

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ “ЛЬВІВСЬКА ПОЛІТЕХНІКА”

ШУПЕНЮК ВАСИЛЬ ІГОРОВИЧ

УДК 547.673.32+547.304.9

**СИНТЕЗ ТРИАЗЕНІВ НА ОСНОВІ 4-ЗАМІЩЕНИХ ПОХІДНИХ 9,10-
АНТРАХІНОНУ**

02.00.03 – органічна хімія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата хімічних наук

Львів – 2023

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі хімії середовища та хімічної освіти Факультету природничих наук Прикарпатського національного університету імені Василя Стефаника Міністерства освіти та науки України

Науковий керівник:

кандидат хімічних наук, доцент
Тарас Тетяна Миколаївна,
Прикарпатський національний університет імені
Василя Стефаника, м. Івано-Франківськ,
завідувачка кафедри хімії середовища та хімічної освіти

Офіційні опоненти:

доктор хімічних наук, старший науковий співробітник
Богза Сергій Леонідович,
Інститут органічної хімії НАН України, м. Київ,
завідувач лабораторії конденсованих гетероциклічних сполук

доктор хімічних наук
Гевусь Орест Іванович,
Національний університет «Львівська політехніка»,
доцент кафедри органічної хімії
Інституту хімії та хімічних технологій

Захист відбудеться «10» листопада 2023 р. о 14⁰⁰ год на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 35.052.01 у Національному університеті "Львівська політехніка" за адресою: 79013, м. Львів, пл. Св. Юра, 3/4, ауд. 240

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Національного університету „Львівська політехніка” за адресою: 79013, м Львів, вул. Професорська, 1.
Автореферат розісланий «___» _____ 2023 р.

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



Будішевська О. Г.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність роботи. Антрахінони є важливим класом органічних сполук. Відомо, що багато природних барвників містять антрахіноновий фрагмент (Remazol Brilliant Blue, Cibacron Blue, Reactive Blue). Саме синтез антрахінону та його похідних наприкінці XIX століття призвів до розвитку хімії синтетичних барвників. Згодом було встановлено, що похідні аміноантрацендіону виявляють різноманітну фармакологічну активність, зокрема проявляють послаблювальну, протизапальну, протипухлинну, противірусну, протигрибкову дії та можуть бути інгібіторами молекули коронавірусу. Антрацендіон вступає в реакції електрофільного і нуклеофільного заміщення, а наявність триазенового угруповання додає їй реакційної здатності і дозволяє вступати в реакції гетероциклізації, що в більшості випадків обумовлює їх широке практичне застосування. В даний час хімія антрацендіоновмісних триазенів знаходиться на новому етапі розвитку в зв'язку з впровадженням їх в медичну практику. Незважаючи на використання, способи отримання, різноманітність форм і типів триазенів та їх похідних вони залишаються недостатньо вивченими. Усе це й визначає теоретичну і практичну актуальність теми.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є частиною фундаментальних досліджень кафедри хімії середовища та хімічної освіти Прикарпатського національного університету імені Василя Стефаника та виконана в межах науково-дослідної роботи: «Синтез новітніх біологічно-активних сполук на основі нітрогеновмісних гетеросистем та триазенів антрахінонового ряду» (номер держреєстрації 0113U006314) та у межах держбюджетної роботи: «Розроблення нітрогеновмісних похідних антрахінону з антибактеріальними властивостями» (номер держреєстрації 0119U103131).

Мета та завдання досліджень. Метою представленої роботи є розробка структурної модифікації 4-заміщених 9,10-антрацендіонових похідних для одержання нових функціоналізованих похідних з практично цінними властивостями.

Відповідно до поставленої мети, передбачалося виконання таких завдань:

- провести реакцію конденсації Ульмана за участю бромамінової кислоти та встановити оптимальні умови перебігу реакції нуклеофільного заміщення з амінопохідними різної природи та дослідити реакційну здатність 4-заміщених 9,10-антрацендіонових похідних;
- дослідити кислотно-основні перетворення діазосполук, похідних амінів ряду антрацендіону у різних середовищах;
- встановити умови перебігу реакції N-азосполучення діазопохідних 4-заміщених 9,10-антрацендіон-2-сульфокислот з алифатичними, ароматичними і гетероциклічними амінопохідними;

- дослідити реакційну здатність 4-заміщених 9,10-антрацендіонових похідних та отримати нові гетероцикли на їх основі;
- здійснити віртуальний біологічний скринінг синтезованих продуктів та визначити напрямки їх можливого практичного застосування шляхом експериментальних біологічних досліджень;

Об'єкт дослідження – реакції діазотування та N-азосполучення, нуклеофільного заміщення, гетероциклізації, перегрупування 4-заміщених аміноантрацендіонів і їх похідних та біологічна активність.

Предмет дослідження – бромовмісні аміноантрацендіони, функціоналізовані 4-заміщені антрацендіони, триазени, 1,2,3-триазоли, піразолантрони, антрапіримідини.

Методи дослідження: органічний синтез, хроматографія (колонкова, ТШХ), елементний аналіз, спектральні методи (ІЧ-, ^1H -ЯМР-, ^{13}C -ЯМР-спектроскопії, хроматомас-спектрометрія), прогнозований і експериментальний біологічний скринінг, еліпсометрія, фотоколориметричні методи, віртуальний скринінг (докінг).

Наукова новизна отриманих результатів:

- встановлено що аліфатичні аміни (з довжиною ланцюга $\text{C}_2\text{-C}_5$) швидше вступають в реакцію нуклеофільного заміщення ніж амінопохідні ароматичних сполук, описано ймовірний механізм елімінації дизаміщених аліфатичних амінів;
- вперше отримано триазени на основі антрацендіону, які в положенні 4 антрахінонового кільця містять гетероциклічну сполуку (імідазол) або аліфатичне амінопохідне (моноетаноламін);
- на основі 4-заміщених 1-аміно-9,10-антрацендіонів синтезовані нові гетероцикли – антрапіримідини, піразолантрони, а з 4-заміщених 9,10-антрацендіоновмісних триазенів були отримані триазоли. Запропоновано ймовірний механізм утворення триазолів, який реалізується шляхом внутрішньомолекулярної таутомеризації з утворенням ізомеру Дімрота;
- за допомогою оптичної мікроскопії досліджено морфологію і особливості осадження триазенів на плівки з кремнієвою підкладкою. Отримано спектри показника заломлення плівок 4-заміщених 9,10-антрацендіоновмісних триазенів;
- запропоновано на основі докінгових досліджень ймовірний механізм інгібування протеази 3CLpro-2 (6LU7) нового коронавірусу, проведені дослідження щодо планктонних мікроорганізмів показали, що синтезовані похідні антрахінону виявляють інгібуючий вплив щодо бактерій та грибів.

Практичне значення отриманих результатів. Розроблено препаративно прості та зручні нові методики синтезу 25-ти нових і декількох відомих похідних 9,10-антрацендіону. Реалізація на практиці запропонованого способу синтезу дозволяє на 10-15% збільшити вихід триазенів на основі 4-заміщених похідних 9,10-антрацендіону, що призводить до збільшення виходу основних продуктів та зменшує витрати розчинників для їх очистки. Практичне значення одержаних результатів

підтверджено Патентом України на корисну модель № 126814, заявл. 04.01.2018, опубл. 10.07.2018, Бюл. №13 “Спосіб отримання триазенів ряду 4–заміщеного 9,10–антрахінону”.

Підібрано оптимальний метод осадження антрацендіонової триазенив на кремнієву підкладку для одержання плівок нанометрового розміру, які можна використати як діелектричні ароматичні буферні шари. Заявка на Патент України № u202107189, заявл. 13.12.2021, “Метод отримання плівок на основі триазенив антрахінонової ряду”.

Особистий внесок здобувача. Літературний пошук та аналітичний огляд літератури з наукової проблеми, підготовка і здійснення експериментів та оброблення експериментальних результатів, інтерпретація фізико-хімічних, хроматографічних і спектральних даних для встановлення будови синтезованих сполук виконані автором особисто. Постановка завдань, планування, аналіз та обговорення результатів дослідження, формування основних положень та висновків роботи здійснювались разом з науковим керівником к.х.н., доц. Тарас Т.М.

