

НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ «ЛЬВІВСЬКА ПОЛІТЕХНІКА»

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

Лунін Володимир Вікторович

УДК 547.673.+ 547.791+ 547.496.2+547.556.93+547.821.2

**ДИСЕРТАЦІЯ**

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

02.00.03 – органічна хімія

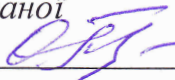
Подається на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,  
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

 Лунін В.В.

Науковий керівник: Новіков Володимир Павлович, д. х. н., проф.

Ідентичність всіх примірників  
дисертації засвідчую:

Вчений секретар спеціалізованої  
вченої ради Д 35.052.01  О.Г. Будішевська/



Львів-2017

## АНОТАЦІЯ

Лунін В.В. Синтез та властивості продуктів діазоніювання 1(2)-аміно-9,10-антрацендіонів. – 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, 2017.

Дисертаційна робота присвячена розробці ефективних шляхів синтезу нових екзофункціоналізованих похідних на основі діазонієвих солей аміно-9,10-антрацендіонів, вивчення їх хімічних властивостей та біологічної активності. З цією метою в роботі були поставлені такі 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-антрацендіону; розробити синтетичні підходи до одержання 9,10-діоксоантраценілгідразонів  $\alpha$ - та  $\beta$ -карбонільвмісних 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.

Здійснено екзофункціоналізацію антрацендіонового кільця нітрогеновмісними циклами – 1*H*-1,2,3-триазольним та піридиновим. Проведено реакцію 1,3-диполярного циклоприєднання легкодоступних 1(2)-азидо- та 1,4(1,5)-діазидо-9,10-антрацендіонів (1,3-диполів) з рядом моно- і дизаміщених ацетиленів (диполярофілів) у присутності купрум (I) йодиду та триетиламіну у хлороформі. Визначено, що продуктами купрум(I)-каталізованих реакцій [3+2]-циклоприєднання 1,4(1,5)-діазидо-9,10-антрацендіонів до фенілацетилену та метилового естеру ацетиленкарбонової кислоти є суміш біс- та монотриазольних похідних.

Вперше здійснено арилювання піридину гідросульфатами 9,10-діоксоантраценіл-1(2)-діазонію в умовах модифікованої реакції Гомберга-Бахмана-Хея, яке приводить до утворення суміші *орто*-, *мета*- та *пара*-ізомерів піридину. Визначено, що співвідношення ізомерів суттєво не змінюється при застосуванні низькотемпературного режиму (від -10 до +20 °С). Проведення реакції при 45-70 °С дозволило одержати суміш двох ізомерів піридину лише у випадку 1-піридинілантрацендіонів. Визначено, що застосування купрум-каталізу суттєво не впливає на хід даної реакції, що є свідченням її перебігу за вільнорадикальним механізмом. Методом препаративної хроматографії виділені домінатні продукти арилювання піридину, як у випадку 1-піридинілантрацен-9,10-діонів, так і 2-піридинілантрацен-9,10-діонів. На основі експериментальних та розрахункових даних встановлено, що мажорними продуктами є *орто*-ізомери -1-(піридин-2-іл)антрацен-9,10-діон та 2-(піридин-2-іл)антрацен-9,10-діон.

Запропоновано ефективний підхід до одержання моно- та бісдитіокарбаматів 9,10-антрацендіону в умовах дедіазоніювання діазонієвих солей 1(2)-аміно- та 1,5-діаміно-9,10-антрацендіонів у водному середовищі у некаталітичних умовах у присутності *in situ* утворених дитіокарбамінових кислот діетиламіну, морфоліну, піперидину та піролідину.

Досліджено особливості протонування дитіокарбаматних похідних 9,10-антрацендіону в умовах реакції кислотного-каталізованої циклодегідратації сумішшю  $\text{H}_2\text{SO}_4$ - $\text{AcOH}$  з подальшою обробкою 70%  $\text{HClO}_4$  та встановлено, що результатом реакції є утворення перхлоратних солей. Встановлено, що реакція дедіазоніювання діазонієвих солей 9,10-антрацендіонів з тритіокарбонатами меркаптоацетатної кислоти та 2-меркаптобензотіазолу приводить до утворення виключно сульфідних похідних 9,10-антрацендіону.

Визначено, що взаємодія 1-діазоній гідросульфату 9,10-антрацендіону з ацетоном, етилметилкетонем, ацетилацетоном, малоновим і ацетоацетатним естерами у співвідношенні 1 : 3 у водному середовищі при 0-5 °С у відсутності

основи (на відміну від класичних умов реакції Яппа-Клінгеманна) веде до утворення 9,10-діоксоантраценілгідразонів. Встановлено, що час реакції залежить від характеру карбонільного реагенту і у випадку менш слабких СН-кислот (ацетону, етилметилкетону) вона відбувається за 40-45 хв, а у випадку  $\beta$ -дикарбонільних сполук - за 10-15 хв. Встановлено, що утворення незаміщених у положенні 2 діоксоантраценілгідразонів, які містять в іліденовій частині молекули ацетильний або етоксильний фрагмент, супроводжується побічним продуктом елімінування, який був відділений від основного продукту хроматографічно на силікагелі.

Визначено, що 9,10-діоксоантраценілгідразони, для яких можлива геометрична ізомерія щодо зв'язку  $N=C$ , існують у вигляді одного геометричного ізомеру, що обумовлене присутністю внутрішньомолекулярного водневого зв'язку між NH-групою гідразонового фрагмента і акцептором протона в іліденовій частині молекули.

З метою модифікації 9,10-антрацендіонового кільця карбо- та гетероциклічними фрагментами були проведені реакції сполучення діазонієвих солей 1-аміно-9,10-антрацендіонів з циклічними  $\beta$ -дикарбонільними сполуками – 5,5-диметил-1,3-циклогександіоном, 2,4,6-піримідинтрионом та 2-тіоксо-піримідин-4,6-діоном, з одержанням відповідних гідразонів. Встановлено, що циклічний дикарбонільний фрагмент в одержаних гідразонах у розчині ДМСО- $d_6$  існують у кетонній формі.

Розроблені препаративно зручні варіанти синтезу раніше невідомих піразольних та тетразольних похідних взаємодією 9,10-діоксоантраценілгідразонів, які містять нітрільні, ацильні і етоксикарбонільні фрагменти, з гідразингідратом при кип'ятінні в діоксані або з азидом натрію при нагріванні в ДМФА.

Одержані амідоксимні похідні взаємодією 9,10-діоксоантраценілгідразонів малонодинітрилу, етилових естерів ціанацетатної та ацетацетаної кислот, ацетилацетону з гідроксиламіном при кип'ятінні в діоксані. Встановлено,



що реакція діоксоантраценілгідразону ацетилацетону із гідроксиламіном в цих умовах проходить з елімінуванням ацетильного фрагменту.

Проведене *in silico* прогнозування спектру фармакологічної активності за допомогою веб-ресурсів *PASS Online*, *Antiviral Compound Prediction (AVCpred)*, *Cell Line Cytotoxicity Predictor (CLC-Pred)* для функціоналізованих похідних 9,10-антрацендіону – 1,2,3-триазолів, дитіокарбаматів та гідразонів показало пріоритетні напрямки експериментальних досліджень цього ряду сполук, в першу чергу на протипухлинну та антивірусну активності.

Молекулярним докінгом виявлено 9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл-піролідин-1-карбодитіоат з високим ступенем афінитету до сімейства рецепторних тирозинкіназ тромбоцитарного фактору росту PDGF, що може свідчити про ймовірний механізм реалізації протипухлинної дії.

Експериментальними дослідженнями *in vitro* серед ряду одержаних похідних 9,10-антрацендіону визначені сполуки з антибактеріальною, протигрибковою, антиоксидантною, антитромбоцитарною, протеїн-тирозинкіназною та протипухлинною активністю. Встановлено деякі закономірності між будовою та дією досліджених похідних 9,10-антрацендіону.

Визначено перспективну сполуку-лідер - 9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл піролідин-1-карбодитіоат, яка одночасно проявляє протипухлинну дію стосовно лінії клітин раку молочної залози MCF7, антибактеріальну дію стосовно штамів *E. coli*, *S. aureus*, *M. luteum*, протигрибкову дію по відношенню до *C. tenuis*, *A. niger* та антиоксидантною активністю на рівні відомого антиоксиданта Тролокса. Встановлено, що даний дитіокарбамат відноситься до помірнотоксичних сполук з  $LD_{50} > 1000$  мг/кг.

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».

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

#### СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ:

1. Synthesis and investigation of antioxidant activity of the dithiocarbamates derivatives of 9,10-anthracenedione / V. Zvarych, M. Stasevych, **V. Lunin** [et al.] // Monatshefte fuer Chemie. 2016. Vol. 147, № 12. P. 2093-2101.

2. Синтез диетилдитіокарбаматов 9,10-антрацендіона / В.И. Зварич, М.В. Стасевич, **В.В. Лунин** [и др.] // Журнал общей химии. 2016. Т. 86. Вып. 12. С. 2067-2069.

3. The new 1,2,3-triazolylantracene-9,10-diones: synthesis and computer bioactivity screening / M. Stasevych, V. Zvarych, **V. Lunin** [et al.] // Chemistry and Chemical Technology. 2017. Vol. 11, № 1. P.1-9.

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** [et al.] // Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. 2017. Vol. 8, № 1. P.1626-1632.

5. Удобный метод синтеза 1-гидразинилантрацен-9,10-дионов / М.В. Стасевич, В.И. Зварич, **В.В. Лунин** [и др.] // Журнал органической химии. 2017. Т. 53, Вып. 3. С. 457-458.

6. Computer-aided prediction and cytotoxicity evaluation of some dithiocarbamates of 9,10-anthracenedione as new anticancer agents / M. Stasevych, V. Zvarych, **V. Lunin** [et al.] // SAR & QSAR in Environmental Research. 2017. Vol. 28, №5. P. 355–366.

7. Синтетичний потенціал та біологічна дія 1(2)-аміно-9,10-антрацендіонів і їх функціональних похідних / М. В. Стасевич, В. І. Зварич, **В. В. Лунін** [та ін.] // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. 2017. Т. 15, Вип. 2 (58). С. 3-26.

8. Синтез пиразольных и тетразольных производных 9,10-антрахинонилгидразонов / М. В. Стасевич, В. И. Зварич, **В. В. Лунин** [и др.] // Химия гетероциклических соединений. 2017. Т.53, № 8. С. 927–929.

9. Синтез піроліл- та триазолілпохідних 9,10-антрахінонів / **Лунін В. В.**, Зварич В. І., Стасевич М. В. [та ін.] // VI Українська конференція «Домбровські хімічні читання-2015» : тези доповідей (м. Чернівці, 22-25 вересня, 2015). Чернівці, 2015. С. С-26.

10. 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 (м. Львів, 16–21 травня 2016). Львів, 2016. С. 164.

11. New triazolylantracene-9,10-diones / M. Stasevych, V. Zvarych, **V. Lunin** [et al.] // Balticum Organicum Syntheticum : abstracts (Riga (Latvia), 3-6 July 2016). Riga, 2016. P. 114.

12. S-(9,10-антрацен-1(2)-іл)дитіокарбамати : синтез та антиоксидантна активність / В. І. Зварич, М. В. Стасевич, **В. В. Лунін** [та ін.] // XXVI Українська конференція з органічної хімії; матеріали доповідей (м. Полтава, 19-23 вересня 2016). Полтава, 2016. С.280.

13. New dithiocarbamates of 9,10-anthracenedione and their antioxydant activity / V. Zvarych, M. Stasevych, **V. Lunin** [et al.] // 5<sup>th</sup> International Conference of Young Scientists – Chemistry Today (ICYS-2016) : proceedings (Tbilisi (Georgia), 18-21 September 2016). Tbilisi, 2016. P.70-73.

14. Synthesis and some transformation of 9,10-anthracenedione hydrazones / **V. Lunin**, M. Stasevych, V. Zvarych [et al.] // International Conference «Chemistry and

Chemical Technology 2017» : proceedings (Kaunas (Lithuania), 28<sup>th</sup> April 2017). Kaunas, 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 [et al.] // IX International Conference in Chemistry «Kyiv-Toulouse» (ICKT-9) : materials of reports and performances (Kyiv (Ukraine), 4-9 June 2017). Kyiv, 2017. P.155.

16. «Green» synthesis and antimicrobial activity of S-dithiocarbamates and hydrazones of 9,10-anthracenedione / **V. Lunin**, M. Stasevych, V. Zvarych [et al.] // International Scientific Conference «Chemical Technology and Engineering» : abstracts (Lviv (Ukraine), 26-30 June 2017), Lviv, 2017. P.273-274.

17. Азольні похідні на основі карбофункціонозаміщених 1-гідразиніл-9,10-антрацендіонів / **В. В. Луїн**, М. В. Стасевич, В. І. Зварич [та ін.] // VII Українська конференція «Домбровські хімічні читання-2017» : матеріали доповідей (м. Івано-Франківськ, 12-16 вересня 2017). Івано-Франківськ, 2017. С. С-78.

## SUMMARY

*Lunin V.V.* Synthesis and properties of diazotation products of 1(2)-amino-9,10-anthracenediones. - The qualifying scientific work on the 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 exofunctionalized derivatives of diazonium salts of 1(2)-amino-9,10-anthracenediones, study of their chemical properties and biological activity.

Therefore, the tasks of the work are: investigation of the reaction of [3+2]-cycloaddition of 1(2)-azido- and 1,4(1,5)-diazido-9,10-anthracenediones with alkynyl compounds; evaluation of an influence of the reaction conditions on the

formation of the products of arylation of pyridine with diazonium salt of 1(2)-amino-9,10-anthracenedione; carrying out of S-arylation of dithiocarbamates and dithiocarbonates with diazonium salt of 1(2)-amino-9,10-anthracenedion; development of synthetic approaches to the preparation of 9,10-dioxoanthracenyhydrazones of  $\alpha$ - and  $\beta$ -carbonylcontaining compounds and using them as convenient reagents in addition and cyclization reactions; *in silico* prediction of the biological activity of the obtained compounds and its experimental *in vitro* verification has been conducted.

Exofunctionalization of the anthracenedione ring with nitrogencontaining rings – 1*H*-1,2,3-triazole and pyridine, have been carried out. The reaction of 1,3-dipolar cycloaddition of easily accessible 1(2)-azido- and 1,4(1,5)-diazido-9,10-anthracenediones (1,3-dipoles) with a number of mono- and disubstituted acetylenes (dipolarophiles) have been conducted in the presence of copper (I) iodide and triethylamine in chloroform. The mixture of bis- and mono-triazole derivatives have been determined as products in copper (I)-catalyzed reaction of [3+2]-cycloaddition of 1,4(1,5)-diazido-9,10-anthracenediones with phenylacetylene and methyl ester of acetylenecarboxylic acid.

For the first time the arylation of pyridine by hydrogen sulfates of 9,10-dioxoanthracenyl-1(2)-diazonium 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-anthracenedione in the presence of *in situ* formed dithiocarbamic acids of diethylamine, morpholine, piperidine and pyrrolidine in an aqueous medium without catalyst has been proposed.

The feature of the protonation of dithiocarbamate derivatives of 9,10-anthracenediones under the conditions of the acid-catalyzed cyclodehydration reaction with H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-AcOH followed by treatment with 70% HClO<sub>4</sub> have been studied. It was found that the formation of perchlorate salts is the result of reaction. The reaction of the dediazonation of the diazonium salts of 9,10-anthracenediones with trithiocarbonate leads the formation of only sulfide derivatives of 9,10-anthracenedione.

The interaction of the diazonium salt of 1-amino-9,10-anthracenedione with acetone, ethyl methyl ketone, acetylacetone, malonic and acetoacetate esters in a ratio of 1:3 in an aqueous medium at 0-5 °C in the absence of a base (in contrast to the classical conditions of Japp-Klingemann reaction) leded the formation of dioxoanthracenyhydrazones. It has been found that the reaction time depends on the character of the carbonyl reagent. The reaction of less weak CH acids (acetone, ethyl methyl ketone) passes during 40-45 min and in the case of β-dicarbonyl compounds – 10-15 min. It has been established that the obtaining of unsubstituted in position 2 dioxoanthracenyhydrazones, which containing an acetyl or ethoxy fragment in the ylidene moiety gave a by-product of elimination, separated using chromatography on silica gel.

It has been determined that dioxoanthracenyhydrazones with possible geometric isomerism on the N=C bond exist as a single geometric isomer. The presence of an intramolecular hydrogen bond between the NH-group in the hydrazone fragment and

the acceptor of proton in the ylidene part of the molecule causes only one geometric isomer.

The reaction of diazonium salts of amino-9,10-anthracenediones with cyclic  $\beta$ -dicarbonyl compounds – 5,5-dimethyl-1,3-cyclohexanedione, 2,4,6-pyrimidinetrione and 2-thioxopyrimidine-4,6-dione has been carried out for the purpose to modify the 9,10-anthracenedione ring with carbo- and heterocyclic fragments. It was determined that the cyclic dicarbonyl fragment in obtained dioxoanthracenylhydrazones in the DMSO- $d_6$  solution exists only in the ketone form.

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 amidoxime derivatives have been obtained by the interaction of dioxoanthracenylhydrazones of malonodinitrile, ethyl cyanoacetate and ethyl ester of acetate acid, acetylacetone with hydroxylamine by heating in DMF. It was established that the reaction of dioxoanthracenylhydrazone of acetylacetone with hydroxylamine by refluxing in dioxane passes with the elimination of the acetyl fragment.

The *in silico* prediction of the spectrum of pharmacological activity of functionalized derivatives of 9,10-anthracendione – 1,2,3-triazoles, dithiocarbamates and hydrazones using *PASS Online*, *Antiviral Compound Prediction (AVCPred)*, *Cell Line Cytotoxicity Predictor (CLC-Pred)* has been carried out and the priority directions of experimental studies of synthesized compounds, primarily antitumor and antiviral activities, were identified.

The 9,10-dioxo-9,10-dihydroanthracen-1-yl-pyrrolidine-1-carbodithioate has been revealed with a high affinity to the family of tyrosine kinase receptor family of the platelet-derived growth factor (PDGF) among the new investigated compounds using

the molecular docking method. It may indicate a possible mechanism for the implementation of antitumor activity.

Compounds with antibacterial, antifungal, antioxidant, antiplatelet, tyrosine protein kinase, and antitumor activity have been identified using *in vitro* studies among the new investigated 9,10-anthracenone derivatives. Some correlations between the structure of exofunctionalized compounds of 9,10-anthracendione and activity have been established.

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  $LD_{50} > 1000$  mg/kg.

Fragments of the work have been implemented in the educational and scientific processes of the Lviv Polytechnic National University, Danylo Galytsky Lviv National Medical University, Zaporizhye State Medical University, Institute of Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Ukraine and State Higher Educational Institution "Ukrainian State University of Chemical Technology".

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



**LIST OF PUBLICATIONS:**

1. Synthesis and investigation of antioxidant activity of the dithiocarbamates derivatives of 9,10-anthracenedione / V. Zvarych, M. Stasevych, **V. Lunin** [et al.] // Monatshefte fuer Chemie. 2016. Vol. 147, № 12. P. 2093-2101.
2. Synthesis of 9,10-anthracenedione diethyldithiocarbamates / V. I. Zvarych, M. V. Stasevych, **V. V. Lunin** [et al.] // Russian Journal of General Chemistry. 2016. Vol. 86, No. 12. P. 2699–2701.
3. The new 1,2,3-triazolylantracene-9,10-diones: synthesis and computer bioactivity screening / M. Stasevych, V. Zvarych, **V. Lunin** [et al.] // Chemistry and Chemical Technology. 2017. Vol. 11, № 1. P. 1-9.
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** [et al.] // Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. 2017. Vol. 8, № 1. P. 1626-1632.
5. Convenient synthesis of 1-hydrazinylantracene-9,10-diones / M. V. Stasevych, V. I. Zvarych, **V. V. Lunin** [et al.] // Russian Journal of Organic Chemistry. 2017. Vol. 53, № 3. P. 468–469.
6. Computer-aided prediction and cytotoxicity evaluation of some dithiocarbamates of 9,10-anthracenedione as new anticancer agents / M. Stasevych, V. Zvarych, **V. Lunin** [et al.] // SAR and QSAR in Environmental Research. 2017. Vol. 28, № 5. P. 355–366.
7. Synthetic potential and biological action of 1(2)-amino-9,10-anthracenediones and their functional derivatives / M. V. Stasevich, V. I. Zvarych, V. V. Lunin [et al.] // Zurnal organichnoi ta farmatsevtichnoi himii. 2017. Vol. 15, no. 2 (58). P. 3-26.
8. Synthesis of pyrazole and tetrazole derivatives of 9,10-anthraquinonylhydrazones / M. V. Stasevych, V. I. Zvarych, **V. V. Lunin**, [et al.] // Chemistry of Heterocyclic Compounds. 2017. Vol. 53, № 8. P. 942–944.

9. Synthesis of pyrrolyl and triazolyl derivatives of 9,10-anthraquinones / **V. V. Lunin**, V. I. Zvarych, Stasevych M. V. VI Ukrainska konferentsiia “Dombrovski Khimichni Chytannia-2015” : report materials (m. Chernivtsi, 22-25 September, 2015). Chernivtsi, 2015. S. 26.

10. New dithiocarbamates of 9,10-anthracenedione / V. Zvarych, **V. Lunin**, M. Stasevych // VIII Mizhnarodna naukovo-tekhnichna konferentsiia “Postup v nafto-hazopererobnii ta naftokimichnii promyslovosti : zb. tez dopovidei (m. Lviv, 16-21 travnya, 2016). Lviv, 2016. S. 164.

11. New triazolylantracene-9,10-diones / M. Stasevych, V. Zvarych, **V. Lunin** [et al.] // Balticum Organicum Syntheticum,: abstracts (Riga (Latvia), 3-6 July 2016). Riga, 2016. P. 114.

12. S-(9,10-anthracene-1(2)-yl)dithiocarbamates: synthesis and antioxidant activity / V. I. Zvarych, M. V. Stasevych, **V. V. Lunin** [et al.] // XXVI Ukrainska konferentsiia z orhanichnoi khimii, september : report materials (m. Poltava, 19-23, 2016). Poltava, 2016. S. 280.

13. New dithiocarbamates of 9,10-anthracenedione and their antioxydant activity / V. Zvarych, M. Stasevych, **V. Lunin** [et al.] // 5<sup>th</sup> International Conference of Young Scientists – Chemistry Today (ICYS-2016) : proceedings (Tbilisi (Georgia), 18-21 September 2016). Tbilisi, 2016. P.70-73.

14. Synthesis and some transformation of 9,10-anthracenedione hydrazones / **V. Lunin**, M. Stasevych [et al.] // International Conference «Chemistry and Chemical Technology 2017» : proceedings (Kaunas (Lithuania), 28<sup>th</sup> April 2017). Kaunas, 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 [et al.] // IX International Conference in Chemistry «Kyiv-Toulouse» (ICKT-9) : materials of reports and performances (Kyiv (Ukraine), 4-9 June 2017). Kyiv, 2017. P.155.

16. «Green» synthesis and antimicrobial activity of S-dithiocarbamates and hydrazones of 9,10-anthracenedione / **V. Lunin**, M. Stasevych, V. Zvarych [et al.] // International Scientific Conference «Chemical Technology and Engineering» : abstracts ( Lviv (Ukraine), 26-30 June 2017), Lviv, 2017. P.273-274.

17. Azole derivatives on the basis of carbofunctionally substituted 1-hydrazinyl-9,10-anthracenidones / **V. V. Lunin**, M. V. Stasevych, V. I. Zvarych [et al.] // VII Ukrainska konferentsiia “Dombrovski Khimichni Chytannia-2017” : report materials (m. Ivano-Frankivsk, 12-16 September 2017). Ivano-Frankivsk, 2017. S. 78.

## ЗМІСТ

<b>ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ</b>	18
<b>ВСТУП</b>	20
<b>РОЗДІЛ 1. ПЕРЕТВОРЕННЯ ДІАЗОНІЄВИХ СОЛЕЙ 9,10-АНТРАЦЕНДІОНУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)</b>	26
1.1. Реакції дедіазоніювання діазонієвих солей 9,10-антрацендіону	28
1.2. Реакції азосполучення та внутрішньомолекулярних циклізацій діазонієвих солей 9,10-антрацендіону	43
<b>РОЗДІЛ 2. 1(2)-ЕКЗОФУНКЦІОНАЛІЗАЦІЯ 9,10-АНТРАЦЕНДІОНУ НІТРОГЕНОВМІСНИМИ ЦИКЛАМИ</b>	52
2.1. Синтез 1,2,3-триазолілантрацен-9,10-діонів	52
2.2. Арилювання піридину гідросульфатами 9,10-діоксоантраценіл-1(2)-діазонію	59
2.3. Експериментальна частина	72
<b>РОЗДІЛ 3. ДЕДІАЗОНІЮВАННЯ ДІАЗОНІЄВИХ СОЛЕЙ 9,10-АНТРАЦЕНДІОНУ У ПРИСУТНОСТІ S-НУКЛЕОФІЛІВ</b>	81
3.1. Синтез дитіокарбаматних похідних 9,10-антрацендіону	81
3.2. Дедіазоніювання діазонієвих солей 9,10-антрацендіону у присутності тритіокарбонатів	94
3.3. Експериментальна частина	98
<b>РОЗДІЛ 4. СИНТЕЗ 9,10-ДІОКСОАНТРАЦЕНІЛГІДРАЗОНІВ ТА ЇХ ПЕРЕТВОРЕННЯ</b>	109
4.1. Синтез діоксоантраценілгідрозонів арилюванням $\alpha$ - та $\beta$ -карбоніл-вмісних сполук діазонієвими солями 9,10-антрацендіону	110
4.2. Синтез похідних діоксоантраценілгідрозонів	117
4.2.1. Синтез піразольних та тетразольних похідних	117
4.2.2. Діоксоантраценілгідрозони з амідоксимними фрагментами	120
4.3. Експериментальна частина	125

<b>РОЗДІЛ 5. БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ ПРОДУКТІВ ДІАЗОНІЮВАННЯ</b>	137
<b>1(2)-АМІНО-9,10-АНТРАЦЕНДІОНІВ</b>	
5.1. Прогнозування <i>in silico</i> біологічної активності продуктів діазоніювання 1(2)-аміно-9,10-антрацендіонів	137
5.1.1. Комп'ютерний прогноз біологічної активності з використанням веб-ресурсів	137
5.1.2. Молекулярний докінг нових екзофункціоналізованих похідних 9,10-антрацендіонів	147
5.2. Експериментальна біологічна активність синтезованих сполук	151
5.2.1. Антимікробна активність	151
5.2.2. Антиоксидантна активність	154
5.2.3. Антитромбоцитна активність	158
5.2.4. Тирозинпротеїнкіназна активність	163
5.2.5. Протипухлинна активність	165
5.2.6. Гостра токсичність	168
<b>ВИСНОВКИ</b>	172
<b>СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ</b>	174
<b>ДОДАТКИ</b>	187

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

Ac	- ацетил
AD	- 9,10-антрацендіон
<i>A. niger</i>	- <i>Aspergillus niger</i>
Boc	- <i>tert</i> -бутилоксикарбоніл
Bu	- бутил
<i>C. tenuis</i>	- <i>Candida tenuis</i>
COX	- циклооксигеназа
Et	- етил
<i>E. coli</i>	- <i>Escherichia coli</i>
Me	- метил
<i>M. luteum</i>	- <i>Mycobacterium luteum</i>
<i>S. aureus</i>	- <i>Staphylococcus aureus</i>
TEAC	- trolox equivalent antioxidant capacity (тролокс еквівалентна антиоксидантна здатність)
Ph	- феніл
Pu	- піридин
АДФ	- аденозиндифосфат
АФК	- активні форми кисню
ВМВЗ	- внутрішньомолекулярний водневий зв'язок
г	- грам
год	- година
д	- дублет
дд	- дублет дублетів
ДМСО	- диметилсульфоксид
ДМФА	- диметилформамід
ДНК	- дезоксирибонуклеїнова кислота

кв	- кuartет
LD <sub>50</sub>	- летальна доза, яка викликає загибель 50% піддослідних тварин
м	- мультиплет
МК	- мінімальна інгібуюча концентрація
МПА	- м'ясо-пептонний агар
МПБ	- м'ясо-пептонний бульйон
мл	- мілілітр
м.ч.	- мільйонні частки
ПЗТ	- плазма, збагачена тромбоцитами
рис.	- рисунок
с	- синглет
т	- триплет
табл.	- таблиця
ТПК	- тирозинпротеїнкіназа
T <sub>пл.</sub>	- температура плавлення
ТШХ	- тонко-шарова хроматографія
ш.с	- широкий синглет
УФ	- ультра-фіолетовий
ЯМР	- ядерний магнітний резонанс
ІЧ	- інфра-червоний

## ВСТУП

Різноманітність стратегій та методів сучасного органічного синтезу з успіхом дозволяє вирішувати різноманітні практичні задачі, в тому числі і одержання нових біологічно активних сполук з комплексом практично цінних властивостей з метою застосування їх у фармації, медицині, ветеринарії, народному господарстві, тощо. Значним синтетичним, фармакологічним та практичним потенціалом відзначаються похідні 9,10-антрацендіону. Вони відомі ще з кінця XIX ст., передусім як барвники, що стало поштовхом для розвитку хімії 9,10-антрацендіону. Поступово похідні 9,10-антрацендіону збагатили арсенал біологічно активних речовин. Серед них відомі сполуки з протипухлинною, антиоксидантною, противірусною, антипротозойною дією, а також лікарські препарати (мітоксантрон, аметантрон), які широко використовуються у хіміотерапевтичній практиці.

