

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ "ЛЬВІВСЬКА ПОЛІТЕХНІКА"



**ЗВАРИЧ ВІКТОР ІГОРОВИЧ**

УДК 547.673.5+547.496.3+547-304.9+547-32-304.2+547.673.33

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

02.00.03 – органічна хімія

**АВТОРЕФЕРАТ**  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата хімічних наук

Львів – 2016

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка» Міністерства освіти і науки України.

**Науковий керівник:** доктор хімічних наук, професор  
**Новіков Володимир Павлович,**  
Національний університет “Львівська політехніка”,  
завідувач кафедри технології біологічно активних  
сполук, фармації та біотехнології

**Офіційні опоненти:** доктор хімічних наук, професор  
**Братенко Михайло Калінінович,**  
Вищий державний навчальний заклад України  
«Буковинський державний медичний університет»,  
завідувач кафедри медичної та фармацевтичної хімії

доктор фармацевтичних наук, професор  
**Лесик Роман Богданович,**  
Львівський національний медичний університет  
імені Данила Галицького,  
в. о. завідувача кафедри фармацевтичної,  
органічної і біоорганічної хімії

Захист відбудеться « 4 » березня 2016 р. о 14<sup>00</sup> годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 35.052.01 у Національному університеті “Львівська політехніка” (79013, Львів, пл. Св. Юра 3/4, корпус 8, аудиторія 240).

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Національного університету “Львівська політехніка” (79013, Львів, вул. Професорська, 1).

Автореферат розісланий « 2 » лютого 2016 р.

*Вчений секретар спеціалізованої  
вченої ради Д 35.052.01*



*Будішевська О.Г.*

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність роботи.** 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 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, тiazоліденіміни, триазоли, тетразоли з 9,10-антрацендіоновим фрагментом та гетероциклічні похідні 2-карбоніл-ізотіоціанат-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 діаміно-9,10-антрацендіонів, 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-дигідроантрацен-1(2)-іл)тіосечовин та 2-карбонілізотіоціанат-9,10-антрацендіону.

*Предмет дослідження* – *N*-ацильовані аміно-9,10-антрацендіони, *N*-бензоїл-*N'*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1(2)-іл)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 одержаних 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-дигідроантрацен-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 гідраргірису (II) хлориду та молекулярного йоду в ролі десульфуюючих 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 Діброта 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 Кньюенагеля.

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)тіосечовин із отриманим *in situ*  $\alpha$ -бromoацетоном, гідразин-гідратом та азидом натрію синтезовані нові потенційно біоактивні *N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-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 тіоксоїмідазолінова 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.

**Практичне 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 1(2)-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 Запорізького державного медичного університету, Національного університету “Львівська політехніка”, Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, 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.** 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 за 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. Тарасовою О.О. (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 МАСС-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-Грошовице, 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.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертаційна робота складається із вступу, п'яти розділів, висновків, списку використаних джерел та додатків. Робота викладена на 162 сторінках (без списку літератури), містить 22 таблиці та 24 рисунка. Список використаних літературних джерел нараховує 305 найменувань.

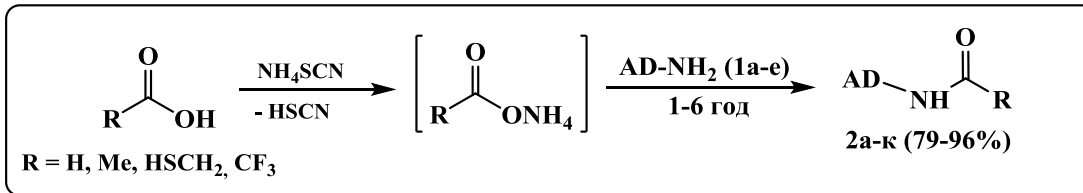
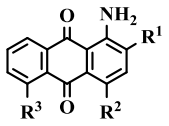
## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Аналіз літературних даних показує, що найбільшу увагу дослідників привертають дослідження в одержанні нових алкільних та неконденсованих гетероциклічних амінопохідних 9,10-антрацендіону з точки зору пошуку нових біологічно активних сполук. Проте, ще залишаються певні прогалини у синтезі таких сполук на основі 1(2)-аміно-9,10-антрацендіонів, як тіосечовинні, азольні та амінокислотні похідні.

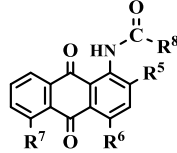
### Дослідження синтезу нових тіосечовинних та гуанідинових похідних 9,10-антрацендіону

Оскільки тіосечовини є зручними скафолдами для синтезу широкого ряду сполук, одним з перспективних напрямків досліджень було одержання нових тіосечовинних похідних 9,10-антрацендіону.

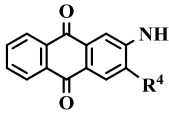
Спроби одержання похідних 9,10-антрацендіонів (AD), котрі б містили монозаміщений тіосечовинний фрагмент, при використанні системи органічна кислота – тиоціанат амонію привели до неочікуваного результату, а саме альтернативної реакції ацилювання 1(2)-аміно-9,10-антрацендіонів (AD-NH<sub>2</sub>) **1a-e** продуктом взаємодії тиоціанату амонію із сильними органічними кислотами – карбоксилатом амонію.

AD-NH<sub>2</sub>:

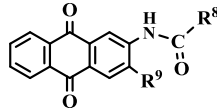
$\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}$  (**1a**);  
 $\text{R}^1 = \text{COOH}, \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}$  (**1б**);  
 $\text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{NH}_2$  (**1в**);  
 $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}, \text{R}^3 = \text{NH}_2$  (**1г**)



$\text{R}^5 = \text{R}^6 = \text{R}^7 = \text{R}^8 = \text{H}$  (**2а**, 91%);  
 $\text{R}^5 = \text{R}^6 = \text{R}^7 = \text{H}, \text{R}^8 = \text{CF}_3$  (**2б**, 95%);  
 $\text{R}^5 = \text{COOH}, \text{R}^6 = \text{R}^7 = \text{H}, \text{R}^8 = \text{CF}_3$  (**2в**, 92%);  
 $\text{R}^5 = \text{R}^7 = \text{R}^8 = \text{H}, \text{R}^6 = \text{NHCHO}$  (**2г**, 84%);  
 $\text{R}^5 = \text{R}^7 = \text{H}, \text{R}^6 = \text{NHCOCF}_3, \text{R}^8 = \text{CF}_3$  (**2д**, 81%);  
 $\text{R}^5 = \text{R}^6 = \text{R}^8 = \text{H}, \text{R}^7 = \text{NHCHO}$  (**2е**, 85%);  
 $\text{R}^5 = \text{R}^6 = \text{H}, \text{R}^7 = \text{NHCOCF}_3, \text{R}^8 = \text{CF}_3$  (**2е**, 79%);



$\text{R}^4 = \text{H}$  (**1д**);  
 $\text{R}^4 = \text{Cl}$  (**1е**)

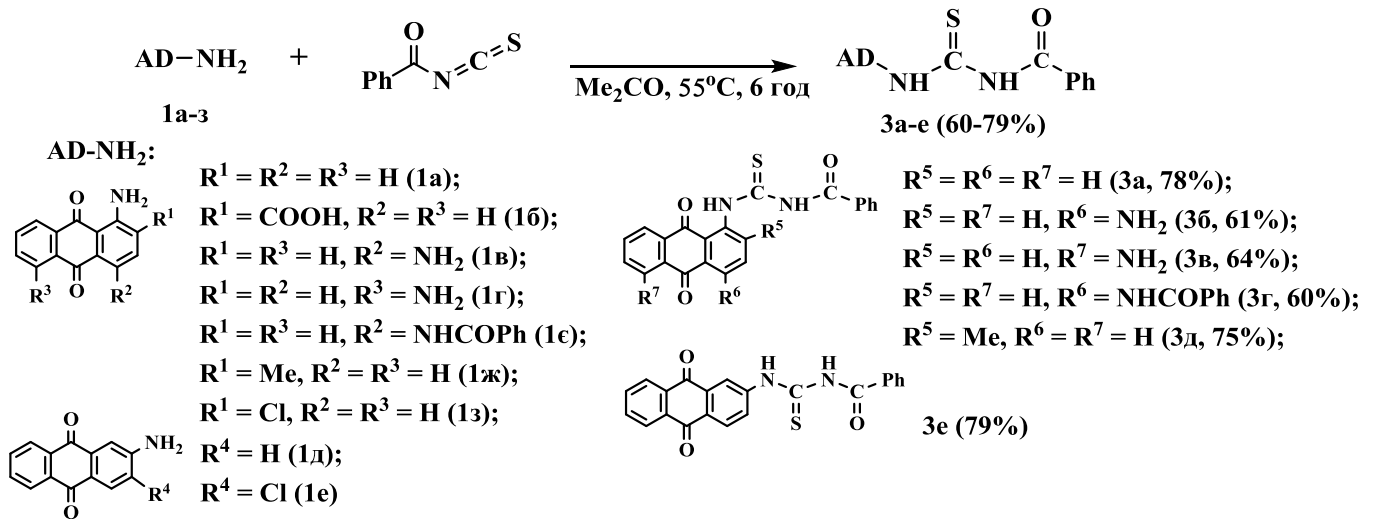


$\text{R}^8 = \text{Me}, \text{R}^9 = \text{H}$  (**2ж**, 88%);  
 $\text{R}^8 = \text{CH}_2\text{SH}, \text{R}^9 = \text{H}$  (**2з**, 89%);  
 $\text{R}^8 = \text{R}^9 = \text{H}$  (**2и**, 93%);  
 $\text{R}^8 = \text{CF}_3, \text{R}^9 = \text{H}$  (**2і**, 96%);  
 $\text{R}^8 = \text{CF}_3, \text{R}^9 = \text{Cl}$  (**2к**, 90%)