Дослідження реакції нуклеофільного заміщення за допомогою хроматомас-спектрометрії проводились сумісно з співробітником відділу хімії біоактивних азотовмісних гетероциклічних основ ІБОНХ ім. В.П. Кухаря НАН України Корнієм Ю.Є. Фотоколориметричні дослідження проводились сумісно з к.х.н., доц. Лучкевичем Є.Р. (кафедра хімії середовища та хімічної освіти, ПНУ ім. В. Стефаніка). Автор висловлює вдячність заступнику директора Інституту фізики напівпровідників ім. В.Є. Лашкарьова НАН України к.ф.-м.н. Мамікіну С.В. за допомогу у виготовленні плівок нанометрового розміру і дослідженні їх провідності та оптичних параметрів методом спектральної еліпсометрії. Автор висловлює подяку завідувачу кафедри хімії Annai College of Arts and Science, Kumbakonam, India Dr. A Napolraj за наукову співпрацю і дослідження впливу синтезованих сполук на вірус COVID–19.

Апробація результатів дисертації. Основні результати роботи доповідались на науково-практичних конференціях: XVIII Міжнародній конференції студентів та аспірантів «Сучасні проблеми хімії» (м. Київ, 2017р., диплом 1 ступеня за кращу стендову доповідь в секції органічна хімія), VII Українській конференції «Домбровські хімічні читання-2017» (м. Яремче, 2017р.), X, XI та XII наукових конференціях «Хімічні проблеми сьогодення» (м. Вінниця, 2017р., 2018р., 2019р. диплом 1 ступеня за кращу стендову доповідь), XIX та XX Міжнародній конференції студентів та аспірантів «Сучасні проблеми хімії» (м. Київ, 2018р., 2019р.), XI та XIII Українській науковій конференції студентів та аспірантів «Хімічні Каразінські читання» (м. Харків, 2019р., 2021р.), XXV Українській конференції з органічної та біоорганічної хімії (м. Луцьк, 2019р.), IV та V Всеукраїнській науковій конференції «Теоретичні та експериментальні аспекти сучасної хімії та матеріалів» (м. Дніпро, 2020р., 2021р.), участь у міжнародному вебінарі ACS Science Talk: Virtual Lecture Series (United States

and India) в якості спікера з доповіддю на тему: “Synthesis of Biologically Active Compounds Based on Nitrogen Heterosystem” (23.05.2020p.).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано **11** статей, з них **6** – у наукових фахових виданнях України, **4** – у наукових періодичних виданнях України категорії А, що включені до наукометричних баз даних (Scopus або Web of Science) та **1** стаття – у науковому періодичному виданні іншої держави, що включене до наукометричних баз даних (Scopus або Web of Science), **15** тез доповідей на конференціях, одержано **1** патент України на корисну модель.

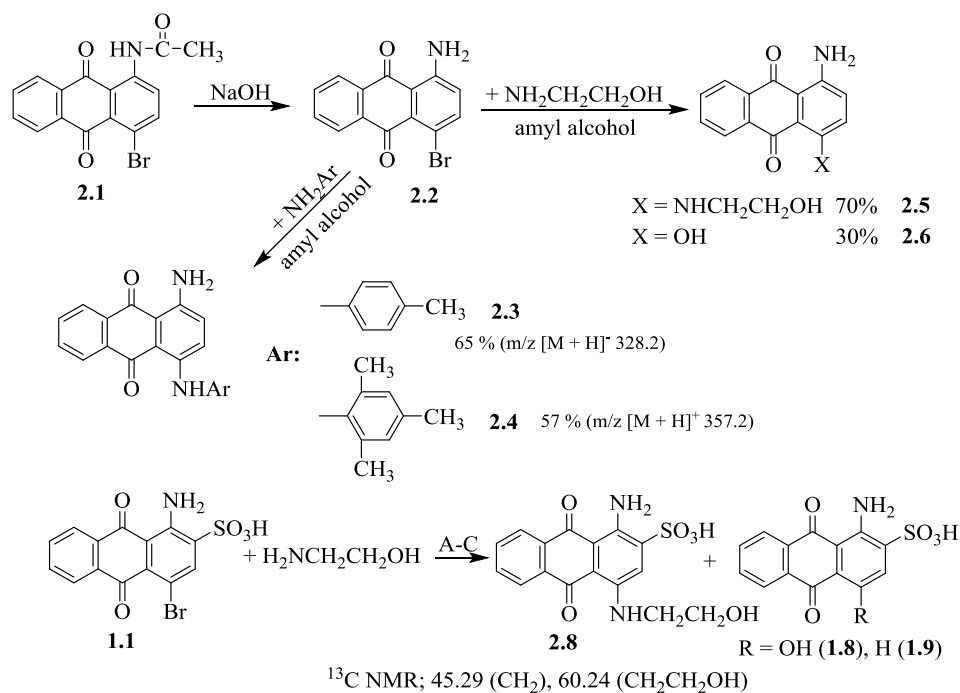
Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота складається із вступу, п’яти розділів, висновків, списку використаних джерел та додатків. Робота викладена на 145 сторінках (без списку літератури), містить 33 таблиці, 24 схем та 14 рисунків. Список використаних джерел нараховує 152 найменування.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У **вступі** обґрунтовано актуальність теми дисертаційної роботи, сформульовано мету та визначено основні завдання дослідження. Показано наукову новизну та практичне значення отриманих результатів, зв’язок роботи з науковими програмами та бюджетними темами. Подано відомості про апробацію результатів роботи та публікації.

У **першому розділі** систематизовано інформацію щодо реакції конденсації Ульмана за участю бромамінової кислоти та встановлено оптимальні умови перебігу реакції нуклеофільного заміщення.

Схема 1



A: CuCl, Na₂SO₃, amyl alcohol, rt 8–24 h or 120 °C, 2–10 h. - 65%

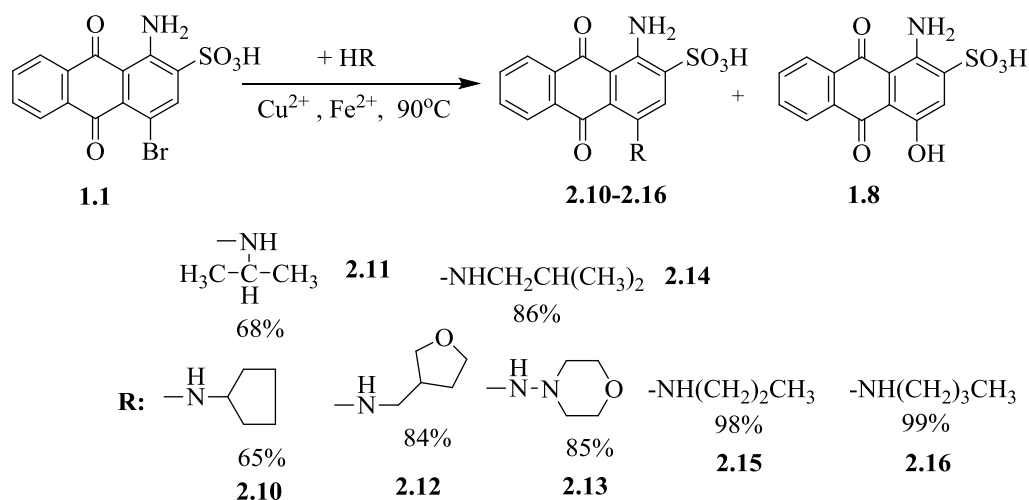
B: Cu⁰, Na₂CO₃, Phosphate buffer, 120 °C, 2–15 h. - 76 %

C: CuSO₄, FeSO₄, NaHCO₃, H₂O, 90–100 °C, 1–10 h. - 96%

Описано синтез триазенів антрацендіонового ряду та їх реакційну здатність і біологічну активність 4-заміщених 9,10-антрацендіоновоїх похідних. Розглянуто фотоелектричні властивості плівок триазенів та антрацендіоновоїх похідних.

