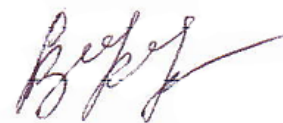


МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ „ЛЬВІВСЬКА ПОЛІТЕХНІКА”



ЛУНІН ВОЛОДИМИР ВІКТОРОВИЧ

УДК 547.673.+547.791+547.496.2+547.556.93+547.821.2

**СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ ПРОДУКТІВ ДІАЗОНІЮВАННЯ
1(2)-АМІНО-9,10-АНТРАЦЕНДІОНІВ**

02.00.03 - органічна хімія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата хімічних наук

Львів – 2018

Дисертацією є рукопис.

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

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

Офіційні опоненти: доктор хімічних наук, професор
Обушак Микола Дмитрович
Львівський національний університет імені Івана Франка
завідувач кафедри органічної хімії

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

Захист відбудеться « 16 » квітня 2018 р. о 14⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 35.052.01 у Національному університеті “Львівська політехніка” (79013, Львів, пл. Св. Юра 3/4, корпус 8, аудиторія 240).

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

Автореферат розісланий « » березня 2018 р.

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



Будішевська О.Г.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

У концепції сучасного органічного синтезу одним з важливих класів сполук з великим синтетичним потенціалом є діазонієві солі, які не втрачають своєї актуальності та важливості дотепер за рахунок легкодоступності та високої реакційної здатності. Їх використання у різноманітних типах реакцій відкриває доступ до нових класів сполук. В світлі цього напрямку органічного синтезу та одержання нових речовин з потенційною біологічною дією, цікавими є діазонієві солі 9,10-антрацендіону. Незважаючи на різноманіття продуктів реакції арендіазоніювання, на основі діазонієвих солей 9,10-антрацендіонів отриманий порівняно невеликий арсенал похідних, серед яких варто відзначити діазосполуки та продукти реакції Меєрвейна. Синтетичний потенціал 9,10-антрацендіонів та широкий спектр фізіологічної активності їх похідних переконливо свідчить про доцільність проведення досліджень, спрямованих на конструювання на їх основі нових оригінальних платформ та їх модифікації фармакофорними фрагментами з метою виявлення речовин, корисних для практичного використання.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є частиною фундаментальних досліджень кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка» та виконувалась в межах науково-дослідних 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).

Мета роботи та завдання дослідження. Метою роботи є розробка ефективних шляхів синтезу нових продуктів діазоніювання 1(2)-аміно-9,10-антрацендіонів, вивчення їх хімічних властивостей та біологічної активності.

Для досягнення поставленої мети необхідно було виконати наступні завдання:

- дослідити реакцію [3+2]-циклоклоприєднання 1(2)-азидо- та 1,4(1,5)-діазидо-9,10-антрацендіонів із алкінільними сполуками;
- з'ясувати вплив реакційних умов на утворення продуктів арилювання піридину діазонієвими солями 1(2)-аміно-9,10-антрацендіону;
- здійснити S-арилування дитіокарбаматів та тритіокарбонатів діазонієвими солями 1(2)-аміно-9,10-антрацендіонів;
- розробити синтетичні підходи до одержання 9,10-діоксоантраценілгідразонів α - та β -карбонільовмісних сполук та використати їх як зручні реагенти в реакціях приєднання та циклізації;
- провести *in silico* прогнозування біологічної активності одержаних сполук та її експериментальну *in vitro* верифікацію, визначити перспективні сполуки для подальших досліджень.

Об'єкт дослідження: реакції діазоніювання 1(2)-аміно-9,10-антрацендіонів, 1,3-диполярного циклоприєднання, C- та S-арилування, циклізації продуктів діазоніювання.

Предмет дослідження: 1(2)-аміно-9,10-антрацендіони та продукти їх діазоніювання – 1(2)-азидо- та 1,4(1,5)-діазидо-9,10-антрацендіони, 1,2,3-триазоліл-9,10-антрацендіони, 9,10-діоксоантраценілпіридини, дитіокарбамато- та гідразоновмісні 9,10-антрацендіони.

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

Наукова новизна отриманих результатів. На основі доступних 1(2)-азидо- та 1,4(1,5)-діазидо-9,10-антрацендіонів в умовах купрум(І)-каталізованої реакції синтезовані раніше невідомі моно- та біс-1,2,3-триазольні похідні 9,10-антрацендіону. Визначено, що 1,4(1,5)-діазидо-9,10-антрацендіони в реакціях із фенілацетиленом та метиловим естером ацетиленкарбонової кислоти, окрім цільових бістриазолів, утворюють ще продукти дипольного приєднання по одній азидогрупі.

Вперше проведено арилювання піридину 1- та 2-діазоній гідросульфатами 9,10-антрацендіону в умовах модифікованої реакції Гомберга-Бахмана-Хея та виявлено вплив температури на співвідношення утворення ізомерів піридину. Встановлено, що переважаючими продуктами реакції є 1- та 2-(піридин-2-іл)антрацен-9,10-діони.

Показано, що діазонієві солі 1(2)-аміно-9,10-антрацендіону є зручними реагентами в реакціях дедіазоніювання в умовах «зеленої» хімії. У водному середовищі в некаталітичних умовах на їх основі одержані моно- та бісдитіокарбаматні похідні 9,10-антрацендіону. Встановлено, що 9,10-діоксоантраценілдитіокарбамати при дії суміші H_2SO_4 - AcOH та наступній обробці 70%-ою HClO_4 схильні до утворення перхлоратних солей. З'ясовано, що арилювання тритіокарбонатів меркаптоацетатної кислоти або 2-меркаптобензотіазолу гідросульфатами 9,10-діоксоантраценіл-1(2)-діазонію приводить виключно до утворення сульфідних похідних.

Запропоновано зручний шлях одержання 9,10-діоксоантраценгідразонів метиленактивних кетонів та β -дикарбонільних сполук з використанням доступних реагентів у водному середовищі у м'яких некаталітичних умовах. Виявлено вплив природи карбонільвмісної компоненти на час перебігу реакції С-арилування карбонільних похідних і показано, що β -дикарбонільні сполуки є більш реакційноздатні, ніж ацетон або етилметилкетон. На основі легкодоступних діоксоантраценілгідразонів малонодинітрилу, ацетилацетону, етилових естерів ціаноацетатної та ацетацетатної кислот запропоновано ефективні підходи до синтезу низки похідних з амідоксимним, піразольним та тетразольним фрагментами.

Практична значення одержаних результатів. Розроблено препаративно зручні методики до одержання раніше невідомих похідних 9,10-антрацендіону - 1,2,3-триазольних, піридинових, дитіокарбаматних, гідразонових, амідоксимних, піразольних та тетразольних сполук, які є основою для цілеспрямованого дизайну нових біологічно активних речовин. Методами експериментального тестування *in vitro* серед одержаних похідних виявлені сполуки з високою бактерицидною, фунгіцидною, антиоксидантною, антитромбоцитарною та протипухлинною активностями. Зокрема, 9,10-діоксо-9,10-дігідроантрацен-1-іл піролідин-1-карбодитіоат характеризується широким спектром антибактеріальної, протигрибкової, антиоксидантної та цитотоксичної дії.

Фрагменти роботи впроваджено у навчальний та науковий процеси Національного університету «Львівська політехніка», Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, Запорізького державного медичного університету, Інституту органічної хімії НАН України та Державного вищого навчального закладу «Український державний хіміко-технологічний університет» (акти впровадження від 25.09.2017 р., 02.10.2017 р., 05.09.2017 р., 09.10.2017 р., 02.10.2017 р., 11.09.2017 р., відповідно).

Особистий внесок здобувача. Автором дисертаційної роботи проведено пошук та аналітичний огляд наукової літератури, планування та здійснення експериментальної частини роботи, інтерпретація фізико-хімічних даних для встановлення будови синтезованих сполук, проведення *in silico* досліджень та обробка результатів біологічних тестувань.

Постановка завдань, планування, аналіз та обговорення результатів дослідження, формування основних положень та висновків роботи здійснювались разом з науковим керівником д.х.н., проф. В.П. Новіковим та к.х.н., доц. М.В. Стасевич. Автор висловлює вдячність д.х.н., проф. М.В. Вовку (Інститут органічної хімії НАН України) за консультативну допомогу при аналізі отриманих результатів. Дослідження протимікробної активності виконано сумісно з групою к.х.н., доц. О.З. Комаровською-Порохнявець (НУ «Львівська політехніка»), визначення антиоксидантної дії здійснені спільно з групою науковців Стамбульського університету (Туреччина): доц. Н.Г. Деніз, проф. С. Сайіл, проф. М. Озюрек, проф. К. Гуслу. Встановлення антитромбоцитарної та тирозинпротеїназної активності виконано у ННЦ «Інститут біології» Київського національного університету ім. Тараса Шевченка сумісно із к.б.н., м.н.с. Т.І. Галеновою та д.б.н., проф. О.М. Савчуком, дослідження цитотоксичності проведені спільно з групою проф. Е. Улукая (Університет Істін'ї, Стамбул, Туреччина). Визначення гострої токсичності проведено спільно із д.б.н., проф. І.А. Кравченко та ст. викл., к.б.н. М.В. Нестеркіною (Одеський національний політехнічний університет). Квантово-хімічні розрахунки проведені на наданому проф. Т. Купкою (Опольський університет, Польща) програмному забезпеченні та обчислювальних потужностях. Аналіз результатів прогнозованих фармакологічних активностей програмами *PASS Online* та *Cell Line Cytotoxicity Predictor* проведені спільно із д.б.н., проф. В.В. Поройковим (Федеральна державна бюджетна наукова установа «Науково-дослідний інститут біомедичної хімії імені В.Н. Ореховича», Москва, Росія).

Апробація результатів дисертації. Основні результати роботи доповідались на VI та VII Українських конференціях “Домбровські хімічні читання” (Чернівці, 2015; Яремче, 2017), VIII Міжнародній науково-технічній конференції “Поступ в нафтогазопереробній та нафтохімічній промисловості” (Львів, 2016), *Balticum Organicum Syntheticum 2016* (Рига, Латвія, 2016), XXVI Українській конференції з органічної хімії (Полтава, 2016), 5th International Conference of Young Scientists-Chemistry Today ICYS-2016 (Тбілісі, Грузія, 2016), International Conference “Chemistry and Chemical Technology 2017” (Каунас, Литва, 2017), International Scientific Conference “Chemical Technology and Engineering” (Львів, 2017), IX International Conference in Chemistry Kyiv-Toulouse ICKT-9 (Київ, 2017).