При взаємодії низки 1(2)-аміно-9,10-антрацендіонів (AD-NH<sub>2</sub>) **1a-e** із формиатною, ацетатною, меркаптоацетатною та трифлуороацетатною кислотами в присутності двохкратного надлишку тиоціанату амонію було з'ясовано вплив структури аміносубстрату та карбонової кислоти на перебіг реакції ацилювання і утворення *N*-ациламіно-9,10-антрацендіонів **2a-к**. Встановлено, що 1-аміно-9,10-антрацендіон **1a** та його заміщені аналоги **1в,г** схильні до ацилювання лише формиатною та трифлуороацетатною кислотами в присутності тиоціанату амонію. При цьому у випадку діаміно-9,10-антрацендіонів **1в,г** ацилюванню піддаються обидві аміногрупи.

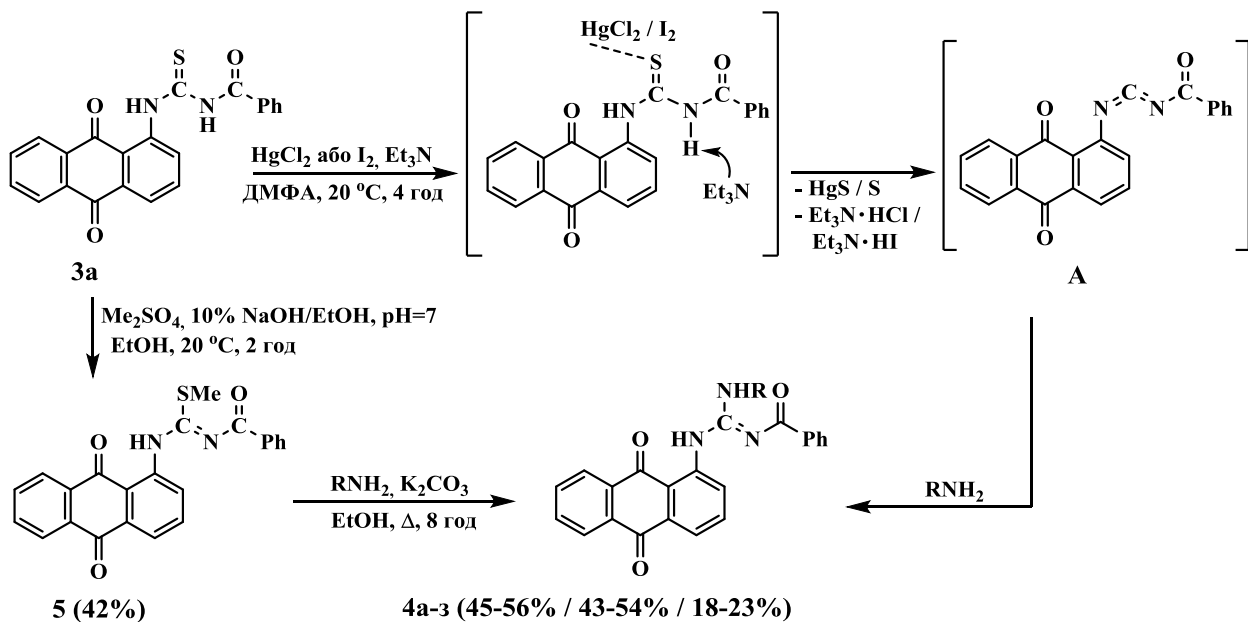
В свою чергу, 2-аміно-9,10-антрацендіон **1д** утворює аміді під дією формиатної, трифлуороацетатної, ацетатної та меркаптоацетатної кислот. Натомість, 1-аміно-9,10-антрацендіон-2-карбонова кислота **1б** та 2-аміно-3-хлоро-9,10-антрацендіон **1е** зазнають тільки трифлуороацетилювання. З метою підтвердження проходження ацилювання через стадію взаємодії із карбоксилатом амонію був проведений зустрічний синтез сполуки **2ж**, що полягав у взаємодії 2-аміно-9,10-антрацендіону **1д** із ацетатом амонію в ацетатній кислоті.

Взаємодія низки 1(2)-аміно-9,10-антрацендіонів **1a-з** із свіжоприготовленим ацетоновим розчином бензоїлізотіоціанату дала можливість отримати нові *N*-бензоїл-*N'*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантраценіл)тіосечовини **3a-е**. Було встановлено, що утворення продуктів реакції залежить від структури досліджуваних 1(2)-аміно-9,10-антрацендіонів **1a-з**, а саме від замісника в *o*-положенні до аміногрупи. 1(2)-Аміно-9,10-антрацендіони **1б,е,з**, заміщені в цьому положенні карбоксильною групою або атомом хлору в аналогічних умовах, а також при кип'ятінні протягом 10 год і надлишку бензоїлізотіоціанату не утворюють цільові тіосечовинні похідні. Поведінка незаміщених та заміщених 1(2)-аміно-9,10-антрацендіонів **1a,в,г,д,е,ж** у реакції їх приєднання до бензоїлізотіоціанату була обґрунтована даними квантово-хімічних розрахунків.



Дослідження реакції лужного гідролізу *N*-бензоїл-*N'*-тіосечовин 9,10-антрацендіону **3а-е** 10%-ним водним розчином NaOH з метою одержання монотіосечовинних похідних показало, що результатом реакції є виключно аміно-9,10-антрацендіони **1а,в,г,д,ж**.

На основі *N*-[(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)карбамотіоїл]бензаміду **3а** було проведено одержання 1,2,3-заміщених гуанідинів **4а-з** з амінокислотним фрагментом у присутності десульфуратора через стадію утворення карбодіімідного інтермедіату **A**. Було встановлено рівноцінність використання гідраргіриму (II) хлориду (45-56%) та молекулярного йоду (43-54%) в ролі десульфуруючого реагента. Проведений зустрічний синтез **4а-з**, який полягав у взаємодії метил *N'*-бензоїл-*N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)карбамімідотіату **5** із низкою вищезгаданих амінокислот при нагріванні в етанолі в присутності калію бікарбонату, не привів до збільшення виходів продуктів **4а-з** (18-23%) внаслідок двостадійності процесу.



**R** = CH<sub>2</sub>COOH (4а, 45%, 46%, 23%); CH(Me)COOH (4б, 54%, 53%, 19%); (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>COOH (4в, 48%, 51%, 18%);  
 CH(CH<sub>2</sub>(Me))<sub>2</sub>COOH (4г, 52%, 51%, 20%); CH(CH<sub>2</sub>(Ph))COOH (4д, 45%, 44%, 18%);  
 CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SMe)COOH (4е, 45%, 43%, 21%); CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(Me))<sub>2</sub>COOH (4с, 51%, 50%, 23%);  
 CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH)COOH (4ж, 47%, 49%, 19%); (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>COOH (4з, 56%, 54%, 22%)

