

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ „ЛЬВІВСЬКА ПОЛІТЕХНІКА”



СТАСЕВИЧ МАРИНА ВОЛОДИМИРІВНА

УДК 547.673.5+547.496.3+547.673.7+547.791
+547.496.2+547.556.93+547-304.9

**ФУНКЦІОНАЛІЗОВАНІ ПОХІДНІ 1(2)-АМІНО-9,10-АНТРАЦЕНДІОНУ:
СИНТЕЗ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ**

02.00.03 - органічна хімія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора хімічних наук

Львів – 2020

Дисертацією є рукопис.

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

Науковий консультант: доктор хімічних наук, професор
Вовк Михайло Володимирович,
заступник директора з наукової роботи,
завідувач відділу механізмів органічних реакцій
Інститут органічної хімії НАН України, м. Київ

Офіційні опоненти: член-кореспондент НАН України,
доктор хімічних наук, професор,
Вовк Андрій Іванович,
директор Інституту біоорганічної хімії та
нафтохімії ім. В.П. Кухаря НАН України, м. Київ

доктор хімічних наук, професор,
Обушак Микола Дмитрович,
завідувач кафедри органічної хімії
Львівського національного університету
ім. Івана Франка МОН України, м. Львів

доктор хімічних наук, професор
Ліпсон Вікторія Вікторівна,
завідувач відділу медичної хімії Державної установи
«Інститут проблем ендокринної патології
ім. В.Я. Данилевського НАМН України», м. Харків

Захист відбудеться « 5 » жовтня 2020 р. о 15⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 35.052.01 у Національному університеті “Львівська політехніка” (79013, Львів, вул. С. Бандери 12, головний корпус, аудиторія 226).

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

Автореферат розісланий «02» вересня 2020 р.

*Вчений секретар спеціалізованої
вченої ради Д 35.052.01, д.х.н., проф.*



Будішевська О.Г.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. 9,10-Антрацендіонова (9,10-антрахінонова, 9,10-діоксоантраценова) трикарбоциклічна система впродовж останніх 150 років є однією з ключових хінонових молекулярних платформ, яка відзначається потужним синтетичним, прикладним та фармакологічним потенціалом, який обумовлений особливостями реакційної здатності та молекулярного афінитету. Плоска просторова будова ароматичного антрацендіонового ядра забезпечує його здатність до ДНК-інтеркаляції, що послужило основою для відкриття та впровадження у клінічну практику таких протиракових препаратів як доксорубіцин, акларубіцин, аміксантрон та мітоксантрон. Їх ефективність стала поштовхом для розробки та пошуку нових структурних фармакофорних модифікацій антрацендіонового кільця, що привело до виявлення широкого ряду похідних зі значною антипроліферативною активністю, а разом з плейотропними властивостями. Безперечно, вагомим також є вклад похідних 9,10-антрацендіону (понад 700 представників) у хімію барвників, де вони посідають чільне місце серед класу азобарвників. Разом з тим, важливість досліджень похідних 9,10-антрацендіону обумовлюється не лише потребами пошуку нових біологічно активних сполук та прикладного застосування у народному господарстві. Вони мають принципове значення для розвитку теоретичної органічної хімії з позиції вивчення реакційної здатності та особливостей її прояву у різних типах взаємодій цих органічних молекул, що є ключовим у стратегії планування синтезу нових цільових продуктів. Присутність у молекулярному скелеті 9,10-антрацендіону двох карбонільних груп у положеннях 9 та 10 суттєво позначається на його реакційній здатності, як наслідок, характерною особливістю такого типу сполук є нездатність антраценільного кільця до реакцій алкілювання та ацилювання за Фріделем-Крафтсом.

Не зважаючи на свою багату хімічну історію, до цих пір не втрачають свого синтетичного значення 1(2)-аміно-9,10-антрацендіони, які відзначаються пониженою основністю аміногрупи, результатом чого є специфічний перебіг їх структурних перетворень, а часом відсутність аналогії з поведінкою інших ароматичних амінів. Загалом, багато цікавих та важливих аспектів хімії амінозаміщених 9,10-антрацендіонів для органічного, у тому числі і гетероциклічного синтезу, є ще не з'ясованими, оскільки основна увага дослідників зосереджувалась на вивченні найпростіших реакцій ацилювання, алкілювання, азосполучення, Зандмейєра, Меєрвейна та гетероциклізації. У той же час структурні модифікації 1(2)-аміно-9,10-діоксоантраценів, які б приводили до нових ациклічних, лінійно-функціоналізованих та гетероциклічних систем залишаються невідомими. Саме тому, актуальною та науково-обґрунтованою є проблема системного дослідження тих нових реакцій, які б стали ваговою базою для розроблення підходів до оригінальних функціональних похідних 1(2)-аміно-9,10-антрацендіонів, як базових систем для синтетичних та біомедичних цілей.

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 робіт: «Розробка теоретичних

основ синтезу нових нітрогено- та сульфуровмісних сполук – потенційних субстанцій різної біологічної дії» (№ держреєстрації 0113U003187), «Створення нових перспективних біологічно активних сполук на основі сульфуро- і нітрогеновмісних похідних карбоциклічних і гетероциклічних структур» (№ держреєстрації 0116U004138), «Комп'ютерний дизайн у синтезі нових біологічно активних сполук» (№ держреєстрації 0113U005172), «Похідні 9,10-антрахінону та споріднених карбо- і гетероциклічних систем як прототипи потенційних протипухлинних та протигрибкових субстанцій» (№ держреєстрації 0118U000908, 0119U101928), «Молекулярний дизайн похідних 9,10-антрахінону – прототипів нових протипухлинних субстанцій» (№ держреєстрації 0119U103217), «Сульфурофункціоналізовані карбо- та гетероциклічні системи з антитромбоцитарною та антиоксидантною активностями як нові перспективні субстанції для лікування артеріальних тромбозів» (№ держреєстрації 0119U002252).

Мета роботи та завдання дослідження. Метою дисертаційної роботи є розробка методології спрямованої структурної модифікації 1(2)-аміно-9,10-антрацендіонів для одержання нових 9,10-діоксоантраценілфункціоналізованих похідних з практично цінними властивостями.

Для досягнення поставленої мети необхідно було виконати наступні завдання:

- дослідити 1(2)-аміно-9,10-антрацендіони у реакціях з карбоновими кислотами та *N*- і *S*-функціоналізації 2-хлоро-*N*-ациламінопохідних 9,10-діоксоантрацену;
- вивчити реакційну здатність 1(2)-аміно-9,10-діоксоантраценів у процесах формування тіоуреїдних та пірольних похідних, а також дослідити перетворення тіоуреїдів в 1,2,3-гуанідинові та азольні системи;
- розкрити синтетичний потенціал діазонієвих солей 1(2)-аміно-9,10-антрацендіонів у реакціях дедіазоніювання для одержання дитіокарбаматних, 1,2,3-триазольних та піридинових похідних і з'ясувати особливості утворення цільових продуктів;
- на основі реакцій сполучення солей 9,10-діоксоантраценілдіазонію з метиленактивними карбонільними та ціановмісними сполуками розробити синтетичні підходи для отримання гідразонових похідних та показати їх потенціал у реакціях азолюфункціоналізації;
- запропонувати підходи до синтезу нових 9,10-антрацендіонових систем, анельованих з 1,2,3-триазин-4(3*H*)-оновим та піридо[1,2-*a*]піримідин-4-оновим ядрами;
- провести *in silico* оцінку фармакологічної активності похідних 9,10-антрацендіону та її експериментальну валідацію *in vitro* та *in vivo* для визначення перспективних сполук.

Об'єкт дослідження: реакції *N*-ацилювання, нуклеофільного заміщення та приєднання, тіоціанування, гетероциклізації, дедіазоніювання, *S*- та *S*-арилювання, азосполучення, [3+2]- та [4+2]-циклоприєднання, анельовання 1(2)-аміноантрацендіонів та їх похідних, біологічна активність.

Предмет дослідження: 1(2)-аміноантрацендіони, функціоналізовані 1(2)-аміноантрацендіони, *N*-ациламіно-9,10-антрацендіони, *N*-бензоїл-*N'*-(9,10-діоксоантраценіл)гіосечовини, 1,2,3-заміщені гуанідини, *N*-заміщені 2-імінотіазоли, 1,2,4- та 1,2,3-триазоли, 1,5-заміщені тетразоли, 1*H*-тетразоли, піразоли, 1*H*-піроли, солі 9,10-діоксоантраценілдіазонію, 9,10-діоксоантраценілдитіокарбамати, азиди 9,10-антрацен-

діону, 9,10-діоксоантраценілгідразони, піридини, 1,2,3-триазин-4(3*H*)-они, 6*H*-нафто-[2,3-*h*]піридо[2,1-*b*]хіназолін-6,9,14-триони.

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

Наукова новизна отриманих результатів. Встановлено, що 1(2)-аміно-9,10-антрацендіони у середовищі сильної карбонової кислоти у присутності тиоціанату амонію, тобто в умовах *in situ* формування карбоксилату амонію, схильні до утворення *N*-ациламіно-9,10-діоксоантраценів. Запропоновано шляхи структурної *S*- та *N*-функціоналізації 2-хлоро-*N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантраценіл)ацетамідів, які приводять до нових амінокислотних, тіазолідинових та дитіокарбаматних похідних.

З'ясовано вплив температурних умов, розчинника та положення хлорацетамідного замісника у 9,10-діоксоантрацені на утворення продуктів реакції тиоціанування. Показано, що при температурі до 130 °С (9,10-діоксоантрацен-1-іл)-*N*-ацетамід у присутності калію роданіду утворює виключно тиоціанатоацетамід, а у діапазоні температур 140-180 °С у диметилсульфоксиді для нього характерне формування продуктів ДМСО-ініційованого гідроксилування, метилтіонування та внутрішньомолекулярної циклізації. При наявності хлорацетамідного фрагмента у положенні 2 антрацендіонового кільця реакція тиоціанування при 55 °С у середовищі ацетону відбувається з циклізацією тиоціанатоаміду у продукт перегрупування Дімрота, який був використаний як метиленактивна складова для одержання арилметиліденових похідних.

Вивчено реакційну здатність 1(2)-аміноантрацендіонів, вплив замісників та положення аміногрупи у 9,10-діоксоантраценовому кільці у реакції нуклеофільного приєднання до бензоїлізотиоціанату та встановлено, що аміно-9,10-діоксоантрацени, які містять в *o*-положенні до аміногрупи карбоксильну групу або атом хлору, не схильні до утворення *N*-бензоїл-*N'*-тіосечовини. Вперше виявлено, що одержані *N*-бензоїл-*N'*-(9,10-діоксоантрацен-1(2)-іл)тіосечовини в умовах лужного гідролізу зазнають розриву -NH-C(S)- зв'язку та кількісно перетворюються у аміно-9,10-діоксоантрацени.

Показано можливість *N*-[(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)карбамотіоїл]-бензаміду у присутності молекулярного йоду утворювати заміщені 1,2,3-гуанідини, які містять 9,10-антрацендіонове кільце та α -, β - та γ -амінокислотний залишок.

Запропоновано зручні шляхи використання *N*-бензоїл-*N'*-(9,10-діоксоантрацен-1(2)-іл)тіосечовин у реакціях циклізації з α -бromoацетоном, гідрозин-гідратом та натрію азидом для синтезу ряду раніше невідомих азофункціоналізованих похідних 9,10-антрацендіону – 2-імінотіазолів, 1,2,4-триазолів та 1,5-заміщених тетразолів.

Вперше встановлено вплив основності та положення аміногрупи в аміно-9,10-антрацендіонах у некаталітичних та каталітичних умовах реакції Клаусона-Кааса при їх взаємодії з 2,5-диметокситетрагідрофураном та виявлено ефективність використання молекулярного йоду для однореакторного одержання моно- та біспіролілантрацендіонів у середовищі ДМФА-Н₂O.

Показано, що солі 9,10-діоксоантраценілдіазонію є зручними реагентами для одержання раніше неописаних перспективних 9,10-діоксоантраценілдитіокарбаматів у реакції некаталітичного *S*-арилування *in situ* генерованих дитіокарбамінових кислот у

водному середовищі та у м'якому температурному режимі. Встановлено, що 9,10-діоксоантраценілдитіокарбамати під дією суміші сірчаної та ацетатної кислот з подальшою обробкою перхлоратною кислотою протонуються з утворенням відповідних перхлоратів. Виявлено, що незалежно від положення діазогрупи у 9,10-діоксоантраценільному ядрі та природи *S*-нуклеофільного субстрату у реакції сполучення гідросульфатів 9,10-діоксоантраценілдіазонію з тритіокарбонатами тіогліколевої кислоти та 2-меркаптобензотіазолу, продуктами взаємодії є виключно тіоетерні похідні.

Виявлено, що реакція [3+2]-циклоприєднання 1(2)-азидо- та 1,4(1,5)-діазидо-9,10-діоксоантраценів з термінальними алкінами перебігає у присутності каталітичної системи CuI-TEA, при чому у випадку діазидів реакція 1,3-диполярного циклоприєднання відбувається з утворенням як цільових біс(1,2,3-триазолів), так і продуктів моноциклоприєднання.

Встановлено, що реакція *S*-арилування піридину солями 9,10-діоксоантраценілдіазонію як у некаталітичних, так і Cu-каталітичних умовах у температурному діапазоні -10 °С...70 °С проходить з утворенням суміші ізомерних 9,10-діоксоантраценілпіридинів, мажорними продуктами в яких виступають *орто*-ізомери – 2-(9,10-діоксоантрацен-1(2)-іл)піридини.

Запропоновано модифікований некаталітичний варіант реакції Яппа-Клінгемана для одержання у водному середовищі гідразонів метиленактивних моно- та дикарбонільвмісних сполук з 9,10-діоксоантраценільним кільцем у гідразоновому сайті молекули. Розроблено однореакторні підходи до піразоло-, тетразоло- та амідоксимофункціоналізації іліденового фрагмента легкодоступних гідразонів малононітрилу, етилціаноацетату, ацетилацетону та етилацетоацетату.

Синтезовано перші представники нової анельованої системи 9,10-антрацендіону – антра[1,2-*d*][1,2,3]триазин-4,7,12(3*H*)-триону внутрішньо-молекулярною циклізацією 1-аміно-9,10-діоксоантрацен-2-карбоксамідів під дією натрію нітриту у середовищі ацетатної кислоти. Досліджено поведінку антра[1,2-*d*][1,2,3]триазин-4,7,12(3*H*)-триону у реакції термічного розкриття циклу з наступним [4+2]-циклоприєднанням з низкою похідних піридину та з'ясовано вплив положення замісників у піридиновому субстраті на утворення цільових антрапіrido[1,2-*a*]піримідин-4-онів.

Практична значення одержаних результатів. Виявлено нові особливості реакційної здатності 1(2)-аміно-9,10-антрацендіонів та їх похідних в умовах реакцій *N*-ацилювання, нуклеофільного заміщення та приєднання, тіоціанування, гетероциклізації, дедіазоніювання, *C*- та *S*-арилування, азосполучення, [3+2]- та [4+2]-циклоприєднання та розроблено препаративно зручні шляхи одержання нових функціоналізованих похідних 9,10-антрацендіону, що відкриває нові можливості їх використання як зручних реакційних субстратів в органічному синтезі та як «блдінг»-блоків для конструювання нових сполук з заданими властивостями.

Розроблено метод синтезу *N*-ациламіно-9,10-антрацендіонів з використанням дешевої та доступної ацилюючої системи сильна карбонова кислота–тіоціанат амонію, яка дозволяє одержувати моно- та діацильні похідні. Запропоновано препаративні методики функціоналізації хлорацетамідо-9,10-антрацендіонів з одержанням нових амінокислотних, дитіокарбаматних та тіазолідинових похідних. Розширено ряд *N*-бензоїл-*N'*-(9,10-діоксоантрацен-1(2)-іл)тіосечовин та показано шляхи їх доступного використання у синтезі раніше невідомих 1,2,3-гуанідинових та азольних похідних.

Запропоновано одnoreакторний синтез моно- та біспіролілантрацендіонів у середовищі ДМФА-Н₂O у присутності молекулярного йоду. Розкрито потенціал солей 9,10-діоксоантраценілдіазонію для синтезу раніше невідомих 9,10-діоксоантраценілдитіокарбаматних, 9,10-діоксоантраценілпіридинових, антра[1,2-*d*][1,2,3]триазин-4,7,12(3*H*)-трионових, 6*H*-нафто[2,3-*h*]піридо[2,1-*b*]хіназолін-6,9,14-трионових, 1,2,3-триазольних похідних та практично невивчених 9,10-діоксоантраценілгідразонових сполук, для яких запропоновані ефективні способи їх одержання.

Експериментальні тестування *in vitro* та *in vivo* нових функціоналізованих похідних 1(2)-аміно-9,10-антрацендіонів дозволили виявити перспективні сполуки як з селективною антибактеріальною, протигрибковою, антиоксидантною, антитромбоцитарною, антивірусною, протисудомною, тирозинпротеїнкіназною та протипухлинною активністю, так і помірнотоксичні (ЛД₅₀ > 1000 мг/кг) похідні з плейотропною дією. Встановлено механізми протипухлинної дії перспективних дитіокарбаматів та антра[1,2-*d*][1,2,3]триазин-4,7,12(3*H*)-трионів.

Фрагменти роботи впроваджено у навчальний та науковий процеси Національного університету «Львівська політехніка», Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, Запорізького державного медичного університету, Національного фармацевтичного університету, Інституту органічної хімії НАН України та Державного вищого навчального закладу "Український державний хіміко-технологічний університет".

Особистий внесок здобувача є визначальним на всіх етапах досліджень і полягає у створенні наукового напрямку та постановці завдання, виборі об'єктів дослідження, плануванні експерименту, аналізі, інтерпретації та узагальненні отриманих експериментальних даних. Автор висловлює глибоку вдячність науковому консультанту д.х.н., проф. М.В. Вовку (ІОХ НАН України) за цінні поради та обговорення на етапах розробки стратегії досліджень, при аналізі отриманих результатів та при підготовці оригінальних наукових праць. Автор також вдячний за підтримку, всебічну допомогу та сприяння у дослідженнях д.х.н., проф. Новікову В.П. та усім співавторам.

У виконанні синтетичної частини приймали участь к.х.н., с.н.с. Зварич В.І. (синтез та перетворення *N*-ацильних та *N,N'*-тіосечовинних похідних 9,10-антрацендіону, одержання 1*H*-піролілантрацендіонів) та к.х.н. Лунін В.В. (синтез *S*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантраценіл)дитіокарбаматів та їх перхлоратних солей, тіоетерів 9,10-діоксоантрацену, 9,10-діоксоантраценілпіридинів, 1,2,3-триазолів, 9,10-діоксо-антраценілгідразонів метиленактивних моно- та дикарбонілвмісних сполук, 9,10-діоксоантраценілгідразонокарбо(гетеро)циклічних та гідразоноамідоксимних похідних). ІЧ- та УФ-спектроскопічні дослідження здійснені спільно з ст. викл., к.х.н. Хом'яком С.В. (Національний університет «Львівська політехніка»). Рентгено-структурний аналіз виконано у співпраці з к.х.н., с.н.с. Русановим Е.Б. (ІОХ НАН України). Квантово-хімічні розрахунки та молекулярний докінг виконані спільно з к.х.н., с.н.с. Зваричем В.І. (Національний університет «Львівська політехніка») на наданому проф. Т. Купкою з Опольського університету (Польща) програмному забезпеченні та з використанням програмного пакету *Small-Molecule Drug Discovery Suite* компанії *Schrödinger* у рамках тестового доступу. Дослідження протимікробної активності виконано сумісно з групами мікробіологів к.х.н., доц. О.З. Комаровською-Порохнявець (Національний університет «Львівська політехніка») та д-ра наук,

доц. П. Шведа і проф. С. Мілевського (Гданський політехнічний університет, Польща). Визначення антиоксидантної активності проведено спільно з к.б.н., доц. О.В. Яремкевич (Національний університет «Львівська політехніка») та групою науковців Стамбульського університету (Туреччина): доц. Н.Г. Деніз, проф. С. Сайіл, проф. М. Озюрек, проф. К. Гуслу. Встановлення антитромбоцитарної та протеїнтирозинкіназної активності виконано у ННЦ «Інститут біології» Київського національного університету ім. Тараса Шевченка сумісно з к.б.н., м.н.с. Т.І. Галеновою та д.б.н., проф. О.М. Савчуком. Дослідження антивірусної активності проведено у співпраці з групою к.б.н. С.Д. Загородньої (Інститут мікробіології і вірусології НАН України). Визначення протисудомної дії та гострої токсичності проведено спільно із д.б.н., проф. І.А. Кравченко та доц., к.б.н. М.В. Нестеркіною (Одеський національний політехнічний університет). Дослідження протипухлинної активності проведені спільно з групами проф. С. Мілевського (Гданський політехнічний університет, Польща) та проф. Е. Улукая (Університет Істін'ї, Стамбул, Туреччина), а також у Національному інституті раку (США). Дослідження з фарбування поліестерних волокон виконані спільно з доц. Н.Г. Деніз, проф. С. Сайіл зі Стамбульського університету, проф. Е. Онер та проф. О. Атак з Університету Мармари (Туреччина).