Публікації. Основні матеріали дисертаційної роботи опубліковано у 17 наукових працях, з яких 1 стаття у науковому фаховому виданні України, 1 стаття у фаховому виданні України, яке входить до міжнародних наукометричних баз, 6 статей у наукових

періодичних виданнях інших держав, 9 робіт – у матеріалах і тезах українських та міжнародних конференцій.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота складається з анотації, вступу, п'яти розділів, висновків, списку використаних джерел та додатків. Основний зміст роботи представлений на 173 сторінках друкованого тексту, містить 11 таблиць, 38 рисунків, список використаних літературних джерел з 204 посилань та додатки. В рамках синтетичної роботи одержано 78 нових сполук.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

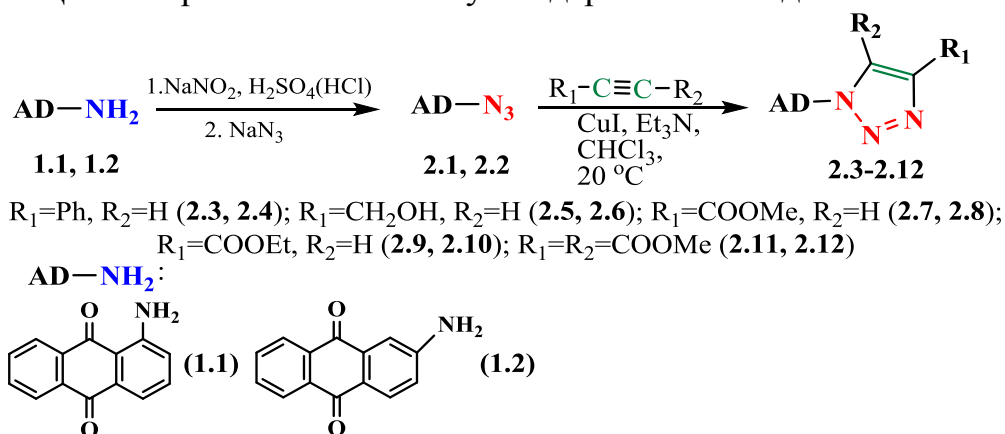
Аналіз літературних даних показує, що, незважаючи на великий синтетичний потенціал діазонієвих солей 9,10-антрацендіону, цей напрямок є недостатньо розвиненим. Більшість опублікованих робіт зосереджена на одержанні похідних за схемою дедіазоніювання в умовах реакції Меєрвейна та реакціях азосполучення. При цьому напрями, які стосуються арилювання S-нуклеофілів є недостатньо розвинуті і обмежені синтезом деяких представників. Невелика частка робіт присвячена арилюванню діазонієвими солями арилалкінів та ариламінів із утворенням гідразонових похідних. Крім того, в літературі відсутні будь-які посилання на арилювання діазонієвими солями 9,10-антрацендіону електронозбіднених систем.

1(2)-ЕКЗОФУНКЦІОНАЛІЗАЦІЯ 9,10-АНТРАЦЕНДІОНУ НІТРОГЕНОВМІСНИМИ ГЕТЕРОЦИКЛАМИ

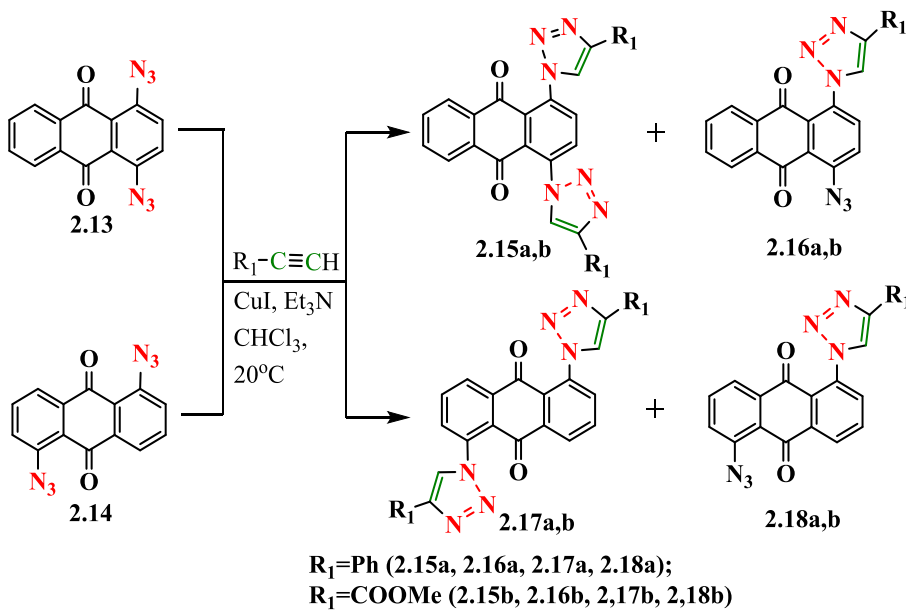
На основі діазонієвих солей 9,10-антрацендіону одержано та досліджено обмежену кількість гетероциклічних похідних, тому доцільним є розвиток даного напрямку шляхом 1(2)-екзофункціоналізації 9,10-антрацендіону (AD) нітрогено-вмісними гетероциклами.

Синтез 1H-1,2,3-триазолілантрацен-9,10-діонів

Нові 1,2,3-триазолільні похідні 9,10-антрацендіону **2.3-2.12** одержували реакцією 1,3-диполярного азид-алкінового циклоприєднання, яка полягала у взаємодії 1,3-диполів – 1(2)-азидо-9,10-антрацендіонів (AD-N₃) **2.1, 2.2**, синтезованих з 1(2)-аміно-9,10-антрацендіонів (AD-NH₂) **1.1, 1.2**, з рядом диполярофілів (заміщених ацетиленів). Реакція азидів **2.1, 2.2** з фенілацетиленом, пропаргіловим спиртом та алкіловими естерами ацетиленкарбонової кислоти відбувалася в умовах купрум(I)-каталізованої (CuAAC) реакції у присутності триетиламіну, а взаємодія з диметилловим естером ацетилендикарбонової кислоти не потребувала використання солі купруму як каталізатора. Цільові триазоли **2.3-2.12** були одержані з виходами 61-70%.



Реакція CuAAC 1,4- та 1,5-діазидо-9,10-антрацендіонів **2.13**, **2.14** із фенолацетиленом та метиловим естером ацетиленкарбонової кислоти привела до утворення бістриазольних похідних **2.15a,b** та **2.17a,b**, які були виділені з реакційної суміші після хроматографічного розділення на силікагелі (елюент бензен : ацетонітрил, 6 : 1) з виходами 41-46%. Окрім цільових бістриазольних продуктів **2.15a,b** та **2.17a,b** хроматографічним розділенням також були виділені продукти 1,3-диполярного приєднання по одній азидогрупі **2.16a,b** та **2.18a,b** (15-18%), які містили лише один 1,2,3-триазольний цикл. Очевидно, що утворення продуктів моноприєднання **2.16a,b** та **2.18a,b** свідчить про постадійність перебігу CuAAC реакції по двох азидогрупах.



Будова триазолів **2.3-2.12**, **2.15-2.17** підтверджується даними ^1H , ^{13}C ЯМР та хроматомас-спектрів. В ^1H ЯМР спектрах поряд із сигналами протонів 9,10-антрацендіонового фрагмента наявні синглети протона метинової групи триазольного циклу при 8.64-9.86 м.ч. 1,2,3-Триазольний фрагмент у ^{13}C ЯМР спектрах представлений сигналами атому Карбону метинової групи в

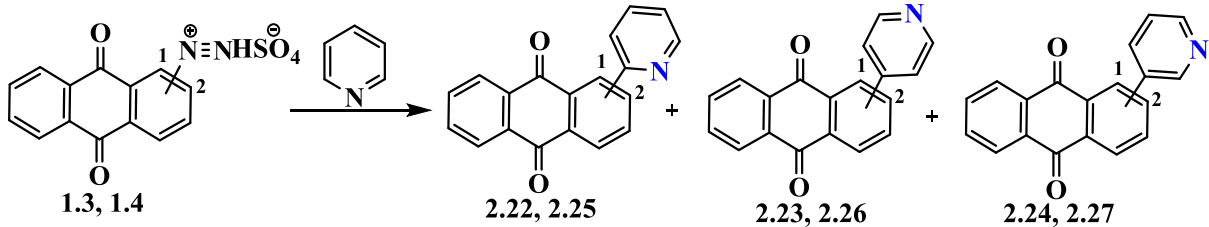
області 116.77-122.88 м.ч. та відповідних замісників ацетиленової похідної. Зникнення інтенсивної смуги валентних коливань азидо-групи в області 2100-2120 cm^{-1} та поява смуг поглинання $-\text{N}=\text{N}-$ в області 1414-1483 cm^{-1} в ІЧ спектрах також є підтвердженням утворення триазольного циклу в сполуках **2.3-2.12**, **2.15**, **2.17**. В ІЧ спектрах триазолів **2.5** та **2.6** присутня широка смуга поглинання в області 2800-3200 cm^{-1} , яка характерна для валентних коливань ОН-групи гідроксиметильного фрагмента. В ІЧ спектрах монотриазольних похідних **2.16a,b** та **2.18a,b** окрім сильної смуги валентних коливань азидної групи в області 2080-2110 cm^{-1} , присутні смуги поглинання $-\text{N}=\text{N}-$ триазольного циклу в межах 1469-1483 cm^{-1} . Їх спектри ^1H та ^{13}C ЯМР характеризуються сигналами метинової групи триазольного фрагмента в межах 9.01-9.09 м.ч. та 120.29-122.74 м.ч., відповідно. В хроматомас-спектрах синтезованих триазолів присутні відповідні піки молекулярних іонів цільових продуктів.

Арилювання піридину гідросульфатами 9,10-діоксоантраценіл-1(2)-діазонію

Оскільки арилдіазонієві солі використовуються як ефективні складові в реакціях [3+2]-циклоприєднання із гідразонами для одержання дизаміщених тетразолів, одним з перспективних напрямків досліджень було одержання 9,10-антрацендіонів з тетразольним залишком.