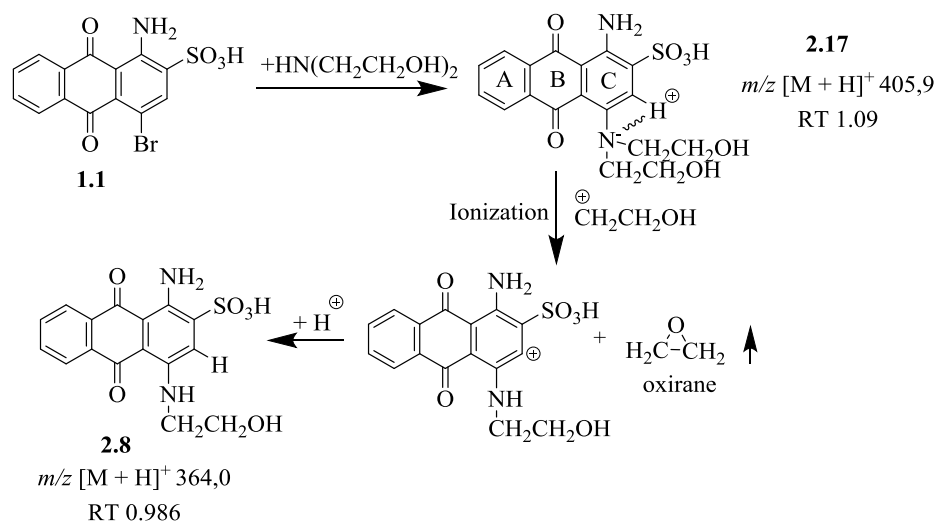
У другому розділі описані шляхи синтезу нових 4-заміщених похідних 9,10-антрацендіону (схема 1). Із серії проаналізованих методик заміщення бромом моноетаноламіном, в нашому випадку, найефективнішою виявилась методика С на схемі 1 заміщення у водному середовищі у присутності біфункціонального каталізатора солей CuSO_4 та FeSO_4 . Заміщення аліфатичними первинними амінами проходило швидко і з високими виходами 65–99% (схема 2).

Схема 2



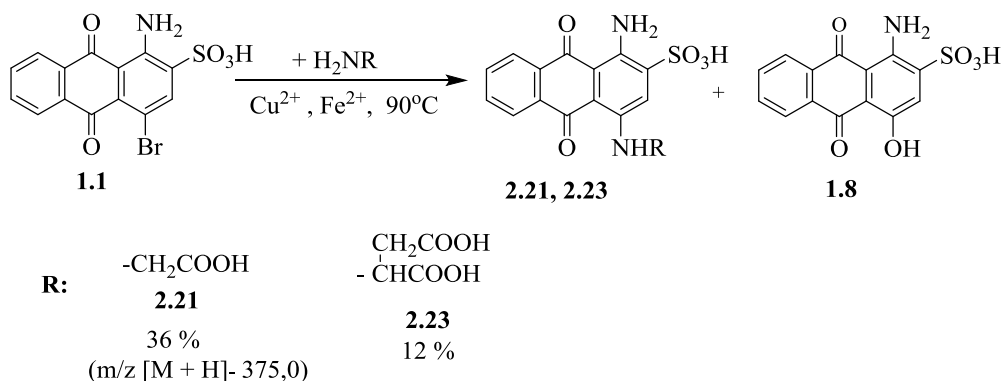
Можливий механізм утворення продукту **2.8** на хромато-мас-спектрі описаний на схемі 3. Наведений механізм може бути пояснений нестійкістю молекули **2.17**, що під дією електронного удару одразу ж розщеплюється, і пояснюється тим що 3-Н-протон ядра антрахінону екранується неспареною парою електронів нітрогену і значно відривається від кільця, що спричиняє швидкий відрив одного із етилгідроксидних залишків, який трансформується в окіран. Виділений водень одразу вступає в положення 3 кільця С антрахінону.

Схема 3



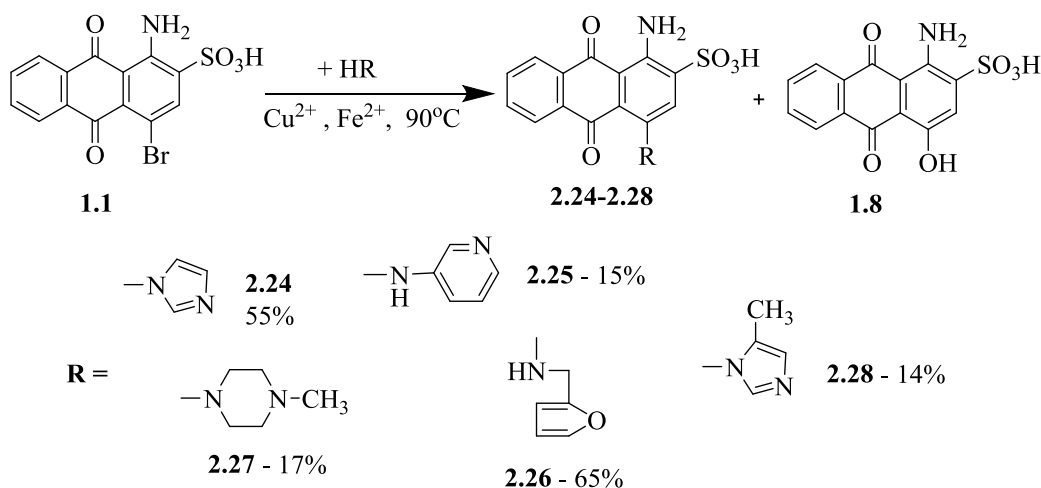
У випадку з амінокислотами основним продуктом реакції була 1-аміно-4-гідроксіантрацендіон-2-сульфонатна кислота (**1.8**) – 40–80% (m/z $[M+H]^+$ 320.0), що впливало на вихід цільових продуктів **2.21**, **2.23** (схема 4).

Схема 4



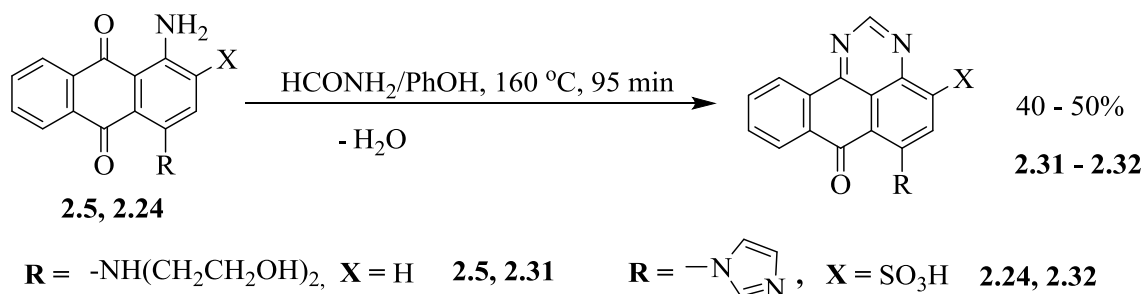
В подальшому було проведено заміщення бромом бромамінової кислоти на ароматичні та гетероциклічні аміни (схема 5). Основним побічним продуктом, виявленим майже у всіх реакціях, було похідне **1.8**, яке утворювалась в результаті атаки конкуруючого гідроксинуклеофілу.

Схема 5



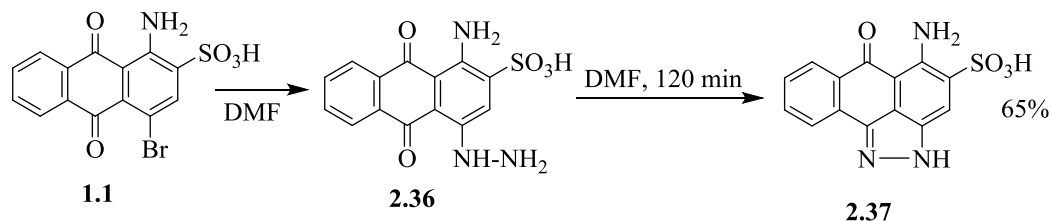
На основі 4-заміщених аміноантрацендіонів синтезовано нові гетероцикли антрапіримідини **2.31–2.32** (з виходом 40–50%), які містять перікондинсовані піримідинові і антрахінонові кільця. Дані сполуки отримували дією на 4-заміщені 9,10-антрацендіони **2.5**, **2.24** формаміду в середовищі фенолу (схема 6).

Схема 6



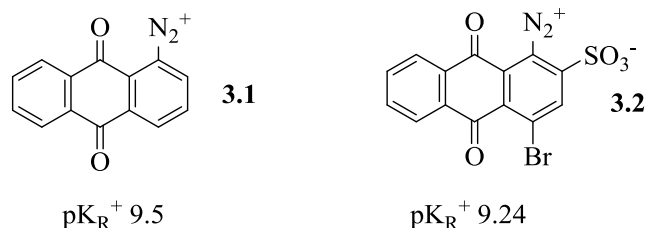
Проведено циклізацію **2.36** по заміщеному за класичною методикою амінопохідному (гідразину), в атмосфері аргону отримували відповідний продукт **2.37** (схема 7). За допомогою ^1H ЯМР спектрів визначно наявність екзоциклічного протону NH при 14.50–14.80 м.ч.