Апробація результатів дисертації. Основні результати роботи доповідались на 5th International Symposium «Methods and Application of Computational Chemistry МАСС-5» (Харків, 2013), XXIII, XXIV та XXIV Українській конференції з органічної хімії (Чернівці, 2013; Полтава, 2016; Луцьк, 2019), 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), 20th 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), 20th 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 та VII Українських конференціях «Домбровські хімічні читання» (Чернівці, 2015; Яремче, 2017), Balticum Organicum Syntheticum 2016 (Рига, Латвія, 2016), 5th International Conference of Young Scientists-Chemistry Today ICYS-2016 (Тбілісі, Грузія, 2016), International Conference «Chemistry and Chemical Technology» (Каунас, Литва, 2017; Вільнюс, Литва, 2019), International Scientific Conference «Chemical Technology and Engineering» (Львів, 2017), IX International Conference in Chemistry Kyiv-Toulouse ІСКТ-9 (Київ, 2017), 9th International Symposium on Computational Methods in Toxicology and Pharmacology Integrating Internet Resources СМТPI-2017 (Гоа, Індія, 2017), Міжнародний молодіжний науковий форум «Litteris et Artibus» (Львів, 2017), 256th American Chemical Society National Meeting & Exposition «Nanoscience, Nanotechnology & Beyond» (Бостон, США, 2018), 22nd EuroQSAR 2018 Symposium «Translational and Health Informatics: Implications for Drug Discovery» (Салоніки, Греція, 2018), «EastWest Chemistry Conference EWCC 2018» (Львів, 2018), 10th International Symposium on Computational Methods in Toxicology and Pharmacology Integrating Internet Resources СМТPI-2019 (Яніна,

Греція, 2019), Structural and Molecular Biology of the DNA Damage Response (Мадрид, Іспанія, 2019), VIII EFMC International Symposium on Advances in Synthetic and Medicinal Chemistry (Афіни, Греція, 2019), II Науково-практична конференція «Теорія і практика актуальних наукових досліджень» (Дніпро, 2020).

Публікації. Основні матеріали дисертаційної роботи опубліковано у **68** роботах, з яких **12** статей у наукових фахових виданнях України, у т.ч. 4 статті у наукових фахових виданнях України, які входять до міжнародних наукометричних баз даних, **16** статей у наукових періодичних виданнях інших держав, **1** патент України на винахід, **2** патенти України на корисні моделі, **2** роботи у публікаціях, які додатково висвітлюють результати дослідження, **35** робіт – у матеріалах і тезах українських та міжнародних конференцій.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота складається з анотації, вступу, шести розділів, висновків, списку використаних джерел та додатків. Основний зміст роботи представлений на 331 сторінці друкованого тексту. Робота містить 17 таблиць, 67 рисунків, список використаних літературних джерел з 518 посилань та 3 додатки. Загальний обсяг дисертації 424 сторінки. У вступі обґрунтовано актуальність дисертаційної роботи, сформульовано мету та завдання, предмет та об'єкт, методи дослідження, розкрито наукову новизну, теоретичне та практичне значення отриманих результатів, вказано особистий внесок здобувача та наведено інформацію про апробацію результатів дослідження. У першому розділі представлено аналіз узагальнених та систематизованих літературних джерел щодо відомих хімічних перетворень 1(2)-аміно-9,10-антрацендіонів. У другому розділі описано дослідження синтезу та перетворення *N*-ациламіно-9,10-антрацендіонів, *N,N'*-заміщених тіосечовин 9,10-антрацендіону і їх похідних, та одержання 1*H*-піролільних похідних 9,10-антрацендіону. Третій розділ присвячено реакції дедіазоніювання солей 9,10-діоксоантраценілдіазонію у синтезі нових сульфуро- та гетерилвмісних похідних 9,10-антрацендіону. У четвертому розділі представлено реакції азосполучення та анелювання солей 9,10-діоксоантраценілдіазонію та їх похідних у синтезі нових нітрогеновмісних 9,10-антрацендіонів. У п'ятому розділі відображено результати *in silico*, *in vitro* та *in vivo* досліджень біологічної активності нових функціоналізованих похідних 1(2)-аміно-9,10-антрацендіонів. Шостий розділ містить детальні методики синтезу одержаних у дисертаційній роботі похідних 1(2)-аміно-9,10-антрацендіону та фізико-хімічні характеристики синтезованих сполук.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

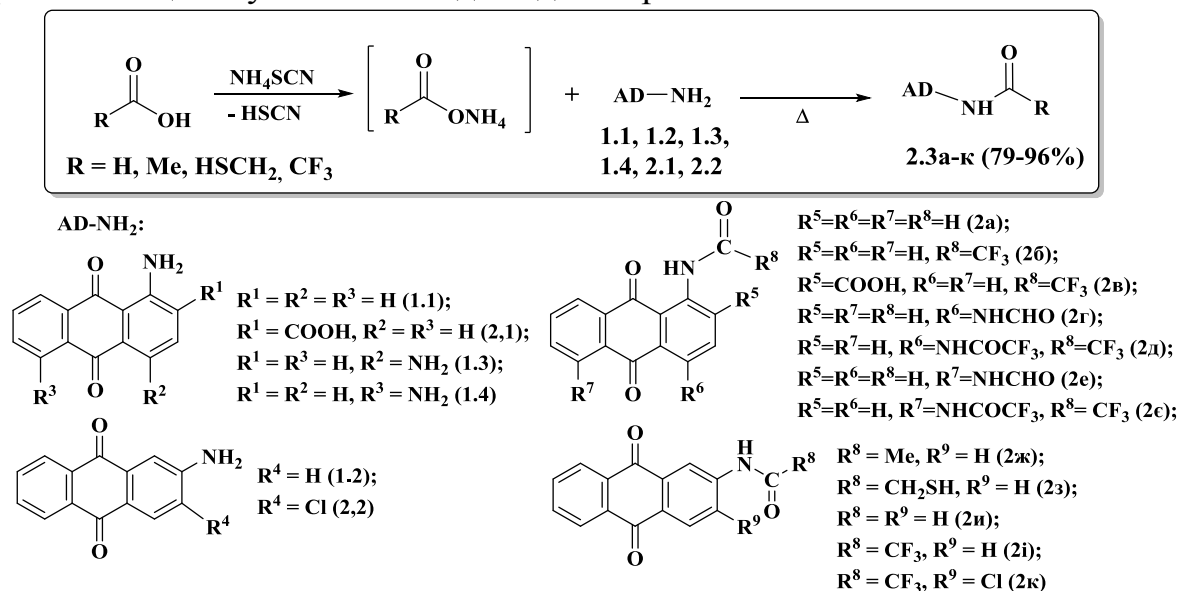
Аналіз узагальнених та систематизованих літературних джерел засвідчує, що основними напрямками перетворень аміногрупи 9,10-антрацендіону є її модифікація алкільними, арильними, ацильними, карбо- і гетероциклічними неконденсованими та конденсованими фрагментами, як зі збереженням, так і без збереження азофункції. При цьому основна увага у синтетичних перетвореннях приділена вивченню найпростіших реакцій ацилювання, алкілування, азосполучення, Зандмеєра, Меєрвейна та деяких видів гетероциклізації. Разом з тим, незважаючи на різноманіття відомих на даний момент похідних 1(2)-аміно-9,10-антрацендіону, їх синтетичний та біологічний потенціал залишається ще далеко не вичерпаним внаслідок своєрідності поведінки у різних типах органічних реакцій. Зокрема, маловивченими або невідомими є тіоуреїдні, азольні, амінокислотні, сульфуровмісні, алкінільні, гідразонові, піридинові та споріднені похідні 9,10-антрацендіону.

1(2)-АМІНО-9,10-АНТРАЦЕНДІОНИ У РЕАКЦІЯХ З ЕЛЕКТРОФІЛЬНИМИ РЕАГЕНТАМИ

Незважаючи на те, що такі реакції безпосередньої трансформації NH₂-групи, як ацилювання, приєднання та гетероциклізації давно відомі та широко використовуються для структурної модифікації 1(2)-аміноантрацен-9,10-діонів, маловивченими або неописаними залишаються дослідження їх хімічної поведінки у процесах утворення тіоуреїдних та пірольних похідних. Не менш важливим є вивчення особливостей перетворення синтезованих тіоуреїдів в 1,2,3-гуанідинові сполуки та азольні системи, а також *N*- та *S*-функціоналізації *N*-ациламінопохідних 9,10-діоксоантрацену.

Синтез та перетворення *N*-ацилпохідних аміно-9,10-антрацендіонів

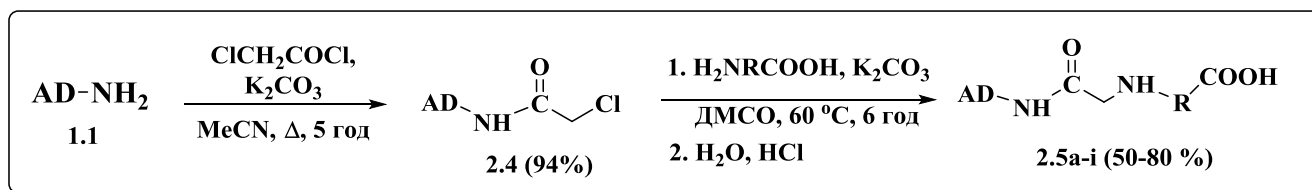
Застосування одного з класичних методів одержання *N*-заміщених тіосечовин за участю тіоціанату амонію у присутності органічної кислоти неочікувано привело до відкриття нової *N*-ацилюючої системи, котра була успішно використана для ряду 1(2)-аміноантрацендіонів, в якій ацилюючим агентом виступає амонію карбоксилат, *in situ* утворений з тіоціанату амонію та відповідної карбонової кислоти.



Нова система з використанням відносно дешевих і доступних реагентів була опробована у реакції *N*-ацилювання низки 1(2)-аміно-9,10-діоксоантраценів (AD-NH₂) **1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 2.1, 2.2** у середовищі таких органічних кислот, як HCOOH, AcOH, HSCH₂COOH, CF₃COOH, C₂H₅COOH, C₃H₇COOH за участю двохкратного надлишку роданіду амонію (чотирикратного для діаміноантрацендіонів **1.3, 1.4**). Одержані результати, які стосуються синтезу *N*-ациламіно-9,10-антрацендіонів, дозволили виявити наступні особливості утворення продуктів ацилювання. Зокрема, показано, що сполуки **1.1, 1.3, 1.4** при застосуванні зазначеної вище системи здатні утворювати *N*-форміламіно- та *N*-трифторацетиламінопохідні, при чому для діамінів **1.3, 1.4** характерне отримання амідних похідних по обох аміногрупах **2.3г-є**. Встановлено, що 1-аміно-9,10-антрацендіон, який у положенні 2 містить атом хлору, не піддається ацилюванню жодною з випробуваних карбонових кислот, у той час, як карбоксилвмісний аміноантрацендіон **2.1** здатний утворювати амід лише з трифторацетаною кислотою **2.3в**. Позитивний результат *N*-ацилювання у середовищі HCOOH, AcOH, HSCH₂COOH або CF₃COOH при використанні тіоціанату амонію був

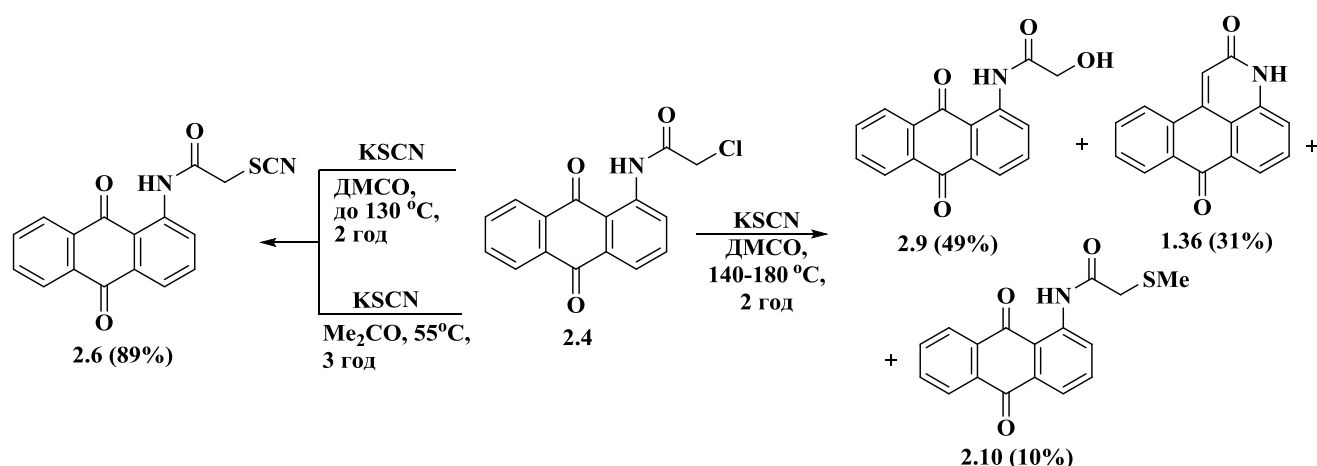
отриманий для 2-аміно-9,10-діоксоантрацену **1.2** з утворенням відповідних сполук **2.3ж-і**. Підтвердженням факту, що дана реакція *N*-ацилювання проходить через стадію взаємодії аміноантрацендіонів із *in situ* генерованим ацилюючим реагентом – амонію карбоксилатом, було проведення зустрічного синтезу сполуки **2.3ж** з достатньо високим виходом при кип'ятінні суміші аміну **1.2** з амонію ацетатом у середовищі ацетатної кислоти.

Беручи до уваги обмеженість робіт щодо структурних модифікацій 9,10-діоксоантрацен-1(2)-іл-*N*-хлорацетамідів, цікавим напрямком їх функціоналізації виявилася взаємодія з *N*- та *S*-нуклеофілами та перетворення продуктів їх взаємодії. 2-Хлоро-*N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)ацетамід **2.4**, одержаний ацилюванням 1-аміно-9,10-антрацендіону **1.1** хлорангідридом хлороацетатної кислоти при кип'ятінні у ацетонітрилі, був використаний як зручний реагент для одержання ряду нових α -, β -, γ -амінокислотних похідних **2.5а-і**. Однореакторна функціоналізація сполуки **2.4** амінокислотними залишками валіну, α -, β -, фенілаланіну, гліцину, лейцину, глутамінової кислоти, метіоніну та γ -аміномасляної кислоти у присутності основи у середовищі ДМСО при 60 °С протягом 6 год та подальша стадія осадження дозволяє легко виділити цільові продукти **2.5а-і** з реакційної суміші з хорошими виходами, утворення яких однозначно було підтверджено даними спектрів ¹Н ЯМР, ІЧ та елементного аналізу.

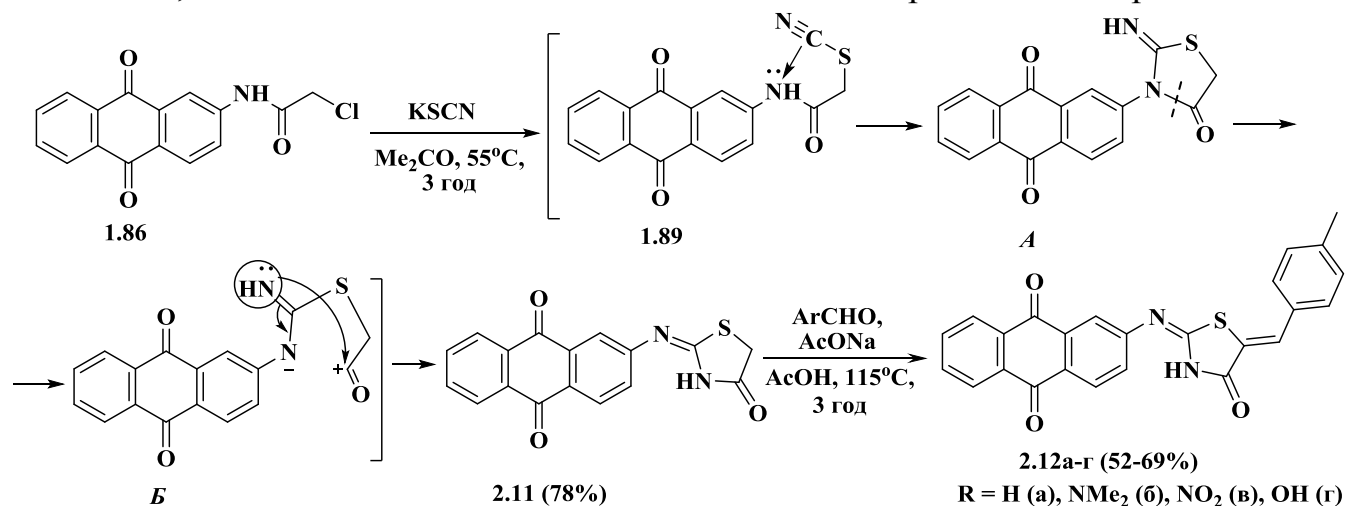


R=CH₂ (**2.5а**, 54%); CHMe (**2.5б**, 50%); CHCH₂Ph (**2.5в**, 73%); CHCH(Me)₂ (**2.5г**, 80%); CHCH₂CH(Me)₂ (**2.5д**, 67%); CH(CH₂)₂SMe (**2.5е**, 68%); CH(CH₂)₂COOH (**2.5с**, 64%); (CH₂)₂ (**2.5ж**, 61%); (CH₂)₃ (**2.5з**, 71%)

Дослідження поведінки 2-хлоро-*N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1(2)-іл)ацетамідів **2.4** та **1.86** у реакції тїоціанування дозволило визначити умови термодинамічного контролю та вплив реакційного середовища на утворення продуктів реакції. Зокрема, було встановлено, що взаємодія 2-хлоро-*N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)ацетаміду **2.4** з калій тїоціанатом при кип'ятінні в ацетоні або нагріванні у диметилсульфоксиді до 130 °С зупиняється на стадії утворення *N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)-2-тїоціанатацетаміду **2.6**. При нагріванні суміші хлорацетаміду **2.4** та калій роданіду протягом 2 год у діапазоні температури 140-180 °С у середовищі ДМСО має місце формування суміші трьох основних ДМСО-термічноініційованих продуктів гідроксилування **2.9**, метилтїонування **2.10** та внутрішньомолекулярної циклізації **1.36**, структура яких була достовірно підтверджена після хроматографічного розділення даними спектрів ЯМР ¹Н та ¹³С і хроматомас-спектрів.

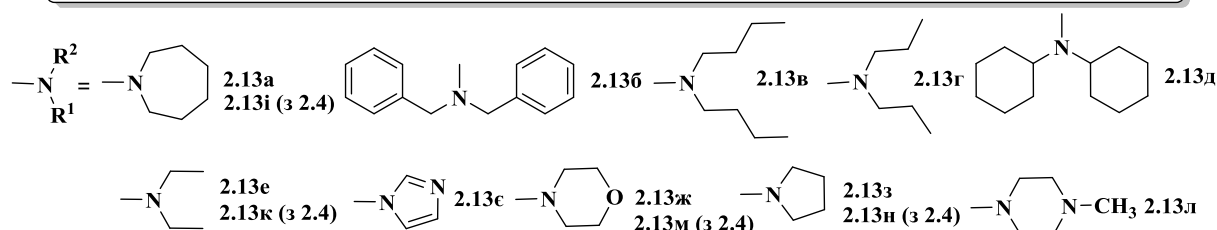
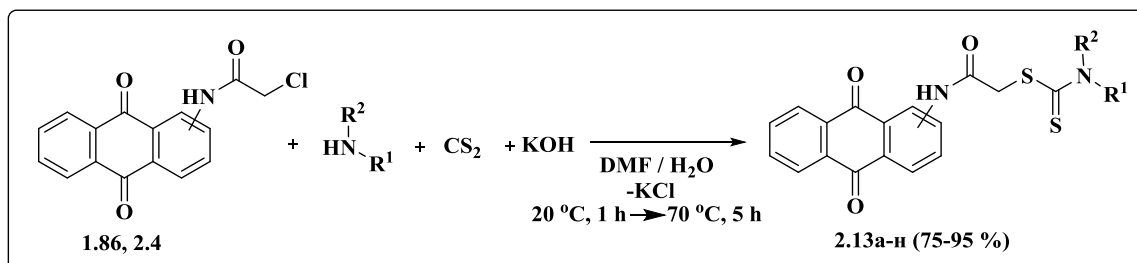


Застосування умов тіоціанування для 2-хлоро-*N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-іл)ацетаміду **1.86** при кип'ятінні у середовищі ацетону на основі результатів ЯМР ¹H, ¹³C спектроскопії та хроматомас-спектрів привело до утворення продукту перегрупування Дімрота – 2-[(4-оксотіазолідин-2-іліден)аміно]антрацен-9,10-діону **2.11**, що очевидно реалізується за наведеним нижче механізмом через інтермедіати *A-B*. Утворення циклічної похідної **2.11** підтверджується наявністю широкого синглетного сигналу протону -NH-групи у слабкому полі при 11.03 м.ч. та фіксація аміно-імінної таутомерії для неї у спектрі ЯМР ¹H. Сигнал атома вуглецю карбонільної групи утвореного тіазоліденового циклу у спектрі ЯМР ¹³C резонує при 174.17 м.ч., а атоми вуглецю CH₂-фрагменту та зв'язку C=N представлені відповідними сигналами при 32.67 м.ч. та 159.58 м.ч. Хроматомас-спектр сполуки **3.8** містить пік єдиного молекулярного іону *m/z* з масою 323, що відповідає наявності лише одного геометричного ізомера.