Спроби одержання тетразольних похідних при взаємодії гідросульфатів 9,10-діоксоантраценіл-1(2)-діазонію **1.3** або **1.4** з тозилгідразоном 4-(диметиламіно)-

бензальдегіду у середовищі піридину від -10 до $+20$ °C привели до неочікуваного результату – утворення суміші *орто*-, *мета*- та *пара*-ізомерів піридину **2.22-2.24** та **2.25-2.27** в умовах модифікованої реакції Гомберга-Бахмана-Хея. При розділенні сумішей 1-піридинілантрацен-9,10-діонів **2.22-2.24** та 2-піридинілантрацен-9,10-діонів **2.25-2.27** на препаративному хроматографі Teledyn Isco Combiflash Companion (елюент метил-*трет*-бутиловий етер – ацетонітрил) були виділені в індивідуальному стані домінантні *о*-ізомери 1-(піридин-2-іл)- **2.22** та 2-(піридин-2-іл)антрацен-9,10-діони **2.25**.



Структура *о*-ізомерів **2.22** та **2.25** була визначена порівнянням їх спектрів ^1H і ^{13}C ЯМР з експериментальними спектральними характеристиками 2-, 3- і 4-арил-заміщених піридинів та даними, одержаними квантово-хімічними розрахунками. *Мета*- **2.23**, **2.26** та *пара*-ізомери **2.24**, **2.27** піридину виділити в індивідуальному стані не вдалося.

Встановлено, що у температурному діапазоні від -10 до $+70$ °C, як в умовах модифікованої реакції Гомберга-Бахмана-Хея, так і у присутності каталітичних кількостей купрум(I) хлориду, відбувається утворення суміші ізомерних 2-піридил-, 4-піридил- і 3-піридилантрацен-9,10-діонів **2.22-2.24** та **2.25-2.27** у приблизному співвідношенні 4:2:1.

ДЕДІАЗОНІЮВАННЯ ДІАЗОНІЄВИХ СОЛЕЙ 9,10-АНТРАЦЕНДІОНУ У ПРИСУТНОСТІ S-НУКЛЕОФІЛІВ

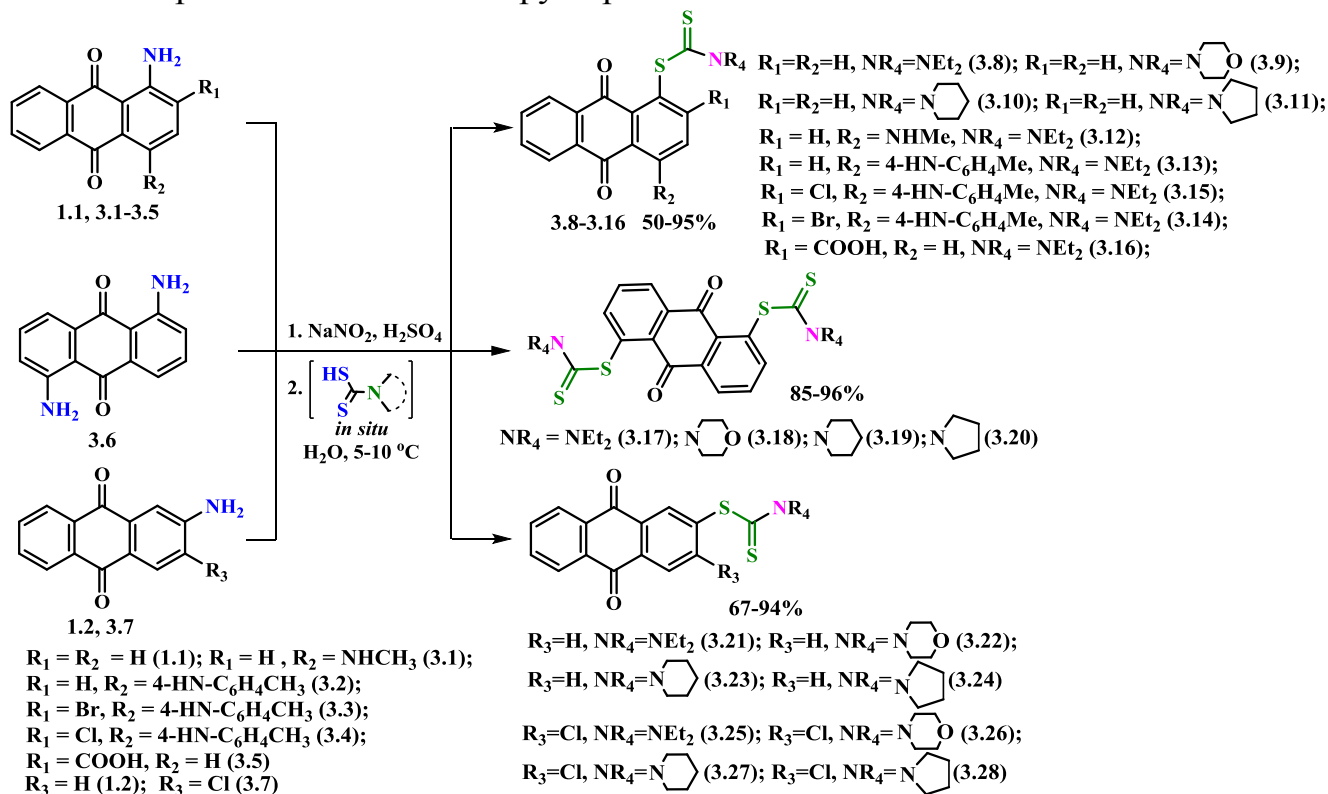
Незважаючи на легкість перетворень діазонієвих солей 9,10-антрацендіону, введення S-функції у 9,10-антрацендіонове кільце представлено в літературі лише реакціями нуклеофільного заміщення діазонієвої групи 9,10-антрацендіонів з утворенням меркапто-, алкілтіо-, арилтіо-, тіоціанатних та сульфонілхлоридних похідних. Для розширення ряду сульфуровмісних похідних 9,10-антрацендіону було проведено реакції дедіазоніювання діазонієвих солей 9,10-антрацендіону у присутності дитіокарбаматного та тритіокарбонатного нуклеофільних реагентів.

Синтез дитіокарбаматних похідних 9,10-антрацендіону

Синтез дитіокарбаматів 9,10-антрацендіону **3.8-3.28** був здійснений послідовною двостадійною перефункціоналізацією 1-аміноантрацендіонів **1.1**, **1.2**, **3.1-3.7** спочатку у відповідні гідросульфати діазонію, а потім дедіазоніюванням їх нейтралізованих карбонатом натрію водних розчинів у присутності надлишку згенерованих *in situ* дитіокарбамінових кислот діетиламіну, морфоліну, піперидину або піролідину. Виходи продуктів **3.8-3.28** склали 50-96%.

Структура одержаних дитіокарбаматів **3.8-3.28** підтверджена даними спектрів ^1H , ^{13}C ЯМР, ІЧ та елементного аналізу. Зокрема, у спектрах ^1H ЯМР спостерігаються мультиплети протонів метиленових та два триплети протонів метильних груп діетильного замісника сполук **3.8**, **3.12-3.17**, **3.21**, **3.25** у межах 1.16-1.37 та 3.84-3.96 м.ч., відповідно. Морфолінове кільце в дитіокарбаматах **3.9**, **3.18**, **3.22**, **3.26** резонує у вигляді мультиплетів протонів метиленових груп в області 3.33-4.21 м.ч., сигнали протонів піперидинового

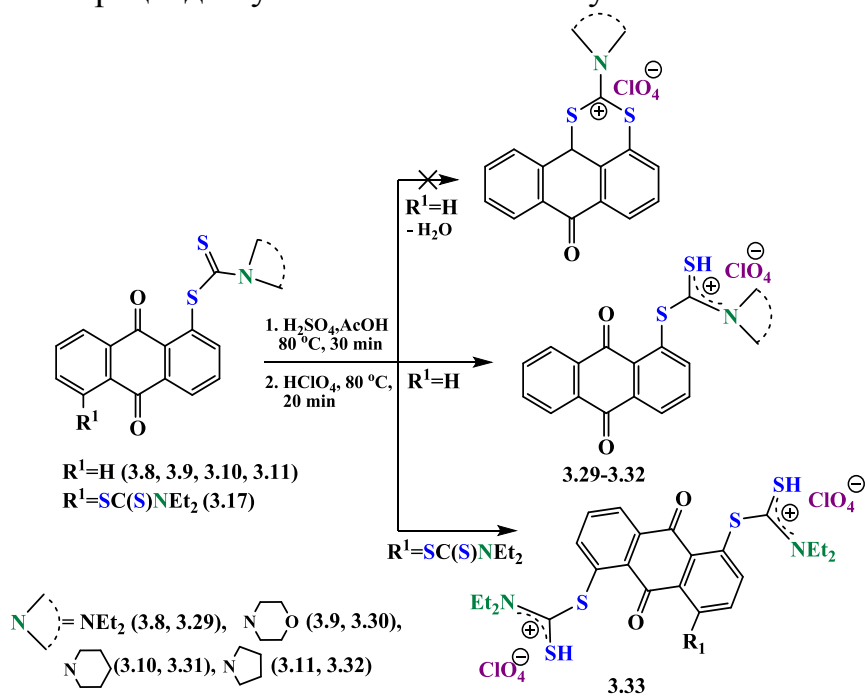
фрагмента в сполуках **3.10**, **3.19**, **3.23**, **3.27** проявляються при 1.67 та 3.72-4.24 м.ч., а піролідиновий замісник похідних **3.11**, **3.20**, **3.24**, **3.28** представлений мультиплетними сигналами протонів метиленових груп при 1.96-2.07 та 3.78-3.88 м.ч.



Утворення дитіокарбаматних похідних 9,10-антрацендіону **3.8-3.28** також підтверджується спектрами ^{13}C ЯМР із сигналами атому Карбону $\text{C}=\text{S}$ групи в межах 190.22-192.64 м.ч. ІЧ спектри сполук **3.8-3.28** містять смуги поглинання дитіокарбаматного $-\text{SC}(\text{S})-$ фрагмента при 1210-1200 і 1268-1260 cm^{-1} .

Протон-ініційоване перетворення дитіокарбаматів 9,10-антрацендіону

Спроба одержання мезойонних солей дитіїнів на основі дитіокарбаматів 9,10-антрацендіону **3.8-3.11** та **3.17** в умовах кислотно-каталізованої циклодегідратації у присутності суміші $\text{H}_2\text{SO}_4\text{-AcOH}$ (1:3) з подальшою обробкою реакційної суміші 70%-ою HClO_4 привела до утворення перхлоратних солей відповідних дитіокарбаматів.

