0.618	-	0.682
Glutathione thiolesterase inhibitor	0.815	0.815	0.899	0.777	0.697	0.815	0.697
Dehydro-L-gulonate decarboxylase inhibitor	0.809	0.809	0.896	0.770	0.685	0.809	0.685
Carboxypeptidase Taq inhibitor	0.798	0.798	0.753	0.714	0.673	0.798	0.673
Gluconate 2-dehydrogenase (acceptor) inhibitor	0.776	0.776	0.740	0.679	0.773	0.776	0.743
Membrane integrity agonist	0.763	0.763	0.636	0.739	0.757	0.763	0.666
Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor	0.688	0.688	0.742	0.683	0.673	0.688	0.617
3-Hydroxybenzoate 6-monooxygenase inhibitor	0.747	0.747	0.847	0.685	0.621	-	0.621
Antineoplastic	0.602	0.616	-	0.695	0.474	-	-
CYP2F1 substrate	0.613	0.613	-	0.605	-	-	-
Lysase inhibitor	0.695	0.695	0.685	0.624	0.623	0.695	0.623
Mucomembranous protector	0.744	0.744	0.715	0.714	0.699	0.744	0.654
NADPH peroxidase inhibitor	0.655	0.655	0.607	-	-	0.655	0.601

Для дванадцяти нових *N*-[9,10-діоксо-9,10-дигідроантраценіл)-4-метилтіазол-2(3*H*)-іліден]бензамідів **4.2a-є** та [(5-феніл-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)аміно]антрацен-9,10-діони **4.3a-є** спрогнозовані дані фармакологічної активності та наведені у таблиці 5.7 ( $P_a > 0,4$ ), зокрема: мукомембранопротекторна, інгібування транскрипційного фактору STAT3, протипухлинна, інгібування мурамоїлтетрапептидкарбоксіпептидази, інгібування ангіогенезу, інгібування 3-гідроксибензоат-6-монооксигенази, інгібування протеїнкіназ, інгібування птеріндеамінази, протиартритна і т.д.

Таблиця 5.7

Типові активності, прогнозовані для *N*-[9,10-діоксо-9,10-дигідроантраценіл)-4-метилтіазол-2(3*H*)-іліден]бензамідів **4.2а-е** та [(5-феніл-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)аміно]антрацен-9,10-діони **4.3а-е** ( $P_a > 0.4$ )

Активність Сполука	Mucomembranous protector	Transcription factor STAT3 inhibitor	Antineoplastic (non-Hodgkin's lymphoma)	Muramoyltetrapeptide carboxypeptidase inhibitor	Antineoplastic	Angiogenesis inhibitor	3-Hydroxybenzoate 6- monoxygenase inhibitor	Protein kinase inhibitor	Pterin deaminase inhibitor	Antiarthritic
<b>4.2а</b>	0.684	0.508	-	0.596	-	-	-	-	-	-
<b>4.2б</b>	0.648	0.500	-	0.566	-	-	-	-	-	-
<b>4.2в</b>	0.421	-	0.430	0.527	-	-	-	-	-	-
<b>4.2г</b>	0.421	-	0.430	0.527	-	-	-	-	-	-
<b>4.2д</b>	0.451	0.499	-	0.486	-	-	-	-	-	-
<b>4.2е</b>	0.684	0.508	-	0.596	-	-	-	-	-	-
<b>4.3а</b>	0.684	-	0.436	-	0.810	0.885	0.834	0.443	0.589	0.500
<b>4.3б</b>	0.648	-	0.411	-	0.774	0.813	0.684	0.557	0.545	0.441
<b>4.3в</b>	0.421	-	0.491	-	0.811	0.846	0.708	0.434	0.553	0.432
<b>4.3г</b>	-	-	0.491	-	0.811	0.846	0.708	0.434	0.553	0.432
<b>4.3д</b>	-	-	0.456	-	0.781	0.864	0.646	0.401	-	0.558
<b>4.3е</b>	0.684	-	0.436	-	0.810	0.885	0.834	0.443	0.589	0.500

Сумарні результати прогнозу спектру ймовірної біологічної активності для [(1-бензоїл-1*H*-тетразол-5-іл)аміно]антрацен-9,10-діонів **4.4а-е** за умови  $P_a > 0.5$  (табл. 5.8) показують перспективність експериментальних досліджень у першу чергу на такі види активності як антибактеріальну, протигрибкову, антиасматичну, протиалергічну, тощо.

Таблиця 5.8

Прогнозована біологічна активність [(1-бензоіл-1*H*-тетразол-5-іл)аміно]антрацен-9,10-діонів **4.4a-e** за умови  $P_a > 0.5$

Активність $P_a$ \ Сполука	<b>4.4a</b>	<b>4.4б</b>	<b>4.4в</b>	<b>4.4г</b>	<b>4.4д</b>	<b>4.4е</b>
3-Hydroxybenzoate 6-monoxygenase inhibitor	0.824	0.760	0.760	0.691	0.691	0.599
Antineoplastic	0.534	0.567	0.567	-	-	-
Indanol dehydrogenase inhibitor	0.518	-	-	-	-	-
4-Hydroxyphenylacetate 3-monoxygenase inhibitor	0.501	-	-	0.507	0.507	-
Histamine release inhibitor	0.509	0.519	0.519	-	-	-
Pterin deaminase inhibitor	0.508	0.508	0.508	-	-	-
5 Hydroxytryptamine release inhibitor	-	0.514	0.514	-	-	0.501
Membrane permeability inhibitor	-	0.562	0.562	-	-	-

Дані прогнозованої біологічної активності похідних 2-ацилізотіоціанат-1-нітро-9,10-антрацендіону **4.10-4.15**, одержані он-лайн, представлені у табл. 5.9.

Таблиця 5.9

Прогнозована біологічна активність похідних  
2-ацилізотіоціанат-1-нітро-9,10-антрацендіону **4.10-4.15**  
за умови  $P_a > 0.5$

Активність $P_a$ \ Сполука	<b>4.10</b>	<b>4.11</b>	<b>4.12</b>	<b>4.13</b>	<b>4.14</b>	<b>4.15</b>
Inhibitor of superoxide dismutase	0.529	-	-	0.543	0.323	0.571
Treatment of diarrhea	0.547	-	-	-	-	0.563
Treatment of cerebral ischemic disease	-	0.523	-	0.632	-	-
Anticancer effect	0.562	0.556	0.521	0.596	0.541	0.581
Inhibitor of transcription factor STAT3	0.544	-	0.561	0.569	-	0.524
Anthelmintic (Nematodes)	-	-	-	0.596	-	0.557
Treatment of allergic dermatitis	0,546	-	0,517	-	-	0,518
Anticancer effect (breast cancer)	-	0,523	-	0,538	-	-

Treatment of hepatitis	-	0.501	-	0.531	-	0.555
Antitumor effects (cancer of the pancreas)	-	0.512	0.503	-	0.552	0.578
Antifungal action	0.509	-	0.543		0.505	-
Cytostatic effect	0.632	0.601	0.578	0.593	0.588	-
Antimycobacterial action	0.554	0.501	0.676	-	0.551	0.603

Таким чином, підсумовуючи результати проведеного комп'ютерного прогнозу ймовірної біологічної активності запланованих для синтезу нових функціоналізованих похідних 1(2)-аміно-9,10-антрацендіонів, можна побачити перспективність одержання цих сполук та вивчення їх біологічної дії за такими основними напрямками як дослідження антибактеріальної, протигрибкової, антиоксидантної, протипухлинної активностей.

### ***5.1.2. Побудова консенсусних моделей КССА для нових функціоналізованих похідних 1(2)-аміно-9,10-антрацендіонів***

Для побудови кількісних закономірностей взаємозв'язку «структура-активність» була використана програма *GUSAR*, розроблена російськими партнерами в Лабораторії структурно-функціонального конструювання ліків Інституту біомедичної хімії ім. В.Н. Ореховича РАН. В основі програми *GUSAR* лежить метод самоузгодженої регресії [283], який дозволяє подолати основне обмеження більшості регресійних методів - необхідність наявності значно більшого числа сполук у навчальній вибірці у порівнянні з числом незалежних змінних. В найбільш сучасній версії програми *GUSAR* (2013.1) існує можливість створювати моделі, спрямовані на поділ сполук за категоріями (активні/неактивні). Для представлення даних про наявність або відсутність активності у кожній сполуки використовувались двійкові коди, що присвоюються кожній сполуці: 0 - сполука неактивна, 1 - сполука активна.

Сполуки для наповнення вибірки включали в себе 200 похідних 9,10-антрацендіонів з різними видами біологічної активності (антибактеріальною, протигрибковою, протипухлинною, протисудомною, протиішемічною,

нейропротекторною, антипроліферативною діями), які були відібрані з баз *Integrity* [196] та власної бібліотеки сполук. Нами було зосереджено увагу на трьох видах активності – антибактеріальній, протигрибковій та протипухлинній. Розподіл сполук вибірки 9,10-антрацендіонів за цими трьома видами фармакологічного ефекту наведений у табл. 5.10.

Таблиця 5.10

Розподіл сполук за трьома видами біологічної активності у наповненні вибірки 9,10-антрацендіонів

<b>Вид біологічної активності</b>	<b>Кількість сполук (активних / неактивних)</b>
Антибактеріальна	30 / 10
Протигрибкова	37 / 12
Протипухлинна	28 / 10

Виходячи з наявних даних були побудовані моделі кількісних співвідношень структура-активність – консенсусні моделі КССА, – для цих трьох видів активностей, оскільки за цими видами активності серед протестованих сполук є як активні, так і неактивні сполуки (за іншими видами активності число досліджених сполук було недостатнім для побудови моделей). Відповідно, навчальна вибірка похідних 9,10-антрацендіонів складалася з 30 сполук (20 активних та 10 неактивних) для антибактеріальної, з 37 сполук (25 активних та 12 неактивних) для протигрибкової та з 28 сполук (18 активних та 10 неактивних) для протипухлинної активності.

Враховуючи, що число сполук в навчальних вибірках невелике, був застосований підхід, який дозволив відібрати моделі з найкращою кореляцією між значеннями незалежних змінних і значенням залежної змінної. Для кожного виду активності і сполук одного хімічного класу було створено 100 різних моделей. Для побудови консенсусу були відібрані моделі з найбільш високою точністю, отриманою при розрахунку в процедурі виключення частини сполук (*leave many out*) з вибірки. Відбір моделей для

побудови консенсусу здійснювався емпірично, шляхом перебирання різних порогів відсікання точності (від 80% до 90%) і побудови консенсусних моделей на основі вибраних моделей. Після обробки всіх варіантів вибирали консенсусну модель з найкращою точністю серед усіх отриманих моделей. Для похідних 9,10-антрацендіонів було проведено виключення 20 % вибірки; виключення більшої кількості сполук з навчальної вибірки неможливо в силу обмежень програми GUSAR – наявність не менше 10 сполук у навчальній вибірці. Специфічність, чутливість, збалансована точність і середня точність консенсусних моделей для трьох видів активностей у класах похідних 9,10-антрацендіонів представлені у табл. 5.11.

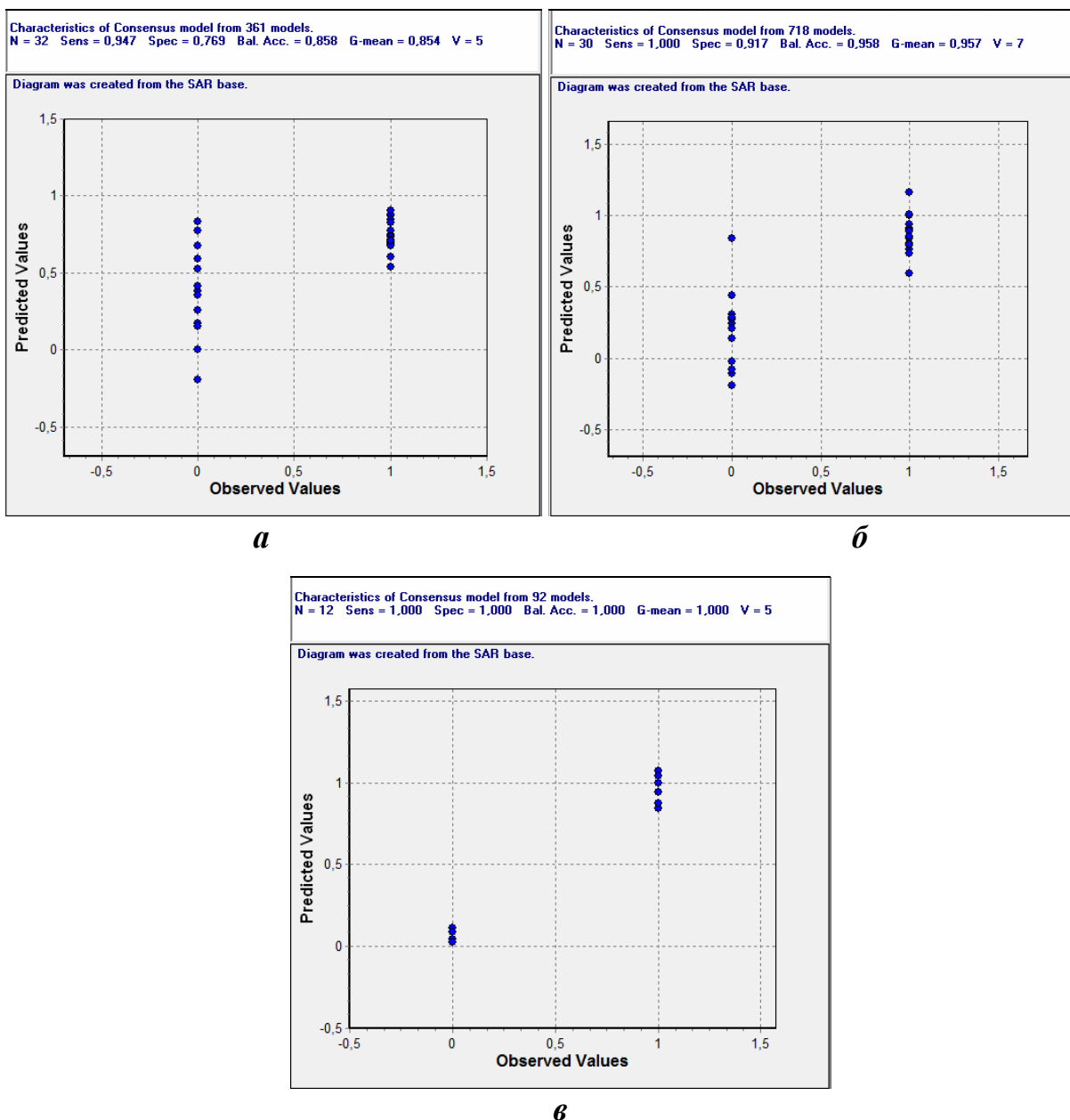
Таблиця 5.11

Характеристики консенсусних моделей КССА, отримані при виключенні 20% сполук (L20%Out) навчальної вибірки

<b>Вид активності</b>	<b>Чутливість</b>	<b>Специфічність</b>	<b>Збалансована точність</b>	<b>Середня точність</b>
Антибактеріальна	1.0	1.0	1.0	1.0
Противіробкова	1.0	0.917	0.988	0.957
Протипухлинна	1.0	0.969	0.978	0.954

Діаграми, що відображають розподіл розрахованих значень активності (від 0 до 1 ) залежно від значень, отриманих в експерименті, представлені на рис. 5.2 (а, б, в).

В класі 9,10-антрацендіонів спостерігається збалансована точність, що може бути пояснено двома факторами: вибірка похідних 9,10-антрацендіонів є репрезентативною і достатня для побудови моделі, і високим рівнем хімічної подібності сполук у класі 9,10-антрацендіонів. Всі з прогнозованих сполук потрапили в область застосування моделі.



**Рис. 5.2.** Розподіл розрахованих значень антибактеріальної (*a*), протигрибкової (*б*) та протипухлинної (*в*) активності.

На основі побудованих консенсусних моделей був виконаний прогноз ймовірної наявності антибактеріальної, протигрибкової та протипухлинної активностей для нових функціоналізованих похідних 9,10-антрацендіонів, які були заплановані для синтезу: *N*-ацильовані похідні **2.3a-к**, *N*-бензоіл-*N'*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантраценіл)тіосечовини **2.7a-е**, гуанідинів **2.10a-з**, амінокислотних похідних 2-хлор-*N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)ацетаміду **3.2a-і**, (1*H*-пірол-1-іл)антрацен-9,10-діонів **4.1a-є**, *N*-[9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)-4-метилтіазол-2(3*H*)-іліден]бензамідів



**4.2a-e**, [(5-феніл-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)аміно]антрацен-9,10-діони **4.3a-e**, [(1-бензоіл-1*H*-тетразол-5-іл)аміно]антрацен-9,10-діонів **4.4a-e** та похідних 2-ацилізотіоціанат-1-нітро-9,10-антрацендіону **4.10-4.15**.

### **5.1.3. Молекулярний докінг нових функціоналізованих похідних 9,10-антрацендіонів.**

Комп'ютерну (*in silico*) оцінку афінності (сили зв'язування) великої кількості хімічних сполук на основі моделювання їх взаємодії з відповідною молекулою мішені з експериментально визначеною афінністю можна отримати при використанні молекулярного докінгу. Просторова структура молекулярної мішені та просторова структура ліганду (сполуки) дозволяє на молекулярному рівні пояснити механізм взаємодії ліганду з білком, розрахувати афінність ліганду з мішенню. Вихідною інформацією для докінгу слугують тривимірні структури білка (рецептора) і ліганду, конформаційна рухливість і взаєморозташування яких моделюється в процесі докінгу. Результатом моделювання є конформація ліганду, яка найкращим чином взаємодіє з білковим сайтом зв'язування.

Використовуючи цей підхід для встановлення механізмів реалізації біологічної активності нами було проведено молекулярний докінг для 76 запланованих для синтезу нових функціоналізованих 9,10-антрацендіонів з використанням програмного пакету *Schrödinger Suite 2014* [285]. Процес проведення докінгу складався з наступних етапів:

➤ **вибір та підготовка протеїну (білка-мішені)**

- вибір білка-мішені, кристалографічна структура котрого була одержана з Protein Data Bank (PDB) [286];

- підготовка білка-мішені за допомогою Protein Preparation Wizard з видаленням молекул води, які не утворюють водневих зв'язків, заповненням відсутніх петель з PDB файлу, додаванням відсутніх атомів гідрогену у структурі білка-мішені;

- оптимізація структури білка при рН 7.0 з використанням підпрограми PROBKA;

- мінімізація структури протеїну OPLS-2005;

➤ підготовка лігандів з використанням LigPrep Wizard шляхом встановлення порядку зв'язків та кутів з наступною мінімізацією силового поля OPLS-2005. Для коректності протонованих станів ліганда в біологічних умовах був використаний Ерік.

➤ генерування області зв'язування ліганда з рецептором з використанням Receptor Grid Generation модуля Glide Maestro.

➤ віртуальний скринінг Glide Maestro у фазі XP.

Об'єктами докінгових досліджень стали рецепторні білки-тирозинкінази EGFR (1NQL, 1IVO, 1M17, 2GS6) та PDGF (1T46), нерецепторні тирозинкінази SRC (1SKJ) і неспецифічні тирозинкінази ABL (3OXZ, 3QRJ, 2ABL). Згідно одержаних значень скорингової функції для ряду досліджених сполук були виявлені сполуки з афінитетом на середньому та нижче середнього рівня. Проте найвищий рівень зв'язування (-9.3...-10.7) був виявлений до сімейства рецепторних тирозинкіназ тромбоцитарного фактору росту PDGF (код білка 1T46) для *N*-бензоїл-*N*'-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантраценіл)тіосечовини **2.7в,е**, амінокислотних похідних 2-хлор-*N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)ацетаміду **3.2в,і**, [(5-феніл-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)аміно]антрацен-9,10-діони **4.3а,е** та [(1-бензоїл-1*H*-тетразол-5-іл)аміно]антрацен-9,10-діонів **4.4а,е** (табл. 5.12).

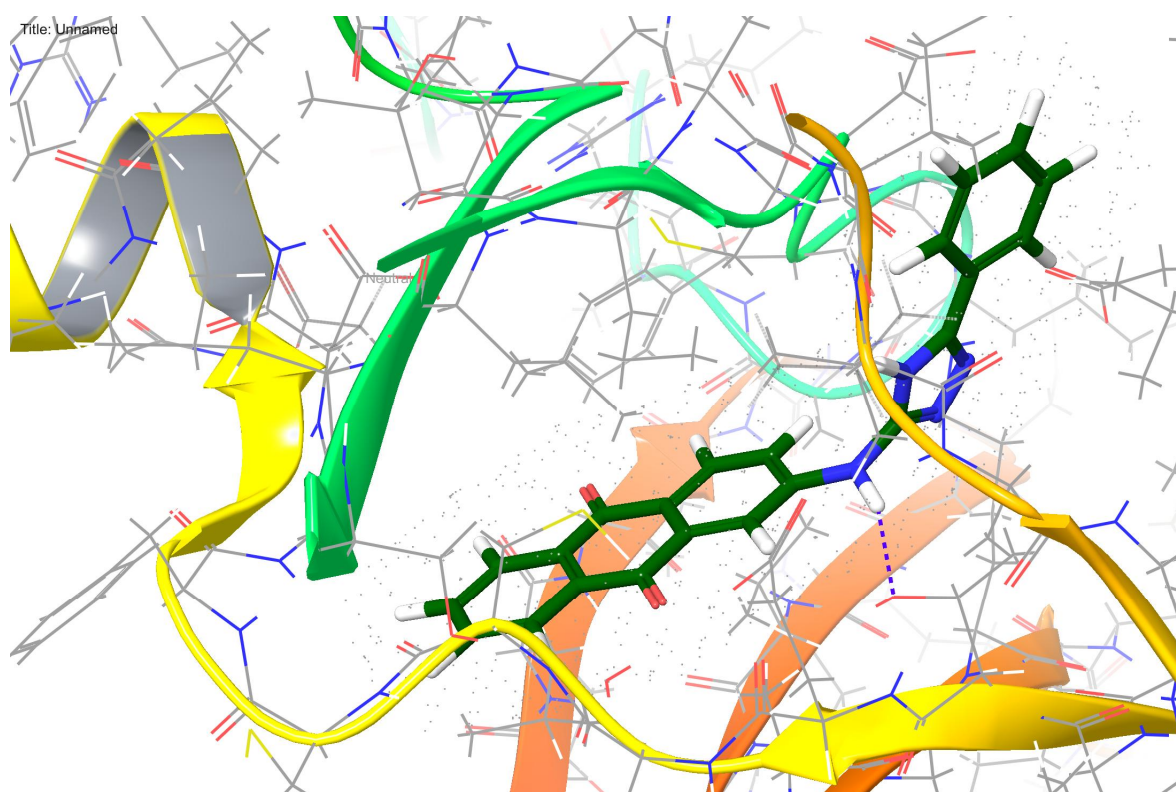
## Результати модуля Glide Maestro у фазі XP

Сполука	docking score	glide evdw	glide ecoul	glide energy	glide einternal	glide emodel	XP HBond	glide ligand	glide ligand efficiency sa	glide ligand efficiency In
<b>4.3e</b>	-10.725	-39.994	-2.000	-41.994	4.449	-74.963	0.000	-0.383	-1.163	-2.476
<b>4.3a</b>	-10.535	-45.708	-9.268	-54.976	4.715	-74.224	-0.336	-0.376	-1.142	-2.432
<b>4.4e</b>	-10.094	-42.746	-3.874	-46.620	5.946	-72.548	-0.669	-0.336	-1.045	-2.293
<b>3.2i</b>	-9.834	-40.618	-7.539	-48.157	8.376	-71.030	-1.756	-0.364	-1.093	-2.289
<b>2.7e</b>	-9.607	-45.436	-3.561	-48.996	7.642	-79.088	-1.266	-0.343	-1.042	-2.218
<b>3.2в</b>	-9.542	-47.555	-9.151	-56.706	8.240	-96.799	-1.141	-0.298	-0.947	-2.137
<b>2.7в</b>	-9.409	-43.838	-1.431	-45.268	6.617	-70.026	-0.658	-0.324	-0.997	-2.154
<b>4.4a</b>	-9.295	-38.922	-5.601	-44.522	4.613	-43.124	-0.960	-0.310	-0.963	-2.112
Іматиніб	-7.563	-45.071	-6.587	-51.659	2.833	-67.389	-1.811	-0.291	-0.861	-1.776

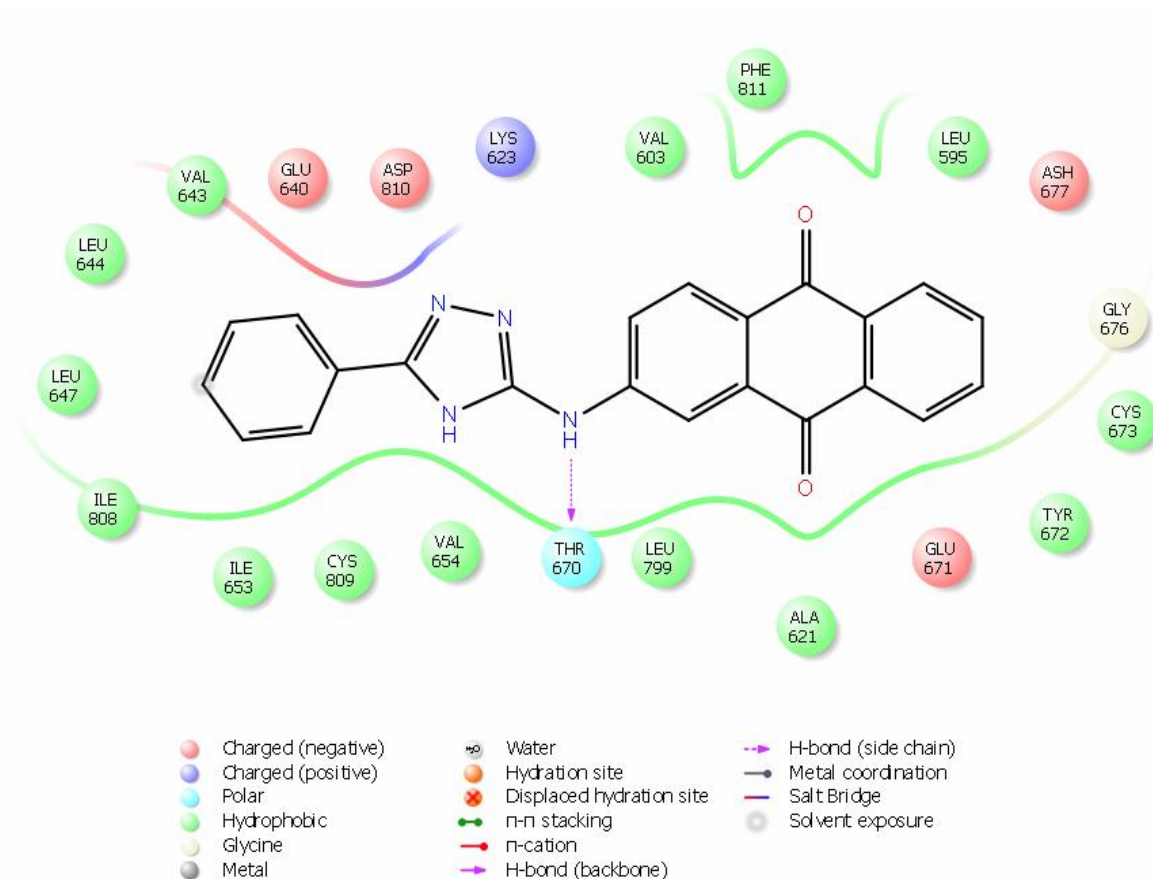
Молекула досліджуваного 2-[(5-феніл-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)аміно]антрацен-9,10-діону **4.3e** має значення скорингової функції Gscore = -10.7, що свідчить про високий рівень зв'язування сполуки-хіта з зоною білка 1T46 (стандартним лігандом був Іматиніб). На рис.5.3 приведено візуалізацію даної взаємодії.