**Актуальність теми.** 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  $\alpha$ - та  $\beta$ -карбонільвмісних 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-,  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  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 диполярного приєднання по одній азидогрупі.

Вперше проведено арилування 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  $\text{H}_2\text{SO}_4$ - $\text{AcOH}$  та наступній

обробці 70%-ою  $\text{HClO}_4$  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  $\beta$ -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  $\beta$ -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.

**Практичне 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 проведений 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, 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 тирозинпротеїнкіназної 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), 5<sup>th</sup> 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.

## РОЗДІЛ 1

### ПЕРЕТВОРЕННЯ ДІАЗОНІЄВИХ СОЛЕЙ 9,10-АНТРАЦЕНДІОНУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

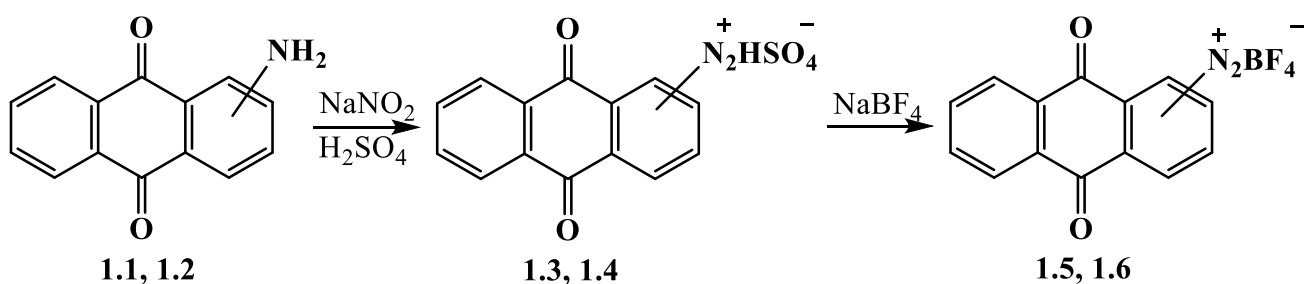
Похідні 9,10-антрацендіону відомі своїм широким використанням для отримання барвників, люмінофорів, аналітичних реагентів, каталізаторів, біологічно активних речовин тощо [1-3]. На даний час нагромаджено багато експериментального матеріалу стосовно методів синтезу і вивчення реакційної здатності цих похідних [1, 3]. Однак, багато типів похідних 9,10-антрацендіону залишаються недостатньо вивченими. Дослідження протягом останніх 5 років на кафедрі технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка» зробили вагомий внесок в арсенал 9,10-антрацендіону синтезом нових *N*-бензоїл-*N'*-тіосечовинних, гуанідинових, тiazольних, триазольних, тетразольних, пірольних та амінокислотних похідних [4], серед яких були виявлені сполуки з антибактеріальною, протигрибковою, тирозинкіназною та антиоксидантною активністю [6-7].

У теоретичному аспекті хімія 9,10-антрацендіону важлива для вивчення закономірностей органічних реакцій, взаємозв'язку між будовою і властивостями органічних сполук. Особливо цінним для формування уявлень про взаємозв'язок між будовою і властивостями є той факт, що багато реакцій в ряду 9,10-антрацендіону перебігають своєрідно та не мають аналогій серед інших органічних сполук.

Одним з маловивчених класів похідних 9,10-антрацендіону залишаються діазонієві солі, які мають великий синтетичний потенціал для одержання різноманітних похідних з метою пошуку нових сполук з практично корисними властивостями.

В даному огляді представлені узагальнені результати щодо відомих перетворень діазонієвих солей 9,10-антрацендіону та подальшого використання продуктів діазоніювання.

Відомо, що аміноантрацендіони не діазотуються нітритом натрію у водних розчинах кислот внаслідок низької основності аміногрупи. Тому, гідросульфатна і тетрафлуороборатна солі можуть бути отримані діазотуванням 1- **1.1** або 2-аміноантрацендіону **1.2** сухим нітритом натрію або нітрозилсульфатною кислотою у концентрованій сульфатній кислоті [8].

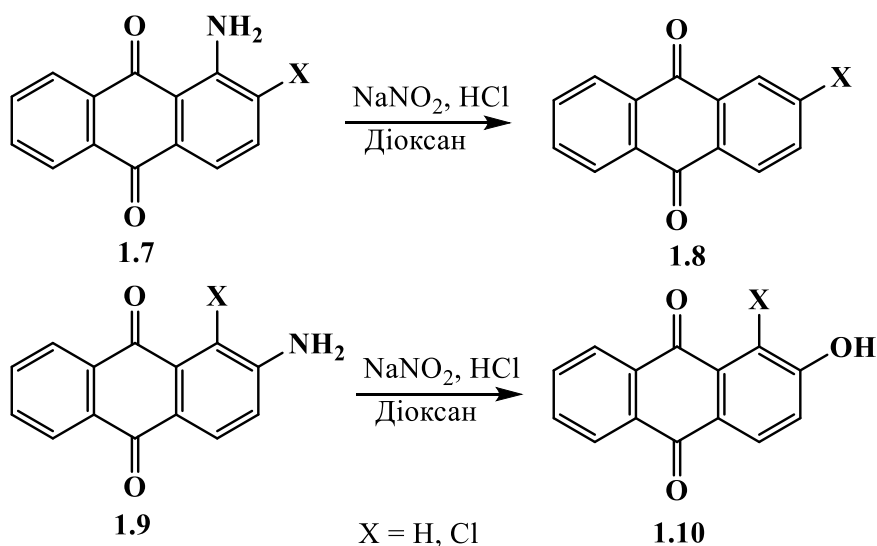


Діазонійхлорид 9,10-антрацендіону можна отримати при проведенні діазотування в органічному розчиннику в присутності хлоридної кислоти [3]. Також в літературі відоме діазотування 1(2)-аміноантрацендіону в хлоридній та ацетатній кислотах [9]. Солі **1.3–1.6** є достатньо стійкими на відміну від діазоній хлоридів, особливо у положенні 1, що дозволяє зберігати їх деякий час. Вони проявляють високу реакційну здатність при нагріванні, вступаючи в реакції нуклеофільного заміщення, обмінюючи діазонієву групу на галоген, водень, гідроксильну, азидну, тіоціанатну, нітрильну та алкільну групи (див. нижче). В останні роки, у світлі сучасних тенденцій хімії арилдіазонієвих солей були одержані дізонієві солі 9,10-антрацендіону при дії такого діазотуючого реагенту як *трет*-бутилнітрит  $t\text{-BuONO}$ , який дозволяє легко отримувати діазонієву сіль без використання діазотуючої системи натрій нітрит – мінеральна кислота (див. нижче).

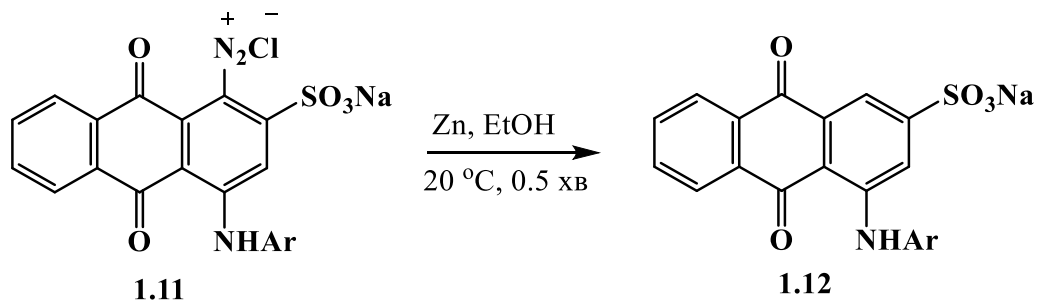
Реакції діазонієвих солей 9,10-антрацендіону відбуваються з виділенням або без виділення азоту подібно до реакцій діазонієвих солей бензенового ряду, але присутність хіноїдного ядра надає цим реакціям певних особливостей.

### 1.1. Реакції дедіазоніювання діазонієвих солей 9,10-антрацендіону

При діазотуванні похідних 1(2)-аміно-9,10-антрацендіону натрію нітритом у діоксані у присутності хлоридної кислоти встановлено, що у випадку 1-амінопохідних антрацендіону **1.7** відбувається заміщення діазогрупи на водень, а у випадку 2-амінопохідних **1.9** – на гідроксигрупу, що пов'язано із взаємодією діазогрупи в положенні 1 з гідроксильною (*peri*-ефект), завдяки чому відбувається відновлення [8]

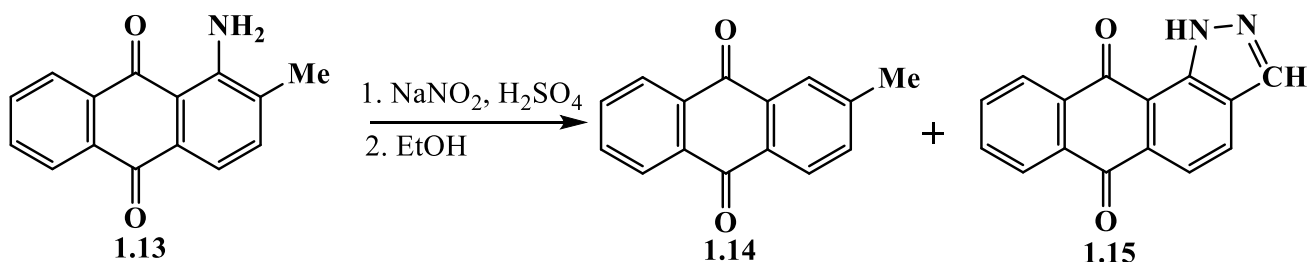


Автори роботи [10] запропонували ефективний спосіб дезамінування 1-аміноантрацендіонів шляхом діазотування останніх і обробкою утворених солей **1.11** цинком в середовищі етанолу.

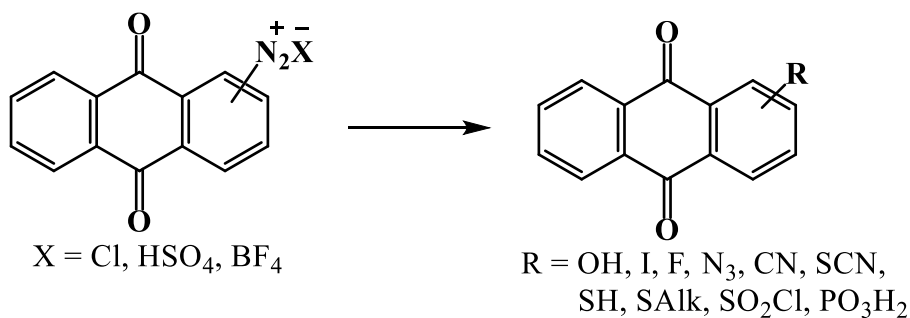




Властивість діазонієвої групи в положенні 1 9,10-антрацендіону заміщуватися на водень шляхом відновлювального розкладу солі діазонію була використана для отримання 2-алкілпохідних 9,10-антрацендіону [8]. Розклад сполуки **1.13** приводив до утворення суміші 2-метилантрацендіону **1.14** і 6,11-дигідроантра[2,1-*d*]піразол-6,11-діону **1.15**, які були виділені з виходами 38% і 56% відповідно. Аналогічно протікає така реакція у метанолі, діоксані та інших органічних розчинниках [10].



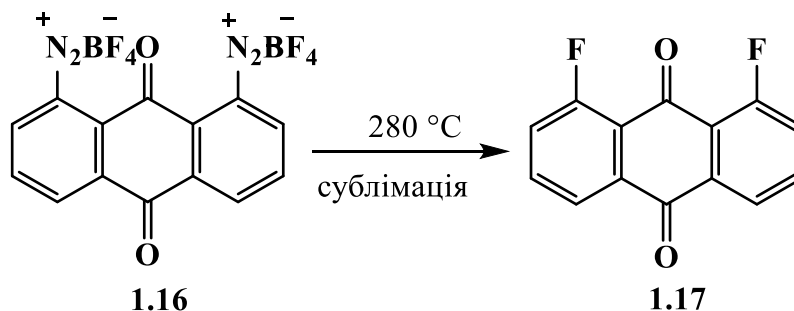
Заміна діазонієвої групи на атом галогену, гідроксильну, нітрильну, азидну, тіоціанатну, тіоалкільну, тіоарильну групи відомі з початку ХХ століття [3].



Гідроліз діазонієвих солей 9,10-антрацендіону при нагріванні у водному середовищі приводить до утворення гідроксипохідних [8, 11, 12].

Для отримання 1(2)-йодоантрацендіону діазотований 1(2)-аміно-9,10-антрацендіон зазвичай обробляють калій йодидом, але у роботі [13] авторами був запропонований метод його одержання одностадійною реакцією аміноантрацендіону з HI та NaNO<sub>2</sub> в ДМСО. Крім того, 2-йодо-9,10-антрацендіон отримували взаємодією діазоній гідросульфату з KI при кімнатній температурі [14]. Арабські вчені [15] запропонували альтернативний і покращений спосіб

синтезу 1,8-дифлуоро-9,10-антрацендіону **1.17** за допомогою реакції Бальца-Шимана з біс-тетрафлуороборату діазонію **1.16**.



Перші нітрильні похідні 9,10-антрацендіону були одержані ще у 1911 році [16]. Ціаногрупа вводилась в 9,10-антрацендіонове кільце реакцією Зандмеєра обробкою діазоній гідросульфату водним розчином, який містив комплексну сіль купруму (I) ціаніду та калію (натрію) ціаніду, проте цей метод широко не використовується [3].

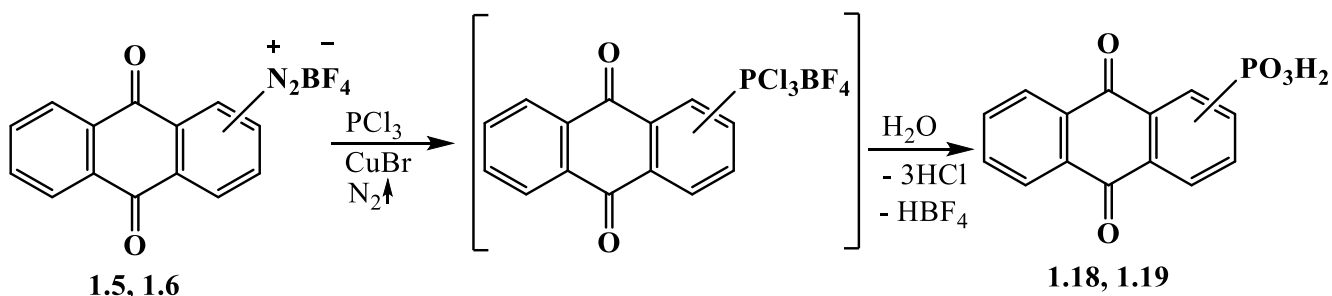
Азидогрупа легко вводиться в 9,10-антрацендіон при нуклеофільному заміщенні діазонієвої групи азид-аніоном [17-19]. Для 1-азидо-9,10-антрацендіонів характерною є їх циклізація в ізоксазоли (див. нижче) при нагріванні вище  $110^\circ\text{C}$ , в той час як 2-похідні стійкі в цих умовах.

Похідні 9,10-антрацендіону з двовалентним атомом Сульфуру – тіоли та сульфіди – одержували при дії нуклеофілів, які містять реакційний центр на атомі Сульфуру тієї ж валентності [3]. Для перетворення аміногрупи в меркаптогрупу діазотований 1-аміно-9,10-антрацендіон обробляли калію тіоціанатом, прогрівали для виділення азоту, після чого проводили лужний гідроліз у водному етанолі з утворенням калієвої солі меркаптану 9,10-антрацендіону з виходом 70-80%, яка потім легко перетворювалась підкисленням у відповідний тіол [3]. Також тіольна похідна була одержана при взаємодії діазоній гідросульфату і ксантогенату калію з подальшим лужним гідролізом і підкисленням реакційної суміші [20]. Введення тіоціанатної групи в положення 1 9,10-антрацендіонового циклу розглянуто у роботах [21, 22].

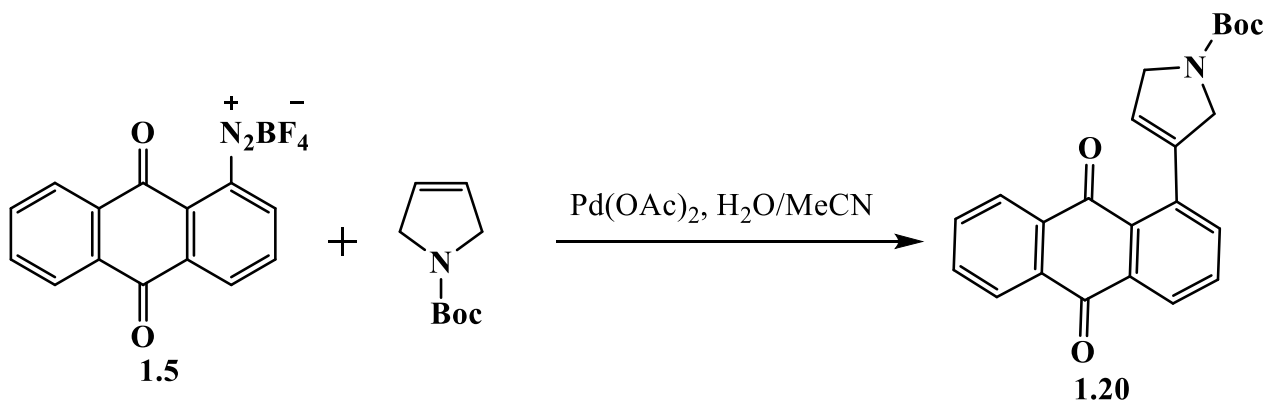
Введення сульфідного фрагмента у положення 1 та 2 9,10-антрацендіонового кільця представлено обмеженим числом публікацій, серед яких описана реакція арилювання тіогліколевої кислоти діазонієвою сіллю [21, 23].

Обробкою діазоній хлориду 2-аміноантрацендіону  $\text{SO}_2$  у присутності  $\text{CuCl}_2$  був одержаний сульфохлорид 9,10-антрацендіону [24].

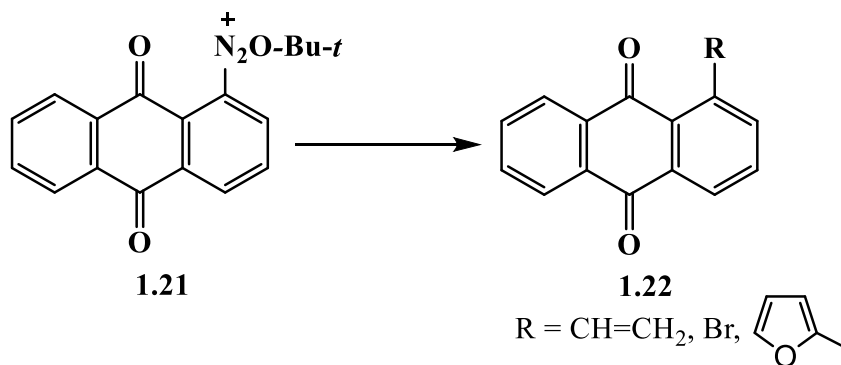
У роботах [25, 26] наведено приклади одержання фосфонової кислоти **1.18-1.19** та її амонійних солей взаємодією 1- та 2-тетрафторборату **1.5, 1.6** із  $\text{PCl}_3$  у присутності купрум (I) броміду.



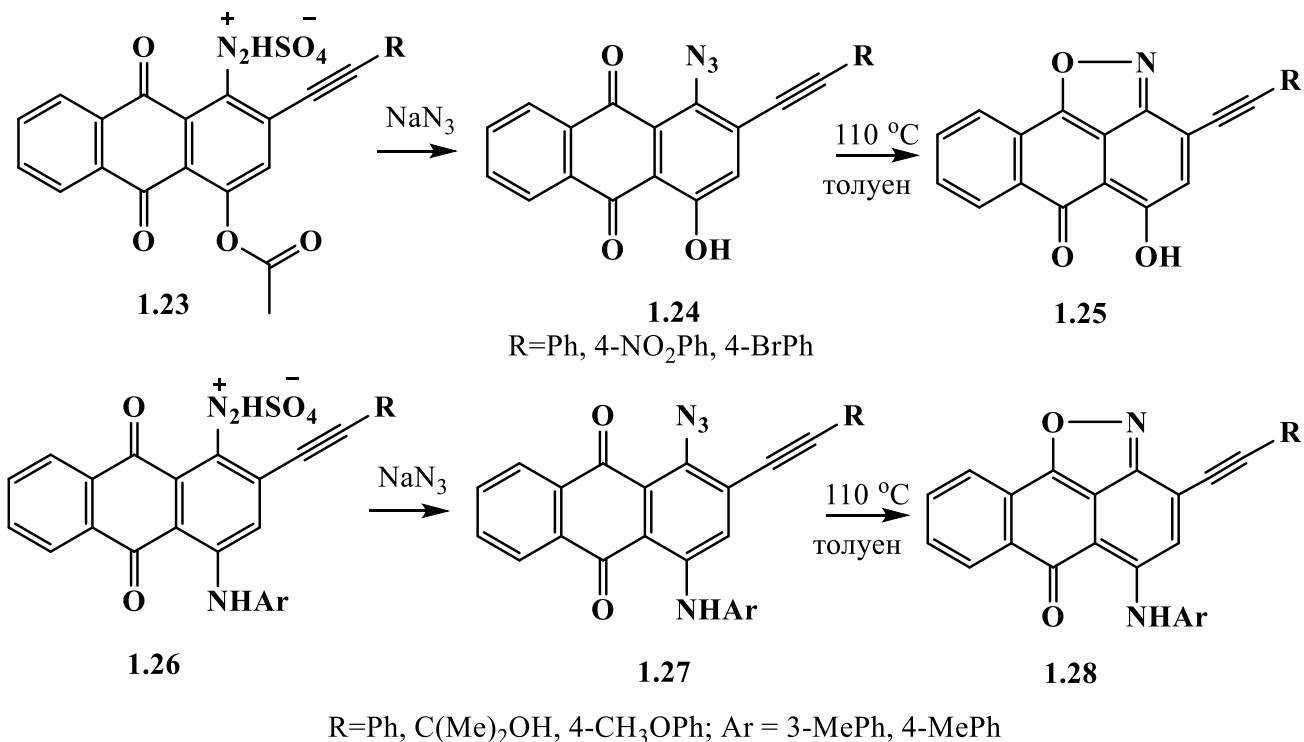
Бразильські дослідники провели арилювання *N*-Вос-3-піроліну діазоній тетрафлуороборатом 9,10-антрацендіону **1.5** у водно-ацетонітрильному середовищі в присутності паладій ацетату, що дало змогу отримати пірольну похідну **1.20** [27].



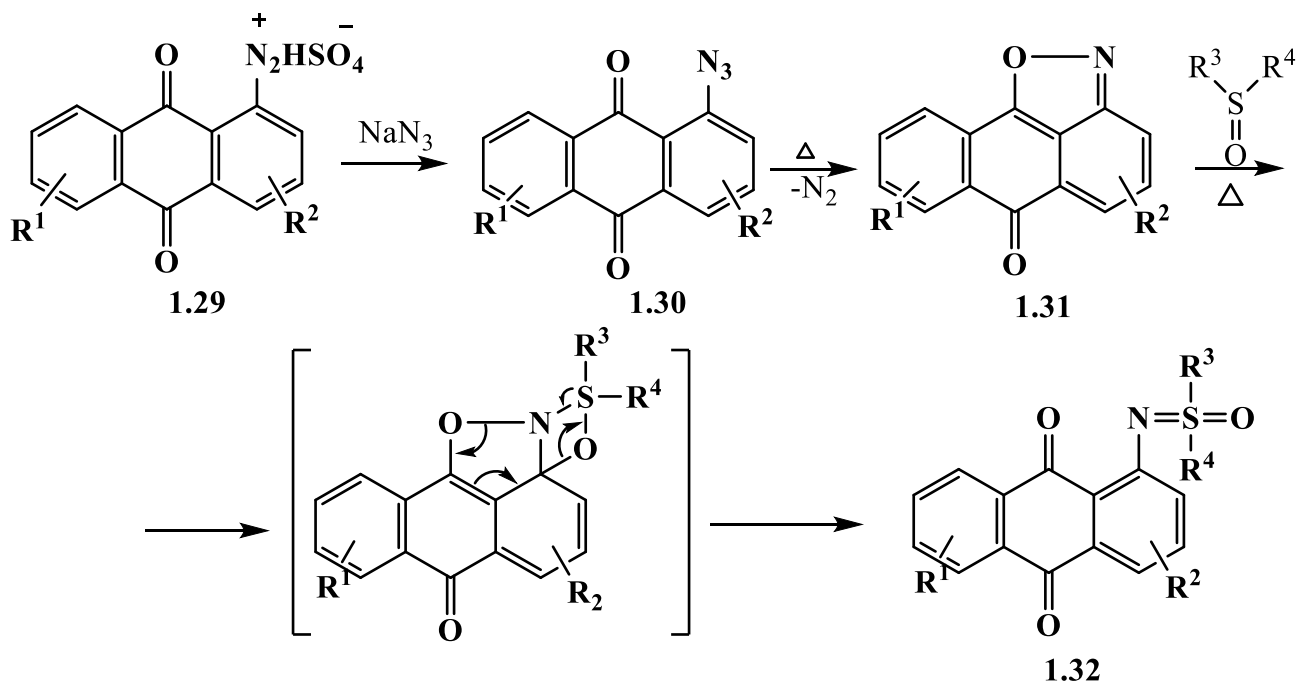
Використання *t*-BuONO для генерування діазонієвих солей 9,10-антрацендіону **1.21** в присутності солей купруму дозволило одержати ряд похідних типу **1.22** [28-34].



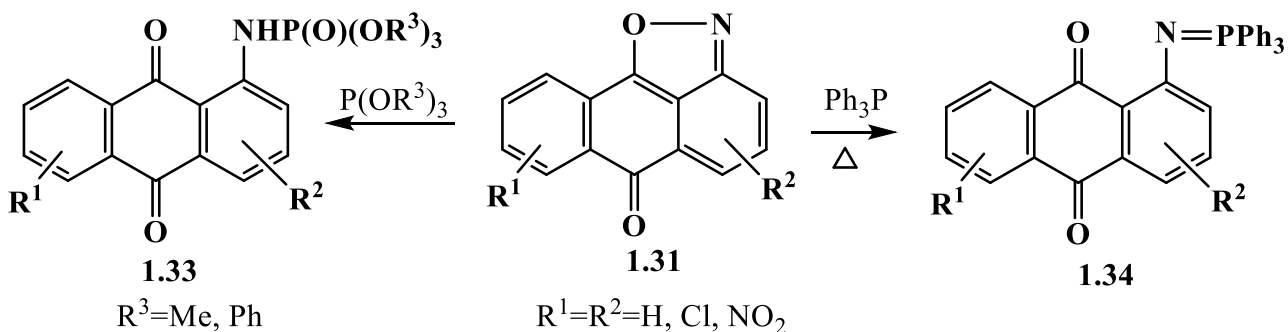
Автори роботи [35] встановили, що заміщення донорними замісниками (NHAr, OH) положення 4 антрацендіонового кільця (**1.24**, **1.26**) стабілізує сіль діазонію в положенні 1, уповільнюючи електрофільну циклізацію за участю алкінільного фрагмента в положенні 2. Цей ефект дозволяє здійснити заміну діазоній гідросульфатної групи на азидну (**1.24**, **1.27**) та в подальшому використати її для формування ізоксазольного кільця (**1.25**, **1.28**) з виходами 55-84% та 64-83% зі збереженням алкінільного фрагмента.