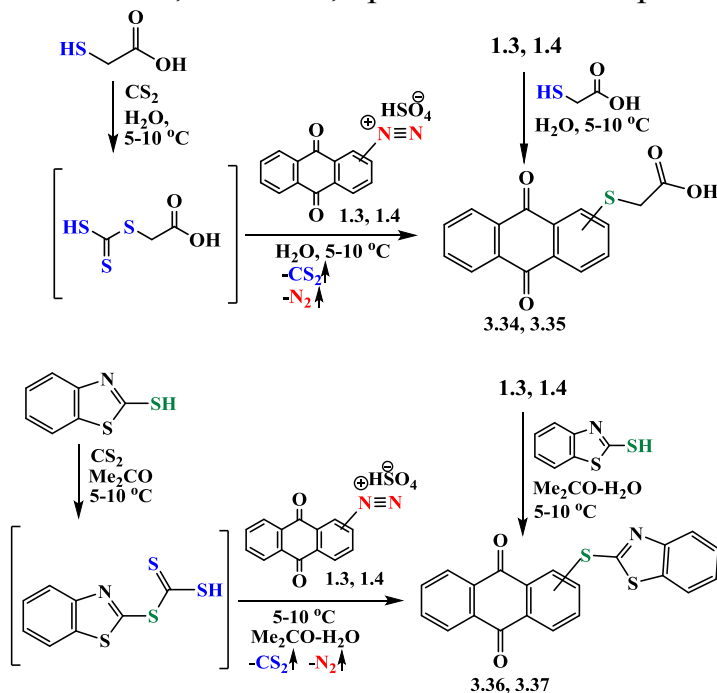


У спектрах ^1H та ^{13}C ЯМР одержаних сполук **3.29-3.33** зберігаються характерні сигнали дитіокарбонільного замісника та антрацендіонового фрагмента, що свідчить про відсутність перетворень дитіокарбаматів **3.8-3.11**, **3.17** в мезойонні структури. В ІЧ спектрах перхлоратних солей **3.29-3.33** з'являється інтенсивна

широка смуга поглинання в межах 1088-1100 cm^{-1} , яка відповідає несиметричним коливанням аніона ClO_4^- . УФ спектри сполук **3.29-3.33**, записані у розчинах метанолу, характеризуються наявністю двох основних смуг поглинання з максимумами при 250-290 нм та 360-410 нм. Смугу поглинання в короткохвильовій ділянці 250-290 нм можна віднести до електронних $\pi \rightarrow \pi^*$ переходів в S-C=S і N-C=S фрагментах та антрацендіоновому кільці. Абсорбційний пік в діапазоні 360-400 нм відповідає $n \rightarrow \pi^*$ переходу пари електронів атома Сульфуру із незв'язуючої n -орбіталі на розпушуючу π^* -орбіталь. В одержаних перхлоратних солях **3.29-3.33** цей максимум поглинання зміщується в бік менших довжин хвиль і проявляється гіпсохромним зсувом з чітко вираженим максимумом поглинання при $\lambda_{\text{max}}=370-376$ нм у порівнянні з вихідними дитіокарбаматами **3.8-3.11, 3.17**.

Дедіазоніювання діазонієвих солей 9,10-антрацендіону у присутності тритіокарбонатів

Взаємодія 1- та 2-діазоній гідросульфатів 9,10-антрацендіону **1.3, 1.4** з *in situ* утвореними карбонотритіоатами меркаптоацетатної кислоти у водному середовищі та 2-меркаптобензотіазолу у водно-ацетоновому середовищі при охолодженні привела до утворення виключно сульфідних похідних **3.34-3.37**, що підтверджено даними ^1H , ^{13}C ЯМР, хроматомас-спектрів та елементного аналізу.



Структури сполук **3.34-3.37** були також підтверджені зустрічним синтезом з діазонієвої солі **1.3** або **1.4** і відповідного тіолу. Зокрема, спектр ^1H ЯМР 2-[(9,10-діоксо-9,10-дигідро-антрацен-2-іл)тіо]ацетатної кислоти **3.35** характеризується наявністю двопротонного синглету метиленової групи при 3.67 м.д; 9,10-антрацендіонове кільце характеризується мультиплетом трьох протонів при 7.89-7.91 м.ч. та двома мультиплетами ароматичних протонів при 8.01-8.03 м.ч. та 8.14-8.16 м.ч., а також широким синглетом гідроксильної групи. У спектрі ^{13}C ЯМР похідної **3.35** відсутній сигнал атому Карбону

тіокарбонільної групи тритіокарбонатного фрагмента. Також спостерігається резонанс сигналів карбонів трьох карбонільних груп при 170.42 м.д. (C(O)OH) і 182.09, 182.97 м.д. (два карбони C=O груп антрацендіонового кільця), ароматичних карбонів в межах 118.51-146.11 м.д. та карбону метиленової групи при 34.07 м.д. Хроматомас-спектр похідної **3.35** містить пік молекулярного іона m/z з масою 299 $[\text{M}+1]$. У спектрі ^{13}C ЯМР похідної **3.37** також відсутній сигнал атому Карбону тіокарбонільної групи, а хроматомас-спектр характеризується присутністю одного

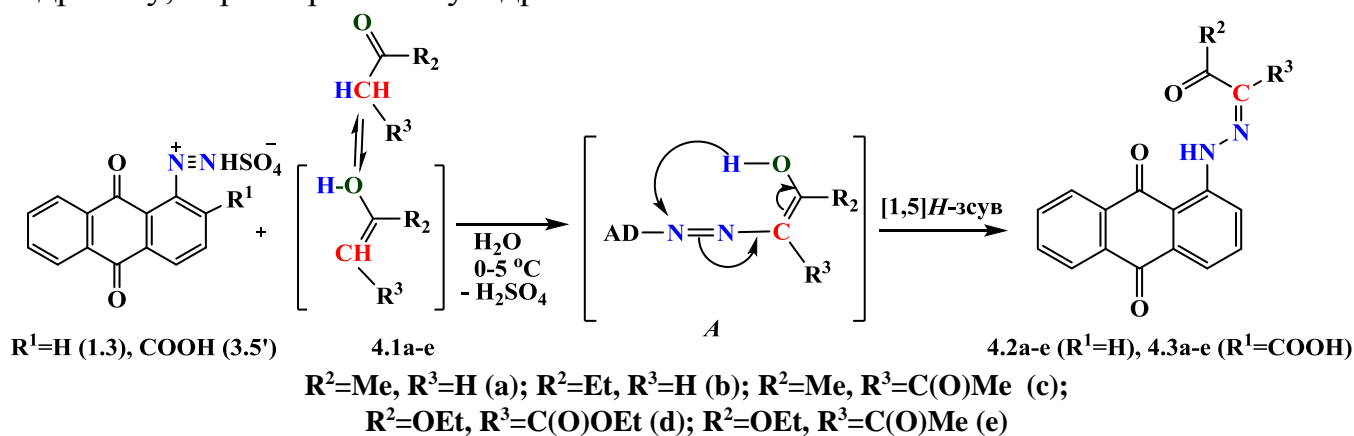
піку молекулярного іону m/z з масою 374 $[M+1]$. Це підтверджує утворення сульфідної похідної.

СИНТЕЗ ДІОКСОАНТРАЦЕНІЛГІДРАЗОНІВ ТА ЇХ ПЕРЕТВОРЕННЯ

Враховуючи обмежену кількість публікацій по синтезу та перетвореннях гідразонів, які містять в гідразоновій частині 9,10-антрацендіонової фрагмент, перспективним видається отримання нових похідних шляхом арилювання діазонієвими солями 9,10-антрацендіону α - та β -карбонільними сполуками для подальших хімічних перетворень.

Одержання раніше невідомих діоксоантраценілгідразонів **4.2a-e** та **4.3a-e**, що містять в іліденовій частині молекули ацильні і/або алкоксикарбонільні фрагменти, було проведено взаємодією діазонієвих солей 1-аміно-9,10-антрацендіону **1.3** та **3.5'** з кетонами **4.1a,b**, ацетилацетоном **4.1c**, малоновим **4.1d** і ацетоацетатним **4.1e** естерами у співвідношенні 1: 3 у водному середовищі при 0-5 °С у відсутності основи (на відміну від класичних умов реакції Яппа-Клінгеманна) з виходами продуктів 62-71%. Встановлено, що час реакції залежить від характеру карбонільного реагенту і у випадку менш слабких СН-кислот **4.1a,b** вона відбувається за 40-45 хв, а у разі β -дикарбонільних сполук - за 10-15 хв.

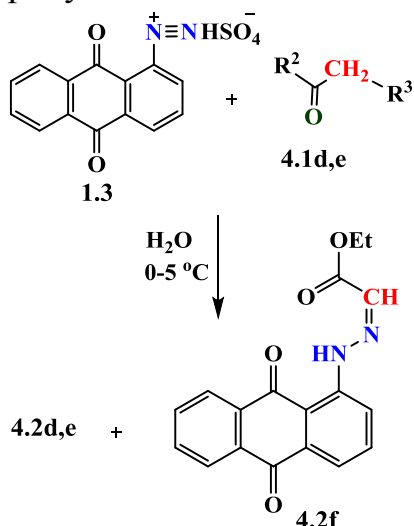
Утворення гідразонів **4.2a-e** та **4.3a-e**, ймовірно, відбувається за наведеним нижче механізмом. Початковою стадією є азосполучення діазоній сульфату **1.3** чи **3.5'** з енольною формою сполуки **4.1** у водному середовищі, що приводить до інтермедиату **A**, який далі, внаслідок термодинамічно дозволеної [1,5]*H*-міграції атома Гідрогену, перетворюється у гідразон **4.2** або **4.3**.