2-[(4-Оксотіазолідин-2-іліден)аміно]антрацен-9,10-діон **2.11**, як сполука з метиленактивною компонентою, був успішно використаний у реакції Кньювенегеля. Так, взаємодія циклічної похідної **2.11** з низкою арилальдегідів у присутності натрію ацетату при кип'ятінні у середовищі ацетатної кислоти протягом 3 год приводить до одержання арилметиліденових похідних **2.12a-г** з виходами 52-69%. У спектрах ЯМР ¹H цільових продуктів присутній характерний синглетний сигнал метиліденового фрагмента у межах 7.82-8.05 м.ч., що є свідченням існування арильного фрагмента у сполуках **2.12a-г** у *Z*-конформації.

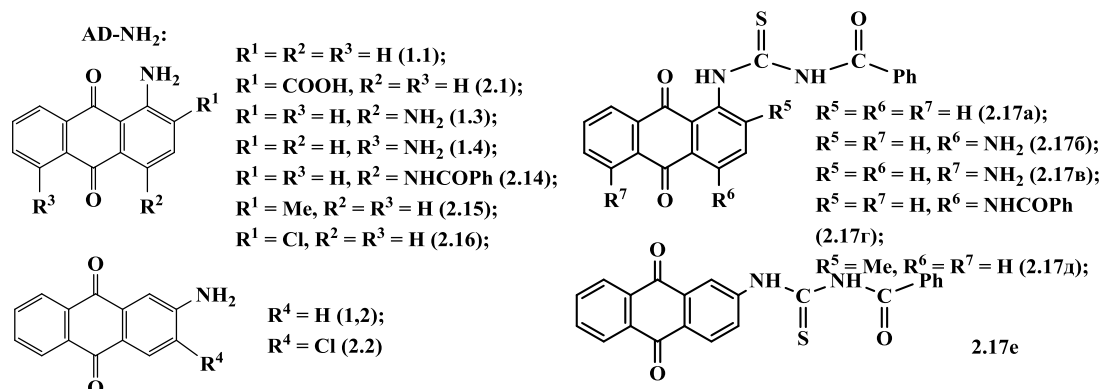
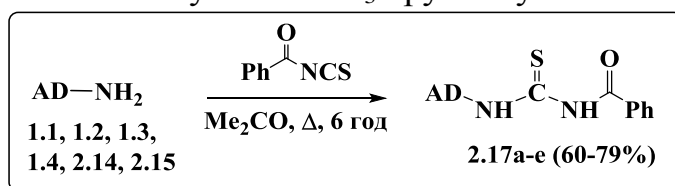
У контексті продовження роботи з *S*-функціоналізації хлорацетамідного фрагмента була проведена чотирикомпонентна двостадійна одноколбова реакція 2-хлоро-*N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантраценіл)ацетаміду **2.4** або **1.86** з низкою свіжоотриманих калієвих солей дитіокарбамінових кислот у середовищі ДМФА-вода спочатку при кімнатній температурі, а потім при нагріванні впродовж 5 год, у результаті чого були одержані дитіокарбаматні похідні **2.13а-н**.



Синтез *N,N'*-заміщених тіосечовин 9,10-антрацендіону та похідних на їх основі

Враховуючи обмежену кількість синтетичних робіт з одержання тіоуреїдопохідних 9,10-діоксоантрацену та відсутність даних щодо їх перетворень, доцільним видавався розвиток цього напрямку досліджень.

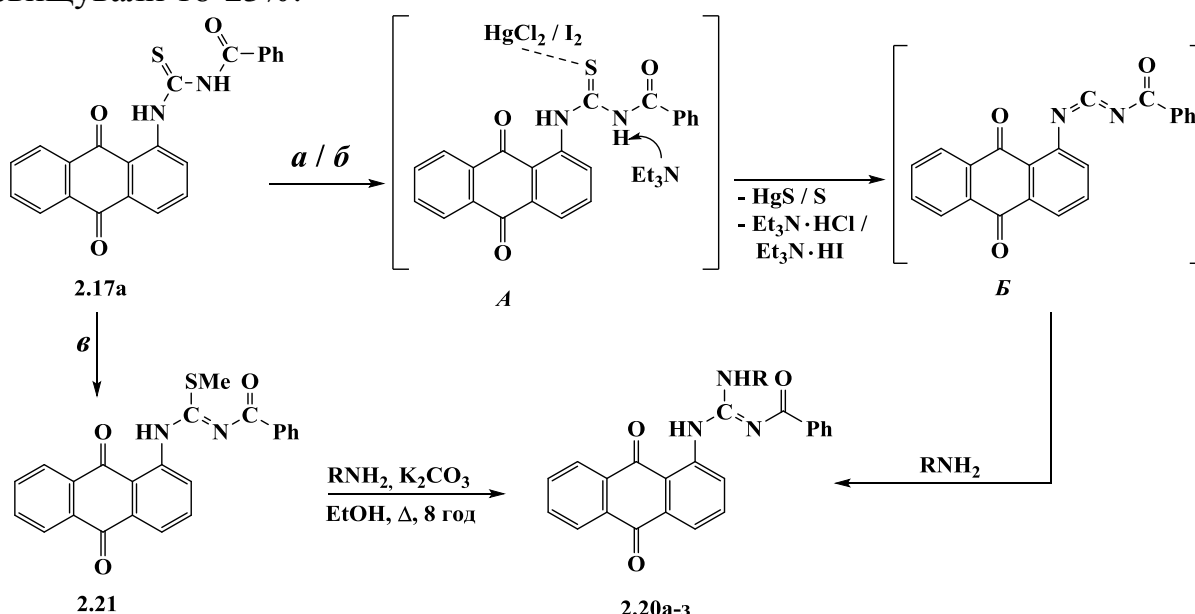
N-Бензоїл-*N'*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантраценіл)тіосечовини **2.17а-е** були одержані реакцією свіжоотриманого бензоїлізотіоціанату з рядом аміноантрацендіонів **1.1**, **1.2**, **1.3**, **1.4**, **2.1**, **2.2**, **2.14-2.16** при кип'ятінні в ацетоні. Встановлено, що на взаємодію останніх з бензоїлізотіоціанатом впливає присутність замісників в *орто*-положенні до NH₂-групи в антрацендіоновому циклі. Одержання цільових *N*-бензоїл-*N'*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантраценіл)тіосечовин **2.17а-е** було успішним у випадку незаміщених в *о*-положенні 1(2)-аміно-9,10-діоксоантраценів **1.1**, **1.2**, **1.3**, **1.4**, **2.14** та аміну **2.15** з CH₃-групою у положенні 2.



Слід відзначити істотний негативний вплив COOH-групи або атому Cl в *o*-положенні до аміногрупи у сполуках **2.1**, **2.2**, **2.16** на реакційну здатність, як у даних реакційних умовах, так і в умовах тривалого кип'ятіння та використання надлишку гетерокумулену.

В умовах селективного лужного гідролізу одержаних *N*-бензоіл-*N'*-(9,10-діоксоантрацен-1(2)-іл)тіосечовин **2.17a-e** була проведена спроба одержання *N*-монотіосечовинних похідних та встановлено, що сполуки **2.17a-e** зазнають розриву -NH-C(S)- зв'язку та кількісно перетворюються у аміно-9,10-діоксоантрацени **1.1**, **1.2**, **1.4**, **1.5**, **2.14**, **2.15**.

З метою утворення гуанідинової функції на основі *N*-[(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)карбамотіоіл]бензаміду **2.17a** були застосовані α -, β - та γ -амінокислоти, які вступали у реакцію нуклеофільного приєднання з карбодіїмідом, одержаним *in situ* за участю десульфуруючих систем. Експериментально встановлено, що виходи сполук **2.20a-з** при застосуванні обох десульфуруючих систем (HgCl₂-Et₃N (*a*) або I₂-Et₃N (*б*)) у середовищі ДМФА протягом 4 год. є майже рівнозначними (*a* – 45-56% та *б* – 43-54%). З метою підвищення виходів цільових продуктів було проведене альтернативне двостадійне перетворення, яке включало *S*-метилування *N*-[(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)карбамотіоіл]бензаміду **2.17a** з диметилсульфатом та наступну стадію заміщення тіометильної групи у похідній **2.21** залишком відповідної амінокислоти. Проте, і у цьому випадку досягти бажаного результату не вдалося і виходи цільових гуанідинів не перевищували 18-23%.



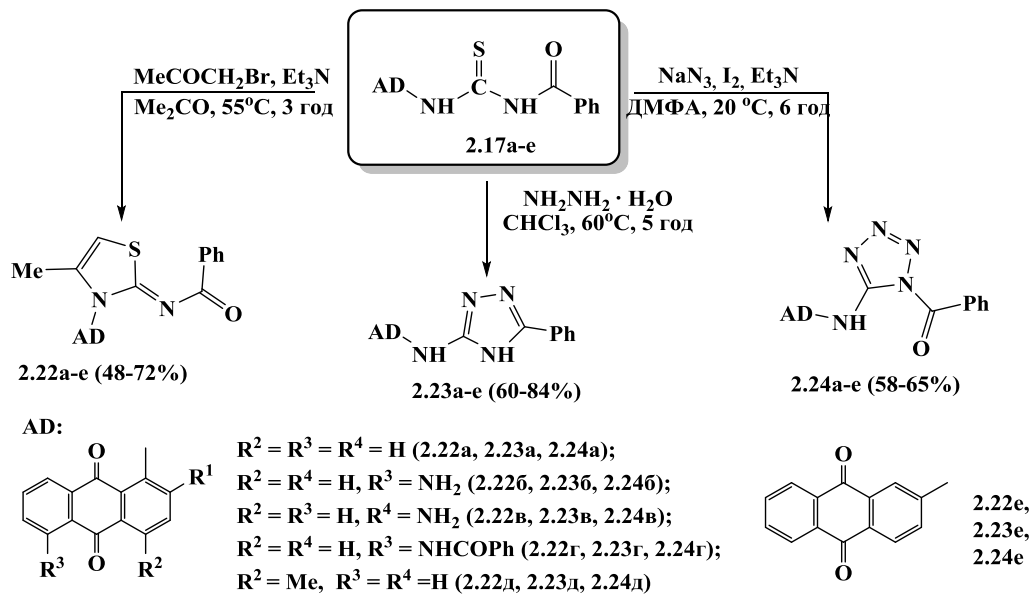
a - HgCl₂, Et₃N, ДМФА, 20 °С, 4 год;

б - I₂, Et₃N, ДМФА, 20 °С, 4 год;

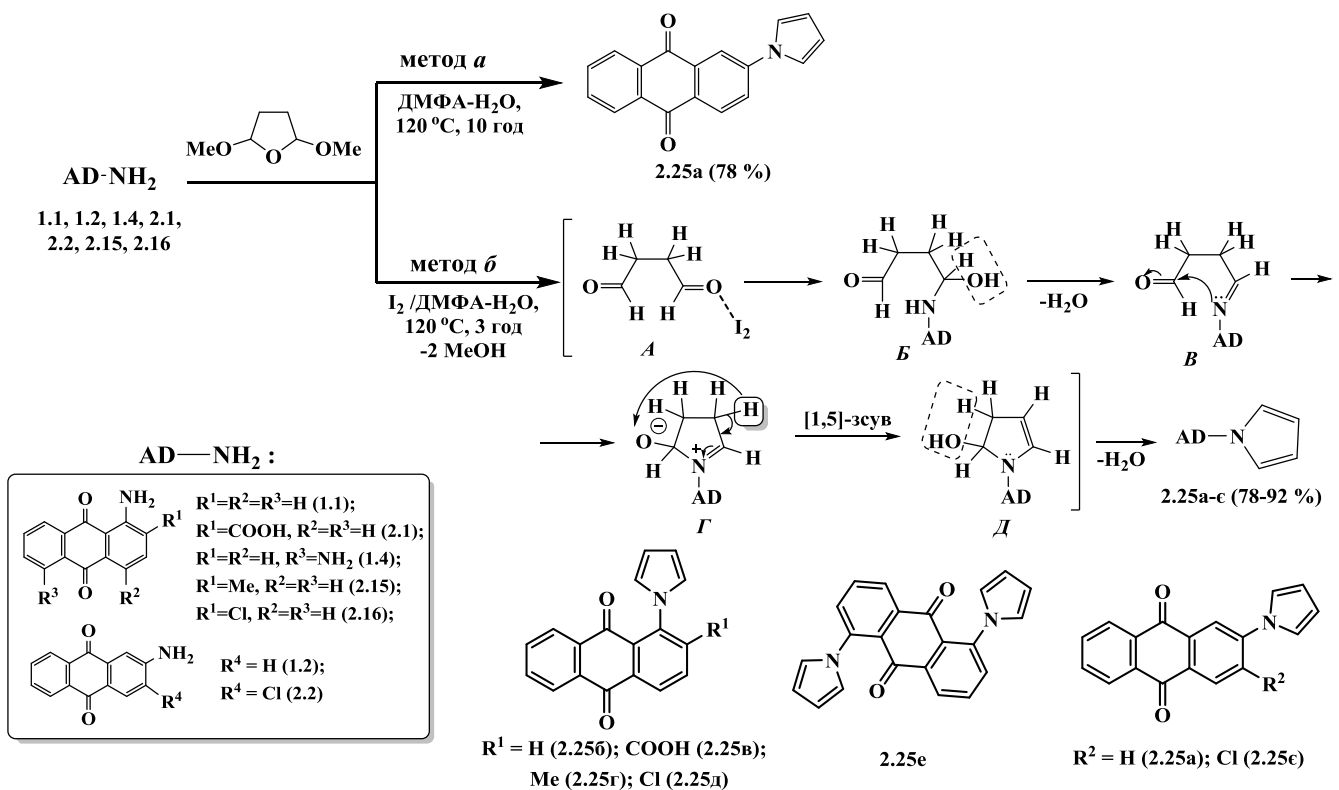
v - (CH₃)₂SO₂, 10% NaOH/EtOH, pH=7, EtOH, 20 °С, 2 год

R = CH₂COOH (*a*); CH(Me)COOH (*б*); (CH₂)₂COOH (*в*); CH(CH₂(Me)₂)COOH (*г*); CH(CH₂(Ph))COOH (*д*); CH(CH₂CH₂SMe)COOH (*e*); CH(CH₂CH₂(Me)₂)COOH (*e*); CH(CH₂CH₂COOH)COOH (*ж*); (CH₂)₃COOH (*з*)

На основі взаємодій *N*-бензоіл-*N'*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1(2)-іл)тіосечовин **2.17a-e** з бромоацетоном, гідразин-гідратом та азидом натрію були синтезовані нові гібридні молекули азольно-антрацендіонового типу – імінотіазоли **2.22a-e**, 1,2,4-триазоли **2.23a-e** та 1*H*-тетразоли **2.24a-e**.



Реакційна здатність аміноантрацендіонів **1.1, 1.2, 1.4, 2.1, 2.2, 2.15, 2.16** була досліджена в умовах реакції Клаусона-Кааса у середовищі ДМФА-Н₂О (100:4) у двох випадках: у відсутності каталізатора (метод *a*) та при його наявності (метод *б*). Застосування некаталітичних умов (метод *a*) привело до позитивного результату лише у випадку аміну **1.2**, який утворював 9,10-діоксоантрацен-2-ілпірол **2.25a**. Проведення I₂-каталізованої реакції Клаусона-Кааса (метод *б*) дозволило отримати ряд нових монопірольних похідних антрацен-9,10-діону **2.25б-д,є**, біспірольну похідну **2.25е**, а також підвищити вихід сполуки **2.25a** з 78 % до 91 %. Використання молекулярного йоду також значно скоротило час проведення реакції у порівнянні з методом *a* (з 10 до 3 год). Найбільш вірогідно, що утворення сполук **2.25** відбувається через проміжні інтермедіати *A-Д*.

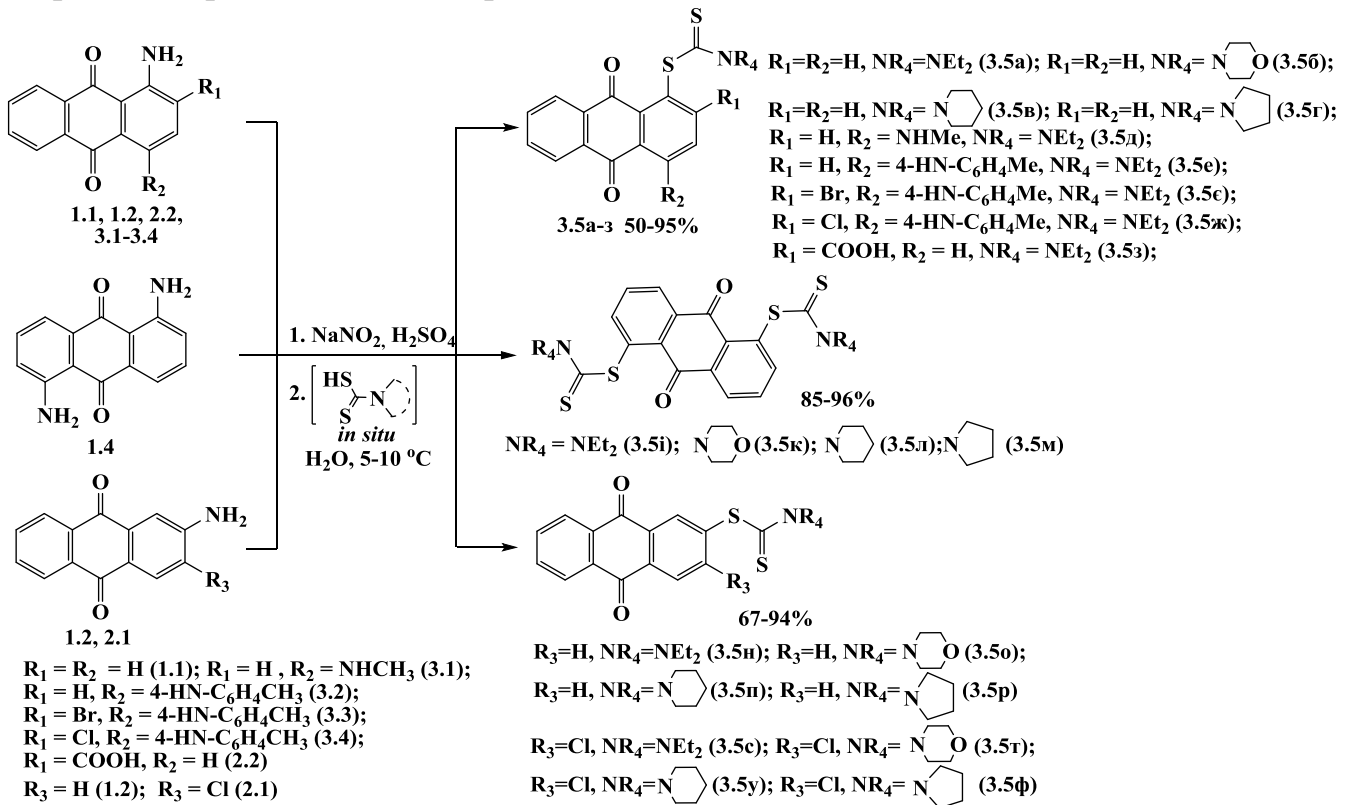


РЕАКЦІЯ ДЕДІАЗОНІЮВАННЯ СОЛЕЙ 9,10-ДІОКСОАНТРАЦЕНІЛ-ДІАЗОНІЮ У СИНТЕЗІ НОВИХ СУЛЬFUРО- ТА ГЕТЕРИЛВМІСНИХ ПОХІДНИХ 9,10-АНТРАЦЕНДІОНУ

Основна частина синтетичних досліджень щодо модифікації аміногрупи аміно-9,10-діоксоантраценів у новий функціональний замісник без збереження азофункції в основному зосереджена на утворенні продуктів реакцій Зандмеєра та Меєрвейна. Окрім того, є одержані декілька продуктів арилювання ароматичних вуглеводнів в умовах реакції Гомбега-Бахмана-Хея. Проте, використання солей 9,10-діоксоантраценілдіазонію або продуктів їх перетворення для одержання гетерилвмісних конденсованих та функціоналізованих похідних є малодослідженим або залишається поза увагою, незважаючи на легкодоступність діазонієвих солей.