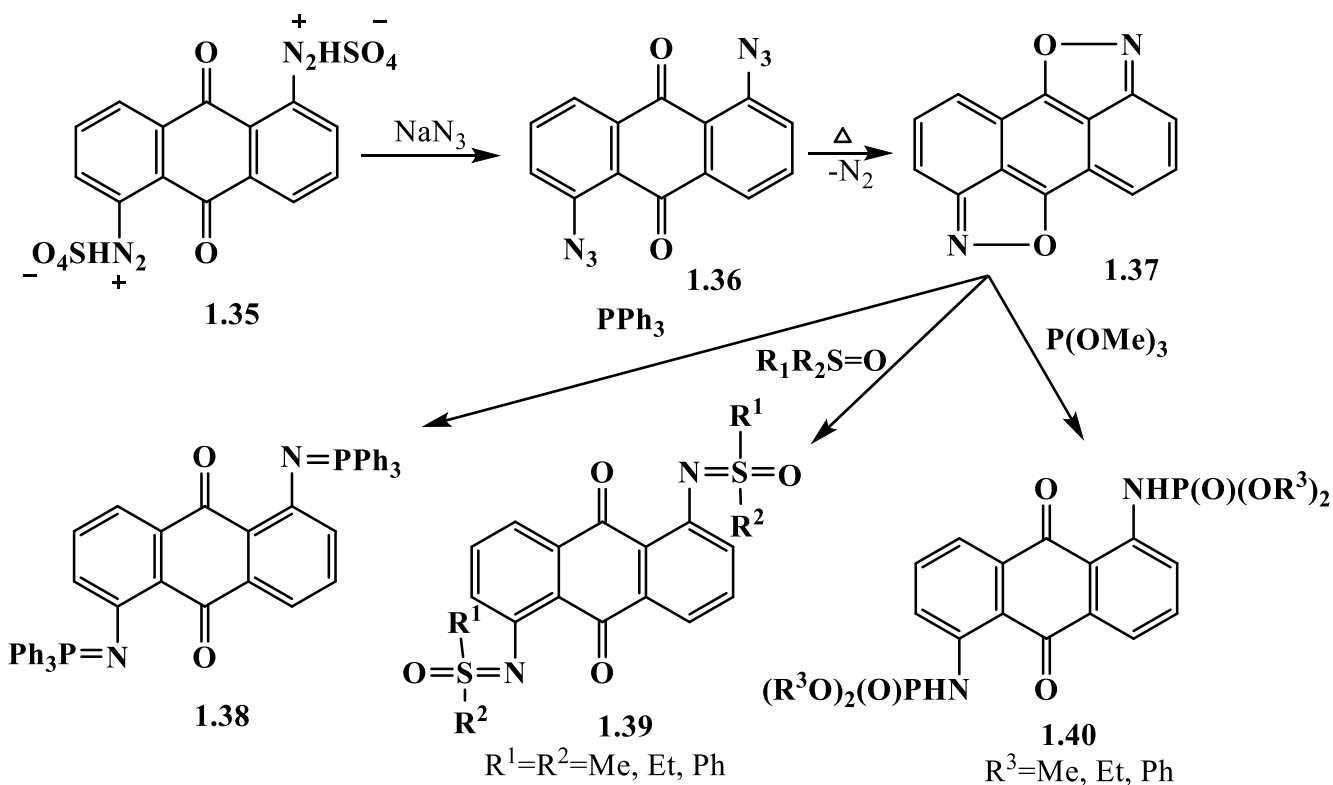
Послідовне перетворення гідросульфатів діазонію 9,10-антрацендіонів **1.29** в азиди **1.30**, а потім в ізоксазоли **1.31** із подальшою дією алкіл- або арилсульфоксидів привело до одержання сульфоксимідів **1.32** [36].



Взаємодії ізоксазолів **1.31** з трифенілфосфіном та триметокси- і трифенілоксифосфіном дозволяють одержати амідфосфати **1.33** та фосфазопохідні **1.34**.



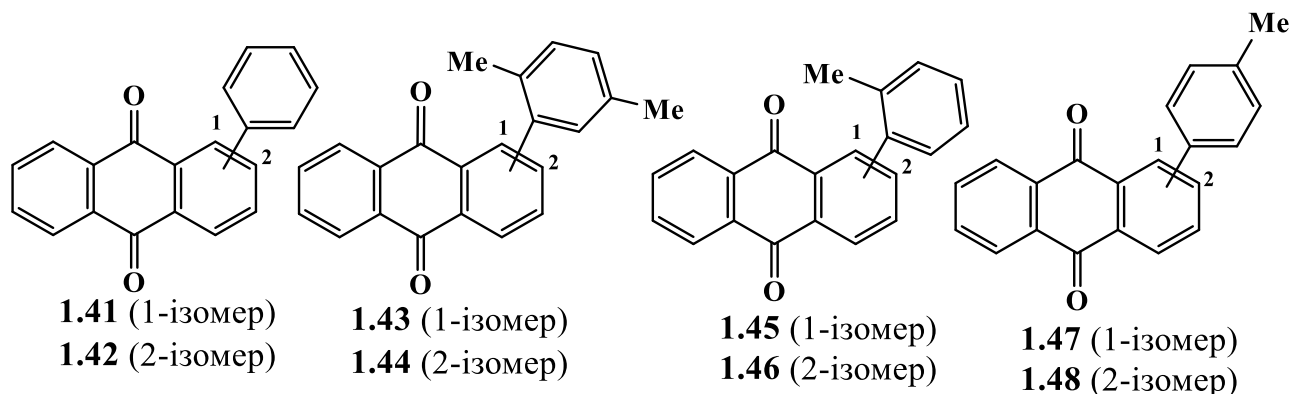
Отриманий аналогічним чином бісізоксазол **1.37** при нагріванні із сульфоксидами, трифенілфосфіном та триалк(арил)оксифосфіном зазнає розкриття циклу з утворенням відповідних бісімінофосфорану **1.38**, сульфоксимідів **1.39** та бісамідфосфатів **1.40**.



Особливо важливими в перетвореннях діазонієвих солей 9,10-антрацендіону з практичної точки зору є реакції Меєрвейна і Гомберга-Бахмана-Хея. Це обумовлено тим, що 9,10-антрацендіон і його похідні не вступають в реакції алкілювання та ацилювання по Фріделю-Крафтсу, що пов'язано акцепторним впливом карбонільних груп [37].

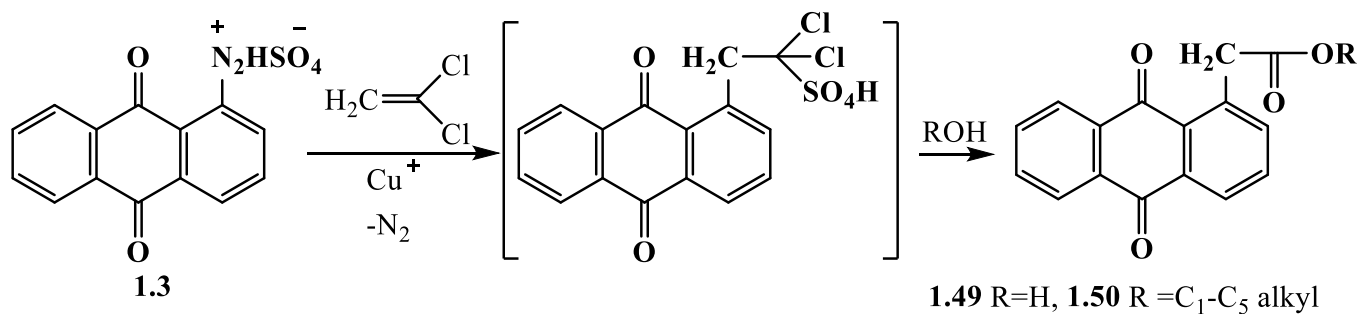
У дисертаційній роботі Ткаченко Т.Б. [38] було проведено дослідження апротонного діазотування 1(2)аміно-9,10-антрацендіонів ізопентилнітритом в середовищі ароматичного вуглеводню (бензену, толуену, *n*-ксилену) при кип'ятінні та встановлено, що заміщення діазотованої аміногрупи на залишок ароматичного вуглеводню відбувається однаково легко, як у положенні 1, так і у положенні 2. Вихід 1(2)-арилзаміщених 9,10-антрацендіонів складав 40-60%, що для реакції Гомберга-Бахмана-Хея є досить високим. Арилювання бензену або *n*-ксилену проходить з утворенням сполук **1.41-1.44**. При використанні толуену заміщення відбувається в *орто*- і *пара*- положеннях до метильної групи, що

приводить до утворення суміші 1-(*o*-толіл)- і 1-(*n*-толіл)антрацендіонів (**1.45**, **1.42**) у випадку 1-діазонієвої солі, і 2-(*o*-толіл)- і 2-(*n*-толіл)антрацендіонів (**1.46**, **1.48**) у випадку 2-діазонієвої солі.

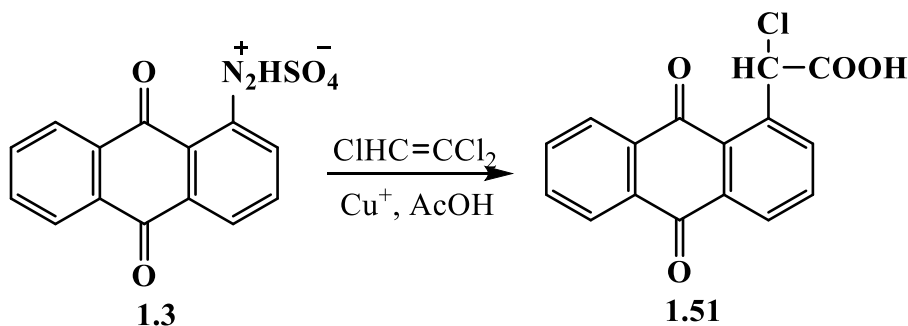


У літературі описане арилювання залишком 9,10-антрацендіону невеликої кількості ненасичених сполук (дихлоретилен, метакрилонітрил, естери акрилової кислоти, 2-метиленглутаронітрил) [39].

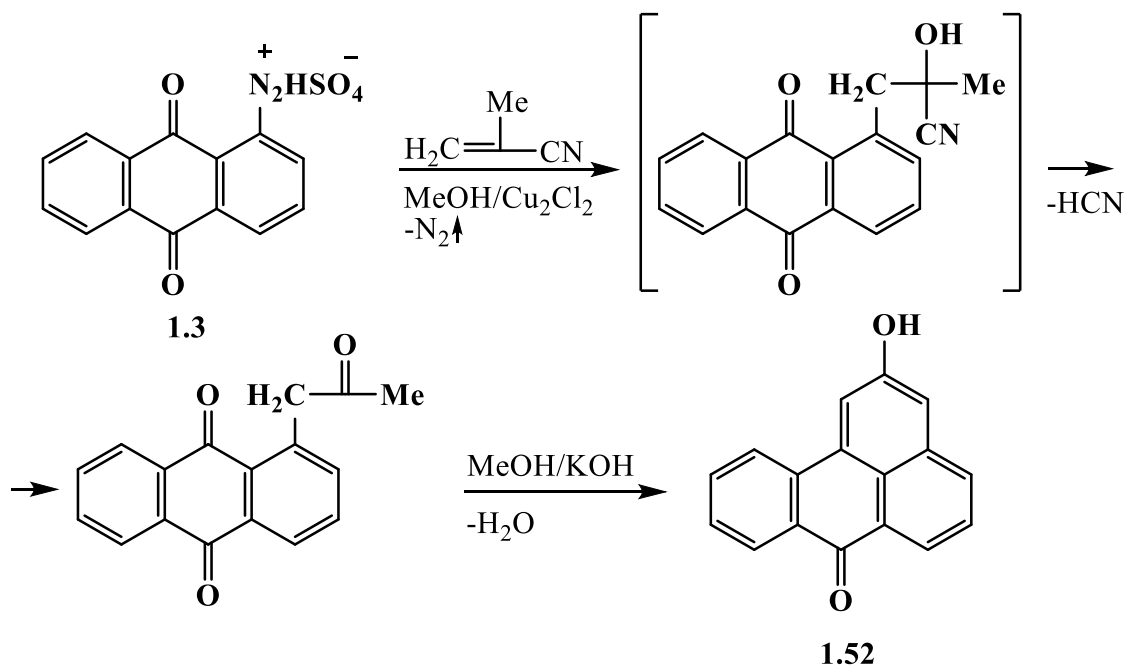
У патенті [40] наведений зручний спосіб одержання ацетатної кислоти **1.49** та її естерів **1.50** арилюванням 1,1-дихлоретилену 1-гідросульфатом діазонію 9,10-антрацендіону **1.3** у присутності солі купруму (I) при 25-35 °С у водному середовищі.



Аналогічне арилювання 1,1,2-трихлоретилену у середовищі ацетатної кислоти приводить до цільового продукту **1.51** з виходом 74 % [39].

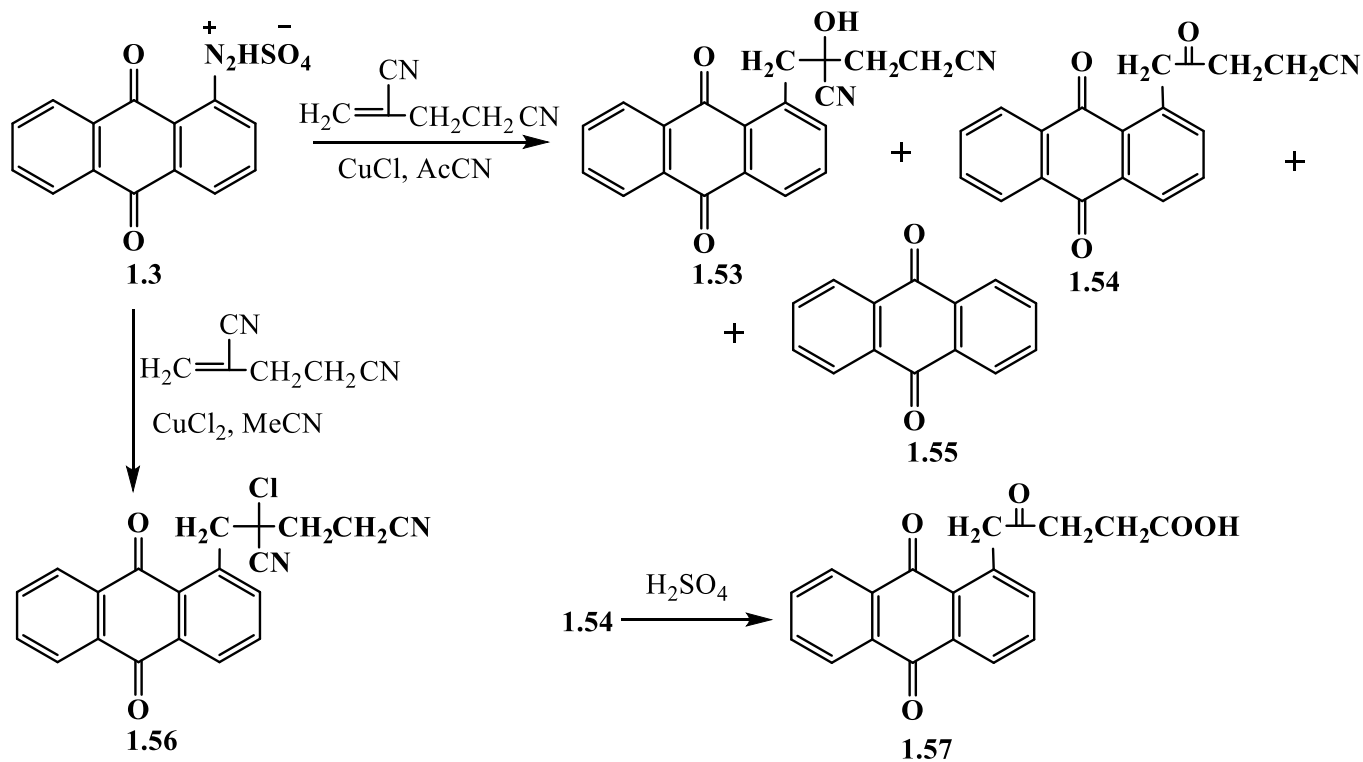


Арилювання метакрилонітрилу в умовах реакції Меєрвейна знайшло використання при одержанні 2-гідроксibenзантрону **1.52** з високим виходом [39].

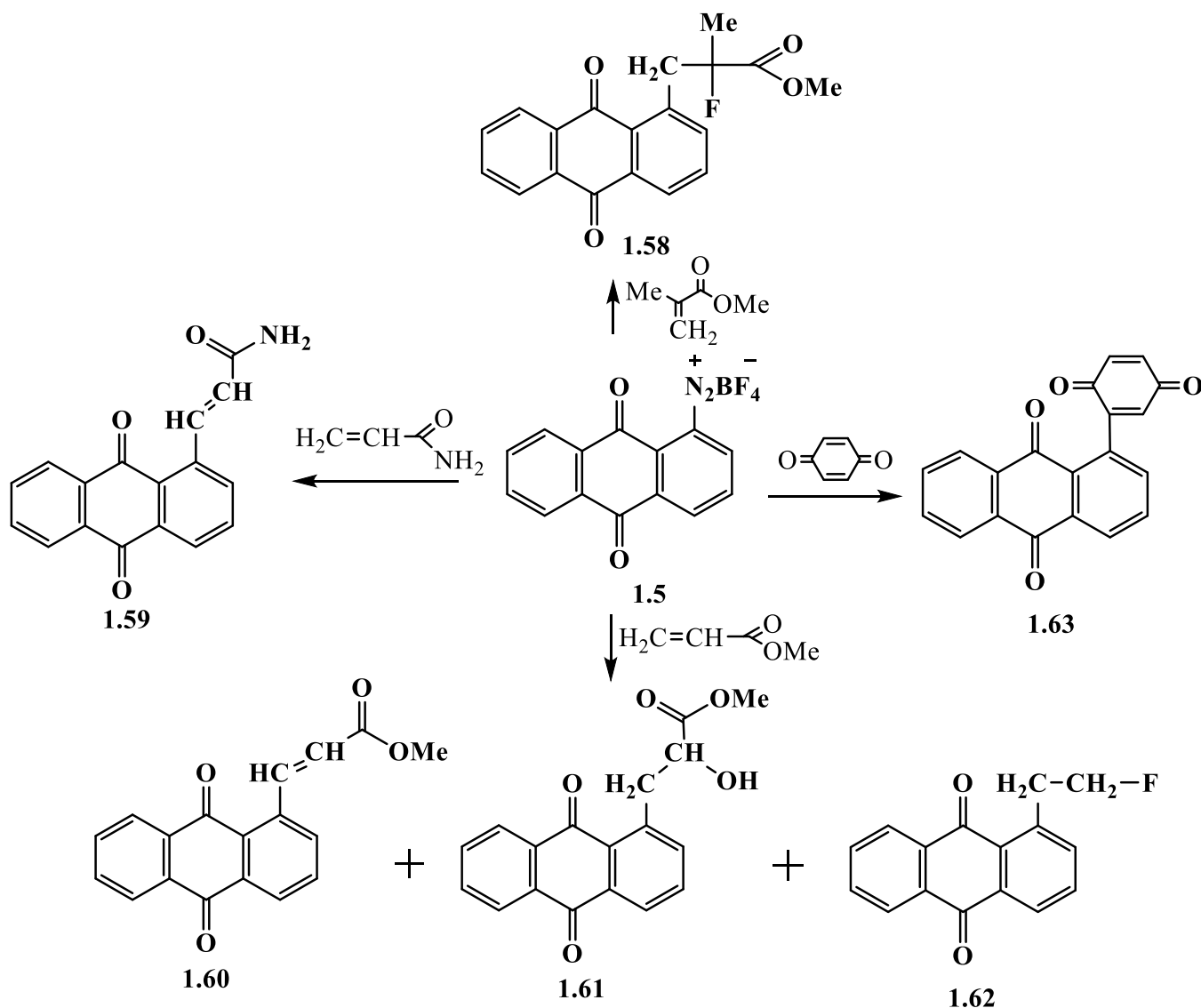


Успішним виявилось арилювання у метанолі або в диметилметилфосфонаті 2-метиленглутаронітрилу [39], в якому подвійний зв'язок менш реакційноздатний по відношенню до нуклеофільного заміщення, порівняно з акрилонітрилом. Реакція діазонієвої солі **1.3** з 2-метиленглутаронітрилом у метанолі в присутності каталітичних кількостей купрум (I) хлориду дає суміш 75 % ціаногідрину **1.53**, 5% ціанокетону **1.54**, 20% антрацендіону **1.55**. Диціанобутан **1.56** з виходом 24 % утворюється при додаванні купруму (II) хлориду в середовищі ацетонітрилу, як єдиного джерела аніонів хлору. Гідроліз нітрилу **1.54** за допомогою концентрованої сульфатної кислоти приводить до  $\gamma$ -кетокрбоксилової кислоти **1.57**.

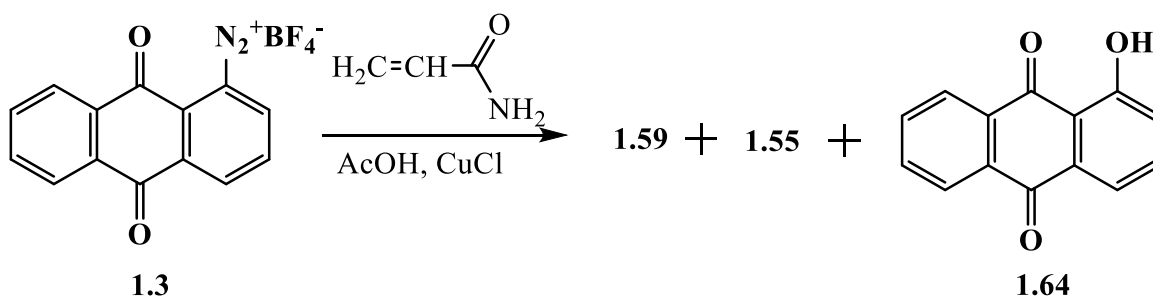




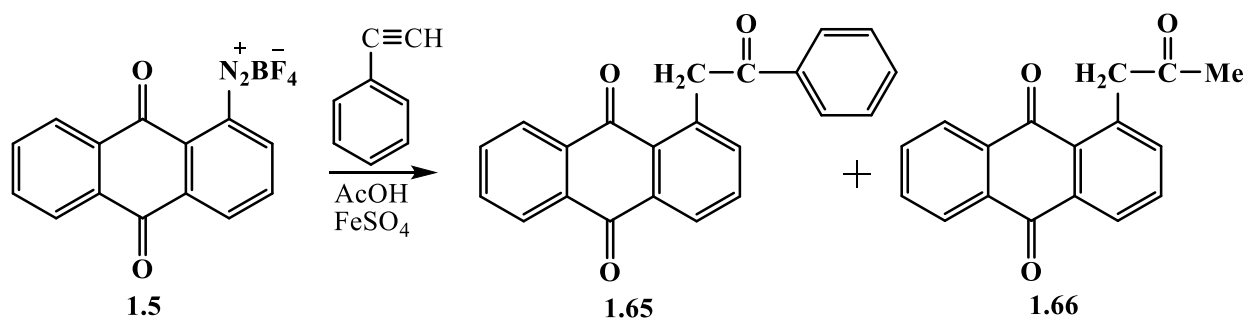
Денісов В.Я. та співавтори [8] вивчили взаємодію тетрафторборатів діазонію **1.5** в умовах реакції Меєрвейна з ненасиченими сполуками, що містять як активований (акриламід, метилакрилат, метилметакрилат, малеїновий ангідрид), так і неактивований кратний зв'язок (стирол, фенілацетилен), а також бензохіноном. При арилюванні акриламіду, метилакрилату, метилметакрилату і бензохінону сіллю **1.5** у водно-ацетоновому середовищі в присутності солі купруму (II) були отримані відповідні похідні **1.58-1.62** з виходами 18-46%.



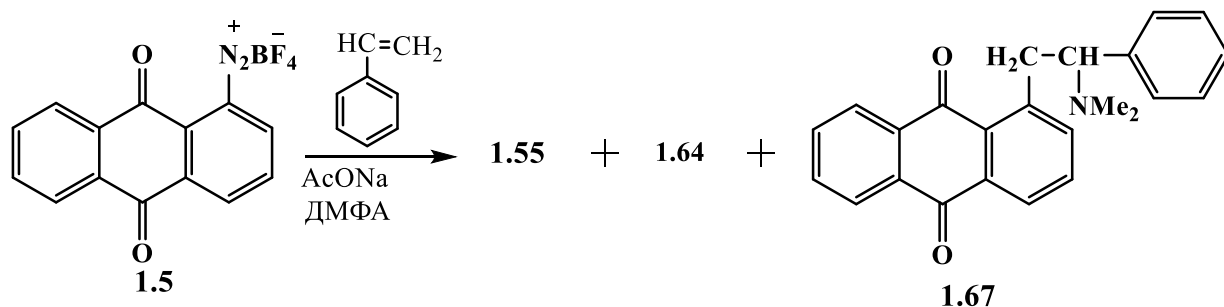
Арилювання акриламиду тетрафлуороборатом діазонію **1.5** у присутності купруму (I) хлориду досліджувалось в середовищі ацетатної кислоти, ДМФА, ДМСО та етанолу, і тільки в ацетатній кислоті вдалося отримати продукт аніонарилювання **1.59** в суміші із 9,10-антрацендіоном **1.55** та 1-гідрокси-9,10-антрацендіоном **1.64** [8].



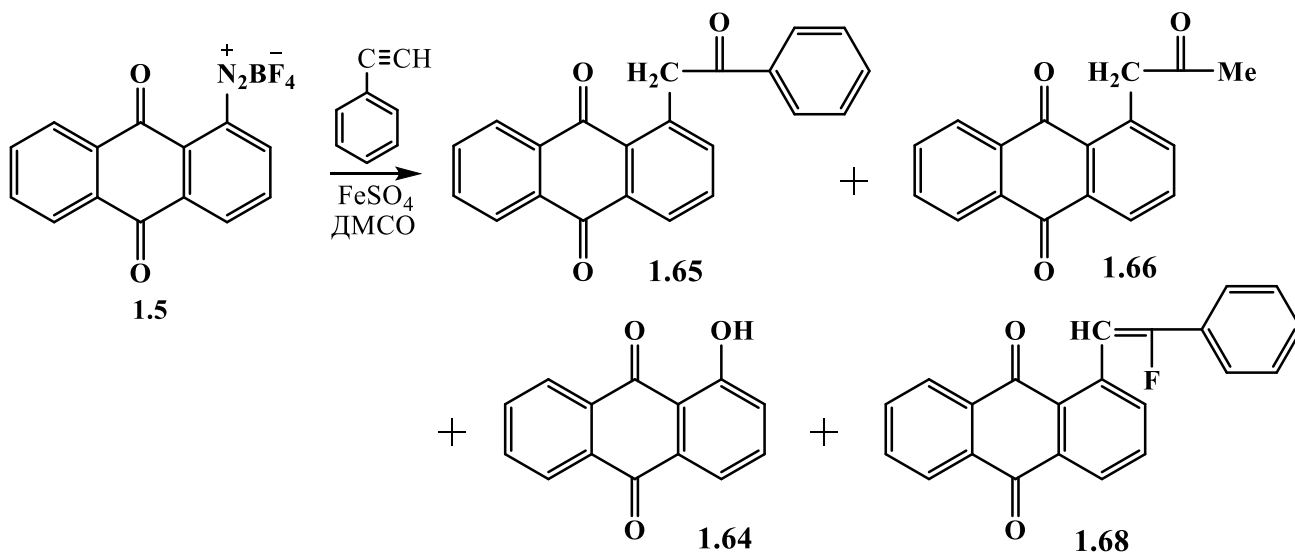
Цими ж авторами [8] встановлено, що фенілацетилен та стирол у досліджених умовах не вступають у реакцію Меєрвейна, проте для них характерне утворення інших похідних. При взаємодії фенілацетилену з сіллю діазонію у присутності солі купруму (I) відбувається утворення гідразону фенілглюксалу (див. п. 1.2 цього розділу). При проведенні даної реакції в аналогічних умовах у присутності каталізатора  $\text{FeSO}_4$ , утворюється сполука **1.65** з виходом 20%. При подальшому вивченні реакції було виявлено вплив порядку додавання реагентів. Оптимальним виявилось додавання солі діазонію і фенілацетилену невеликими порціями до розчинника, який містить каталізатор, що приводило до зменшення осмолення і збільшення виходу продукту **1.65** до 56% та утворення побічного продукту **1.66** з виходом 16%.