У спектрах ЯМР ^1H і ^{13}C сполук **4.2a,b,e**, **4.3a,b,e**, для яких можлива геометрична ізомерія щодо зв'язку $\text{N}=\text{C}$, присутній тільки один набір резонансних сигналів, що свідчить про існування цих похідних у вигляді одного геометричного ізомера. Така поведінка пояснюється наявністю внутрішньомолекулярного водневого зв'язку (ВМВЗ) між NH -групою гідразонової частини і акцептором протона в іліденовій частині молекули ($\text{C}=\text{O}$ групи), що підтверджується характерним слабкопольним розташуванням сигналу протона NH групи в спектрах ЯМР ^1H (12.29-14.28 м.ч.), що є свідченням існування цих сполук у формі *Z*-ізомера. У свою чергу, присутність об'ємного електронно-акцепторного спряженого хіноїдного замісника у гідразонової частини разом з ВМВЗ обумовлюють повне переважання тільки одного геометричного ізомера. Сигнали іліденового протона в сполуках **4.2a,b** та **4.3a,b** накладаються з протонами антрацендіонової частини і розміщені в межах

7.71-7.92 м.ч. Сигнал протона NH-групи діоксоантраценілгідразонів **4.2a-e** та **4.3a-e** резонує у вигляді широкого синглету у межах 12.29-12.79 м.ч. в сполуках **4.2a-c** та **4.3a-c** з ацильними замісниками іліденового фрагмента та зсувається в область 14.28-14.48 м.ч. в гідраzoneх **4.2d,e**, що спричинено просторовим впливом етоксикарбонільної групи. В ІЧ спектрах присутні смуги валентних коливань NH-групи в області 3310-3370 cm^{-1} .

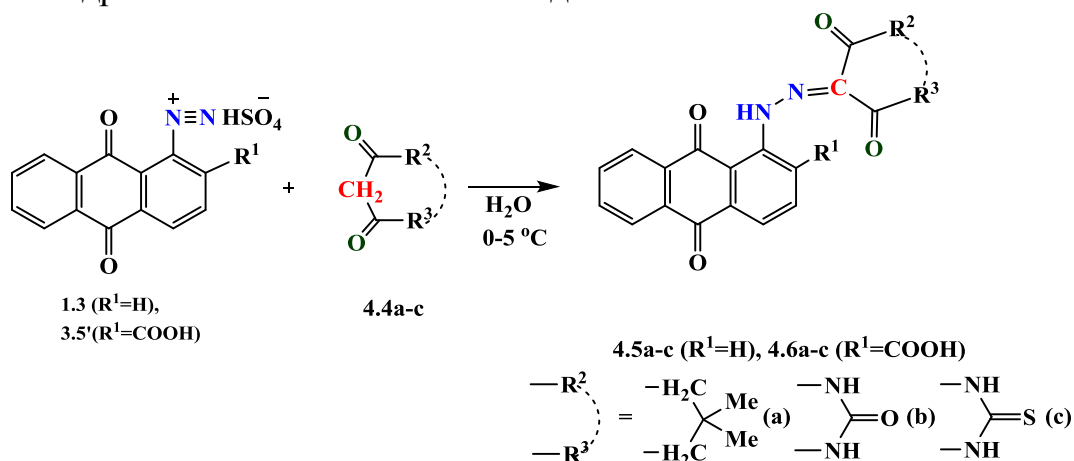
Встановлено, що утворення сполук **4.2d** та **4.2e** супроводжується побічним продуктом **4.2f** в кількості 10% і 13 %, відповідно, який був відділений від основного



$\text{R}^2=\text{OEt}$, $\text{R}^3=\text{C}(\text{O})\text{OEt}$ (d);
 $\text{R}^2=\text{Me}$, $\text{R}^3=\text{C}(\text{O})\text{Me}$ (e)

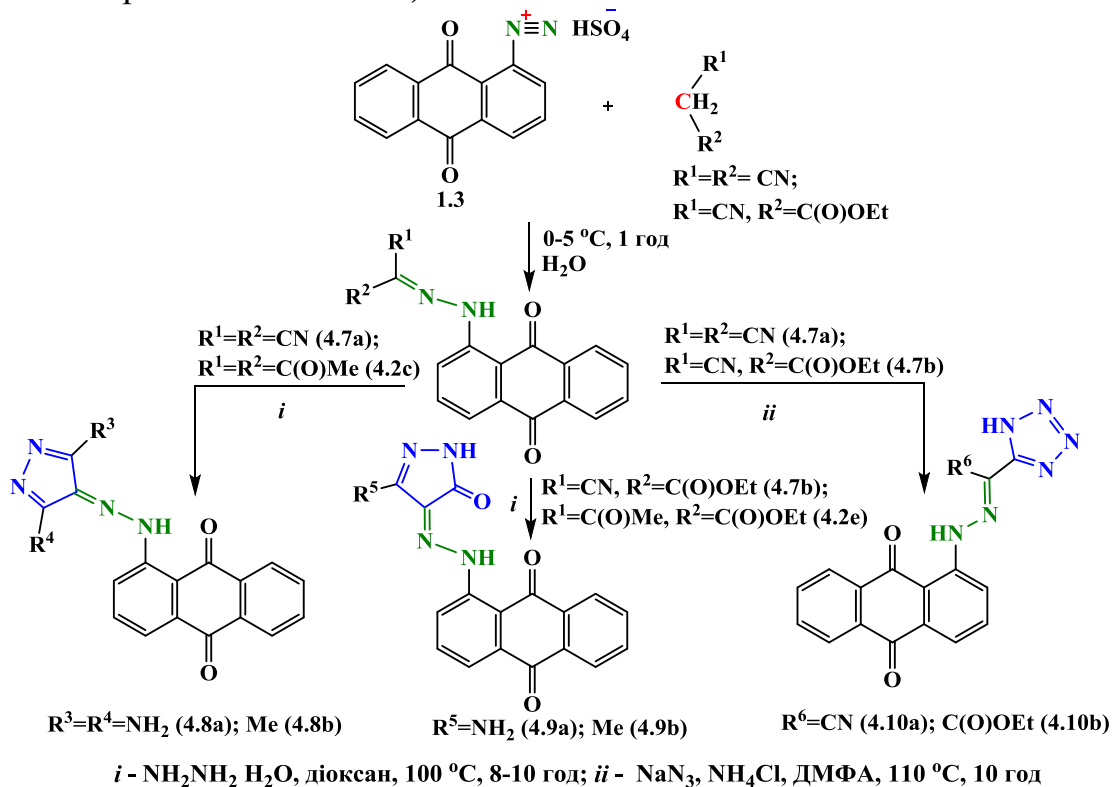
продукту хроматографічно на силікагелі (елюент – бензен). Утворення гідраzoneу **4.2f** достовірно підтверджено даними ^1H та ^{13}C ЯМР, хроматомас- та ІЧ спектрів. Зокрема, в спектрі ^1H ЯМР сполуки з'являється сигнал протона метиліденової групи в області слабого поля при 7.35 м.ч., в якому також розташовані ароматичні протони 9,10-антрацендіонового кільця. Етоксильний фрагмент представлений мультиплетом двох протонів метиленової групи при 4.35 м.ч. та триплетом трьох протонів метильної групи при 1.30 м.ч. Спектр ^{13}C ЯМР, окрім сигналів карбонів антраценового та метиліденового фрагментів, характеризуються присутністю сигналів карбонів лише однієї етоксикарбонільної групи.

З метою функціоналізації 9,10-антрацендіонового кільця карбо- та гетероциклічними фрагментами були проведені реакції сполучення діазонієвих солей **1.3** та **3.5'** з циклічними β -дикарбонільними сполуками **4.4a-c** – 5,5-диметил-1,3-циклогександіоном, 2,4,6-піримідинтрионом та 2-тіоксопіримідин-4,6-діоном, з одержанням гідраzoneів **4.5a-c** та **4.6a-c** з виходами 56-68%.



Аналіз даних спектрів ^1H та ^{13}C ЯМР одержаних гідраzoneів **4.5a-c** та **4.6a-c** показав, що у розчині $\text{DMCO}-d_6$ циклічні β -дикарбонільні фрагменти у сполуках **4.5a,b** та **4.6a,b** існують у кетонній, а **4.5c** та **4.6c** – у тіокетонній формі. В спектрах ^1H ЯМР сполук **4.5b,c** та **4.6b,c** синглетні сигнали протона NH-групи гідраzoneового фрагмента та двох амідних NH-протонів гетероциклічного залишку спостерігаються в межах 13.45-15.98 м.ч. та 11.61-11.90 м.ч., відповідно.

З метою конструювання азоло-діоксоантраценілових гібридних структур були синтезовані діоксоантраценілгідразони **4.7a,b** малонодинітрилу та етилового естеру ціаноацетатної кислоти і досліджено взаємодію сполук **4.2c,e** та **4.7a,b** з гідразин-гідратом, а також **4.7a, b** з азидом натрію. На прикладі, гідразону **4.7a** встановлено, що його взаємодія з гідразин-гідратом в киплячому етанолі протікає тривалий час (до 50 год) і з виходом всього 39% приводить до піразоліденпохідної **4.8a**. Заміна розчинника на діоксан дало змогу зменшити час реакції до 8-10 год і збільшити вихід цільового продукту **4.8a** до 71%. Взаємодія гідразонів **4.7b, 4.2c,e** з гідразин-гідратом в киплячому діоксані дозволила отримати з високими виходами діоксоантраценілгідразони піразолів **4.8b** і **4.9a,b**.

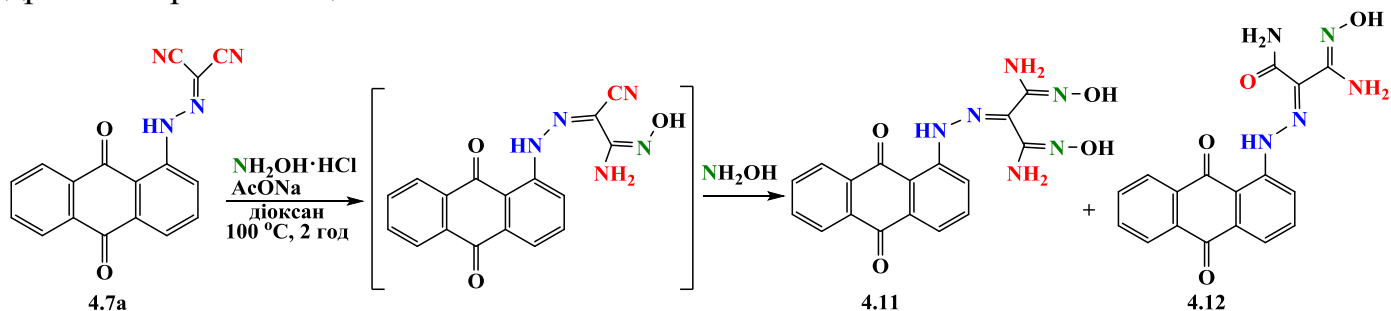


Гідразони **4.7a,b**, що містять у своїй структурі нітрильні групи, при взаємодії з азидом натрію у присутності амонію хлориду при нагріванні в ДМФА практично з кількісними виходами утворюють тетразоли **4.10a,b**.