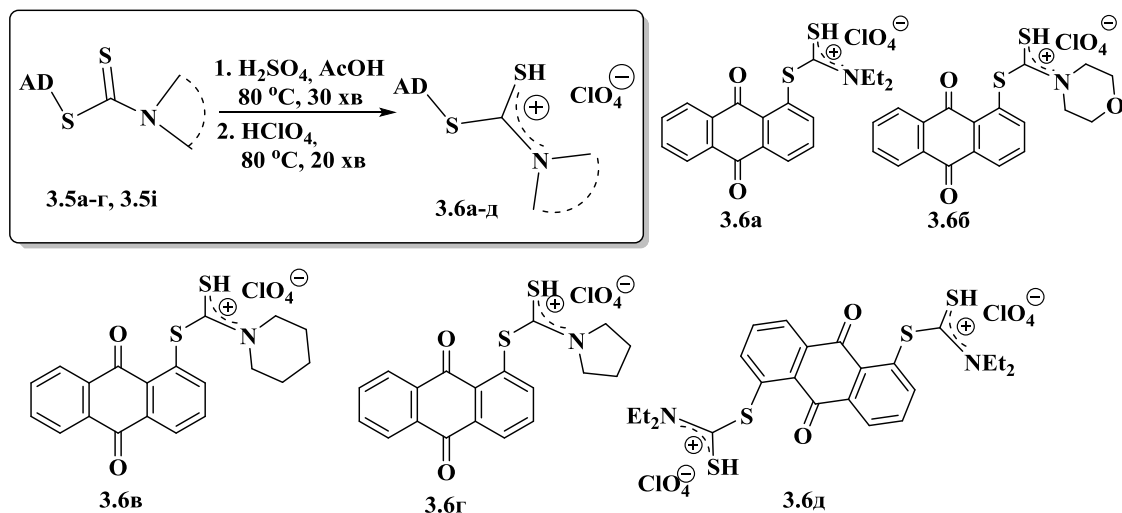
Синтез 9,10-діоксоантраценілдитіокарбаматів

Продовжуючи дослідження з *S*-функціоналізації 9,10-діоксоантраценового кільця, було запропоновано ефективний варіант одержання 9,10-діоксоантраценілдитіокарбаматів в умовах «зеленої» хімії на основі 9,10-діоксоантраценілдіазонієвих солей. Реакція некаталітичного арилювання свіжоодержаними, нейтралізованими натрій карбонатом, діазоній гідросульфатними солями 1(2)-аміно-9,10-діоксоантраценів **1.1**, **1.2**, **1.4**, **2.1**, **2.2**, **3.1-3.4** ряду *in situ* згенерованих дитіокарбамінових кислот з фрагментами діетиламіну, піролідину, піперидину та морфоліну у водному середовищі у м'яких температурних умовах приводила до одержання карбодитіоатів **3.5а-ф**.



Одержані 9,10-діоксоантраценілдитіокарбамати виступили цікавими об'єктами для дослідження процесу їх протонування. Зокрема, протонування 9,10-

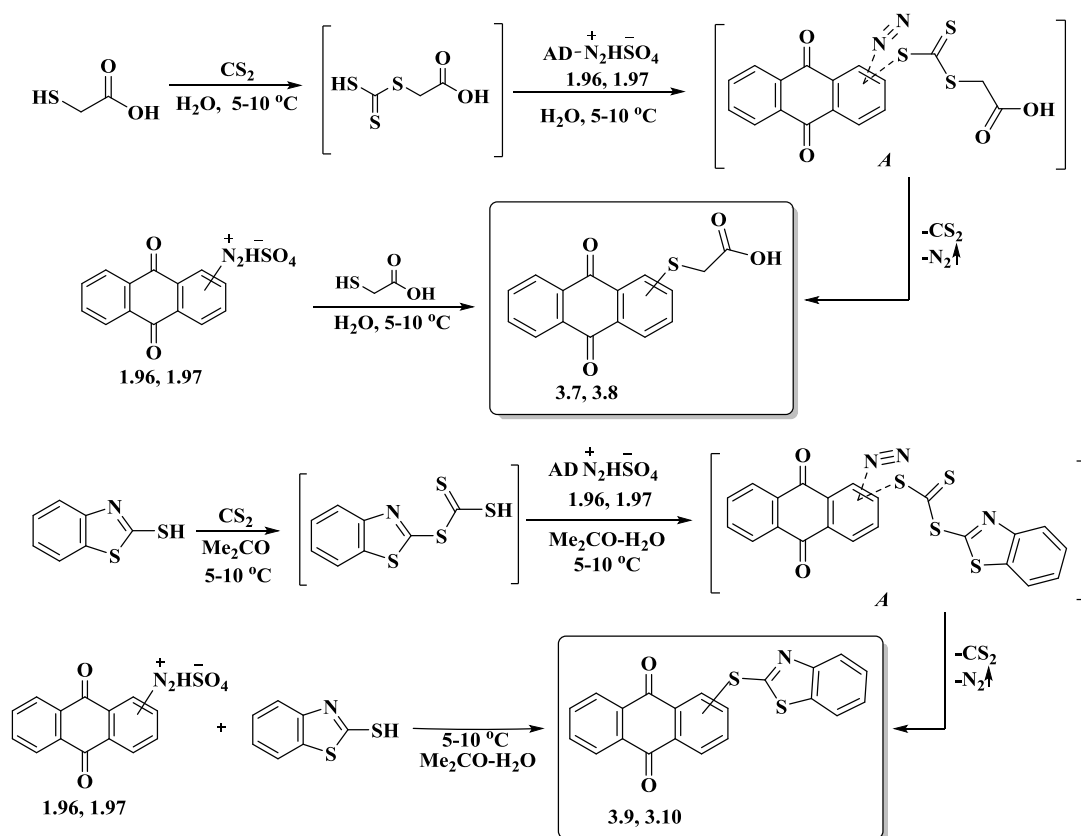
діоксоантраценілдитіокарбаматів **3.5a-г**, **3.5i**, ініційованого сумішшю H_2SO_4 - AcOH (1:3/v:v) та наступною обробкою реакційної суміші 70%-вою HClO_4 показало, що продуктами реакції після осадження водою та виділення є перхлорати 9,10-діоксоантраценілдитіокарбаматів **3.6a-д**, про що достовірно свідчать дані спектрів ЯМР ^1H , ^{13}C , ІЧ, УФ та результати елементного аналізу.



Аналіз даних спектрів ЯМР ^1H та ^{13}C виділених перхлоратних солей **3.6a-д** у розчині $\text{DMSO}-d_6$ засвідчує збереження всіх основних резонансних сигналів ароматичного та карбодитіоатного фрагментів, проте дещо зміщених у бік слабкого поля за виключенням спектрів ЯМР ^{13}C , де сигнал атома вуглецю тіокарбонільної групи зсувається з 191.45-192.43 м.ч. у бік сильного поля \sim на 4 м.ч. до 188.61-189.41 м.ч. ІЧ спектрами сполук **3.6a-д** у межах 1088-1100 cm^{-1} фіксується інтенсивна смуга поглинання несиметричних коливань перхлоратного аніона. В УФ спектрах продуктів протонування **3.6a-д**, записаних у розчинах метанолу, присутні дві основні смуги максимумів поглинання. Перша фіксується у короткохвильовій ділянці в області 250-290 нм, що відповідає $\pi \rightarrow \pi^*$ переходам у $>\text{S}-\text{C}=\text{S}$ і $>\text{N}-\text{C}=\text{S}$ фрагментах карбодитіоатного залишку та 9,10-антрацендіонової системи. Друга смуга поглинання розташована у діапазоні 360-410 нм, для якої характерний перехід пари електронів тіокарбонільного атому сірки із незв'язуючої n -орбіталі на розпушуючу π^* -орбіталь. Встановлено, що УФ спектри сполук **3.6a-д** відзначаються гіпсохромним зсувом з інтенсивним максимумом поглинання у межах 370-376 нм у порівнянні з вихідними дитіокарбаматами **3.5a-г**, **3.5i**.

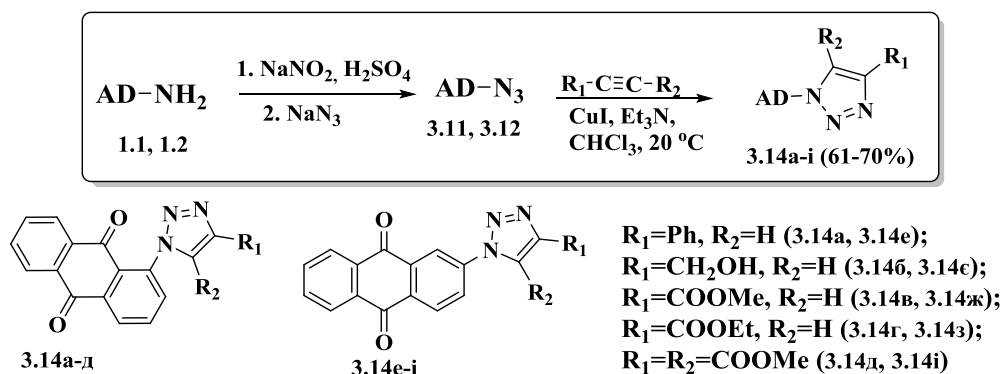
9,10-Діоксоантраценілдіазоній гідросульфати у реакціях з тритіокарбонатами

Приймаючи до уваги практичне значення карбонотритіоатів та відсутність у літературі даних щодо дослідження процесу S -арилування тритіокарбонатів гідросульфатами 9,10-діоксоантраценілдіазонію, було проведено взаємодію у водному (водно-ацетоновому) середовищі солей **1.96** та **1.97** з *in situ* одержаними тритіокарбонатами тіогліколевої кислоти та 2-меркаптобензотіазолу у м'яких температурних умовах. Аналіз спектрів ЯМР ^1H , ^{13}C , хроматомас-спектрів та результатів елементного аналізу дозволив однозначно встановити, що результатом цієї взаємодії були виключно тіоетери **3.7**, **3.8**, **3.9** та **3.10**.

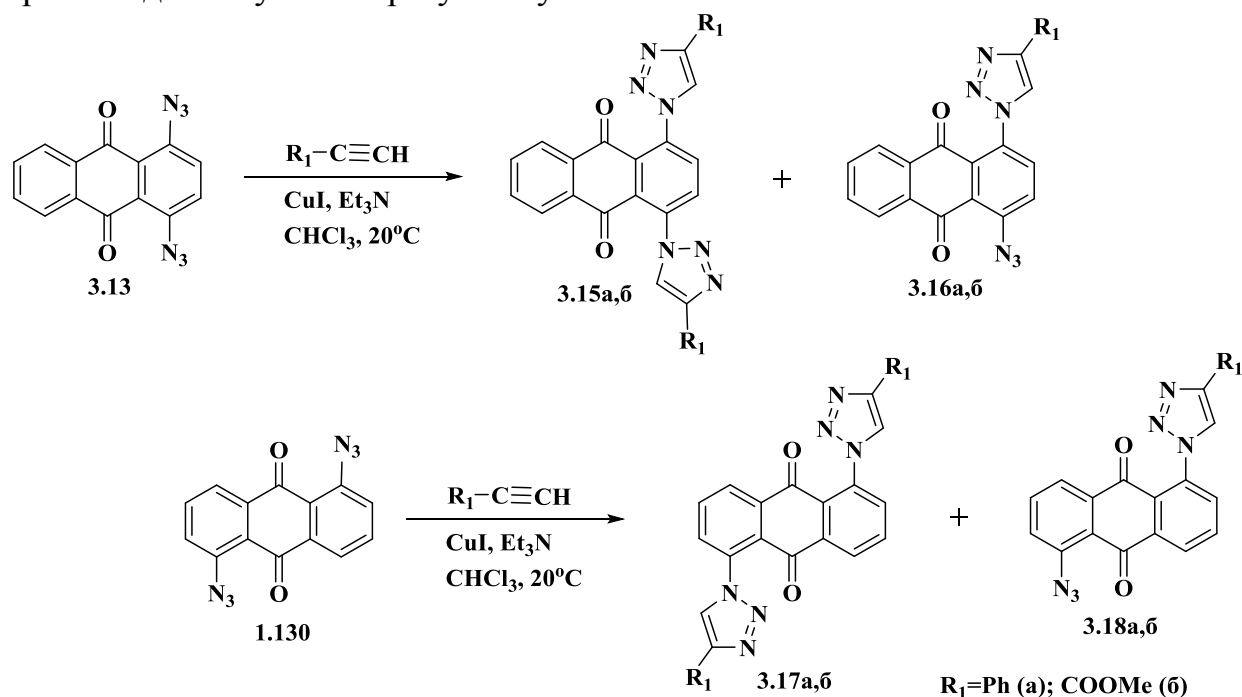


Реакція 1,3-диполярного азид-алкінового циклоприсєднання у синтезі 1,2,3-триазоліантрацен-9,10-діонів

Оскільки напрямок використання солей 9,10-діоксоантраценїлдіазонїю або продуктів їх перетворення у синтезі гетерилвмісних похідних, лїнійно-зв'язаних з антраценїльним кільцем, є недостатньо вивченим та представлений обмеженою кількістю робіт, доречним було розвинути його, зокрема дослідити поведінку азидів 9,10-антрацендіону **3.11-3.13**, **1.130** у реакції Cu-каталізованого 1,3-диполярного циклоприсєднання (CuAAC). Взаємодїя 1(2)-азидоантрацендіонів **3.11**, **3.12** з рядом заміщених алкінів – фенїлацетиленом, пропаргіловим спиртом, метилпропіолатом та етилпропіолатом у Cu-каталізованих умовах показало, що застосування таких систем, як CuI-*L*-пролін у ДМСО, CuSO₄-калій аскорбат у сумїші ДМФА-H₂O та CuI-TEA у хлороформї виявилось позитивним лише при застосуванні останнього варіанту, результатом чого стало одержання 1,2,3-триазольних похідних **3.14а-г**, **3.14е-з**, в той час, як реакція 1,3-диполів **3.11**, **3.12** з DMAD проходила у відсутності каталїзатора. Цїльовї триазолї **3.14а-ї** були одержанї з виходами 61-70%.



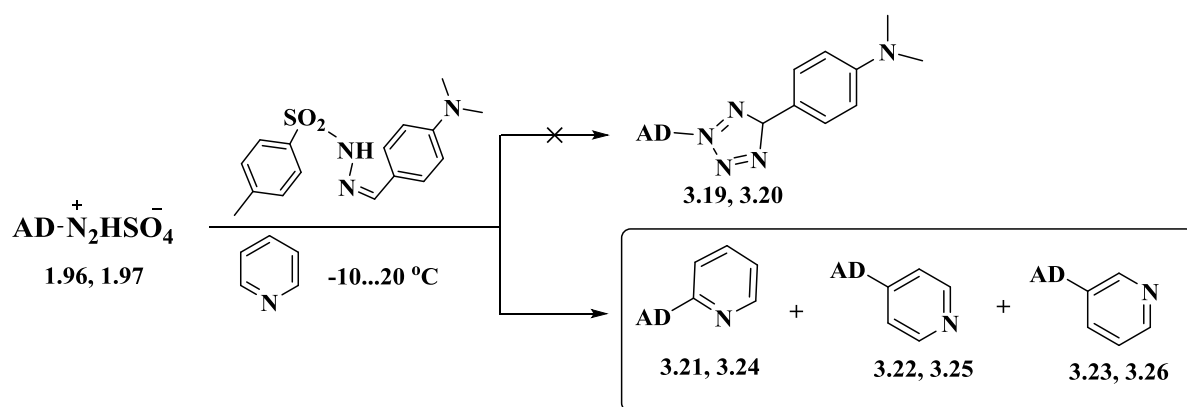
Дослідження реакційної здатності 1,4(1,5)-діазидо-9,10-діоксоантраценів **3.13**, **1.130** у реакції з термінальними фенілацетиленом та метилпропіолатом в умовах CuAAC показало, що продуктами взаємодії є суміш ди- **3.15a,б** і **3.17a,б** та монотриазолів **3.16a,б** та **3.18a,б**. Хроматографічне розділення реакційних сумішей на силікагелі (PhH : MeCN, 6 : 1) та дані ЯМР ^1H , ^{13}C , ІЧ та хроматомас-спектрів розділених продуктів дозволили встановити, що мажорними продуктами для даної реакції є продукти приєднання до обох азидних груп **3.15a,б** та **3.17a,б** (41-46 %), натомість мінорні азидотриазольні похідні **3.16a,б** та **3.18a,б** були виділені з виходами 15-18%. Спроби позбутися мінорних продуктів реакції при використанні надлишку алкіну, збільшенні тривалості процесу або нагріванні реакційної суміші не привели до очікуваного результату.



9,10-Діоксоантраценіл-1(2)-діазоній гідросульфати у реакції арилювання піридину

Продовжуючи дослідження щодо подальшої функціоналізації 9,10-антрацендіону гетероциклічними фрагментами на основі перетворень діазонієвих солей аміноантрацендіонів, нами був опробований варіант реакції [3+2]-циклоприєднання з утворенням дизаміщених тетразольних систем взаємодією арилдіазонієвих солей.

Встановлено, що реакція 9,10-діоксоантраценіл-1(2)-діазоній гідросульфатів **1.96**, **1.97** з тозилгідразоном 4-(диметиламіно)-бензальдегіду у присутності піридину у температурному інтервалі від -10 до +20 °C замість очікуваних тетразольних похідних **3.19**, **3.20** приводить до несподіваного результату - одержання суміші *орто*-, *мета*- та *пара*-продуктів арилювання піридину **3.21-3.23** (у випадку солі **1.96**) та **3.24-3.26** (у разі солі **1.97**).



Методом препаративної рідинної хроматографії з реакційних сумішей 9,10-діоксоантраценілпіридинів **3.21-3.23** та **3.24-3.26** були виділені в індивідуальному стані та охарактеризовані мажорні *орто*-ізомери 2-(9,10-діоксоантрацен-1-іл)піридин **3.21** і 2-(9,10-діоксоантрацен-2-іл)піридин **3.24** з виходами 40% та 43 %, для яких будова була достовірно визначена на основі порівняння даних одержаних спектрів ЯМР ¹H та ¹³C зі спектральними характеристиками 2-, 3- і 4-арилзаміщених піридинів та DFT-розрахунковими значеннями. Одержати в індивідуальному стані та охарактеризувати 3-(9,10-діоксоантраценіл)піридини **3.23**, **3.26** та 4-(9,10-діоксоантраценіл)піридини **3.22**, **3.25** не вдалося.

Дослідження умов C-арилування електронозбідненої системи піридину гідросульфатами 9,10-діоксоантраценілдіазонію **1.96** та **1.97** при температурі від -10 °C до 70 °C дозволило встановити, що застосування як некаталітичних, так і Cu-каталітичних умов приводить до утворення суміші ізомерних 9,10-діоксоантраценілпіридинів.

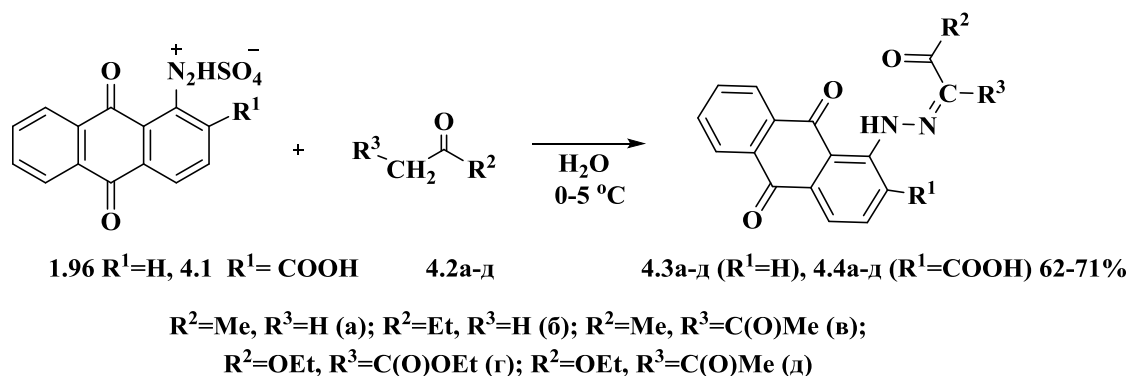
РЕАКЦІЇ АЗОСПОЛУЧЕННЯ ТА АНЕЛЮВАННЯ СОЛЕЙ 9,10-ДІОКСОАНТРАЦЕНІЛДІАЗОНІЮ І ЇХ ПОХІДНИХ У СИНТЕЗІ НОВИХ НІТРОГЕНОВМІСНИХ 9,10-АНТРАЦЕНДІОНІВ

Приймаючи до уваги невивченість питання поведінки солей 9,10-діоксоантраценілдіазонію у реакціях сполучення з метиленактивними сполуками та синтезі та їх основі нових анельованих циклічних систем, перспективним видається висвітлення даних прогалін у хімії діазонієвих солей аміноантрацендіонів.

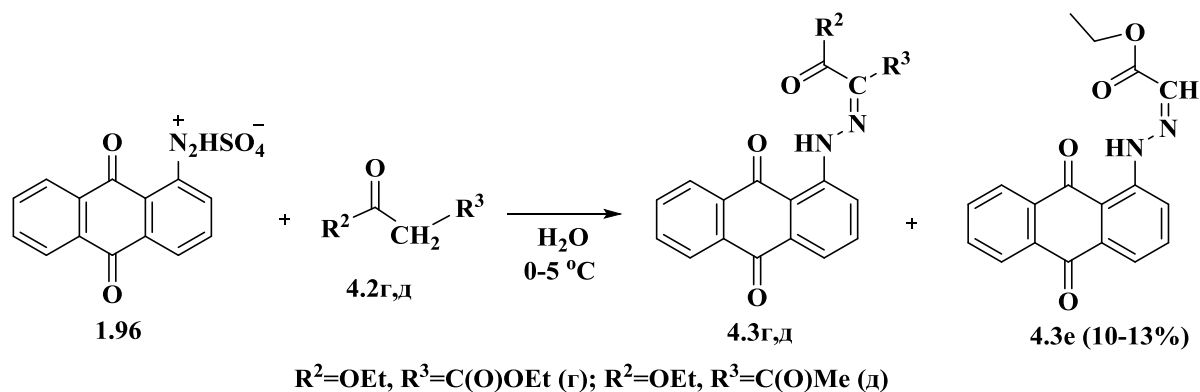
Реакція сполучення 9,10-діоксоантраценілдіазоній гідросульфатів з СН₂-активними реагентами

Ряд α- та β-карбонільвмісних сполук (диметилкетон, етилметилкетон, ацетилацетон, діетилмалонат, етилацетоацетат) був успішно використаний у модифікованій реакції Яппа-Клінгеманна з 9,10-діоксоантраценілдіазоній гідросульфатами **1.96** та **4.1** для одержання гідразонових похідних **4.3а-д** та **4.4а-д**, в яких в іліденовій частині гідразонового фрагмента наявні ацильні і/або алкоксикарбонільні угруповання. Продукти **4.2а-д** та **4.3а-д** легко утворювалися з хорошими виходами у водному середовищі при арилюванні карбонільних реагентів **4.2а-д** свіжоодержаними діазоній гідросульфатами **1.96** та **4.1** у м'яких температурних умовах без участі основи. Також, було виявлено вплив природи карбонільвмісної компоненти на час проходження реакції арилювання з утворенням цільових продуктів

4.3а-д та **4.4а-д**, а саме – тривалість реакції з диметилкетонем **4.2а** та етилметилкетонем **4.2б** становить 40-45 хв, у той час, як у випадку β -дикарбонільних ацетилацетону **4.2в**, діетилмалонату **4.2г** та етилацетоацетату **4.2д** взаємодія відбувається за 10-15 хв.