Схема 7



Для успішного проведення реакцій діазотування і N-азосполучення та вивчення їх кінетики були проведені дослідження кислотно-основних перетворень діазопохідних антрацендіонового ряду, тому саме цій частині роботи присвячений **третій розділ**. Відомо, що в слабкокислому середовищі, а саме в такому середовищі синтезували триазени, діазосполуки **3.1** найменш стійкі. Це пов'язують з підвищенням концентрації їх найменш стабільної форми діазенолу. Проте механізм розкладу є достатньо складним і ще недостатньо вивченим, та залежить від рН середовища. Після досягнення значення рН понад 9.34 константа швидкості починає зростати і досягає максимуму за рН 11.75. Залежно від розташування замісників в діазопохідному антрацендіоні, концентрації, а також значень рН кінцеві продукти розкладу можуть бути різними.

Схема 8

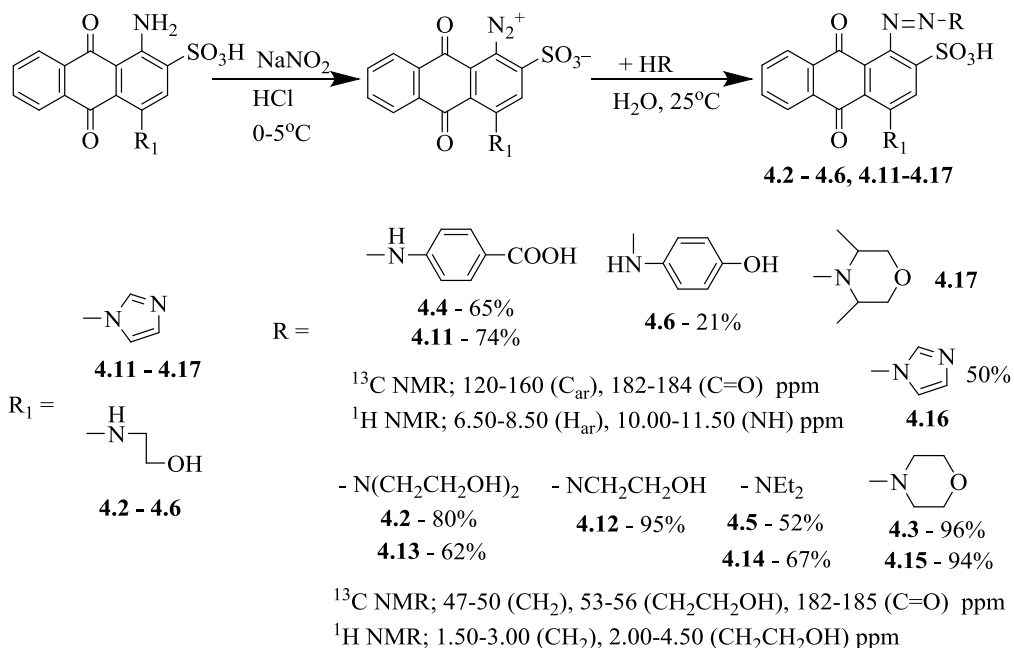


Константа швидкості розкладу 9,10-антрацендіон-1-діазонію **3.1** залишається приблизно постійною за кислого значення рН середовища ($1-2 \cdot 10^{-4} \text{ s}^{-1}$). Після досягнення значення рН понад 8.5 константа швидкості починає зростати з $3 \cdot 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ і досягає максимуму $18 \cdot 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ за рН 11.75. Отриманий результат не співпадає з очікуваними значеннями (максимальна швидкість розкладу прогнозувалась при рН~9) виходячи з величини $\text{pK}_c \sim 18$. Такі дані наводять на думку, що на швидкість розкладу впливають додаткові фактори. Отримані дані щодо констант кислотності (схема 8) та перетворень діазопохідних 9,10-антрацендіону дозволяють оптимізувати умови проведення реакцій N-азосполучення.

У четвертому розділі досліджено будову та властивості синтезованих триазенів похідних 4-заміщених 1-аміноантрацендіон-2-сульфоновоїх кислот. Діазотування проводили в класичних умовах, а саме, у водному середовищі за наявності надлишку хлоридної кислоти (рН 1–2) за температури 0–5°C. На основі отриманих результатів визначення констант кислотності ряду катіонів антрацендіону, спрогнозовано вплив середовища на перебіг реакції N-

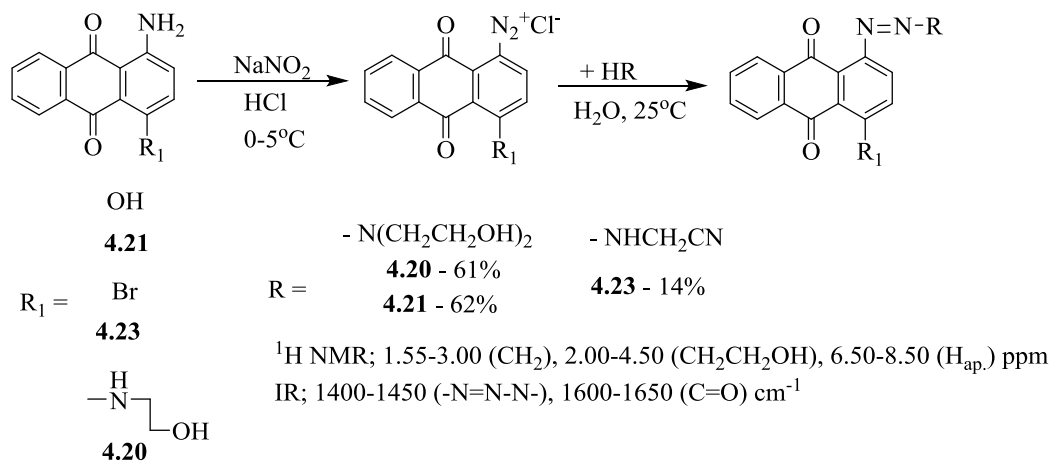
азосполучення з аліфатичними первинними та вторинними амінами. Будову одержаних триазенів достовірно підтверджено даними ^1H та ^{13}C ЯМР – спектрометрії (схема 9).

Схема 9

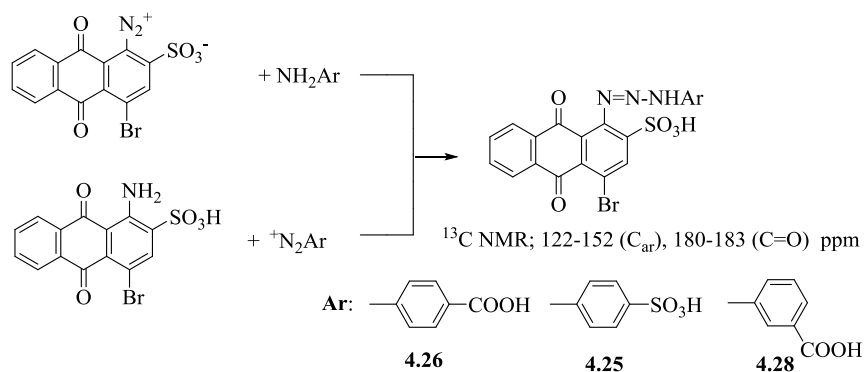


Проведено синтез триазенів, які в антрахіноновій структурі не містять сульфогрупи (синтезовані реакцією десульфування). Виходи триазенів були не високими, будову підтверджували ^1H ЯМР та ІЧ спектрами (схема 10).

Схема 10

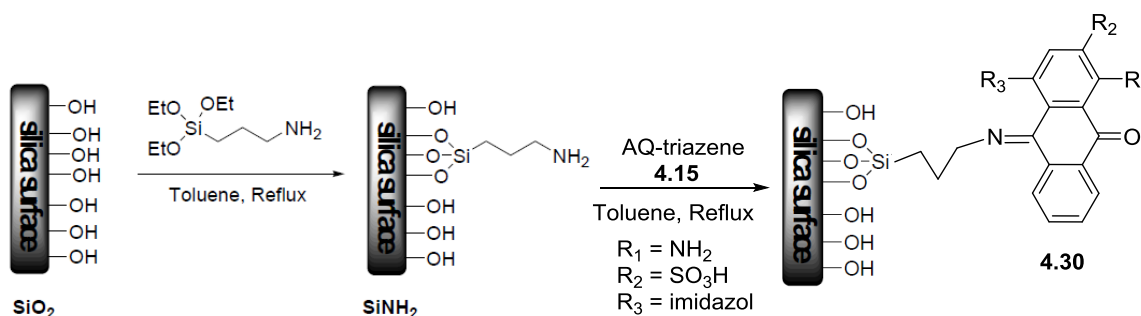


З метою збільшення арсеналу триазенів для дослідження біологічної активності, синтезовані триазени на основі бромамінової кислота, яка відносно легко діазотується у водному середовищі, отримане діазопохідне помірно розчинне і швидко виділяється, тому здатне вступати в реакцію азосполучення з ароматичними амінами. Також можливе приєднання бромамінової кислоти до діазопохідних ароматичних амінів, що дозволяє уникнути заміщення бром (схема 11).