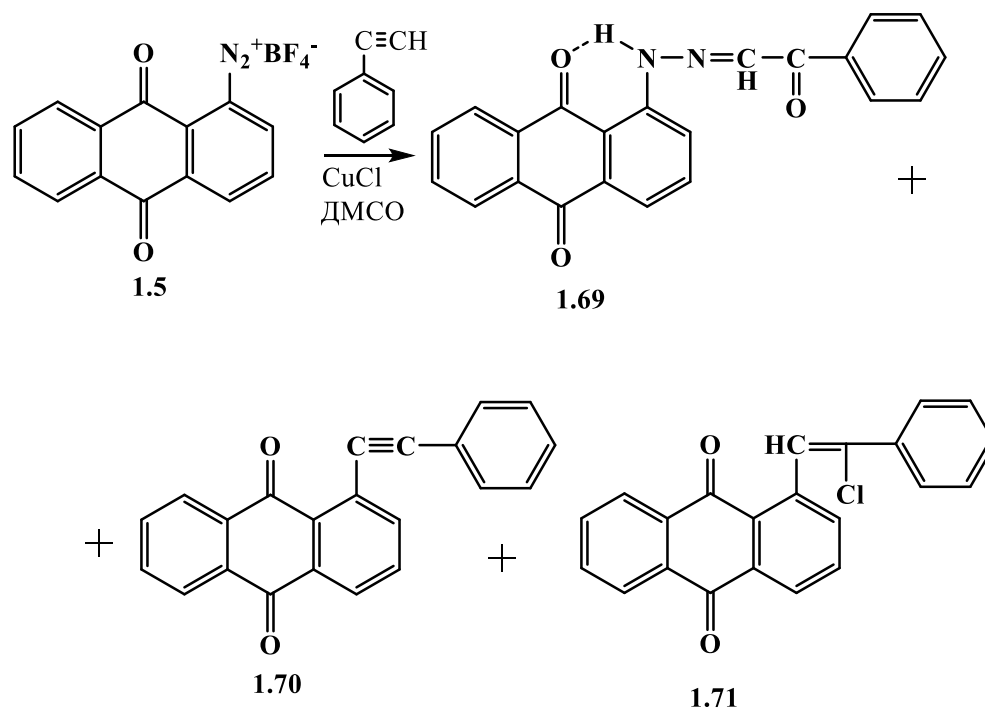
При проведенні реакції Меєрвейна із стиролом у середовищі ДМФА зі складної суміші продуктів були виділені три основні сполуки **1.55**, **1.64**, **1.67** [37].



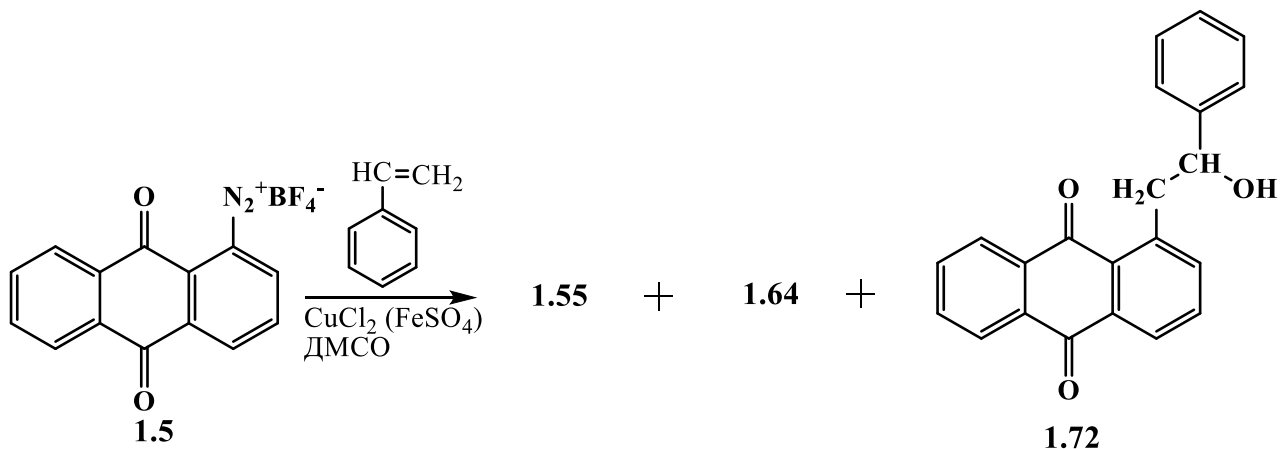
При використанні як розчинника ДМСО та  $\text{FeSO}_4$  як каталізатора, реакція проходила із утворенням сполук **1.64-1.66** та **1.68**.



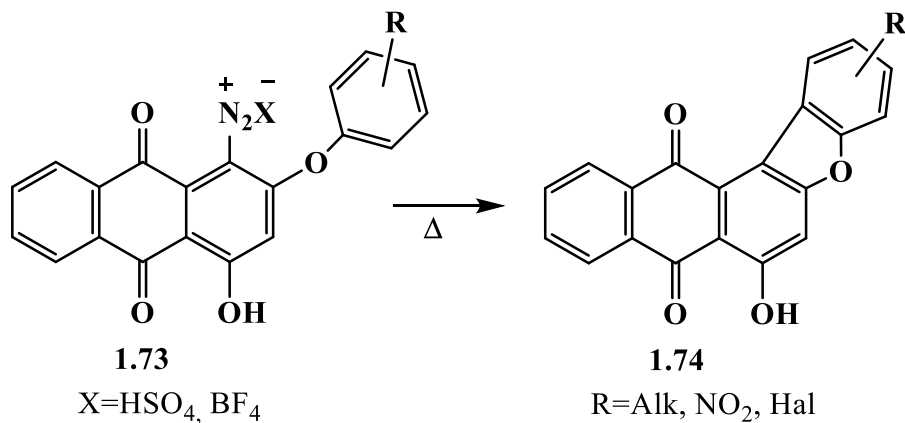
У випадку використання солі купруму (I) відбувалося утворення продуктів **1.69**, **1.70** та **1.71** [37].



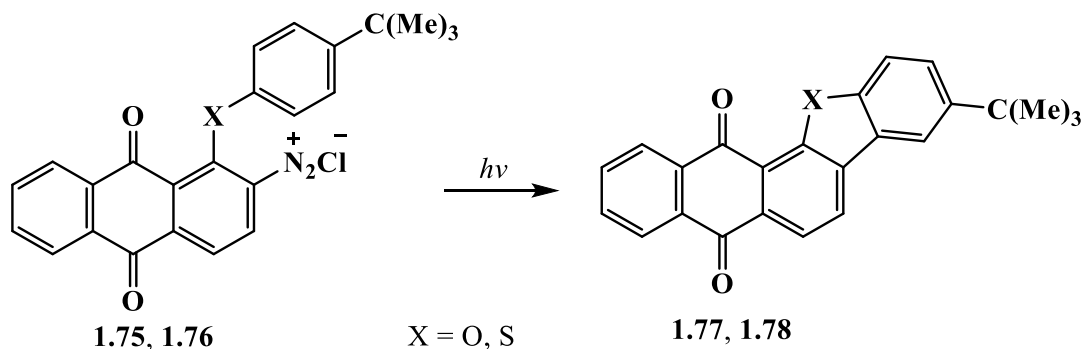
Взаємодія солі **1.5** зі стиролом в ДМСО в присутності  $\text{CuCl}_2$  або  $\text{FeSO}_4$  як каталізатора, приводила до суміші сполук **1.55**, **1.64** та **1.72**.



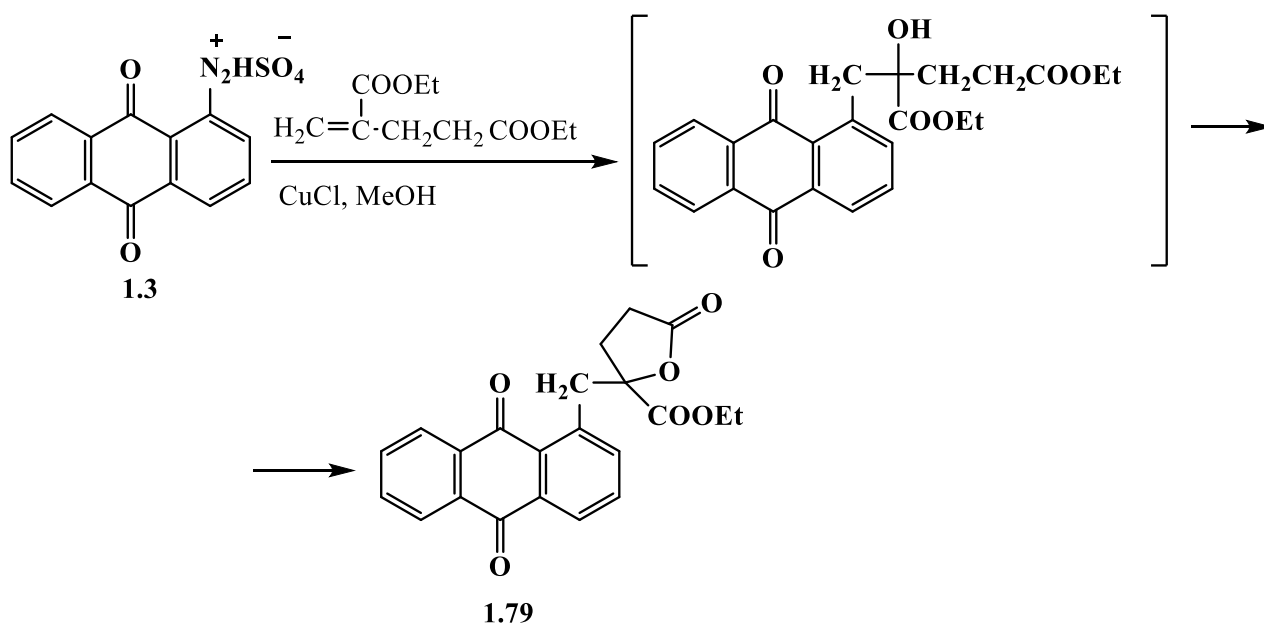
В літературі наведена відносно невелика кількість робіт по одержанню конденсованих похідних 9,10-антрацендіону із використанням реакції дедіазоніювання. Зокрема, описаний спосіб отримання фуранових похідних в положеннях 1 і 2 – 7-гідроксиантра[2,1-*b*]бензо[*d*]фуран-8,13-діонів **1.74** з виходами 60-80% із діазотованих аміноантрацендіонів **1.73** [41].



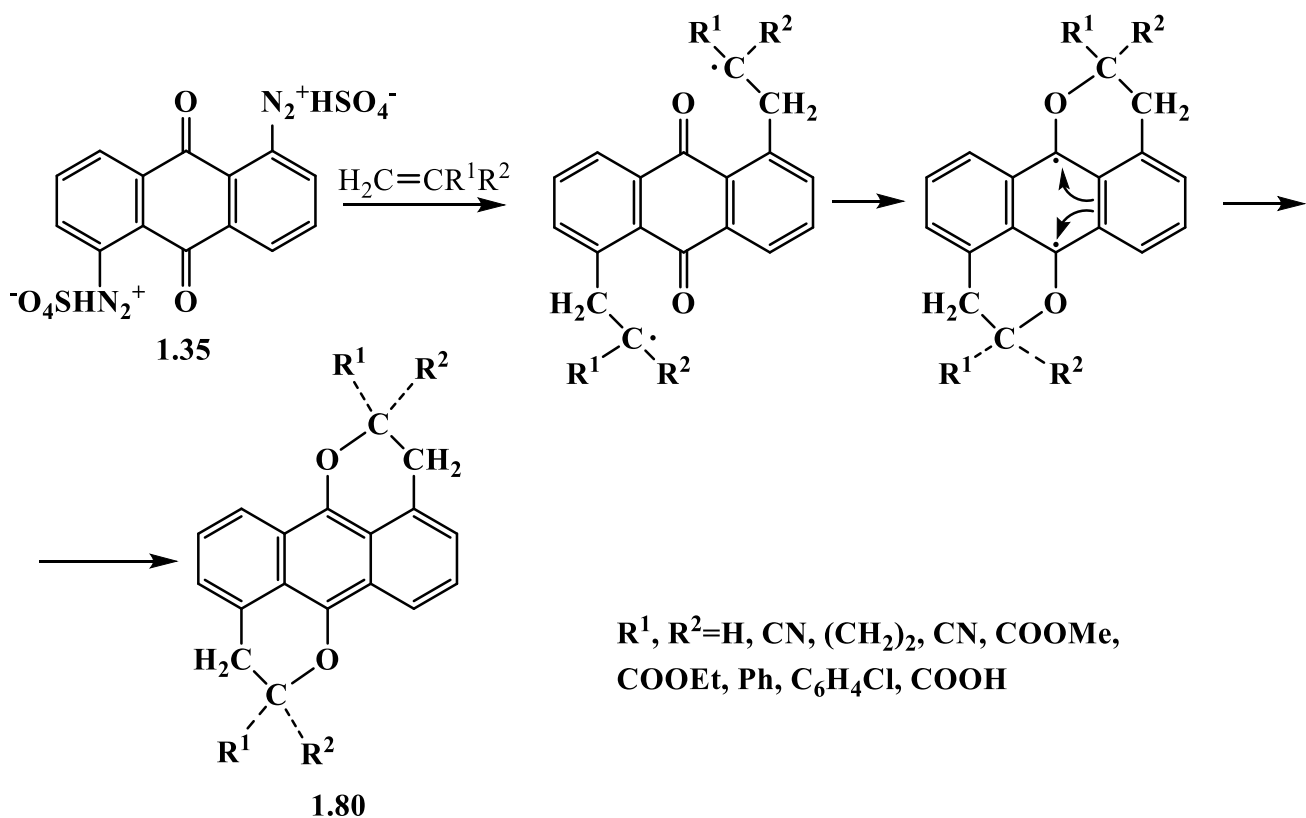
На основі діазоній хлоридів 1-арилокси- **1.75** в середовищі діоксану та 1-арилтіо-9,10-антрацендіонів **1.76** в суміші діоксану з ацетатною кислотою при дії світла були одержані фуранові **1.77** та тіофенові **1.78** похідні [42].



Арилюванням діетилового естеру 2-метилєнглутарової кислоти діазоній гідросульфатом **1.3** в умовах реакції Меєрвейна у метанолі легко одержують тетрагідрофуранову похідну **1.79** [39].

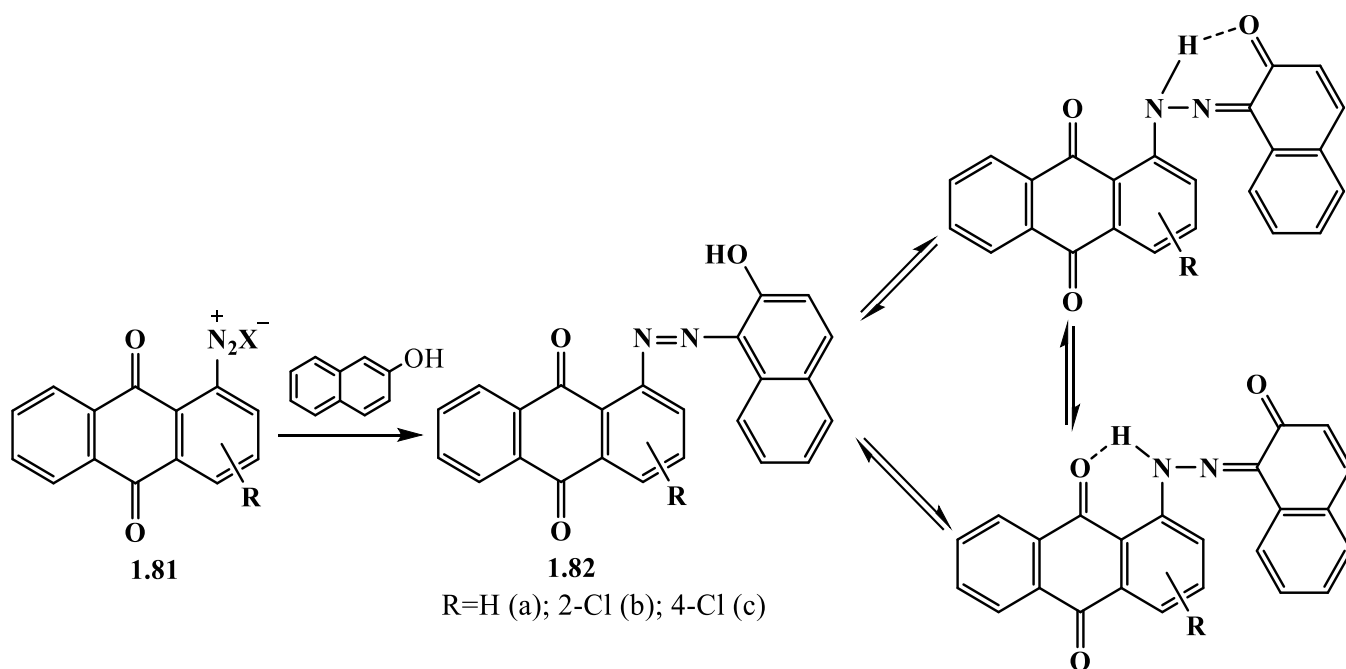


Реакції бісдіазонієвої солі **1.35** з такими активованими олефінами, як акрилонітрил, метакрилонітрил, естер акрилової кислоти, стирен або метилстирен, дозволяють синтезувати похідні антра[9,1-*bc*:10,5-*b'c'*]тетрагідродипіранових систем **1.80**. Встановлено, що виходи продуктів реакції вищі при проведенні її у диметилфосфонаті та у присутності каталітичних кількостей солей купруму (I) [43].

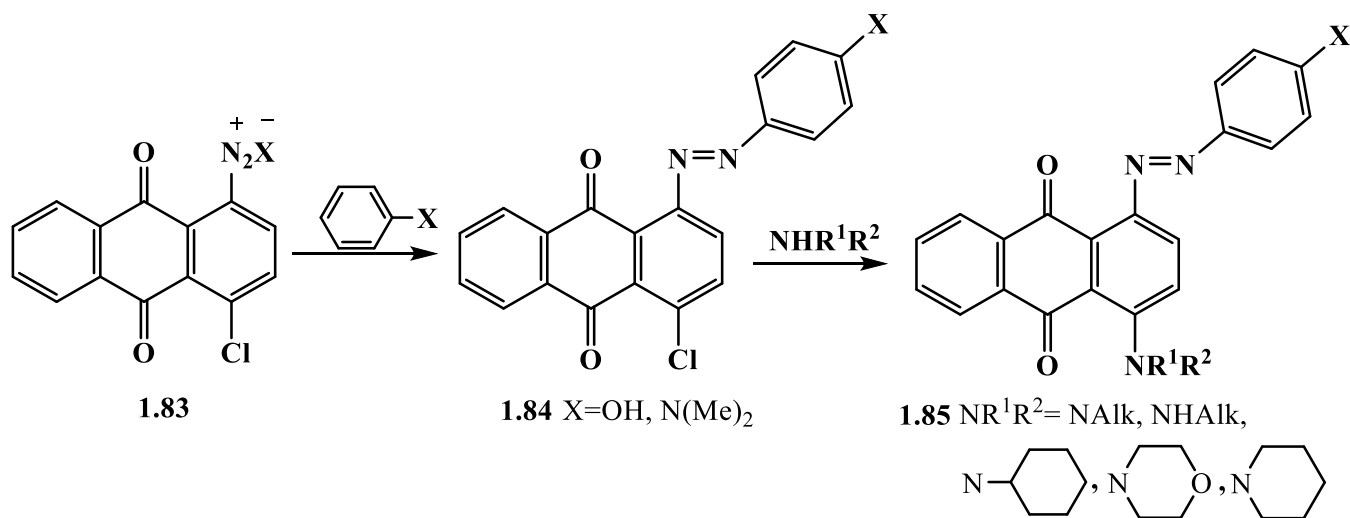


## 1.2. Реакції азосполучення та внутрішньомолекулярних циклізацій діазонієвих солей

Діазонієві солі 9,10-антрацендіону легко вступають у реакцію азосполучення з фенолами [44-46] та нафталенами [45]. Зокрема, у дисертаційній роботі Булгакової Н.А. [47] описаний синтез 1-(2-гідрокси-1-нафтилазо)-9,10-антрацендіонів **1.82** та визначено, що в розчинах вони здатні до азогідразонної таутомерії, що пояснюється наявністю в їх молекулах *peri*-карбонільної групи.



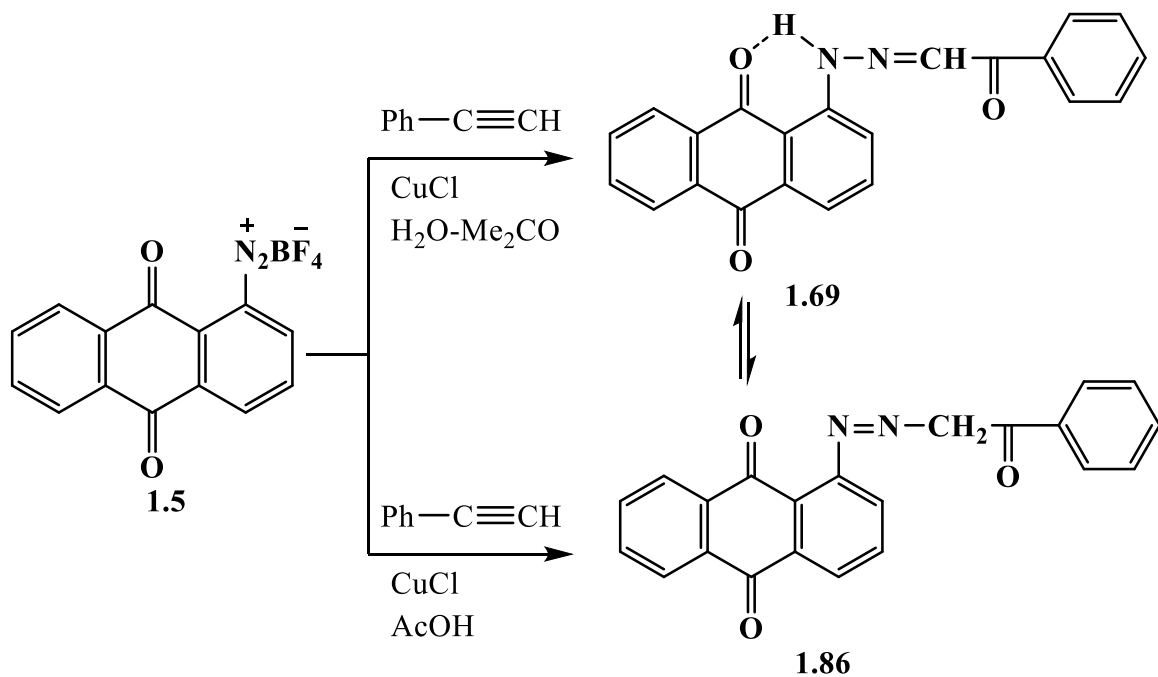
У цій же роботі приведена схема одержання 1-арилазо-4-алкіламіноантрацендіонів **1.85** амінуванням відповідних азосполук **1.84** у ДМФА при 60-80°C або у диметилацетаміді при 50-60°C з десятикратним надлишком алкіламіну.



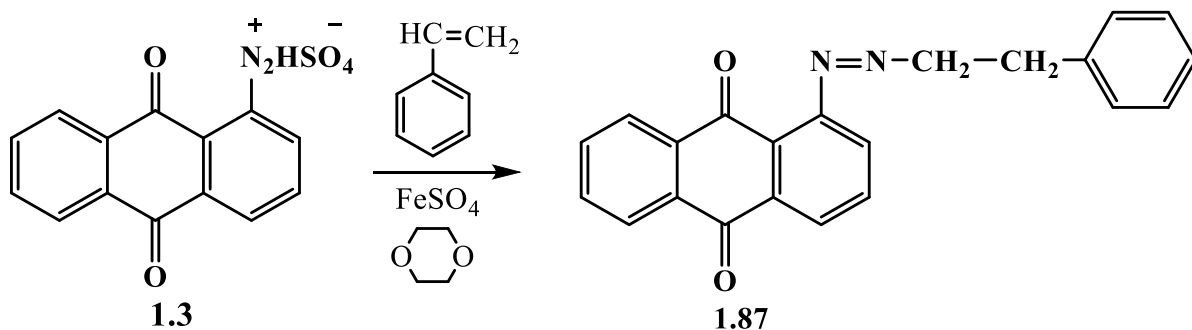
Автори [38] встановили, що фенілацетилен реагує з діазоній тетрафлуороборатом **1.5** у присутності солі купруму (I) без виділення азоту у водно-ацетоновому середовищі, утворюючи гідразон фенілглюкسالю **1.69**, а при



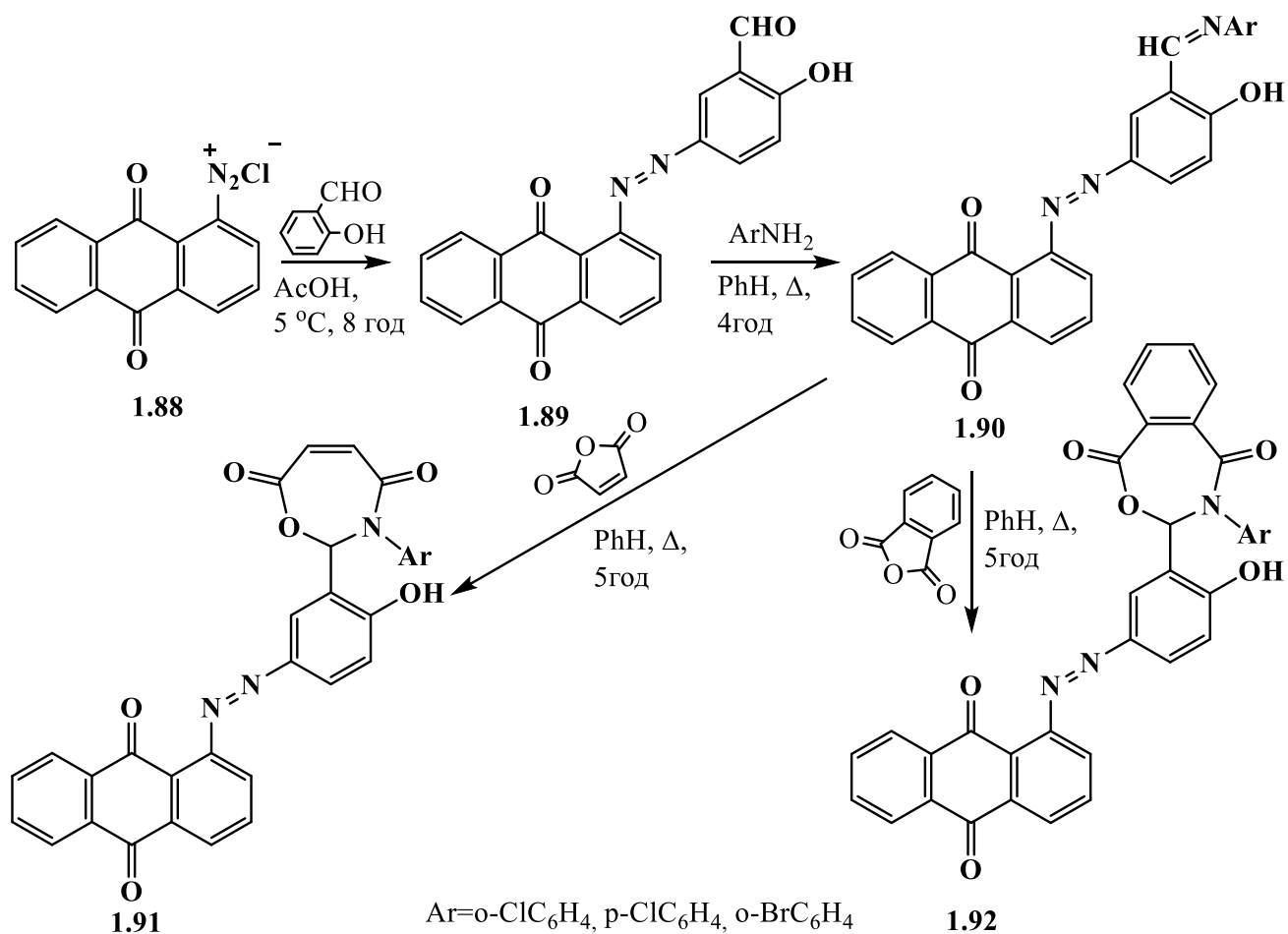
проведенні реакції в ацетатній кислоті або ДМСО при нагріванні – його ізомер **1.86**.