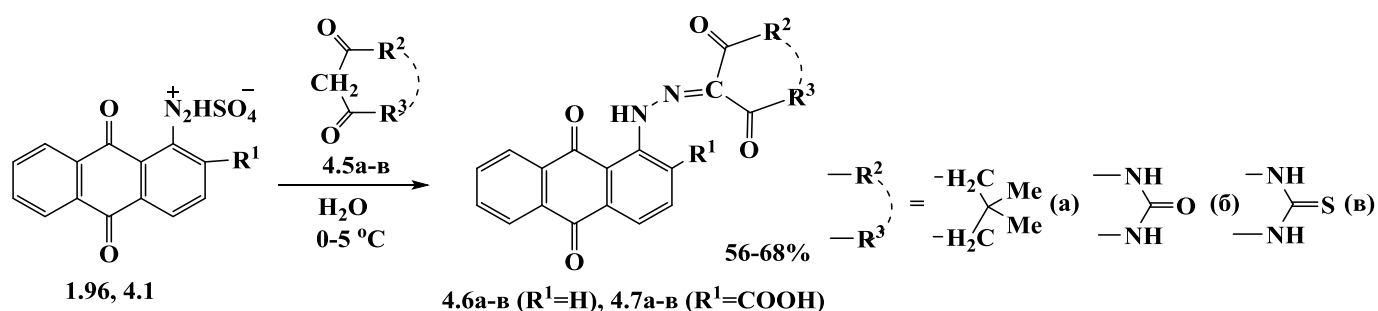
Визначено, що реакція азосполучення 9,10-діоксоантраценілдіазоній гідросульфату **1.96** з діетилмалонатом **4.2г** та етилацетоацетатом **4.2д**, крім цільових гідразонів **4.3г** та **4.3д**, приводить до утворення невеликих кількостей побічного продукту елімінування ацетильного/етоксильного залишку **4.3е**. Суміші гідразонів **4.3г+4.3е** та **4.3д+4.3е** були розділені хроматографічно, що дозволило охарактеризувати продукти даними ЯМР ^1H , ^{13}C , ІЧ та хроматомас-спектрометрії. Встановлено, що при наявності COOH групи у положенні 2 антраценільного кільця у гідразонах **4.4г** та **4.4д** побічний продукт типу **4.3е** не утворювався, що, імовірно, пов'язано зі стабілізуючим впливом карбоксильного замісника за рахунок додаткового водневого зв'язку.



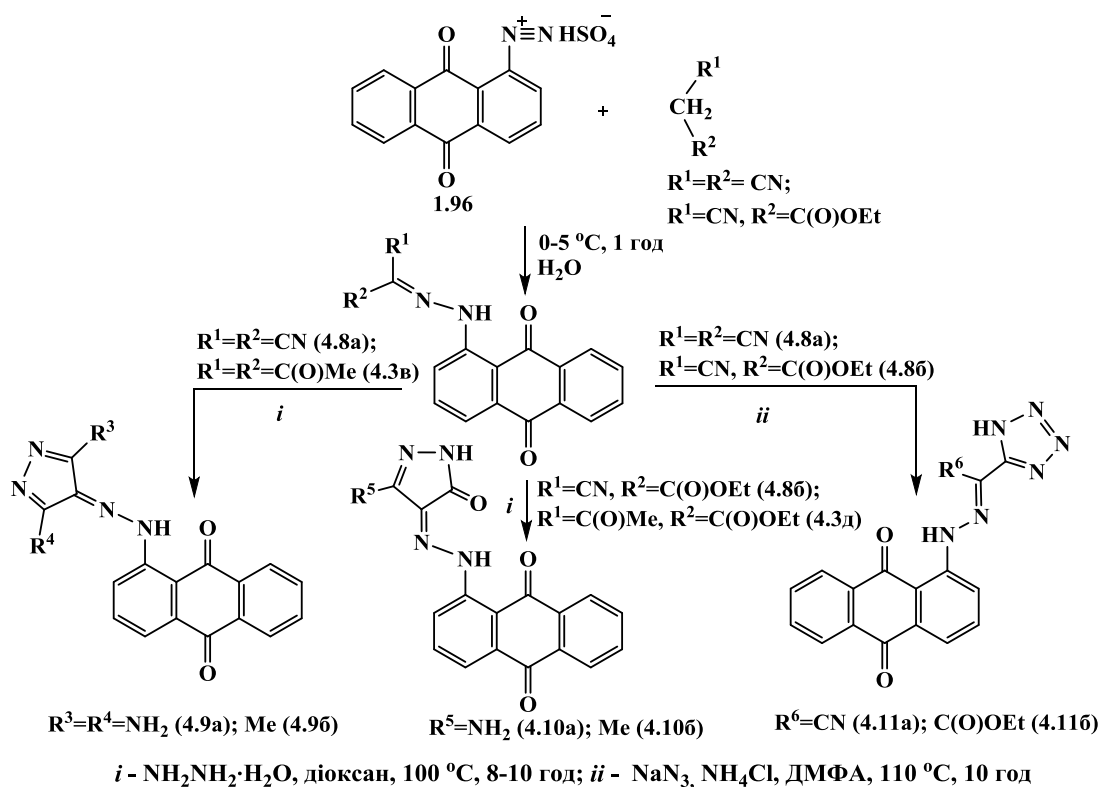
Методами ЯМР ^1H , ^{13}C , ІЧ та хроматомас-спектрами встановлено селективність утворення одного геометричного ізомера для гідразонів **4.3а,б,д,е** та **4.4а,б,д**, в яких можлива *Z,E*-ізомерія, яка зумовлена присутністю роздвоєного внутрішньомолекулярного водневого зв'язку гідразонового протона між атомами кисню карбонільної групи антраценільного кільця та іліденової частини молекули.

У контексті спрямованого синтезу нових представників гідразонів з антрацендіоновим фрагментом, було проведено арилювання карбо- та гетероциклічних β -дикарбонільних сполук **4.5а-в** – димедону, барбітурової та тіобарбітурової кислот гідросульфатами 9,10-діоксоантраценілдіазонію **1.96** та **4.1**, що дозволило отримати цільові сполуки **4.6а-в** та **4.7а-в** з виходами 56-68%. Аналіз спектрів ЯМР ^1H та ^{13}C показав, що для циклічних дикарбонільних залишків,

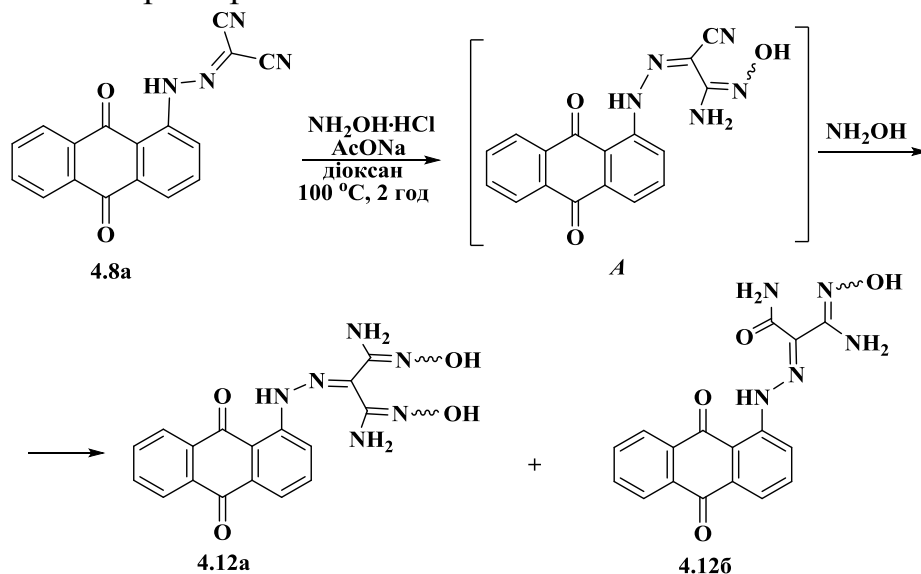
розміщених в іліденовій частині молекули, не фіксується жодних спектральних змін, зумовлених кето-енольною таутомерією.



Для одержання нових азоловмісних 9,10-діоксоантраценілгідрозонів були синтезовані гідрозони з фрагментами малононітрилу та етилціаноацетату **4.8a,б**, які були досліджені у реакції циклізації за участю натрію азиду, а також разом з раніше синтезованими гідрозонами **4.3в,д** – у взаємодії з гідразин-гідратом. Показано, що при 50 год кип'ятінні у середовищі етанолу гідразон **4.8a** реагує з гідразин-гідратом з утворенням похідної піразолу **4.9a** з максимальним виходом 39%. Більш успішний результат реакції був отриманий при заміні етанолу на діоксан, що дозволило скоротити час реакції до 10 год та підвищити вихід піразолу **4.9a** до 71%. Інші піразольні похідні **4.9б** та **4.10a,б** були одержані зі сполук **4.8б**, **4.3в,д** в аналогічних умовах з виходами 63-78%. Реакцією циклізації 9,10-діоксоантраценілгідрозонів малононітрилу **4.8a** та етилціаноацетату **4.8б** з азидною кислотою, згенерованою *in situ* з натрію азиду та NH_4Cl , у диметилформаміді при нагріванні протягом 10 год були синтезовані тетразоли **4.11a,б** з виходами 92 та 98%. Згідно з даними спектрів ЯМР ^1H і ^{13}C та хроматомас-спектрів гідрозони **4.8б**, **4.10a,б** і **4.11a,б** подібно до сполук **4.3a,б,д,е** та **4.4a,б,д** утворюються у вигляді лише одного геометричного ізомера, внаслідок існування в їх молекулах роздвоєного внутрішньомолекулярного водневого зв'язку.

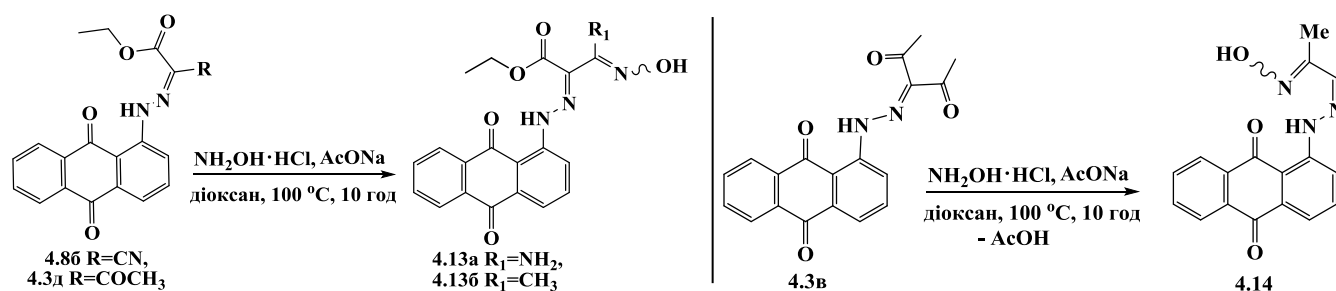


Приймаючи до уваги практичну цінність амідоксимів в органічній та медичній хімії, видавався перспективним синтез нових похідних 9,10-антрацендіону, функціоналізованих амідоксимним угрупованням. Встановлено, що реакція гідразону з фрагментом малонітрилу **4.8a** з гідрохлоридом гідроксиламіну у присутності натрію ацетату для його повного перетворення у діамідодіоксим **4.12a** вимагає 2.2-кратного надлишку гідрохлориду гідроксиламіну (контроль ТШХ, елюент – $C_6H_6 : CH_3CN$). Проте, згідно з даними хроматомас-спектрометрії, крім утворення цільового продукту **4.12a** спостерігалось ще й утворення побічного продукту реакції **4.12б**, котрий був відділений від основного дробною кристалізацією та охарактеризований.



У спектрах ЯМР ^1H та ^{13}C діоксимдіаміду **4.12a**, для якого можлива геометрична *Z/E*-ізомерія в амідоксимному фрагменті, присутній одинарний набір сигналів, що вказує на формування виключного одного геометричного ізомера.

Взаємодія гідразонів етилціаноацетату **4.8б** та етилацетоацетату **4.3д** з гідрохлоридом гідроксиламіну у присутності натрію ацетату у киплячому діоксані привела до утворення похідних **4.13a,б** з виходами 76% та 65%.



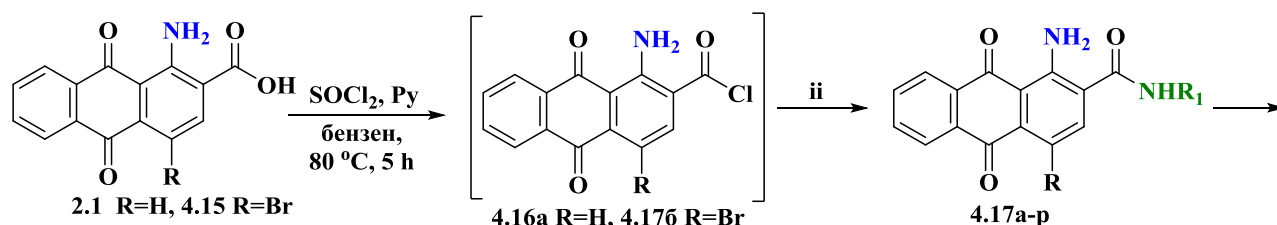
Аналогічна реакція гідразону ацетилацетону **4.3в** з гідрохлоридом гідроксиламіну супроводжується елімуванням молекули ацетатної кислоти і формуванням оксиму **4.14**, підтвердженням чому служить відсутність сигналів метильної групи другого ацетильного фрагмента у спектрах ЯМР ^1H і ^{13}C та лише один пік молекулярного іона m/z з масою 308 $[M+H]$ у хроматомас-спектрі. Одинарний набір сигналів у спектрах ЯМР ^1H , ^{13}C сполук **4.12a,б**, **4.13a,б**, **4.14** та

наявність одного піка відповідного молекулярного іона у хроматомас-спектрах свідчать про існування цих похідних у формі тільки одного ізомера.

Синтез антра[1,2-*d*][1,2,3]триазин-4,7,12(3*H*)-трионів

Приймаючи до уваги, що реакція анелювання до 9,10-діоксоантраценільного кільця з використанням діазонієвих солей 9,10-діоксоантрацену представлено обмеженою кількістю робіт, які стосуються синтезу триазольних, піразольних та піридазинових похідних, доцільним є розвиток даного напрямку. Цікавим об'єктом у цьому контексті видається 1,2,3-триазиноновий цикл, який є структурним елементом низки природних та синтетичних сполук з різними видами фармакологічної дії.

З врахуванням сказаного вище, нами було запропоновано ефективний синтетичний підхід до одержання ряду нових конденсованих похідних 9,10-антрацендіону – антра[1,2-*d*][1,2,3]триазин-4,7,12(3*H*)-трионів **4.18a-p** на основі внутрішньомолекулярної циклізації 1-аміно-9,10-діоксоантрацен-2-карбоксамідів **4.17a-p**. Синтез вихідних амідів **4.17a-p** було проведено двостадійно. На першому етапі вихідні субстрати – амінокарбонові кислоти 9,10-антрацендіону **2.1** та **4.15** обробкою SOCl_2 в умовах піридин-каталізованої реакції у киплячому бензені були перетворені у відповідні хлороангідриди **4.16a,б**, які при взаємодії з відповідними амінами, утворювали аміноаміди **4.17a,б**. Останні при взаємодії із нітритною кислотою, згенерованою *in situ* із нітриту натрію в ацетатній кислоті, при кімнатній температурі піддавались внутрішньомолекулярній циклізації з формуванням 1,2,3-триазинового ядра і утворенням цільових сполук **4.18a-p** з виходами 63-90%.



для сполук **4.17a,4.17i**: 25% NH_4OH , -15°C , 1 год $\rightarrow 80^\circ\text{C}$, 3 год $\rightarrow 20^\circ\text{C}$, 10% HCl ;
 для сполук **4.17b-з, 4.17к-р**: R_1NH_2 , бензен, ТЕА, Δ , 12 год

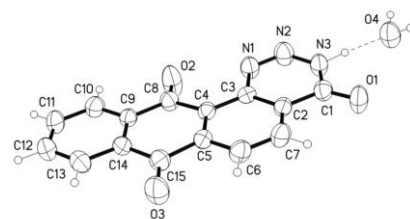
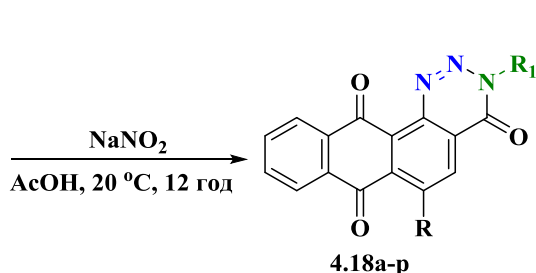
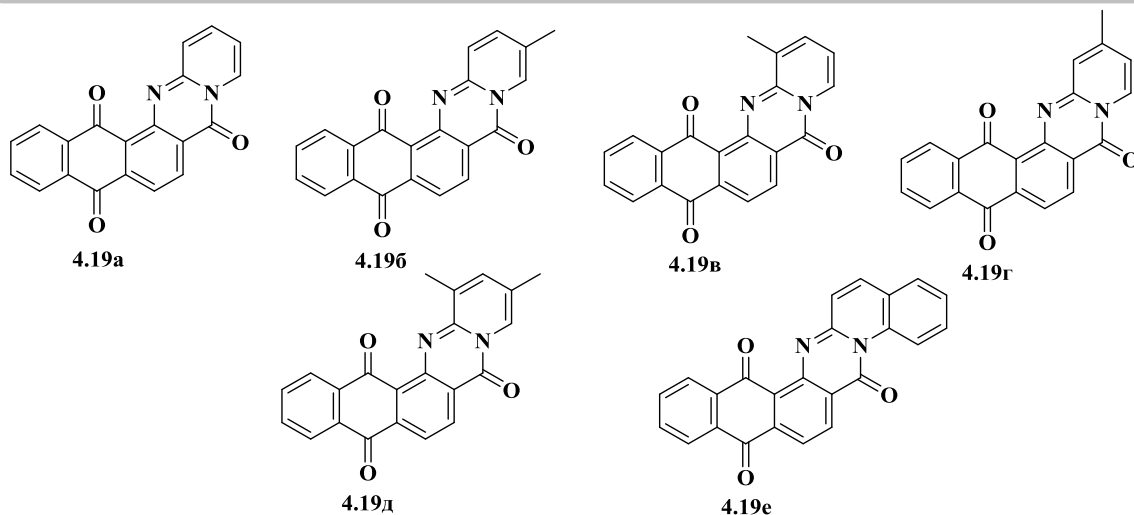
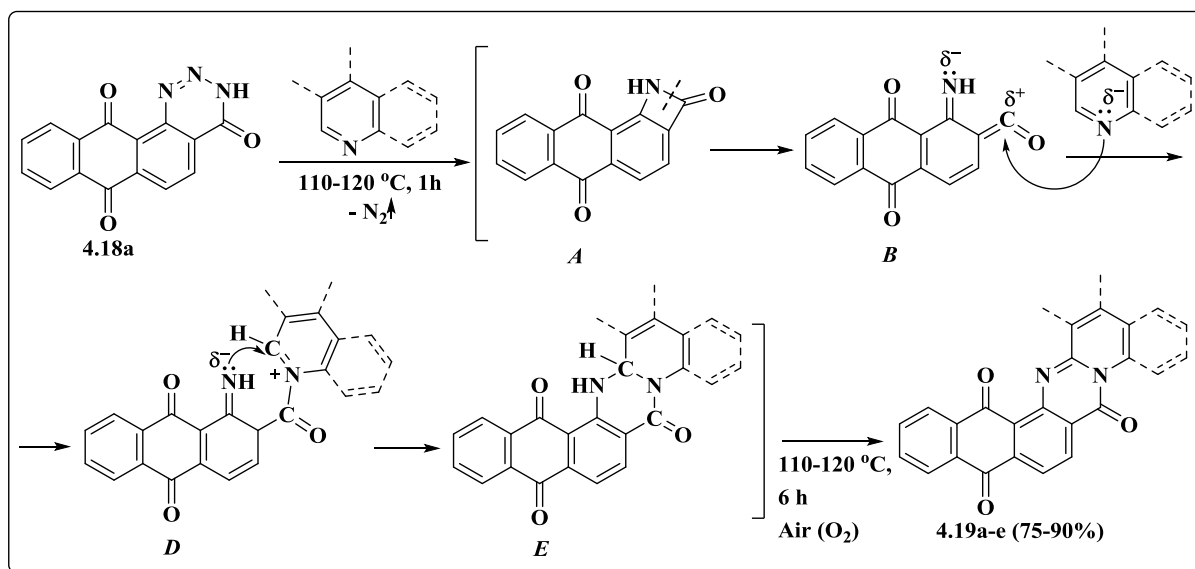