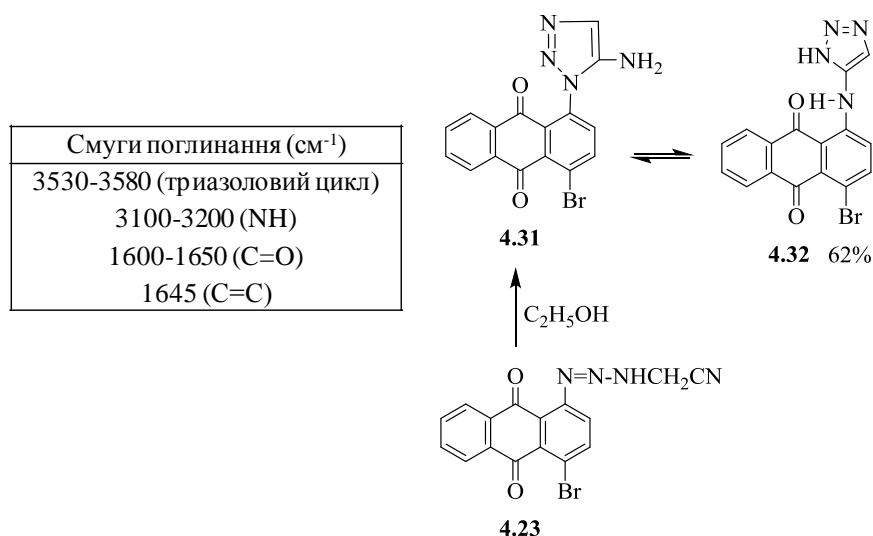
З метою дослідження сорбційних властивостей 9,10-антрацендіонів, досліджуваний 4-заміщений антрацендіонової триазен **4.15** був успішно зв'язаний з поверхню оболонки кремнезему з утворенням продукту **4.30**, після модифікації 3-амінопропілтриметоксисиланом (схема 12), який вступав в реакцію з триазеновою групою антрацендіону з утворенням основи Шиффа.

Схема 12



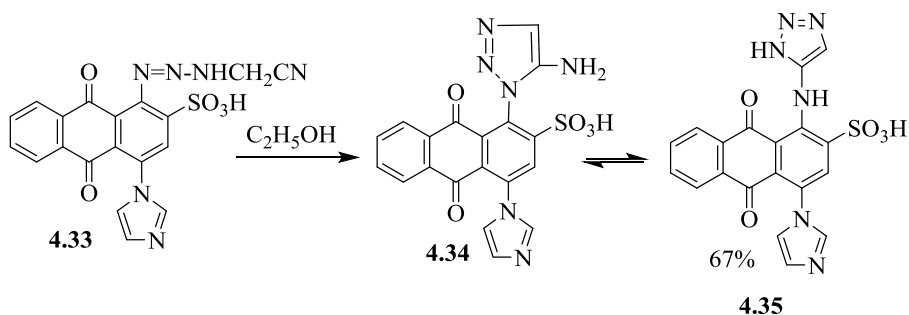
Про це свідчать ІЧ-спектри, в яких спостерігаються смуги поглинання ~ 1636 та 1618 cm^{-1} , що відповідають $\text{C}=\text{C}$ та $\text{C}=\text{N}$, відповідно, та характерний широкий пік на 1095 cm^{-1} , викликаний збудженням коливань силанол-ОН та Si-O-Si.

Схема 13



Важливою є внутрішня циклізація ціанометилантрацендіононих триазенів в присутності етанолу яка дозволила отримати триазоли. Для цього ціанометилтриазени **4.23** і **4.33** отримували діазосполученням катіонів антрахінондіазонію з 1-аміноацетонітрилом у водному розчині, при присутності натрій ацетату і буферу (оцтової кислоти). Перетворення триазенів до триазолів **4.32** і **4.35** було досягнуто при перемішування триазенів в абсолютному етанолі протягом 1–2 годин, до зникнення слідів ізомерних триазолів **4.31** та **4.34** (схема 13–14).

Схема 14



Стійкість триазолів **4.32** і **4.35** можна обґрунтувати наявністю в молекулі водневого зв'язку. ІЧ-спектри утворених триазолів мають смугу середньої інтенсивності приблизно 1645 см^{-1} , ймовірно, викликану коливанням зв'язку $C=C$ в триазольному кільці. За допомогою ^1H ЯМР спектрів визначно наявність екзоциклічного протону NH в триазолах він виражений широким синглетом в діапазоні 9.30–9.70 м.ч.

Досліджено морфологію і особливості осадження на кремнієві полімерні плівки 4-заміщених антрацендіононмісних триазенів. Для оцінки рівномірності нанесення плівок, їх товщини визначались в трьох точках на зразку методом спектральної еліпсометрії в рамках оптичної моделі, представленої на рис. 1.

2	triazene n1 point2	87.688 нм
1	SiO ₂	25.172 нм
0	Si	0.45 нм

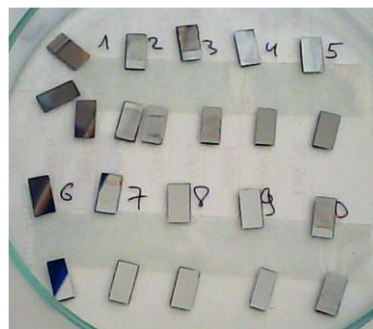


Рис.1. Оптична модель досліджуваних плівок триазенів

Структуру плівок досліджено за допомогою оптичного мікроскопа мікротвердоміра NEXUS A412, зі збільшенням в 100 та 400 разів. Від типу триазену залежить товщина плівки, її однорідність та кількість агломератів.

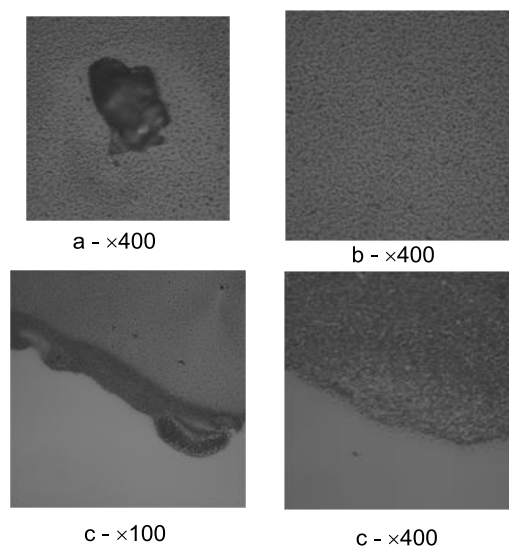


Рис. 2. Мікрофотографії поверхні плівки

На мікрофотографіях поверхні плівок спостерігаються чітко виражені сферичні частинки різного розміру, що вказує на нерівномірний ріст зародків на поверхні підкладки (приклад на рис. 2b), що пов'язано, на нашу думку, з кількома факторами, зокрема відсутністю стабільного зв'язку між підкладкою та макромолекулами деяких досліджуваних 4-заміщених 9,10-антрацендіонів, дефектами упакування, які виникають за коалесценції зародків. Можливою причиною їх виникнення є порушення порядку чергування молекулярних площин під час злиття стабільних зародків (приклад на рис. 2, c).

Досліджено електропровідність і комплексний показник заломлення отриманих плівок антрацендіонових триазенів при кімнатній температурі методом багатокутової спектральної еліпсометрії. З еліпсометричних спектрів отримано спектри показника заломлення досліджуваних плівок триазенів в області 0.5 – 5 еВ. Плівки триазенів даної структури виявляють діелектричні властивості.

Скринінг біологічної активності

З метою визначення шляхів практичного застосування для отриманих у роботі сполук здійснено дослідження їх біологічної активності. Використано підходи *in silico* у визначенні напрямків досліджень біологічної активності (PASS Online, Antiviral Compound Prediction, MolSoft, ROSC-Pred).