2-[(5-Феніл-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)аміно]антрацен-9,10-діон **4.3e** знаходиться у гідрофобній кишені (рис. 5.4), утвореній амінокислотними залишками лейцину (LEU:595, LEU:799, LEU:647, LEU:644), ізолейцину (ILE:653, ILE:808), валіну (VAL:603, VAL:654, VAL:643), фенілаланіну (PHE:811), цистеїну (CYS:673, CYS:809) та тирозином (TYR:672), негативно

зарядженими залишками аспарагіну (ASH:677), глутамінової кислоти (GLU:671, GLU:640), аспарагінової кислоти (ASP:810) та позитивно зарядженим фрагментом лізину (LYS:623). Молекула 2-[(5-феніл-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)аміно]антрацен-9,10-діону **4.3e** утворює водневий зв'язок між атомом водню вторинної аміногрупи 9,10-антрацендіонового фрагменту і полярним амінокислотним залишком THR 670 основного пептидного ланцюга.



**Рис. 5.3.** Візуалізація утримування сполуки-хіта 2-[(5-феніл-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)аміно]антрацен-9,10-діону **4.3e** в активній зоні білка 1T46.



**Рис. 5.4.** Типи взаємодій сполуки-хіта 2-[(5-феніл-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)аміно]антрацен-9,10-діону **4.3e** в області зв'язування з білковою мішенню 1T46.

З вищенаведеного можна зробити висновок про те, що ймовірним механізмом реалізації протиракової активності 2-[(5-феніл-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)аміно]антрацен-9,10-діону **4.3e** є інгібування тирозинкінази тромбоцитарного фактору росту шляхом зв'язування з активною зоною білка 1T46 за рахунок водневого зв'язку з полярним амінокислотним залишком THR 670 і утримування молекули ліганда в гідрофобній області білка-мішені завдяки фармакоформним фрагментам 1,5-триазольної групи і 9,10-антрацендіону.

Ці дані визначають перспективу пошуку протиракових агентів із даного класу сполук шляхом модифікації ліганда іншими фармакоформними фрагментами з використанням молекулярного докінгу до біомішеней патологічного процесу.

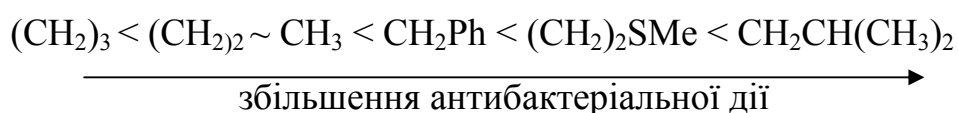
## 5.2. Антимікробна активність нових функціоналізованих похідних 1(2)-аміно-9,10-антрацендіонів

Синтезовані сполуки були досліджені на антимікробну дію, яка була спрогнозована програмою *PASS Online* та *GUSAR* (в п. 5.1.1). Дослідження антибактеріальної та протигрибкової дії проводили по відношенню до штамів *Escherichia coli* B-906, *Staphylococcus aureus* 209-P, *Mycobacterium luteum* B-917, *Candida tenuis* VKM Y-70 и *Aspergillus niger* VKM F-1119 методами дифузії в агар і серійних розведень [287]. Активність функціоналізованих аміно-9,10-антрацендіонів порівнювали з відомими антибактеріальним і протигрибковим препаратами ванкомицином і ністатином, відповідно (контроль - К).

### 5.2.1. Антимікробна активність амінокислотних похідних 2-хлор-*N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)ацетаміду 3.2а-і

У досліджуваних концентраціях 0.5% і 0.1% (метод дифузії в агар, табл. 5.13) сполуки **3.2а-і** не проявили активності по відношенню до штаму тест-культури *E. coli*. Грампозитивна бактерія *S. aureus* в досліджуваних концентраціях була нечутлива до дії сполук **3.2а,г,ж**. Решта амінокислотних похідних показали бактеріостатичний ефект в концентраціях 0.5% і 0.1% (діаметр зон затримки росту мікроорганізму склав 15.0-30.0 мм у концентрації 0.5% досліджуваної речовини і 10.0-18.0 мм при 0.1% концентрації). *M. luteum* виявилася малочутливою до дії амінокислотних похідних **3.2а-і** (d = 7.0-14.3 мм в концентраціях 0.5% і 0.1%).

Штами грибів *C. tenuis* і *A. niger* нечутливі до дії згаданих сполук **3.2а-і** у досліджуваних концентраціях. Було відзначено, що антибактеріальна дія відносно тест-культури *S. aureus* (метод дифузії) зростає в ряду таких амінокислотних замісників R:



Таблиця 5.13

Антимікробна активність амінокислотних похідних 2-хлор-*N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)ацетаміду **3.2а-і** методом дифузії в агар

Сполука	Концентрація, %	Діаметр зон затримки росту мікроорганізмів, мм				
		<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>M. luteum</i>	<i>C. tenuis</i>	<i>A. niger</i>
<b>3.2а</b>	0.5	0	0	0	0	0
	0.1	0	0	0	0	0
<b>3.2б</b>	0.5	0	16.0	12.0	0	0
	0.1	0	12.0	0	0	0
<b>3.2в</b>	0.5	0	18.0	0	0	0
	0.1	0	16.0	0	0	0
<b>3.2г</b>	0.5	0	0	0	0	0
	0.1	0	0	0	0	0
<b>3.2д</b>	0.5	0	30.0	8.0	6.0	0
	0.1	0	15.0	0	0	0
<b>3.2е</b>	0.5	0	20.0	8.0	0	0
	0.1	0	18.0	0	0	0
<b>3.2ж</b>	0.5	0	0	0	0	0
	0.1	0	0	0	0	0
<b>3.2з</b>	0.5	0	16.0	14.3	0	0
	0.1	0	12.0	9.7	0	0
<b>3.2і</b>	0.5	0	15.0	11.3	0	0
	0.1	0	10.0	0	0	0
<b>К</b>	0.5	14.0	15.0	18.0	19.0	20.0

Дослідження з визначення мінімальної інгібуючої концентрації (МБСК) методом серійних розведень амінокислотних похідних **3.2а-і** показали, що у межах досліджуваних концентрацій (1,9-500 мкг/мл) інгібуючого впливу на ріст тест-культур *E. coli* і *S. aureus* не виявлено (табл. 5.14).

Антимікробна активність амінокислотних похідних 2-хлор-*N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)ацетаміду **3.2a-i** методом серійних розведень

Сполука	Культури мікроорганізмів									
	<i>E. coli</i>		<i>S. aureus</i>		<i>M. luteum</i>		<i>C. tenuis</i>		<i>A. niger</i>	
	МБсК, мкг/мл	МБцК, мкг/мл	МБсК, мкг/мл	МБцК, мкг/мл	МБсК, мкг/мл	МБцК, мкг/мл	МФсК, мкг/мл	МФцК, мкг/мл	МФсК, мкг/мл	МФцК, мкг/мл
<b>3.2a</b>	+	+	+	+	+	+	+	500,0	1.9	-
<b>3.2б</b>	+	+	+	+	+	+	125.0	-	31.2	-
<b>3.2в</b>	+	+	+	+	+	31,2	250.0	-	31.2	-
<b>3.2г</b>	+	+	+	+	125.0	62,5	+	-	+	-
<b>3.2д</b>	+	+	+	+	15.6	31,2	+	250,0	125.0	-
<b>3.2е</b>	+	+	+	+	31.2	+	+	+	15.6	-
<b>3.2ж</b>	+	+	+	+	250.0	15,6	+	+	+	+
<b>3.2з</b>	+	+	+	+	7.8	-	+	+	+	+
<b>3.2і</b>	+	+	+	+	15.6	-	7.8	+	1.9	+
<b>К</b>	31.2	62.5	3.9	31.2	7.8	31.2	7.8	31.2	15.6	31.2

«+» - ріст тест-культур мікроорганізмів

«-» - в досліджуваних концентраціях показники біоцидного ефекту не встановлено

У той же час ріст *M. luteum* спостерігається при дії сполук **3.2a-д**, для інших сполук значення МІК лежать в межах 7.8-250 мкг/мл. Для сполук **3.2б,в,і** МФсК щодо тест-культури *C. tenuis* 125, 250 і 7.8 мкг/мл відповідно. Амінокислотні похідні **3.2a-в,д,е,і** проявляють протигрибкову дію у межах 1.9-125 мкг/мл щодо штаму *A. niger*. Для інших сполук не було виявлено інгібуючого впливу у досліджуваних концентраціях або відбувався ріст мікроорганізмів.

Проведені експериментальні дослідження виявили сполуки з антибактеріальною та протигрибковою дією відносно тест-культур *S. aureus*, *M. luteum* і *A. niger*, що узгоджується з результатами комп'ютерного прогнозу *PASS Online* та *GUSAR*.



*Дослідження протигрибкової дії лаку на основі амінокислотної похідної 2-хлоро-N-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)ацетаміду 3.2i*

Онїхомікози – одна з найгостріших проблем сучасної медицини. Найбільш вивченим етіологічним фактором онїхомікозів є гриби дерматофіти роду *Trichophyton*, поряд з ними причиною онїхомікозу можуть бути недерматофіти - дріжджові і цвілеві гриби. Серед недерматофітних збудників онїхомікозу цвілеві гриби роду *Aspergillus* займають одне з провідних місць.

Найоптимальнішою лікарською формою для місцевого лікування онїхомікозів є протигрибкові лаки для нігтів, оскільки вони позбавлені ряду серйозних недоліків (наприклад: діюча речовина не фіксується на нігтьовій пластинці на тривалий термін; непривабливий вигляд нігтьової пластини при нанесенні крему чи мазі; довготривалий термін використання препарату; багатостадійність процесу внесення, розчинення діючої речовини у форму; тощо) у порівнянні з такими лікарськими формами як мазі, креми та розчини.

Лікарські засоби у формі лаків для нігтів [288-290] розроблені із урахуванням фізико-хімічних і фізіологічних особливостей нігтів, тому їх можна наносити відразу на нігтьову пластинку [291]. Варто зазначити, що деякі лаки, до складу яких входять амінокислоти (лізин, метіонін) мають виражені регенеруючі властивості. Саме завдяки амінокислотам, зміцнюються нігті, покращуються їх захисні властивості та здатність протистояти грибковим інфекціям [292].

Було досліджено фунгістатичну та фунгіцидну дії похідної  $\gamma$ -аміномасляної кислоти – 4-((2-((9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)аміно)-2-оксоетил)аміно)бутанової кислоти **3.2i** на ріст гриба *A. niger*, який є одним із збудників онїхомікозів. За допомогою мікробіологічних досліджень визначено оптимальні концентрації досліджуваної сполуки **3.2i**.

В якості вихідного матеріалу був використаний лак виробника ТзОВ «Вельта ЛТД» наступного складу: бутилацетат, етилацетат, ізопропіловий спирт, гліколевий кополімер, бензофенон-3, нітроцелюлоза. Як еталон

використовувався препарат виробника ПАТ «Фітофарм» під назвою «Ламіфен 1%» з діючою речовиною – тербінафін. Як контрольний зразок використовували чистий лак.

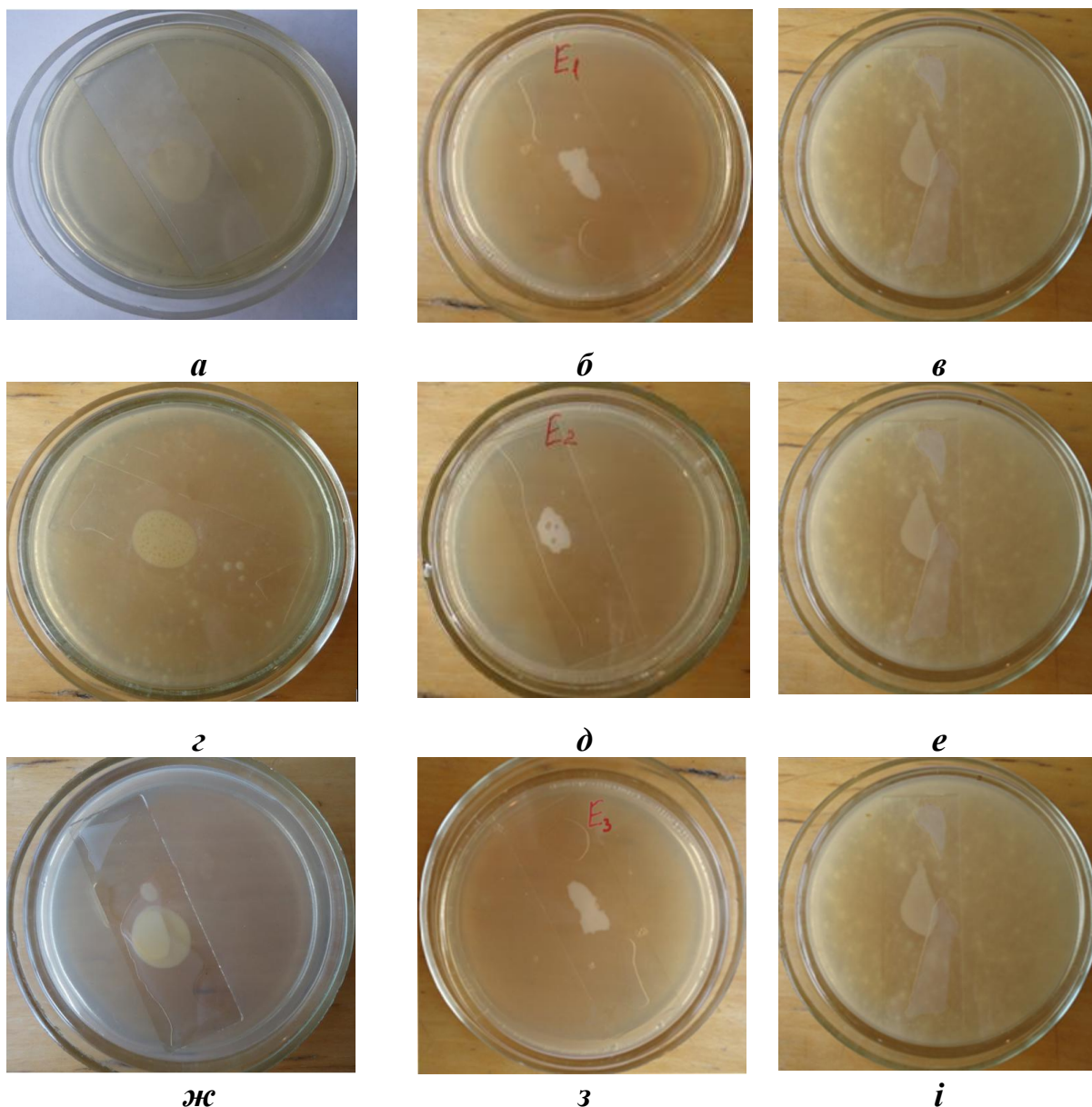
До 10 мл лаку вносили розраховану кількість амінокислотної похідної **3.2i** і отримували 1%-ний лак. Концентрації 0.5% та 0.1% отримували відповідними розведеннями 1%-ного лаку. Закладання дослідів проводилося у ламінарному боксі в чашках Петрі з агаризованим стерильним поживним середовищем, в яких були розміщені предметні скельця з нанесеним розчином лаку відповідної концентрації. Чашки Петрі витримували в термостаті при температурі  $28\pm 1^{\circ}\text{C}$ .

Через 24 год були одержані такі результати (рис. 5.5):

**Концентрація 0.1%:** для досліджуваної сполуки **3.2i** спостерігається незначна кількість колоній міцелію *A. niger* біля країв чашки Петрі, спори гриба відсутні. У порівнянні з контролем досліджувана сполука проявляє фунгіцидну дію, у порівнянні з еталоном – дещо слабшу.

**Концентрація 0.5%:** досліджувана сполука **3.2i** проявляє фунгіцидну та фунгістатичну дію, ріст колоній міцелію *A. niger* спостерігається по всій чашці Петрі, ріст спор – відсутній. У порівнянні з контролем – однаковий ріст міцелію, у порівнянні з еталоном – більша кількість міцелію.

**Концентрація 1%:** спостерігається однакова фунгіцидна дія досліджуваної сполуки **3.2i** по всій поверхні поживного середовища в чашках Петрі в обох зразках. У порівнянні з контролем – чашка є стерильною, у порівнянні з еталоном – однакова дія.

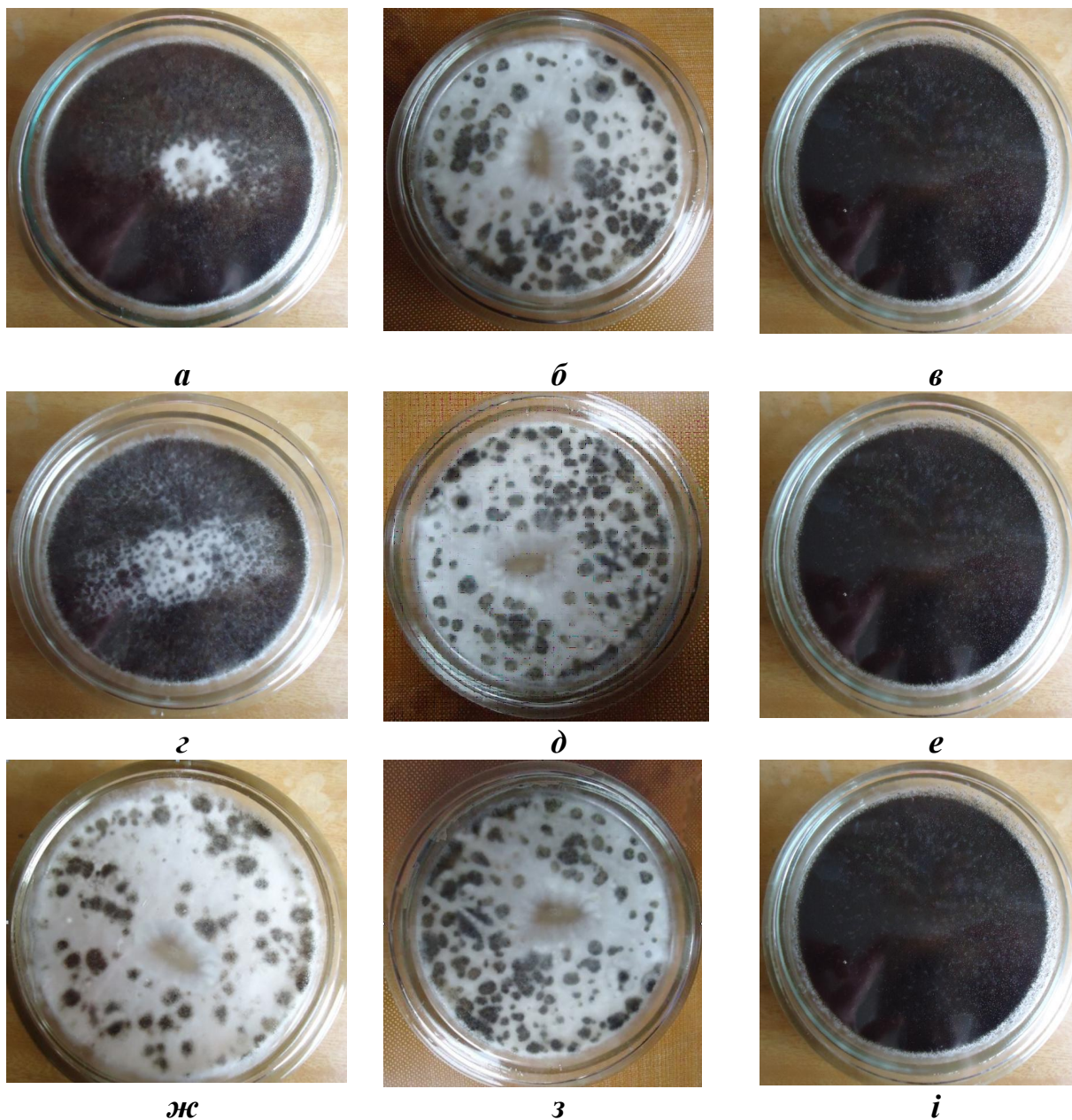


**Рис. 5.5.** *а, г, ж* - дія 4-({2-[(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)аміно]-2-оксоетил}аміно)бутанової кислоти **3.2i** у концентраціях 0.1, 0.5 та 1% відповідно на ріст *A. niger*; *б, д, з* – дія еталону в концентраціях 0.1, 0.5 та 1% відповідно на ріст *A. niger*; *в, е, і* – контрольний зразок.

Через 72 год були одержані наступні результати (рис. 5.6):

**Концентрація 0.1%:** У порівнянні з контрольним зразком аміно-9,10-антрацендіонова похідна **3.2i** у досліджуваній концентрації проявляє фунгістатичну дію (зона пригнічення росту культури *A. niger* становить 13 мм). У контролі спостерігається ріст спор гриба по всій чашці Петрі. В еталонному зразку проявляється фунгіцидна та фунгістатична дія.

**Концентрація 0.5%:** спостерігаємо фунгістатичну дію досліджуваної похідної **3.2i** (зона пригнічення росту гриба 18 мм). У контролі спостерігається ріст спор гриба по всій чашці Петрі. У порівнянні з еталонним речовина **3.2i** проявляє менш виражену фунгістатичну без наявної фунгіцидної дії.