Рис. 1. Загальний вигляд сполуки **4.18a** за даними РСД (CCDC 1966785)

$\text{R} = \text{R}_1 = \text{H}$ (**4.17a**, **4.18a**), $\text{R} = \text{H}$, $\text{R}_1 = 2\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$ (**4.17б**, **4.18б**), $\text{R} = \text{H}$, $\text{R}_1 = 3\text{-MeC}_6\text{H}_4$ (**4.17в**, **4.18в**),
 $\text{R} = \text{H}$, $\text{R}_1 = \text{C}_6\text{H}_{11}$ (**4.17г**, **4.18г**), $\text{R} = \text{H}$, $\text{R}_1 = 3\text{-FC}_6\text{H}_4$ (**4.17д**, **4.18д**), $\text{R} = \text{H}$, $\text{R}_1 = 4\text{-FC}_6\text{H}_4$ (**4.17е**, **4.18е**),
 $\text{R} = \text{H}$, $\text{R}_1 = 3\text{-ClC}_6\text{H}_4$ (**4.17є**, **4.18є**), $\text{R} = \text{H}$, $\text{R}_1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ (**4.17ж**, **4.18ж**), $\text{R} = \text{H}$, $\text{R}_1 = 2\text{-OMeC}_6\text{H}_4$ (**4.17з**, **4.18з**),
 $\text{R} = \text{Br}$, $\text{R}_1 = \text{H}$ (**4.17и**, **4.18и**), $\text{R} = \text{Br}$, $\text{R}_1 = 3\text{-FC}_6\text{H}_4$ (**4.17к**, **4.18к**), $\text{R} = \text{Br}$, $\text{R}_1 = 2\text{-OMeC}_6\text{H}_4$ (**4.17л**, **4.18л**),
 $\text{R} = \text{Br}$, $\text{R}_1 = \text{C}_6\text{H}_{11}$ (**4.17м**, **4.18м**), $\text{R} = \text{Br}$, $\text{R}_1 = 4\text{-FC}_6\text{H}_4$ (**4.17н**, **4.18н**), $\text{R} = \text{Br}$, $\text{R}_1 = 3\text{-ClC}_6\text{H}_4$ (**4.17о**, **4.18о**),
 $\text{R} = \text{Br}$, $\text{R}_1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ (**4.17п**, **4.18п**), $\text{R} = \text{Br}$, $\text{R}_1 = 2\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$ (**4.17р**, **4.18р**)

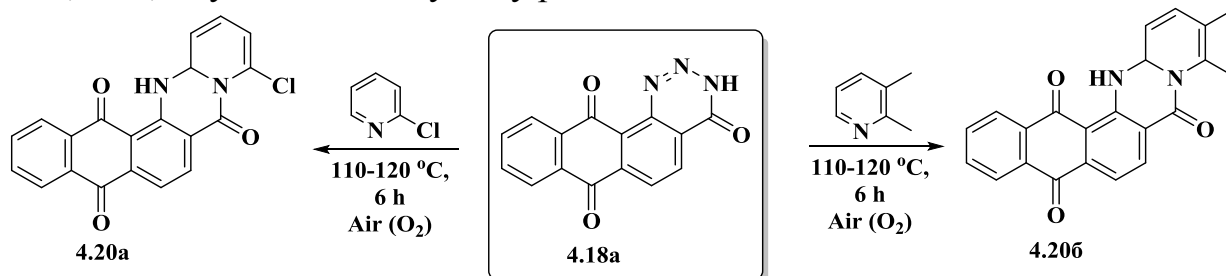
Антра[1,2-*d*][1,2,3]триазин-4,7,12(3*H*)-трион у реакції розкриття циклу–анелювання у присутності піридинів

У продовження роботи по одержанню нових анелюваних систем з 9,10-діоксоантраценільним кільцем, було досліджено реакційну здатність [1,2,3]триазин-(3*H*)-4-онового фрагмента у антра[1,2,3]триазиноні **4.18a** в умовах реакції термічного розкриття циклу–анелювання у присутності низки заміщених піридинів, а саме 3-метилпіридину, 4-метилпіридину, 3,5-диметилпіридину та хіноліну, які виступили реагентом та реакційним середовищем, що дозволило одержати 6*H*-нафто[2,3-*h*]піrido[2,1-*b*]хіназолін-6,9,14-триони **4.19a-д** та 6*H*-нафто[2,3-*h*]хіноліно[2,1-*b*]хіназолін-6,9,14-трион **4.19e** з виходами 75-90%. Ймовірний механізм термолізу антра[1,2-*d*][1,2,3]триазин-4,7,12(3*H*)-триону **4.18a** у присутності піридинів передбачає формування інтермедіатів **A-E**. Спершу відбувається елімінування молекули азоту з утворенням азетидинону **A**, котрий при розмиканні циклу утворює імінокетен **B**, який зазнає нуклеофільної атаки атома азоту піридину на карбонільну групу з формуванням проміжної піридинової солі **D**. Далі має місце нуклеофільна атака імінного азоту на атом карбону у α -положенні піридинового кільця з замиканням циклу, що приводить до проміжного дигідрованого продукту **E**, окиснення якого повітрям дозволяє отримати цільовий продукт **4.19**.



Встановлено, що при використанні як реагенту 3-метилпіридину одержувалася суміш двох ізомерних антрапіридо[1,2-*a*]піримідин-4-онів **4.196** та **4.19в** у співвідношенні 2:1.

При взаємодії антра[1,2-*d*][1,2,3]триазин-4,7,12(3*H*)-триону **4.18а** з 2-хлоро-, 2,3-диметил- та 2,6-диметилпіридинами у перших двох випадках як кінцеві продукти були виділені відповідні дигідровані циклічні сполуки **4.20а,б**, у той час, як 2,6-лутидин не вступав у реакцію анелювання.



Спроба довготривалого барботування повітрям (до 18 год) через реакційну суміш у випадку 2-хлоро- та 2,3-диметилпіридину не дозволила отримати окиснених форм. Фіксація дигідрованих продуктів **4.20а,б** в індивідуальному стані свідчить про ступінчастість перебігу процесу та служить доказом проходження реакції термічного розкриття циклу–анелювання через стадію утворення інтермедіату *E*. Підтвердженням формування продуктів **4.20а,б** є наявність в ІЧ спектрах відповідних характеристичних смуг поглинання валентних коливань вторинної аміногрупи –NH– у діапазоні 3264-3328 см⁻¹. У спектрах ЯМР ¹H для **4.20б** у розчині ДМСО-*d*₆ синглет протона –NH–групи фіксується при 10.15 м.ч., натомість для **4.20а** у розчині CF₃COOD він проявляється при 9.76 м.ч., відповідно.

СФЕРИ ПРАКТИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ФУНКЦІОНАЛІЗОВАНИХ ПОХІДНИХ 1(2)-АМІНО-9,10-АНТРАЦЕНДІОНУ

Дослідження біологічної активності одержаних сполук проводили у наступних напрямках:

- використанням *in silico* підходів для визначення ймовірних напрямків експериментальних досліджень біологічної дії (*PASS Online*, *CLC-Pred*, *Acute Rat Toxicity*, *Schrodinger Software*, *AutoDock Vina*);

- експериментальні дослідження біологічної активності *in vitro* та *in vivo*.

Результати спрогнозованої біологічної активності нових структур функціоналізованих похідних 1(2)-аміно-9,10-антрацендіону за програмою *PASS Online* показали, що для переважної більшості структур найбільш вираженою є протипухлинна активність, яка в багатьох випадках доповнюється прогнозом антимікробної, антиоксидантної, антивірусної, антитромбоцитарної, протисудомної активностей. Проведене прогнозування ймовірної цитотоксичної дії стосовно різних ліній раку з використанням веб-ресурсу *Cell Line Cytotoxicity Predictor (CLC-Pred)* показало, що для сполук з досліджуваної вибірки найбільш прогнозується цитотоксична активність стосовно лінії клітин раку легень, лімфоїдної тканини, залозистої тканини молочної залози, а для деяких сполук - також раку тканин шийки матки, мозку і товстої кишки.

Об'єктами докінгових досліджень були вибрані рецепторні білки-тирозинкінази *c-Kit*, *B-Raf*, *EGFR* (*INQL*, *IIVO*, *IM17*, *2GS6*) та *PDGF* (*1T46*, *AKT1*, *ERK2*), нерцепторні тирозинкінази *SRC* (*ISKJ*), неспецифічні тирозинкінази *ABL* (*3OXZ*, *3QRJ*, *2ABL*), циклооксигеназа-1 (*COX-1*) – *3N8X*, глікопротеїн-ІІb/ІІІa (*GPІІb/ІІІa*) – *2VDM*, глікопротеїн-VI (*GP-VI*) – *2G17*, пуриновий рецептор *P2Y12* – *4PXZ*, простацикліновий рецептор (*PG-I2*) – *4F8K*, протеїнактивований рецептор-1 (*PAR-1*) – *3VW7*, антитромбін ІІІ (*ATIII*), фактор-Х (*FX*), фактор-ІІ (*F-II*), фактор-ІХ (*F-IX*) і вітамін К-епоксидредуктаза (*VKOR*) – *1NQ9*, *1KSN*, *5JZY*, *1RFN* та *3KP9*. У результаті були визначені значення скорингових функцій G_{score} , які показали, що серед досліджених молекулярних структур вирізняються антрацендіонові похідні з високим, середнім та низьким рівнем зв'язування до певного білка-мішені.

Експериментальне тестування **антимікробної активності** було проведено стосовно штамів *Escherichia coli* B-906, *Staphylococcus aureus* 209-P, *Mycobacterium luteum* B-917, *Candida tenuis* VKM Y-70, *Aspergillus niger* VKM F-1119, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Escherichia coli coli* ATCC 25922, *Candida albicans* ATCC 10231, *Candida albicans* SC5314, *Candida krusei* DSM 6128 та *Candida glabrata* DSM 11226 з використанням методів дифузії в агар речовин та серійних розведень. У результаті виявлено найбільш активні сполуки з антибактеріальною та протигрибковою дією: **2.5i** (*M. luteum* 15.6 мкг/мл, *A. niger* 1.9 мкг/мл, *C. tenuis* 7.8 мкг/мл), **2.25в** (*E. coli* 3.9 мкг/мл, *M. luteum* 31.2 мкг/мл), **3.5г** (*E. coli* 3.9 мкг/мл, *S. aureus*, 7.8 мкг/мл, *M. luteum* 7.8 мкг/мл, *C. tenuis* 0.9 мкг/мл, *A. niger* 125 мкг/мл), **3.5р** (*S. aureus*, 15.6 мкг/мл, *M. luteum* 7.8 мкг/мл, *C. tenuis* 0.9 мкг/мл, *A. niger* 62.5 мкг/мл), **3.5ф** (*M. luteum* 15.6 мкг/мл, *C. tenuis* 0.9 мкг/мл, *A. niger* 62.5 мкг/мл), **3.5у** (*C. tenuis* 15.6 мкг/мл), у концентрації 1 мкг/мл або нижче похідні **4.18в,с,л,м,к,о,п,р**, **4.19г** показали інгібуючий вплив на *S. aureus* ATCC 25923, сполуки **4.18в,л,м,к,о,п**, **4.19г,д** – на *S. aureus* ATCC 29213 та сполуки **4.18б,в,л,м,к,о,п** – на *S. epidermidis*.

Дослідження **антиоксидантної активності** амінокислотних похідних **2.5а-і** та 2-імінотіазолів **2.22а-е** було оцінено показниками пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) та окисної модифікації білка (ОМБ), у результаті чого було виявило сполуки **2.5д**, **2.5і**, **2.22б** з антиоксидантним ефектом. Методом CUPRAC встановлено, що дитіокарбамати **3.5є**, **3.5ж** та **3.5з** за показниками коефіцієнта антиоксидантної активності ТЕАС перевищують тролокс і становлять 1.41, 1.23 та 1.12, відповідно. Для сполук **3.5г** та **3.5л** ТЕАС коефіцієнт знаходиться в межах дії препарату порівняння, складаючи 0.97 та 0.91. Серед гідразонових похідних найвища активність притаманна гідразонам **4.4а**, **4.7а**, **4.7б** та **4.12а** (ТЕАС 0.86, 0.88, 0.89, 1.02).

У результаті дослідження **антитромботичної активності** дитіокарбаматних похідних 9,10-антрацендіону було виявлено дві сполуки **3.5с** та **3.5у**, які відзначаються високою антиагрегаційною активністю в дослідях *in vitro* на плазмі, збагаченій тромбоцитами крові кроля, з IC_{50} в межах 15-30 мкМ для аденозиндифосфат-залежної агрегації та 10-20 мкМ для агрегації, індукованої арахідоновою кислотою.

Тестування *антивірусної активності* гідразонових та дитіокарбаматних похідних по відношенню до штамів аденовірусу людини 5 серотипу *Ad h5*, вірусу герпесу простого 1 (*HSV-1/US*) і 2 типу (*HSV-2/BH*), показали, що найбільшим противірусним потенціалом зарекомендували себе 9,10-діоксоантраценіл-дитіокарбамати **3.5т** (вірус герпесу 2 *HSV-2*, EC_{50} 70 мкг/мл), **3.5у** (вірус герпесу 2 *HSV-2*, EC_{50} =60 мкг/мл), **3.5ф**, **3.5н**, **3.5р** (*БЕБ* у культурі клітин *Raji*, EC_{50} <0.5 мкг/мл), **3.5б** (*БЕБ* у культурі *B95-8* CC_{50} 0.01 мкмоль).

Дослідження *протисудомної дії* дитіокарбаматних похідних з використанням коразолового тесту показало, що дитіокарбамат **3.5г** проявив більш значний протисудомний ефект у короткі (3 і 6 год) і тривалі (24 год) періоди у порівнянні з іншими дослідженими сполуками.

Дослідження *протеїнтирозинкіназної активності* мембранних та цитозольних протеїнтирозинкіназ білків показали, що похідні **2.5д**, **2.5е**, **2.5і**, **2.22а** виявляють інгібування у межах 75-82%, а **3.5а**, **3.5є** та 1,2,3-триазол **3.14е** проявляють інгібуючий ефект на 17-28 %, відповідно.

Експериментальними дослідженнями *протипухлинної активності* визначено перспективні похідні з цитотоксичним впливом на лінії ракових клітин - **3.5а** (рак легенів *A549*, *B*-лімфобластоїдна клітинна лінія, ініційована вірусом *ЕБВ BL*), **3.5г** (рак молочної залози *MCF7*, рак легенів *A549*), **3.5н** (рак легенів *A549*, *B*-лімфобластоїдна клітинна лінія, ініційована вірусом *ЕБВ BL*, лінія клітин з лімфоми Беркітта *Raji*), **3.5р** (рак легенів *A549*, лінія клітин з лімфоми Беркітта *Raji*, рак молочної залози *MCF7*), **3.5ф** (рак легенів *A549*, *B*-лімфобластоїдна клітинна лінія, ініційована вірусом *ЕБВ BL*, лінія клітин з лімфоми Беркітта *Raji*, рак легенів *A549*), 4.18б (рак легенів *A549*, меланома (*MALME-3M*, *MDA-MB-435 SK-MEL-5*), рак яєчників *OVCAR-4*). Для перспективних дитіокарбаматів та антра[1,2-*d*][1,2,3]триазин-4,7,12(3*H*)-трионів були проведені дослідження щодо їх впливу на морфологію та фази розвитку клітин лінії раку легенів *A549* та встановлений подвійний механізм протипухлинної дії як інгібіторів протеїнтирозинкіназ та топоізомерази.

Визначення *гострої токсичності* (LD_{50}) дитіокарбаматів **3.5а**, **3.5б**, **3.5г**, **3.5н**, **3.5о**, **3.5р**, **3.5с**, **3.5т**, **3.5у**, **3.5ф** на дорослих мишах-самцях показало, що LD_{50} при пероральному введенні сполук перевищує 1000 мг/кг, що дозволяє віднести їх до помірнотоксичних речовин.

При дослідженні відібраних похідних 9,10-антрацендіону з тіосечовинним залишком **2.17д**, **2.17е**, 1,2,4-триазольним **2.23б**, **2.23е** та дитіокарбаматним фрагментами **3.5г**, **3.5е**, **3.5ж**, **3.5о**, **3.5у**, **3.5л** для фарбування поліестерних волокон для них були виявлені виражені фарбуючі властивості для поліестерних волокон при використанні їх у низьких концентраціях та висока стійкість до вимивання з поліестеру.

ВИСНОВКИ

У дисертаційному дослідженні розроблено методологію спрямованої структурної модифікації 1(2)-аміно-9,10-антрацендіонів та їх похідних, що дозволило розвинути фундаментальні уявлення про особливості реакційної здатності такого типу сполук та показати нові можливості їх використання як

зручних субстратів в органічному синтезі та як будівельних блоків для конструювання нових речовин з вираженим комплексом біологічних властивостей.

1. Розроблено оригінальний метод одержання моно- та ді-*N*-ациламіноантрацен-9,10-діонів, з використанням доступної та ефективної ацилюючої системи сильна карбонова кислота–тіоціанат амонію. Запропоновано однореакторні підходи до синтезу нових амінокислотних, тіазолідинових та дитіокарбаматних похідних 2-хлоро-*N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантраценіл)-ацетамідів. Встановлено закономірності впливу температури, середовища та положення 2-хлоро-*N*-ацетамідного замісника у 9,10-антрацендіоному кільці на формування продуктів тіоціанування 2-хлороацетамідів 9,10-діоксоантрацену.

2. З'ясовано особливості нуклеофільного приєднання у залежності від будови 1(2)-аміно-9,10-діоксоантраценів до бензоїлізотіоціанату з утворенням *N*-бензоїл-*N'*-(9,10-діоксоантрацен-1(2)-іл)тіосечовин та розроблено зручні варіанти структурної модифікації останніх з утворенням невідомих раніше 1,2,3-заміщених гуанідинів 9,10-антрацендіону, 9,10-діоксоантрацен-1-ілімінотіазолів, 1,2,4-триазолоантрацен-діонів та 1,5-заміщених тетразолів 9,10-діоксоантрацену.

3. Знайдено умови йод-каталізованої однореакторної циклізації 1(2)-аміно-9,10-антрацендіонів з 2,5-диметокситетрагідрофураном у середовищі ДМФА-Н₂О, яка була вдало використана для одержання моно- та біс(1-(*N*-піроліл)-9,10-діоксоантраценів).

4. Показано ефективне використання солей 9,10-діоксоантраценілдіазонію у реакції некаталітичного *S*-арилування *in situ* генерованих дитіокарбамінових кислот у водному середовищі у м'якому температурному режимі, що дало змогу одержати ряд перспективних 9,10-діоксоантраценілдитіокарбаматів. Встановлено, що реакція сполучення солей 9,10-діоксоантраценілдіазонію з алкіл- та гетерил-тритіокарбонатами в аналогічних умовах приводить лише до тіоетерних продуктів.

5. Розширено межі використання регіоселективного 1,3-диполярного азид-алкінового циклоприєднання для 1(2)-азидо- та 1,4(1,5)-діазидо-9,10-діоксоантраценів. Встановлено, що [3+2]-циклоприєднання азидів 9,10-антрацендіону у реакції з термінальними алкінами реалізується тільки при використанні каталітичної системи CuI-TEA, при чому діазидозаміщені похідні схильні до формування біс(1,2,3-триазолів) та продуктів моноциклоприєднання.

6. Встановлено, що солі 9,10-діоксоантраценілдіазонію є перспективними електрофільними реагентами *S*-арилування електронозбідненої системи піридину та досліджено вплив температури, некаталітичних і каталітичних умов на утворення сумішей ізомерних 9,10-діоксоантраценілпіридинів, в яких доміантними продуктами виступають (піридин-2-іл)антрацендіони.

7. Розроблено модифікований некаталітичний варіант «зеленого» синтезу реакції Яппа-Клінгемана при сполученні солей 9,10-діоксоантраценілдіазонію з метиленактивними сполуками у водному середовищі у м'яких температурних умовах, який дозволив одержати низку гідразонових похідних, однореакторною структурною модифікацією іліденової частини яких сконструйований ряд піразоло-, тетразоло- та амідоксимофункціоналізованих похідних.

8. Створено ефективний синтетичний підхід до одержання перших представників нової гетероциклічної, анельованої з 9,10-антрацендіоном

кільцем, системи – антра[1,2-*d*][1,2,3]триазин-4,7,12(3*H*)-триону, що легко реалізується в умовах діазотування 1-аміно-9,10-діоксоантрацен-2-карбоксамідів з наступною гетероциклізацією у кислих умовах.