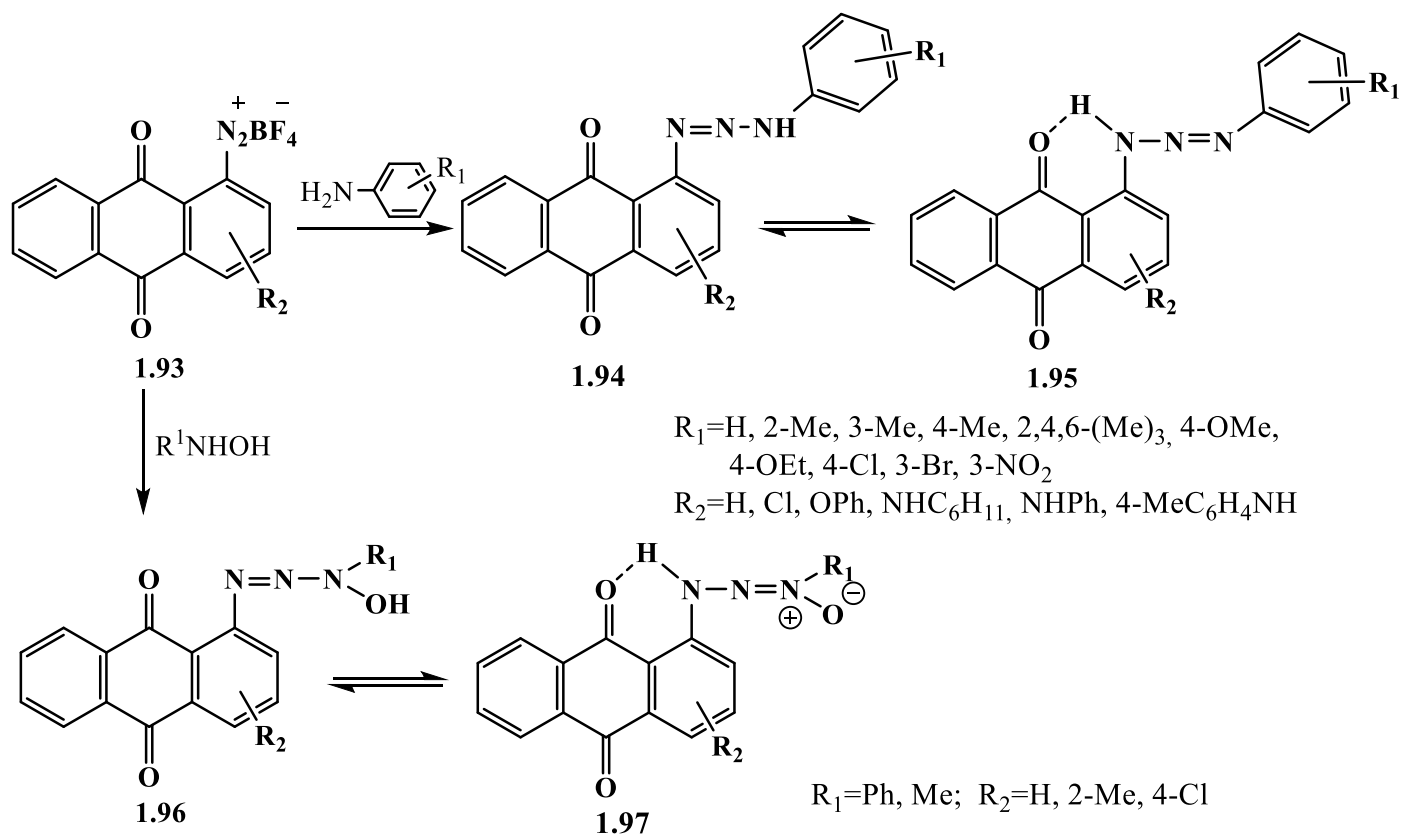
В результаті взаємодії діазоній гідросульфату **1.3** із стиролом в присутності феруму (II) сульфату в діоксані при 50-55 °С був виділений 1-(фенетилдіазеніл)антрацен-9,10-діон **1.87** [38].



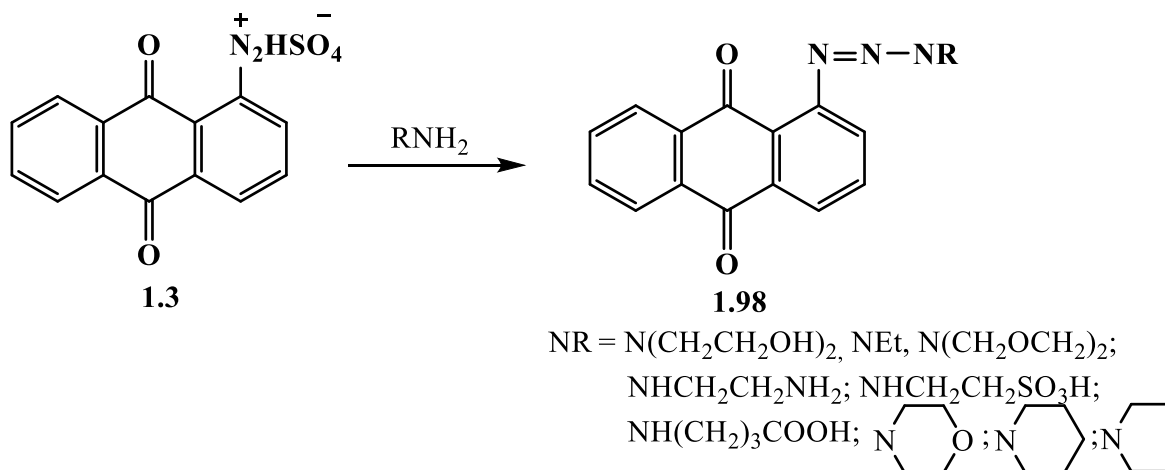
Автори роботи [48] шляхом постадійних перетворень діазонієвої солі **1.88** одержали нові азопохідні 9,10-антрацендіону з 1,3-оксазепіновим фрагментом **1.91**, **1.92**.



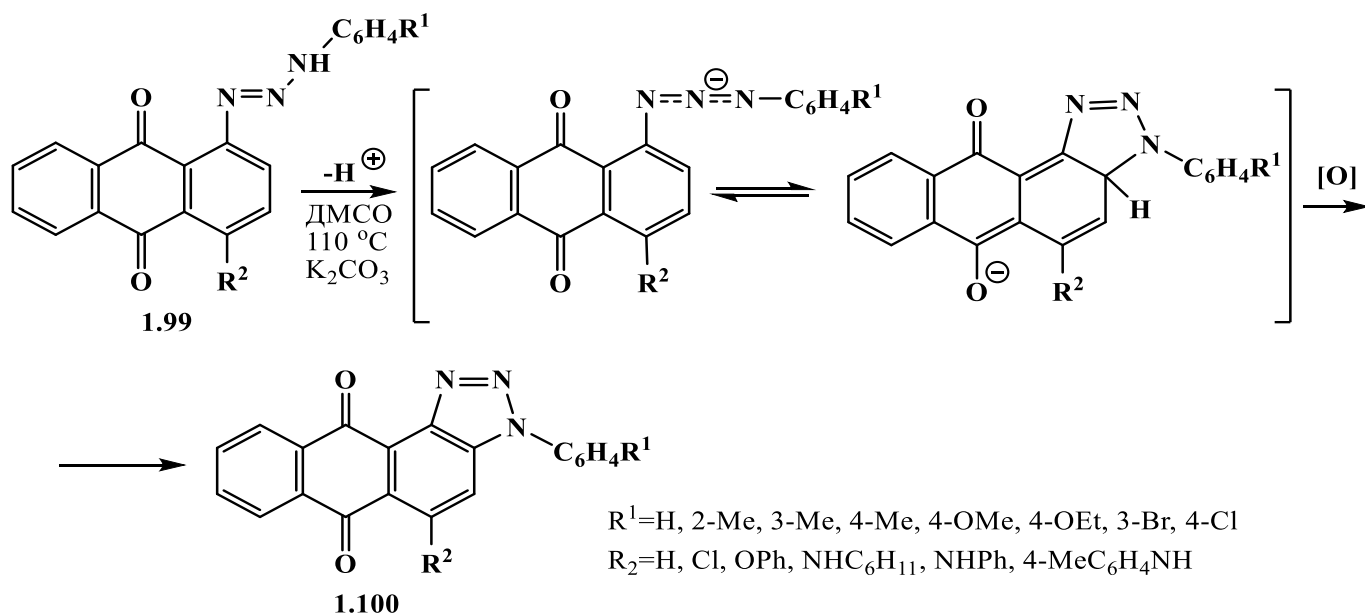
1-Арил-3-[4-арил(алкіл)-9,10-антрацендіон]триазени **1.94** та **1.96** з виходами 65-96% були синтезовані азосполученням 1-аміно-4-арил(алкіл)аміно-9,10-антрацендіонів **1.93** з ариламинами або феніл(метил)гідроксиламинами у ДМФА в присутності натрію ацетату [47]. Для триазенів **1.94** та **1.96** зафіксовано наявність таутомерних форм **1.95** та **1.97**.



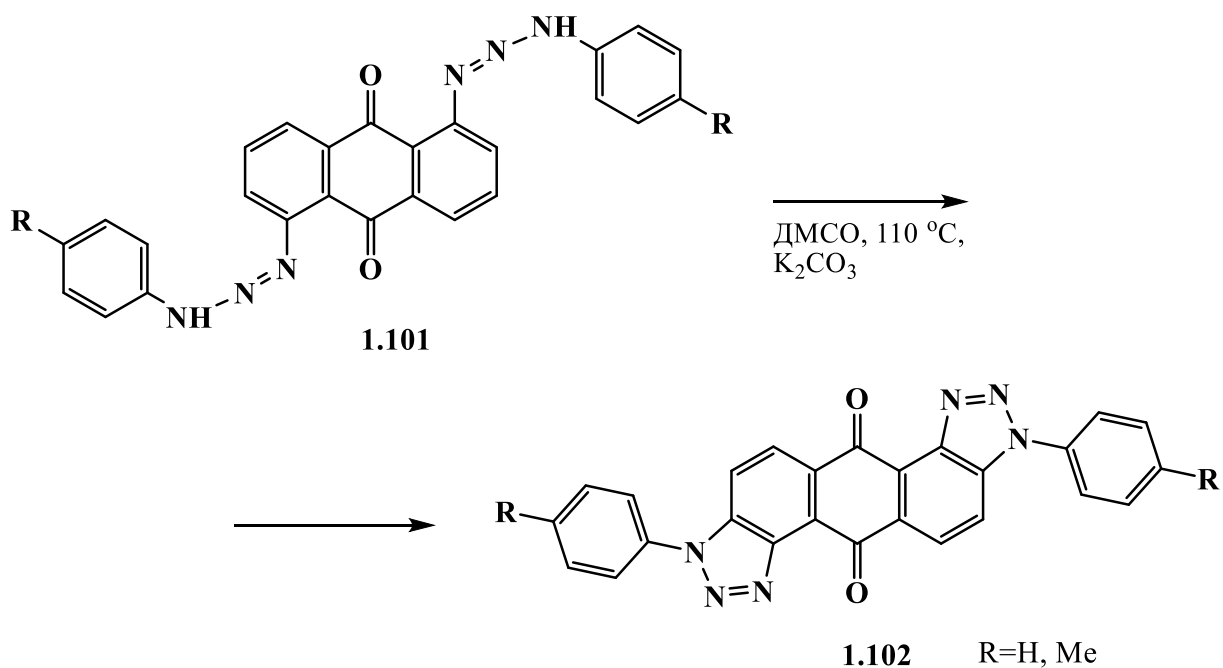
В роботах [17, 49, 50] досліджені умови *N*-арилування аліфатичних амінів діазоній гідросульфатом **1.3** до заміщених триазенів **1.98** з виходами 75-86%.



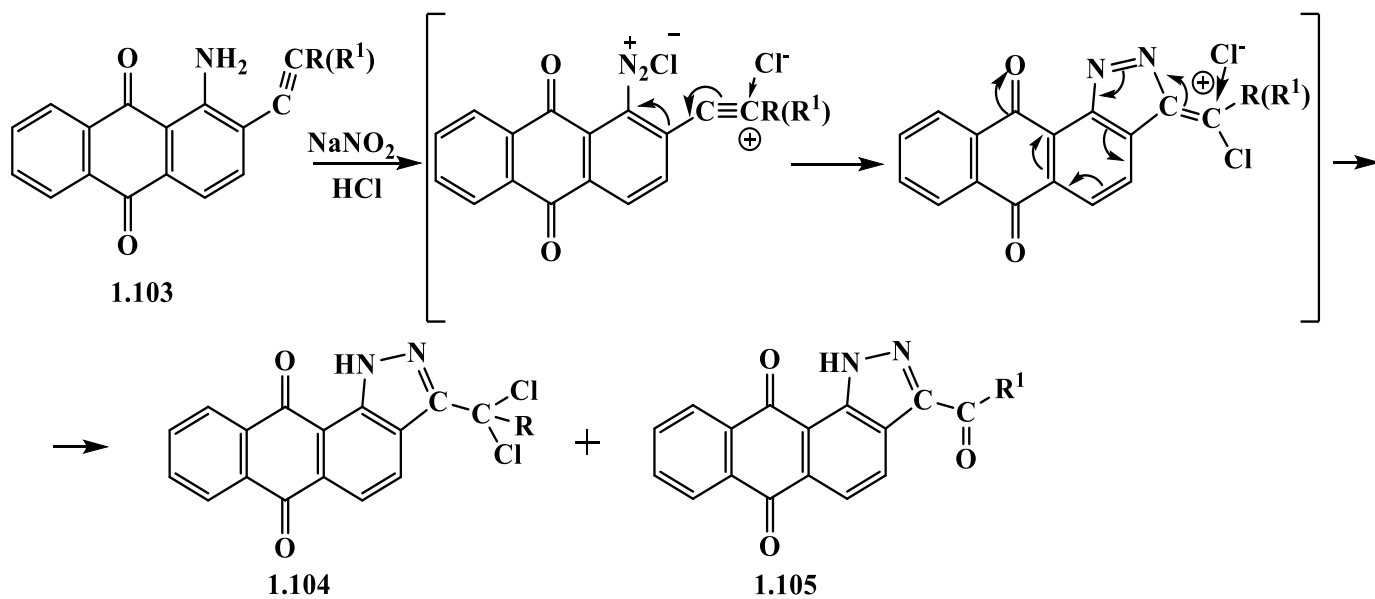
Булгакова Н.А. показала [47], що триазени 9,10-антрацендіону **1.99** при нагріванні в ДМСО у присутності калій карбонату циклізуються у відповідні 3-арилантра[1,2-d]триазол-6,11-діони **1.100**.



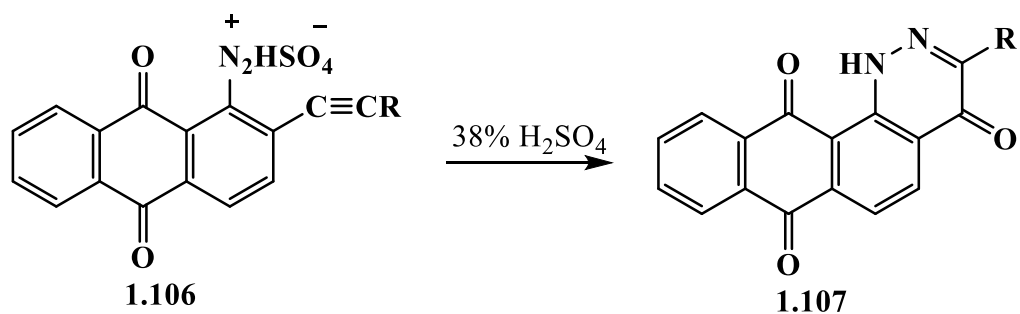
Аналогічна картина має місце і для біс(арилтриазено)-9,10-антрацендіонів **1.101** [47].



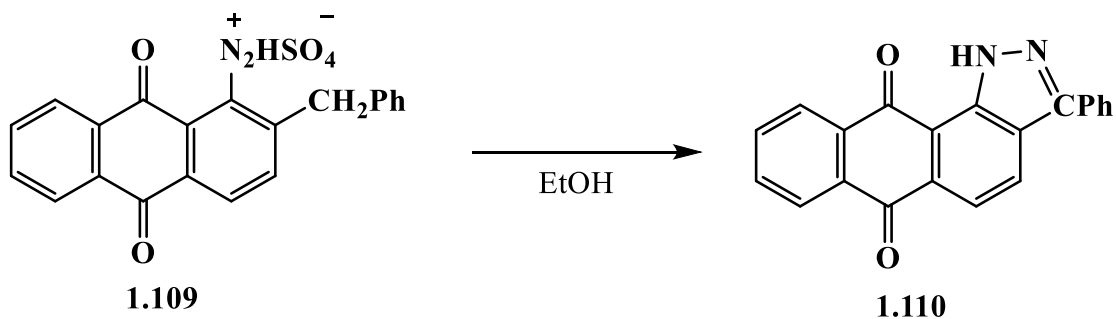
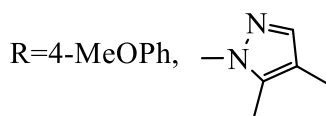
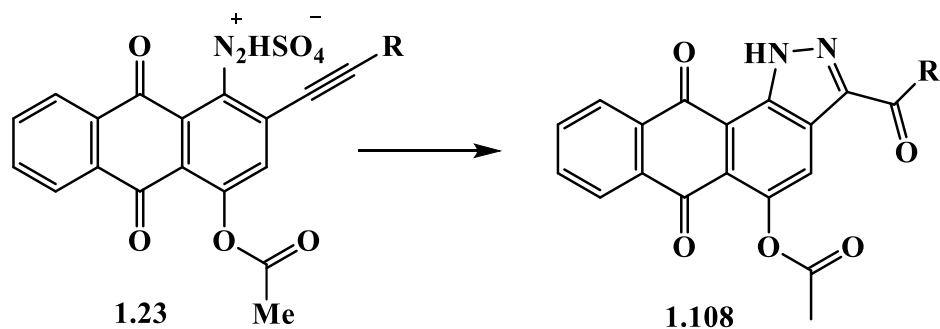
Феденко Л.Г. та співавтори вивчили циклізацію віцинальних алкінілзаміщених діазонієвих солей 9,10-антрацендіону **1.103**, **1.106** та на основі експериментальних даних і результатів квантово-хімічних розрахунків запропонували схему механізму даної гетероциклізації [51, 52]. Вона полягає в тому, що циклізація 2-алкініл-9,10-антрацендіон-1-діазоній хлориду **1.103** не приводить до шестичленного циклу **1.107**, а дає піразольний цикл. В залежності від алкінільних замісників продуктами реакції є 1,1-дихлороалкіл-1*H*-нафтол[2,3-*g*]індазолдіони **1.104** або ацил-1*H*-нафтол[2,3-*g*]індазолдіони **1.105**. Заміна хлоридної кислоти на 38% сульфатну дозволило отримати нафтоциноліни **1.107** з виходами 71-91%.



$\text{R}=\text{H}, \text{Bu}, \text{CH}_2\text{OPh}; \text{R}^1=\text{Ph}, \text{COPr}, \text{COBu-}t, \text{COPh}$



Степанов А.А. та співавтори [35] розвинули цей напрямок і дослідили вплив замісників в алкінільному і антрацендіоновому фрагментах на утворення п'ятичленних циклів. Зокрема, встановлено, що електрофільні 5-екзоциклізації в піразоли **106** з виходами 74-89% спостерігаються при комбінації донорних замісників в арилалкінільному фрагменті і ацетильної групи в положенні 4 сполуки **1.23**.



У випадку 1-аміно-2-бензилантрацендіону **1.109** при нагріванні в етанолі має місце утворення 3-феніл-6,11-дигідроантра[2,1-d]піразол-6,11-діону **1.110** з виходом 76.5 %.

\* \* \*

Таким чином, підсумовуючи наведені дані щодо відомих в літературі реакцій діазонієвих солей 9,10-антрацендіону, можна стверджувати, 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 напрямки, які стосуються арилювання *S*-нуклеофілів є недостатньо розвинуті і обмежені синтезом деяких представників. Так само, 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. Саме тому подальші розділи дисертаційної роботи будуть присвячені синтезу та дослідженню нових перспективних сполук на їх основі.

## РОЗДІЛ 2

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

Аналіз літературних джерел показав, що на основі діазонієвих солей 9,10-антрацендіону одержано та досліджено обмежену кількість гетероциклічних похідних [27, 34, 35, 41, 42, 47, 51, 52]. Із врахуванням легкодоступності діазоній 9,10-антрацендіонів, видається перспективним розвиток напрямку функціоналізації цих солей різними фармакофорними гетероциклічними фрагментами. Даний розділ буде присвячено власне 1(2)-екзофункціоналізації 9,10-антрацендіону нітрогеновмісними гетероциклами.

#### 2.1. Синтез 1*H*-1,2,3-триазолілантрацен-9,10-діонів

1,2,3-Триазоли відносяться до важливого класу гетероциклічних сполук, які представляють як теоретичний, так і практичний інтерес завдяки їх використанню в синтетичній органічній хімії, а також широкому спектру фармакологічних властивостей. Серед похідних 1,2,3-триазолів виявлені сполуки з антимікробною, противірусною, антипроліферуючою, антиВІЛ, антигепатитною, інсектицидною, фунгіцидною, рістрегулюючою, протизапальною, протипухлинною активностями тощо [53, 54]. Сполуки ряду 1,2,3-триазолу є привабливими об'єктами біохімічних та медичних досліджень, оскільки вони легко зв'язуються з біологічними мішенями за рахунок водневих зв'язків та дипольних взаємодій [55, 56].

Проведений аналіз літературних даних показує, що одним із ефективних методів синтезу 1*H*-1,2,3-триазолів є реакція циклоприєднання азидів до алкінів [53]. У класичному варіанті ця реакція перебігає за механізмом 1,3-дипольного приєднання і приводить до утворення суміші ізомерних 1,4- та 1,5-дизаміщених 1,2,3-триазолів. Широкого розвитку вона набула після відкриття в 2002 р. М.

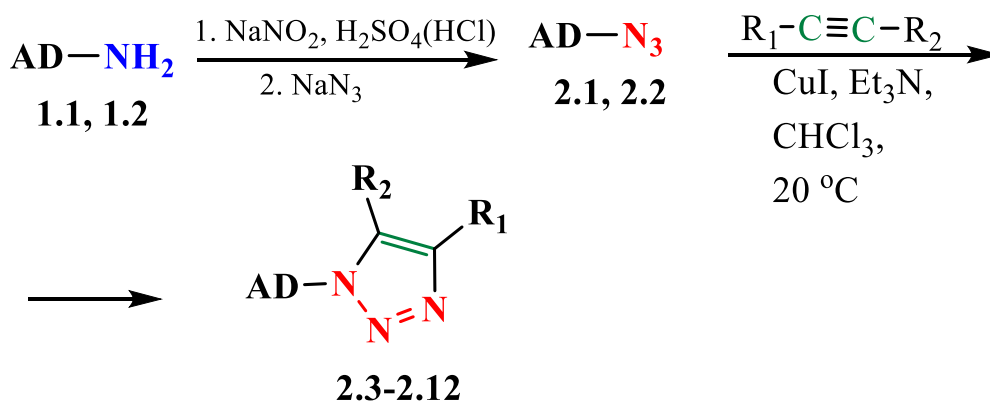


Мельдалем [57] та Б. Шарплессом [58] купрум-каталітичного варіанту, ставши найважливішою реакцією в рамках концепції «клік-хімії» [59].

Враховуючи відсутність в літературі інформації про неконденсовані з 9,10-антрацендіоновим кільцем системи 1,2,3-триазольного типу та з метою розширення ряду раніше досліджених нами похідних 9,10-антрацендіону [60-64], видавалось перспективним конструювання нових структур, що включають 9,10-антрацендіонове кільце, 1(2)-екзофункціоналізоване 1,2,3-триазольним циклом.

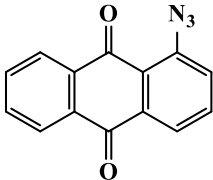
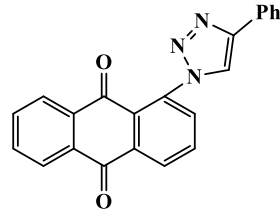
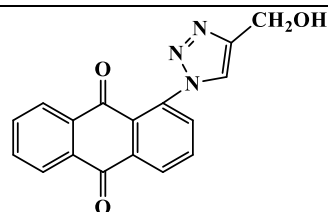
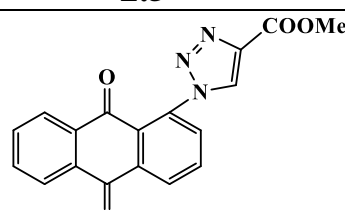
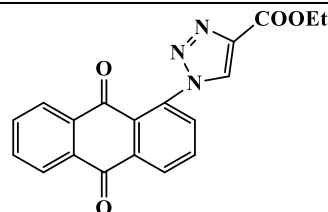
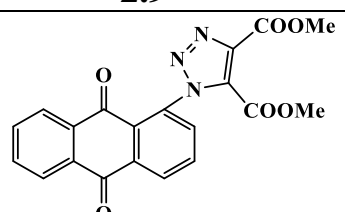
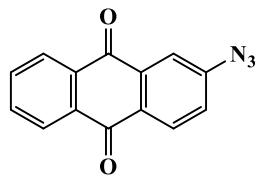
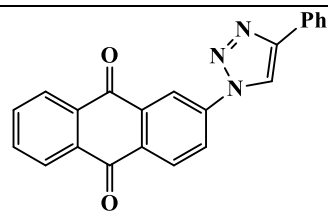
Нові 1,2,3-триазольні похідні 9,10-антрацендіону **2.3-2.12** одержували реакцією 1,3-диполярного азид-алкінового циклоприєднання [53], яка полягала у взаємодії 1,3-диполів – 1(2)-азидо-9,10-антрацендіонів (AD-N<sub>3</sub>) **2.1, 2.2** [17, 65], синтезованих з 1(2)-аміно-9,10-антрацендіонів (AD-NH<sub>2</sub>) **1.1, 1.2**, з рядом диполярофілів (заміщених ацетиленів, схема 2.1, табл. 2.1) у присутності купрум(I) йодиду та триетиламіну. Слід зазначити, що використання таких систем, як CuSO<sub>4</sub>–калій аскорбат в ДМФА/H<sub>2</sub>O та CuI–L-пролін в ДМСО, не дало позитивних результатів в одержанні цільових триазолів **2.3-2.12**.

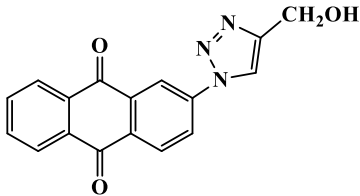
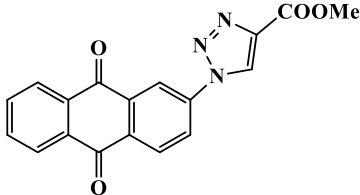
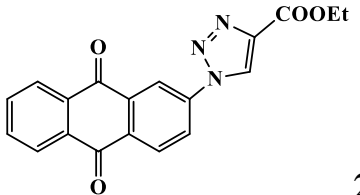
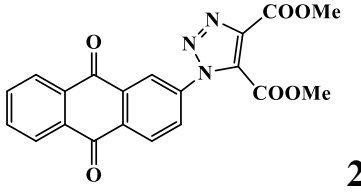
Схема 2.1.