Вивчення протимікробної активності синтезованих нітрогеновмісних 4-заміщених похідних 9,10-антрацендіону виконано на вибірці мікробних штамів, що репрезентують різні таксономічні групи мікроорганізмів, і відрізняються за профілями антибіотикорезистентності. В цілому слід зазначити, що всі досліджені сполуки є малоактивними відносно грам-негативних бактерій – ешерихій, клебсієл, морганел і псевдомонад (незалежно від рівня антибіотикорезистентності штамів). Відносно метицилінчутливого і метицилінрезистентного штамів *S. Aureus* помітну активність виявили сполуки **4.2**, **4.11** із замісниками моноетаноламіном та

імідазольним фрагментом у положенні 4 сульфоантрахінонового каркасу та бензойною кислотою і діетаноламіном біля нітрогену триазенової групи.

Бактеріостатичну активність відносно метіцилінрезистентного золотистого стафілококу виявлено у сполуки **4.13**, що свідчить про перевагу приєднання діетаноламінового фрагменту до базового каркасу. Водночас відносно метіцилінрезистентного *S. Haemolyticus* більшість із протестованих сполук активності не продемонстрували. Лише сполука **4.2** та **4.11** даної серії проявила фунгістатичні властивості відносно *Candida albicans*.

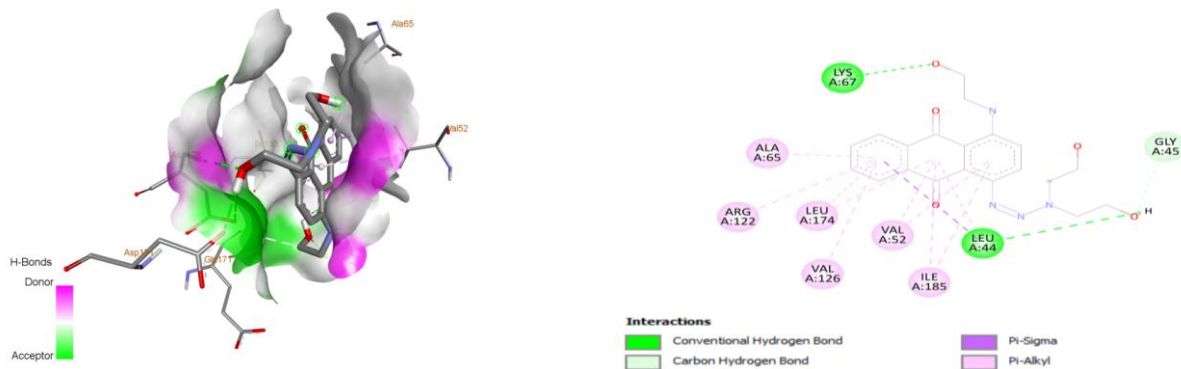


Рис. 3. Взаємодія ліганду **4.21** з поверхнею рецептора інгібітора COVID-19

Для сполуки **4.21**, яка показала найвищу спорідненість до лікарських препаратів за програмою MolSoft, зроблено молекулярний докінг проти основної протеази 3CLpro-2 (6LU7) для ідентифікації взаємодії ліганд-білок (Рис. 3).

Дослідження цитотоксичності антрахінонових похідних проводили *in vitro* за допомогою аналізу MTS на нормальні людські фібробласти крайньої плоти та легенів BJ і MRC-5 та ракові клітинні лінії інших гістогенетичних типів. Сполука **2.9** володіє слабким цитотоксичним ефектом, спрямованим переважно проти ракових клітинних ліній. Сполуки **2.11**, **2.16**, **2.26**, **2.8** і **4.13** не викликали жодного цитотоксичного ефекту у всій панелі клітинної лінії при максимальній дослідженій концентрації, ймовірно, через наявність в молекулі сульфогрупи, яка не дозволяла їм пройти через гідрофільно-ліпофільний бар'єр.

ВИСНОВКИ

У дисертаційному дослідженні запропоновано препаративно прості та зручні методи синтезу 4-заміщених триазенів антрацендіонового ряду та досліджено їх властивості. Отримано наноплівки триазенів на кремнієвій підкладці і визначено їх морфологію і оптичні властивості.

1. Експериментально встановлено, що мультистадійний шлях отримання 4-заміщених антрацендіонів, який включає ацилювання 1-аміноантрацендіону з наступним бромованням в положенні 4 і нуклеофільним заміщенням бром амінопохідними, неефективний через низьку чистоту утворених продуктів.

2. Показано утворення і обраховано вихід побічних продуктів реакції конденсації Ульмана при нуклеофільному заміщенні бромом бромамінової кислоти амінами різної природи. В результаті нуклеофільного заміщення бромом на γ -аміномасляну кислоту в бромамінової кислоті на хромато-мас спектрі виявлено утворення часткової цвіттерйонної форми сполуки **2.22**.

3. Описано можливий механізм утворення 1-аміно-4-[(2-гідроксіетил)аміно]-9,10-діоксо-9,10-дигідро-антрацен-2-сульфонової кислоти **2.8** на хромато-мас-спектрі під дією електронного удару, при заміщенні диетаноламіном. На основі 4-заміщених аміноантрацендіонів синтезовані нові гетероцикли (антрапіримідини, піразолантрони).

4. Досліджено кислотно-основні перетворення діазопохідних амінів антрацендіонового ряду у водно-лужному середовищі. Визначено швидкість реакції С-сполучення з 1-гідроксинафтален-3,6-дисульфонатною кислотою. Показано, що швидкість реакції азосполучення зростає в межах слабокислого та слаболужного середовища аналогічно до зростання швидкості розкладу. На основі отриманих результатів визначення констант кислотності ряду антрахінондіазоній катіонів, констант швидкості азосполучення можна спрогнозувати, що реакцію N-азосполучення із отриманням триазенів з аліфатичними первинними та вторинними амінами слід проводити в слабокислому середовищі. Умови проведення реакції N-азосполучення з малоосновними амінами, ароматичними, гетероциклічними амінами слід розглядати окремо.

5. Розроблено ефективний та препаративно зручний метод синтезу 4-заміщених триазенів, який реалізується діазотуванням 4-заміщених похідних 1-аміноантрацендіон-2-сульфокислот з наступним азосполученням з аліфатичними та ароматичними амінами, що підтверджено патентом України. Отримані триазени володіють низькою токсичною дією, порівняння проводилось з відомим протипухлинним препаратом мітоксантроном онлайн ресурсом Acute Rat Toxicity програми GUSAR.

6. Досліджено хімічні властивості деяких синтезованих антрацендіоновоїх триазенів, зокрема гетероциклізацією 4-заміщених ціанометилтриазенів отримано триазоли. Обгрунтовано стійкість ізомерної форми триазолів та запропоновано ймовірний механізм утворення триазолу **4.32** з триазену **4.23**. Початкова циклізація, швидше за все, відбувається з антиізомеру **4.23'** кон'югованого таутомеру шляхом внутрішньомолекулярної нуклеофільної атаки ціаногрупи з утворенням 5-імінотриазолу **4.31'**, який одразу таутомеризується до **4.31**. Який в свою чергу зазнає перегрупування, яке включає протонування спиртом положення N-1 із наступним відкриттям кільця та утворенням проміжного діазонію **4.36**, який дає ізомер Дімрота **4.32**.

7. Досліджено морфологію і особливості осадження на кремнієві полімерні плівки 4-заміщених антрацендіоновоїх триазенів. Методом оптичної мікроскопії виявлено залежність товщини плівки і її морфології від типу триазену. Дослідження електропровідності плівок приведеної структури

4-зондовим методом показали дуже високий питомий опір і, відповідно, діелектричні властивості.

8. На основі даних експериментальних досліджень 4-заміщених похідних 9,10-антрацендіону визначено сполуки з антимикробною та фунгіцидною дією. Молекулярним докінгом спрогнозована достатня спорідненість антрацендіонових структур в активному сайті зв'язування з основною протеазою COVID-19, що робить синтезовані сполуки ймовірними інгібіторами коронавірусу. Результати цитотоксичності оцінені *in vitro* за допомогою аналізу MTS на нормальні людські фібробласти крайньої плоти та легенів VJ і MRC-5 та ракові клітинні лінії інших гістогенетичних типів показали, що сполука **2.9** володіє слабким цитотоксичним ефектом, спрямованим переважно проти ракових клітинних ліній.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Статті у наукових фахових виданнях України

1. **Шупенюк В.І.** Нуклеофільне заміщення бромом в бромаміновій кислоті / В.І. Шупенюк, Т.М. Тарас, Л.Д. Болібрех // Вісник національного ун-ту «Львівська політехніка». – 2016. – № 841. – С. 264–270. (*Особистий внесок: виконання експериментальної частини роботи та формування первинного варіанту статті*).