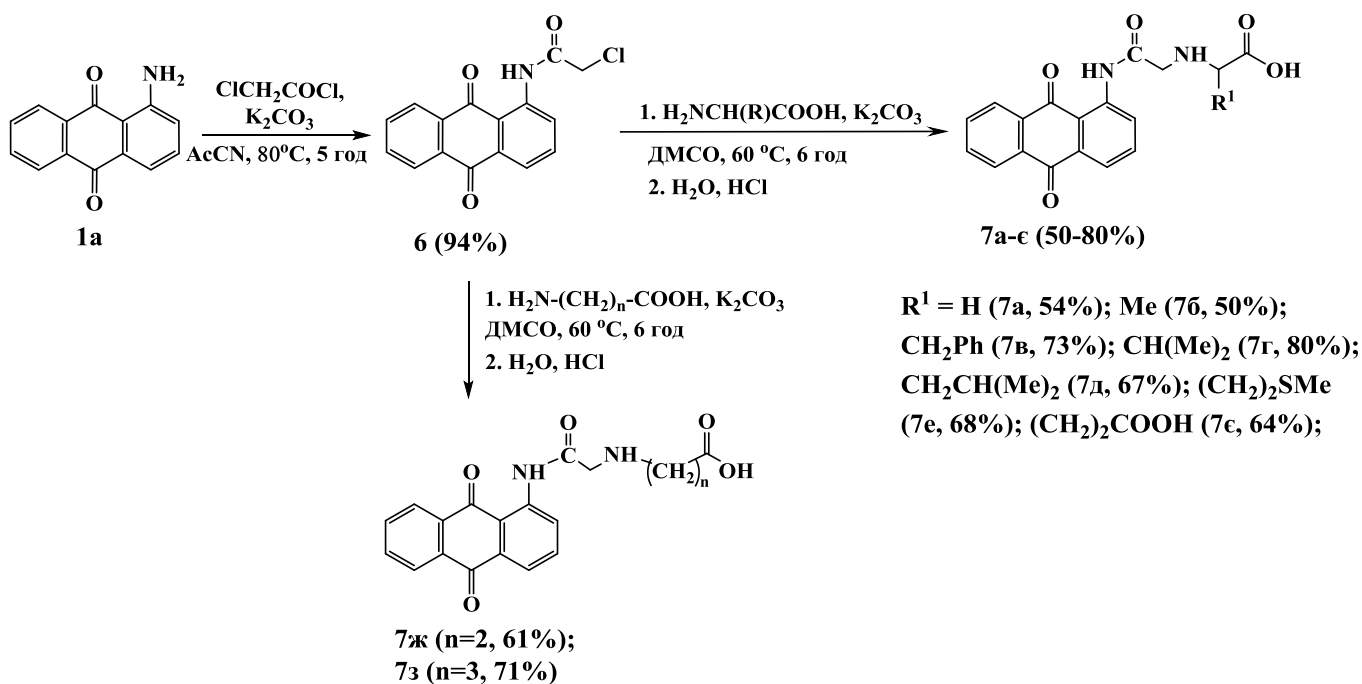


У спектрах  $^1\text{H}$  ЯМР гуанідинових похідних **4a-z** присутні синглетні сигнали протонів карбоксильної групи амінокислотного фрагменту в межах 12.31-13.10 м.ч., а також протонів вторинної аміногрупи у положенні 1 антрацендіонового кільця при 8.91-8.93 м.ч. Сигнали протонів аміногрупи амінокислотного 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  $\text{COOH}$  та  $\text{CON}$  в межах  $1718\text{-}1725\text{ cm}^{-1}$  та  $1639\text{-}1652\text{ cm}^{-1}$ , відповідно. Коливання двох  $\text{C}=\text{O}$  груп хіноїдного фрагменту лежать в межах  $1623\text{-}1685\text{ cm}^{-1}$ . У ділянці  $3337\text{-}3375\text{ cm}^{-1}$  є смуга поглинання  $\text{NH}$ -групи антрахіноїдного фрагменту та при  $3422\text{-}3430\text{ cm}^{-1}$  смуга поглинання вторинної аміногрупи амінокислотного залишку.

### 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 похідних є недостатньо вивченим, тому цікавим видається синтез нових речовин та їх подальші перетворення з метою пошуку нових перспективних біологічно активних сполук.

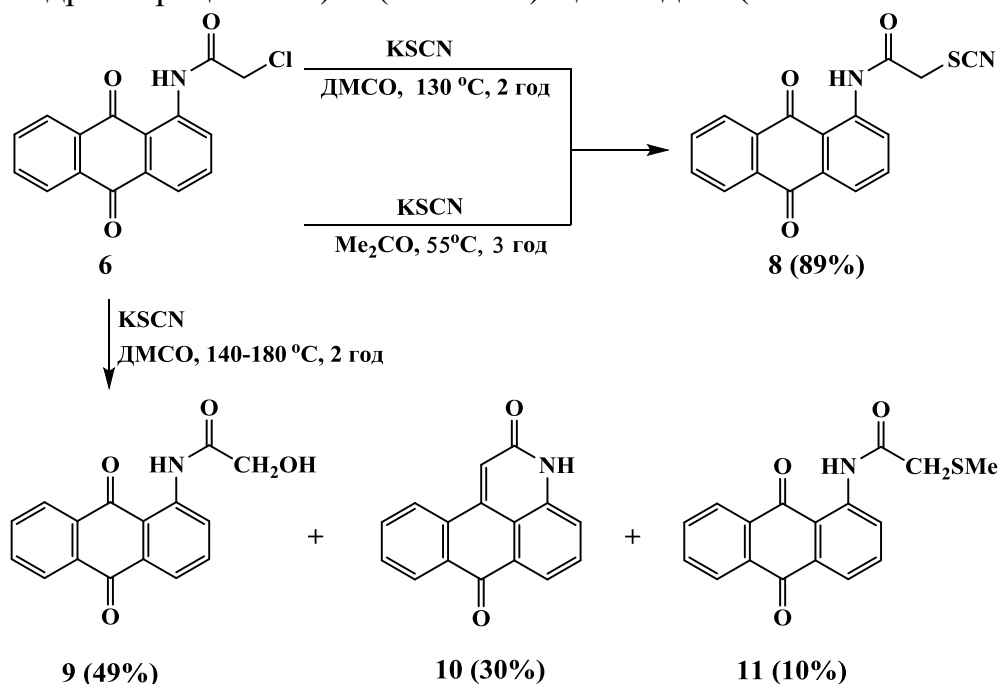
Одержання  $\alpha$ -,  $\beta$ - та  $\gamma$ -амінокислотних похідних **7a-z** 2-хлоро-*N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)ацетаміду **6** було проведено у присутності карбонату калію в ДМСО. Цільові продукти **7a-z** виділяли із реакційної суміші п'ятикратним розведенням водою, підкисленням 5%-вою  $\text{HCl}$  та фільтруванням.



В спектрах  $^1\text{H}$  ЯМР амінокислотних похідних **7a-z** присутні характерні синглетні сигнали протона  $\text{COOH}$  групи в межах 12.66-12.87 м.ч. та протона  $\text{NH}$  груп фрагмента  $-\text{NH-AD}$  – 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  $\text{NH}$  групи. В ІЧ спектрах наявні характеристичні смуги поглинання в області  $1717\text{-}1725$

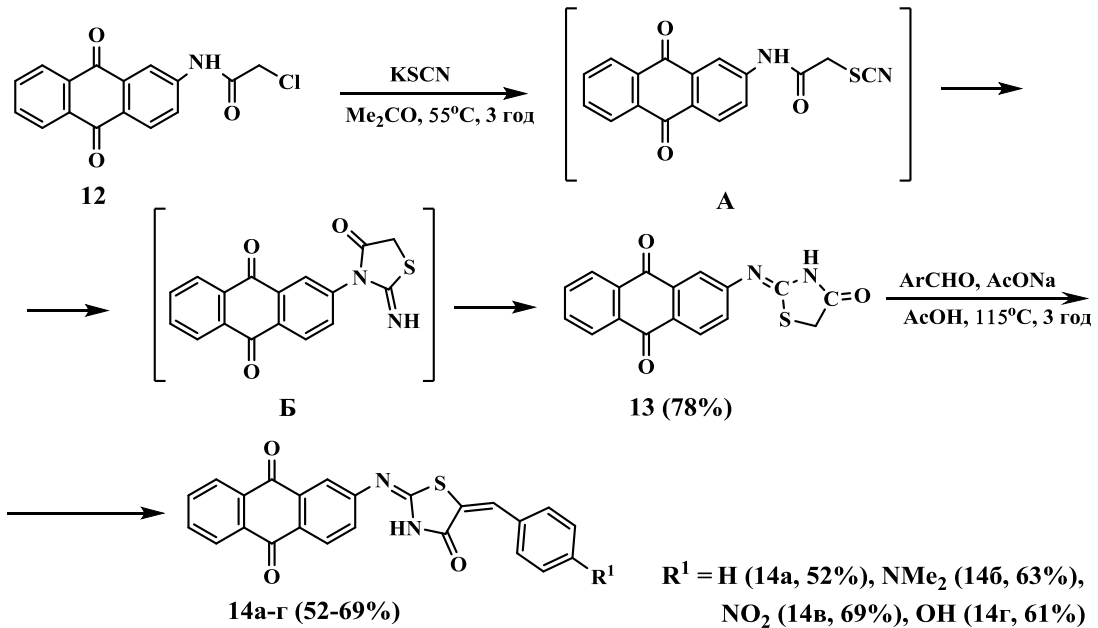
см<sup>-1</sup> валентних коливань С=О групи -СООН та при 1642-1650 см<sup>-1</sup>, які відповідають коливанням С=О групи амідного фрагмента. Широка смуга поглинання в ділянці 2500-3000 см<sup>-1</sup> відповідає валентним коливанням ОН групи. Смуги поглинання двох С=О груп антрацендіонового кільця знаходяться в межах 1622-1631 та 1680-1689 см<sup>-1</sup>, відповідно. В ділянці 3337-3375 см<sup>-1</sup> спостерігається смуга поглинання, яка відповідає амідному фрагменту -NHCO-, а при 3425-3430 см<sup>-1</sup> – NH-групі амінокислотного залишку.