Аналіз спектрів ^1H і ^{13}C ЯМР та хроматомас-спектрів показує, що сполуки **4.7b, 4.9a,b** і **4.10a,b**, для яких можлива *Z,E*-ізомерія, існують, як і у випадку гідразонів **4.2a,b,e, 4.3a,b,e**, у вигляді лише одного геометричного ізомера *Z*-конфігурації за рахунок ВМВЗ (між NH-групою гідразонового фрагмента і C=O групою естерного/піразольного замісника або ж атомом Нітрогену тетразолу в іліденовій частині) та електронно-акцепторного хіноїдного спряження. Як і для гідразонів **4.2a,b,e, 4.3a,b,e**, в спектрах ЯМР ^1H протон NH-групи також резонує у слабкому полі (12.43-14.86 м.ч.).

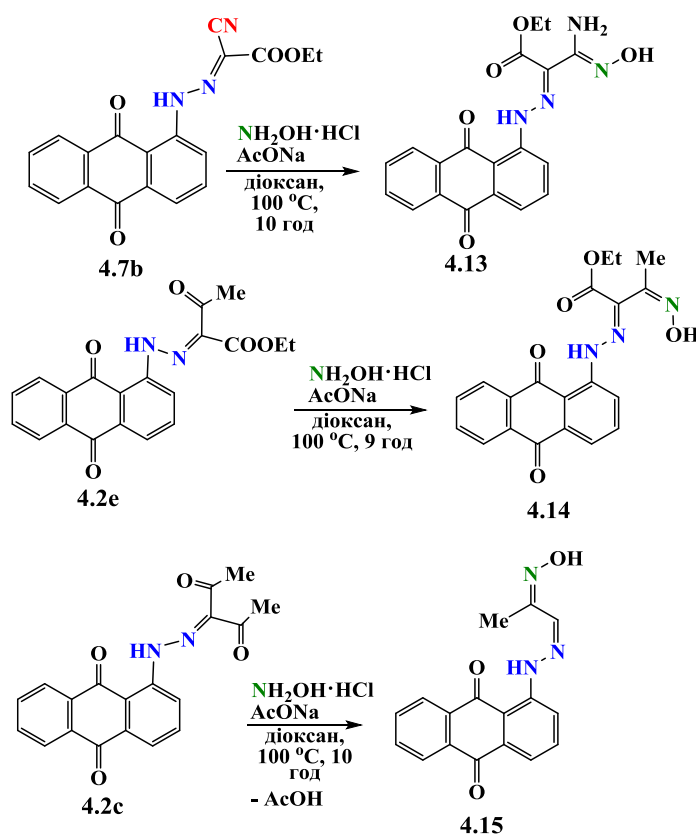
Враховуючи практичну значимість амідоксимів в органічному синтезі та медичній хімії видавалось доцільним одержати нові похідні діоксоантраценілгідразонів зі сторони іліденової частини молекули взаємодією сполук **4.7a,b, 4.2c,e** із гідроксиламіном при кип'ятінні у діоксані. Встановлено, що реакція *N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-ил)карбоногідразонілу диціаніду **4.7a** потребує використання надлишку (1:2.2)

$\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (контроль ТШХ, елюент - бензен), і приводить до утворення як основного продукту діамідодіоксиму **4.11** та мінорного продукту **4.12**, які вдалося відділити дробною кристалізацією.



Для сполуки **4.11** можливе існування в амідоксिमному фрагменті *Z*- та *E*-ізомерів, проте в її спектрах ^1H та ^{13}C ЯМР спостерігався одинарний набір сигналів, що свідчить про утворення лише одного ізомера. В спектрі ^1H ЯМР сполуки **4.11** присутні два синлетні сигнали двох аміногруп при 5.74 та 6.17 м.ч., ароматичні протони резонують в межах 7.67-8.45 м.ч., при 10.09 та 10.24 м.ч. наявні синлетні сигнали двох гідроксильних груп, а при 13.75 м.ч. спостерігається уширений синглет аміногрупи гідразонового фрагмента. Хроматомас-спектр містить пік лише одного молекулярного іона m/z з масою 367 $[\text{M}+\text{H}]$.

Взаємодія гідразонів, які містять нітрильний/ацетильний та/або етоксикарбонільний фрагменти **4.7b**, **4.2c**, **e** з гідроксиламіном привела до утворення



етил-3-аміно-2-[2-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)-гідразиніліден]-3-(гідрокси-іміно)пропаноату **4.13**, 1-[2-(2-(гідрокси-іміно)пропіліден)-гідразиніл]-антрацен-9,10-діону **4.15** та етил-2-[2-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)гідразиніліден]-3-(гідрокси-іміно)бутаноату **4.14**. Слід відзначити, що реакція гідразону ацетилацетону **4.2c** із гідроксиламіном при кип'ятінні в діоксані проходить з утворенням 1-[2-(2-(гідроксиіміно)пропіліден)гідразиніл]-антрацен-9,10-діону **4.15**. Зокрема, в його спектрах ^1H і ^{13}C ЯМР відсутні сигнали метильної групи другого ацетильного фрагмента, а хроматомас-спектр містить пік молекулярного іона m/z з масою 308 $[\text{M}+\text{H}]$. Аналіз ^1H і ^{13}C ЯМР та хроматомас-спектрів одержаних амідоксимних похідних **4.13-4.15** показав, що ці сполуки також існують у вигляді одного геометричного ізомера.

Біологічна активність продуктів діазоніювання 1(2)-аміно-9,10-антрацендіонів

Дослідження біологічної дії синтезованих сполук проводили в двох напрямках:

- з використанням підходів *in silico* у визначенні напрямків досліджень біологічної активності (*PASS Online*, *Antiviral Compound Prediction AVCpred*, *Schrodinger Software*);
- експериментальні дослідження біологічної активності *in vitro*.

Результати спрогнозованої біологічної активності похідних 9,10-антрацендіону 1,2,3-триазолів, дитіокарбаматів та гідразонів за програмою *PASS Online* показали, що для переважної більшості структур найбільш вираженою є протипухлинна активність, яка в багатьох випадках доповнюється прогнозом антивірусної активності стосовно пікарно-, адено- та риновірусів. Дослідження *in silico* веб-сервісом *AVCpred* стосовно можливості інгібування вірусу гепатиту В показали найменші значення (15.86-26.91%) для всіх досліджуваних сполук у порівнянні з ВІЛ, вірусами гепатиту С та герпесу. Проведене прогнозування ймовірної цитотоксичної дії стосовно різних ліній раку з використанням веб-ресурсу *Cell Line Cytotoxicity Predictor (CLC-Pred)* показало, що для 19 сполук з досліджуваної вибірки найбільш прогнозується цитотоксична активність стосовно лінії клітин рабдоміосаркоми (TE-671), 12 структур – дія стосовно плоскоклітинної карциноми легень (SK-MES-1), 10 речовин – ймовірне інгібування росту аденокарциноми шлунку (MKN-74) та 10 похідних – вплив на аденокарциному молочної залози (MDA-MB-453).

Об'єктами докінгових досліджень стали рецепторні білки-тирозинкінази EGFR (1NQL, 1IVO, 1M17, 2GS6) та PDGF (1T46), нерцепторні тирозинкінази SRC (1SKJ) і неспецифічні тирозинкінази ABL (3OXZ, 3QRJ, 2ABL), неспецифічні серин/треонін протеїнкінази (4I41) та ДНК топоізомерази (4G0V). Згідно одержаних значень скорингової функції для ряду досліджених сполук були виявлені речовини з афінитетом на середньому та нижче середнього рівня. Проте найвищі рівні зв'язування були виявлені до сімейства рецепторних тирозинкіназ тромбоцитарного фактору росту PDGF (код білка 1T46) для 1,2,3-триазолів **2.4**, **2.7**, **2.8**, дитіокарбаматів **3.21**, **3.24**, **3.25** та гідразонів **4.2a**, **4.2b**, **4.5b** (показник зв'язування -9.44...-10.92) та ДНК топоізомераз (код білка 4G0V) на рівні зв'язування -8.31...-9.21 для триазолів **2.4-2.7**, **2.9**, дитіокарбамату **3.13** та гідразонів **4.2a**, **4.2b**, **4.2c** та **4.5a**.

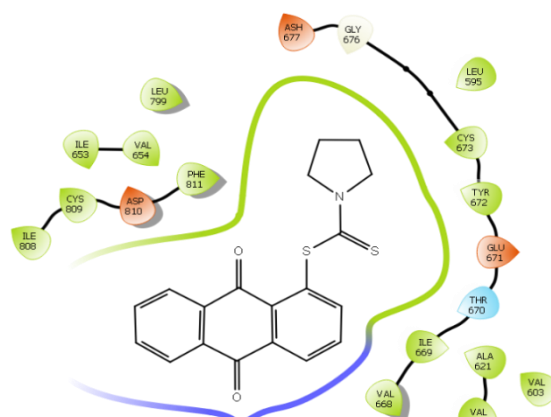
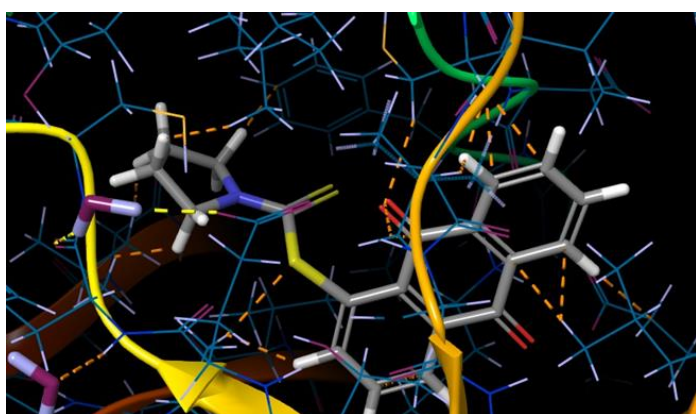


Рис. 1. Візуалізація утримування сполуки-хіта **3.11** в активній зоні білка 1T46 та типи її взаємодій в області зв'язування з білковою мішенню 1T46

Молекула дитіокарбамату **3.11** має значення скорингової функції $G_{score} = -10.92$, що свідчить про високий рівень зв'язування сполуки-хіта з зоною білка 1T46 (рис. 1).