2. Про особливості діазотування амінопохідних 9,10-антрахінону / **В.І. Шупенюк**, Ю.І. Дейчаківський, Т.М. Тарас, Л.Д. Болібрех, І.І. Губицька // Вісник національного ун-ту «Львівська політехніка». – 2017. – № 868. – С. 186–195. (*Особистий внесок: літературний пошук, інтерпретація спектральних даних*).

3. Взаємозв'язок між структурою і активністю синтезованих триазенів ряду 4-заміщеного 9,10-антрахінону / **В.І. Шупенюк**, Т.М. Тарас, Л.Д. Болібрех, Л.Р. Журахівська, І.І. Губицька // Вісник національного ун-ту «Львівська політехніка». – 2018. – № 886. – С. 136–146. (*Особистий внесок: виконання синтетичної частини роботи, аналіз результатів спектральних досліджень та прогнозу активностей програми PASS Online*).

4. Особливості отримання триазенів антрахінонового ряду / Т.М. Тарас, Ю.І. Дейчаківський, **В.І. Шупенюк**, О.П. Сабадах, Л.Д. Болібрех // Хімія, технологія речовин та їх застосування. – 2019. – Vol. 2, № 1. – С. 92–96. <https://doi.org/10.23939/ctas2019.01.092> (*Особистий внесок: виконання синтетичної частини роботи, участь у написанні статті*).

5. Триазени на основі 4-імідазол заміщеного антрахінону як імовірні інгібітори білків / **В.І. Шупенюк**, Т.М. Тарас, О.П. Сабадах, Л.Д. Болібрех, Л.Р. Журахівська // Хімія, технологія речовин та їх застосування. – 2019. – Vol. 2, № 2. – С. 135–141. <https://doi.org/10.23939/ctas2019.02.135> (*Особистий внесок: виконання синтетичної частини роботи, участь у написанні статті*).

6. Синтез та прогнозування біологічної активності 4-заміщених похідних 9,10-антрахінону / Т.М. Тарас, Є.Р. Лучкевич, **В.І. Шупенюк**,

О.П. Сабадах, Л.Д. Болібрух, Л.Р. Журахівська // Хімія, технологія речовин та їх застосування. – 2020. – Vol. 3, № 2. – С. 67–72. <https://doi.org/10.23939/ctas2020.02.067> (*Особистий внесок: виконання синтетичної частини роботи, участь у написанні статті*).

Статті у наукових періодичних виданнях України категорії А

7. Structure and Morphology of Anthraquinone Triazene Films on Silicon Substrate / **V.I. Shupeniuk**, S.V. Mamykin, T.N. Taras, M.P. Matkivskyi, O.P. Sabadakh, O.M. Matkivskyi // Physics and Chemistry of Solid State. – 2020. – Vol. 21(1). – P. 117-123. DOI: <https://doi.org/10.15330/pcss.21.1.117-123> (*Особистий внесок: виконання експериментальної частини роботи та формування первинного варіанту статті*). Видання входить до наукометричної бази даних Scopus IF(2020) = 0.00

8. Synthesis some 4-substituted 9,10-anthraquinones / **V.I. Shupeniuk**, T.N. Taras, O.P. Sabadakh, E.R. Luchkevich, Y. Kornii // French-Ukrainian Journal of Chemistry. – 2020. – Vol. 8(01). – P. 58-65. DOI: <https://doi.org/10.17721/fujcV8I1P58-65> (*Особистий внесок: літературний пошук, інтерпретація спектральних даних*).

9. Методи синтезу похідних гідроксиантрахінону та їх біологічна активність / **В.І. Шупенюк**, Т.М. Тарас, О.П. Сабадах, Є.Р. Лучкевич, М.П. Матківський // Journal of Chemistry and Technologies. – 2021. – Vol. 29(2). – P. 219–231. doi: 10.15421/jchemtech.v29i2.225941 (*Особистий внесок: літературний пошук, формування первинного варіанту статті*). Видання входить до наукометричної бази даних Scopus Q3 IF(2021) = 0.361

10. *In-silico* study of anthraquinone derivatives as probable inhibitors of COVID-19 / V.I. Shupeniuk, A. Napolraj, T.N. Taras, O.P. Sabadakh, M.P. Matkivskyi, E.R. Luchkevich // Journal of Chemistry and Technologies. – 2022. – Vol. 30(2). – P. 151–158. DOI: <https://doi.org/10.15421/jchemtech.v30i2.244728> (*Особистий внесок: виконання синтетичної частини роботи, участь у написанні статті*). Видання входить до наукометричної бази даних Scopus Q4 IF(2022) = 0.353.

Статті у наукових періодичних виданнях іноземних держав

11. Synthesis and antimicrobial activity of nitrogen-containing anthraquinone derivatives / V.I. Shupeniuk, T.N. Taras, O.P. Sabadakh, E.R. Luchkevich, M.P. Matkivskyi, R.V. Kutsyk // Iraqi Journal of Pharmaceutical Sciences – 2022. – Vol. 31(2). – P. 193–201. DOI: <https://doi.org/10.31351/vol31iss2pp193-201> (*Особистий внесок: виконання синтетичної частини роботи, участь у написанні статті*). Видання входить до наукометричної бази даних Scopus Q4 IF(2022) = 0.140

Патенти:

12. Патент 126814 Україна, МПК 2018.01 C07C 245/00, C07D 231/22 (2006.01) Спосіб отримання триазенів ряду 4-заміщеного 9,10 – антрахінону / **Шупенюк В.І.**, Тарас Т.М., Лучкевич Є.Р., Дейчаківський Ю.І. // Прикарпатський національний університет імені Василя Стефаника. – № 126814; заявл. 04.01.2018; опубл. 10.07.2018; Бюл. № 13. (*Особистий внесок:*

участь у патентному пошуку, плануванні та виконанні експериментальних досліджень, оформлення патенту на корисну модель).

Тези доповідей на наукових конференціях за темою дисертації:

13. **Шупенюк В.І.**, Тарас Т.М. Методи нуклеофільного заміщення бромом в бромаміновій кислоті різними видами амінів // Збірник тез доповідей Десятої Української наукової конференції студентів, аспірантів і молодих учених з міжнародною участю «Хімічні проблеми сьогодення» м. Вінниця, 27–29 березня 2017 р. – Вінниця: Донецький національний університет імені Василя Стуса – 2017 – С. 143.

14. **Шупенюк В.І.**, Тарас Т.М., Олексюк Г.І. Синтез триазенів на основі 1-аміно-4-[(2-гідроксіетил)аміно]-антахінон-2-сульфоїкислоти // Збірка тез доповідей XVIII Міжнародної конференції студентів та аспірантів «Сучасні проблеми хімії» м. Київ 17-19 травня 2017 р. – Київ: Київський національний університет імені Тараса Шевченка – 2017 – С. 125.

15. Тарас Т.М., **Шупенюк В.І.**, Дейчаківський Ю.І. Синтез триазенів на основі 4-заміщених 9,10-антахінонів // Матеріали VII Української конференції «Домбровські хімічні читання-2017» м. Яремче, 12–16 вересня 2017 р. – С. 83.

16. **Шупенюк В.І.**, Тарас Т.М., Олексюк Г.І. Моделювання структури 4-заміщеного 9,10-антрахінону в залежності від розрахунку біологічної активності // Збірник тез доповідей I Міжнародної (XI Української) наукової конференції студентів, аспірантів і молодих учених «Хімічні проблеми сьогодення» м. Вінниця, 27–29 березня 2018 р. – Вінниця: Донецький національний університет імені Василя Стуса – 2018 – С. 171.

17. **Шупенюк В.І.**, Тарас Т.М., Сабадах О.П., Дейчаківський Ю.І. Дослідження біологічної активності синтезованих триазенів ряду 9,10-антрахінону // Збірка тез доповідей XIX Міжнародної конференції студентів та аспірантів «Сучасні проблеми хімії» м. Київ 22-24 травня 2018 р. – Київ: Київський національний університет імені Тараса Шевченка – 2018 – С. 101.

18. Пташник Ю.Р., Тарас Т.М., Лучкевич Є.Р., Сабадах О.П., **Шупенюк В.І.** Кислото-основні властивості антрахінон-1-діазонію // Збірник тез доповідей II Міжнародної (XII Української) наукової конференції студентів, аспірантів і молодих учених «Хімічні проблеми сьогодення» м. Вінниця, 19–21 березня 2019 р. – Вінниця: Донецький національний університет імені Василя Стуса – 2019 – С. 98.