**Рис. 5.6.** *а, г, ж* - дія 4-({2-[(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)аміно]-2-оксоетил}аміно)бутанової кислоти **3.2i** у концентраціях 0.1, 0.5 та 1% відповідно на ріст *A. niger*; *б, д, з* – дія еталону в концентраціях 0.1, 0.5 та 1% відповідно на ріст *A. niger*; *в, е, і* – контрольний зразок.

**Концентрація 1%:** спостерігаємо фунгістатичну дію похідної **3.2i** (зона пригнічення росту гриба 22 мм). У контролі спостерігається ріст спор гриба по всій чашці Петрі. У порівнянні з еталонним зразком, де зона пригнічення росту гриба становить 20 мм, сполука **3.2i** проявляє дещо більш фунгіцидну та фунгістатичну дії.

В результаті досліджень протигрибкової дії було встановлено, що лак на основі 4-({2-[(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)аміно]-2-оксоетил}аміно)-бутанової кислоти **3.2i** після 72 год у 1%-ій концентрації проявляє дещо кращу фунгіцидну та фунгістатичну дії порівняно з контролем.

### 5.2.2. Антимікробна активність похідних 2-ацилізотіоціанат-1-нітро-9,10-антрацендіону 4.10-4.15

Серед похідних 2-ацилізотіоціанат-1-нітро-9,10-антрацендіону **4.10-4.15** знайдені сполуки, які проявляють помірно виражену антибактеріальну та протигрибкову активність (табл. 5.15, 5.16), проте були відзначені речовини з яскраво вираженою активністю у порівнянні з контролем. *E. coli* та *A. niger* виявились не чутливими та малочутливими до дії сполук у досліджуваних концентраціях.

Таблиця 5.15

Антимікробна активність похідних 2-ацилізотіоціанат-1-нітро-9,10-антрацендіону **4.16-4.21** методом дифузії в агар

Сполука	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>
<b>4.10</b>	0,5	0	14.0	12.0	11.0	0
	0,1	0	8.0	0	0	0
<b>4.11</b>	0,5	0	21,4	13,4	15.0	0
	0,1	0	14.4	7.0	9.0	0
<b>4.12</b>	0,5	0	25.4	10.6	14.0	0
	0,1	0	12.4	0	8.0	0



4.13	0,5	0	13.4	16.7	20.0	15.0
	0,1	0	7.0	0	18.0	10.0
4.14	0,5	0	15.7	15.0	19.0	0
	0,1	0	10.0	0	13.0	0
4.15	0,5	0	15.7	16.4	15.0	0
	0,1	0	0	0	12.0	0
К	0,1	14.0	15.0	18.0	19.0	20.0

Таблиця 5.16

Антимікробна активність похідних 2-ацилізотіоціанат-1-нітро-9,10-антрацендіону **4.10-4.15** методом серійних розведень

№ сполуки	Культури бактерій							
	<i>S. aureus</i>		<i>M. luteum</i>		<i>C. tenuis</i>		<i>A. niger</i>	
	МБсК, мкг/мл	МБцК, мкг/мл	МБсК, мкг/мл	МБцК, мкг/мл	МФсК, мкг/мл	МФцК, мкг/мл	МФсК, мкг/мл	МФцК, мкг/мл
<b>4.10</b>	+	+	15.6	31.2	31.2	62.5	+	+
<b>4.11</b>	+	+	15.6	31.2	15.6	31.2	+	+
<b>4.12</b>	62.5	250.0	15.6	31.2	15.6	31.2	+	+
<b>4.13</b>	15.6	125.0	7.8	31.2	15.6	31.2	3.9	125.0
<b>4.14</b>	250.0	*	7.8	31.2	31.2	62.5	31.2	*
<b>4.15</b>	125.0	*	15.6	31.2	15.6	31.2	+	+
<b>К</b>	3.9	31.2	7.8	31.2	7.8	31.2	15.6	31.2

«+» - ріст мікроорганізму; «\*» - в досліджуваних концентраціях показники біоцидного ефекту не встановлено

Згідно із даними табл. 5.15 грамнегативна бактерія *E. coli* виявилась нечутливою до дії похідних 2-ацилізотіоціанат-1-нітро-9,10-антрацендіону **4.10-4.15**. Штами грампозитивних бактерій *S. aureus* та *M. luteum* при дії досліджуваних сполук (табл. 5.15, метод дифузії в агар), зокрема сполук **4.11** та **4.12** в 0.5% концентрації показали зони затримки росту мікроорганізмів з  $d = 21.4$  та  $25.4$  мм, відповідно. Для сполуки **4.13** МБсК (табл. 5.17, метод серійних розведень) при дії на бактерію *S. aureus* становить 15.6 мкг/мл, для **4.12**, **4.15** і **4.14** – 62.5, 125 та 250 мкг/мл відповідно. Бактеріостатична активність сполук **4.10-4.15** відносно штаму бактерії *M. luteum* спостерігається в межах 7.8-31.2 мкг/мл. Штам *C. tenuis* виявився чутливим до дії всіх досліджуваних сполук, зокрема, сполуки **4.13** та **4.14** у 0.5%

концентрації (табл. 5.15) показали діаметри зон затримки росту гриба на рівні контролю та вище і становлять 20 та 19 мм відповідно. Сполука **4.13** показала незначний вплив на ріст гриба *A. niger* при дослідженні методом дифузії в агар, а речовини **4.10-4.12**, **4.14**, **4.15** не виявили впливу на цей штам гриба. Мінімальні фунгістатичні концентрації сполук **4.14** та **4.15** (табл. 5.16, метод серійних розведень) по відношенню до *A. niger* складають 3.9 та 31.2 мкг/мл.

### 5.2.3. Антимікробна активність *N*-ацильованих похідних **2.3а-к** та (1*H*-пірол-1-іл)антрацен-9,10-діонів **4.1а-є**

Дослідження антимікробної активності *N*-ацильованих похідних **2.3а-к** та (1*H*-пірол-1-іл)антрацен-9,10-діонів **4.1а-є** показало, що штами *S. aureus* та *A. niger* виявились нечутливими до дії цих сполук. Серед досліджуваних *N*-ацильованих похідних **2.3а-к** (табл. 5.17 та 5.18) методом дифузії в агар сполук з вираженою антимікробною активністю не було виявлено, лише сполуки **2.3а-г** показали малу чутливість, а саме: **2.3а** та **2.3г** стосовно *M. luteum* – 11.4 та 13.7 мм, **2.3б** стосовно *E.coli* – 13 мм, **2.3в** стосовно *C. tenuis* – 13.7 мм. Проте метод серійних розведень дозволив відзначити сполуку **2.3в** з протигрибковою дією в МБсК = 15.6 мкг/мл.

Таблиця 5.17

Антимікробна активність сполук **2.3а-г** та **4.1в,г,є** методом дифузії в агар

Сполука	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>
<b>2.3а</b>	0.5	0	0	11.4	0	0
	0.1	0	0	8.0	0	0
<b>2.3б</b>	0.5	13.0 б/с	0	0	0	0
	0.1	8.0 б/с	0	0	0	0
<b>2.3в</b>	0.5	0	0	0	13.7	0
	0.1	0	0	0	10.0	0
<b>2.3г</b>	0.5	0	0	13.7	0	0
	0.1	0	0	0	0	0
<b>4.1в</b>	0.5	23.0	0	12.0 б/с	0	0
	0.1	16.4	0	0	0	0

<b>4.1г</b>	0.5	8.0 б/с	0	0	0	0
	0.1	0	0	0	0	0
<b>4.1є</b>	0.5	11.7	0	0	0	0
	0.1	7.0	0	0	0	0
<b>К</b>	0.1	14.0	15.0	18.0	19.0	20.0

б/с – бактериостатичний ефект

Серед пірольних похідних **4.1в,г,є** (табл. 5.17 та 5.18) методом дифузії в агар була відзначена сполука **4.1в** з антибактеріальною активністю стосовно штаму бактерії *E. coli* (d = 23 мм у концентрації 0.5%), для якої МБсК=3.9 мкг/мл. Сполуки **4.1г,є** показали мінімальну бактериостатичну дію стосовно тест-культури *E. coli* в концентраціях 62.5 та 125 мкг/мл. Антибактеріальна дія піролу **4.1в** стосовно *M. luteum* спостерігалася при МБсК=31.2 мкг/мл.

Таблиця 5.18

Антимікробна активність сполук **2.3а-г** та **4.5в,г,є** методом серійних розведень

Сполука	Культури бактерій									
	<i>E. coli</i>		<i>S. aureus</i>		<i>M. luteum</i>		<i>C. tenuis</i>		<i>A. niger</i>	
	МБсК, мкг/мл	МБцК, мкг/мл	МБсК, мкг/мл	МБцК, мкг/мл	МБсК мкг/мл	МБцК мкг/мл	МФсК мкг/мл	МФцК мкг/мл	МФсК мкг/мл	МФцК мкг/мл
<b>2.3а</b>	+	+	+	+	500.0	*	500.0	*	+	+
<b>2.3б</b>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<b>2.3в</b>	+	+	+	+	+	+	15.6	31.2	+	+
<b>2.3г</b>	+	+	+	+	500.0	*	+	+	500.0	*
<b>4.1в</b>	3.9	31.2	+	+	31.2	62.5	+	+	+	+
<b>4.1г</b>	62.5	250.0	+	+	+	+	+	+	+	+
<b>4.1є</b>	125.0	250.0	+	+	+	+	+	+	+	+
<b>К</b>	31.2	62.5	3.9	31.2	7.8	31.2	7.8	31.2	15.6	31.2

«+» – в досліджуваних концентраціях біоцидного ефекту не спостерігалось (спостерігався ріст мікроорганізму);

«\*» – в досліджуваних концентраціях показники біоцидного ефекту не встановлено



Таким чином, у результаті проведених досліджень антимікробної дії в рядах нових синтезованих похідних 1(2)-аміно-9,10-антрацендіону було виявлено сполуки чотирьох рядів – амінокислотні, *N*-ацильовані, пірольні похідні та похідні антрацендіоноїлкарбонілізотіоціанату, які проявляють антибактеріальну та протигрибкову дії та визначені їх точні ефективні концентрації.

Дослідження інших синтезованих нових функціоналізованих амінопохідних 9,10-антрацендіону **2.7а-е**, **3.9а-г**, **4.2а-е**, **4.3а-е** та **4.4а-е** не виявили серед них сполук з антимікробною активністю.

Слід також зазначити, що дані спрогнозованої *in silico* антимікробної активності програмами *PASS Online* та *GUSAR* (п. 5.1.1 та 5.1.2) переважно узгоджуються з одержаними експериментальними даними мікробіологічного скринінгу в рядах вищезгаданих сполук.

### **5.3. Дослідження показників оксидативного стресу синтезованих сполук**

Відомо, що процеси біологічного окиснення займають центральне місце в метаболізмі клітин. В останні роки широко обговорюється роль активних форм кисню (АФК) та ініційованих ними вільнорадикальних процесів, що приводять до різних патологічних процесів. До АФК належать вільні радикали, продукти неповного відновлення атомарного кисню, пероксид водню, синглетний кисень, озон, гіпохлорит, пероксинітрит [293]. Внаслідок високої реакційної здатності АФК взаємодіють з такими клітинними компонентами, як ліпіди, ініціюючи їхнє пероксидне окиснення ліпідів (ПОЛ), окисної модифікації білка (ОМБ), деструкції нуклеїнових кислот, вуглеводів, що призводить до структурних та метаболічних змін у клітинах.

Для оцінки напрямку вищезгаданих змін в тканинах при дії  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -амінокислотних похідних **3.2б,в,д,е,з** та *N*-[9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)-4-метилтіазол-2(3*H*)-іліден]бензамідів **4.2а-д** були використані такі показники оксидативного стресу, як ПОЛ через визначення вмісту вторинних

продуктів ліпопероксидації – тіобарбітурактивних (ТБК-активних) продуктів [294] та ОМБ через кількість утворених додаткових карбонільних груп (КГ) у бічних ланцюгах білків [295].

Дослідження проводили на заморожених тканинах курячої печінки. Розморожені тканини гомогенізували у калій-фосфатному буфері у співвідношенні 1:10 (маса : об'єм). Визначення обох показників оксидативного стресу здійснювали в одній пробі. Кількість білка у пробах визначали за методом Лоурі [296].

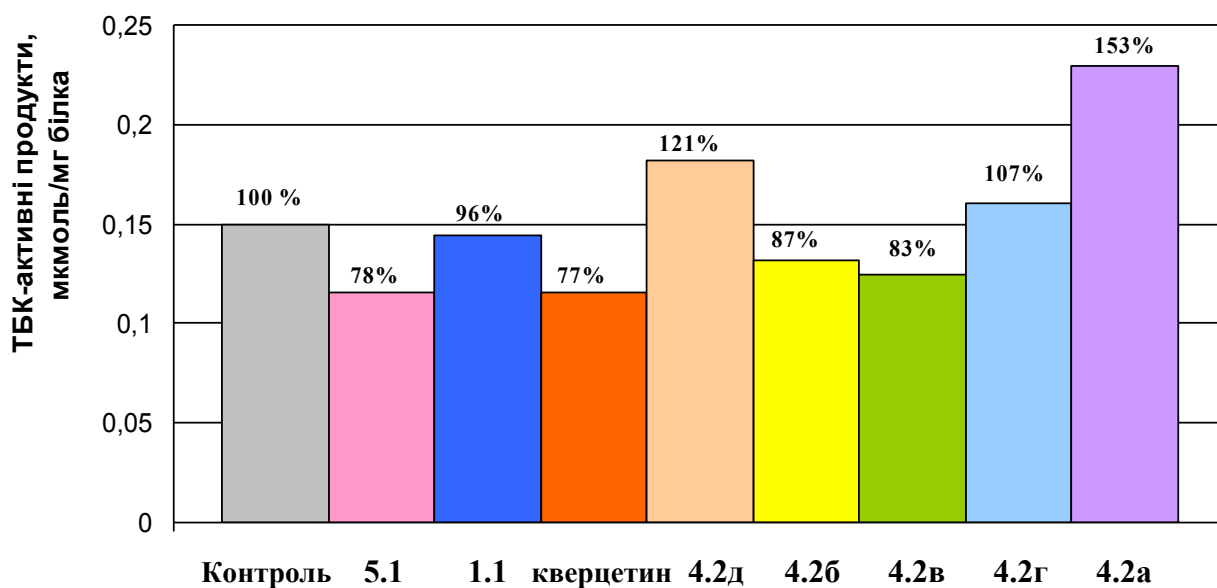
Як контроль був використаний розчин ДМСО. Для порівняння були обрані відомий антиоксидант кверцетин та базові сполуки 9,10-антрацендіон **5.1**, 1-аміно-9,10-антрацендіон **1.1** та 2-хлор-N-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)ацетамід **3.1**.

*Антиоксидантна активність N-[9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)-4-метилтіазол-2(3H)-іліден]бензамідів **4.2а-д** на процесі ПОЛ та ОМБ*

За одержаними даними для N-[9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)-4-метилтіазол-2(3H)-іліден]бензаміди **4.2а-д** побудовано діаграму (рис. 5.7), на котрій відображаються зміни кількості ТБК-активних продуктів за умов впливу гетероциклічних похідних 9,10-антрацендіону, заміщених по аміногрупі у 1-му положенні.

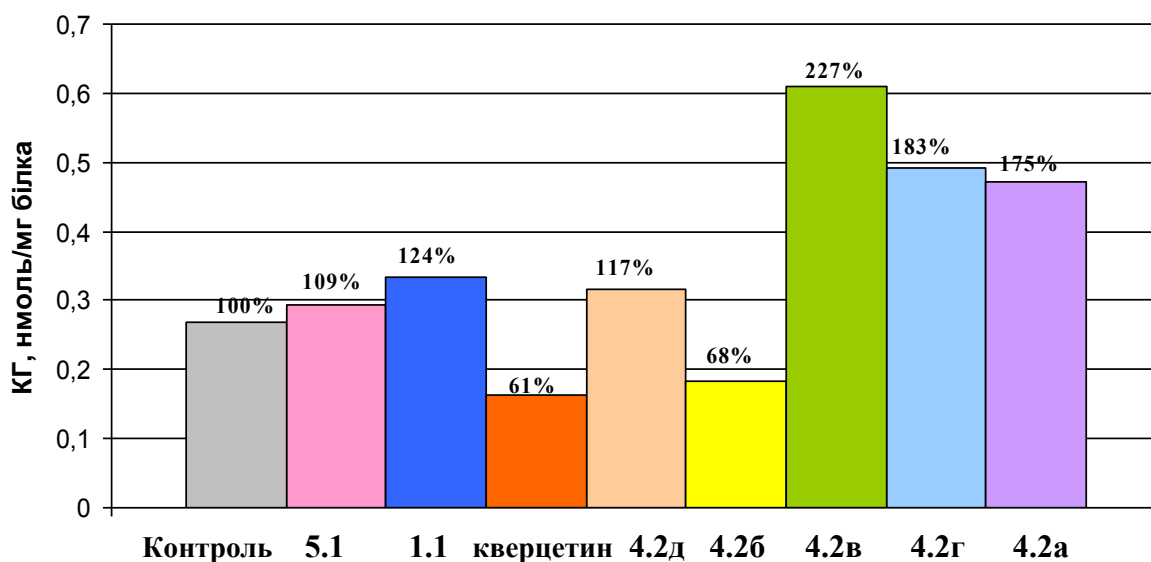
В результаті проведених досліджень встановлено, що за дії гетероциклічних амінопохідних 9,10-антрацендіону **4.2а** та **4.2д** у порівнянні з контролем, кверцетином та вихідними сполуками **5.1** та **1.1** спостерігається підвищення ТБКАП на 53% та на 21% відповідно, тобто за дії даних речовин відбувається активація процесів ПОЛ, що може викликати порушення клітинного метаболізму.

Дія речовин **4.2б-г** спостерігалася на вміст ТБКАП на 13%, 17%, 7% відповідно, тобто проявили себе, як антиоксиданти. Сполуки **4.2а,д** виявили себе прооксидантами.



**Рис. 5.7.** Вміст ТБКАП у гомогенаті курячої печінки за дії БАР 4.2а-д

На діаграмі (рис. 5.8) представлені результати дослідження вищезгаданих речовин 4.2а-д на процеси ОМБ за вмістом утворення додаткових КГ у бічних ланцюгах амінокислот в порівнянні з контролем, кверцетином та вихідними сполуками 5.1 та 1.1.



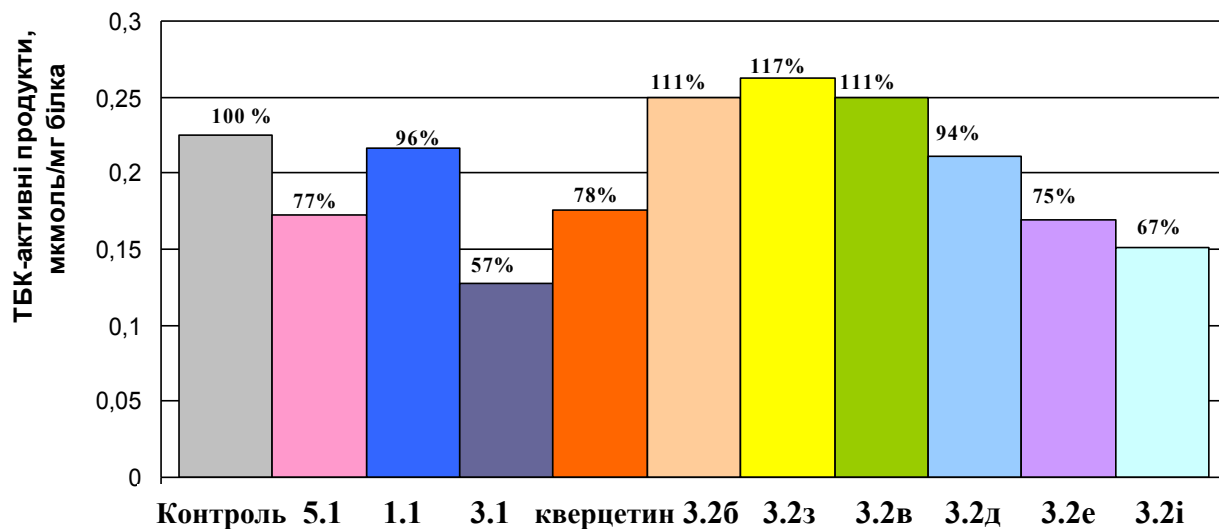
**Рис.5.8.** Вміст КГ у гомогенаті курячої печінки за дії БАР 4.2а-д

На діаграмі бачимо, що за дії досліджуваних речовин відбувається збільшення вмісту продуктів ОМБ для сполук 4.2д на 17%, для 4.2в на 127%, 4.2г на 83%, 4.2а на 75% в порівнянні з контролем, що свідчить про їх

прооксидантні властивості. За дії речовини **4.2б** відбувається зменшення вмісту КГ на 32% у порівнянні з контролем та в межах дії кверцетину, що свідчить про антиоксидантні властивості даної сполуки.

*Антиоксидантна активність амінокислотних похідних 2-хлор-N-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)ацетаміду **3.2б,в,д,е,з,і** у на процеси ПОЛ та ОМБ*

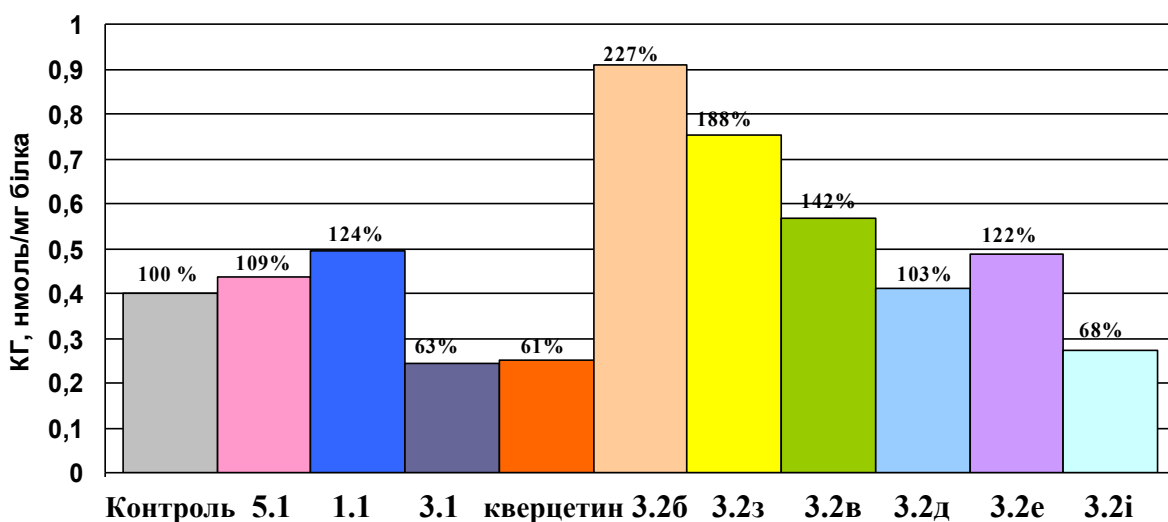
На діаграмі (рис. 5.9) представлені результати дослідження амінокислотних похідних 9,10-антрацендіонів, на якій відображені зміни кількості утворення ТБК-активних продуктів, у порівнянні з контролем, кверцетином та вихідними сполуками **1.1, 3.1** та **5.1**.



**Рис. 5.9.** Вміст ТБКАП у гомогенаті курячої печінки за дії БАР **3.2б,в,д,е,з,і**

Досліджувані речовини показали незначне зростання рівня ТБК-активних продуктів, а саме **3.2б,в** на 11%, **3.2з** на 17%. Речовини **3.1, 3.2д,е,і** у порівнянні з контролем проявляють антиоксидантні властивості, оскільки вони призводять до зменшення утворення вмісту продуктів вільно-радикального окиснення ліпідів на 43%, 6%, 25%, на 33% відповідно.

На побудованій діаграмі (рис. 5.10) представлені результати вмісту КГ у гомогенаті курячої печінки досліджуваних речовин з амінокислотними залишками **3.2б,в,д,е,з,і**.



**Рис. 5.10.** Вміст КГ у гомогенаті курячої печінки за дії БАР **3.2б,в,д,е,з,і**

На діаграмі спостерігається зростання кількості утворення КГ за дії речовин **5.1** на 9%, **1.1** на 24%, **3.2б** на 127%, **3.2з** на 88%, **3.2в** на 42%, **3.2е** на 22%. Сполука **3.2д** показала результат у порівнянні з контролем в межах норми а саме на 3%, не впливаючи на процеси ОМБ. А за дії речовин **3.1**, **3.2і** відбувається зменшення вмісту КГ у порівнянні з контролем на 37% та 32% відповідно. У порівнянні з кверцетином дія даних сполук знаходиться на майже на одному рівні, що свідчить про їх антиоксидантні властивості.