Дослідження реакції тіоціонування 2-хлоро-*N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1(2)-іл)ацетамідів **6** та **12** дозволило встановити наступні закономірності. Показано, що при кип'ятінні в ацетоні або нагріванні у ДМСО до 130 °С 2-хлоро-*N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)-ацетаміду **6** при взаємодії з тіоціанатом калію утворюється *N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)-2-тіоціанатоацетамід **8**, в той час, як при нагріванні у ДМСО вище 130 °С утворюється суміш трьох основних продуктів, структура котрих була встановлена після розділення на хроматографічній колонці (елюент – етилацетат : бензен = 6:1) за результатами <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C ЯМР спектрів та хроматомас-спектрометрії: *N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)-2-гідроксиацетамід **9** з молекулярним іоном *m/z* з масою 282 [M+1], 3*H*-нафто[1,2,3-*de*]хінолін-2,7-діон **10** (*m/z* з масою 248 [M+1]) і *N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)-2-(метилтіо)ацетамід **11** (*m/z* з масою 312 [M+1]).



Визначено, що 2-хлоро-*N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-іл)ацетамід **12** при взаємодії з тіоціанатом калію в ацетоні утворює продукт перегрупування Дірота – 2-[(4-оксотіазолідин-2-іліден)аміно]антрацен-9,10-діон **13**. Очевидно, що такого типу перетворення реалізується за механізмом електрофільної атаки атома карбону тіоціанатної групи *N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідро-антрацен-2-іл)-2-тіоціанатоацетаміду **A** на вторинну аміногрупу з утворенням проміжного продукту **B** з подальшим перегрупуванням Дірота і одержанням продукту **13**. Для оксотіазолідину **13** характерне існування у вигляді двох аміно-імінних таутомерів, для котрих в <sup>1</sup>H ЯМР спектрі спостерігаються широкі синглетні сигнали у слабкому полі при 9.46 та 11.03 м.ч. У <sup>13</sup>C ЯМР спектрі 2-[(4-оксотіазолідин-2-іліден)-

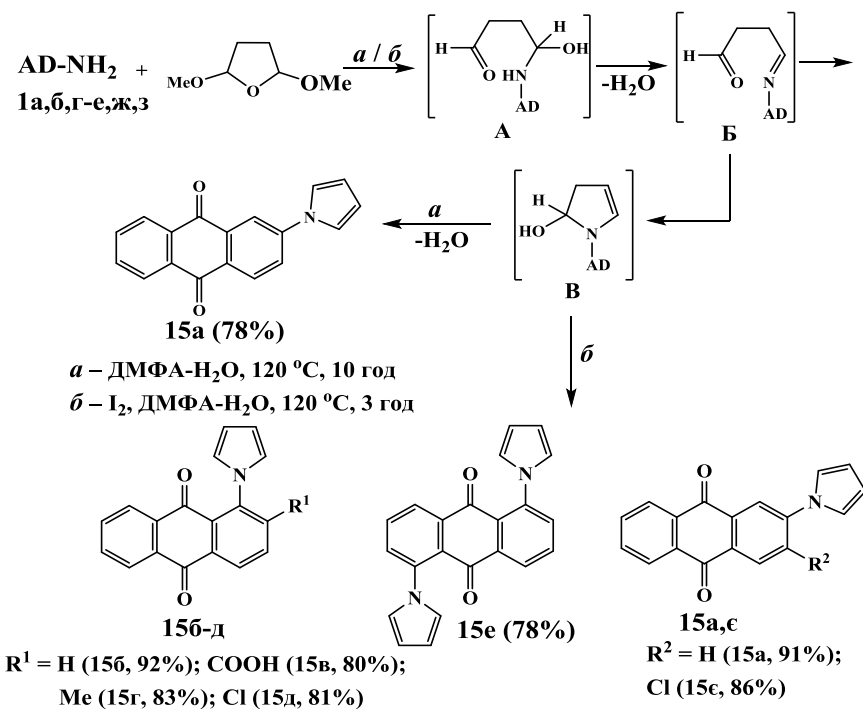
аміно]антрацен-9,10-діону **13** присутні відповідні сигнали атомів вуглецю тiazольного циклу:  $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}=\text{O}$  та  $\text{C}=\text{N}$  груп при 32.67, 174.17 і 159.58 м.ч., відповідно.



На основі оксотіазолідинілідену **13** були одержані нові 5-ариліденпохідні з 9,10-антрацендіоновим фрагментом **14a-г** в умовах реакції Кньюенагеля, структура яких була підтверджена даними  $^1\text{H}$  ЯМР спектрів, зокрема наявністю синглетного сигналу метиліденового протону в межах 7.82-8.05 м.ч., що свідчить про Z-конфігурацію арилметиліденового фрагменту.

### Нітрогено- та сульфуровмісні гетероцикли на основі похідних 1(2)-аміно-9,10-антрацендіону

Оскільки хімія гетероциклічних похідних 1(2)-аміно-9,10-антрацендіонів, неконденсованих з антраценільним кільцем, не набула великого розвитку, тому



обґрунтовано та доцільно було поглибити цей напрямок, провівши синтези нових нітрогено- та сульфуровмісних гетероциклічних сполук – піролів, тіазоліденімінів, триазолів, тетразолів та циклічних систем на основі 2-ацилізотіоціанату.

Одержання (1*H*-пірол-1-іл)антрацен-9,10-діонів **15a-с** було проведено на основі  $\text{AD-NH}_2$  **1a, б, г, е, ж, з** модифікованою реакцією Клаусона-Кааса в середо-

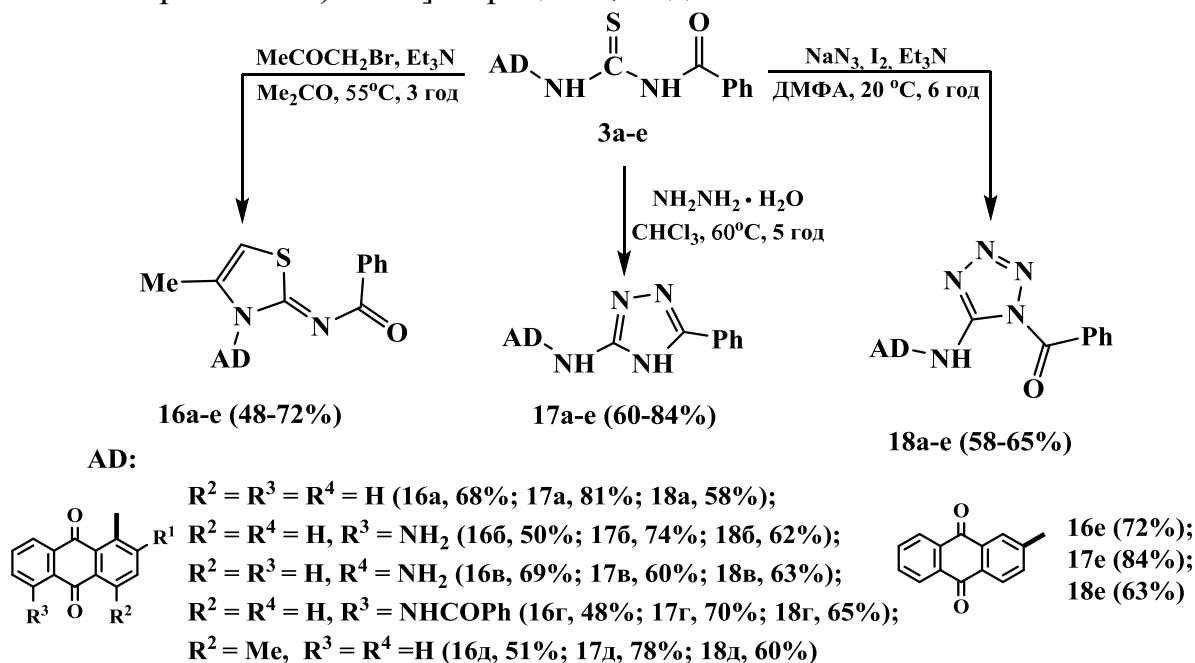
вищі ДМФА-Н<sub>2</sub>O (100:4) двома шляхами: без (*a*) та у присутності каталізатора (*b*).

У першому випадку (*a*) був одержаний лише 2-(1*H*-пірол-1-іл)антрацен-9,10-діон **15a** з виходом 78%. В умовах йод-каталізованої реакції Клаусона-Кааса (*b*) було одержано ряд нових пірольних похідних 9,10-антрацендіону **15a-є**. Найбільш вірогідно, що утворення сполук **15** відбувається через проміжні інтермедіати *A-B*. Слід зазначити, що використання молекулярного йоду значно скорочує час проведення реакції з 10 до 3 год.