9. Запропоновано стратегію анелювання антра[1,2-*d*][1,2,3]триазин-4,7,12(3*H*)-триону піридиновим фрагментом в умовах термічного розкриття триазинового циклу з наступним [4+2]-циклоприєднанням до ядра піридину з утворенням 6*H*-нафто[2,3-*h*]піридо[2,1-*b*]хіназолін-6,9,14-трионової та 6*H*-нафто[2,3-*h*]хіноліно[2,1-*b*]хіназолін-6,9,14-трионової систем та досліджено вплив будови піридинів на утворення цільових продуктів.

10. Проведено *in silico* оцінку фармакологічної активності нових функціоналізованих похідних 9,10-антрацендіону з використанням доступних онлайн-сервісів *PASS Online*, *CLC-Pred*, *Acute Rat Toxicity* веб-портала *Way2Drug* та визначення ймовірного афінітету антрацендіонових молекул до білків-мішеней для визначення пріоритетних напрямків експериментальних досліджень.

11. Експериментальні тестування *in vitro* та *in vivo* нових синтезованих похідних 1(2)-аміно-9,10-антрацендіонів дозволили виявити перспективні сполуки як з селективною антибактеріальною, протигрибковою, антиоксидантною, антитромбоцитарною, антивірусною, протисудомною, тирозинпротеїнкіназною та протипухлинною активністю, так і помірнотоксичні ($LD_{50} > 1000$ мг/кг) похідні з плейотропною дією. З'ясовано вплив введених у структуру 9,10-антрацендіону фармакофорів на прояв певного виду фармакологічної активності. Встановлено механізми протипухлинної дії перспективних дитіокарбаматів та антра[1,2-*d*][1,2,3]триазин-4,7,12(3*H*)-трионів.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Статті у наукових фахових виданнях України:

1. Гуанідинові похідні *N*-[(9,10-антрахінон-1-іл)карбомотіоїл]бензаміду / В. І. Зварич, О. В. Станько, О. О. Дудчак, **М. В. Стасевич**, В. П. Новіков // Вісник Національного університету „Львівська політехніка”, Хімія, технологія речовин та їх застосування. – 2014. – № 787. – С. 212–217 (*Особистий внесок здобувача: постановка задачі, вибір об'єктів дослідження, розробка методик синтезу, узагальнення отриманих результатів, написання статті*).

2. *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. Govk // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2015. – Т. 13, вип. 3 (51). – С. 26–31 (*Особистий внесок здобувача: постановка задачі дослідження, систематизація літературних даних, вибір об'єктів дослідження, узагальнення отриманих результатів та формулювання висновків, написання статті*).

3. Zvarych V. I. Synthesis of new 1,5-substituted tetrazoles based on *N*-benzoyl-*N'*-(9,10-dioxo-9,10-dihydroanthracenyl)thioureas / V. I. Zvarych, V. V. Lunin, **M. V. Stasevych** // Вісник Національного університету „Львівська політехніка”, Хімія, технологія речовин та їх застосування. – 2015. – № 812. – С. 192–196 (*Особистий внесок здобувача: формулювання завдання, розробка методик синтезу, виконання частини експериментальних робіт, аналіз спектральних даних, встановлення будови отриманих сполук, формулювання висновків, написання статті*).

4. Особливості тіоціанування 2-хлоро-*N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1(2)-іл)ацетамідів та продукти їх перетворення / **М. В. Стасевич**, В. І. Зварич, В. В. Лунін, М. В. Вовк, В. П. Новіков // *Вісник Національного університету „Львівська політехніка”, Хімія, технологія речовин та їх застосування*. – 2016. – № 841. – С. 241–248 (*Особистий внесок здобувача: постановка задачі, виконання частини експериментальних робіт, інтерпретація експериментальних даних, встановлення будови отриманих сполук, узагальнення отриманих результатів, написання статті*).

5. Синтетичний потенціал та біологічна дія 1(2)-аміно-9,10-антрацендіонів і їх функціональних похідних / **М. В. Стасевич**, В. І. Зварич, В. В. Лунін, В. П. Новіков, М. В. Вовк // *Журнал органічної та фармацевтичної хімії*. – 2017. – Т. 15, вип. 2 (58). – С. 3–26 (*Особистий внесок здобувача: вибір теми огляду, аналіз та систематизація літературних джерел, формулювання висновків, написання статті*).

6. Прогнозування *in silico* біологічної активності перефункціоналізованих похідних аміно-9,10-антрацендіонів / **М. В. Стасевич**, В. І. Зварич, В. В. Лунін, Н. А. Копак, В. П. Новіков // *Вісник Національного університету „Львівська політехніка”, Хімія, технологія речовин та їх застосування*. – 2017. – № 868. – С. 203–215 (*Особистий внесок здобувача: постановка задачі, вибір об'єктів дослідження, проведення комп'ютерного прогнозування, аналіз отриманих результатів, написання статті*).

7. **Стасевич М. В.** Комп'ютерне прогнозування та верифікація антиоксидатної активності екзофункціоналізованих похідних 9,10-антрахінону / М. В. Стасевич, В. І. Зварич, Д. Р. Спрейс, О. С. Яремкевич // *Chemistry, Technology and Application of Substances*. – 2019. – Т. 2, № 1. – Р.83–91 (*Особистий внесок здобувача: постановка задачі, вибір об'єктів дослідження, проведення комп'ютерного прогнозування, аналіз отриманих результатів, формулювання висновків, написання статті*).

8. **Стасевич М. В.** Комп'ютерне прогнозування під час пошуку нових антитромбоцитарних агентів з антиоксидантним ефектом серед сульфуровмісних похідних 9,10-антрахінону / М. В. Стасевич, В. І. Зварич, В. П. Новіков // *Chemistry, Technology and Application of Substances*. – 2019. – Т. 2, № 2. – Р.115–121 (*Особистий внесок здобувача: постановка задачі, вибір об'єктів дослідження, проведення комп'ютерного прогнозування, аналіз отриманих результатів, написання статті*).

Статті у фахових виданнях України, що входять до наукометричних баз даних:

9. Synthesis of *N*-benzoyl-*N'*-(9,10-dioxo-9,10-dihydroanthracene-1-yl)-thioureas and quantum-chemical analysis of the reaction passing / **М. Stasevych**, V. Zvarych, R. Musyanovych, V. Novikov, M. Vovk // *Chemistry and Chemical Technology*. – 2014. – Vol. 8, № 2. – Р. 135–140 (*Особистий внесок здобувача: формулювання завдання, вибір об'єктів дослідження, розробка методик синтезу, обробка розрахункових даних, аналіз отриманих результатів, підготовка публікації до друку*).

10. The new 1,2,3-triazolylantracene-9,10-diones: synthesis and computer bioactivity screening / **М. Stasevych**, V. Zvarych, V. Lunin, M. Vovk, V. Novikov // *Chemistry and Chemical technology*. – 2017. – Vol. 11, №1. – Р. 1–9 (*Особистий внесок здобувача:*

постановка завдання дослідження, вибір об'єктів дослідження, розробка методик синтезу, аналіз отриманих результатів, написання статті).

11. Proton-initiated conversion of dithiocarbamates of 9,10-anthracenedione / **M. Stasevych**, V. Zvarych, S. Khomyak, V. Lunin, N. Kopak, V. Novikov, M. Vovk // *Chemistry and Chemical Technology*. – 2018. – Vol. 12, № 3. – P. 300–304 (Особистий внесок здобувача: постановка завдання, вибір об'єктів дослідження, виконання частини експериментальних робіт, аналіз отриманих результатів, формулювання висновків, написання статті).

12. Amidoxime-functionalized (9,10-dioxoanthracen-1-yl)hydrazones / **M. Stasevych**, V. Zvarych, V. Novikov, M. Vovk // *Chemistry and Chemical Technology*. – 2019. – Vol. 13, № 4. – P. 417–423 (Особистий внесок здобувача: постановка завдання, вибір об'єктів дослідження, виконання частини експериментальних робіт, обробка розрахункових даних, аналіз отриманих результатів, формулювання висновків, написання статті).

Статті у наукових періодичних виданнях інших держав:

13. 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 здобувача: постановка завдання, вибір об'єктів дослідження, розробка методик синтезу, інтерпретація отриманих результатів, підготовка публікації до друку).

14. Синтез *N*-(9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-1-ил)-2-(*N*-бензоилимино)-тиазолов / **М. В. Стасевич**, В. И. Зварич, О. В. Станько, М. В. Вовк, В. П. Новиков // *Хим. гетероцикл соед.* – 2013. – № 12. – С. 1976–1978. [**Stasevych M. V.** 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 // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2014. – Vol. 49. – P. 1831–1833] (Особистий внесок здобувача: постановка завдання, вибір об'єктів дослідження, розробка методик синтезу, інтерпретація отриманих результатів, написання статті).

15. 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 // *Журн. орг. хим.* – 2014. – Т. 50, № 2. – С. 311–312. [Amino acid derivatives of 2-chloro-*N*-(9,10-dioxy-9,10-dihydroanthracen-1-yl)acetamide / Zvarych V.I., **Stasevych M.V.**, Stan'ko O.V., Musyanovych R.Y., Novikov V.P. // *Russ. J. Org. Chem.* – 2014. – Vol. 50. – P. 306–307] (Особистий внесок здобувача: постановка завдання, вибір об'єктів дослідження, узагальнення отриманих результатів, написання статті).

16. 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 // *Хим.-фарм. журнал* – 2014. – Т. 48, №9. – С. 20–24. [Computerized prediction, synthesis, and antimicrobial activity of new amino acid derivatives of 2-chloro-*N*-(9,10-dioxo-9,10-dihydroanthracen-1-yl)acetamide / V. I. Zvarich, **M. V. Stasevich**, O. V. Stanko,

E. Z. Komarovskaya-Porokhnyavets, V. V. Poroikov, A. V. Rudik, A. A. Lagunin, M. V. Vovk, V. P. Novikov // *Pharm. Chem. J.* – 2014. – Vol. 48(9). – P. 582–586] (*Особистий внесок здобувача: постановка завдання, вибір об'єктів дослідження, узагальнення отриманих результатів та формулювання висновків, підготовка публікації до друку*).

17. 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 J. Pharm. Sci.* – 2015. – Vol. 77, № 5. – P. 634–637 (*Особистий внесок здобувача: постановка завдання, аналіз літературних даних, вибір об'єктів дослідження, узагальнення отриманих результатів, формулювання висновків, підготовка публікації до друку*).

18. Синтез (1*H*-пиррол-1-ил)антрацен-9,10-дионов / В. И. Зварич, **М. В. Стасевич**, В. В. Лунин, М. В. Вовк, В. П. Новиков // *Хим. гетероцикл соед.* – 2016. – Т. 52, №6. – С. 421–423. [Synthesis of (1*H*-pyrrol-1-yl)anthracene-9,10-diones / V. I. Zvarych, **M. V. Stasevych**, V. V. Lunin, M. V. Vovk, V. P. Novikov // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2016. – Vol. 52. – P. 421–423] (*Особистий внесок здобувача: постановка завдання, вибір об'єктів дослідження, виконання частини експериментальних робіт, аналіз спектральних даних, узагальнення отриманих результатів, написання статті*).

19. Synthesis and investigation of antioxidant activity of the dithiocarbamates derivatives of 9,10-anthracenedione / V. Zvarych, **M. Stasevych**, V. Lunin, N. G. Deniz, C. Sayil, M. Ozyurek, K. Guclu, M. Vovk, V. Novikov // *Monatsh. Chem.* – 2016. – Vol. 147, № 12. – P. 2093–2101 (*Особистий внесок здобувача: постановка завдання, вибір об'єктів дослідження, узагальнення отриманих результатів та формулювання висновків, аналіз спектральних даних, підготовка публікації до друку*).

20. Синтез диетилдитиокарбаматов 9,10-антрацендиона / В. И. Зварич, **М. В. Стасевич**, В. В. Лунин, М. В. Вовк, В. П. Новиков // *Журн. общ. хим.* – 2016. – Т. 86, №. 12. – С. 2067–2069. [Synthesis of 9,10-Anthracenedione Diethyldithiocarbamates / V. I. Zvarych, **M. V. Stasevych**, V. V. Lunin, M. V. Vovk, V. P. Novikov // *Russ. J. Gen. Chem.* – 2016. – Vol. 86, No. 12. – P. 2699–2701] (*Особистий внесок здобувача: постановка завдання, вибір об'єктів дослідження, аналіз експериментальних результатів, формулювання висновків, написання статті*).

21. Platelet aggregation under the influence of some dithiocarbamate derivatives of 9,10-anthracenedione / T. I. Halenova, I. V. Nikolaeva, **M. V. Stasevych**, V. I. Zvarych, V. V. Lunin, V. P. Novikov, O. M. Savchuk // *Res. J. Pharm. Biol. Chem. Sci.* – 2017. – Vol. 8(1). – P. 1626–1632 (*Особистий внесок здобувача: постановка завдання, аналіз літературних даних, вибір об'єктів дослідження, участь в обговоренні експериментальних результатів, формулювання висновків, підготовка публікації до друку*).

22. Удобный метод синтеза 1-гидразинилантрацен-9,10-дионов / **М. В. Стасевич**, В. И. Зварич, В. В. Лунин, М. В. Вовк, В. П. Новиков // *Журн. орг. хим.* – 2017. Т. 53. Вып. 3. – С. 457–458 [Convenient synthesis of 1-hydrazinylanthracene-9,10-diones / **M. V. Stasevych**, V. I. Zvarych, V. V. Lunin, M. V. Vovk, V. P. Novikov // *Russ. J. Org. Chem.* – 2017. – Vol. 53(3). – P. 468–469] (*Особистий внесок здобувача: постановка завдання, вибір об'єктів дослідження, аналіз експериментальних результатів, формулювання висновків, написання статті*).

23. Computer-aided prediction and cytotoxicity evaluation of some dithiocarbamates of 9,10-anthracenedione as new anticancer agents / **M. Stasevych**, V. Zvarych, V. Lunin, N. G. Deniz, Z. Gokmen, O. Akgun, E. Ulukaya, V. Poroikov, T. Glorizova, V. Novikov // *SAR & QSAR in Environ. Res.* – 2017. – Vol. 28(5). – P. 355–366 (*Особистий внесок здобувача: постановка завдання, вибір об'єктів дослідження, аналіз літературних даних, обробка розрахункових даних, обговорення експериментальних результатів, формулювання висновків, підготовка публікації до друку*).

24. Синтез пиразольных и тетразольных производных 9,10-антрахинонилгидразонов / **М. В. Стасевич**, В. И. Зварич, В. В. Лунин, С. В. Хомяк, М. В. Вовк, В. П. Новиков // *Хим. гетероцикл. соед.* – 2017. – Т. 53, №8. – С. 927–929. [Synthesis of pyrazole and tetrazole derivatives of 9,10-anthraquinonylhydrazones / **M. V. Stasevych**, V. I. Zvarych, V. V. Lunin, S. V. Khomyak, M. V. Vovk, V. P. Novikov // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2017. – Vol. 53, № 8. – P. 942–944] (*Особистий внесок здобувача: постановка завдання, аналіз літературних даних, вибір об'єктів дослідження, обговорення експериментальних результатів, формулювання висновків, написання статті*).

25. Synthesis, investigation of antimicrobial and antioxidant activity of anthraquinonylhydrazones / **M. Stasevych**, V. Zvarych, V. Lunin, N. Kopak, O. Komarovska-Porokhnyavets, N. G. Deniz, C. Sayil, M. Ozyurek, K. Guclu, M. Vovk, V. Novikov // *Monatsh. Chem.* – 2018. – 149. – P. 1111–1119 (*Особистий внесок здобувача: постановка завдання, вибір об'єктів дослідження, виконання частини експериментальних робіт, аналіз експериментальних результатів, формулювання висновків, написання статті*).

26. Арилирование пиридина гидросульфатами 9,10-диоксоантраценил-1(2)-дiazония / **М. В. Стасевич**, В. И. Зварич, В. В. Лунин, Н. А. Копак, В. П. Новиков, И. И. Чернобаев, М. В. Вовк // *Журн. общ. хим.* – 2018. – Т. 88, № 4. – С. 690–692. [Arylation of pyridine with 9,10-dioxoanthracenyl-1(2)-diazonium hydrosulfates / **M. V. Stasevych**, V. I. Zvarych, V. V. Lunin, N. A. Kopak, V. P. Novikov, I. I. Chernobaev, M. V. Vovk // *Russ. J. Gen. Chem.* – 2018. – Vol. 88, № 4. – P. 836–838] (*Особистий внесок здобувача: постановка завдання, вибір об'єктів дослідження, аналіз експериментальних результатів, формулювання висновків, написання статті*).

27. Anthra[1,2-*d*][1,2,3]triazine-4,7,12(3*H*)-triones as a new class of antistaphylococcal agents: synthesis and biological evaluation / V. Zvarych, **M. Stasevych**, V. Novikov, E. Rusanov, M. Vovk, P. Szweda, K. Grecka, S. Milewski // *Molecules.* – 2019. – Vol. 24, № 24, 4581 (*Особистий внесок здобувача: постановка завдання, вибір об'єктів дослідження, виконання частини експериментальних робіт, аналіз експериментальних результатів, формулювання висновків, написання статті*).

28. Дитиокарбаматы 9,10-антрахинона как перспективные фармацевтические вещества с плейотропным действием: компьютерный прогноз биологической активности и экспериментальная валидация / **М. В. Стасевич**, В. И. Зварич, В. П. Новиков, С. Д. Загородняя, О. Ю. Повница, М. А. Чайка, М. В. Нестеркина, И. А. Кравченко, Д. С. Дружиловский, В. В. Поройков // *Хим.-фарм. журнал.* – 2019. – Т. 53, № 10. – С. 25–33. [9,10-Anthraquinone dithiocarbamates as promising pharmaceutical

agents with pleiotropic action: computer prediction of biological activity and experimental validation / **M. V. Stasevich**, V. I. Zvarich, V. P. Novikov, S. D. Zagorodnya, O. Yu. Povnitsa, M. A. Chaika, M. V. Nesterkina, I. A. Kravchenko, D. S. Druzhilovskiy, V. V. Poroikov // *Pharm. Chem. J.* – 2020. – Vol. 53, № 10. – P. 905–913] (*Особистий внесок здобувача: постановка завдання, вибір об'єктів дослідження, проведення комп'ютерного прогнозування та обробка розрахункових даних, аналіз та узагальнення експериментальних результатів, формулювання висновків, написання статті*).

Патенти України

29. Патент на корисну модель № 112838. Спосіб *N*-ацилювання аміно-9,10-антрацендіонів в системі карбонова кислота – амоній тіоціанат / Зварич В. І., **Стасевич М. В.**, Лунін В. В., Вовк М. В., Новіков В. П. – № u 2016 07958; заявл. 18.07.2016; опубл. 26.12.2016, Бюл. № 24 (*Особистий внесок здобувача: постановка задачі дослідження, виконання частини експериментальних робіт, підготовка матеріалів до публікації*).

30. Патент на корисну модель № 124244. Застосування дитіокарбаматної похідної антрахінону, що має виражену антитромботичну активність / Зварич В. І., **Стасевич М. В.**, Галенова Т. І., Ніколаєва І. В., Савчук О. М., Новіков В. П. – № u 201711252; заявл. 17.11.2017; опубл. 26.03.2018, Бюл. № 6 (*Особистий внесок здобувача: постановка задачі дослідження, участь в обговоренні отриманих результатів, з'ясування зв'язку «структура-активність», підготовка матеріалів до публікації*).

31. Патент на винахід № 120193. *S*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)піролідін-1-карбодитіоат, що має протипухлинну активність стосовно раку молочної залози людини та антимікробну дію / **Стасевич М. В.**, Зварич В. І., Лунін В. В., Комаровська-Порохнявець О. З., Вовк М. В., Новіков В. П. – № a201706996, заявл. 03.07.2017; опубл. 25.10.2019, Бюл. № 20 (*Особистий внесок здобувача: постановка задачі дослідження, участь в обговоренні отриманих результатів, з'ясування зв'язку «структура-активність», підготовка матеріалів до публікації*).

Тези доповідей на міжнародних і вітчизняних наукових конференціях:

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

33. 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.

34. (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.

35. 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.

36. 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.

37. 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.

38. 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 / V. I. Zvarych, **M. V. Stasevych**, O. O. Dudchak, O. Z. Komarovska-Porokhnyavets, V. V. Poroikov, T. A. Glorizova, P. V. Pogodin, M. V. Vovk, V. P. Novikov // 20th EuroQSAR “Understanding Chemical-Biological Interactions”, 31st August-4th September, 2014 : abstracts – St. Petersburg (Russia), 2014. – P. 159.

39. 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.

40. 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.

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

42. Зварич В. І. Нові функціоналізовані 1(2)-аміно- та 2-карбонілпохідні 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.

43. Синтез піроліл- та триазолілпохідних 9,10-антрахінонів / В. В. Лунін, В. І. Зварич, **М. В. Стасевич**, В. П. Новіков, М. В. Вовк // Домбровські хімічні читання-2015, Чернівці, 22-25 вересня, 2015, С-26.

44. New triazolylantracene-9,10-diones / **M. Stasevych**, V. Zvarych, V. Lunin, M. Vovk, V. Novikov // Book of Abstract of Balticum Organicum Syntheticum, 3-6 July 2016 Riga, Latvia, PO 114.