19. Куротчин М.Р., Тарас Т.М., Лучкевич Є.Р., Жолобюк Г.В., **Шупенюк В.І.** Кислотно-основні властивості 4-бром-1-діазоніо-9,10-антрахінон-2-сульфонатної кислоти // Збірник тез доповідей XI Української наукової конференції студентів та аспірантів «Хімічні Каразінські читання» м. Харків, 22–24 квітня 2019 р. – Харків: Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна – 2019 – С. 88–89.

20. Tsikalyak I.V., **Shupeniuk V.I.**, Taras T.M., Luchkevych Y.R., Matkivskiy M.P. Synthesis of triazenes based on bromaminic acid // Book of abstracts XX International conference for students and PhD students «modern

chemistry problems» Kyiv 15-17 May 2019 p. – The Faculty of Chemistry of Taras Shevchenko National University of Kyiv – 2019 – С. 136.

21. Тарас Т.М., **Шупенюк В.І.**, Лучкевич Є.Р., Сабадах О.П. Створення бібліотеки біологічно активних сполук антрацендіонового ряду та їх структурний зв'язок // Матеріали XXV Української конференції з органічної та біоорганічної хімії м. Луцьк, 16-20 вересня 2019 р. – С. 156.

22. **Шупенюк В.І.**, Тарас Т.М., Сабадах О.П., Лучкевич Є.Р., Матківський М.П., Сірадчук Ю.Р. Визначення констант кислотності антрахінондіазонію // Матеріали IV Всеукраїнської наукової конференції «Теоретичні та експериментальні аспекти сучасної хімії та матеріалів» м. Дніпро, 10 квітня 2020 р. – С. 203–206.

23. **Шупенюк В.І.**, Тарас Т.М., Сабадах О.П., Лучкевич Є.Р., Матківський М.П., Храбатин Ю.А. Визначення антимікробної активності 4-заміщених похідних 9,10-антрацендіону // Матеріали V Всеукраїнської наукової конференції «Теоретичні та експериментальні аспекти сучасної хімії та матеріалів» м. Дніпро, 10 квітня 2021 р. – С. 142–144.

24. Храбатин Ю.А., **Шупенюк В.І.**, Тарас Т.М., Лучкевич Є.Р., Сабадах О.П. Дослідження реакційної здатності антрахінонових триазенів // Збірник тез доповідей XIII Української наукової конференції студентів та аспірантів «Хімічні Каразінські читання» м. Харків, 20–21 квітня 2021 р. – Харків: Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна – 2021 – С. 96.

25. **Шупенюк В.І.**, Тарас Т.М., Сабадах О.П., Лучкевич Є.Р., Матківський М.П. Нуклеофільне заміщення бром антрахінонових похідних // Матеріали I Міжнародної наукової конференції «Актуальні проблеми хімії, матеріалознавства та екології» м. Луцьк, 12–14 травня 2021 р. – С. 63–64.

26. **Шупенюк В.І.**, Тарас Т.М., Сабадах О.П., Amaladoss Nepalraj. Синтез і властивості 4-заміщених антрахінонових похідних // Записки української науково-дослідницької асоціації: тези доповідей Всеукраїнської конференції наукових дослідників (Львів, 19-25 вересня 2021 року). – Львів : ЛНУ імені Івана Франка, 2021. – 50 с.

27. **Шупенюк В.І.**, Тарас Т.М., Сабадах О.П., Лучкевич Є.Р., Матківський М.П., Лесик Р.Б. Антрахінонові триазени і похідні на їх основі // Матеріали II Міжнародної наукової конференції «Актуальні проблеми хімії, матеріалознавства та екології» м. Луцьк, 1–3 червня 2022 р. – С. 25.

АНОТАЦІЯ

Шупенюк В.І. Синтез та властивості триазенів на основі 4-х заміщених похідних 9,10-антрацендіону. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю «02.00.03 – органічна хімія». Національний університет «Львівська політехніка», Міністерство освіти і науки України, Львів, 2023.

Дисертаційна робота присвячена розробці ефективних шляхів синтезу 4-заміщених похідних 9,10-антрацендіону та вивченні їх властивостей. Ці сполуки містять амінопохідні різної природи, тому їм притаманний широкий спектр біологічної дії, а також достатня реакційна здатність. В роботі синтезовано триазени антрацендіонового ряду, які зокрема в своєму складі містять гетероцикл (імідазол) та аліфатичний амін (моноетаноламін), що за попереднім прогнозом онлайн програми PASS вказує на їх високу біологічну активність. Було вивчено властивості отриманих 4-заміщених похідних 9,10-антрацендіону та триазенів на їх основі і запропоновано шляхи їх застосування. Детально досліджено кислотно-основні перетворення діазопохідних антрахінонового ряду. Запропоновано ефективний спосіб одержання триазолів, який базується на застосуванні внутрішньої циклізації ціанометилантрацендіонової триазенів в умовах реакції Діброта.

Наведені шляхи синтезу нових та деяких відомих 4-заміщених похідних 9,10-антрацендіону досліджено їх будову. Проведено реакцію десульфування 1-аміно-4-[(2-гідроксіетил)аміно]антрацен-9,10-діону, та отримано нові гетероциклічні сполуки антрапіримідини. Досліджено та розраховано константи швидкості ізомеризації, розкладу та кислотності 9,10-антрацендіон-1-діазонію як модельної сполуки антрацендіонового ряду. Наведений синтез 4-заміщених 9,10-антрацендіонової триазенів та досліджено їх властивості зокрема описано отримання триазолів. Підібрано оптимальний спосіб (метод Вольмера–Вебера) нанесення триазенів антрацендіонової серії на кремнієву підкладку для одержання плівок нанометрового розміру. Плівки отримували методом випаровування розчину антрацендіону і кристалізації плівки на підкладку при різних температурах. Віртуальним скринінгом спрогнозована достатня спорідненість антрацендіонової структур в активному центрі сайті зв'язування з основною протеазою COVID-19.

Ключові слова: 9,10-антрацендіон, 4-заміщені похідні 9,10-антрацендіону, триазени, N-азосполучення, діазотування, нуклеофільне заміщення, плівки триазенів, токсичність, антимікробна активність.

SUMMARY

Shupeniuk V.I. Synthesis and properties of triazenes based on 4-substituted 9,10-anthracenedione derivatives. – On the rights of manuscript.

Thesis for the Degree of a Candidate of Chemical Sciences in specialty 02.00.03 – organic chemistry. – Lviv Polytechnic National University, Ministry of Education and Science of Ukraine, Lviv, 2023.

The dissertation work is devoted to the development of effective ways of synthesis of 4-substituted 9,10-anthracenedione derivatives and the study of their properties. These compounds contain amino derivatives of various nature, therefore they have a wide spectrum of biological action, as well as sufficient reactivity. The work synthesized triazenes of the anthracenedione series, which, in particular, contain a heterocycle (imidazole) and an aliphatic amine

(monoethanolamine) in their composition, which, according to the preliminary forecast of the PASS online program, indicates their high biological activity. The properties of the obtained 4-substituted derivatives of 9,10-anthracenedione and triazenes based on them were studied and ways of their application were proposed. The acid-base transformations of diazo derivatives of the anthraquinone series were studied in detail. An effective method of obtaining triazoles is proposed, which is based on the application of internal cyclization of cyanomethylantracenedione triazenes under the conditions of the Dimrot reaction.

The ways of synthesis of new and some known 4-substituted derivatives of 9,10-anthracenedione are given, and their structure is investigated. A desulfation reaction 1-amino-4-[(2-hydroxyethyl)amino]anthracene-9,10-dione was carried out and new anthrapyrimidine heterocyclic compounds were obtained. The rate constants of isomerization, decomposition, and acidity of 9,10-anthracenedione-1-diazonium as a model compound of the anthracenedione series were studied and calculated. The synthesis of 4-substituted 9,10-anthracenedione triazenes is presented and their properties are investigated, in particular, the preparation of triazoles is described. The optimal method (Volmer–Weber method) of applying triazenes of the anthracenedione series to a silicon substrate for obtaining nanometer-sized films was selected. The films were obtained by the method of evaporation of the anthracenedione solution and crystallization of the film on the substrate at different temperatures. Virtual screening predicted sufficient affinity of anthracenedione structures in the active site of the binding site to the main protease of COVID-19.

Key words: 9,10-anthracenedione, 4-substituted derivatives 9,10-anthracenedione, triazenes, N-azo compounds, diazotization, nucleophilic substitution, triazene films, toxicity, antimicrobial activity.