В <sup>1</sup>H ЯМР спектрах (1*H*-пірол-1-іл)антрацен-9,10-діонів **15a-є** присутні сигнали протонів пірольного фрагменту у вигляді двох уширених сигнлетів в межах 6.19-6.38 та 6.74-7.63 м.ч. відповідно. У <sup>13</sup>C ЯМР спектрах даних сполук наявні характерні сигнали атомів вуглеців метинових груп пірольного кільця в межах 109.48-112.26 та 119.43-122.42 м.ч., відповідно. У хромато-мас-спектрах піролів **15a-є** присутні молекулярні піки з відповідними масами.

Слід також відзначити, що при взаємодії 1,5-діаміно-9,10-антрацендіону **1г** згідно із результатами <sup>1</sup>H та <sup>13</sup>C ЯМР спектрів і хроматомас-спектрометрії відбувається утворення дипірольної похідної **15e**.

На основі взаємодій *N*-бензоіл-*N'*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1(2)-іл)-тіосечовин **3a-є** з бромацетоном, гідразин-гідратом та азидом натрію були синтезовані нові *N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантраценіл)-2-(*N*-бензоїліміно)тіазоли **16a-є**, [(5-феніл-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)аміно]антрацен-9,10-діони **17a-є** та [(1-бензоіл-1*H*-тетразол-5-іл)аміно]антрацен-9,10-діони **18a-є**.

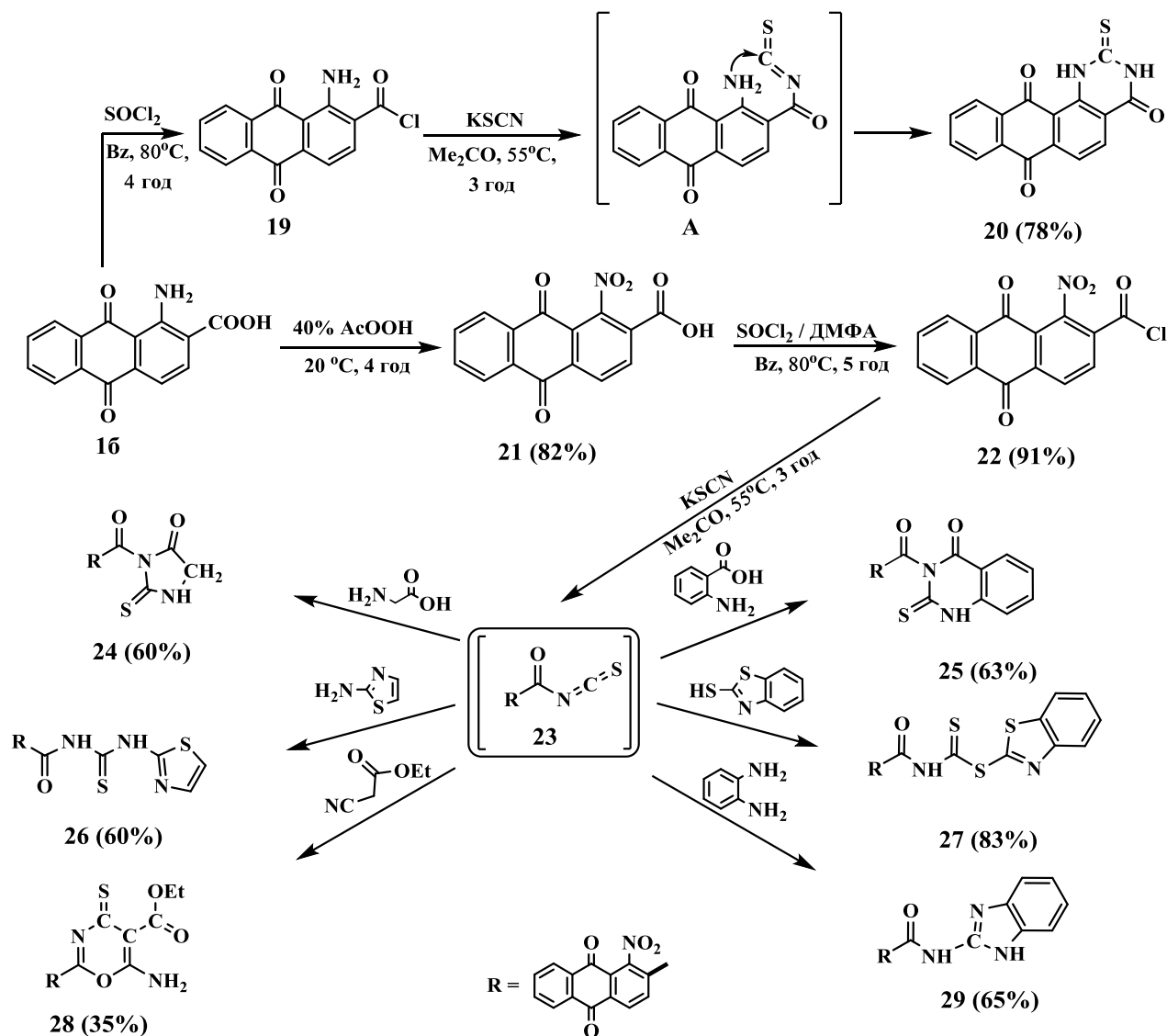


У спектрах <sup>1</sup>H ЯМР сполук **16a-є** поряд із сигналами ароматичних протонів присутні синглети протону Н<sup>5</sup> тіазольного циклу (6.89-7.01 м.ч.) і протонів метильної групи (1.97-2.04 м.ч.). Утворення тіазольного циклу також надійно підтверджується даними <sup>13</sup>C ЯМР спектрів з характерними синглетами атомів С<sup>4</sup> при 106.1-107.2, С<sup>5</sup> при 139.3-144.9 м.ч. і С<sup>2</sup> при 168.2-169.7 м.ч. В ІЧ спектрах триазолів **17a-є** присутні характеристичні смуги поглинання карбонільних груп в області 1620-1685 см<sup>-1</sup> та NH-групи 1,3,4-триазольного циклу в області 3304-3328 см<sup>-1</sup>. Спектри <sup>1</sup>H ЯМР триазольних похідних поряд з сигналами ароматичних протонів містять

синглет протону вторинної аміногрупи 1,3,4-триазольного циклу при 14.03-14.63 м.ч. У  $^1\text{H}$  ЯМР спектрах тетразолів **18a-e** спостерігається сигнал протона лише одної вторинної аміногрупи в межах 12.32-13.72 м.ч.

Враховуючи перспективність синтезу похідних ацилізотіоціанатів з 9,10-антрацендіоновим фрагментом, було проведено перетворення за відомою методикою 1-аміно-9,10-антрацендіон-2-карбонової кислоти **16** у відповідний хлорангідрид **19** з подальшою його взаємодією з тіоціанатом калію. Проте, згідно даних  $^1\text{H}$  ЯМР, ІЧ та хроматомас-спектрів реакція проходила з утворенням циклічного продукту – 2-тіоксо-2,3-дигідронафто[2,3-*h*]хіназолін-4,7,12(1*H*)-триону **20**.

Окисненням сполуки **16** 40%-ою надацетатною кислотою одержували 1-нітро-9,10-антрацендіон-2-карбонову кислоту **21**, котру перетворювали у хлорангідрид **22**. Синтез нових гетероциклічних похідних 2-ацилізотіоціанат-9,10-антрацендіону **24-29** проводили однореакторною взаємодією сполуки **22** з тіоціанатом калію при кип'ятінні реакційної суміші протягом 3 год з подальшим додаванням відповідного реагенту – гліцину, 2-амінобензойної кислоти, 2-амінотіазолу, 2-меркапто-бензтіазолу, *o*-фенілендіаміну та етилового естеру ціаноацетатної кислоти.



Встановлено, що при взаємодії 2-карбонілізотіоціанат-9,10-антрацендіону **23** з гліцином утворюється тіоксоімідазолідинова похідна 9,10-антрацендіону **24**, з *o*-фенілендіаміном – ациламінобензімідазол **29**, а одержання 6-аміно-2-(1-нітро-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-іл)-4-тіоксо-4*H*-1,3-оксазин-5-карбоксилату **28** проходить за рахунок внутрішньомолекулярної циклізації. Структури гетероциклічних сполук **24-29** були підтверджені даними  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  ЯМР, ІЧ спектрів, хроматомас-спектрометрії та елементного аналізу.