Дослідження амінокислотних похідних 2-хлор-*N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)ацетаміду **3.2б,в,д,е,з,і** виявило, що речовини **3.2д,і** проявляють антиоксидантні властивості за двома параметрами оксидативного стресу. Спостерігається зменшення ТБК-активних продуктів та утворення КГ, що свідчить зниження інтенсивності ПОЛ та ОМБ.

#### **5.4. Дослідження впливу на активність мембранозв'язаних тирозинових протеїнкіназ нових функціоналізованих похідних 1(2)-аміно-9,10-антрацендіонів**

Тирозинкінази (ТКз) – велике сімейство рецепторів і нерепеторних ферментів, які каталізують перетворення у цільових білків  $\gamma$ -фосфатної групи тирозину на гідроксильну. Фосфорилування тирозину молекул сигнальної

трансдукції є важливим аспектом, котрий контролює найбільш фундаментальні процеси клітин, таких як клітинного циклу, проліферації, диференціювання, рухливості і загибелі або виживання клітин.

Серед похідних аміно-9,10-антрацендіонів, головним чином похідних 1,4-диаміно-9,10-антрацендіону **1.6**, котрі містять біля атомів нітрогену 2-(2-гідроксиетиламіно)етильні групи, виявлені сполуки, які за спектром фармакологічної дії подібні до антрациклінів, проявляючи значну протипухлинну дію [17]. Яскравими представниками таких аміно-9,10-антрацендіонів є препарати аметантрон та мітоксантрон. Зокрема, для такої похідної 9,10-антрацендіону як емодин, крім гіпоглікемічної дії була виявлена і протипухлинна по відношенню до лімфоцитарної лейкемії [297], а також інгібуючий ефект по відношенню до інкорпорування в ДНК та РНК в HL-60 клітинах лейкемії людини [298]. Також було встановлено, що емодин є інгібітором протеїнтирозинкінази [17, 299].

Недавніми дослідженнями було показано, що різноманітність біологічної активності похідних 9,10-антрацендіону пов'язана з інгібуванням ключових ферментів і таких факторів транскрипції як тирозинкінази, фосфоінозитол-3-кінази (PI3K), протеїнкінази С (PKC), NF-κB, і мітогенактивовані протеїнкінази (MAPK) [17]. Ці дані показують, що похідні 9,10-антрацендіону здатні модулювати сигнальні каскади в клітинах, що в свою чергу, спонукає оцінювати їх інгібуючу активність, яка може бути пов'язана з проявом протипухлинної активності.

На сьогоднішній день розроблені і застосовуються у клінічних випробуваннях різні типи інгібіторів тирозинових кіназ [300]. Проте висока токсичність, висока вартість, суттєві побічні дії і низька біодоступність та інші фактори обмежують їх застосування у практиці.

Тому, враховуючи вищесказане, перспективним напрямком є пошук нових малотоксичних та ефективних синтетичних типів інгібіторів тирозинових протеїнкіназ серед похідних 1(2)-аміно-9,10-антрацендіонів.

Нами були проведені дослідження впливу на активність мембранозв'язаних тирозинових протеїназ.

Дослідження впливу 9,10-антрацендіонових похідних **2.7а,в,д, 3.2д,е,з,і, 4.2а,в,д** та **4.3а** на тирозинкіназну активність білків мембранної фракції (тобто рецепторних ТПКаз, які можуть неконтрольовано активуватися у випадку канцерогенезу) проводили за умови, що в середовищі інкубації з класичними компонентами були присутні 1(2)-аміноантрацендіонові похідні у концентрації 100 мкМ. Як об'єкт дослідження були обрані білки мембран клітин м'язової тканини здорових нелійних щурів. Одержані результати порівнювали, приймаючи за 100 % показник активності за умови присутності в інкубаційному середовищі лише розчинника – ДМСО (базальна активність).

Результати досліджень дії синтезованих сполук на тирозинкіназну активність показали, що 9,10-антрацендіони **2.7а,в,д, 3.2д,е,з,і, 4.2а,в,д** та **4.3а** спричиняють інгібуючий ефект на активність мембранозв'язаних тирозинових протеїназ (табл. 5.19) у межах 60-82 %. Для сполук **3.2з** та **4.2в** ефект інгібування у дослідженій концентрації відсутній (отримані числові значення внаслідок інкубації не відрізнялися від базальних показників, а отже можна стверджувати, що 9,10-антрацендіонові похідні **3.2з** і **4.2в** не впливають на функціонування ферментів даної групи).

Таблиця 5.19

Результати ТК активності мембран-асоційованих протеїнів синтезованих сполук\*

Сполука	% відносно контролю (+ДМСО) M±m (n=6)	Ефект на активність мембранозв'язаних тирозинових протеїназ
<b>3.2д</b>	25±6	↓75%
<b>3.2е</b>	18±5	↓82%
<b>3.2з</b>	49±36	Ефект відсутній
<b>3.2і</b>	23±6	↓77%
<b>4.2а</b>	24±6	↓76%

<b>4.2в</b>	53±39	Ефект відсутній
<b>4.2д</b>	40±10	↓60%
<b>2.7а</b>	31±8	↓69%
<b>2.7д</b>	23±6	↓69%
<b>2.7в</b>	32±19	↓68%
<b>4.3а</b>	29±7	↓71%

\* Дані представлені у відсотках активності порівняно з базальною активністю (у присутності лише ДМСО). Всі сполуки використовувались у концентрації в 100 мкм. Значення відповідають  $\pm$  SE; n = 4.

У результаті проведених досліджень встановлено, що серед нових похідних 1(2)-аміно-9,10-антрацендіонів з бензоїлтіосечовинним **2.7а,в,д**, амінокислотним **3.2д,е,і**, тiazольним **4.2а,д** та триазольним **4.3а** фрагментами є інгібітори мембранозв'язуючих тирозинових протеїнкіназ. Виявлено інгібітори тирозинкіназної активності білків мембранної фракції, як перспективні речовини для пошуку нових потенційних протипухлинних препаратів в ряду досліджених сполук. Дані результати свідчать про доцільність подальших експериментальних досліджень з метою пошуку нових потенційних протипухлинних препаратів в рядах синтезованих сполук.

На рис. 5.11 предсталені узагальнюючі результати експериментальних досліджень біологічності активності нових функціоналізованих 1(2)-амінопохідних 9,10-антрацендіону.

Для визначених сполук-лідерів (рис. 5.11) та відомих протипухлинних препаратів мітоксантрона та аметантрона був проведений прогноз гострої токсичності ЛД<sub>50</sub> онлайн ресурсом *Acute Rat Toxicity* програми *GUSAR* [301] для чотирьох різних шляхів введення: внутрішньоочеревинного, внутрішньовенного, перорального та підшкірного (табл. 5.20). Одержані результати показали, що сполуки-лідери можна віднести в більшості до мало- та нетоксичних, проте є також речовини, які відносяться до середньотоксичних (табл. 5.20) за класифікацією Організації економічного співробітництва та розвитку OECD [302].



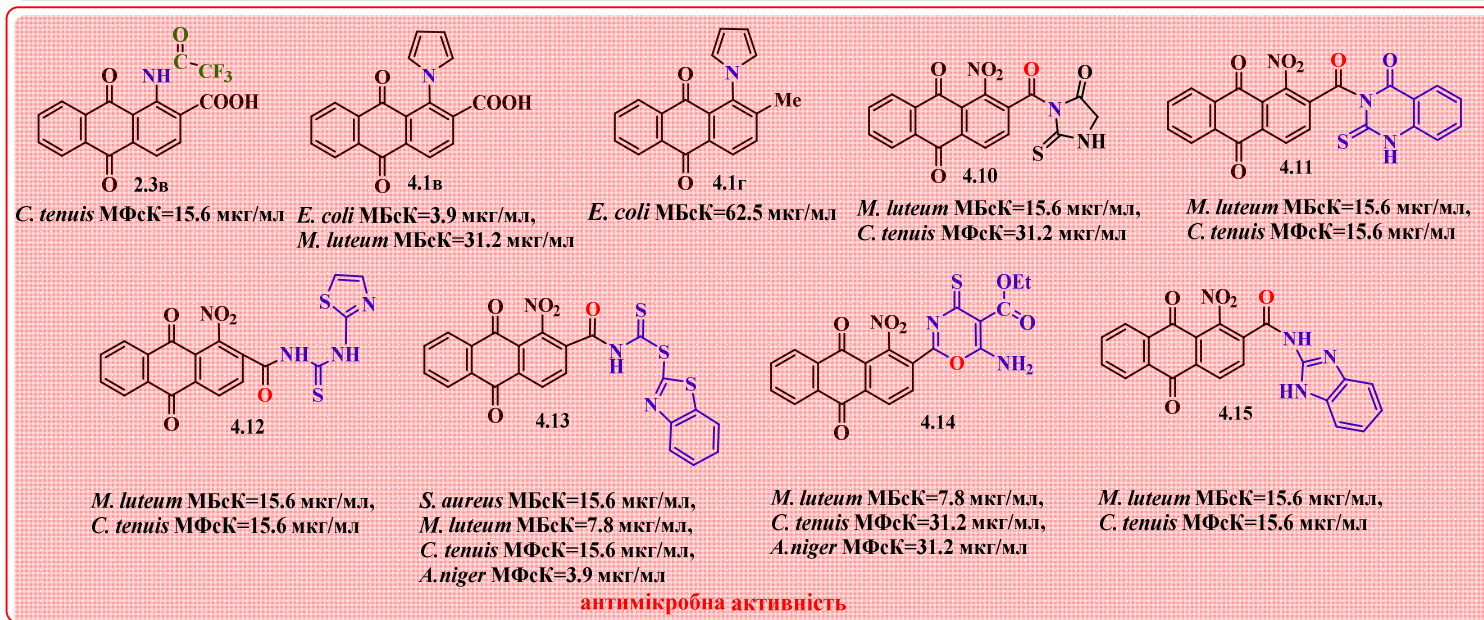
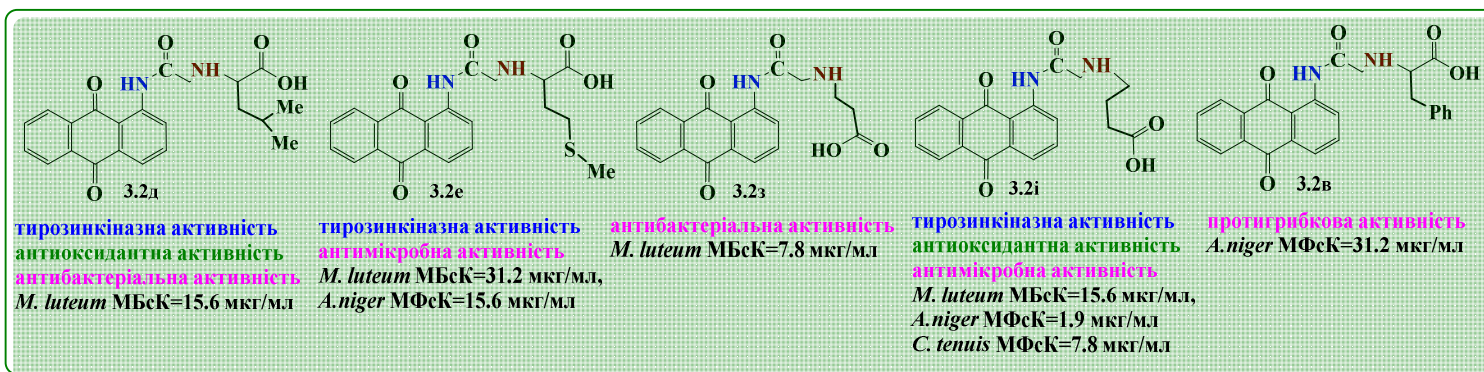
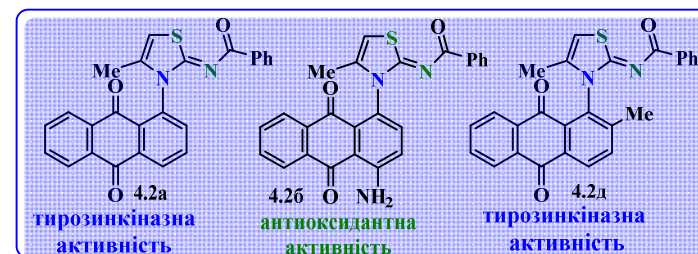
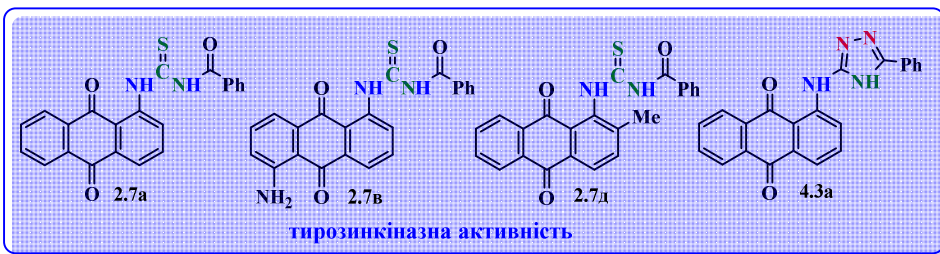


Рис. 5.11. Перспективні нові функціоналізовані 1(2)-амінопохідні 9,10-антрацендіону

Здійснений порівняльний аналіз експериментальних та прогнозованих даних гострої токсичності для мітоксантрона та аметантрона показав їх кореляцію щодо віднесення цих препаратів до класів токсичності.

Таблиця 5.20

Прогнозована токсичність ЛД<sub>50</sub>, мг/кг для відомих протипухлинних препаратів та сполук-лідерів

Сполука	ЛД <sub>50</sub> , мг/кг / клас токсичності			
	Внутрішньо-очеревинний шлях введення	Внутрішньовенний шлях введення	Пероральний шлях введення	Дошкірний шлях введення
Мітоксантрон	33.4 / 2	12.2 / 1	411 / 4	1046 / 5
	8* / 2	4.8* / 1	682* / 4	1640* / 5
Аметантрон	730 / 3	83 / 3	331 / 4	417 / 3
	62* / 3	34* / 3	495* / 4	297* / 3
<b>2.7а</b>	1553 / нт	320 / 5	2820 / 5	1804 / 5
<b>2.7в</b>	1579 / нт	231 / 4	3174 / 5	1102 / 5
<b>2.7д</b>	1380 / нт	237 / 4	2405 / 5	1729 / 5
<b>3.2д</b>	1290 / нт	290 / 4	1891 / 4	1062 / 5
<b>3.2е</b>	600 / 3	736 / нт	2885 / 5	2237 / 5
<b>3.2в</b>	1068 / 5	298 / 4	3359 / 5	1356 / 5
<b>3.2і</b>	629 / 3	497 / 5	1505 / 4	1220 / 5
<b>3.2з</b>	1128 / 5	500 / 5	2248 / 5	1333 / 5
<b>2.3в</b>	1675 / нт	256 / 4	1736 / 4	991 / 4
<b>4.1в</b>	858 / 4	305 / 5	1485 / 4	1088 / 5
<b>4.1г</b>	776 / 3	69 / 4	1118 / 4	1087 / 5
<b>4.2а</b>	1129 / 5	235 / 4	2041 / 5	2830 / нт
<b>4.2б</b>	1252 / нт	234 / 4	3479 / 5	1679 / 5
<b>4.2д</b>	739 / 3	188 / 4	2314 / 5	1711 / 5
<b>4.3а</b>	1098 / 5	113 / 4	1719 / 4	753 / 4
<b>4.10</b>	934 / 4	418 / 5	1507 / 4	1474 / 5
<b>4.11</b>	1171 / 5	273 / 4	1328 / 4	1450 / 5
<b>4.12</b>	1113 / 5	392 / 5	1901 / 4	873 / 4
<b>4.13</b>	1446 / нт	514 / 5	3754 / 5	2236 / 5
<b>4.14</b>	1082 / 5	172 / 4	1437 / 4	569 / 4
<b>4.15</b>	1262 / нт	189 / 4	1943 / 4	1289 / 5

нт - нетоксична, \* - експериментальні дані токсичності ЛД<sub>50</sub> (мг/кг) [303]

Таким чином, результати прогнозу гострої токсичності, одержані онлайн ресурсом *Acute Rat Toxicity* програми *GUSAR*, можуть свідчити про те, що проведена функціоналізація аміно-9,10-антрацендіонів тіосечовинним,

гетероциклічним та амінокислотним фрагментами ймовірно веде до зменшення токсичності синтезованих сполук у порівнянні з відомими препаратами, що слугує підґрунтям для подальших поглиблених досліджень цих сполук.

### **Висновки до розділу:**

1. Визначено перспективні напрямки експериментальних досліджень нових 1(2)-амінофункціоналізованих похідних 9,10-антрацендіону з гетероциклічними і амінокислотними фрагментами на основі результатів скринінгу *in silico* програмами *PASS Online* та *GUSAR*.

2. Молекулярний докінг нових синтезованих 1(2)-амінофункціоналізованих похідних 9,10-антрацендіону виявив сполуки з високим ступенем афінітету до сімейства рецепторних тирозинкіназ тромбоцитарного фактору росту PDGF, що може свідчити про ймовірний механізм реалізації протипухлинної активності.

3. На основі даних експериментальних досліджень нових 1(2)-амінофункціоналізованих похідних 9,10-антрацендіону визначені сполуки-лідери з антимікробною, антиоксидантною та протеїнтирозинкіназною дією та встановлено деякі закономірності «структура-активність», що узгоджується з результатами комп'ютерного прогнозування.

4. Експериментальними дослідженнями антимікробної активності визначено, що введення амінокислотного, ацилгетероциклічного, пірольного та 2,2,2-трифлуоро-*N*-ацетамідного фрагментів в 9,10-антрацендіонове кільце надає антимікробних властивостей синтезованим сполукам. Серед амінокислотних похідних 2-хлоро-*N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)ацетаміду, *N*-ацильованих, пірольних похідних та гетероциклів 2-карбонілізотіоціанат-9,10-антрацендіону виявлено сполуки з високою бактерицидною та фунгіцидною активністю стосовно *E. coli*, *M. luteum*, *C. tenuis* та *A. niger*.

5. Виявлено, що функціоналізація 1(2)-аміно-9,10-антрацендіонів тіосечовинним, тіазольним, триазольним та амінокислотним замісниками веде до про- та антиоксидатної дії, а також здатності інгібувати активність мембраннозв'язаних тирозинових протеїназ у межах 20-82 %. Встановлено, що серед *N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)-2-(*N*-бензоїліміно)тіазолів та амінокислотних похідних 2-хлоро-*N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)ацетаміду є сполуки **3.2д**, **3.2і**, **4.2б** з вираженою антиоксидантною активністю у порівнянні з контролем та в межах дії відомого антиоксиданту кверцетину за двома показниками оксидативного стресу ПОЛ та ОМБ.

### 5.5. Експериментальна частина

#### *Визначення антимікробної активності сполук методом дифузії в агар*

Антимікробну активність сполук вивчали методом дифузії [287] речовин в агар на твердому поживному середовищі (м'ясо-пептонний агар – для бактерій, сусло-агар – для грибів). Мікробне навантаження  $10^9$  клітин (спор) на 1 мл. Тривалість інкубації бактерій 24 год при температурі 35 °С, грибів – 48-72 год при 28-30 °С.

У дослідах використовувались наступні тест-культури: бактерії *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium luteum* та гриби *Candida tenuis*, *Aspergillus niger*.

Ступінь активності досліджуваних сполук оцінювали за величиною зон пригнічення росту тест-культур мікроорганізмів згідно параметрів, що наведені в табл. 5.20. Повторюваність досліду трикратна.

Таблиця 5.20

Параметри оцінювання результатів за методом дифузії в агар

№ п/п	Діаметр зон затримки росту мікроорганізмів, мм	Ступінь чутливості мікроорганізмів
1.	11 – 15	малочутливий
2.	16 – 25	чутливий
3.	> 25	високочутливий

***Визначення мінімальної бактерицидної концентрації (МБцК), мінімальної бактеріостатичної концентрації (МБсК), мінімальної фунгіцидної концентрації (МФцК) та мінімальної фунгістатичної концентрації (МФсК) сполук методом серійних розведень***

Досліджувану речовину розчиняють у відповідному розчиннику (ДМСО) досягаючи необхідної концентрації.

Визначення МБсК (МФсК). Певний об'єм розчину речовини вносять у поживне середовище (МПБ - м'ясо-пептонний бульйон - для бактерій; неохмелене пивне сусло - для грибів).

У поживне середовище інокують посівний матеріал бактерій або грибів. Засіяні пробірки витримують у термостаті при відповідній температурі (37 °С - для бактерій; 30 °С - для грибів) протягом 24-72 годин.

Результати оцінюють за наявністю чи відсутністю росту мікроорганізмів (за ступенем мікробної мутності поживного середовища).

Визначення МБцК (МФцК). Для цього здійснюють подальші дослідження: з пробірок, в яких розчини середовища виявились візуально прозорими відбирають по 0.02 мл середовища і наносять на стерильне МПА (для бактерій) або СА (для грибів) у стерильних чашках Петрі, які інкубують в термостаті .

Оцінку результатів здійснюють для тест-бактерій через 24 год, для тест-грибів – 48-72 год. За відсутністю росту колоній мікроорганізмів на інкубованих чашках Петрі, визначають мінімальну бактерицидну концентрацію (МБцК) чи мінімальну фунгіцидну концентрацію (МФцК) досліджуваної речовини. Повторюваність досліду трикратна [287].

***Методика дослідження протигрибкової активності лаку***

*Закладання досліду.* У стерильну чашку Петрі вносять 1мл робочої суспензії мікроорганізмів ( $10^5$ - $10^6$  куо/мл), далі заливають 25-30 мл розплавленого та охолодженого до 40 °С середовища та ретельно

перемішують коловими рухами. Залишають заповнені чашки на деякий час, поки середовище застигне.

*Проведення дослідю.* На поверхню попередньо знежирених і простерилізованих предметних шкелець наносять по 0.3 мл лаку з різною концентрацією фунгіциду, висушують. Скельця поміщають у чашки Петрі і заливають охолодженим та зміщаним зі спорами гриба агаризованим середовищем. Чашки ставлять у термостат з температурою  $28 \pm 1$  °C. Повторюваність експерименту трьохкратна. Результати досліджень спостерігали через 24 та 72 год відповідно.

***Методика дослідження показників оксидативного стресу у гомогенаті курячої печінки: пероксидного окислення ліпідів і окисної модифікації білків***

До 0.5 г подрібненої тканини курячої печінки додавали 5 мл калій-фосфатного буферу. До 0.3 мл одержаного гомогенату додавали 0.3 мл досліджуваних БАР хіноїдної структури ( $10^{-6}$  М в розчині ДМСО), а для індукції ПОЛ додавали 0.3 мл 2.8% розчину  $\text{FeSO}_4$  і через 10 хв додавали 0.3 мл 4% розчину  $\text{H}_2\text{O}_2$  та інкубували 2 год. Реакцію зупиняли за допомогою 1,2 мл 40% трихлороацетатної кислоти, котра одночасно осаджує білки, та відцентрифугували 10 хв при 5000g. Визначення обох показників оксидативного стресу здійснювали в одній пробі. Вміст тіобарбітуратних продуктів визначати в супернатанті, а КГ – в осаді [296].

***Методика визначення тіобарбітуратактивних продуктів (ТБКАП)***

У відібраних зразках реакцією малонового діальдегіду з тіобарбітуровою кислотою (ТБК) визначали вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ (малоновий діальдегід (МДА)). Принцип методу ґрунтується на активації ПОЛ іонами двовалентного заліза до рівня, який реєструється спектрофотометрично. При високій температурі в кислому середовищі МДА

реагує з ТБК, утворюючи забарвлений триметиновий комплекс з максимумом поглинання при  $\lambda=532$  нм. Кількість білку у пробах визначали за методом Лоурі [296].

До 2 мл супернатанту додавали 1.5 мл 0.8 %- розчину ТБК в 0.1 М НСІ (рН = 2.5) та інкубували на водяній бані при температурі 95–100 °С протягом 60 хвилин. Після охолодження додавали 3 мл бутанолу, центрифугували впродовж 10 хвилин при 5000 г. Вимірювання екстинкції проводили у верхньому бутаноловому шарі при  $\lambda = 532$  нм.

### ***Методика визначення вмісту КГ білків***

Ступінь ОМБ визначали за кількістю утворених додаткових карбонільних груп у бічних ланцюгах амінокислот, вміст яких визначали в реакції з 2,4-динітрофенілгідразином [296].