R<sub>1</sub>=Ph, R<sub>2</sub>=H (2.3, 2.4); R<sub>1</sub>=CH<sub>2</sub>OH, R<sub>2</sub>=H (2.5, 2.6);  
 R<sub>1</sub>=COOMe, R<sub>2</sub>=H (2.7, 2.8); R<sub>1</sub>=COOEt, R<sub>2</sub>=H (2.9, 2.10);  
 R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=COOMe (2.11, 2.12)

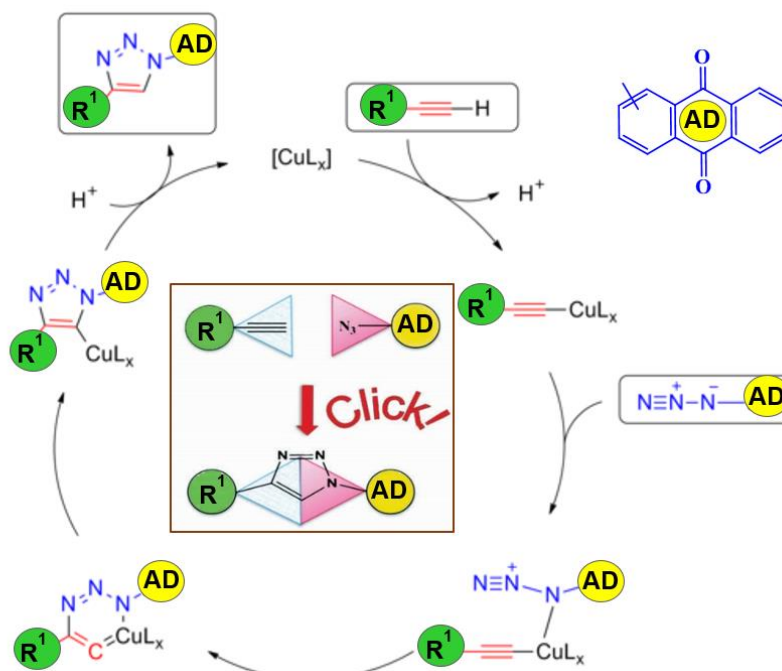
## Продукти азид-алкінового циклоприєднання 2.3-2.12

AD-N <sub>3</sub>	Ацетиленова похідна	Каталізатор	Продукт
 <p>2.1</p>	HC≡C-Ph	CuI	 <p>2.3</p>
	HC≡C-CH <sub>2</sub> OH	CuI	 <p>2.5</p>
	HC≡C-COOMe	CuI	 <p>2.7</p>
	HC≡C-COOEt	CuI	 <p>2.9</p>
	MeOOC-C≡C-COOMe	-	 <p>2.11</p>
 <p>2.2</p>	HC≡CPh	CuI	 <p>2.4</p>

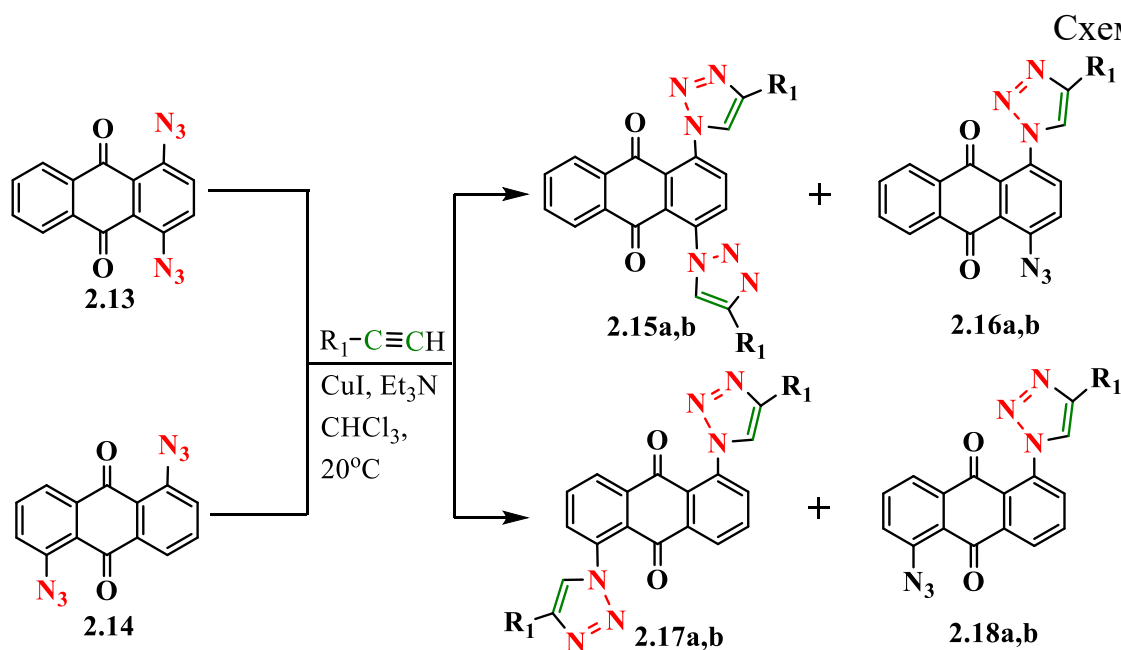
	$\text{HC}\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{OH}$	$\text{CuI}$	 <p style="text-align: right;"><b>2.6</b></p>
	$\text{HC}\equiv\text{C}-\text{COOMe}$	$\text{CuI}$	 <p style="text-align: right;"><b>2.8</b></p>
	$\text{HC}\equiv\text{C}-\text{COOEt}$	$\text{CuI}$	 <p style="text-align: right;"><b>2.10</b></p>
	$\text{MeOOC}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{COOMe}$	-	 <p style="text-align: right;"><b>2.12</b></p>

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 (табл. 2.1). Цільові триазоли були одержані з виходами 61-70%.

Механізм CuAAC реакції передбачає утворення купруму ацетиленіду. Триетиламін, як було з'ясовано в роботах [58, 66, 67], полегшує утворення активного купрум-ацетиленідного комплексу і перебіг «клік-реакції». У той же час купрум впливає на координацію азиду, що обумовлює регіоселективність даної реакції. Наступною стадією є утворення шестичленного циклу, якій містить купрум. Далі відбувається відновне елімінування з утворенням купрум-триазолільної похідної. Гідроліз останньої приводить до утворення цільового 1,2,3-триазолу **2.3-2.10** [68].



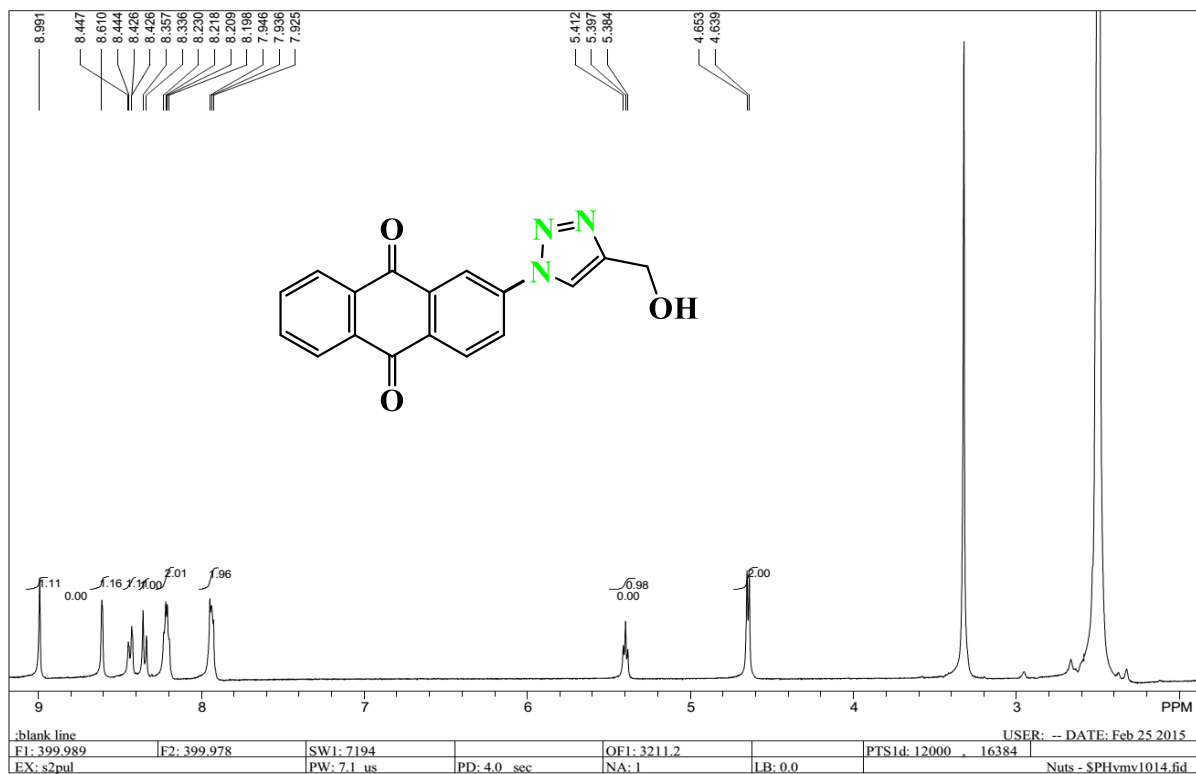
Реакція CuAAC 1,4- та 1,5-діазидо-9,10-антрацендіонів [69] **2.13**, **2.14** із фенілацетиленом та метиловим естером ацетиленкарбонової кислоти приводить до утворення бістриазольних похідних **2.15a,b** та **2.17a,b**, які були виділені з реакційної суміші після хроматографічного розділення на силікагелі (елюент бензен : ацетонітрил, 6 : 1) з виходами 41-46% (схема 2.2).



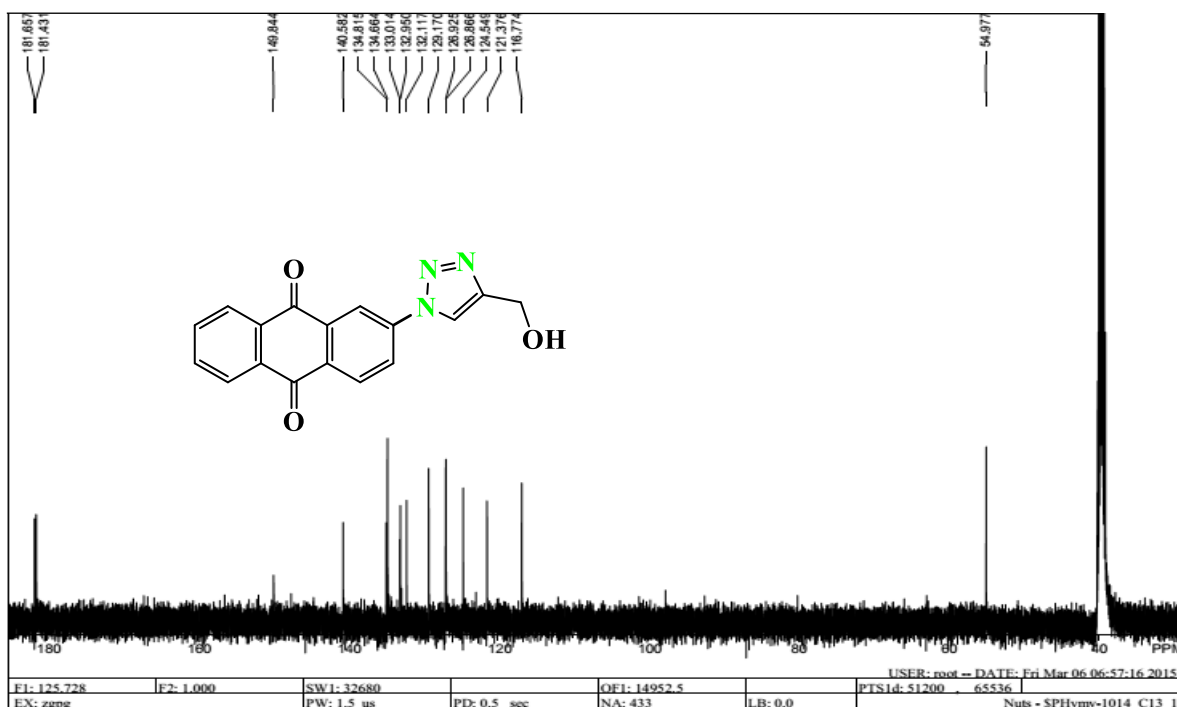
$R_1=Ph$  (**2.15a**, **2.16a**, **2.17a**, **2.18a**);  
 $R_1=COOMe$  (**2.15b**, **2.16b**, **2.17b**, **2.18b**)

Слід зазначити, що 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 (схема 2.2). Аналогічна картина одночасного утворення бістриазолів як основних продуктів та незначних кількостей монотриазолів в умовах купрум-каталізованої реакції була зафіксована та досліджена у 2005 році В. Родіоновим та співр. [70]. 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  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  ЯМР та хроматомас-спектрів. В  $^1\text{H}$  ЯМР спектрах поряд із сигналами протонів антрацендіонового фрагмента наявні синглети протона метинової групи триазольного циклу при 8.64-9.86 м.ч.



**Рис. 2.1.** Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР 2-(4-(гідроксиметил)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)антрацен-9,10-діону **2.6**.

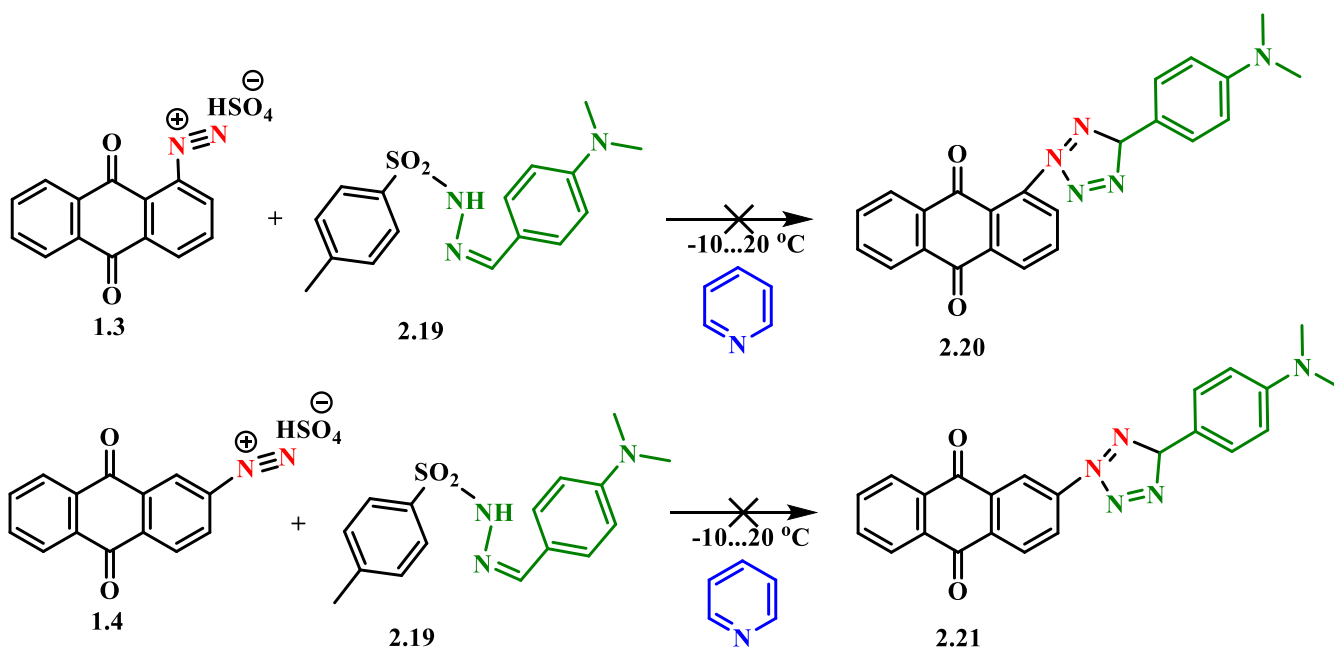


**Рис. 2.2.** Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР 2-(4-(гідроксиметил)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)антрацен-9,10-діону **2.6**.

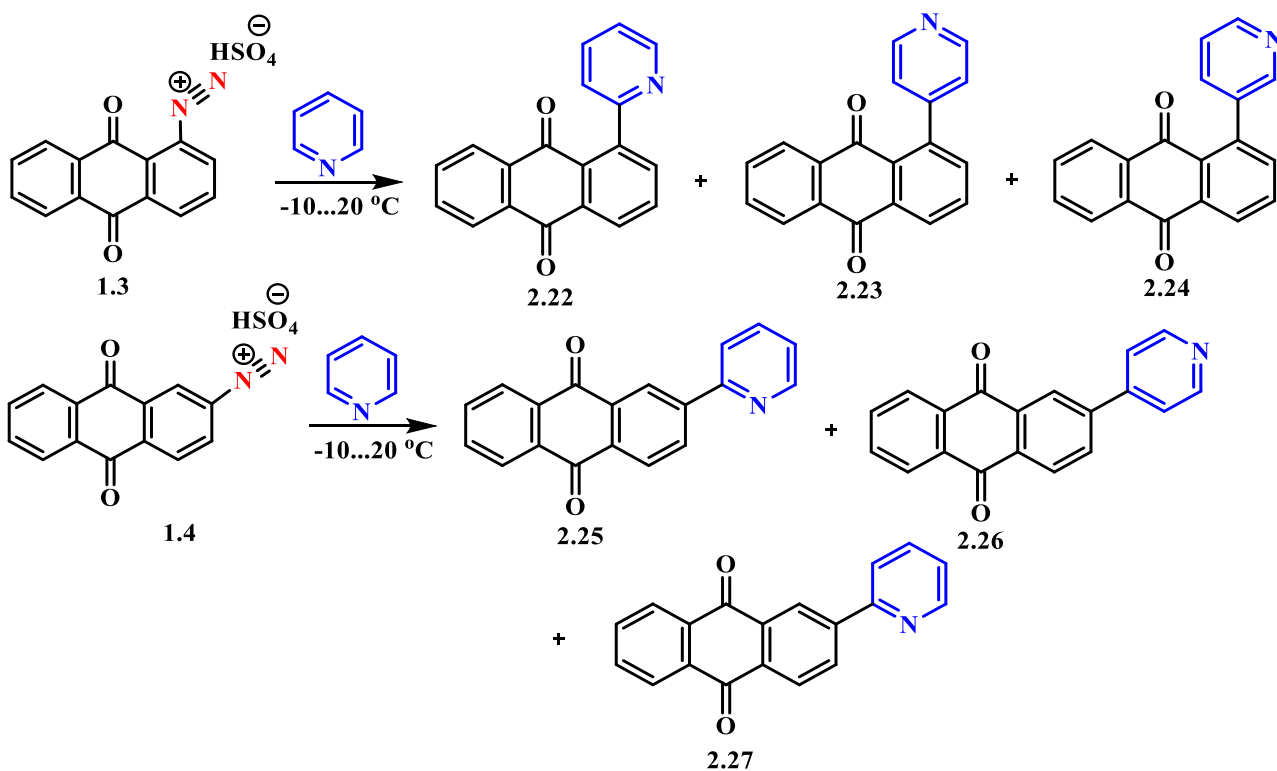
1,2,3-Триазольний фрагмент у  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектрах представлений сигналами атому Карбону метинової групи в області 116.77-122.88 м.ч. та відповідних замісників ацетиленової похідної. Зникнення інтенсивної смуги валентних коливань азидогрупи в області 2100-2120  $\text{cm}^{-1}$  та поява смуг поглинання  $-\text{N}=\text{N}-$  в області 1414-1483  $\text{cm}^{-1}$  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  $\text{cm}^{-1}$ , 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  $\text{cm}^{-1}$ , присутні смуги поглинання  $-\text{N}=\text{N}-$  триазольного циклу в межах 1469-1483  $\text{cm}^{-1}$ . Їх спектри  $^1\text{H}$  та  $^{13}\text{C}$  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.

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

Арилдіазонієві солі використовуються як ефективні складові в реакціях [3+2]-циклоприєднання із гідразонами для одержання дизаміщених тетразолів [71-73]. Саме тому з метою подальшого розширення синтетичного потенціалу діазонієвих солей 9,10-антрацендіону була досліджена взаємодія діазонієвих солей **1.3** або **1.4** з тозилгідразоном 4-(диметиламіно)-бензальдегіду **2.19** у середовищі піридину спершу при охолодженні, а потім при кімнатній температурі, аналогічно роботі [71]. Очікувалось, що результатом такої взаємодії стане утворення похідних тетразолу **2.20**, **2.21**.



Аналіз отриманих продуктів методами хроматомас-спектрометрії та  $^1\text{H}$  ЯМР спектрометрії засвідчив неочікуване одержання суміші *орто*-, *мета*- та *пара*-ізомерів арильованого піридину **2.22-2.24** (для діазоній гідросульфату **1.3**) та **2.25-2.27** (для діазоній гідросульфату **1.4**). За даними хроматомас-спектрів (LC-MS) співвідношення утворених ізомерів 1-антрахінонілпіридинів **2.22-2.24** складало 57%, 27% та 16% відповідно, а у випадку 2-антрахінонілпохідних **2.25-2.27** – 58%, 28% та 14% (табл. 2.2).



Відомо, що утворення симетричних та несиметричних діарильних структур легко відбувається в умовах реакції Гомберга-Бахмана у присутності основи за вільнорадикальним механізмом [74]. Слід зазначити, що у літературі наявна обмежена кількість праць, які стосуються некаталітичного арилювання електронозбідненої системи пірідину арилдіазонієвими солями при нагріванні [75-77]. У виявленій нами реакції піридин виступає середовищем та реагентом. Його роль як основи у перетворенні такого типу полягає у взаємодії із солями арилдіазонію з утворенням проміжних діазосполук, що сповільнює утворення арильних радикалів. Це, в свою чергу, призводить до підвищення хемоселективності арилювання за реакцією Гомберга-Бахмана [77].

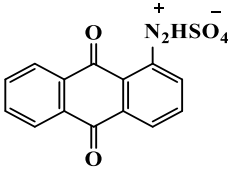
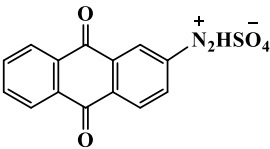
Встановлено, що співвідношення утворених ізомерів 9,10-діоксоантраценілпіридинів **2.22-2.27** в температурному інтервалі, як у роботі [71], від -10 до +20 °C, та від -10 до 0°C у некаталітичних умовах не зазнає суттєвих змін (табл. 2.2). Режим від -10 до 0°C був вибраний з метою дослідження впливу температури на співвідношення утворення ізомерів. Слід зазначити, що при температурі -15 °C реакція не відбувалася навіть при тривалому експонуванні



реагентів. Застосування умов купрум-каталізованої реакції за результатами LC-MS дозволило збільшити кількість домінантного ізомеру тільки на 3-10% та зменшити відсоток утворення мінорного ізомера на 7-8%. Несуттєві зміни в значеннях співвідношення ізомерів в умовах купрум-каталізу порівняно з результатами безкаталітичного арилювання піридину свідчать про перебіг процесу за вільнорадикальним механізмом. Такий висновок підтверджує відсутність реакції арилювання при використанні іонолу як інгібітора вільнорадикальних процесів.

Таблиця 2.2.

Співвідношення ізомерів 1(2)-антрацендіонілпіридинів **2.22-2.27** згідно даних LC-MS

Арилюючий реагент	№ досліду	Каталізатор	Температурний режим, °С	Співвідношення ізомерів
 <p><b>1.3</b></p>	1	-	-10 → +20	57%, 27% та 16%
	2	CuCl <sub>2</sub>		67%, 19% та 6%
	3	-	-10 → 0	55%, 32% та 13%
	4	CuCl <sub>2</sub>		63%, 21% та 5%
	5	-	45-50	76% та 24%
	6	CuCl <sub>2</sub>		69 та 23%
	7	-	65-70	68% та 21%
	8	CuCl <sub>2</sub>		63% та 23%
 <p><b>1.4</b></p>	9	-	-10 → +20	58%, 28% та 14%
	10	CuCl <sub>2</sub>		66%, 23% та 7%
	11	-	-10 → 0	59%, 19% та 12%
	12	CuCl <sub>2</sub>		62%, 26% та 4%
	13	-	45-50	56%, 21% та 21%
	14	CuCl <sub>2</sub>		60%, 20% та 16%
	15	-	65-70	55%, 21% та 15%
	16	CuCl <sub>2</sub>		61%, 20% та 12%

Окрім того, в хроматомас-спектрах деяких арильованих продуктів **2.22-2.27** (досліди № 2, 4, 6-8), одержаних в інтервалі температур від -10 °С до +20 °С

та від  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  до  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  в некаталітичних та купрум-каталітичних умовах, були зафіксовані незначні кількості (до 4-6%) сполук із піком молекулярного іона з масою  $m/z\ 492[M+1]$ , що найвірогідніше відповідає продукту діарильовання піридину.

Розділення сумішей ізомерів **2.22-2.24** та **2.25-2.27**, було здійснено на препаративному хроматографі Teledyn Isco Combiflash Companion (елюент метил-*трет*-бутиловий етер - ацетонітрил) спільно із м.н.с. Чернобаєвим І.І. (ІОХ НАН України). При розділенні суміші 1-антрацендіонілпіридинів **2.22-2.24** (дослід №1) були одержані три фракції. З *першої фракції* був виділений індивідуальний мажорний ізомер, для якого в спектрі  $^1\text{H}$  ЯМР (рис. 2.3) наявні сигнали наступних ароматичних протонів: мультиплет двох протонів при 7.34-7.37 м.ч., мультиплет п'яти протонів при 7.68-7.84 м.ч., та чотири однопротонні дублети при 8.09, 8.27, 8.44 та 8.68 м.ч. Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР цього ізомеру окрім сигналів атомів карбону 9,10-антрацендіонового кільця, характеризується сигналами атомів карбону при 159.94 та 149.07 м.ч. (рис. 2.4, 2.5).

Для встановлення структури домінантного ізомера в суміші **2.22-2.24** було використано порівняння його ЯМР спектрів із описаними в літературі спектрами 2-, 3- та 4-заміщених піридинів [78-81], а також із розрахунковими спектрами, згенерованими за допомогою програмного пакету *GAUSSIAN 09W* [82]. Крім цього, були розраховані теплоти утворення піридинілантрацендіонів **2.22-2.24** методом *B3LYP*, базисний набір *6-311++G-3df-3pd*, геометрія молекул яких була попередньо оптимізована. Згідно із розрахованими значеннями теплот утворення для 1-піридинілантрацендіонів **2.22-2.24** енергетично найвигіднішим є утворення *o*-ізомера ( $\Delta H=16.75$  ккал/моль), потім *n*-ізомера ( $\Delta H=17.12$  ккал/моль) і насамкінець *m*-ізомера ( $\Delta H=17.33$  ккал/моль).

На основі співставлення експериментальних спектрів виділеного ізомера (рис. 2.3, 2.4, 2.5), із літературними даними [78-81] та розрахунковими спектрами (табл. 2.3), можна достовірно стверджувати, що переважаючим продуктом реакції

арилування піридину 1-діазоній гідросульфатом **1.3** є *o*-ізомер **2.22**, що добре узгоджується із значеннями теплот утворення та селективністю реакції Гомберга-Бахмана у випадку арилування піридину [83].