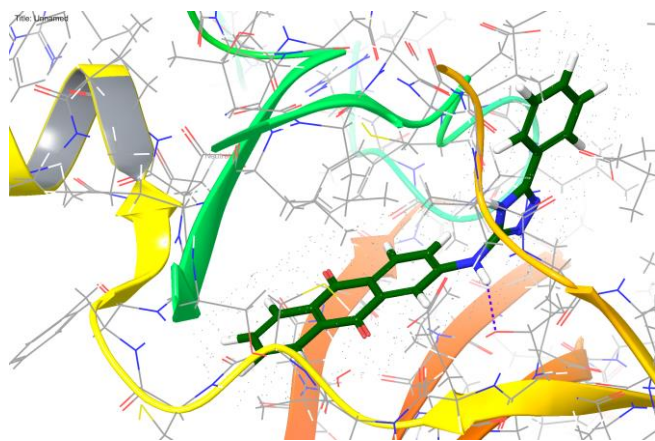
### Біологічна активність нових функціоналізованих похідних 1(2)-аміно-9,10-антрацендіонів

Дослідження біологічної активності синтезованих сполук проводили в двох напрямках:

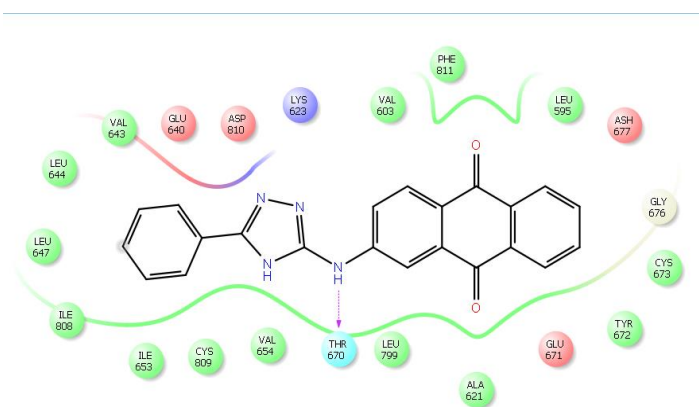
- з використанням підходів *in silico* у визначенні напрямків досліджень біологічної активності (*PASS Online*, *GUSAR*, *SCHRODINGER Software*);
- експериментальні дослідження біологічної активності *in vitro*.

Результати *in silico* біологічного скринінгу з використанням програм *PASS Online* та *GUSAR* показали перспективність експериментальних досліджень ряду синтезованих нових функціоналізованих похідних 1(2)-аміно-9,10-антрацендіонів на антибактеріальну, протигрибкову, антиоксидантну та протеїнтирозинкіназну активність.

Використовуючи *in silico* підхід для встановлення механізмів реалізації тирозинкіназної активності нами було проведено молекулярний докінг для 76 нових функціоналізованих 9,10-антрацендіонів з використанням програмного пакету *Schrödinger*. Об'єктами докінгових досліджень стали рецепторні білки-тирозинкінази EGFR (1NQL, 1IVO, 1M17, 2GS6) та PDGF (1T46), нерцепторні тирозинкінази SRC (1SKJ) і неспецифічні тирозинкінази ABL (3OXZ, 3QRJ, 2ABL).



**Рис. 1.** Візуалізація утримування 2-[(5-феніл-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)аміно]-антрацен-9,10-діону **17e** в активній зоні білка 1T46.



**Рис. 2.** Типи взаємодій 2-[(5-феніл-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)аміно]-антрацен-9,10-діону **17e** в області зв'язування з білковою мішенню 1T46.

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)тіосечовин **3в,е**, амінокислотних похідних 2-хлор-*N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)ацетаміду **7в,з**, [(5-феніл-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)аміно]антрацен-9,10-діонів **17а,е** та [(1-бензоїл-1*H*-тетразол-5-іл)аміно]антрацен-9,10-діонів **18а,е**. Молекула 2-[(5-феніл-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)аміно]антрацен-9,10-діону **17е** (рис. 1, 2) має найменше значення скорингової функції Gscore = -10.7, що свідчить про високий рівень зв'язування цієї сполуки з зоною білка 1T46.

**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, *Aspergillus niger* VKM F-1119 методами дифузії в агар та серійних розведень для визначення ефективних концентрацій. 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 виявлені сполуки з вираженою антимікробною активністю: **7д** та **7ж** (*M. luteum* МБсК=15.6 та 7.8 мкг/мл відповідно), **7е** (*M. luteum* МБсК=31.2 мкг/мл, *A. niger* МФсК=15.6 мкг/мл), **7з** (*M. luteum* МБсК=15.6 мкг/мл, *A. niger* МФсК=1.9 мкг/мл, *C. tenuis* МФсК=7.8 мкг/мл), **7в** (*A. niger* МФсК=31.2 мкг/мл). *N*-ацильне похідне **2в** показало протигрибкову дію стосовно *C. tenuis* при МФсК=15.6 мкг/мл. В ряду піролів дві похідні **15в** та **15г** проявили антибактеріальну активність по відношенню до *E. coli* при МБсК=3.9 та 62.5 мкг/мл відповідно. Штами тест-культур, крім *E. coli*, виявились чутливими до дії гетероциклічних похідних 2-ацилізотіоціанат-9,10-антрацендіону **24-29**: для *M. luteum* МБсК=7.8-15.6 мкг/мл та *C. tenuis* МФсК=15.6-31.2 мкг/мл (**24-29**), *S. aureus* МБсК=15.6 мкг/мл (**27**), *A. niger* МФсК=3.9 мкг/мл (**27**), 31.2 мкг/мл (**28**).

**Для оцінки антиоксидантної активності** амінокислотних похідних 2-хлоро-*N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)ацетаміду **7а-з** та *N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантраценіл)-2-(*N*-бензоїліміно)тіазолів **16а-е** використовували такі показники оксидативного стресу, як перекисне окиснення ліпідів (ПОЛ) через визначення вмісту вторинних продуктів ліпопероксидації – тіобарбітурактивних продуктів та окисну модифікацію білка (ОМБ) через кількість утворених додаткових карбонільних груп у бічних ланцюгах білків. В результаті досліджень встановлено, що деякі з досліджуваних сполук проявляють прооксидантні властивості, а такі як **7д,з**, **16б** проявляють виражену антиоксидантну активність у порівнянні з контролем та в межах дії відомого антиоксиданту кверцетину за двома показниками оксидативного стресу ПОЛ та ОМБ.

**Дослідження впливу на активність мембранозв'язаних тирозинових протейніназ** нових функціоналізованих похідних 1(2)-аміно-9,10-антрацендіонів проводили в концентрації 100 мкМ досліджуваних сполук методом імуноферментного аналізу. В якості об'єкту дослідження були обрані білки мембран клітин м'язової тканини здорових нелінійних щурів. Результати досліджень дії синтезованих сполук на тирозинкіназу активність показали, що функціоналізовані 9,10-антрацендіони тіосечовинним **3а,в,д**, амінокислотним **7д,е,ж,з**, тіазольним **16а,в,д** та триазольним **17а** фрагментами спричиняють інгібуючий ефект на активність мембранозв'язаних тирозинових протейніназ у межах 20-82 %.

## 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-дигідроантраценіл)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 Кньовенагеля 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 протеїназ.

### СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Synthesis of new derivatives of 2-acylisothiocyanate of 1-nitro-9,10-anthraquinone with antimicrobial activity / **V. I. Zvarych**, R. Ya. Musyanovych, V. G. Chervetsova, O. Z. Komarovska-Porokhnyavets, M. V. Stasevych, V. P. Novikov // Вісник Національного університету „Львівська політехніка”, Хімія, технологія речовин та їх застосування. – 2013. – № 761. – С. 120–127. (*Особистий внесок автора - виконання синтетичної частини роботи, аналіз спектральних даних, доказ будови отриманих сполук та обробка результатів досліджень антимікробної активності синтезованих речовин*).

2. Стасевич М. В. Пошук нових біологічно активних сполук з практично корисними властивостями серед S,N,O-вмісних хіноїдних похідних / М. В. Стасевич, **В. І. Зварич**, Ю. Т. Лень, Р. Я. Мусянович, В. П. Новіков // Вчені записки Таврійського національного університету імені В.І.Вернадського. Серія «Біологія, хімія». – 2013. – Т. 26 (65), № 4 – С. 391–406. (*Особистий внесок автора - синтез ацилізотіаціанатних похідних 9,10-антрацендіону з гетероциклічним фрагментом*).

3. 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 (Chemical Technology). – 2013. – Vol. 61, № 2. – P. 5–13. (*Особистий внесок автора - виконання експериментальної частини роботи та формування первинного варіанту статті*).

4. Стасевич М. В. Синтез *N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-ил)-2-(*N*-бензоіліміно)тіазолов / М. В. Стасевич, **В. І. Зварич**, О. В. Станько, М. В. Вовк, В. П. Новіков // ХГС. – 2013. – № 12. – С. 1976–1978. (*Особистий внесок автора – синтетична частина роботи, інтерпретація спектральних даних*).