Для визначення вмісту КГ білків до одержаних осадів, після центрифугування гомогенатів, додавали 1 мл 1%-ного розчину 2,4-динітрофенілгідразину на 2 М НСІ. Суміш перемішували і інкубували 1 год при кімнатній температурі, після чого центрифугували (10 хв, 5000g). Осад тричі промивали 1 мл суміші етанолу та етилацетату (1:1) і центрифугували в попередньому режимі. Промитий осад розчиняли протягом 45 хв в 3 мл 50 % розчині сечовини. Нерозчинений матеріал відділяли центрифугуванням в попередньому режимі. В супернатантах визначали вміст КГ білків на спектрофотометрі «Specord M-40» при довжині хвилі  $\lambda=370$  нм (поглинанням світла 2,4-дифенілгідразонами).

### ***Методика визначення тирозинкіназної активності***

Мембрани скелетних м'язів щура були при препаративані і описані у [304]. Для одержання мембран-асоційованих протеїнових частинок фракції були солюбілізовані 1%-ним буфером Тритону Х-100. Кіназний аналіз проводили відповідно до опублікованих процедур [305]. Реакцію проводили в 96-лункових планшетах, попередньо покритих полі(Glu/Тур) субстратом

при рН 7.4 у присутності 50 мМ HEPES, 20 мМ MgCl<sub>2</sub>, 0.1 мМ MnCl<sub>2</sub>, 0.2 мМ Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>, 35 нМ АТФ і 100 мкМ тестованої сполуки з кінцевим рівнем в 100 мкл. Сполуки, попередньо розчиняли у 100% диметилсульфоксиді (ДМСО) 10-тикратно і розбавляють дистильованою водою безпосередньо перед використанням. У реакційній суміші фінальною концентрація ДМСО складала 2%. Лікування солюбілізованих мембранних білків з такою концентрацією ДМСО не проявила ніякого впливу на ТК активність. Фосфорилування ініціюють додаванням рівних кількостей розчинних білків (20 мкг на лунку) протягом 45 хв при 37 °С. Фосфорильований залишок тирозину в полі(Glu/Tyr) субстраті вимірювали за допомогою імуноферментного аналізу. Після інкубації лунки промивали 3 рази Трис-буферним сольовим розчином, що містить 0,05% Твіну 20. Далі, HRP-кон'юговані антифосфотирозинні антитіла (Sigma, США) додавали в лунки на 1 год інкубації при 37 °С. Лунки промивали ще раз і потім інкубували з субстратом пероксидази *o*-фенілендіаміну (Sigma, США). Реакцію завершили додаванням 100 мкл 2.5 Н H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і ступінь фосфорилування тирозину було кількісно визначено шляхом зчитування оптичної густини при 492 нм на планшет-рідері. Базальний рівень активності ТК (100%) був виміряний у тому ж аналізі, тільки в присутності 2% ДМСО.

У кожному експерименті (n=4) всі зразки були протестовані трьохкратно. Результати виражали як середнє значення ± SE. Різницю значень між групами виражали за допомогою класичного тесту Стьюдента. Статистично важливими вважалося значення, коли P менше ніж 0.05.



## ВИСНОВКИ

У роботі розроблено шляхи синтезу нових 1(2)-амінофункціоналізованих похідних 9,10-антрацендіону з гетероциклічними і амінокислотними фрагментами, проведено *in silico* та *in vitro* дослідження біологічної активності синтезованих сполук.

1. Розроблено новий оригінальний метод *N*-ацилювання 1(2)-аміно-9,10-антрацендіонів системою сильна карбонова кислота-тіоціанат амонію.

2. Обґрунтовано поведінку 1(2)-аміно-9,10-антрацендіонів в реакції утворення *N*-бензоїл-*N'*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1(2)-іл)тіосечовин.

3. Запропоновано зручний підхід до синтезу нових 1,2,3-заміщених гуанідинових похідних 9,10-антрацендіону в присутності десульфуруючого реагента та похідних 2-хлоро-*N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)ацетаміду з амінокислотними фрагментами.

4. Досліджено умови та показано вплив положення хлорацетамідного фрагмента в 9,10-антрацендіоновому кільці на утворення продуктів реакцій тіоціанатування 2-хлоро-*N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1(2)-іл)ацетамідів. Встановлено, що утворення *N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)-2-тіоціанатоацетаміду відбувається при кип'ятінні в ацетоні або у ДМСО до 130 °С, а при подальшому нагріванні в ДМСО вище 130 °С утворюються *N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)-2-гідроксиацетамід, 3*H*-нафто-[1,2,3-*de*]хінолін-2,7-діон та *N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)-2-(метилтіо)ацетамід. Здійснено модифікацію метиленактивної групи 2-[(4-оксотіазолідин-2-іліден)аміно]антрацен-9,10-діону в умовах реакції Кньюенагеля з ароматичними альдегідами.

5. Показано зручний шлях синтезу нових (1*H*-пірол-1-іл)антрацен-9,10-діонів в умовах йод-каталізованої реакції Клаусона-Кааса та розроблені однореакторні підходи до синтезу нових *N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)-2-(*N*-бензоїліміно)тіазолів, [(5-феніл-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)аміно]-антрацен-9,10-діонів та [(1-бензоїл-1*H*-тетразол-5-іл)аміно]-

антрацен-9,10-діонів на основі *N*-бензоїл-*N'*-тіосечовин 9,10-антрацендіону. Проведено одержання нових гетероциклічних похідних на основі 2-карбонілізотіоціанат-9,10-антрацендіону.

6. Визначено перспективні напрямки експериментальних досліджень на основі результатів скринінгу *in silico* програм *PASS Online* та *GUSAR* з метою пошуку нових антимікробних, антиоксидантних та протипухлинних засобів. Молекулярний докінг нових синтезованих 1(2)-амінофункціоналізованих похідних 9,10-антрацендіону виявив сполуки з високим ступенем афінитету до сімейства рецепторних тирозинкіназ тромбоцитарного фактору росту PDGF, що може свідчити про ймовірний механізм реалізації протипухлинної активності.

7. На основі даних експериментальних досліджень нових 1(2)-амінофункціоналізованих похідних 9,10-антрацендіону визначені сполуки-лідери з антимікробною, антиоксидантною та протеїнтирозинкіназною дією та встановлено деякі закономірності «структура-активність». Серед амінокислотних похідних 2-хлоро-*N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)ацетаміду та гетероциклічних похідних 2-карбонілізотіоціанат-9,10-антрацендіону виявлені речовини з високою бактерицидною та фунгіцидною активністю, для яких були визначені точні ефективні концентрації. Дослідження показників оксидативного стресу дозволили виявити сполуки з антиоксидантною дією серед *N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)-2-(*N*-бензоїліміно)тіазолів та амінокислотних похідних 2-хлоро-*N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)ацетаміду. Показано, що серед досліджених сполук з тіосечовинним, тіазольним, триазольним та амінокислотним фрагментами є інгібітори мембранозв'язуючих тирозинових протеїнкіназ.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Горелик М. В. Химия антрахинонов и их производных / М. В. Горелик. – М. : Химия, 1983. – 294 с.
2. Файн В. Я. 9,10-Антрахиноны и их применение / В. Я. Файн. – Москва : Рос. акад. наук. Центр фотохимии, 1999. – 92 с.
3. Gouda M. A. Chemistry of 2-aminoanthraquinones / M. A. Gouda, M. A. Berghot, A. Shoeib, K. M. Elattar, A. M. Khalil // Turk J. Chem. – 2010. – № 34. – P. 651–709.
4. Ворожцов Н.Н. Основы синтеза промежуточных продуктов и красителей / Н.Н. Ворожцов. – М. : ГосТехХимИздат, 1955. – 840 с.
5. Эфрос Л. С. Химия и технология промежуточных продуктов / Л. С. Эфрос, М. В. Горелик. – Л. : Химия, 1979. – 544 с.
6. Sharma Rajesh K. Solid-liquid phase transfer catalytic reaction of 1-aminoanthraquinone with alkyl halides: A case of N-alkylation/ R. K. Sharma, M. M Salunkhe // Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry. – 1999. – Vol. 38, № 2. – P. 210–211.
7. Niedzialkowski P. Thiol-functionalized anthraquinones: mass spectrometry and electrochemical studies / P. Niedzialkowski, T. Ossowski, R. Majewski, Z. Nowakowska, G. Schroeder // Monatshefte fuer Chemie. – 2011. – Vol. 142, № 11. – P. 1121–1129.
8. Krasnokutskaya E. A. A New, One-Step, Effective Protocol for the Iodination of Aromatic and Heterocyclic Compounds via Aprotic Diazotization of Amines / E. A. Krasnokutskaya, N. I. Semenischeva, V. D. Filimonov, P. Knochel // Synthesis. – 2007. – № 1. – P. 81–84.
9. Yavari I. Ionic liquids as novel and recyclable reaction media for N-alkylation of amino-9,10-anthraquinones by trialkyl phosphites / I. Yavari, E. Kowsari // Tetrahedron Lett. – 2007. – Vol. 48. – P. 3753–3756.

10. Патент 2091235 А США, 1,3-dihalogen-2-monomethylamino-anthraquinones and process for preparing same / Deinet J.; E. I. du Pont de Nemours & Company, Wilmington, Del., a corporation of Delaware N Drawing. – № 37329 ; заявл. 22.08.1935 ; опубл. 22.08.1937.
11. Bien H.-S. Anthraquinone Dyes and Intermediates / Bien H.-S., Stawitz J., Wunderlich K. // Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry / edited by H.-S. Bien, J. Stawitz, K Wunderlich. – Weinheim : Wiley-VCH, 2000. – P. 513–578.
12. Getautis V. Study of the Products from Reaction of 1(2)-Aminoanthraquinones with 1-Chloro-2,3-Epoxypropane / V. Getautis, M. Dashkyavichene, I. Paulauskaite, A. Stanisauskaite // Chem. of Heterocycl. Compounds. – 2005. – Vol. 41, № 4. – P. 426–436.
13. Arai S. Anthraquinone pharmaceutical compounds and uses therefor / S. Arai, S. Kato, M. B. Hida // Chem. Soc. Jpn. – 1985. – № 58. – P. 1458–1463.
14. Slavik V. Substitution of NH hydrogen in nitrogen derivatives of polycyclic hydrocarbons and quinones / V. Slavik, J. Arient // Res. Inst. Org. Synth. Czech. Coll. Czech. Chemical Comm. – 1975. – Vol. 40, № 4. – P. 1193–1198.
15. Денисов В. Й. Реакции аминокантрахинонов и антрахинонил-диазониевых солей, сопровождающиеся усложнением углеродного скелета / В. Й. Денисов, Т. В. Ткаченко, С. А. Гречнева // Химия и Химическая Технология. – 2002. – Т. 45, № 6. – С. 39–42.
16. Franc J. V. Thin-layer chromatography of aromatic amines and their derivatives after reactions with 1-fluoro-2,4-dinitrobenzene / J. V. Franc, V. J. Koudelkova // Chromatography. – 1979. – № 170. – P. 89–97.
17. Lown J. W. Anthracycline and Anthracendione-based Anticancer Agents / J. W. Lown. – Amsterdam-Oxford-New York-Tokyo : Elsevier Science Publ. B. V., 1988. – 752 p.

18. Патент 4382034 А США, Process for the preparation of dianthraquinonylamines / K.-J. Reubke, J. Stawitz; Bayer Aktiengesellschaft. – № 06/301692 ; заявл. 14.09.1981 ; опубли. 3.05.1983.
19. Патент 6861541 США, Method for preparation of an anthraquinone colorant composition / A. N. Dixit, A. M. Dhalla; General Electric Company. – № 10/758347 ; заявл. 01.03.2005 ; опубли. 15.01.2004.
20. Pearson A. L. Handbook of Reagents for Organic Synthesis : Activating Agents and Protecting Groups / A. L. Pearson, W. J. Roush. – Chichester : John Wiley and Sons, 1999. – P. 9–16.
21. Greene T. W. Protective Groups in Organic Synthesis / T. W. Greene, P. G. M. Wuts. – New York: Wiley, 1999. – P. 150.
22. Kobayashi K. Synthesis of 1-Formyl-1,2-dihydroquinoline Derivatives by a Lewis Acid-Catalyzed Cyclization of o-(1-Hydroxy-2-alkenyl)phenyl Isocyanides / K. Kobayashi, S. Nagato, M. Kawahita // Chem. Lett. – 2011. – Vol. 24. – P. 575–576.
23. A new facile method for the synthesis of 1-arylimidazole-5-carboxylates / B. C. Chen, M. S Bendorz, R. Zhao [et. al.] // Tetrahedron Lett. – 2000. – Vol. 41. – P. 5453–5456.
24. Lei M. A convenient one-pot synthesis of formamide derivatives using thiamine hydrochloride as a novel catalyst / M. Lei, L. Ma, L. Hu // Tetrahedron Lett. – 2010. – Vol. 51. – P. 4186–4188.
25. Hofle G. 4-Dialkylaminopyridines as Highly Active Acylation Catalysts / G. Hofle, W. Steglisch H. Vorbruggen // Angew Chem. Int. Ed. – 1978. – Vol. 17. – P. 569–583.
26. Saravanon P. An efficient method for acylation reactions / P. Saravanon, V. K. Singh // Tetrahedron Lett. – 1999. – Vol. 40. – P. 2611–2614.
27. Vedejs E. Tributylphosphine: a remarkable acylation catalyst / E. Vedejs, S. T. Diver // J. Amer. Chem. Soc. – 1993. – Vol. 115. – P. 3358–3359.
28. Yadav V. K. An efficient method for acylation reactions / V. K. Yadav, U. G. Babu, M. Mittal // Tetrahedron. – 2001. – Vol. 57. – P. 7047–7051.

29. Shallenberg E. E. Ethyl Thioltrifluoroacetate as an Acetylating Agent with Particular Reference to Peptide / E. E. Shallenberg, M. J. Calvin // *Synthesis Amer. Chem. Soc.* – 1955. – Vol. 77. – P. 2779–2783.
30. Staab N. A. Synthese von Carbonsäureanhydriden nach der Imidazolidmethode / N. A. Staab, G. Walther, W. Rohr // *Chem. Ber.* – 1962. – Vol. 95. – P. 2073–2075.
31. Keumi T. 2-(Trifluoroacetyloxy)pyridine as a Mild Trifluoroacetylating Reagent of Amines and Alcohols / T. Keumi, M. Shimada, H. B. Kitajima // *Chem. Soc. Jpn.* – 1990. – Vol. 63. – P. 2252–2256.
32. Forbus T. R. Reactions of the readily accessible electrophile, trifluoroacetyl triflate: a very reactive agent for trifluoroacetylations at oxygen, nitrogen, carbon, or halogen centers / T. R. Forbus, S. L. Taylor, J. C. Martin // *J. Org. Chem.* – 1987. – № 52. – P. 4156–4159.
33. Waki J. Efficient preparation of N-alpha-formylamino acid tert-butyl esters / J. Waki, J. Mainhofer // *J. Org. Chem.* – 1977. – Vol. 42. – P. 2019–2020.
34. Chen F. M. A general method for formylating sensitive amino acid esters / F. M. Chen, N. L. Benoiton // *Synthesis.* – 1979. – № 9. – P. 709–710.
35. Chandra S. A. C. Facile N-formylation of amines using Lewis acids as novel catalysts / S. A. C. Chandra, A. R. Kumar, G. Sathaian // *Tetrahedron Lett.* – 2009. – Vol. 50. – P. 7099–7101.
36. Zhan J. Microbial metabolism of 1-aminoanthracene by *Beauveria bassiana* / J. Zhan, A. A. L. Gunatilaka // *Bioorg. Med. Chem.* – 2008. – № 16. – P. 5085–5089.
37. Niu H-T. A simple yet highly selective colorimetric sensor for cyanide anion in an aqueous environment / H-T. Niu, D. X. Su // *Org. Biomol. Chem.* – 2008. – № 6. – P. 3038–3040.
38. Saeed A. A new acylation catalyst / A. Saeed, I. J. Javed // *Chem. Soc. Chem. Commun.* – 1987. – № 2. – P. 114–115.

39. Казанков, М. В. Влияние структурных факторов на образование и свойства ацетиламиноантрахинонов / М. В. Казанков, Л. Г. Гиноман, М. Я. Мустафина // ЖОрХ. – 1981. – Т. 17, № 2. – С. 306–313.
40. Патент 3426047 А США, Anthraquinone dyestuff manufacture / Genta G. R.; American Aniline Prod. – № 437256 ; заявл. 4.03.1965 ; опубл. 4.02.1969.
41. Rapid Photoassisted Access to N,O,S–Polyheterocycles with Benzoazocine and Hydroquinoline Cores: Intramolecular Cycloadditions of Photogenerated Azaxylylenes / O. A. Mukhina, N. N. Kumar, T. M. Bhuvan [et. al.] // *Angewandte Chemie, International Edition*. – 2011. – Vol. 50, № 40. – P. 9423–9428.
42. Novel anthraquinone derivatives with redox–active functional groups capable of producing free radicals by metabolism: are free radicals essential for cytotoxicity? / D. Barasch, O. Zipori, I. Ringel [et. al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 1999. – Т. 34, № 7–8. – P. 597–616.
43. Collier D. A. Synthesis, molecular modeling, DNA binding, and antitumor properties of some substituted amidoanthraquinones / D. A. Collier, S. Neidle. // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 1988. – Vol. 31, № 4. – P. 847–857.
44. Патент 1966125 А США. Production of amino-acylaminoanthraquinones / Koeberle K.; Gen Aniline Works Inc. – № 641121 ; заявл. 3.11.1932 ; опубл. 10.07.1934.
45. Патент 2864823 А США, Process for the production of acylamino-aminoanthraquinones / H.-W. Schwechten, R. Neeff; Bayer Ag. – № 526559 ; заявл. 4.08.1955 ; опубл. 16.12.1958.
46. Hayashi T. Derivatives of Anthraquinone. III. Synthesis of Acylaminoanthraquinones / T. Hayashi, Y. Fujino // *The Journal of the Society of Chemical Industry*. – 1954. – Vol. 57. – P. 824-826.
47. Berghot, M. A Synthesis and biological activity of some heterocyclic systems containing anthraquinone / M. A. Berghot, M. A. Hanna, M. M. Girges // *Die Pharmazie*. – 1992. – Vol. 47, № 5. – P. 340–343.

48. Пат. 499260 СССР, С07С 49/68. Способ получения 4-замещенных 1, 2-антрахинонимидазолинов / М. В. Горелик, В. В. Пучкова, И. Г. Хан; заявитель и патентообладатель Предприятие ПЯ А-7850. – № 1973994 ; заявл. 07.12.1973 ; опубл. 15.01.1976, Бюл. № 2.
49. Пат. 2415937 США. A Oxazole compounds of the anthraquinone series / Deinet J. ; E. I. Pont de Nemours & Company, DeL, a corporation of Delaware Wilmington, No Drawing. – № 539028 ; заявл. 6.06.1944 ; опубл. 18.02.1947.
50. Пат. 2245521 А США. Dye stuffs of the anthraquinone series / Baumann F., Schwechten H.-W. ; Gen Aniline & Film Corp. – № 194602 ; заявл. 7.03.1940 ; опубл. 10.06.1941.
51. Пат. 475687 С Німеччина. Verfahren zur Darstellung von Kuepenfarbstoffen der Anthrachinonreih / M. A.Kunz, G. V. Rosenberg, E. Goffarje; Ig Farbenindustrie Ag. – № 1926I0028789 ; заявл. 14.08.1926 ; опубл. 3.05.1929.
52. Пат. 604279 С Німеччина. Verfahren zur Herstellung von Derivaten des Aminoanthrachinons / P. Nawiasky, B. Stein, E. Berthold, R. Zell ; Ig Farbenindustrie Ag. – № 1932I0045377 ; заявл. 24.09.1932 ; опубл. 18.10.1934.
53. Arient J. Anthrachinonfarbstoffe VII. Cyclisierung von 1-Phenylaminoanthrachinonderivaten in der Aluminiumchloridschmelze / J. Arient, V. Slavik // Collect. Czech. Chem. Commun. – 1969. – Vol. 34. – P. 3576–3587.
54. Пат. 4384119 А США. Catalytically reductive ring closure for 1-acylamino-3,4-phthaloylacridones / Grelat M. ; Ciba-Geigy Corporation. – № 06/340671 ; заявл. 19.01.1982 ; опубл. 17.05.1983.
55. Пат. 1975248 А США. Production of indantrones / O. M. Bishop, M. A. Perkins ; Du Pont. – № 452122 ; заявл. 13.05.1930 ; опубл. 2.10.1934.
56. Пат. 2091143 А США. Dyeing by means of sulphuric esters of indantrones / F. David, A. Whyte ; Olive Morgan Thomas, Barclays Bank Ltd, Ici Ltd. – № 530724 ; заявл. 10.06.1935 ; опубл. 24.08.1937.



57. Пат. 2756234 А США. Anthrapyridones / Elslager E. F. ; Parke, Davis & Company, Detroit, Mich, a corporation of Michigan. – № 395833 ; заявл. 2.12.1953 ; опубл. 24.07.1956.
58. Пат. 7828886 В2 США. Anthrapyridone dyes and their preparation and use / K. Baettig, G. Jan ; Iford Imaging Switzerland GmbH. – № 12/586548 ; заявл. 24.09.2009 ; опубл. 9.11.2010.
59. Пат. 7655085 В2 США. Thermally stable anthrapyridone / G. S. Shankarling, K. Sivakumar, A. M. Dhalla ; Sabic Innovative Plastics Ip B.V. – № 10/678251 ; заявл. 22.12.2005 ; опубл. 2.02.2010.
60. Fedenok L. G. Two routes of heterocyclization of 2-alkynylantraquinone-1-diazonium salts. The synthesis of 1H-naphtho[2,3-h]cinnoline-4,7,12-trione / L. G. Fedenok, I. I. Barabanov, I. D. Ivanchikova // Tetrahedron. – 2001. – № 57. – P. 1331–1334.
61. Gregoire P. J. Reaction of imines of aminoanthraquinones with formaldehyde and alkenes / P. J. Gregoire, J. M. Mellor, G. D. Merriman // Tetrahedron. – 1995. – Vol. 51. – P. 6133–6144.
62. Gaddam V. Synthesis of polycyclic aminoanthraquinone, indole and pyridocarbazole derivatives through inter and intramolecular hetero Diels–Alder reaction: PhD Thesis / Gaddam Vikram. – India, University of Hyderabad, 2010. – 322 p.
63. Пат. 590163 С Німеччина. A process for the preparation of vat dyes of the anthraquinone / Wieners F. ; Ig Farbenindustrie Ag. – № 1930590163D ; заявл. 5.06.1930 ; опубл. 27.12.1933.
64. Synthesis and anti-inflammatory activity evaluation of some acridinyl amino antipyrine, acridinyl amino anthraquinone, acridino thiourea and thiazolino thiourea derivatives / S. M. Sondhi, V. K. Sharm, N. Singhal [et. al.] // Phosphorus, Sulfur & Silicon and the Rel. Elements. – 2000. – № 156. – P. 21–33.
65. Nandi B. K. Heterocyclic and Other Derivatives of Sulphanilamide / B. K. Nandi, K. Ganapathi // Current Science. – 1940. – № 4. – P. 177.

66. Пат. 20090247766 A1 США. Substituted Nitrogen Heterocycles and Synthesis and Uses Thereof / N. A. Petasis, M. Myslinska ; University Of Southern California. – № 12/413,488 ; заявл. 27.03.2009 ; опубл. 1.10. 2009.
67. Gaddam V. A Rapid Intramolecular Imino Diels-Alder Reaction of Aminoanthraquinones with Citronellal or Prenylated Salicylaldehydes: Substituent Effect on Changing the Reaction Pathway from Diels-Alder to Ene-Type Cyclization / V. Gaddam, R. Meesala, R. Nagarajan // *Synthesis*. – 2007. – № 16. – P. 2503–2512.
68. Synthesis and spectroelectrochemical properties of two new dithienylpyrroles bearing anthraquinone units and their polymer films / W. Gang, F. Xiangkai, H. Jing, W. Liu [et. al.] // *Electrochimica Acta*. – 2010. – Vol. 55, № 23. – P. 6933–6940.
69. A New Route to Indazolone via Amidation Reaction of o-Carboxyazobenzene / Li Chengjie, Z. Tianyi, Z. Zhe, L. Xiujun [et. al.] // *Organic Letters*. – 2012. – Vol. 14, № 2. – P. 479–481.
70. Yavari I. Synthesis of Dialkyl 4-Ethoxy-2,5-dihydro-1-(9,10-dihydro-9,10-dioxoanthracen-1-yl)-5-oxo-1H-pyrrole2,3-dicarboxylates / I. Yavari, A. R. Alborzi, S. Dehghan, F. Nourmohammadian // *Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements*. – 2005. – Vol. 180, № 2. – P. 625–631.
71. Slouka J. Cyclization reactions of some o-acylphenylhydrazones / J. Slouka, V. Bekarek, A. Lycka // *Collection of Czechoslovak Chemical Communications*. – 1982. – Vol. 47, № 06. – P. 1746–1756.
72. Пат. 2792397 A США. Quinazoline-amino-anthraquinone dyestuffs / F. Ebel, R. Randebrock, W. Rupp ; Basf Ag. – № 12/413,488 ; заявл. 25.05.1955 ; опубл. 14.05.1957.
73. Dash B. Synthesis of Some New 2-Aryl-3-Hetaryl-4(3H)Quinazolones / B. Dash, E. K. Dora and P. S. Panda // *J. Ind. Chem. Soc.* – 1980. – Vol. 57, №8. – P. 835–836.