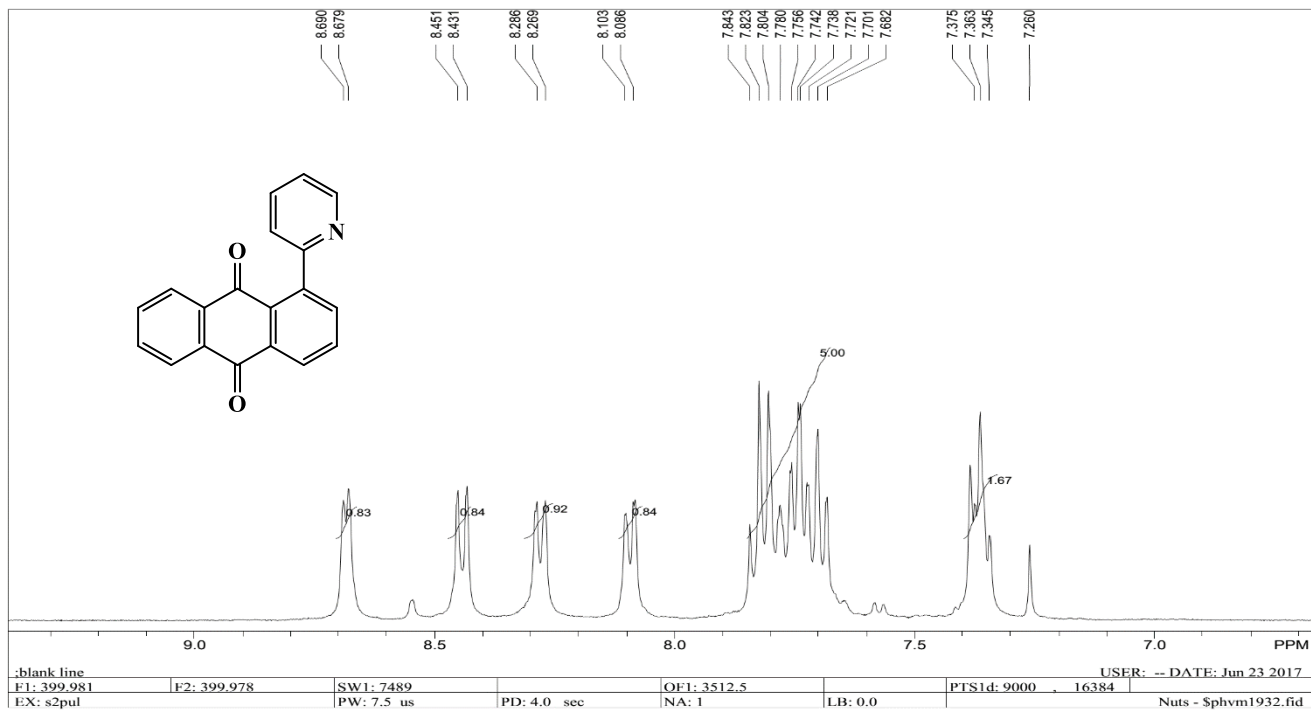


Рис. 2.3. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР 1-(піридин-2-іл)антрацен-9,10-діону **2.22** в CDCl<sub>3</sub>.

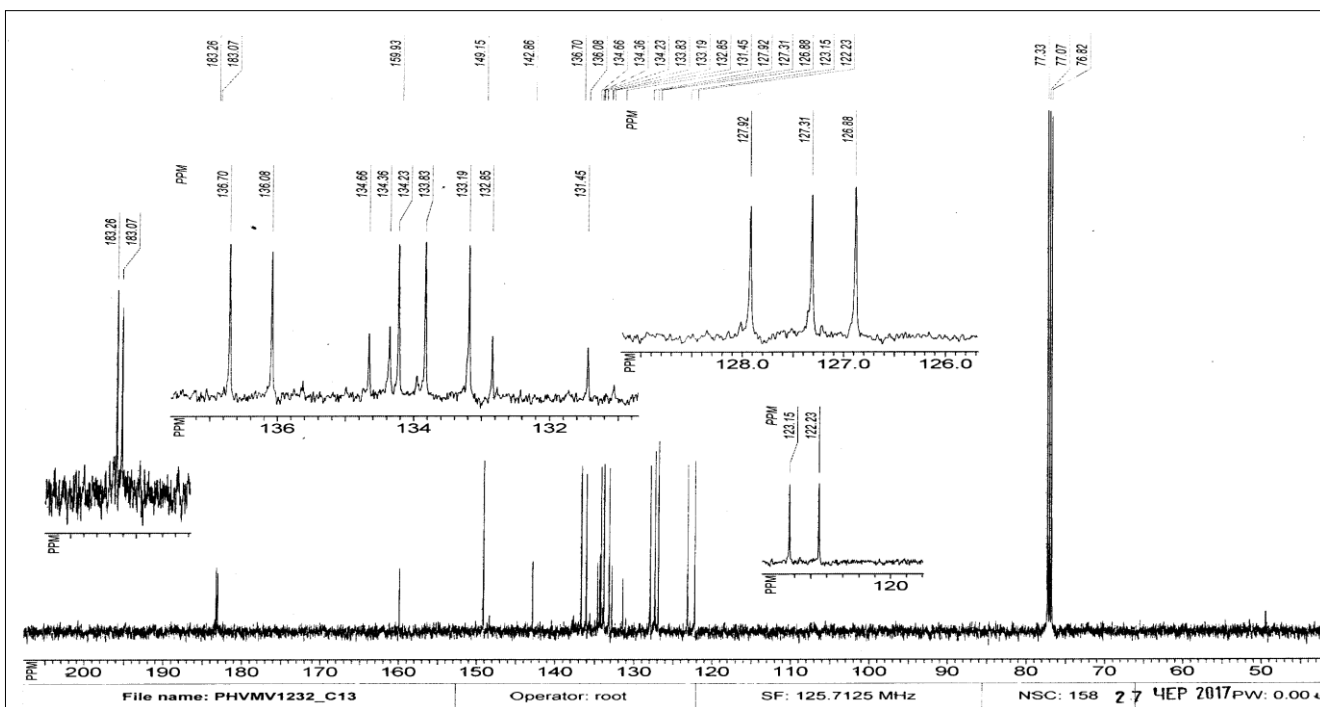


Рис. 2.4. Спектр <sup>13</sup>C ЯМР 1-(піридин-2-іл)антрацен-9,10-діону **2.22** в CDCl<sub>3</sub>.

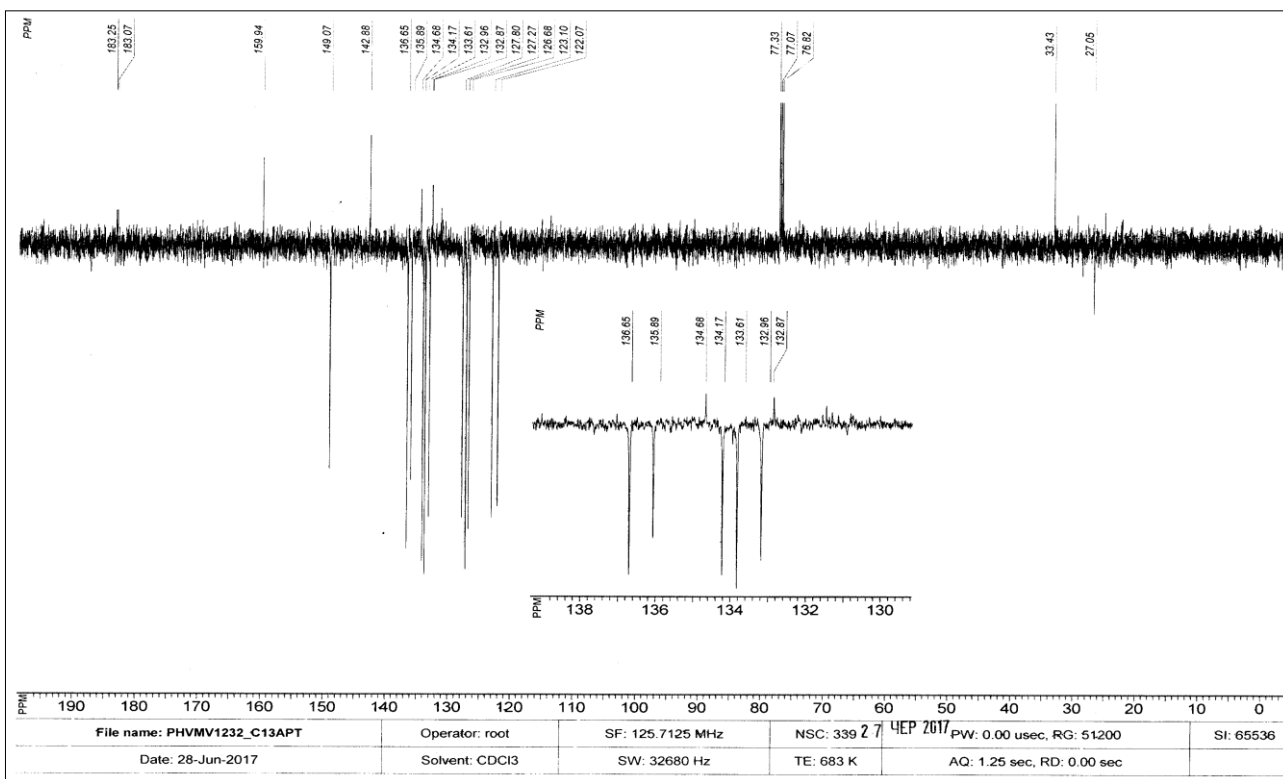
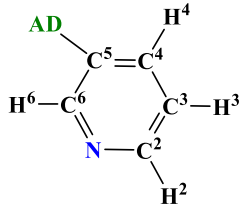


Рис. 2.5. Спектр  $^{13}\text{C}$  АРТ ЯМР 1-(піридин-2-іл)антрацен-9,10-діону **2.22** в  $\text{CDCl}_3$ .

Таблиця 2.3

Розраховані та експериментальні сигнали  $^1\text{H}$  та  $^{13}\text{C}$  ЯМР піридинового кільця

1-Піридиніл- антрацен-9,10-діон	Сигнали $^1\text{H}$ ЯМР		Сигнали $^{13}\text{C}$ ЯМР	
	експериментальні	розраховані	експериментальні	розраховані
<p><b>2.22</b></p>	$\text{H}^2$ 8.68 $\text{H}^3$ 7.68 $\text{H}^4$ 8.09 $\text{H}^5$ 7.36	$\text{H}^2$ 8.88 $\text{H}^3$ 7.51 $\text{H}^4$ 8.07 $\text{H}^5$ 7.32	$\text{C}^2$ <b>149.07</b> $\text{C}^3$ 122.07 $\text{C}^4$ <b>142.88</b> $\text{C}^5$ 123.10 $\text{C}^6$ <b>159.94</b>	$\text{C}^2$ <b>154.22</b> $\text{C}^3$ 124.14 $\text{C}^4$ <b>141.05</b> $\text{C}^5$ 124.33 $\text{C}^6$ <b>167.82</b>
<p><b>2.23</b></p>	$\text{H}^2, \text{H}^6$ 8.55 $\text{H}^3, \text{H}^5$ 7.45, 7.53	$\text{H}^2, \text{H}^6$ 8.81 $\text{H}^3, \text{H}^5$ 7.25	-	$\text{C}^2$ <b>152.66</b> $\text{C}^3$ 122.90 $\text{C}^4$ <b>157.12</b> $\text{C}^5$ 123.93 $\text{C}^6$ <b>152.71</b>

 <p style="text-align: center;"><b>2.24</b></p>	$\text{H}^2$ 8.80 $\text{H}^3$ 7.63 $\text{H}^4$ 8.01 $\text{H}^6$ 8.53	$\text{H}^2$ 8.73 $\text{H}^3$ 7.55 $\text{H}^4$ 7.71 $\text{H}^6$ 8.49	-	$\text{C}^2$ <b>150.54</b> $\text{C}^3$ 123.32 $\text{C}^4$ 136.97 $\text{C}^5$ <b>143.03</b> $\text{C}^6$ <b>150.27</b>
--	--	--	---	--

Переконливим доказом утворенням *o*-ізомера **2.22** є наявність сигналів атомів карбону піридинового кільця при 159.94 та 149.07 м.ч. (табл. 2.3), що відповідає утворенню 2-заміщених піридинів [78, 80].

*Друга та третя* фракції містили суміші ізомерів, які не вдалося розділити на індивідуальні речовини. *Друга фракція* складалася із суміші двох ізомерів за даними LC-MS, одним з яких на основі співставлення значень сигналів протонів спектрів  $^1\text{H}$  ЯМР виділеного домінантного ізомера (рис. 2.3) та суміші ізомерів (рис. 2.6), є *o*-ізомер (сигнали накладання виділені синім кольором). Для визначення структури другого ізомера у *другій фракції* сигнали протонів при 7.32-7.34, 7.45-7.46, 7.51-7.58 та 8.56 м.ч. (виділено чорним кольором) у спектрі  $^1\text{H}$  ЯМР (рис. 2.6) були порівняні із літературними даними для 3- і 4-заміщених фенілпіридинів [81, 84, 85], а також із розрахунковими спектрами, одержаними з використанням програмного пакету *GAUSSIAN 09W* [82] (табл. 2.3). Віднесення сигналів (табл. 2.3) дозволило зробити висновок, що суміш (рис. 2.6) складається із 1-(піридин-2-іл)антрацен-9,10-діону **2.22** та 1-(піридин-4-іл)антрацен-9,10-діону **2.23**.

*Третя фракція* за даними хроматомас-спектрів складалася з суміші двох ізомерів. Співставлення сигналів спектрів  $^1\text{H}$  ЯМР *o*-ізомера **2.22** (рис. 2.3) та *третьої фракції* (рис. 2.7) показало відсутність сигналів *o*-ізомеру. Натомість, наявність сигналів протонів при 7.64, 8.01, 8.74, та 8.81 м.ч. дозволило віднести їх до *m*-ізомера **2.24** [84].

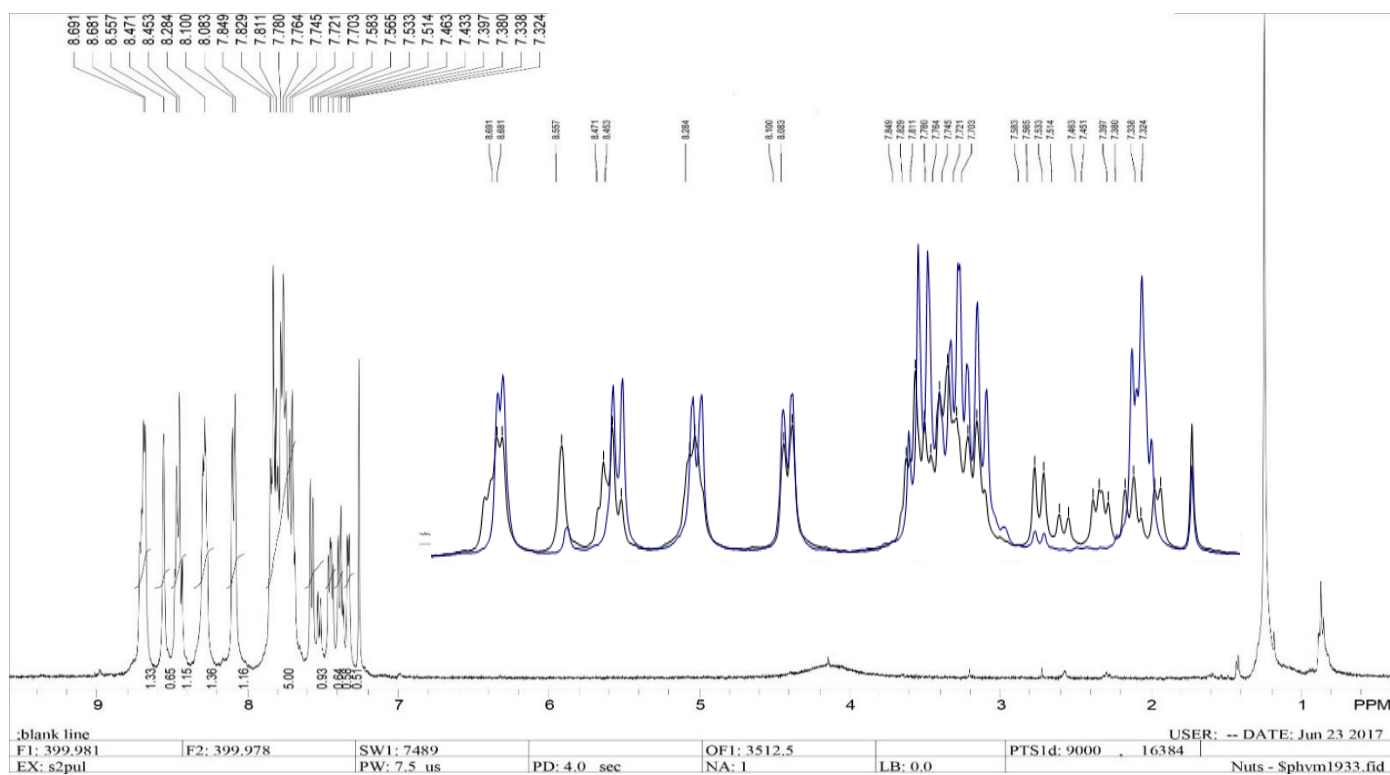


Рис. 2.6. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР 1-(піридин-2-іл)антрацен-9,10-діону **2.22** та 1-(піридин-4-іл)антрацен-9,10-діону **2.23** в  $\text{CDCl}_3$ .

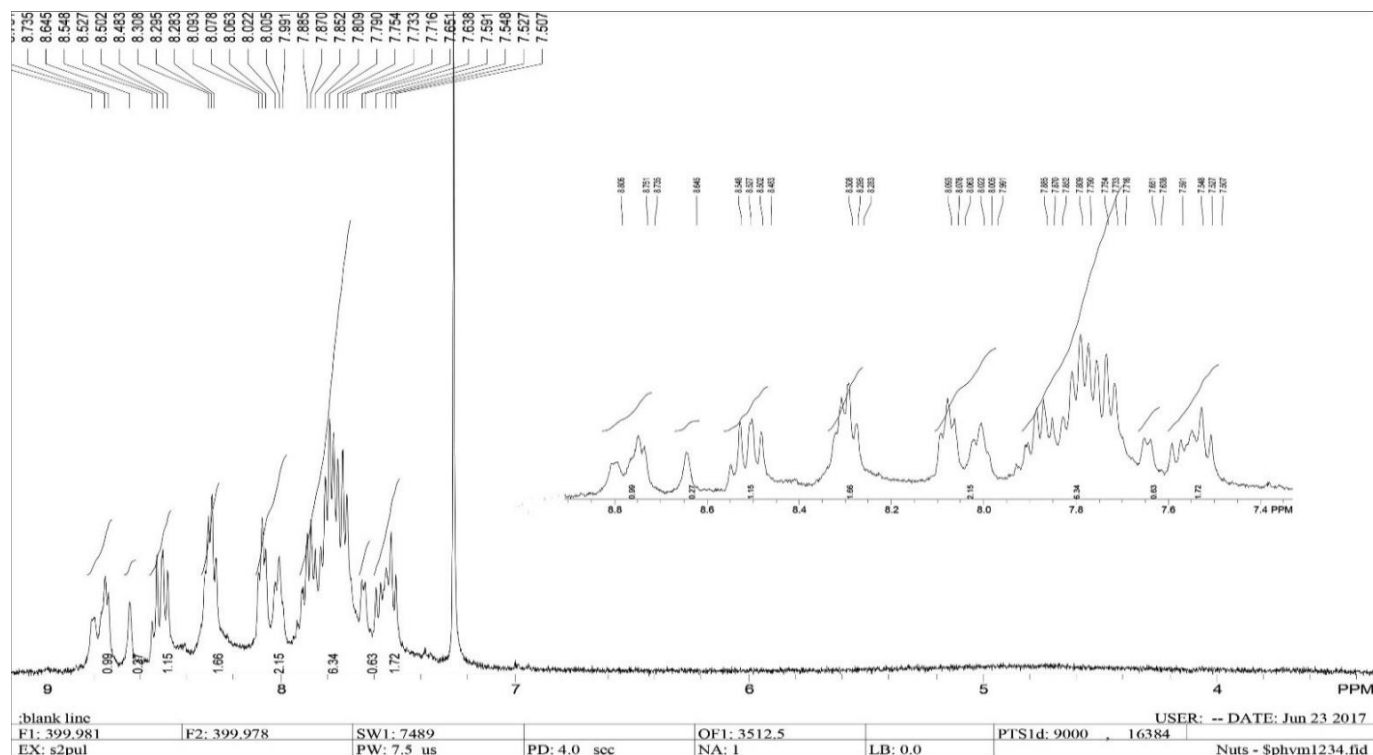


Рис. 2.7. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР 1-(піридин-4-іл)антрацен-9,10-діону **2.23** і 1-(піридин-3-іл)антрацен-9,10-діону **2.24** в  $\text{CDCl}_3$ .

Оскільки спектр на рис. 2.7 характеризується накладанням сигналів протонів ізомерів в діапазонах 7.71-7.88, 8.28-8.31, 8.48-8.59 м.ч., то можна стверджувати, що *третья фракція* є сумішшю 1-(піридин-4-іл)антрацен-9,10-діону **2.23** та 1-(піридин-3-іл)антрацен-9,10-діону **2.24**. Підтвердженням цього також може служити співставлення експериментального спектру  $^1\text{H}$  ЯМР із розрахунковими спектрами, згенерованими за допомогою програмного пакету *GAUSSIAN 09W* (табл. 2.3).

Із суміші 2-антрахінонілпіридинів **2.25-2.27** (дослід № 9, табл. 2.2) методом препаративної хроматографії були одержані три фракції. З *першої фракції* був виділений мажорний ізомер в індивідуальному стані. В його  $^1\text{H}$  ЯМР спектрі (рис. 2.8) ароматичні протони резонують у вигляді уширеного синглету при 7.48 м.ч., двох трипротонних мультиплетів в межах 7.92-7.98 м.ч. та 8.15-8.21 м.ч., двох однопротонних дублетів при 8.26 та 8.56 м.ч., а також широких синглетів двох протонів при 8.77 та 8.84 м.ч. відповідно. У спектрі  $^{13}\text{C}$  ЯМР (рис. 2.9) виділеного мажорного ізомеру ідентифіковані сигнали піридинового фрагмента при 138.08, 144.50 та 150.36 м.ч. Розрахунок теплот утворення 2-піридинілантрацендіонів **2.25-2.27** методом *B3LYP* (базисний набір *6-311++G-3df-3pd*) показав, що енергетично вигідним є утворення спершу *o*-ізомеру ( $\Delta H=9.47$  ккал/моль), потім *n*-ізомера ( $\Delta H=10.81$  ккал/моль) і *m*-ізомера ( $\Delta H=10.98$  ккал/моль). На основі співставлення експериментальних (рис. 2.8, 2.9) та розрахункових спектрів  $^1\text{H}$  та  $^{13}\text{C}$  ЯМР (табл. 2.4), а також з урахуванням значень розрахованих теплот утворення, було зроблено висновок, що виділений продукт, як і у випадку 1-(піридин-2-іл)антрацен-9,10-діону **2.22**, має будову *o*-ізомера **2.25**.

*Друга фракція* містила суміш двох ізомерів, одним з яких, на основі порівняння сигналів спектрів  $^1\text{H}$  ЯМР (рис. 2.8 та 2.10), є 2-(піридин-2-іл)антрацен-9,10-діон **2.25** (сигнали накладання виділені червоним кольором).

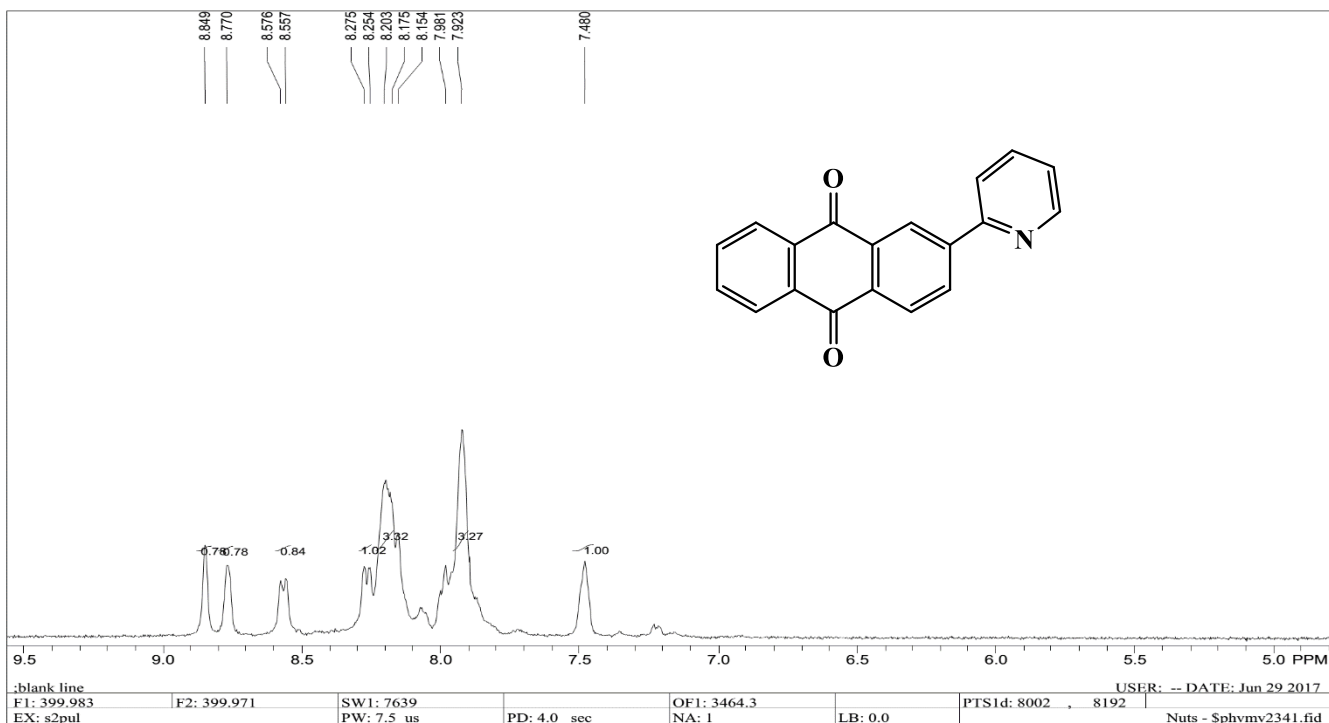


Рис. 2.8. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР 2-(піридин-2-іл)антрацен-9,10-діону **2.25** в ДМСО-*d*<sub>6</sub>.

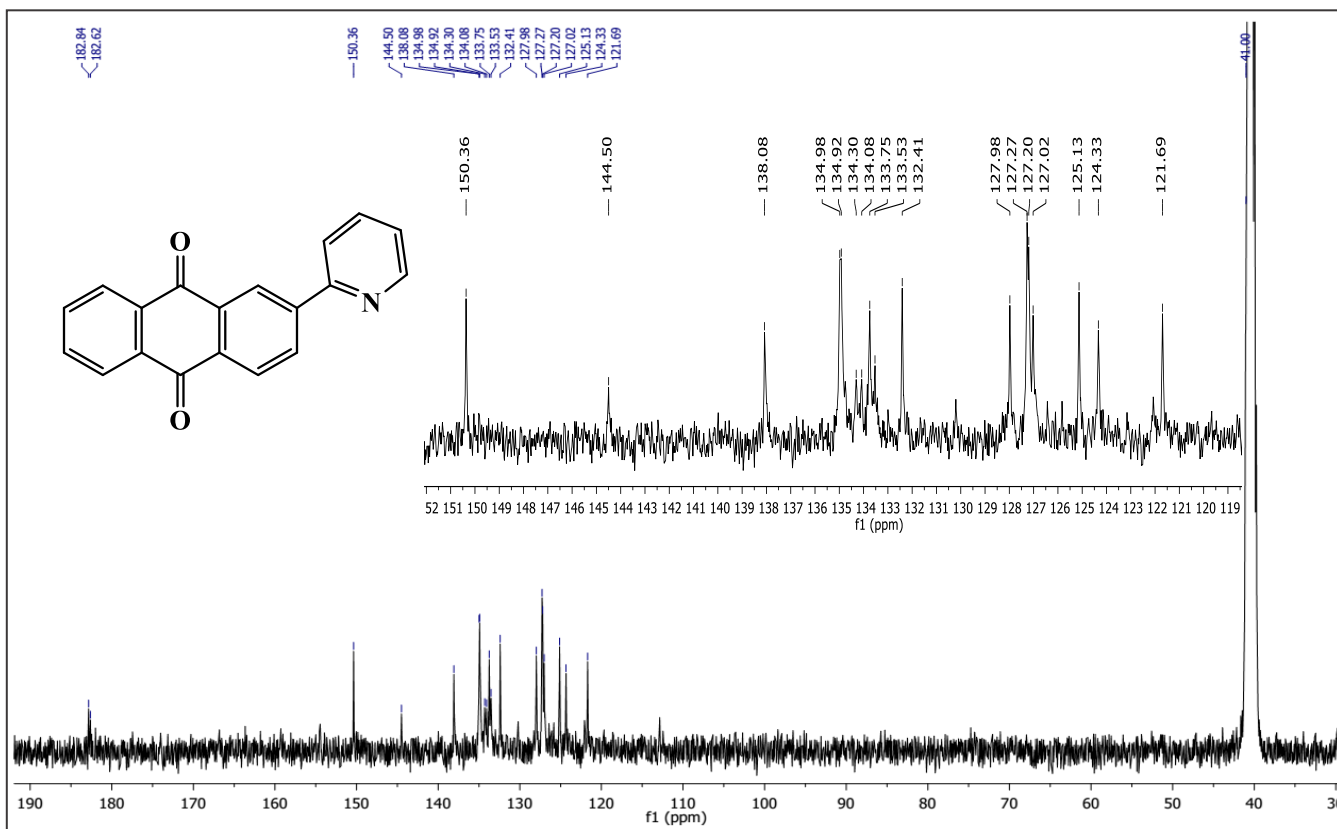
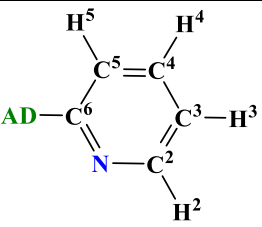
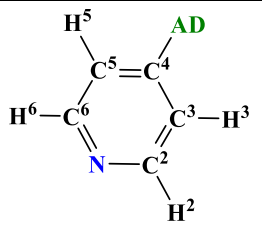
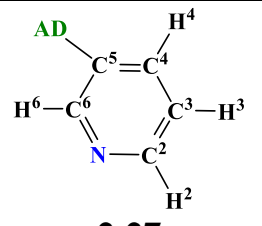


Рис. 2.9. Спектр <sup>13</sup>C ЯМР 2-(піридин-2-іл)антрацен-9,10-діону **2.25** в ДМСО-*d*<sub>6</sub>.