5. **Зварич В. І.** Аминокислотные производные 2-хлор-*N*-(9,10-диокси-9,10-дигідроантрацен-1-ил)ацетаміда / В. І. Зварич, М. В. Стасевич, О. В. Станько, Р. Я. Мусянович, В. П. Новіков // ЖОрХ. – 2014. – Т. 50, № 2. – С. 311–312. (*Особистий внесок автора – синтез амінокислотних похідних 2-хлор-*N*-ацетаміду 9,10-антрацендіону*).

6. Stasevych M. Synthesis of *N*-benzoyl-*N'*-(9,10-dioxo-9,10-dihydroanthracene-1-yl)-thioureas and quantum-chemical analysis of the reaction passing / M. Stasevych, **V. Zvarych**, R. Musyanovych, V. Novikov, M. Vovk // Chemistry and Chemical Technology. – 2014. – Vol. 8, № 2. – P. 135–140. (*Особистий внесок автора – проведення експериментальних досліджень, аналіз спектральних даних, обговорення результатів квантово-хімічних розрахунків, підготовка первинного варіанту статті*).

7. Компьютерный скрининг, синтез и антимикробная активность новых аминокислотных производных 2-хлоро-*N*-(9,10-диоксо-9,10-дигідроантрацен-1-ил)ацетаміда / **В. І. 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. (*Особистий внесок автора – виконання синтетичних експериментальних досліджень, встановлення будови синтезованих сполук, аналіз даних мікробіологічного дослідження, підготовка первинного варіанту статті*).

8. **Зварич В. І.** Гуанідинові похідні N-[(9,10-антрахінон-1-іл)карбомотіоїл]бензаміду / В. І. Зварич, О. В. Станько, О. О. Дудчак, М. В. Стасевич, В. П. Новиков // Вісник Національного університету „Львівська політехніка”, Хімія, технологія речовин та їх застосування. – 2014. – № 787. – С. 212–217. (*Особистий внесок автора – синтез 1,2,3-заміщених гуанідинів, аналіз результатів спектральних досліджень та прогнозу активностей програми PASS*).

9. **Zvarych V. I.** N-Acylation of amino-9,10-anthraquinones by system of strong carboxylic acid – ammonium thiocyanate / V. I. Zvarych, M. V. Stasevych, V. V. Lunin, V. P. Novikov, M. V. Vovk // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2015. – Т. 13, вип. 2 (50). – С. 35–40. (*Особистий внесок автора – синтез N-ацильованих похідних 9,10-антрацендіону, аналіз спектральних даних*).

10. Novel anthraquinone-based derivatives as potent inhibitors for receptor tyrosine kinases / M. Stasevych, **V. Zvarych**, V. Lunin, T. Halenova, O. Savchuk, O. Dudchak, M. Vovk, V. Novikov // Indian Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2015. – Vol. 77, № 5. – P. 634–637. (*Особистий внесок автора – синтез бензоїлтіосечовин, тіазоліденімінів, триазолів, амінокислотних похідних 2-хлор-N-ацетаміду 9,10-антрацендіону, підготовка первинного варіанту статті*).

11. **Zvarych V.** Synthesis of new thioureas of 9,10-anthracenedione and their derivatives / V. Zvarych, M. Stasevych, M. Vovk, V. Novikov // Сучасні напрямки в хімії, біології, фармації та біотехнології : монографія / під ред. В. П. Новикова. – Львів: Видавництво Львівської політехніки, 2015. – С. 227–234. (*Особистий внесок автора – експериментальна частина, підготовка первинного варіанту статті*).

12. **Zvarych V.** Synthesis of new 3,3'-[(4-R-phenyl)azanediyl]bis(N-(9,10-dioxo-9,10-dihydroanthracen-1-yl)propanamides) / V. Zvarych, R. Musyanovych, O. Stanko, M. Stasevych, V. Novikov, K. Anusevičius, I. Tumosiene, V. Mickevičius // Scientific Conference «Organic Chemistry», 24 April, 2013 : proceedings – Kaunas (Lithuania), 2013. – P. 25–26.

13. Stasevych M. Quantum-chemical analysis of interaction aminoanthraquinones with benzoylthiocyanate / M. Stasevych, **V. Zvarych**, R. Musyanovych, M. Vovk, V. Novikov // 5<sup>th</sup> International Symposium “Methods and Application of Computational Chemistry MACC-5”, 1-5 July 2013 : abstracts – Kharkov, 2013, P. 106.

14. New N-benzoyl-N'-(9,10-dioxo-9,10-dihydroanthracen-1-yl)-thioureas / **V. Zvarych**, Yu. Len, R. Musyanovych, M. Stasevych, V. Novikov, M. Vovk // XXIII Українська конференція з органічної хімії, 16-20 вересня 2013: тези допов. – Чернівці : Чернівецький нац. ун-т ім. Ю. Федьковича, Буковинський держ. мед. ун-т, 2013. – С. Д–55.

15. (Q)SAR analysis of anthraquinone and naphthoquinone derivatives / O. Tarasova, A. Lagunin, D. Filimonov, V. Poroikov, A. Zakharov, M. Stasevych, **V. Zvarych**, R. Musyanovych, V. Novikov // IX Міжнародна науково-практична конференція daRostim 2013 «Фітогормони, гумінові речовини та інші біологічно активні сполуки

для сільського господарства, здоров'я людини і охорони навколишнього середовища», 7-10 жовтня 2013 : матеріали доповідей. – Львів: Видавництво Львівської політехніки, 2013. – С. 145–146.

16. 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: abstracts – Budapest (Hungary), 2014. – P 65.

17. Synthesis and biological activity of new amino acid derivatives of 9,10-anthraquinone / **V. Zvarych**, O. Stanko, O. Komarovska-Porokhnyavets, M. Stasevych, V. Novikov // 4th International Conference of Young Scientists (ICYS'-14) «Chemistry Today – 2014», 18-22 August, 2014 : abstracts – Yerevan (Armenia), 2014. – P. 193–195.

18. Synthesis and study of the influence of new derivatives of 1-amino-9,10-anthraquinone on the activity of tyrosine kinases / **V. Zvarych**, M. Stasevych, T. Halenova, O. Savchuk, K. Mickevičienė, K. Kantminienė, V. Mickevicius, M. Vovk, V. Novikov // 5th EuCheMS Chemistry Congress, 31 August-4 September 2014: abstracts – Istanbul (Turkey), 2014. – P. 1237.

19. 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 / **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. // 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.

20. Computer prediction, synthesis and study of protein tyrosine kinase activity of new azoles derivatives of *N*-benzoyl-*N'*-thioureas of 9,10-anthraquinone / **V. Zvarych**, M. Stasevych, O. Dudchak, V. Poroikov, T. Glorizova, T. Halenova, O. Savchuk, M. Vovk, V. Novikov // Polish-Taiwanese Conference «From Molecular Modeling to Nano- and Biotechnology» MMNB'2014, 4-6 September 2014 : abstracts – Opole-Groszowice (Poland), 2014. – P. 65–67.

21. Synthesis and biological activity of new derivatives based on aminoanthraquinones / M. Stasevych, **V. Zvarych**, O. Yaremkevych, O. Komarovska-Porokhnyavets, T. Halenova, M. Vovk, V. Novikov // Congress of Chemists and Chemical Engineers of Bosnia and Herzegovina with international participation, 10-12 October 2014 : abstracts – Sarajevo (Bosnia and Herzegovina), 2014. – P. 125.

22. **Zvarych V.** New method of *N*-acylation of amino-9,10-anthraquinones / V. Zvarych, M. Stasevych, V. Lunin, M. Vovk, V. Novikov // The 3<sup>rd</sup> International Scientific Conference of Young Researchers, June 23-26, 2015 : abstracts – Yerevan (Armenia), 2015. – P. 115.

23. **Зварич В. І.** Нові функціоналізовані 1(2)-аміно- та 2-карбонілохідні 9,10-антрахінону / В. І. Зварич, В. В. Лунін, М. В. Стасевич, В. П. Новіков, М. В. Вовк // VI Українська конференція «Домбровські хімічні читання-2015», Чернівці, 22-25 вересня, 2015 : тези допов. – Чернівці : Чернівецький нац. ун-т ім. Ю. Федьковича, 2015. – С. Д–24.

24. **Zvarych V. I.** Features of thiocyanation of 2-chloro-*N*-(9,10-dioxo-9,10-dihydroanthracene-1-yl)acetamide and products of its transformation / V. I. Zvarych, M. V. Stasevych, V. V. Lunin, M. V. Vovk, V. P. Novikov // Міжнародний науковий

конгрес «Сучасні напрямки в хімії, біології, фармації і біотехнології», 29 вересня – 2 жовтня 2015: матеріали доповідей. – Львів : Видавництво Львівської політехніки, 2015. – С. 121.

### АНОТАЦІЯ

**Зварич В.І. Синтез, хімічні та біологічні властивості нових функціоналізованих похідних 1(2)-аміно-9,10-антрацендіонів.** – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія. – Національний університет „Львівська політехніка”, Міністерство освіти і науки України, Львів, 2016.