74. Singh I. P. Synthesis and anti-inflammatory activity of oxadiazolines thione hydrochlorides / I. P. Singh, A. K. Saxena, K. Shanker // *Ind. J. Chem. (B)*. – 1986. – № 25. – P. 838–843.
75. Savel'ev V. A. Cyclization of N1(1-Anthmquinonyl)-N2-phenylthiourea into thiazole derivatives / V. A. Savel'ev, V. A. Loskutov // *Chemistry of Heterocyclic compounds*. – 1989. – Т. 25, № 9. – P. 1066–1070.
76. Fluoride-selective colorimetric sensor based on thiourea binding site and anthraquinone reporter / Wu Fang-ying, Hu Mei-hua, Wu Yu-mei [et. al.] // *Spectrochimica Acta, part A: Molecular and Biomolecular*. – 2006. – Vol. 65, № 3–4. – P. 633–637.
77. Пат. 898896 С Німеччина. Verfahren zur Herstellung von N-Carbothionverbindungen der Оxy-carboxy-phenylamine und ihrer Derivate / H. Priewe, K. Hrynyschyn ; Schering Ag. – № 1950SC001301 ; заявл. 23.02.1950; опубл. 7.12.1953.
78. De Sequeira Aguiar L. C. A Simple and Green Procedure for the Synthesis of N-Benzylthioureas / Aguiar Lucia C. De Sequeira, Gil M. Viana, Dos Santos Romualdo Marcus V. [et. al.] // *Letters in Organic Chemistry*. – 2011. – Vol. 8, № 8. – P. 540–544.
79. Yavari I. Ionic liquids as green and recyclable solvents for the synthesis of N-substituted N'-aroylthioureas containing 9,10-anthraquinone moiety / I. Yavari, E. Kowsari // *J. Sulfur Chem*. – 2008. – Vol. 29, № 5. – P. 529–537.
80. Desai R. D. Synthesis of bis[N-substituted-N'-aroylthioureas]-9,10-anthraquinone / R. D. Desai, S. K. Dalal, A. R. Parikh // *J. Institution of Chem. (India)*. – 1990. – Vol. 62, №1. – P. 16–18.
81. A highly selective ratiometric chemosensor for Hg<sup>2+</sup> based on the anthraquinone derivative with urea groups / Hong Yang, Zhi-Guo Zhou, Jia Xu [et. al.] // *Tetrahedron*. – 2007. – Vol. 63. – P. 6732–6736.
82. Inhibitors of Glutathione Reductase as Potential Antimalarial Drugs Kinetic Cooperativity and Effect of Dimethyl Sulphoxide on Inhibition Kinetics / R.

- M. Lueoend, J. H McKie, K. T.Douglas [et. al.] // *Enz. Inhibition.* – 1998. – Vol. 13, № 5. – P. 327–345.
83. Sheu S.-Y. Inhibition of xanthine oxidase by synthetic cytokinin analogues / S.-Y.Sheu, H.-C. Chiang // *Anticancer Res.* – 1997. – № 17 (5A). – P. 3293–3297.
84. Пат. 5385842 А США. Anthraquinones as inhibitors of sulfide production from sulfate-reducing bacteria / P. J. Weimer, J. M. Odom, F. B. Cooling, A. G. Anderson ; E. I. Du Pont De Nemours And Company. – № 08/107439 ; заявл. 13.08.1993 ; опубли. 31.01.1995.
85. Пат. 5500368 А США. Finely divided anthraquinone formulations as inhibitors of sulfide production from sulfate-reducing bacteria / Tatnall R. E.; Bio-Technical Resources. – № 08/327331 ; заявл. 21.10.1994 ; опубли. 9.03.1996.
86. Пат. 1994008738 А1 США. Anthraquinone inhibition of methane production in methanogenic bacteria / Odom J. M. ; Bio Tech Resources. – № 08/327331 ; заявл. 20.10.1993 ; опубли. 28.04.1994.
87. Tanaka T. Studies on Collagenase Inhibitors. II. Inhibitory Effects of Anthraquinones on Bacterial Collagenase / T. Tanaka, K. Metori, M. Satoshi, M. Hitoshi // *S. T. Yakugaku Zasshi.* – 1990. – Vol. 110 № 9. – P. 688–92.
88. Пат. 1813264 А1 США. Colorants for keratin fibers / J. Schmenger, J. Aeby, J. Kujawa ; Wella Aktiengesellschaft. – № 20060001683 ; заявл. 27.01.2006 ; опубли. 1.08.2007.
89. Lieber M. A. Final Report on the Safety Assessment of Disperse Violet / Mary Ann Lieber // *J. Am Coll. Toxicol.* – 1991. – Vol. 10, № 1. – P. 103–111.
90. Пат. 7632682 США. Anthraquinone colorant compositions and methods for producing the same / X. M. Hong, R. L. Mahaffey, E. B. Stephens, R. A. VanDahm ; Milliken & Company. – № 11/007453 ; заявл. 8.12.2004 ; опубли. 15.12.2009.

91. Пат. 5520707 A США. Methods for dyeing hair with anthraquinone hair dyes having a quaternary ammonium side chain / M. Lim, L. Stasaitis, Y.-G. Pan ; Clairol, Inc. – № 11/007453 ; заявл. 7.08.1995 ; опубл. 28.05.1996.
92. Haws L. C. Two approaches for assessing human safety of disperse / L. C. Haws, B. A. Jackson, D. Turnbull, W. E. Dressier // Regul. Toxicol. Pharmacol. – 1994. – Vol. 19, № 1. – P. 80–96.
93. Пат. 4615593 A США. Fluorescent non-optical corneal color change device / C. W. Neefe ; Neefe Charles W. – № 11/007453 ; заявл. 19.08.1985 ; опубл. 7.10.1986.
94. Пат. 4196294 A США. Orange anthrapyridine monomeric colorants and colorant precursors / Bunes L. A. ; Dynapol. – № 05/900835 ; заявл. 28.04.1978 ; опубл. 1.04.1980.
95. LEDGINS, non-catalytic site inhibitors of HIV-1 integrase: a patent review (2006-2014) / J. Demeulemeester, P. Chaltin, A. Marchand, M. De Maeyer, Z. Debyser, F. Christ // Expert. Opin. Ther. Pat. – 2014. – Vol. 24. – № 6. – P. 609–632.
96. Anthraquinones as a new class of antiviral agents against human immunodeficiency virus / R. F. Schinazi, C. K. Chu, J. R. Babu [et al.] // Antiviral Res. – 1990. – Vol. 13. – P. 265–272.
97. Onken D. Antibiotika: Chemie und Anwendung / Onken D.– Berlin: Akademie – Verlag, 1990 – 128 p.
98. Пат. 8420861 B2 США. Anti-tumor compounds derived from 1,4,5,8-tetrachloroanthraquinone / Ishmael D. R.; D. R. Ishmael. – № 60/980,216 ; заявл. 16.10.2008 ; опубл. 16.04.2013.
99. Katzhendler J. Synthesis of aminoanthraquinone derivatives and their in vitro evaluation as potential anticancer drugs / J. Katzhendler, K–F. Gean, G. Bar–Ad, Z. Tashma, R. Ben–Shoshan, I. Ringel, U. Buchrach, A. Ramu // Eur. J. Med. Chem. – 1989. – Vol. 24, № 1. – P. 23–30.

100. Пат. 5344841 А США. Bis-(hydroxylakylamino)-anthraquinone inhibitors of protein kinase C / Jiang J. B., Johnson M. G. ; Sphinx Pharmaceuticals Corporation. – № 07/859514 ; заявл. 30.10.1991 ; опубл. 6.09.1994.
101. Пат. 4296030 А США. Metal chelates of 1,4-bis(substituted-amino-5,8-dihydroxy-anthraquinones / Lang S. A., Murdock K. C.; American Cyanamid Company. – № 06/138620 ; заявл. 9.04.1980 ; опубл. 20.10.1981.
102. Литвинова Л. А. Иммуностимуляторы. II. Синтез и иммуотропная активность некоторых производных антрахинонов / Л. А. Литвинова, Г. В. Лемпарт, Т. О. Филиппова, О. В. Жук // Хим.-фарм. ж. – 1978. – Т. 12, № 11. – С. 65–67.
103. Miyamoto H. In vitro chemosensitivity and radiosensitivity of an adriamycin-resistant subline of human small cell lung cancer cells / H. Miyamoto // Acta Med Okayama. – 1986. – Vol. 40. – P. 75–81.
104. Fabio P. F. Bisamidines of 2,6-diaminoanthraquinone as antiamebic agents / P. F. Fabio, T. L. Fields, Y. Lin // J. Med. Chem. – 1978. – Vol. 21, № 3. – P. 273–276.
105. Winkelmann E. Chemotherapeutically active anthraquinones. I. Aminoanthraquinones / E. Winkelmann, W. Raetner // Arzneim-Forsch. – 1979. – Vol. 29, № 10. – P. 1504–1509.
106. Stringfellow D. A. Antiviral and Interferon-Inducing Properties of 1,5-Diamino Anthraquinones / D. A. Stringfellow, S. D. Weed, G. E. Underwood // Antimicrob. Agents Chemother. – 1979. – Vol. 15, № 1. – P. 111–118.
107. Пат. 3983248 А США. Bis(aminoalkylsulfamoyl)anthraquinone antiviral agents / J. M. Grisar, A. D. Sill, R. W. Fleming; Richardson-Merrell Inc. – № 777885 ; заявл. 6.08.1971 ; опубл. 28.09.1976.
108. Synthesis and pharmacological properties of new aminoacylaminoanthraquinones / L. A. Litvinova, S. A. Lyakhov, S. A. Andronati [et. al.] // Pharmaceutical Chemistry Journal. – 1998. – Vol. 32, № 12. – P. 637–640.

109. Пат. 4617319 А США. Method of treating multiple sclerosis / S. S. Kerwar, A. E. Sloboda, S. C. Ridge; American Cyanamid Company. – № 744370 ; заявл. 13.06.1985 ; опубл. 14.10.1986.
110. Пат. 0154117 А1 США. Use of 1,4 bis(substituted) anthrachinones for the manufacture of immunosuppressive / K. C. Murdock, F. E. Durr, B. S. Wang; American Cyanamid Company. – № 19850100307 ; заявл. 14.01.1985 ; опубл. 11.09.1985.
111. Pribytkova A. N. Synthesis and biological activity of some nitrogen-containing analogs of emodin / A. N. Pribytkova // Chemistry of Natural Compounds. – 1995. – Vol. 31, № 3. – P. 415–416.
112. Пат. 4975459 США. Microbicidal and plant growth regulating compounds / Mehta R. J., Swithenbank C., Lieder Z., Bowers-Dairies M. M., Young D. H., Lange B. C. ; Rohm And Haas Company. – № 450127 ; заявл. 13.12.1989 ; опубл. 4.12.1990.
113. Пат. 4864018 А США. Anthraquinone derivatives and their use as protein absorbents / Stead C. V., Burton S. J., Lowe C. R. ; Imperial Chemical Industries Plc. – № 885146 ; заявл. 14.07.1986 ; опубл. 5.09.1989.
114. Antiinflammatory and analgesic activity evaluation of heterocyclic compounds synthesized by the reaction of 4-isothiocyanato-4-methyl-2-pentanone with amines / S. M. Sondhi, V. K. Sharma, V. K. Singhal [et. al.] // Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements. – 2000. – № 156. – P. 21–33.
115. Сальникова С. Я. Синтез и изучение фармакологической активности замещенных амидов 2-антрахинонсукцинаминовой кислоты / С. Я. Сальникова, Т. В. Ильина, Н. С. Журавлев, А. И. Вердян // Химико-Фармацевтический журнал. – 1990. – Т. 24, № 5. – С. 204–406.
116. Singh I. P. Newer indolylthiazolidinones as potent antiinflammatory agents / I. P. Singh, A. K. Saxena, K. Shanker // Indian J. Chem., Sec. B : Org. Chem. Including Med. Chem. – 1986. – № 25 B (8). – P. 838–843.

117. Синтез и фармакологическая активность производных антрахинонмалонамной кислоты / С. М. Дроговоз, В. В. Слишков, С. Е. Ранхель, П. А. Безуглый, Л. М. Штефан, Н. В. Бригита // Фармацевт. журнал. – 1992. – Т. 4. – С. 43–47.
118. Antioxidant activity of anthraquinones and anthrone / G.-C. Yen, P.-D. Duh, D.-Y. Chuang // Food Chemistry. – 2000. – Vol. 70, № 4. – P. 437–441.
119. Synthesis and cytostatic activity of some sulfamido-anthraquinones / M. Teijeira, L. Santana, E. Uriarte, M. L. Jorge, R. Seoane // Farmaco. – 1996. – Vol. 51 (6). – P.447–450.
120. Koyama J. Anti-infective quinone derivatives of recent patents / J. Koyama // Recent. Pat. Antiinfect. Drug. Discov. – 2006. – Vol. 1, № 1. – P. 113 – 125.
121. Javed T. A synthesis of potential new antiarrhythmic agents / T. Javed, G. F. J. Shattat // Heterocyclic Chem. – 2005. – Vol. 42, № 2. – P. 217–220.
122. Naphtho[1,2-d]thiazol-2-ylamine (SKA-31), a New Activator of KCa<sub>2</sub> and KCa<sub>3.1</sub> Potassium Channels, Potentiates the Endothelium-Derived Hyperpolarizing Factor Response and Lowers Blood Pressure / A. Sankaranarayanan, G. Raman, C. Busch [et. al.] // Molecular Pharmacology. – 2009. – Vol. 75, № 2. – P. 281–295.
123. Amide derivatives of ethacrynic acid: Synthesis and evaluation as antagonists of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling and CLL cell survival / G. Jin, L. Desheng, Y. Shiyin [et. al.] // Bioorg. & Med. Chem. Lett. – 2009. – Vol. 19, № 3. – P. 606–609.
124. Dikov A. New fluorescent method for the histochemical detection of dipeptidyl peptidase IV using glycyl-1-prolyl-2-anthraquinonyl hydrazide as substrate / A. Dikov, M. Dimitrova, R. Krieg, K. Halbhuber // J. Cellular & Mol. Biology. – 2004. – Vol. 50. – P. 553–558.
125. Kurzer F. *o*-Chlorophenylthiourea / F. Kurzer // Org. Synth. – 1951. – Vol. 31. – P. 21.
126. Hartung J. Zur reversiblen Umwandlung von 3-Diethylamino-5-phenyl-1,2,4-dithiazolium-halometallaten in Metallchelat der 3-(Thio)benzoyl-



- (thio)harnstoffe / J. Hartung, K. Rosenbaum, L. Beyer, V. Fernandes // *J. Prakt. Chem.* – 1991. – Vol. 333. – P. 537–544.
127. Aldol- and Mannich-Type Reactions via in Situ Olefin Migration in Ionic Liquid / R.-S. Zeng, J.-P. Zou, S.-J. Zhi, J. Chen [et. al.] // *Org. Lett.* 2003. – Vol. 5. – P. 657–660.
128. Manaka A. 2-Acylimino-3-alkyl-3H-thiazoline derivatives: one-pot, three-component condensation synthesis of novel  $\beta$ -turn mimics / A. Manaka, T. Ishii, K. Takahashi // *Tetrahedron Lett.* – 2005. – № 46. – P. 419–422.
129. One-Pot Synthesis of 2-Acylimino-3-aryl-thiazoline Derivatives in Aqueous Media / X. Wang, F. Wang, Z. Quan [et. al.] // *Synt. Commun.* – 2006. – № 36. – P. 2453–2460.
130. Murru S. A convenient one-pot synthesis of thiazol-2-imines: application in the construction of pifithrin analogues / S. Murru, C. B. Singh, V. Kalava, B. K. Patel // *Tetrahedron.* – 2008. – № 64. – P. 1931–1942.
131. Kodomari M. A convenient and efficient method for the synthesis of mono- and N,N-disubstituted thioureas/ M. Kodomari, M. Suzuki, K. Tanigawa, T. Aoyoma // *Tetrahedron Lett.* – 2005. – №46. – P. 5841–5843.
132. Aly A. A. Reactions of aroylthioureas with acetylenic esters and dibenzoyl ethylene. Selectivity towards the formation of new 1,3-thiazines / A. A. Aly, E. K. Ahmed, K. M. El-Mokadam // *J. Heterocycl. Chem.* – 2007. – Vol. 44. – P. 1431–1438.
133. Selectivity of N-royl-N'-arylthioureas towards 2-(1,3-dioxo-1H-inden-2(3H)-ylidene)malononitrile. New synthesis of (Z)-N-((E)-4-amino-1-aryl-5-cyano-6-oxo-1H-indeno[1,2-d][1,3]-thiazepin-2(6H)-ylidene)-4-arylamides of antitumor and antioxidant activities / A. A. Aly, A. B. Brown, M. Ramadan [et. al.] // *J. Heterocycl. Chem.* – 2010. – Vol. 47. – P. 503–508.
134. Small molecule targeting the Hec1/Nek2 mitotic pathway suppresses tumor cell growth in culture and in animal / G. Wu, X.-L. Qui, L. Zhou, J. Zhu [et. al.] // *Cancer Res.* – 2008. – Vol. 68. – P. 8393–8399.

135. Potency and Selectivity of Trifluoroacetylmino and Pyrazinoylimino Nicotinic Insecticides and Their Fit at a Unique Binding Site Niche / M. Tomizawa, S. Kagabu, I. Ohno, K. A. Durkin [et. al.] // J. Med. Chem. – 2008. – Vol. 51. – P. 4213–4218.
136. Zhang N. Structural Features of Azidopyridinyl Neonicotinoid Probes Conferring High Affinity and Selectivity for Mammalian  $\alpha 4\beta 2$  and *Drosophila* Nicotinic Receptors / N. Zhang, M. Tomizawa, J. E. Casida // J. Med. Chem. – 2002. – Vol.45. – P. 2832–2840.
137. Walczynski K. Histamine H1 receptor ligands: Part II. Synthesis and *in vitro* pharmacology of 2-[2-(phenylamino)thiazol-4-yl]ethanamine and 2-(2-benzhydrylthiazol-4-yl)ethanamine derivatives / K. Walczynski, R. Guryn, O. P. Zuiderveld // Farmaco. – 2000. – Vol.55. – P. 569–574.
138. Sun C. W. Synthesis and crystal structure of S-(+)-*N*-tertbutylaminocarbonyl-*N*-[3-methyl-2-(4-chlorophenyl)butyryl]thiourea / C. W. Sun, X. D. Zhang // Chinese J. Struct. Chem. – 2007. – Vol. 26, № 2. – P. 153–156.
139. Synthesis, characterization, crystal structures, and antibacterial activity of some new 1-(3,4,5-trimethoxybenzoyl)-3-aryl thioureas / A. Saeed, R. A. Khera, N. Abbas [et. al.] // Turk J. Chem. – 2010. – Vol. 34. – P. 335–346.
140. Hassan H. M. Synthesis and antibacterial activity of some novel *p*-(*N*-benzoyl)aminobenzoic acid derivatives / H. M. Hassan // J. Serb. Chem. Soc. – 1998. – Vol. 63. – P. 117–123.
141. Saeed S. Synthesis, characterization and antibacterial activity of nickel (II) and copper (II) complexes of *N*-(alkyl(aryl)carbamothioyl)-4-nitrobenzamide / S. Saeed, N. Rashid, M. Ali, R. Hussain // Eur. J. Chem. – 2010. – Vol. 1. – P. 200–205.
142. Eweis M. Antifungal efficacy of chitosan and its thiourea derivatives upon the growth of some sugar-beet pathogens / M. Eweis, S. S. Elkholy, M. Z. Elsabee // Inter. J. Biolog. Macromol. – 2006. – № 38. – P. 1–8.
143. Sriram D. Antimycobacterial activity of novel 1-(5-cyclobutyl-1,3-oxazol-2-yl)-3-(sub)phenyl/pyridylthiourea compounds endowed with high activity

- toward multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* / D. Sriram, P. Yogeewari, M. Dinakaran, R. Thirumurugan // J. Antimic. Chemother. – 2007. – Vol. 59. – P. 1194–1196.
144. Kaymakcioglu K. *In vivo* metabolism of N-phenyl-N'-(3,5-dimethylpyrazole-4-yl)thiourea in rats / K. Kaymakcioglu, S. Rollas, F. Kartal-Aricioglu // Eur. J. Drug Metabol. Pharmacokin. – 2003. – Vol. 28. – P. 273–278.
145. Soung M. G. Herbicidal activity and molecular similarity of 1-(4-chloro-2-fluoro-5-propargyloxyphenyl)-3-thiourea derivatives // M. G. Soung, K. Y. Park, J. H. Song, N. D. Sung // J. Kor. Soc. Appl. Biol. Chem. – 2008. – Vol. 51, № 3. – P. 219–222.
146. Aamer S. Synthesis and bioactivity of some new 1-tolyl-3-aryl-4-methylimidazole-2-thiones / S. Aamer, M. Batool // Med. Chem. Res. – 2007. – Vol. 16. – P. 143–154.
147. Synthesis, spectroscopic characterization, crystal structure and pharmacological properties of some novel thiophene-thiourea core derivatives / S. Saeed, N. Rashid, M. Ali [et. al.] // Eur. J. Chem. – 2010. – Vol. 1, №3. – P. 221–227.
148. Das D. K. N- $\alpha$ -(5-bromopyridyl)-N'-benzoylthiourea (BrPBT) as a new chelating agent for the spectrophotometric determination of rhodium (III) / D. K. Das // Fres. J. Analyt. Chem. – 1984. – Vol. 318. – P. 612–614.
149. Shome S. C. N-Alpha-pyridyl-N'-benzoyl thiourea as a chelating agent for the determination of iridium / S. C. Shome, M. Mazumdar, P. K. Haldar, // J. Ind. Chem. Soc. – 1980. – Vol.57. – P.139–141.
150. Synthesis and anticonvulsant activity of some novel 3-aryl amino/amino-4-aryl-5-imino- $\Delta$ 2-1,2,4-thiadiazoline / A. Gupta, P. Mishra, S. K. Kashaw [et. al.] // Eur. J. Med. Chem. – 2008. – Vol. 43. – P. 749–754.
151. Gaussian 09: Revision A.02 / [M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel et. al.]. – Gaussian Inc., Wallingford CT. – 2009.
152. Geerlings P. Molecular electrostatic potentials vs. DFT descriptors of reactivity / P. Geerlings, W. Langenaeker, F. De Proft, A. Baeten // Molecular

- electrostatic potentials: concepts and applications / edited by J. S. Murray, K. Sen. – Amsterdam : Elsevier Science B. V., 1996. – Vol. 3. – P. 587–617.
153. Thomas J.W. A high temperature, pressure study of the comparative rates of enolization and oxidation of acetone in aqueous solution / J. W. Thomas, J. E. Taylor // *Can. J. Chem.* – 1986. – Vol. 64. – P. 2235–2237.
154. Klopman G. Chemical reactivity and reaction paths / G. Klopman. – New York : A Wiley–Interscience Publication, 1977. –255 p.
155. Wöhler Synthesis Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents / [edited by Zerong Wang]. – N. J. : Wiley, Hoboken, 2010. –280 p.
156. Iwakura Y. The kinetics of the reaction of organic isothiocyanates with 1-octanol in o-dichlorobenzene / Y. Iwakura, H. Okada // *Canad. J. Chem.* – 1962. – Vol. 40, № 12. – P. 2369–2375.
157. Optimization of 2-aminothiazole derivatives as CCR4 antagonists / W. Xuemei, X. Feng, Xu Qingge [et. al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.* – 2006. – Vol. 16, № 10. – P. 2800–2803.
158. Improved Procedures for the Preparation of Cycloalkyl–, and Arylalkyl–, and Arylthioureas / C. R. Rasmussen, F. J. Villani, L. E. Weaner [et. al.] // *Synthesis.* – 1998. – № 6. – P. 456–459.
159. Giridhar T. Bismuth Chloride Mediated Synthesis, Antimicrobial, and Anti-Inflammatory Activities of New 4-Aryl-2-Amino Thiazoles / T. Giridhar, R. Buchi Reddy, A. Sunil Kumar, G. V. P. Chandra Mouli // *Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements.* – 2008. – Vol. 183, № 8. – P. 2058–2072.
160. Structural requirement(s) of N-phenylthioureas and benzaldehyde thiosemicarbazones as inhibitors of melanogenesis in melanoma B 16 cells / P. Thanigaimalai, T. A. Le Hoang, Ki-Cheu Lee [et. al.] // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters.* – 2010. – Vol. 20, № 9. – P. 2991–2993.
161. Synthesis and QSAR Studies in 2-(N-aryl-N-aryloyl)amino-4,5-dihydrothiazole Derivatives as Potential Antithrombotic Agents / A. K.