Експериментальне тестування біологічної дії одержаних екзофункціоналізованих похідних 9,10-антрацендіону показали, що найбільшим біологічним потенціалом володіють дитіокарбаматні похідні. Дослідження **антимікробної активності** стосовно штамів *Escherichia coli* B-906, *Staphylococcus aureus* 209-P, *Mycobacterium luteum* B-917, *Candida tenuis* VKM Y-70 та *Aspergillus niger* VKM F-1119 з використанням методів дифузії в агар речовин та серійних розведень виявили найбільш активні сполуки з антибактеріальною та протигрибковою дією: **3.11** (*E. coli* 3.9 мкг/мл, *S. aureus*, 7.8 мкг/мл, *M. luteum* 7.8 мкг/мл), **3.24** (*S. aureus*, 15.6 мкг/мл, *M. luteum* 7.8 мкг/мл), **3.28** (*M. luteum* 15.6 мкг/мл), **3.8** (*C. tenuis* 62.5 мкг/мл), **3.11** (*C. tenuis* 0.9 мкг/мл, *A. niger* 125 мкг/мл), **3.24** (*C. tenuis* 0.9 мкг/мл, *A. niger* 62.5 мкг/мл), **3.27** (*C. tenuis* 15.6 мкг/мл), **3.28** (*C. tenuis* 0.9 мкг/мл, *A. niger* 62.5 мкг/мл).

Дослідження **антиоксидантної активності** методом CUPRAC (препарат порівняння тролокс) встановлено, що дитіокарбамати **3.14-3.16** за показниками коефіцієнта антиоксидантної активності ТЕАС перевищують тролокс і становлять 1.41, 1.23 та 1.12, відповідно. Для сполук **3.11** та **3.19** ТЕАС коефіцієнт знаходиться в межах дії препарату порівняння, складаючи 0.97 та 0.91. Серед гідразонових похідних найвища активність притаманна гідразону **4.11** (ТЕАС 1.02).

У результаті дослідження **антитромботичної активності** дитіокарбаматних похідних 9,10-антрацендіону було виявлено дві сполуки **3.25** та **3.27**, які виявляють високу антиагрегаційну активність в дослідах *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.

Дослідження **тирозинпротеїнкіназної активності** мембранозв'язаних білків показали, що серед досліджених похідних три похідні **3.8**, **3.14** та **2.8** проявляють інгібуючий ефект на 17, 20 та 22 %, відповідно. Дослідження впливу синтезованих похідних 9,10-антрацендіону на активність цитозольних тирозинпротеїнкіназ показало, що найкращий результат отриманий для триазольної похідної **2.8**, для якої зниження показника тирозинпротеїнкіназної активності було на 28%. Слабший інгібуючий ефект мали сполуки **3.12**, **3.17** та **3.14**.

Дослідженнями **протиухлинної активності** визначено, що для дитіокарбаматів 9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл піролідин-1-карбодитіоату **3.11** та 9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-іл піролідин-1-карбодитіоату **3.24** значення концентрацій напівмаксимального інгібування росту клітин GI_{50} протягом 48 год складають 1.40 та 1.52 мкМ стосовно лінії клітин раку молочної залози MCF7, тоді як стандартний протираковий препарат мітоксантрон демонструє цитотоксичну активність при GI_{50} 3.93 мкМ.

Експериментальне визначення **гострої токсичності** (LD_{50}) дитіокарбаматів **3.8**, **3.11**, **3.24**, **3.27**, **3.28** на дорослих мишах-самцях показало, що LD_{50} при пероральному введенні сполук перевищує 1000 мг/кг, що дозволяє віднести їх до помірнотоксичних речовин.

Таким чином, експериментальне біологічне тестування дитіокарбаматів дозволило виявити 9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл піролідин-1-карбодитіоат

3.11 з полівалентною дією та помірною токсичністю, який одночасно проявляє антибактеріальну дію стосовно штамів *E. coli*, *S. aureus*, *M. luteum*, протигрибкову дію по відношенню до *C. tenuis*, *A. niger*, антиоксидантну активність на рівні відомого антиоксиданта тролокса та цитотоксичну дію стосовно лінії клітин раку молочної залози людини *MCF7*.

ВИСНОВКИ

У роботі запропоновано ефективні шляхи одержання нових екзофункціоналізованих продуктів діазонування 1(2)-аміно-9,10-антрацендіонів – дитіокарбаматних, гідразонових та гетероциклічних похідних, проведено *in silico* та *in vitro* дослідження біологічної активності синтезованих сполук.

1. Реакцією регіоселективного 1,3-диполярного циклоприєднання в умовах купрум(I)-каталізованої реакції 1(2)-азидо- та 1,4(1,5)-діазидо-9,10-антрацендіонів і ряду алкінів одержано нові похідні 1,2,3-триазолів 9,10-антрацендіону. Встановлено, що продуктами реакції циклоприєднання 1,4(1,5)-діазидо-9,10-антрацендіонів до фенілацетилену та метилового естеру ацетиленкарбонової кислоти є нові біс- та монотриазольні похідні 9,10-антрацендіону.

2. Здійснено арилювання піридину гідросульфатами 9,10-діоксоантраценіл-1(2)-діазонію в умовах модифікованої реакції Гомберга-Бахмана-Хея та досліджено вплив температури в каталітичних та некаталітичних умовах на утворення продуктів реакції. На основі експериментальних та розрахункових даних встановлено, що мажорними продуктами реакції є *орто*-ізомери – 1- та 2-(піридин-2-іл)антрацен-9,10-діони, які були виділені методом препаративної хроматографії.

3. Запропоновано зручний шлях одержання нових перспективних моно- та бісдитіокарбаматних похідних 9,10-антрацендіону взаємодією діазонієвих солей аміно-9,10-антрацендіонів з дитіокарбаміновими кислотами діетиламіну, морфоліну, піперидину та піролідину в умовах безкаталітичної реакції у водному середовищі. Встановлено, що арилювання тритіокарбонатів меркаптоацетатної кислоти та 2-меркаптобензотіазолу відбувається з утворенням виключно сульфідних похідних 9,10-антрацендіону.

4. Розроблено ефективний метод «зеленого» синтезу раніше невідомих 9,10-діоксоантраценілгідразонів, що містять в іліденовій частині молекули ацильні і/або етоксикарбонільні, карбо- та гетероциклічні фрагменти, зручні для подальших хімічних перетворень. Встановлено, що швидкість реакції C-арилування карбонільних сполук діазонієвими солями 1-аміно-9,10-антрацендіону залежить від природи карбонільвмісної похідної і у випадку ацетону та етилметилкетону вона протікає за 40-45 хв, а для β-дикарбонільних сполук – за 10-15 хв.

5. Розроблені однореакторні підходи до одержання низки нових похідних 9,10-діоксоантраценілгідразонів з піразольними, тетразолними та амідоксимними фрагментами. Встановлена ефективність використання діоксану як розчинника при синтезі піразольних та амідоксимних похідних.

6. Визначені пріоритетні напрямки експериментального тестування синтезованих похідних на основі отриманих даних з веб-ресурсів *PASS Online*, *AVCpred*, *CLC-Pred*. Експериментальним біологічним скринінгом серед синтезованих

сполук виявлені перспективні помірнотоксичні похідні з антибактеріальною, протигрибковою, антиоксидантною, протипухлинною дією та визначені деякі закономірності між їх будовою та активністю.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Zvarych V. 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 дисертанта: проведення експериментальних досліджень, підготовка первинного варіанту статті.*

2. Зварич В.И. Синтез диэтилдитиокарбаматов 9,10-антрацендиона / В.И. Зварич, М.В. Стасевич, **В.В. Лунин**, М.В. Вовк, В.П. Новиков // Журн. общ. хим. – 2016. - Т. 86. Вып. 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 // Rus. J. Gen. Chem. – 2016. - Vol. 86, No. 12. - P. 2699–2701]. *Особистий внесок дисертанта: синтетична частина роботи, підготовка статті до друку.*

3. Stasevych M. The new 1,2,3-triazolylantracene-9,10-diones: synthesis and computer bioactivity screening / M. Stasevych, V. Zvarych, **V. Lunin**, M. Vovk, V. Novikov // Chem. Chem. Technol. – 2017. – Vol. 11(1). – P.1-9. *Особистий внесок дисертанта: виконання експериментальної частини роботи та проведення комп'ютерного прогнозування біологічної активності програмою PASS.*

4. 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 дисертанта: підготовка зразків для дослідження, підготовка первинного варіанту статті.*

5. 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 // Rus. J. Org. Chem. - 2017. - Vol. 53(3). - P. 468–469]. *Особистий внесок дисертанта: синтез антрацендіонілгідразонів, аналіз спектральних даних.*

6. 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. Gloriozova, V. Novikov // SAR & QSAR in Environ. – 2017. - Vol. 28(5). - P. 355–366. *Особистий внесок дисертанта: підготовка зразків для дослідження, проведення та аналіз результатів комп'ютерного прогнозування, підготовка первинного варіанту статті.*

7. Стасевич М.В. Синтетичний потенціал та біологічна дія 1(2)-аміно-9,10-антрацендіонів і їх функціональних похідних / М.В. Стасевич, В.И. Зварич, **В.В. Лунін**, М.В. Вовк, В.П. Новіков // Журнал орг. та фарм. хімії. – 2017. – Т. 15, вип. 2 (58). – С. 3-26. *Особистий внесок дисертанта: пошук та опрацювання літературних джерел.*

8. 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 дисертанта: синтез піразольних та тетразольних похідних антрацендіонілгідрозонів, аналіз спектральних даних.*

9. **Лунін В.В.** Синтез піроліл- та триазолілпохідних 9,10-антрахінонів / В.В. Лунін, В.І. Зварич, М.В. Стасевич, В.П. Новіков, М.В. Вовк // VI Українська конференція «Домбровські хімічні читання-2015», 22-25 вересня, 2015 : тези допов. – Чернівці : Чернівецький нац. Ун-т ім. Ю. Федьковича, 2015. – С. С-26.

10. Зварич В. Нові дитіокарбамати 9,10-антрацендіону / В. Зварич, **В. Лунін**, М. Стасевич // VIII Міжнародна науково-технічна конференція «Поступ в нафтогазопереробній та нафтохімічній промисловості»: зб: тез доповідей. – Львів : Видавництво Львівської політехніки, 2016. – С. 164.

11. Stasevych M. New triazolylantracene-9,10-diones / M. Stasevych, V. Zvarych, **V. Lunin**, M. Vovk, V. Novikov // Balticum Organicum Synthetium, 3-6 July 2016 : abstract – Riga (Latvia), 2016. – P. PO 114.