Дисертаційна робота присвячена розробці шляхів синтезу нових функціоналізованих сполук на основі 1(2)-аміно-9,10-антрацендіонів, вивченню їх хімічних властивостей, біологічної активності та пошуку ефективних біоактивних речовин серед синтезованих.

Запропоновано метод *N*-ацилювання аміно- та діаміно-9,10-антрацендіонів в системі сильна карбонова кислота-тіоціанат амонію. Одержано ряд *N*-бензоїл-*N'*-тіосечовин 9,10-антрацендіону, на основі яких були розроблені 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, 1,2,3-заміщених гуанідинів.

Проведено синтез нових амінокислотних похідних 2-хлоро-*N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)ацетаміду та досліджено особливості тіоціонування 2-хлоро-*N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1(2)-іл)ацетамідів і продуктів їх перетворення. Проведено одержання нових (1*H*-пірол-1-іл)антрацен-9,10-діонів та гетероциклічних похідних 2-карбонілізотіоціанат-9,10-антрацендіону.

Визначено перспективні напрямки експериментальних досліджень для нових 1(2)-амінофункціоналізованих похідних 9,10-антрацендіону з гетероциклічними і амінокислотними фрагментами на основі результатів комп'ютерного прогнозування. Проведений молекулярний докінг нових похідних 9,10-антрацендіону виявив сполуки з високим ступенем афінітету до сімейства рецепторних тирозинкіназ тромбоцитарного фактору росту PDGF.

Експериментальним біологічним скринінгом серед синтезованих нових сполук виявлені речовини з високою бактерицидною, фунгіцидною, антиоксидантною, тирозинкіназною активностями.

**Ключові слова:** 1(2)-аміно-9,10-антрацендіони, *N*-бензоїл-*N'*-тіосечовини, гуанідини, тіазоли, триазоли, тетразоли, піроли, амінокислоти, комп'ютерне прогнозування, біологічний скринінг.

### АННОТАЦИЯ

**Зварич В.И. Синтез, химические и биологические свойства новых функционализованных производных 1(2)-амино-9,10-антрацендионов.** – На правах рукописи.

Диссертация на соискание научной степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия. – Национальный университет

«Львівська політехніка», Міністерство освіти і науки України, Львів, 2016.

Дисертаційна робота присвячена розробці способів синтезу нових функціоналізованих сполучень на основі 1(2)-аміно-9,10-антрацендіонів, вивченню їх хімічних властивостей, біологічної активності і пошуку ефективних біоактивних речовин серед синтезованих.

Представлено спосіб *N*-ацилювання аміно- і діаміно-9,10-антрацендіонів в системі сильна карбонова кислота - тиоціанат амонію. Отримано ряд нових *N*-бензоїл-*N'*-тіомочевин 9,10-антрацендіонів, на основі яких були розроблені підходи до синтезу нових *N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)-2-(*N*-бензоїліміно)тіазолів, [(5-феніл-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)аміно]антрацен-9,10-діонів, [(1-бензоїл-1*H*-тетразол-5-іл)аміно]антрацен-9,10-діонів і 1,2,3-заміщених гуанідинів.

Проведено синтез перспективних амінокислотних похідних 2-хлор-*N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)ацетаміда і досліджено особливості тиоціанування 2-хлор-*N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1(2)-іл)ацетаміда і продуктів його перетворення. Отримано нові (1*H*-піррол-1-іл)антрацен-9,10-діони і гетероциклічні похідні 2-карбонілізотиоціанат-9,10-антрацендіона.

Визначено перспективні напрями експериментальних досліджень нових 1(2)-амінофункціоналізованих похідних 9,10-антрацендіона з гетероциклічними і амінокислотними фрагментами на основі результатів комп'ютерного прогнозування. Проведений молекулярний докинг нових похідних 9,10-антрацендіона показав сполучення з високою ступенню афінитету до родини рецепторних тирозинкіназ тромбоцитарного фактора росту PDGF.

Експериментальним біологічним скринінгом серед синтезованих нових сполучень виявлені речовини з високою бактеріцидною, фунгіцидною, антиоксидантною, тирозинкіназною активностями.

**Ключові слова:** 1(2)-аміно-9,10-антрацендіони, *N*-бензоїл-*N'*-тіомочевини, гуанідини, тіазоли, триазоли, тетразоли, пірроли, амінокислоти, комп'ютерне прогнозування, біологічний скринінг.

## SUMMARY

**Zvarych V.I. Synthesis, chemical and biological properties of novel functionalized derivatives of 1(2)-amino-9,10-anthracenediones.** – Manuscript.

Thesis for Candidate of Chemical Science degree in specialty 02.00.03 – Organic chemistry. – Lviv Polytechnic National University, Ministry of Education and Science of Ukraine, Lviv, 2016.

The thesis is devoted to development of ways of synthesis of new compounds based on functionalized 1(2)-amino-9,10-anthracenediones, and study of their chemical properties, biological activity and the search for effective biological active substances among the synthesized substances.

The new method of *N*-acylation by the system strong carboxylic acid and ammonium thiocyanate of 1(2)-amino- and diamino-9,10-anthracenediones was suggested.

The *N*-benzoyl-*N'*-thioureas of 9,10-anthracenediones were obtained, and based on them the new approaches to synthesis of the *N*-(9,10-dioxo-9,10-dihydroanthracene-1-yl)-2-(*N*-benzoylimino)thiazoles, [(5-phenyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)amino]anthracene-9,10-diones and [(1-benzoyl-1*H*-tetrazol-5-yl)amino]anthracene-9,10-diones and 1,2,3-substituted guanidines based on *N*-benzoyl-*N'*-thioureas of 9,10-anthracenediones were developed.

The synthesis of the new amino acid derivatives of 2-chloro-*N*-(9,10-dioxo-9,10-dihydroanthracene-1-yl)acetamide was carried out, and the features of thiocyanation of 2-chloro-*N*-(9,10-dioxo-9,10-dihydroanthracene-1(2)-yl)acetamides and products of their transformation were investigated.

The formation of *N*-(9,10-dioxo-9,10-dihydroanthracene-1-yl)-2-thiocyanate-acetamide by refluxing in acetone or heating in DMSO up to 130 °C was defined. The mixture of *N*-(9,10-dioxo-9,10-dihydroanthracene-1-yl)-2-hydroxyacetamide, 3*H*-naphtho[1,2,3-*de*]-quinolin-2,7-dione and *N*-(9,10-dioxo-9,10-dihydroanthracene-1-yl)-2-(methylthio)acetamide by heating above 130 °C in DMSO was obtained.

Modification of the active methylene group of 2-[(4-oxo-thiazolidin-2-ylidene)amino]anthracene-9,10-dione, obtained as the result of spontaneous Dimroth rearrangement, by aromatic aldehydes under the terms of Knoevenagel reaction was carried out.

The convenient way of synthesis of new (1*H*-pyrrol-1-yl)anthracene-9,10-diones based on 1(2)-amino-9,10-anthracenediones under iodine-catalyzed Clauson-Kaas reaction was shown. Heterocyclic derivatives of 2-carbonylisothiocyanate-9,10-anthracenedione were synthesized.

Promising areas of experimental studies, primarily on the antibacterial, antifungal, antioxidant and antitumor activities, based on results of the study of the synthesized compounds by *in silico* using *PASS Online* and *GUSAR* programs were identified. The compounds with high affinity to the tyrosine kinase receptor family of platelet-derived growth factor (PDGF) among the new derivatives of 9,10-anthracenediones with heterocyclic and amino acid fragments, which may indicate as a probable mechanism of implementation of antitumor activity, using molecular docking study were identified.

Active compounds among *N*-acylated and pyrroles of 1(2)-amino-9,10-anthracenediones, amino acid derivatives of 2-chloro-*N*-acetamide and heterocyclic derivatives of 2-acylisothiocyanate of 9,10-anthracenediones with the exact effective concentrations of antimicrobial activity by *in vitro* studies were determined.

The compounds with anti- or prooxidant activity among the amino acid derivatives of 2-chloro-*N*-(9,10-dioxo-9,10-dihydroanthracene-1-yl)acetamide and *N*-(9,10-dioxo-9,10-dihydroanthracene-1-yl)-2-(*N*-benzoylimino)thiazoles by the study of oxidative stress were identified.

Membrane-binding inhibitors of tyrosine protein kinases among the investigated functionalized compounds based on 1(2)-amino-9,10-anthracenediones with benzoylthiourea, thiazole, triazole and amino acid fragments were identified.

**Keywords:** 1(2)-amino-9,10-anthracenediones, *N*-benzoyl-*N'*-thioureas, guanidines, amino acids, thiazoles, triazoles, tetrazoles, pyrroles, computer prediction, biological screening.