- Saxena, S. K. Pandey, P. Seth [et. al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2001. – Vol. 9, № 8. – P. 2025–2034.
162. Duan L. P. Synthesis 1-acyl-3-(2-aminophenyl)thioureas as anti-intestinal nematode prodrugs/ L. P. Duan, J. Xue, L. L. Xu, H. B. Zhang // *Molecules*. – 2010. – Vol. 15. – P. 6941–6947.
163. Saeed A. Synthesis and antibacterial activity of some new 1-aroyl-3-(substituted-2-benzothiazolyl)thioureas / A. Saeed, H. Rafique, A. Hameed, S. Rasheed // *Pharm. Chem. J.* – 2008. – Vol. 42. – P. 191–195.
164. Antimicrobial activity and structural study of disubstituted thiourea derivatives / S. Cunha, F. C. Macedo, G. A. N. Costa [et. al.] // *Monatsh Chem*. – 2007. – Vol. 138. – P. 511–516.
165. Limban C. Preparation of new thiourea derivatives with potential anti-parasitic and antimicrobial activity / C. Limban, A.–V. Missir, I. C. Chirita, M. T. Caproiu // *Rev Chim (Bucharest)*. – 2010. – Vol. 61. – P. 946–950.
166. Search for new pharmacophores for antimalarial activity. Part III: synthesis and bioevaluation of new 6–thioureido–4–anilinoquinazolines / A. Mishra, K. Srivastava, R. Tripathi [et. al.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 2009. Vol. 44. – P. 4404–4412.
167. High–throughput screening of a 100,000–compound library for inhibitors of influenza a virus (H3N2) / W. E. Severson, M. McDowell, S. Ananthan [et. al.] // *J. Biomol. Screen.* – 2008. – Vol. 13. – P. 879–887.
168. ChemSpider [Електронний ресурс] : (база даних) / Royal Society of Chemistry. – Електрон. дані (5 файлів). – 2015. – Режим доступу: <http://www.chemspider.com> (дата звернення: 17.01.2015). – Назва з екрану.
169. Shteinberg L. Ya. Effect of Solvents on a Catalyzed Reaction between Aniline and Benzoic Acid / L. Ya. Shteinberg, S. A. Kondratov, S. M. Shein // *Rus. J. Org. Chem.* – 2005. – Vol. 41, № 2. – P. 304–305.
170. Synthesis and QSAR Studies in 2-(N-aryl-N-aroyl)amino-4,5-dihydrothiazole Derivatives as Potential Antithrombotic Agents / Anil K. Saxena, Suresh K.

- Pandey, P. Seth [et. al.] / *Bioorg. & Med. Chem.* – 2001. – Vol. 9. – P. 2025–2034.
171. Dickerson R. E. Sequence and structure homologies in bacterial and mammalian-type cytochromes / R. E. Dickerson // *J. Mol. Biol.* – 1971. – Vol. 57. – P. 1–15.
172. Ojima L. Antithrombotic agents: From RGD to peptide mimetics / L. Ojima, S. Chakravarty // *Bioorg. Med. Chem.* – 1995. – Vol. 3. – P. 337–360.
173. Vlassara H. Pathogenic effects of advanced glycosylation: biochemical, biologic, and clinical implications for diabetes and aging / H. Vlassara, R. Bucala and L. Streker // *Lab. Invest.* – 1994. – Vol. 70. – P. 138–151.
174. Kovacevic B. An Approach to the Total Synthesis of the Marine Ascidian Metabolite Perophoramidine via a Halogen-Selective Tandem Heck/Carbonylation Strategy / B. Kovacevic, Z. Maksic // *Org. Lett.* – 2003. – Vol. 5, № 9. – P. 1523–1526.
175. Kumar S. A fast and new route to synthesis of guanidine derivatives using  $\text{HgCl}_2$  as a promotor / S. Kumar, L. Singh, U. Singh // *Oriental J. Chem.* – 2008. – Vol. 24, № 1. – P. 223–228.
176. Maseereel B. An overview of inhibitors of  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  exchanger / B. Maseereel, D. Laeckman // *Eur. J. Med. Chem.* – 2003. – Vol. 38. – P. 547–554.
177. Kralova J. Novel Cationic Transport Agents for Oligonucleotide Delivery into Primary Leukemic Cells / J. Kralova, V. Kral // *Med. Chem.* – 2003. – Vol. 46. – P. 2049–2056.
178. Glaser D. Solvent extraction separation of vanadium(V) from multivalent metal chloride solutions using 2-ethylhexyl phosphonic acid mono-2-ethylhexyl ester / D. Glaser // *Appl. Chem.* – 2002. – Vol. 74. – P. 1153–1157.
179. Ishikawa T. Modified Guanidines as Chiral Auxiliaries / T. Ishikawa, T. Tsoke // *Chem. Euro. J.* – 2002. – Vol. 8. – P. 552–557.
180. McManus J. Modified Guanidines as Chiral Auxiliaries / J. McManus, J. Carey // *Synthet.* – 2003. – Vol. 8. – P. 365–369.

181. Tinti J. M. Design of Sweeteners In Sweeteners: Discovery / J. M. Tinti, C. Nofre // Molecular Design and Chemoreception. – 1991. – Vol. 4. – P. 88–112.
182. Glaser D. Solvent extraction separation of vanadium(V) from multivalent metal chloride solutions using 2-ethylhexyl phosphonic acid mono-2-ethylhexyl ester / D. Glaser // Appl. Chem. – 2002. – Vol. 74. – P. 1153–1159.
183. Desai A QSPR Study of Sweetness Potency Using the CODESSA Program / A. Katritzky, R. Petrukhi, S. Perumal, M. Karelson [et al.] // Croat. Chem. Acta. – 2002. – Vol. 75. – P. 475–502.
184. Nagarajan S. Understanding the Mechanism of Sweet Taste: Synthesis of Ultrapotent Guanidinoacetic Acid Photoaffinity Labeling Reagents / S. Nagarajan, M. Kellogg, G. DuBois // J. Med. Chem. – 1996. – Vol. 39. – P. 4167–4172.
185. Droupadi P. R. Absorption spectroscopy of the complexation between superpotent guanidinium sweeteners and specific monoclonal antibodies / P. Droupadi, D. Linthicum // Int. J. Biochem. Cell. Biol. – Vol. 27. – 1995. – P. 351–357.
186. Dahmen S. A novel solid-phase synthesis of highly diverse guanidines: reactions of primary amines attached to the T2 linker / S. Dahmen, S. Bräse // Org. Letters. – 2000. – Vol. 2, № 23. – P. 3563–3565.
187. Yella R. Tandem regioselective synthesis of tetrazoles and related heterocycles using iodine / N. Khatun, S. K. Rout, B. K. Patel // Org. Biomol. Chem. – 2011. – Vol. 9. – P. 3235–3245.
188. Machemer H. Polysaccharides. Part X. Molecular structure of cellulose / H. Machemer // J. Chem. Soc. – 1932. – P. 2270–2277.
189. Jones J. Sensitised near-IR lanthanide luminescence exploiting anthraquinone-derived chromophores: syntheses and spectroscopic properties / J. Jones, S. Pope // Dalton Transactions. – 2009. – Vol. 39. – P. 8421–8425.

190. Andrews M. Luminescent probes based on water-soluble, dual-emissive lanthanide complexes: metal ion-induced modulation of near-IR emission / M. Andrews, J. Jones, L. Harding, S. Pope // *Chem. Commun.* – 2011. – Vol. 47. – P. 206–208.
191. Kuljit K. 1-Aminoanthracene-9,10-dione based chromogenic molecular sensors: effect of nature and number of nitrogen atoms on metal ion sensing behavior / K. Kuljit, K. Subodh // *Tetrahedron.* – 2010. – Vol. 66, № 34. – P. 6990–7000.
192. Wu S.-P. Colorimetric sensing of Cu(II): Cu(II) induced deprotonation of an amide responsible for color changes / S. P. Wu, K. J. Du, Y. M. Sung // *Dalton Transactions.* – 2010. – Vol. 39. – P. 4363–4368.
193. Sokolova M. S. Synthesis of 1-Alkylamino-3H-naphtho-[1,2,3-de]quinolone-2,7-diones / M. S. Sokolova, T. I. Lavrikova, L. M. Gornostaev // *Russian Journal of Organic Chemistry.* – 2007. – Vol. 43, № 4. – P. 625–627.
194. Synthesis of 4-alkyl-3,4-dihydronaphtho[2,3-f]quinoxaline-2,7,12-(1H)-triones and 3-alkyl-5-aryl-amino-2-chloromethyl-3H-anthra[1,2-d]imidazole-6,11-diones based on reactions of 1-amino-9,10-anthraquinones with chloroacetyl chloride / L. M. Gornostaev, M. S. Sokolova, T. I. Lavrikova, O. I. Kargina, G. A. Stashina [et. al.] // *Russian Chemical Bulletin.* – 2010. Vol. 59. – P. 1803–1807.
195. de Diesbach H. Synthèse de nouveaux dérivés anthroniques / H. de Diesbach, A. Miserez // *Helvetica Chimica Acta.* – 1948. – Vol. 31, №3. – P. 673–677.
196. Thomson Reuters Integrity [Електронний ресурс] : (база даних) / Prou Science. – Електрон. дані (30 файлів). – 2015. – Режим доступу : <https://integrity.thomson-pharma.com/integrity> (дата звернення: 10.10.2014. – Назва з екрану.
197. Зіменковський Б. С. 4-Тіазолідони. Хімія, фізіологічна дія, перспективи: Моногр. / Б. С. Зіменковський, Р. Б. Лесик. – Вінниця : Нова кн., 2004. – 105 с.



198. Geronikaki A. 2-Thiazolylimino/Heteroarylino-5-arylidene-4-thiazolidinones as New Agents with SHP-2 Inhibitory Action / A. Geronikaki P. Eleftheriou, P. Vicini [et. al.] // *J. Med. Chem.* – 2008. – Vol. 51. – P. 5221–5228.
199. Synthesis and anticancer activity evaluation of 4-thiazolidinones containing benzothiazole moiety / D. Havrylyuk, L. Mosula, B. Zimenkovsky [et. al.] // *Euro. J. Med. Chem.* – 2010. – Vol. 45. – P. 5012–5021.
200. Novel 4-thiazolidinone derivatives as potential antifungal and antibacterial drugs / K. Omar, A. Geronikaki, P. Zoumpoulakis [et. al.] // *Bioorg. & Med. Chem.* – 2010. – Vol. 18. – P. 426–432.
201. Hewitt, 2-Heteroarylino-5-benzylidene-4-thiazolidinones analogues of 2-thiazolylimino-5-benzylidene-4-thiazolidinones with antimicrobial activity: Synthesis and structure-activity relationship / P. Vicini, A. Geronikaki, M. Incerti [et. al.] // *Bioorg. & Med. Chem.* – 2008. – Vol. 16. – P. 3714–3724.
202. Behbehani H. 4-Thiazolidinones in Heterocyclic Synthesis: Synthesis of Novel Enaminones, Azolopyrimidines and 2-Arylimino-5-arylidene-4-thiazolidinones / H. Behbehani, M. I. Hamada // *Molecules.* – 2012. – Vol. 17. – P. 6362–6385.
203. Khadijah M. A. Z. Studies with heteroaromatic amines. A new route to 2-azolylamino-2-thiazolin-4-ones / A.-Z. M Khadijah, A.-S. Asma, M. H Elnagdib // *Journal of Chemical Research.* – 2006. – № 6. – P. 408–411.
204. Остап'юк Ю. В.  $\alpha$ -Функціоналізовані тіоціанати – реагенти для синтезу гетероциклів: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. хім. наук. : спеціальність 02.00.03 “Органічна хімія” / Юрій Володимирович Остап'юк. – Львів, 2008. — 20, [14] с.
205. Исследование реакции диэтил-2-хлормалоната с фторидом калия в апротонных растворителях [Электронный ресурс] / О. Б. Самбуева, В. А. Яновский, Н. Ф. Мингалимов [та ін.] // Фторные заметки. – 2012. – Режим доступа до ресурсу: [http://notes.fluorine1.ru/public/2012/3\\_2012/letters/rusletter4.html](http://notes.fluorine1.ru/public/2012/3_2012/letters/rusletter4.html).

206. Brown D. J., Mechanisms of molecular migrations / D. J. Brown // N. Y. : Wiley. – 1968. – Vol. 1. – P. 209–245.
207. Behbehani H. 4-Thiazolidinones in Heterocyclic Synthesis: Synthesis of Novel Enaminones, Azolopyrimidines and 2-Arylimino-5-arylidene-4-thiazolidinones / H. Behbehani, H. M. Ibrahim // Molecules. – 2012. – Vol. 17. – P. 6362–6385.
208. Synthetic and Theoretical Aspects of New Dimroth Rearrangement of 6-Aminopyran-2-ones to 6-Hydroxypyridin-2-ones *via* Carbamoyl Ketenes. J.O. Subbotina, W.M.F. Fabian, E.V. Tarasov [et. al.] // Eur. J. Org. Chem. – 2005. – Vol. 14. – P. 2914–2923
209. Джоуль Дж. Химия гетероциклических соединений / Джоуль Дж., Миллс К., [Пер. с англ. Ф. В. Зайцева, А. В. Карчава]. – М. : Мир, 2004. – 728 с.
210. Мнджоян А. Л. Синтез новых физиологически активных соединений / А. Л. Мнджоян. – Ереван : Издательство АН Армянской ССР, 1980. – 164 с.
211. Jones, R. A. The Chemistry of Pyrroles / R.A. Jones, G. P. Bean. – London: Academic Press, 1977. – 525 p.
212. Lipshutz B. H. Five-membered heteroaromatic rings as intermediates in organic synthesis / B. H. Lipshutz // Chem. Rev. – 1986. – Vol. 86, № 5. – P. 795–819.
213. Jacobi P. A. New Strategies for the Synthesis of Biologically Important Tetrapyrroles. The “B,C + D + A” Approach to Linear Tetrapyrroles / P. A. Jacobi, L. D. Coult, J. S. Guo, S. I. Leung // J. Org. Chem. – 2000. – Vol. 65. – P. 205–213.
214. Furstner A. Chemistry and Biology of Roseophilin and the Prodigiosin Alkaloids: A Survey of the Last 2500 Years / A. Furstner // Angew. Chem. – 2003. – Vol. 42. – P. 3582–3603.

215. Muchowski J. M. The development of ketorolac: Impact on pyrrole chemistry and on pain therapy / J. M. Muchowski // *Adv. Med. Chem.* – 1992. – Vol. 1. – P. 109–135.
216. Aydogan, F. New and clean synthesis of N-substituted pyrroles under microwave irradiation / F. Aydogan, M. Basarir, C. Yolacana, A. S. Demirb // *Tetrahedron.* – 2007. – Vol. 63. – P. 9746.
217. Ruthenium-catalysed conversion of 1,4-alkynediols into pyrroles / S. J. Pridmore, P. A. Slatford, A. Daniel [et. al.] // *Tetrahedron Lett.* – 2007. – Vol. 48. – P. 5115–5120.
218. Bandyopadhyay D. An Expeditious Synthesis of N-substituted Pyrroles via Microwave-Induced Iodine-Catalyzed Reactions under Solventless Conditions / D. Bandyopadhyay, S. Mukherjee, B. K. Banik // *Molecules.* – 2010. – Vol. 15. – P. 2520–2525.
219. Zhang X. Unique chemoselective ClausonKaas reaction of substituted aniline catalyzed by MgI<sub>2</sub> etherate / X. Zhang, J. Shi // *Tetrahedron.* – 2011. – Vol. 67. – P. 898–903.
220. Brendon S. A new and high yielding synthesis of unstable pyrroles via a modified Clauson-Kaas reaction / B. S. Gourlay, P. P. Molesworth, J. H. Ryanb, J. A. Smith // *Tetrahedron Letters.* – 2006. – Vol. 47. – P. 799–801.
221. A Convenient and One-pot Synthesis of 9-Substituted Carbazoles from Primary Amine Hydrochlorides and 2,5-Dimethoxytetrahydrofuran / Ch. Kashima, Sh. Hibi, T. Maruyama [et. al.] // *Heterocyclic Chem.* – 1987. – Vol. 24. – P. 913–916.
222. Intermediates in the Paal-Knorr Synthesis of Pyrroles / V. Amarnath, D. C. Anthony, K. Amarnath [et. al.] // *J. Org. Chem.* – 1991. – Vol. 56. – P. 6924–6931.
223. Yang X. J. Molecular Iodine: A Powerful Catalyst for the Knoevenagel Condensation of Isatins with Malononitrile / X. J. Yang, Y. S. Zhang // *Journal of Chemistry.* – 2013. – <http://dx.doi.org/10.1155/2013/543219>,



- Wang, Y. Zhang, T.-P. Loh // *Tetrahedron*. – 2004. – Vol. 60. – P. 2051–2055.
233. Efficient and Highly Selective Method for the Synthesis of Benzo(naphtho)quinoline Derivatives Catalyzed by Iodine / X.-S. Wang, J. Zhou, M.-Y. Yin [et. al.] // *J. Comb. Chem.* – 2010. – Vol. 12. – P. 266–269.
234. Singh C. B. It Is “Thiazolidene-2-imine” and Not Imidazole-2-thione as the Reaction Product of 1-Benzoyl-3-phenylthiourea with Br<sub>2</sub>/Enolizable Ketone / C. B. Singh, S. Murru, V. Kavala, B. K. Patel // *Org. Lett.* – 2006. – Vol. 8. – P. 5397–5399.
235. Singh C. B. 3-Aryl-1-benzoylthioureas with  $\alpha$ -bromoketones in water form 2-N-benzoyl-3-arylthiazol-2(3H)-imines, not 3-aryl-1-benzoylimidazoline-2-thiones / C. B. Singh, S. Murru, V. Kavala, B. K. Patel // *J. Chem. Res.* – 2007. – Vol. 3. – P. 136–137.
236. De Kimpe N. A Novel Synthesis of 2-Imino-4-thiazolines via O $\pm$ -Bromoketimines / N. De Kimpe, M. Boelens, J.-P. Declereq // *Tetrahedron*. – 1993. – Vol. 49. – P. 3411–3424.
237. D’hooghe M. A Novel Entry toward 2-Imino-1,3-thiazolidines and 2-Imino-1,3-thiazolines by Ring Transformation of 2-(Thiocyanomethyl)aziridines / M. D’hooghe, A. Waterinckx, N. De Kimpe // *J. Org. Chem.* – 2005. – Vol. 70. – P. 227–232.
238. Kasmi S. Microwave-assisted solvent-free synthesis of iminothiazolines / S. Kasmi, J. Hamelin, H. Benhaoua // *Tetrahedron Lett.* – 1998. – Vol. 39. – P. 8093–8096.
239. Novel p53 Inactivators with Neuroprotective Action: Syntheses and Pharmacological Evaluation of 2-Imino-2,3,4,5,6,7-hexahydrobenzothiazole and 2-Imino-2,3,4,5,6,7-hexahydrobenzoxazole Derivatives / X. X. Zhu, Q. S. Yu, R. G. Culter [et. al.] // *J. Med. Chem.* – 2002. – Vol. 45. – P. 5090–5097.

240. Ivanov Y. Y. Derivatives of 2-amino-2-thiazoline - novel chemotype with muscarinomimetic activity / Y. Y. Ivanov, S. E. Tkachenko, A. N. Proshin, S. O. Bachurin // *Biomed. Khim.* – 2003. – Vol. 49. – P. 92–96.
241. In vitro and in vivo Candidal Activities of 2-(p-n-Hexylphenylamino)-1,3-Thiazoline / R. J. Baumann, G. D. Mayer, L. D. Fite, L. M. Gill [et. al.] // *Chemotherapy.* – 1991. – Vol. 37. – P. 157–165.
242. Synthesis of acridinyl-thiazolino derivatives and their evaluation for anti-inflammatory, analgesic and kinase inhibition activities / S. M. Sondhi, N. Singh, A. M. Lahoti [et. al.] // *Bioorg. Med. Chem.* – 2005. – Vol. 13. – P. 4291–4299.
243. Dimeric sesquiterpene thioalkaloids with potent immunosuppressive activity from the rhizome of *Nuphar pumilum*: structural requirements of *Nuphar* alkaloids for immunosuppressive activity / A. Manaka, M. Sato, M. Aoki [et. al.] // *Bioorg. Med. Chem.* – 2001. – Vol. 11. – P. 1031–1037.
244. Terpene compounds as drugs. 11. Anabolic 19-nortestosterone terpenoates / L. M. Webel, M. B. Degnam, G. F. Harger [et. al.]. // *J. Med. Chem.* – 1972. – Vol. 15. – P. 995–998.
245. Пат. 1996022283 A1 США. Insecticidal and acaricidal oxazolines and thiazolines / J. K. Long, T. M. Stevenson ; Du Pont. – № 015234 ; заявл. 28.11.1995 ; опубли. 25.07.1996.
246. Пат. 1087197 A1 США. 2-Imino-thiazoline derivatives / J. H. Davies, J. Wood, M. Pearson ; Shell Canada Limited. – № 273422 ; заявл. 8.03.1977 ; опубли. 7.10.1980.
247. Bae S., Hahn H. G., Nam K. D., Mah H. Solid-Phase Synthesis of Fungitoxic 2-Imino-1,3-thiazolines // *J. Comb. Chem.* – 2005. – Vol. 7. – P. 7–9.
248. A New 2-Imino-1,3-thiazoline Derivative, KHG22394, Inhibits Melanin Synthesis in Mouse B16 Melanoma Cells / D.-S. Kim, Y.-M. Joeng, I.-K. Park [et. al.] // *Biol. Pharm. Bull.* – 2007. – Vol. 30. – P. 180–183.

249. Modeling, synthesis and biological activity of novel antifungal agents / T. Tsukuda, Y. Shiratori, M. Watanabe [et. al.]. // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 1998. – Vol. 8. – P. 1819–1824.
250. Witkoaski J. T. Design, synthesis, and broad spectrum antiviral activity of 1- $\beta$ -D-ribofuranosyl-1,2,4-triazole-3-carboxamide and related nucleosides / J. T. Witkoaski, R. K. Robins, R. W. Sidwell, L. N. Simon // J. Med. Chem. – 1972. – Vol. 15. – P. 1150–1154.
251. Пат. 4983590 США. Fungicidal triazole bis (triphenylboranes), derivatives thereof and use thereof / T. H. Tang, J. L. Strutzel ; Chevron Research and Technology Company. – № 494017 ; заявл. 12.03.1990 ; опубл. 8.01.1991.
252. Пат. 4054664 A США. Triazole insecticides / T. I. Watkins, D. M. Weighton ; The Boots Company Limited. – № 594372 ; заявл. 8.07.1975 ; опубл. 18.10.1977.
253. Пат. 4223036 США. 1-(1,3-Dioxolan-2-ylmethyl)-1*H*-1,2,4-triazoles / J. Heeres, L. J. J. Backx, J. H. Mostmans ; Janssen Pharmaceutica N. V. – № 764263 ; заявл. 08.01.1979 ; опубл. 16.09.1980.
254. Synthesis and single-crystal X-ray diffraction studies of 1- $\beta$ -D-ribofuranosyl-1,2,4-triazole-3-sulfonamide and certain related nucleosides / N. B. Hanna, S. D. Dimitrijevič, S. B. Larson [et. al.] // J. Heterocycl. Chem. – 1988. – Vol. 25. – P. 1857–1868.
255. Jenkins T. C. 3-Nitro-1,2,4-triazoles as hypoxia-selective agents / T. C. Jenkins, I. J. Stratford, M. A. Stephens // Anticancer Drug Des. – 1989. – Vol. 4. – P. 145–160.
256. Husain M.I., Amir M. Synthesis of some new substituted thiosemicarbazides and triazoles as possible anticonvulsants / M.I. Husain, M. Amir // J. Indian Chem. Soc. – 1986. – Vol. 63. – P. 317-319.
257. Chiu S.-H. L. Species differences in N-glucuronidation / S.-H. L. Chiu, S.-E. W Huskey // Drug Metabol. Dispos. – 1998. – Vol. 26. – P. 838-847.
258. Пат. 5272130 A США. Fungicidal and plant growth regulating triazole alkynyl ethers / R. A. Noon, P. J. Crowley, D.M. Worthington ; Imperial

Chemical Industries Plc. – № 499399 ; заявл. 10.05.1989 ; опубл. 21.12.1993.