12. 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 : матеріали доповідей – Полтава : Полтавський національний педагогічний університет ім. В.Г. Короленка, 2016. - С.280.

13. 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 // 5th International Conference of Young Scientists - Chemistry Today (ICYS-2016), 18-21 September 2016 : proceeding – Tbilisi (Georgia), 2016. - P.70-73.

14. Synthesis and some transformation of 9,10-anthracenedione hydrazones / **V. Lunin**, M. Stasevych, V. Zvarych, N. Kopak, V. Mickevicius, V. Vovk, V. Novikov // International Conference «Chemistry and Chemical Technology 2017», 28th April 2017 : proceedings - Kaunas (Lithuania), 2017. - P. 39.

15. 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 // IX International Conference in Chemistry «Kyiv-Toulouse» (ICKT-9), 4-9 June 2017 : materials of reports and performances - Kyiv (Ukraine), 2017. - P.155.

16. «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 // International Scientific Conference «Chemical Technology and Engineering», 26-30 June 2017 : abstracts - Lviv (Ukraine), 2017. - P.273-274.

17. 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 // VII Українська конференція «Домбровські хімічні читання-2017», 12-16 вересня 2017 : матеріали допов. – Івано-Франківськ: Івано-Франківський національний медичний університет, 2017. – С. С-78.

АНОТАЦІЯ

Лунін В.В. Синтез та властивості продуктів діазонування 1(2)-аміно-9,10-антрацендіонів. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія. – Національний університет «Львівська політехніка», Міністерство освіти і науки України, Львів, 2017.

Дисертаційна робота присвячена розробці ефективних шляхів синтезу нових продуктів діазонування 1(2)-аміно-9,10-антрацендіонів, вивчення їх хімічних властивостей та біологічної активності.

Проведено екзофункціоналізацію 9,10-антрацендіонового кільця 1,2,3-триазолільним фрагментом реакцією 1,3-диполярного циклоприєднання легкодоступних 1(2)-азидів та 1,4(1,5)-діазидів 9,10-антрацендіону з рядом моно- і дизаміщених ацетиленів в умовах купрум (I)-каталізованої реакції. Здійснено арилювання піридину гідросульфатами 9,10-діоксоантраценіл-1(2)-діазонію в умовах модифікованої реакції Гомберга-Бахмана-Хея та досліджено вплив температури в каталітичних та некаталітичних умовах на утворення продуктів реакції. Встановлено, що мажорними продуктами реакції виступають 1-(піридин-2-іл)- та 2-(піридин-2-іл)антрацен-9,10-діони.

Запропоновано ефективний підхід до одержання моно- та бісдитіокарбаматів 9,10-антрацендіону в умовах дедіазонування діазонієвих солей 1(2)-аміно- та 1,5-діаміно-9,10-антрацендіонів у присутності дитіокарбамінових кислот діетиламіну, морфоліну, піперідину та піролідіну у водному середовищі без участі каталізатора. Визначено, що дитіокарбамати 9,10-антрацендіону здатні до утворення перхлоратних солей за умов дії 70%-ої HClO_4 . Встановлено, що реакція дедіазонування діазонієвих солей 9,10-антрацендіонів у присутності тритіокарбонатів приводить до утворення виключно сульфідних похідних 9,10-антрацендіону.

Запропонована препаративна методика синтезу 9,10-діоксоантраценіл-гідразонів, які містять в іліденовій частині молекули ацильні і/або етоксикарбонільні, карбо- та гетероциклічні фрагменти, та показано їх препаративно зручне використання в одержанні піразольних, тетразолних та амідоксимних похідних.

На основі результатів комп'ютерного прогнозування показано напрямки експериментальних досліджень синтезованих сполук. Методами біологічного скринінгу *in vitro* виявлено сполуки з високою вибірковою антибактеріальною, протигрибковою, антиоксидантною, антитромбоцитарною та протипухлинною дією.

Ключові слова: діазонієві солі аміно-9,10-антрацендіонів, дедіазонування, 1,2,3-триазоли, піридиноарилування, дитіокарбамати, гідразони, піразоли, тетразоли, комп'ютерне прогнозування, біологічна активність

SUMMARY

Lunin V.V. Synthesis and properties of diazotation products of 1(2)-amino-9,10-anthracenediones. - 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, 2017.

The thesis is devoted to the development of ways of synthesis of new diazotation products of 1(2)-amino-9,10-anthracenediones, study of the chemical properties of the diazotation products and study their biological activity.

The 1(2)-exofunctionalization of the anthracenedione ring with 1,2,3-triazolyl fragment has been carried out by the reaction of 1,3-dipolar cycloaddition of readily available 1(2)-azido- and 1,4(1,5)-diazido-9,10-anthracenediones with a series of mono- and disubstituted acetylenes under copper(I)-catalyzed conditions.

For the first time the arylation of pyridine by diazonium salts of 9,10-anthracenedione have been carried out under the conditions of the modified Homberg-Bachmann-Hey reaction, which leads a mixture of *ortho*-, *meta*- and *para*-isomers of pyridine. It has been determined that the ratio of isomers does not change significantly when temperature condition from -10 °C to +20 °C. A mixture of two pyridine isomers have been obtained at 45-70 °C only in the case of 1-pyridinylanthracenediones. It was determined that the using of copper-catalysis does not significantly influence on this reaction. It's the evidence of a free-radical mechanism of reaction. The dominant products of arylation of pyridine in the case of 1-pyridinylanthracene-9,10-diones and 2-pyridinylanthracene-9,10-diones have been isolated using preparative chromatography. The experimental and calculated data have shown that *ortho*-isomers 1-(pyridin-2-yl)anthracene-9,10-dione and 2-(pyridin-2-yl)anthracene-9,10-dione are the major products of the arylation of pyridine.

An effective approach for the preparation of mono- and bisdithiocarbamates of 9,10-anthracenedione under the conditions of the dediazonation of the diazonium salts of 1(2)-amino- and 1,5-diamino-9,10-anthracenediones in the presence of dithiocarbamic acids of diethylamine, morpholine, piperidine and pyrrolidine in an aqueous medium without catalyst has been proposed. It was determined that dithiocarbamates of 9,10-anthracenedione have been formed perchlorate salts under the action of 70% HClO₄. It has been established that the dediazonation of diazonium salts of 9,10-anthracenedione in the presence of trithiocarbonates leads to the formation of exclusively sulfide derivatives of 9,10-anthracenedione.

A preparative method for the synthesis of synthetically important 9,10-anthracenedione-yl-1-hydrazone contained acyl and/or ethoxycarbonyl, carbo- and heterocyclic fragments in the ylidene moiety has been proposed. The convenient preparative variants of synthesis of previously unknown pyrazole and tetrazole derivatives by the interaction of 9,10-dioxoanthracenylhydrazones containing nitrile, acyl and ethoxycarbonyl moieties, with hydrazine hydrate, by refluxing in dioxane or sodium azide by heating in DMF have been developed.

The directions of experimental studies of synthesized compounds are shown based on the results of computer prediction. Compounds with high selective bactericidal, fungicidal, antioxidant, antiplatelet and antitumor effects were identified. The promising compound-leader 9,10-dioxo-9,10-dihydroanthracen-1-yl pyrrolidine-1-carbodithioate has been determined, which exhibits antitumor activity against the MCF7 breast cancer cell line, antibacterial action against strains of *E. coli*, *S. aureus*, *M. luteum*, antifungal action against *C. tenuis*, *A. niger* and antioxidant activity as the known antioxidant Trolox. It has been established that this dithiocarbamate has moderately toxicity with LD₅₀ >1000 mg/kg.

Key words: diazonium salts of amino-9,10-anthracenedinones, dediazonation, 1,2,3-triazoles, arylation of pyridine, dithiocarbamates, hydrazones, pyrazoles, tetrazoles, computer prediction, biological activity

АННОТАЦИЯ

Лунин В.В. Синтез и свойства продуктов диазонирования 1(2)-амино-9,10-антрацендионов. - На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 - органическая химия. - Национальный университет «Львовська политехника», Министерство образования и науки Украины, Львов, 2017.

Диссертация посвящена разработке эффективных путей синтеза новых продуктов диазонирования 1(2)-амино-9,10-антрацендионов, изучению их химических свойств и биологической активности.

Проведено экзофункционализацию 9,10-антрацендионного кольца 1,2,3-триазольным фрагментом реакцией 1,3-диполярного циклоприсоединения 1(2)-азидов и 1,4(1,5)-диазидов 9,10-антрацендиона с рядом моно- и дизамещенных ацетиленов в условиях медь(I)-катализируемой реакции. Осуществлено арилирование пиридина гидросульфатами 9,10-диоксоантраценил-1(2)-дiazония в условиях модифицированной реакции Гомберга-Бахмана-Хея и исследовано влияние температуры в каталитических и некаталитических условиях на образование продуктов реакции. Установлено, что мажорными продуктами реакции выступают 1- и 2-(пиридин-2-ил)антрацен-9,10-дионы.

Предложен эффективный подход к получению моно- и бисдитиокарбаматов 9,10-антрацендиона в условиях дедиазонирования diaзониеских солей 1(2)-амино- и 1,5-диамино-9,10-антрацендионов в присутствии дитиокарбаминовых кислот диэтиламина, морфолина, пиперидина и пирролидина в водной среде без катализатора. Определено, что дитиокарбаматы 9,10-антрацендиона способны к образованию перхлоратных солей в условиях действия 70%-ой HClO₄. Установлено, что реакция дедиазонирования diaзониеских солей 9,10-антрацендиона с тритиокарбонатами приводит к образованию исключительно сульфидных производных 9,10-антрацендионов.

Предложено препаративный путь синтеза 9,10-диоксоантраценилгидразонов, содержащих в илиденовой части молекулы ацильные и/или этоксикарбонильные, карбо- и гетероциклические фрагменты, и показано их применение в получении пирразольных, тетразольных и амидоксимных производных.

На основе результатов компьютерного прогнозирования показаны направления экспериментальных исследований синтезированных соединений. Методами биологического скрининга *in vitro* выявлены соединения с высоким избирательным антибактериальным, противогрибковым, антиоксидантным, антитромбоцитарным и противоопухолевым действием.

Ключевые слова: diaзониеские соли амино-9,10-антрацендионов, дедиазонирование, 1,2,3-триазолы, пиридиноарилирование, дитиокарбаматы, гидразоны, пиразолы, тетразолы, компьютерное прогнозирование, биологическая активность