45. S-(9,10-антрацен-1(2)-іл)дитіокарбамати: синтез та антиоксидантна активність / В. І. Зварич, **М. В. Стасевич**, В. В. Лунін, Н. Г. Деніз, С. Сайіл, М. Озюрек, К. Гуслу, М. В. Вовк, В. П. Новіков // XXVI Українська конференція з органічної хімії, 19 – 23 вересня 2016 року, Полтава, С.280.

46. New dithiocarbamates of 9,10-anthracenedione and their antioxydant activity / V. Zvarych, **M. Stasevych**, V. Lunin, O. Yaremkevych, N. G. Deniz, C. Sayil, M. Ozyurek, K. Guclu, M. Vovk, V. Novikov // Proceeding of the 5th International Conference of Young Scientists - Chemistry Today (ICYS-2016), Tbilisi, Georgia, 18-21 September, 2016, P.70-73.

47. Synthesis and some transformation of 9,10-anthracenedione hydrazones / V. Lunin, **M. Stasevych**, V. Zvarych, N. Kopak, V. Mickevicius, V. Vovk, V. Novikov // Proceedings of the International Conference “Chemistry and Chemical Technology 2017”, April 28th, 2017, Kaunas, Lithuania, P. 39.

48. Anthraquinonyl diazonium salts as convenient agents in synthesis of the new bioactive 9,10-anthraquinones / V. Lunin, **M. Stasevych**, V. Zvarych, N. Kopak, M. Vovk, V. Novikov // Materials of reports and performances of IX International Conference in Chemistry “Kyiv-Toulouse” (ICKT-9), 4-9 June 2017, Kyiv (Ukraine), P.155.

49. «Green» synthesis and antimicrobial activity of S-dithiocarbamates and hydrazones of 9,10-anthracenedione / V. Lunin, **M. Stasevych**, V. Zvarych, N. Kopak, O. Komarovska-Porokhnyavets, M. Vovk, V. Novikov // Book of Abstracts of International Scientific Conference “Chemical Technology and Engineering”, June 26-30, 2017, Lviv, Ukraine, P.273–274.

50. Азольні похідні на основі карбофункціонозаміщених 1-гідразиніл-9,10-антрацендіонів / В. В. Лунін, **М. В. Стасевич**, В. І. Зварич, Н. А. Копак, М. В. Вовк, В. П. Новіков // Домбровські хімічні читання-2017, Яремче, 12-16 вересня, 2017, С. С-78.

51. Computer-aided prediction and cytotoxicity evaluation of dithiocarbamates of 9,10-anthracenedione as new anticancer agents / **M. Stasevych**, V. Zvarych, V. Lunin, N. G. Deniz, Z. Gokmen, O. Akgun, E. Ulukaya, V. Novikov T. Glorizova, V. Poroikov // 9th International Symposium on Computational Methods in Toxicology and Pharmacology Integrating Internet Resources СМТPI-2017, Goa, India, 27-30 October, 2017, P.55.

52. Anthraquinonylhydrazones of α -active ketones and β -carbonyl-containing compounds: synthesis and antioxidant activity / N. Kopak, **M. Stasevych**, V. Zvarych, N.G. Deniz, C. Sayil, M. Ozyurek, K. Guclu, M. Vovk, V. Novikov // VII Міжнародний молодіжний науковий форум “Litteris et Artibus” // Матеріали. – Львів : Видавництво Львівської політехніки, 2017, 23-25 листопада, С. 32–33.

53. Discovery of pharmacological potential of 9,10-anthaquinone dithiocarbamates: virtual screening and experimental study / **M. Stasevych**, V. Zvarych, V. Novikov, S. Zagorodnya, O. Povnitsa, M. Chaika, M. Nesterkina, I. Kravchenko, T. Glorizova, V. Poroikov // 256th American Chemical Society National Meeting & Exposition “Nanoscience, Nanotechnology & Beyond”, August 19-23, 2018, Boston, Massachusetts, USA, MEDI 402.

54. New derivatives of 9,10-anthraquinone as anticancer and antimicrobial substances: biological activity prediction and experimental validation / **M. Stasevych**, V. Zvarych, N. Kopak, O. Komarovska-Porokhnyavets, V. Novikov, M. Chaika, S. Zagorodnya, D. Druzhilovskiy, V. Poroikov // 22nd EuroQSAR 2018 symposium “Translational and Health Informatics: Implications for Drug Discovery”, 16-20 September, 2018, Thessaloniki, Greece, P.306 (PP 110).

55. Chemistry of novel functionalized derivatives of 1(2)-amino-9,10-anthracenediones / **M. Stasevych**, V. Zvarych, V. Novikov, M. Vovk // “EastWest Chemistry Conference EWCC 2018”, 10-12 October, Lviv, Ukraine, 2018, P.44 (S-013).

56. «Green» synthesis of new sulfur- and nitrogen-containing derivatives of 9,10-anthraquinones as potential anticancer agents / **M. Stasevych**, V. Zvarych, N. Kopak, V. Novikov, M. Vovk // “EastWest Chemistry Conference EWCC 2018”, 10-12 October, Lviv, Ukraine, 2018, P. 153 (P-072).

57. Функціоналізовані похідні 9,10-антрацендіону: синтез та біологічна активність / **М. В. Стасевич**, В. І. Зварич, В. П. Новіков, М. В. Вовк // XXV Українська конференція з органічної та біоорганічної хімії, 16–20 вересня, Луцьк, 2019, С. 24.

58. Дедіазоніювання діазонієвих солей 9,10-антрацендіону у присутності тритіокарбонатів / **М. В. Стасевич**, В. І. Зварич, В. П. Новіков, М. В. Вовк // XXV Українська конференція з органічної та біоорганічної хімії, 16–20 вересня, Луцьк, 2019, С. 127.

59. (9,10-Dioxoantracen-1-yl)hydrazones with amidoxime moiety / **M. Stasevych**, V. Zvarych, V. Novikov, V. Vovk, Š. Žukauskas, V. Mickevičius // «Chemistry and chemical technology 2019», 16 May, 2019, Vilnius, Lithuania, P. 92.

60. Search of new antimicrobial agents among 9,10-anthraquinone derivatives: Way2Drug tools and experimental study / **M. Stasevych**, V. Zvarych, V. Novikov, S. Milewski, P. Szweda, P. Pogodin, D. Druzhilovskiy, V. Poroikov // CMTPI-2019: 10th International Symposium on Computational Methods in Toxicology and Pharmacology Integrating Internet Resources, Ioannina, Greece, June 23-27, 2019, P.61 (P11).

61. Novel dithiocarbamates derivatives of 9,10-anthracenedione as potential anticancer agents / N. Maciejewska, M. Serocki, M. Łapiejko, M. Bagiński, **M. Stasevych**, V. Zvarych, V. Novikov // Structural and Molecular Biology of the DNA Damage Response, Madrid, Spain, 20-22 May, 2019, P.115.

62. Biological evaluation of new small-molecule anthraquinone-based derivatives / N. Maciejewska, M. Serocki, M. Łapiejko, M. Bagiński, **M. Stasevych**, V. Zvarych, V. Novikov // VIII EFMC International symposium on advances in synthetic and medicinal chemistry, Athens, Greece, 1–5 September, 2019, P. 256.

63. New anticancer compounds with dual mechanisms of action as inhibitors of tyrosine kinase protein and telomerase: in silico studies and biological evaluation / N. Maciejewska, M. Serocki, J. Jurasz, M. Bagiński, **M. Stasevych**, V. Zvarych, V. Novikov // 6th EFMC Young medicinal chemist symposium, 5–6 September, 2019, Athens, Greece, P. 100.

64. Biological evaluation of new anthraquinone derivatives as anti-cancer agents / M. Olszewski, M. Serocki, M. Bagiński, **M. Stasevych**, V. Zvarych, V. Novikov // VIII

EFMC International symposium on advances in synthetic and medicinal chemistry, Athens, Greece, 1–5 September, 2019, P. 299.

65. Novel derivatives of anthracenedione as inhibitors of tyrosine kinase protein / M. Olszewski, N. Maciejewska, M. Serocki, J. Jurasz, M. Bagiński, **M. Stasevych**, V. Zvarych, V. Novikov // 6th EFMC Young medicinal chemist symposium, 5–6 September, 2019, Athens, Greece, P. 111.

66. Стасевич М. В. Дослідження гідролізу *N*-бензоїл-*N'*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1(2)-іл)тіосечовин / **М. В. Стасевич**, В. І. Зварич, В. П. Новіков // II Науково-практична конференція «Теорія і практика актуальних наукових досліджень», 28-29 лютого 2020 р., Дніпро, С. 177-180.

Публікації, які додатково висвітлюють результати дослідження:

67. 9,10-Anthaquinone dithiocarbamates as promising pharmaceutical agents with pleiotropic action / **M. V. Stasevych**, V. I. Zvarych, V. P. Novikov, M. V. Vovk // Медична та клінічна хімія. – 2019. – Т.21, № 3 (додаток). – С. 47-48 (*Особистий внесок здобувача: формулювання завдання, вибір об'єктів дослідження, аналіз експериментальних результатів, підготовка публікації до друку*).

68. 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. Новікова. – Львів: Видавництво Львівської політехніки, 2015. – С. 227–234 (*Особистий внесок здобувача: формулювання завдання, вибір об'єктів дослідження, аналіз експериментальних результатів, формулювання висновків, підготовка публікації до друку*).

АНОТАЦІЯ

Стасевич М. В. Функціоналізовані похідні 1(2)-аміно-9,10-антрацендіону: синтез та біологічна активність. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія. – Національний університет «Львівська політехніка», Міністерство освіти і науки України, Львів, 2020.

Дисертаційна робота присвячена створенню методології спрямованої структурної модифікації 1(2)-аміно-9,10-антрацендіонів з метою одержання нових 9,10-діоксоантраценілфункціоналізованих похідних з практично корисними властивостями. Запропоновано метод синтезу *N*-ациламіно-9,10-антрацендіонів з використанням ацилюючої системи сильна карбонова кислота–тіоціанат амонію. Проведено структурну модифікацію 2-хлоро-*N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантраценіл)ацетамідів амінокислотним, тіоціанатним, тіазолідиновим та дитіокарбаматним фрагментами. Розширено ряд *N*-бензоїл-*N'*-тіосечовин 9,10-антрацендіону та розроблені підходи до синтезу 1,2,3-заміщених гуанідинів та азольних похідних. Здійснено синтез нових 1*H*-піролілантрацен-9,10-діонів. Показано синтетичний потенціал солей 9,10-діоксоантраценілдіазонію в одержанні нових 9,10-діоксоантраценілдитіокарбаматних, 9,10-діоксоантраценіл-піридинових, 1,2,3-триазольних, 9,10-діоксоантраценілгідразонових, антра[1,2-*d*][1,2,3]триазин-

4,7,12(3*H*)-трионових, 6*H*-нафто[2,3-*h*]піридо[2,1-*b*]хіназолін-6,9,14-трионових похідних.

Експериментальними тестуваннями *in vitro* та *in vivo* виявлено перспективні сполуки як з селективною антибактеріальною, протигрибковою, антиоксидантною, антитромбоцитарною, антивірусною, протисудомною, тирозинпротеїнкіназною та протипухлинною активністю, так і помірнотоксичні ($LD_{50} > 1000$ мг/кг) похідні з плейотропною дією.

Ключові слова: 1(2)-аміноантрацендіони, *N*-ациламіно-9,10-антрацендіони, *N*-бензоіл-*N'*-(9,10-діоксоантраценіл)тіосечовини, 1,2,3-заміщені гуанідини, *N*-заміщені 2-імінотіазоли, 1,2,4- та 1,2,3-триазоли, 1,5-заміщені тетразоли, 1*H*-тетразоли, піразоли, 1*H*-піроли, солі 9,10-діоксоантраценілдіазонію, дитіокарбамати, гідразони, піридини, антра[1,2,3]триазин-4(3*H*)-они, 6*H*-нафто[2,3-*h*]піридо[2,1-*b*]хіназолін-6,9,14-триони, комп'ютерне прогнозування, експериментальне *in vitro* та *in vivo* тестування біологічної дії.

SUMMARY

Stasevych M. V. Functionalized derivatives of 1(2)-amino-9,10-anthracenedione: synthesis and biological activity. – The qualifying scientific work on the manuscript.

Thesis for the Degree of a Doctor of Chemical Sciences in specialty 02.00.03 - Organic chemistry. - Lviv Polytechnic National University, Ministry of Education and Science of Ukraine, Lviv, 2020.

The thesis is devoted to the development of a methodology for the directed structural modification of 1(2)-amino-9,10-anthracenediones for obtaining new 9,10-dioxoanthracenyl functionalization derivatives with practically valuable properties. A convenient use of a cheap and affordable acylating system, a strong carboxylic acid-ammonium thiocyanate, for the preparation of *N*-acylaminoanthracene-9,10-diones is proposed. A method of structural modification of 2-chloro-*N*-(9,10-dioxo-9,10-dihydroanthracenyl)acetamides with amino acid, thiocyanate, thiazolidine and dithiocarbamate fragments has been developed.

The conditions of thermodynamic control and the influence of the reaction medium on the formation of products of the interaction of the corresponding chloracetamides with potassium thiocyanate have been established. It is shown that DMSO-initiated products of hydroxylation, methylthionation and intramolecular cyclization are formed in the temperature range 140-180 °C for 2-chloro-*N*-(9,10-dioxo-9,10-dihydroanthracen-1-yl)acetamide in the presence of potassium rhodanide, whereas the formation of Dimrot cyclic product for 2-chloro-*N*-(9,10-dioxo-9,10-dihydroanthracen-1-yl)acetamide is characterized.

The *N*-benzoyl-*N'*-thioureas of 9,10-anthracenediones were obtained and the convenient ways of their using for the synthesis of 1,2,3-substituted guanidines, 2-iminothiazoles, 1,2,4-triazoles and 1,5-substituted tetrazoles are presented.

An effective method for the preparation of 1-(*N*-pyrrolyl)-9,10-dioxoanthracene based on the use of an I₂-catalyzed reaction of aminoanthracenediones with 2,5-dimethoxytetrahydrofuran in the conditions of Clauson-Kaas reaction is proposed.

A method for the synthesis of a number of promising 9,10-dioxoanthracenyldithiobromates was developed using the *S*-arylation of *in situ*-generated dithiocarbamic acids under non-catalytic terms in aqueous medium at mild temperature conditions (5-10 °C). It has been shown that 9,10-dioxoanthracenyldithiocarbamates in solutions

of strong acids, namely in a mixture of sulfuric and acetic acids with subsequent treatment with 70% perchloric acid, are capable of protonating a dithiocarbamate substituent to form perchlorate salts.

It was found that the reaction of trithiocarbonates with 9,10-dioxoanthracenyldiazonium hydrosulfates leads to the formation of only thioether derivatives. Triazolo-anthracenediones were obtained using 1,3-dipolar azide-alkyne cycloaddition of 1(2)-azido- and 1,4(1,5)-diazido-9,10-anthracenediones in the presence of the CuI-TEA system. The formation of monocycloaddition products together with the target ditriazoles are observed in the case of diazides.

The conditions of C-arylation of the electron-depleted pyridine system by 9,10-dioxoanthracenyldiazonium hydrosulfates were investigated and it was found that the application of both non-catalytic conditions and the presence of a catalyst at a temperature of -10 °C to 70 °C leads to the formation of a mixture of isomeric 9,10-dioxoanthracenylpyridines. It is determined that a mixture of two isomers is formed in the temperature range of 40-70 °C only in the presence of a diazonium function at position 1 of the anthracenedione ring.

A number of hydrazones of methylenactive mono- and dicarbonylcontaining compounds with the 9,10-dioxoanthracene ring at the hydrazone site of the molecule were synthesized under the modified Japp-Klingeman reaction and an effective way ofazole-functionalization of the imidene fragment of hydrazones of malonodinitrile, ethylcyanoacetate, acetylacetone and ethylacetoacetate is proposed. The Z-configuration of hydrazone fragments in the reaction products of the interaction of 9,10-dioxoanthracenyldiazonium hydrosulfates with methylene-active mono- and dicarbonyl compounds, was established using the methods of ¹H, ¹³C NMR, IR spectroscopy and liquid chromatography–mass spectrometry.

An effective way for obtaining of a new heterocyclic anelation antra[1,2-*d*][1,2,3]triazine-4,7,12(3*H*)-trione system based on intramolecular cyclization of 1-amino-9,10-dioxoanthracene-2-carboxamides the presence of sodium nitrite in an acetate acid medium is proposed. A new synthetic potential of antra[1,2-*d*][1,2,3]triazine-4,7,12(3*H*)-trione in the reaction of thermal opening of the cycle with subsequent [4+2]-cycloaddition with a number of pyridine derivatives for synthesis of the first representatives of the anthrapyridinopyrimidinone system is presented and the effect of the position of the substituents in the pyridine structure on the formation of the target products was studied.

The pharmacological activity of new functionalized derivatives of 9,10-anthracenediones was evaluated *in silico* using the available online services *PASS Online*, *CLC-Pred*, *Acute Rat Toxicity* of the *Way2Drug* web portal, and the probable affinity of anthracenedione molecules to the target proteins to determine the priority directions of experimental study.

Experimental tests *in vitro* and *in vivo* of new functionalized derivatives of 1(2)-amino-9,10-anthracenediones have revealed promising compounds with selective antibacterial, antifungal, antioxidant, antiplatelet, antiviral, anticonvulsant, tyrosine protein kinase, and antitumor effect, and moderately toxic substances (LD₅₀>1000 mg/kg) derivatives with pleiotropic effect. The obtained data revealed the influence of the introduced pharmacophores in the 9,10-anthracenedione molecule on the manifestation of a certain type of pharmacological activity. The mechanisms of antitumor action of promising dithiocarbamates and antra[1,2-*d*][1,2,3]triazine-4,7,12(3*H*)-triones have been established.

Key words: 1(2)-Aminoanthracenediones, *N*-acylamino-9,10-anthracenediones, *N*-benzoyl-*N'*-(9,10-dioxoanthracenyl)thioureas, 1,2,3-substituted guanidines, *N*-substituted 2-iminothiazoles, 1, 2,4- and 1,2,3-triazoles, 1,5-substituted tetrazoles, 1*H*-tetrazoles, pyrazoles, 1*H*-pyrroles, 9,10-dioxoanthracenyldiazonium salts, dithiocarbamates, hydrazones, pyridines, anthra[1,2,3]triazin-4(3*H*)-ones, 6*H*-naphtho[2,3-*h*]pyrido[2,1-*b*]quinazoline-6,9,14-triones, computer prediction, experimental *in vitro* and *in vivo* testing for biological action.

АННОТАЦИЯ

Стасевич М. В. Функционализованные производные 1(2)-амино-9,10-антрацендиона: синтез и биологическая активность. – Квалификационная научная работа на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 - органическая химия. - Национальный университет «Львівська політехніка», Министерство образования и науки Украины, Львов, 2020.

Диссертационная работа посвящена созданию методологии направленной структурной модификации 1(2)-амино-9,10-антрацендионов с целью получения новых 9,10-диоксоантраценилфункционализованных производных с практически полезными свойствами. Предложен метод синтеза *N*-ациламино-9,10-антрацендионов с использованием ацилирующей системы сильная карбоновая кислота-тиоцианат аммония. Проведена структурная модификация 2-хлор-*N*-(9,10-диоксо-9,10-дигидроантраценил)ацетамидов аминокислотном, тиоцианатным, тиазолидиновым и дитиокарбаматным фрагментами. Расширен ряд *N*-бензоил-*N'*-тиомочевин 9,10-антрацендионов и разработаны подходы к синтезу 1,2,3-замещенных гуанидинов и азольных производных. Осуществлен синтез новых 1*H*-пирролилантрацен-9,10-дионов. Показан синтетический потенциал солей 9,10-диоксоантраценилдиазония в получении новых 9,10-диоксоантраценилдитиокарбаматных, 9,10-диоксоантраценилпиридиновых, 1,2,3-триазольных, 9,10-диоксоантраценилгидразоновых, антра[1,2-*d*][1,2,3]триазин-4,7,12(3*H*)-трионовых, 6*H*-нафто[2,3-*h*]пиридо[2,1-*b*]хиназолин-6,9,14-трионовых производных.

Экспериментальными тестированиями *in vitro* и *in vivo* выявлены перспективные соединения как с селективным антибактериальной, противогрибковой, антиоксидантной, антитромбоцитарной, антивирусной, противосудорожной, тирозинпротеинкиназной и противоопухолевой активностью, так и умереннотоксичные (ЛД₅₀>1000 мг/кг) производные с плеiotропным действием.

Ключевые слова: 1(2)-аминоантрацендионы, *N*-ациламино-9,10-антрацендионы, *N*-бензоил-*N'*-(9,10-диоксоантраценил)тиомочевины, 1,2,3-замещенные гуанидины, *N*-замещенные 2-иминотиазолы, 1,2,4- и 1,2,3-триазолы, 1,5-замещенные тетразолы, 1*H*-тетразолы, пиразолы, 1*H*-пирролы, соли 9,10-диоксоантраценилдиазония, дитиокарбаматы, гидразоны, пиридины, антра[1,2,3]триазин-4(3*H*)-оны, 6*H*-нафто[2,3-*h*]пиридо[2,1-*b*]хиназолин-6,9,14-трионы, компьютерное прогнозирование, экспериментальное *in vitro* и *in vivo* тестирования биологического действия.