259. L. V. Myznikov Drugs in the tetrazole series / L. V. Myznikov, A. Hrabalek, G. I. Koldobskii // Chem. Het. Compounds. – 2007. – Vol. 43. – P. 1–9.
260. Microbial Transformation of the Tetrazolinone Herbicide F5231 / M. J. Schocken, R. W. Creekmore, G. Theodoridis [et. al.] // Appl. Environ. Microbiol. – 1989. – Vol. 55, № 5. – P. 1220–1222.
261. Butter R. N. Comprehensive heterocyclic chemistry / R. N. Butter, A. R. Katritzky, C. W. Rees. – New York: Pergamon Press, 1984. – 791 p.
262. An Effort To Understand the Molecular Basis of Hypertension through the Study of Conformational Analysis of Losartan and Sarmesin Using a Combination of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy and Theoretical Calculations / T. Mavromoustakos , A. Kolocouris, M. Zervou [et. al.] // J. Med. Chem. – 1999. – Vol. 42. – P. 1714–1722.
263. Mekni N. Synthesis of new 1-substituted 4-perfluoroalkyl tetrazol-5-ones / N. Mekni, A. Bakloiti // J. Fluorine Chem. – 2008. – Vol. 129. – P. 1073–1075.
264. Antibiotic sensitization using biphenyl tetrazoles as potent inhibitors of *Bacteroides fragilis* metallo- $\beta$ -lactamase / J. H. Toney, P. M. D. Fitzgerald, N. Grover-Sharma [et. al.] // Chem. Biol. – 1998. – Vol. 5, № 4. – P. 185–196.
265. Highly Selective and Orally Active Inhibitors of Type IV Collagenase (MMP-9 and MMP-2): N-Sulfonylamino Acid Derivatives / Y. Tamura, F. Watanabe, T. Nakatani [et. al.] // J. Med. Chem. – 1998. – Vol. 41. – P. 640–649.
266. Action of fentrazamide on protein metabolism and cell division in plants / S. J. Lim, Y. Sunohara, H. Matsumoto [et. al.] // J. Pestic. Sci. – 2007, – Vol. 32, – P. 249–254.
267. Delmulle L. Anthraquinones in plants: source, safety and applications in gastrointestinal health. / L. Delmulle, K. Demeyer. – N. : Nottingham University Press, 2010. – 157 p.



268. Sharma S. Isothiocyanates in Heterocyclic Synthesis / S. Sharma // Sulfur Rep. – 1989. – Vol. 8. – P. 327–469.
269. Mukerjee A. K. Isothiocyanates in the chemistry of heterocycles / A. K. Mukerjee, R. Ashare // Chem. Rev. – 1991. – Vol. 91. – P. 1–24.
270. Haloalkyl Isothiocyanates, Useful and Versatile Reagents in Heterocyclic Chemistry / M. Avalos, R. Babiano, P. Cintas [et. al.] // Heterocycles. – 1992. – Vol. 33. – P. 973–1010.
271. G. Giesselmann. Methyl Isothiocyanate. From a Natural Product to a Chemical for Technical Syntheses / G. Giesselmann, K. Huthmacher, H. Klenk, F. Romanowski // Chem. Ztg. – 1990. – Vol. 114. – P. 215–224.
272. Preclinical Evaluation of 4-Methylthiobutyl Isothiocyanate on Liver Cancer and Cancer Stem Cells with Different p53 Status / E. Lamy, A. Hertrampf, C. Herz [et all] // Plos One. – 2013. – Vol.8. – P. 1–12.
273. Пат. 3906012 A CIIA. Production of 1-aminoanthraquinone-2-carboxamides / A. Schuhmacher, G. Schwantje ; Basf Ag. – № 499399 ; заявл. 5.11.1973 ; опубл. 16.09.1975.
274. Пат. 2479943 A CIIA. Alpha thionylaminoanthraquinone and process for making same / H. Z Lecher, R. D. Eberhart ; American. Cyanamid Company. – № 725136 ; заявл. 5.02.1947 ; опубл. 23.08.1949.
275. Mosby W. L. The preparation of nitroanthraquinones by the peracetic acid oxidation of aminoanthraquinones / W. L. Mosby, W. L. Berry // Tetrahedron. – 1959. – Vol. 5. – P. 93–95.
276. Kucherov F. A. Synthesis of linear and angular anthraquinonoisothiazol-3-ones, their S-oxides, and S,S-dioxides / F. A. Kucherov, S. G. Zlotin // Russ. Chem. Bull. – 2001. – Vol. 50, № 9. – P. 1657–1662.
277. Assy M. G. Reaction of acyl isothiocyanates with nucleophiles: a convenient synthesis and thiazole derivatives of 1,3-oxazine9 pyrimidinethione / M. G. Assy // Phosphorus. Sulfur and Silicon. – 1996. – Vol. 108. – P. 15–20.

278. Mueller G. Medicinal chemistry of target family-directed masterkeys / G. Mueller // Drug Discovery Today. – 2003. – Vol. 8. – P. 681–691.
279. Filimonov D. A. Probabilistic Approaches in Activity Prediction / D. A. Filimonov, V. V. Poroikov // Chemoinformatics Approaches to Virtual Screening / edited by A. Varnek, A. Tropsha. – Cambridge (UK) : RSC Publishing, 2008. – P 182–216.
280. Flower D. R. Drug Design: Cutting Edge Approaches / D. R. Flower – Cambridge (UK) : RSC Publishing, 2002. – 202 p.
281. Jhoti H. Structure-based Drug Discovery / Jhoti H., Leach A. R. – Dordrecht : Springer, 2007. – 250 p.
282. Lagunin A. PASS: prediction of activity spectra for biologically active substances / A. Lagunin, A. Stepanchikova, D. Filimonov, and V. Poroikov // Bioinformatics. – 2000. – Vol. 16, № 8. – P. 747–748.
283. Filimonov D. A. QNA-based ‘Star Track’ QSAR approach / D. A. Filimonova, A. V. Zakharova, A. A. Lagunin, V. V. Poroikov // SAR and QSAR in Environmental Research. – 2009. – Vol. 20. – P. 679–709.
284. Fairley P. Free Chemical Structure Drawing / P. Fairley // LC-GC Europe. – 2009. – Vol. 22, № 1. – P. 49.
285. Extra Precision Glide: Docking and Scoring Incorporating a Model of Hydrophobic Enclosure for Protein-Ligand Complexes / R. A. Friesner, R. B. Murphy, M. P. Repasky [et. al.] // J. Med. Chem. – 2006. – Vol. 49. – P. 6177–6196.
286. The Protein Data Bank [Электронный ресурс] / H. M. Berman, J. Westbrook, Z. Feng [et. al.] // Nucleic Acids Research. – 2000. – Vol. 28. –P. 235–242. – Режим доступа до ресурсу: [www.rcsb.org](http://www.rcsb.org) (дата звернення: 25.02.2015).
287. Лабинская А. С. Микробиология с техникой микробиологических исследований / А. С. Лабинская. – М. : Издательство «Медицина», 1972. – 91–93 с.

288. Технологія конструкційних матеріалів / [Сологуб М. А., Рожнецький І. О., Некоз О. І. та ін.]; за ред. М. А. Сологуба. – [2-ге вид., перероб. і доп.] – К. : Вища школа, 2002. – 374 с.
289. A randomized trial of amorolfine 5% solution nail lacquer combined with oral terbinafine compared with terbinafine alone in the treatment of dermatophytic toenail onychomycoses affecting the matrix region / R. Baran, M. Feuihade, A. Datry [et. al.] // *Br. J. Dermatol.* – 2000. – Vol. 142. – P. 1177–1183.
290. Hydrosoluble medicated nail lacquers: in vitro drug permeation and corresponding antimycotic activity / D. Monti, L. Saccamani, P. Chetoni [et. al.] // *Br. J. Dermatol.* – 2010. – Vol. 162. – P. 311–317.
291. Gupta A. K. Update in antifungal therapy of dermatophytosis / A. K. Gupta, E. A. Cooper // *Mycopathol.* – 2008. – Vol. 166. – P. 353–367.
292. Anti-fungal nail polish [Електронний ресурс] : (store) / The Center for Ankle & Foot Care. – Електрон. дані. – 2015. – Режим доступу : <http://centeranklefootcare.com/id111.html> (дата звернення: 14.01.2015). – Назва з екрану.
293. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы в биологических системах / Ю.А. Владимиров // *Сорос. обр. журн.* – 2000. – № 2. – С. 13–19.
294. Тимирбулатов Р. Р. Методы повышения интенсивности свободно-радикального окисления липидосодержащих компонентов крови и его диагностическое значение / Р. Р. Тимирбулатов, Е. И. Селезнев // *Лаб. Деко.* – 1981. – № 4. – С. 209–211.
295. Лушак В.І. Показники оксидативного стресу. 1. Тіобарбітурат-активні продукти і карбонільні групи білків / В. І. Лушак, Т. В. Багнюкова, О. В. Лушак // *Укр. біохім. журн.* – 2004. – 76, № 3. – С. 136–141.
296. Lowry O. H. Protein measurement with the Folin phenol reagent / O. H. Lowry, N.G. Rosebrough, A.L. Farr, R.C. Randall // *J. Biol. Chem.* – 1951. – Vol. 193, № 1. – P. 265–275.

297. Kupchan S.M. Tumor inhibitors aloe emodin-antileukemic principle isolated from *Rhamnus frangula* / S.M, Kupchan, A. Karim // *Lloydia*. – 1976. – Vol. 39. – P. 223–224.
298. Yeh S. F. Effects of anthraquinones of *Polygonum cuspidatum* on HL-60 cells / S. F. Yeh, T.-C.Chou, T.-S. Liu // *Planta Med.* – 1988. – Vol. 54, № 5. – P. 413–414.
299. Emodin, a Protein Tyrosine Kinase Inhibitor From *Polygonum Cuspidatum* / H. Jayasuriya, N. M. Koonchanok, R. L. Geahlen [et. al.] // *Journal of Natural Products*. – 1992. – Vol. 55, № 5. – P. 696–698.
300. Zámečníkova A. Novel approaches to the development of tyrosine kinase inhibitors and their role in the fight against cancer / A. Zámečníkova // *Expert Opin. Drug Discov.* – 2013. – Vol. 9, № 1. – P. 1–16.
301. QSAR Modelling of Rat Acute Toxicity on the Basis of PASS Prediction / A. Lagunin, A. Zakharov, D. Filimonov, V. Poroikov // *Mol. Inf.* – 2011. – № 30. – P. 241–250.
302. Каркищенко Н. Н. Классические и альтернативные модели в лекарственной токсикологии / Н. Н. Каркищенко // *Биомедицина*. – 2006. – Т. 1, № 4. – С. 5–23.
303. Bolton E. PubChem: Integrated Platform of Small Molecules and Biological Activities / E. Bolton, Y. Wang, P. A. Thiessen, S. H. Bryant // *Annual Reports in Computational Chemistry* / edited by R. A. Wheeler, D. C. Spellmeyer. – Oxford : Elsevier B.V., 2008. – Vol. 4. – P. 217–241.
304. Cuatrecasas P. Affinity chromatography and purification of the insulin receptor of liver cell membranes / P. Cuatrecasas // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. – 1972. – Vol. 69, № 5. – P. 1277–1281.
305. Effect of hypothermia on insulin-receptor interaction in different rat tissues / T. Torlinska, M. Perz, E. Madry [et al.] // *Physiol. Res.* – 2002. – Vol. 51, № 3. – P. 261–266.

## **ДОДАТКИ**

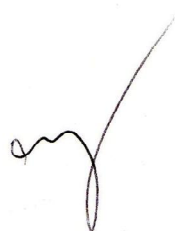
**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**  
Проректор з наукової роботи  
Запорізького державного  
медичного університету  
проф. Гуманський В.О.  
“ 10 ” 2014 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Синтез та біологічна активність амінокислотних похідних 2-хлоро-N-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)ацетаміду.
2. **Установа, її адреса, виконавець:** Національний університет «Львівська політехніка», 79013, Львів-13, вул. С. Бандери, 12  
В.І. Зварич, М.В. Стасевич, В.П. Новіков
3. **Джерела інформації:**
  - 1) Компьютерный скрининг, синтез и антимикробная активность новых аминокислотных производных 2-хлоро-N-(9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-1-ил)ацетамида / В.И. Зварич, М.В. Стасевич, О.В. Станько, Е.З. Комаровская-Порохнявец, В.В. Поройков, А.В. Рудик, А.А. Лагунин, М.В. Вовк, В.П. Новиков // Химико-фармацевтический журнал. – 2014. – Т.48. – №9. – С. 72-77.
  - 2) Зварич В. И. Аминокислотные производные 2-хлор-N-(9,10-диокси-9,10-дигидроантрацен-1-ил)ацетамида / В.И. Зварич, М.В. Стасевич, О.В. Станько, Р.Я. Мусянович, В.П. Новиков // ЖОрХ. – 2014. – Т. 50. – № 2. – С. 311-312.
4. **Впроваджено:** у науково-дослідний процес кафедри органічної та біоорганічної хімії Запорізького державного медичного університету.
5. **Термін впровадження:** з 1 жовтня 2014 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





**ЗАТВЕРДЖУЮ**

Проректор з наукової роботи  
Національного університету  
«Львівська політехніка»

Н.І. Чухрай  
2015р.

**Акт**

**про використання результатів дисертаційної роботи Зварича Віктора Ігоровича  
«Синтез, хімічні та біологічні властивості нових функціоналізованих похідних 1(2)-  
аміно-9,10-антрацендіонів», представленої на здобуття наукового ступеня кандидата  
хімічних наук при виконанні науково-дослідної роботи кафедри технології  
біологічно активних сполук, фармації та біотехнології  
Національного університету «Львівська політехніка»**

Комісія у складі голови – начальника НДЧ, к.т.н., доц. Жук Л.В. та членів: завідувача кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології, д.х.н., професора Новікова В.П., завідувача відділу науково-організаційного супроводу наукових досліджень к.т.н. Лазько Г.В. та заступника начальника планово-фінансового відділу Чулой Т.М., цим актом підтверджують, що результати дисертаційної роботи аспіранта кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Зварича Віктора Ігоровича за темою «Синтез, хімічні та біологічні властивості нових функціоналізованих похідних 1(2)-аміно-9,10-антрацендіонів» використанні при виконанні договору Ф53/97-2013 (Державний фонд фундаментальних досліджень) «Комп'ютерний дизайн у синтезі нових біологічно активних сполук» (№ держреєстрації 0113U005172) кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка» Зокрема, Зваричем В.І. була створена база даних похідних 9,10-антрахінонів з відомими видами їх біологічної активності для створення навчальної вибірки програми PASS Online та побудови кількісних залежностей взаємозв'язку між структурою та активністю.

Голова комісії  
Начальник НДЧ  
к.т.н., доц.

Жук Л.В.

Зав. відділу науково-організаційного  
супроводу наукових досліджень,  
к.т.н.

Лазько Г.В.

Зав. кафедри технології біологічно  
активних сполук, фармації та біотехнології  
д.х.н., професор

Новіков В.П.

Заст. начальника  
планово-фінансового відділу

Чулой Т.М.



**ЗАТВЕРДЖУЮ»**

Проректор з наукової роботи  
ДВНЗ «Український державний  
хіміко-технологічний університет»  
проф. Харченко О.В.  
06 2015р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

- 1. Назва пропозиції для впровадження:** Метод *N*-ацилювання аміно-9,10-антрацендіонів системою сильна карбонова кислота-тіоціанат амонію.
- 2. Установа, її адреса, виконавці:** Національний університет «Львівська політехніка», 79013, Львів-13, вул. С. Бандери,12, Зварич Віктор Ігорович, Стасевич Марина Володимирівна, Новіков Володимир Павлович
- 3. Джерела інформації:**
  - 3.1. V.I. Zvarych, M.V. Stasevych, V.V. Lunin, V.P. Novikov, M. V. Vovk / *N*-Acylation of amino-9,10-anthraquinones by system of strong carboxylic acid – ammonium thiocyanate // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2015. – Т. 13, вип. 2 (50). – С.35-40.
  - 3.2. V. Zvarych, M. Stasevych, M. Vovk, V. Novikov / Synthesis of new thioureas of 9,10-anthracenedione and their derivatives // Сучасні напрямки в хімії, біології, фармації та біотехнології : монографія / під ред. В. П. Новікова. – Львів: Видавництво Львівської політехніки, 2015. – С. 227–234.
  - 3.3. V. Zvarych, M. Stasevych, V. Lunin, M. Vovk, V. Novikov / New method of *N*-acylation of amino-9,10-anthraquinones // The 3<sup>rd</sup> International Scientific Conference of Young Researchers, June 23-26, 2015: abstracts – Yerevan (Armenia), 2015. – P. 115.
- 4. Впроваджено:** у наукову роботу кафедри технології органічних речовин та фармацевтичних препаратів ДВНЗ «Український державний хіміко-технологічний університет».
- 5. Термін впровадження:** червень 2015 р.
- 6. Ефективність впровадження:**

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, що впроваджує
Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям наведеним в джерелах інформації. Результати досліджень використовуються у науково-дослідній роботі кафедри.		

Відповідальний за впровадження:  
к.х.н., доцент кафедри технології  
органічних речовин та фармацевтичних  
препаратів  
Кисельов В.В.





ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор

з наукової роботи

Національного фармацевтичного  
університету

проф. Загайко А.Л.

09 2015 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Назва пропозиції для впровадження:** Синтез та біологічна активність амінокислотних похідних 2-хлоро-N-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)ацетаміду.
- 2. Установа, її адреса, виконавець:** Національний університет «Львівська політехніка», 79013, Львів-13, вул. С. Бандери, 12; Зварич Віктор Ігорович, Стасевич Марина Володимирівна, Новіков Володимир Павлович
- 3. Джерела інформації:**
  - 3.1. В.И. Зварич, М.В. Стасевич, О.В. Станько, Е.З. Комаровская-Порохнявец, В.В. Поройков, А.В. Рудик, А.А. Лагунин, М.В. Вовк, В.П. Новиков / Компьютерный скрининг, синтез и антимикробная активность новых аминокислотных производных 2-хлоро-N-(9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-1-ил)ацетамиды // Химико-фармацевтический журнал. – 2014. – Т.48. – №9. – С. 72-77.
  - 3.2. Zvarych V.I., Stasevych M.V., Dudchak O.O., Komarovska-Porokhnyavets O.Z., Poroikov V.V., Glorizova T.A., Pogodin P.V., Vovk M.V., Novikov V.P. / Design, biological activity prediction, synthesis and antimicrobial activity of new amino acid derivatives of 2-chloro-N-(9,10-dioxo-9,10-dihydroanthracene-1-yl)acetamide // 20<sup>th</sup> EuroQSAR “Understanding Chemical-Biological Interactions”, 31<sup>st</sup> August-4<sup>th</sup> September, 2014: abstracts – St. Petersburg (Russia), 2014. – P.159.
  - 3.3. V. Zvarych, O. Stanko, O. Komarovska-Porokhnyavets, M. Stasevych, V. Novikov / Synthesis and biological activity of new amino acid derivatives of 9,10-anthraquinone // 4th International Conference of Young Scientists (ICYS'-14) «Chemistry Today - 2014», 18-22 August, 2014: abstracts – Yerevan (Armenia), 2014. – P.193-195.
  - 3.4. V. Zvarych, M. Stasevych, T. Halenova, O. Savchuk, K. Mickevičienė, K. Kantminienė, V. Mickevičius, M. Vovk, V. Novikov / Synthesis and study of the influence of new derivatives of 1-amino-9,10-anthraquinone on the activity of tyrosine kinases // 5th EuCheMS Chemistry Congress, 31 August-4 September 2014: abstracts – Istanbul (Turkey), 2014. – P.1237.
- 4. Впроваджено:** до використання у науковій роботі та лекційному курсі «Промислова технологія синтетичних субстанцій» кафедри промислової фармації Національного фармацевтичного університету.
- 5. Термін впровадження:** вересень 2015 року
- 6. Ефективність впровадження:** відповідає критеріям, наведеним у джерелах інформації. Серед сполук виявлено перспективні речовини, які запропоновані для подальших біологічних досліджень. Фрагменти роботи випробувані у науковій роботі кафедри, а одержані результати можуть бути використані у методології подальшого цілеспрямованого пошуку біологічно активних сполук.
- 7. Зауваження:** Немає.

#### Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри промислової фармації  
Національного фармацевтичного університету  
д.фарм.н., проф.

Гладук Є.В.

Затверджую

Проректор з наукової роботи

Львівського національного

медичного університету

імені Данила Галицького

д.мед.н., професор В.В. Чоп'як

2015 р.



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Розробка препаративних методів синтезу азолів на основі N-бензоїл-N'-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантраценіл)тіосечовин  
(назва пропозиції для впровадження)
- Національний університет «Львівська політехніка», 79013, Львів-13, вул. С. Бандери, 12  
Автори: В.І. Зварич, Стасевич М.В., В.П. Новіков  
(установа-розробник, адреса П.І.Б. авторів)
3. Джерело інформації: Стасевич М.В. Синтез N-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-ил)-2-(N-бензоилимино)тиазолов / М.В. Стасевич, В.І. Зварич, О.В. Станько, М.В. Вовк, В.П. Новіков // ХГС. – 2013. – №12. – С. 1976-1978; Computer prediction and synthesis of new azoles based on N-benzoyl-N'-(9,10-dioxo-9,10-dihydroanthracen-1-yl)thioureas / V. Zvarych, M. Stasevych, O. Stanko, V. Novikov, M. Vovk, V. Poroikov, O. Solovyov // Chemine Technologija. – 2013. – Vol.61.– № 2. – P. 5-13.  
(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. Термін впровадження: вересень 2015 р.
6. Ефективність впровадження: використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним в джерелах інформації. Результати дослідження використовуються в науково-дослідній роботі кафедри.
7. Зауваження, пропозиції: продовжувати роботу по розробці препаративних методів синтезу в даному ряду сполук

#### Відповідальний за впровадження:

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

Р.Б. Лесик





«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
Проректор  
з науково-педагогічної роботи  
Національного університету  
«Львівська політехніка»  
Давидчак О.  
2015

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Розробка препаративних методів синтезу азолів на основі *N*-бензоїл-*N'*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантраценіл)тіосечовин  
(назва пропозиції для впровадження)
- Національний університет «Львівська політехніка», 79013, Львів-13, вул. С. Бандери,12  
**Автори:** В.І. Зварич, Стасевич М.В., В.П. Новіков  
(установа-розробник, адреса П.І.Б. авторів)
- Джерело інформації:** Synthesis of 2-(N-benzoylimino)-N-(9,10-dioxo-9,10-dihydroanthracen-1-yl)thiazoles / M. V. Stasevych, V. I. Zvarych, O. V. Stan'ko, M. V. Vovk, V. P. Novikov // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2014. – Vol. 49 (12). – P. 1831-1833; Computer prediction and synthesis of new azoles based on N-benzoyl-N'-(9,10-dioxo-9,10-dihydroanthracen-1-yl)-thioureas / V. Zvarych, M. Stasevych, O. Stanko, V. Novikov, M. Vovk, V. Poroikov, O. Solovyov // Chemine Technologija. -2013. - Vol.61, № 2. – P. 5-13; New S,N-containing heterocycles based on benzoylthioureas of 9,10-anthraquinones / Zvarych V., Stanko O., Vovk M., Stasevych M., Novikov V., Mickeviciene K. Kantminiene K., Mickevicius V. // 20th International Conference on Organic Synthesis, 29 June - 4 July 2014, Budapest, Hungary, P-65  
(назва, рік видання, вихідні данні тощо)
- 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».
- Термін впровадження:** з 01 жовтня 2015 р.

**6. Ефективність впровадження** відповідно до критеріїв, що викладені в п.3

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, що впроваджує
Розроблені однореакторні підходи до синтезу нових <i>N</i> -(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)-2-( <i>N</i> -бензоїліміно)тіазолів, [(5-феніл-4 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-іл)-аміно]-антрацен-9,10-діонів та [(1-бензоїл-1 <i>H</i> -тетразол-5-іл)аміно]антрацен-9,10-діонів на основі <i>N</i> -бензоїл- <i>N'</i> -тіосечовин 9,10-антрацендіону.		

- Зауваження, пропозиції:** продовжувати роботу по розробці препаративних методів синтезу в даному ряді сполук

Відповідальні за впровадження:

В.о. директора  
Інституту хімії та хімічних технологій,  
д.х.н., проф.

Завідувач кафедри технології  
біологічно активних сполук,  
фармації та біотехнології  
д.х.н., проф.

В.Й. Скорохода

В.П. Новіков