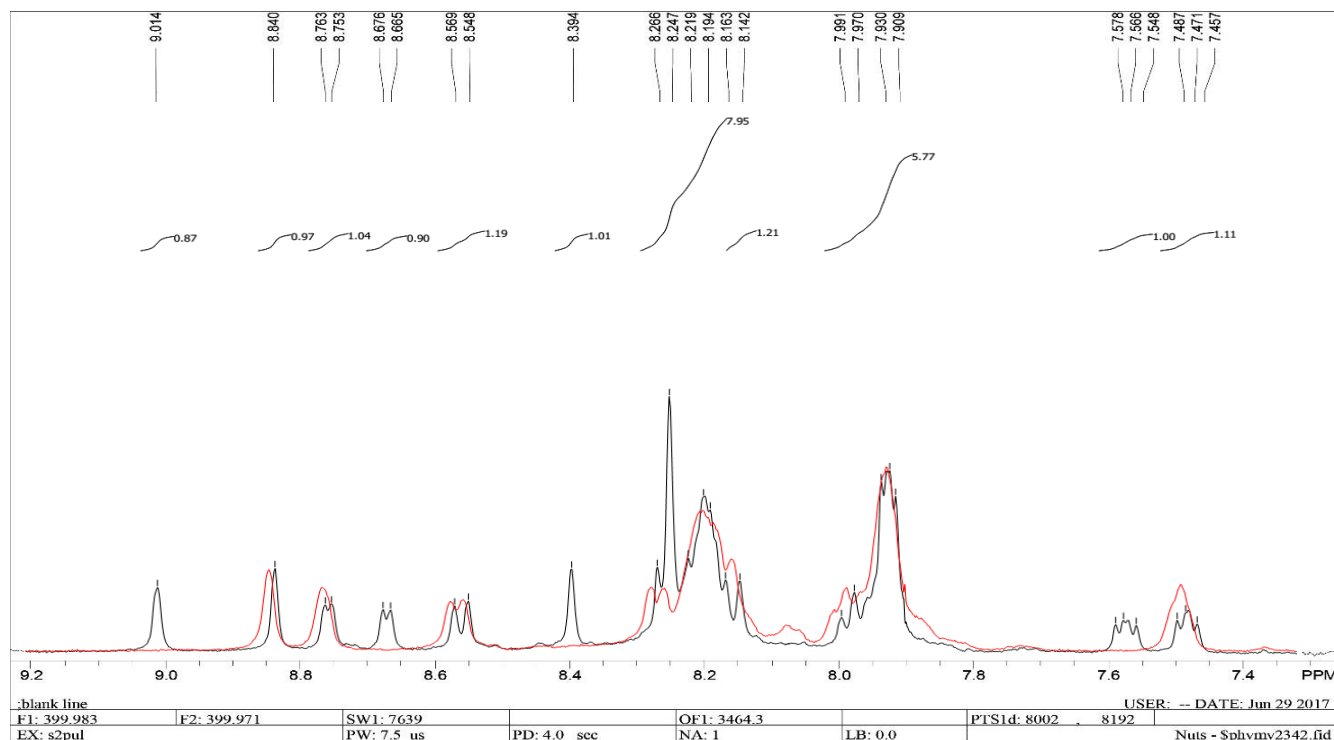


Розраховані та експериментальні сигнали  $^1\text{H}$  та  $^{13}\text{C}$  ЯМР піридинового кільця

2-Піридиніл- антрацен-9,10-діон	Сигнали $^1\text{H}$ ЯМР		Сигнали $^{13}\text{C}$ ЯМР	
	експериментальні	розраховані	експериментальні	розраховані
 <p><b>2.25</b></p>	$\text{H}^2$ 8.84 $\text{H}^3$ 8.77 $\text{H}^4$ 8.56 $\text{H}^5$ 8.26	$\text{H}^2$ 8.89 $\text{H}^3$ 8.70 $\text{H}^4$ 8.19 $\text{H}^5$ 8.23	$\text{C}^2$ 122.07 $\text{C}^3$ <b>138.08</b> $\text{C}^4$ 121.69 $\text{C}^5$ <b>150.36</b> $\text{C}^6$ <b>144.50</b>	$\text{C}^2$ 123.82 $\text{C}^3$ <b>140.71</b> $\text{C}^4$ 123.73 $\text{C}^5$ <b>160.22</b> $\text{C}^6$ <b>152.95</b>
 <p><b>2.26</b></p>	-	$\text{H}^2$ 8.92 $\text{H}^3$ 7.91 $\text{H}^5$ 7.86 $\text{H}^6$ 8.90	-	$\text{C}^2$ <b>154.64</b> $\text{C}^3$ 123.46 $\text{C}^4$ <b>151.42</b> $\text{C}^5$ 123.09 $\text{C}^6$ <b>154.49</b>
 <p><b>2.27</b></p>	$\text{H}^2$ 8.84 $\text{H}^3$ 8.67 $\text{H}^4$ 8.39 $\text{H}^6$ 9.01	$\text{H}^2$ 8.81 $\text{H}^3$ 8.78 $\text{H}^4$ 8.43 $\text{H}^6$ 9.01	-	$\text{C}^2$ <b>152.42</b> $\text{C}^3$ 125.01 $\text{C}^4$ <b>139.72</b> $\text{C}^5$ 138.02 $\text{C}^6$ <b>152.45</b>

Другий ізомер в спектрі  $^1\text{H}$  ЯМР *другої фракції* (рис. 2.10) характеризується сигналами ароматичних протонів при 7.56, 8.39, 8.67 та 9.01 м.ч., які були віднесені до *m*-ізомера **2.27** (виділені чорним кольором) на основі аналізу літератури [84, 86] та порівняння із сигналами спектра  $^1\text{H}$  ЯМР суміші 1-(піридин-4-іл)антрацен-9,10-діону **2.23** і 1-(піридин-3-іл)антрацен-9,10-діонау **2.24**. Порівняння з розрахунковими спектрами  $^1\text{H}$  ЯМР *n*- **2.27** та *m*- **2.26** ізомерів (табл. 2.4) також вказує, що другим ізомером в цій суміші є 2-(піридин-3-іл)антрацен-9,10-діон **2.27**.

Третя фракція містила суміш трьох ізомерів. На жаль, виділити в індивідуальному вигляді *n*- та *m*-ізомери арильованого піридину **2.26** та **2.27**, як у випадку ізомерів **2.23** та **2.24** не вдалося.



**Рис. 2.10.** Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР суміші 2-(піридин-2-іл)антрацен-9,10-діона **2.25** та 2-(піридин-3-іл)антрацен-9,10-діона **2.27** в ДМСО- $d_6$ .

З метою визначення впливу температурного режиму та каталізатора на співвідношення ізомерів піридину, було досліджено арилювання піридину діазонієвими солями 9,10-антрацендіону **1.3** та **1.4** у двох режимах 45-50 °С та 65-70 °С. Вибір таких температурних режимів обумовлений класичними умовами проведення реакції Гомберга-Бахмана-Хея в середовищі піридину [74]. Дослідження арилювання піридину в некаталітичних та каталітичних умовах при збільшенні температури реакції до 45-50 °С (досліди № 5, 6, 13, 14) та 65-70 °С (досліди № 7, 8, 15, 16) показало (табл. 2.2), що для 2-піридинілантрацендіонів **2.25-2.27** в цих температурних режимах спостерігається також утворення суміші трьох ізомерів за даними хроматомас-спектрометрії. При арилюванні піридину

діазонієвою сіллю 9,10-антрацендіону **1.3** при 45-50 °С (дослід № 5) в некаталітичних умовах та застосуванні купрум-каталізу (дослід № 6) вдалося одержати як основні продукти реакції суміш двох ізомерів (табл. 2.2). На основі порівняння спектрів <sup>1</sup>H ЯМР отриманої суміші з раніше одержаними (рис. 2.3-2.7) визначено, що це суміш 1-(піридин-2-іл)антрацен-9,10-діону **2.22** та 1-(піридин-4-іл)антрацен-9,10-діону **2.23**. При проведенні реакції при 65-70 °С (досліди № 7, 8) також була одержана суміш *o*- та *n*-ізомерів піридину **2.22** та **2.23** як основних продуктів, проте спостерігалось забруднення суміші продуктами побічних реакцій, ймовірно діарилування. Розділити суміш **2.22** та **2.23** також не вдалося.

Слід відзначити, що при проведенні реакції арилювання піридину діазонієвими солями 9,10-антрацендіону **1.3** та **1.4** вище 70 °С згідно із даними хроматомас-спектрів відбувається утворення діарильованих похідних.

Таким чином, вперше було здійснено арилювання піридину гідросульфатами 9,10-антраценіл-1(2)-діазонію в умовах модифікованої реакції Гомберга-Бахмана-Хея, яке приводить до суміші *o*-, *m*- та *n*-ізомерів піридину. Визначено, що співвідношення ізомерів суттєво не змінюється при застосуванні низькотемпературного режиму (від -10 до 0 °С). Проведення реакції при 45-50 °С та 65-70 °С дозволило одержати суміш двох ізомерів піридину лише у випадку 1-піридинілантрацен-9,10-діонів. Визначено, що застосування купрум-каталізу суттєво не впливає на хід даної реакції, що є свідченням її перебігу за вільнорадикальним механізмом. Методом препаративної хроматографії виділені домінуючі продукти арилювання піридину, як у випадку 1-піридинілантрацен-9,10-діонів, так і 2-піридинілантрацен-9,10-діонів. На основі експериментальних та розрахункових даних встановлено, що мажорними продуктами є *орто*-ізомери – 1-(піридин-2-іл)антрацен-9,10-діон **2.22** та 2-(піридин-2-іл)антрацен-9,10-діон **2.25**.

## Висновки до розділу 2:

1. Вперше регіоселективним 1,3-диполярним циклоприєднанням 1(2)-азидо- та 1,4(1,5)-діазидо-9,10-антрацендіонів із алкінами одержано низку нових гібридних сполук, які поєднують 9,10-антрацендіонової та 1*H*-1,2,3-триазольний фармакофорні фрагменти.

2. Визначено, що продуктами купрум(I)-каталізованих реакцій 1,3-диполярного циклоприєднання 1,4(1,5)-діазидо-9,10-антрацендіонів до фенілацетилену та метилового естеру ацетиленкарбонової кислоти є суміш біс- та монотриазольних похідних.

3. Здійснено 1(2)-екзофункціоналізацію 9,10-антрацендіонового циклу піридиновим фрагментом та виділені мажорні продукти *C*-арилування, яким на основі експериментальних та розрахункових даних приписані структури *o*-ізомерів -1-(піридин-2-іл)антрацен-9,10-діону **2.22** та 2-(піридин-2-іл)антрацен-9,10-діон **2.25**.

### 2.3. Експериментальна частина

Спектри <sup>1</sup>H та <sup>13</sup>C ЯМР синтезованих сполук отримані на спектрометрі Varian Mercury-400 (400 та 100 МГц відповідно) у розчинах ДМСО-*d*<sub>6</sub> (для 1,2,3-триазолів та 2-піридинілантрацен-9,10-діонів) та CDCl<sub>3</sub> (для 1-піридинілантрацен-9,10-діонів), внутрішній стандарт TMS Мас-спектри записані на приладі Agilent серії 1100 G1956B LC/MSD SL LCMS, іонізація електророзпиленням при атмосферному тиску (70 eV). ІЧ спектри отримані на спектрофотометрі Specord M-80 в таблетках KBr. Елементний аналіз проведено на приладі PerkinElmer CHN-Analyzer серії 2400. Температури плавлення визначені на приладі Boetius. Індивідуальність сполук контролювалась методом ТШХ на пластинках Silufol UV-254 в системі розчинників бензен-ацетонітрил, 6:1 (для 1,2,3-триазолів). Розділення сумішей ізомерів 1(2)-піридинілантрацен-9,10-діонів **2.22-2.24** та **2.25-**

**2.27** проведено на препаративному хроматографі Teledyn Isco Combiflash Companion (елюент метил-*трет*-бутиловий етер - ацетонітрил).

**1-Азидо-9,10-антрацендіон 2.1** [17], **2-азидо-9,10-антрацендіон 2.2** [65], **1,4-** та **1,5-діазидо-9,10-антрацендіони 2.13, 2.14** [69].

**Загальна методика одержання (R-1*H*-1,2,3-триазол-1-іл)антрацен-9,10-діонів 2.3-2.10.** До свіжоприготовленого азиду 9,10-антрацендіону **2.1** або **2.2** (0.5 г, 2.241 ммоль / 0.5 г, 2.099 ммоль у випадку діазиду **2.13** або **2.14**) у 30 мл хлороформу додавали еквімолярну кількість відповідної похідної ацетилену (або подвійну кількість у випадку діазиду), триетиламіну (0.272 г, 2.688 ммоль / 0.51 г, 5.037 ммоль) та купрум(I) йодиду (0.043 г, 0.224 ммоль / 0.086 г, 0.448 ммоль). Реакційну суміш перемішували 10 год при кімнатній температурі, утворений осад відфільтровували, екстрагували ацетонітрилом, відфільтровували, фільтрат упарювали.

Сполуки **2.15-2.18** одержували хроматографічним розділенням на силікагелі, елюент бензен : ацетонітрил (6:1).

**1-(4-Феніл-1*H*-1,2,3-триазол-1-іл)антрацен-9,10-діон 2.3.** Вихід 61%.  $T_{пл.} = 255-257$  °C. Спектр  $^1H$  ЯМР,  $\delta$ , м.д.: 7.39-7.49 м (3H,  $CH_{ar}$ ); 7.95-8.23 м (8H,  $CH_{ar}$ ); 8.49-8.51 м (1H,  $CH_{ar}$ ); 8.96 с (1H,  $CH=$ ). Спектр  $^{13}C$  ЯМР,  $\delta$ , м.д.: 124.27 ( $CH=$ ); 125.91, 127.15, 127.53, 128.37, 128.68, 129.64, 129.66, 131.23, 132.79, 134.61, 134.62, 134.66, 135.11, 135.42, 135.45 ( $C_{ar}$ ), 136.1 (C-N); 149.21 (C-Ph); 181.77, 182.35 (C=O). ІЧ спектр,  $cm^{-1}$ : 1441 (N=N), 1671, 1645 (C=O хіноїдне кільце). Хроматомас-спектр,  $m/z$  ( $I_{відн.}$ , %): 352 [M+1] (99). Знайдено, %: C 75.34; H 3.79; N 11.86.  $C_{22}H_{13}N_3O_2$ . Вирахувано, %: C 75.20; H 3.73; N 11.96.

**2-(4-Феніл-1*H*-1,2,3-триазол-1-іл)антрацен-9,10-діон 2.4.** Вихід 68%.  $T_{пл.} = 232-234$  °C. Спектр  $^1H$  ЯМР,  $\delta$ , м.д.: 7.34-7.54 м (3H,  $CH_{ar}$ ); 7.96-8.69 м (9H,  $CH_{ar}$ ); 9.65 с (1H,  $CH=$ ). Спектр  $^{13}C$  ЯМР,  $\delta$ , м.д.: 122.95 ( $CH=$ ); 119.94, 121.69, 126.47, 126.76, 127.24, 128.81, 128.87, 128.92, 130.10, 130.57, 132.67, 133.03, 134.37, 134.41, 134.9 ( $C_{ar}$ ); 140.34 (C-N), 149.41 (C-Ph); 180.67, 182.59 (C=O). ІЧ спектр,  $cm^{-1}$ : 1438 (N=N), 1681, 1639 (C=O хіноїдне кільце). Хроматомас-спектр,  $m/z$  ( $I_{відн.}$ , %): 352

[M+1] (100). Знайдено, %: С 75.29; Н 3.69; N 11.90.  $C_{22}H_{13}N_3O_2$ . Вирахувано, %: С 75.20; Н 3.73; N 11.96.

**1-(4-(Гідроксиметил)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)антрацен-9,10-діон 2.5.**

Вихід 68%.  $T_{пл.} = 221-223$  °С. Спектр  $^1H$  ЯМР,  $\delta$ , м.д.: 4.82 д (2H,  $J=14.4$  Гц,  $CH_2$ ); 5.29 т (1H,  $J=7$  Гц, OH); 7.13-7.15 м (1H,  $CH_{ар}$ ); 7.32-7.36 м (1H,  $CH_{ар}$ ); 7.76-7.87 м (2H,  $CH_{ар}$ ); 8.07-8.09 м (1H,  $CH_{ар}$ ); 8.21-8.23 м (2H,  $CH_{ар}$ ); 8.64 с (1H,  $CH=$ ). Спектр  $^{13}C$  ЯМР,  $\delta$ , м.д.: 56.03 ( $CH_2$ ); 121.94 ( $CH=$ ); 123.47, 124.25, 126.47, 127.04, 127.21, 132.67, 133.45, 133.86, 134.10, 134.43, 134.90 ( $C_{ар}$ ); 136.65 (C-N), 150.97 ( $CH=C$ ); 182.27, 182.61 (C=O). ІЧ спектр,  $cm^{-1}$ : 1445 (N=N), 1680, 1631 (C=O хіноїдне кільце), 3100 ( $CH_2OH$ ). Хроматомас-спектр,  $m/z$  ( $I_{відн.}$ , %): 306 [M+1] (99.8). Знайдено, %: С 66.95; Н 3.72; N 13.82.  $C_{17}H_{11}N_3O_3$ . Вирахувано, %: С 66.88; Н 3.63; N 13.76.

**2-(4-(Гідроксиметил)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)антрацен-9,10-діон 2.6.**

Вихід 70%.  $T_{пл.} = 230-231$  °С. Спектр  $^1H$  ЯМР,  $\delta$ , м.д.: 4.64 д (2H,  $J=14.4$  Гц,  $CH_2$ ); 5.39 т (1H,  $J=7$  Гц, OH); 7.93-7.94 м (2H,  $CH_{ар}$ ); 8.19-7.23 м (2H,  $CH_{ар}$ ); 8.33-8.42 м (2H,  $CH_{ар}$ ); 8.61 с (1H,  $CH_{ар}$ ); 8.96 с (1H,  $CH=$ ). Спектр  $^{13}C$  ЯМР,  $\delta$ , м.д.: 54.92 ( $CH_2$ ); 116.77 ( $CH=$ ); 121.41, 124.55, 126.91, 126.95, 129.17, 132.13, 132.93, 132.98, 133.02, 134.66, 134.91 ( $C_{ар}$ ); 140.55 (C-N), 149.83 ( $CH=C$ ); 181.41, 181.71 (C=O). ІЧ спектр,  $cm^{-1}$ : 1431 (N=N), 1674, 1642 (C=O хіноїдне кільце), 3115 ( $CH_2OH$ ). Хроматомас-спектр,  $m/z$  ( $I_{відн.}$ , %): 306 [M+1] (100). Знайдено, %: С 66.95; Н 3.72; N 13.82.  $C_{17}H_{11}N_3O_3$ . Вирахувано, %: С 66.88; Н 3.63; N 13.76.

**Метил 1-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат 2.7.** Вихід 62%.  $T_{пл.} = 240-242$  °С. Спектр  $^1H$  ЯМР,  $\delta$ , м.д.: 3.93 с (3H,  $CH_3$ ); 7.96-7.98 м (2H,  $CH_{ар}$ ); 8.26-8.28 м (2H,  $CH_{ар}$ ); 8.43-8.45 м (1H,  $CH_{ар}$ ); 8.56-8.57 м (1H,  $CH_{ар}$ ); 8.75 м (1H,  $CH_{ар}$ ); 9.86 с (1H,  $CH=$ ). Спектр  $^{13}C$  ЯМР,  $\delta$ , м.д.: 52.49 ( $CH_3$ ); 123.58, 124.26, 126.49, 127.22, 127.28, 127.57, 132.53, 133.76, 133.89, 134.08, 134.48, 134.86 ( $C_{ар}$ ); 137.31 (C-N); 143.13 ( $CH=C$ ); 160.55 ( $COO$ ); 181.81, 182.61 (C=O). ІЧ спектр,  $cm^{-1}$ : 1452 (N=N), 1669, 1648 (C=O хіноїдне кільце). Хроматомас-

спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн.}}$ , %): 334 [M+1] (99). Знайдено, %: С 64.79; Н 3.39; N 12.53.  $C_{18}H_{11}N_3O_4$ . Вираховано, %: С 64.87; Н 3.33; N 12.61.

**Метил 2-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат 2.8.** Вихід 65%.  $T_{\text{пл.}} = 245-247$  °С. Спектр  $^1H$  ЯМР,  $\delta$ , м.д.: 3.92 с (3H,  $CH_3$ ); 7.94-8.24 м (6H,  $CH_{\text{ар}}$ ); 8.51-8.53 м (1H,  $CH_{\text{ар}}$ ); 9.19 с (1H,  $CH=$ ). Спектр  $^{13}C$  ЯМР,  $\delta$ , м.д.: 52.51 ( $CH_3$ ); 117.21( $C_{\text{ар}}$ ); 120.71 ( $CH=$ ), 125.79, 126.45, 126.76, 128.33, 130.10, 133.03, 134.35, 134.41, 134.43, 134.90 ( $C_{\text{ар}}$ ); 141.81 (C-N), 142.84 ( $C-COO$ Me), 161.10 ( $C=O$ ); 180.67, 182.59 ( $C=O$ ). ІЧ спектр,  $cm^{-1}$ : 1462 (N=N), 1672, 1638 ( $C=O$  хіноїдне кільце). Хроматомас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн.}}$ , %): 334 [M+1] (100). Знайдено, %: С 64.81; Н 3.41; N 12.57.  $C_{18}H_{11}N_3O_4$ . Вираховано, %: С 64.87; Н 3.33; N 12.61.

**Етил 1-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат 2.9.** Вихід 62%.  $T_{\text{пл.}} = 262-265$  °С. Спектр  $^1H$  ЯМР,  $\delta$ , м.д.: 1.32 т (3H,  $J=8$  Гц,  $CH_3$ ); 4.50-4.56 м (2H,  $CH_2$ ); 7.84-7.88 м (1H,  $CH_{\text{ар}}$ ); 8.17-8.39 м (3H,  $CH_{\text{ар}}$ ); 8.33-8.43 м (2H,  $CH_{\text{ар}}$ ); 8.49-8.54 м (1H,  $CH_{\text{ар}}$ ); 9.44 с (1H,  $CH=$ ). Спектр  $^{13}C$  ЯМР,  $\delta$ , м.д.: 14.57 ( $CH_3$ ); 61.32 ( $CH_2$ ); 122.89, 123.96, 126.27, 126.91, 127.12, 127.62, 131.83, 133.15, 133.57, 133.94, 134.62, 134.72 ( $C_{\text{ар}}$ ); 137.52 (C-N); 142.58 ( $CH=C$ ); 159.96 ( $C=O$ ); 181.93, 182.84 ( $C=O$ ). ІЧ спектр,  $cm^{-1}$ : 1472 (N=N), 1677, 1649 ( $C=O$  хіноїдне кільце). Хроматомас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн.}}$ , %): 348 [M+1] (93). Знайдено, %: С 65.64; Н 3.85; N 12.03.  $C_{19}H_{13}N_3O_4$ . Вираховано, %: С 65.70; Н 3.77; N 12.10.

**Етил 2-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат 2.10.** Вихід 65%.  $T_{\text{пл.}} = 239-240$  °С. Спектр  $^1H$  ЯМР,  $\delta$ , м.д.: 1.34 с (3H,  $J=8$  Гц,  $CH_3$ ); 4.36-4.41 м (2H,  $CH_2$ ); 7.86-8.09 м (4H,  $CH_{\text{ар}}$ ); 8.21-8.35 м (3H,  $CH_{\text{ар}}$ ); 9.14 с (1H,  $CH=$ ). Спектр  $^{13}C$  ЯМР,  $\delta$ , м.д.: 14.61 ( $CH_3$ ); 60.61 ( $CH_2$ ); 117.05; 120.42, 123.61, 126.36, 126.85, 127.13, 127.62, 131.50, 132.43, 132.51, 132.85, 133.77, 133.98 ( $C_{\text{ар}}$ ); 142.64 (C-N), 161.12 ( $C=O$ ); 181.87, 182.92 ( $C=O$ ). ІЧ спектр,  $cm^{-1}$ : 1469 (N=N), 1681, 1647 ( $C=O$  хіноїдне кільце). Хроматомас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн.}}$ , %): 348

[M+1] (93). Знайдено, %: С 65.78; Н 3.71; N 12.17.  $C_{19}H_{13}N_3O_4$ . Вирахувано, %: С 65.70; Н 3.77; N 12.10.

**Диметил 1-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)-1H-1,2,3-триазол-4,5-дикарбоксилат 2.11.** До свіжоприготовленого азиду **2.1** або **2.2** (0.5 г, 2.241 ммоль) у 30 мл хлороформу додавали еквімолярну кількість диметилового естеру ацетилендикарбонової кислоти. Реакційну суміш перемішували 12 год при кімнатній температурі, утворений осад відфільтровували, сушили та перекристалізовували із ацетонітрилу.

Вихід 63%.  $T_{пл.} = 254-256$  °С. Спектр  $^1H$  ЯМР,  $\delta$ , м.д.: 3.88 с (3H,  $CH_3$ ); 3.96 с (3H,  $CH_3$ ); 7.13-7.15 м (1H,  $CH_{ar}$ ); 7.32-7.36 м (2H,  $CH_{ar}$ ); 7.76-7.87 м (2H,  $CH_{ar}$ ); 8.07-8.09 м (1H,  $CH_{ar}$ ); 8.21-8.23 м (1H,  $CH_{ar}$ ). Спектр  $^{13}C$  ЯМР,  $\delta$ , м.д.: 52.96, 53.29 ( $CH_3$ ); 124.25, 126.47, 127.31, 127.98, 130.01, 132.29, 132.45, 133.86, 134.01, 134.35, 134.43, 136.50 ( $C_{ar}$ ); 136.67, 144.81 ( $C-COOMe$ ); 156.56, 159.73 ( $COO$ ); 181.80, 182.22 (C=O). ІЧ спектр,  $cm^{-1}$ : 1470 (N=N), 1667, 1646 (C=O хіноїдне кільце). Хроматомас-спектр,  $m/z$  ( $I_{відн.}$ , %): 392 [M+1] (98.7). Знайдено, %: С 61.45; Н 3.28; N 10.82.  $C_{20}H_{13}N_3O_6$ . Вирахувано, %: С 61.38; Н 3.35; N 10.74.

**Диметил 1-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-4,5-дикарбоксилат 2.12.** Одержували аналогічно до сполуки **11**. Вихід 61%.  $T_{пл.} = 258-259$  °С. Спектр  $^1H$  ЯМР,  $\delta$ , м.д.: 3.88 с (3H,  $CH_3$ ); 3.95 с (3H,  $CH_3$ ); 7.52-7.53 м (1H,  $CH_{ar}$ ); 7.71-7.73 м (1H,  $CH_{ar}$ ); 7.82-7.97 м (3H,  $CH_{ar}$ ); 8.11-8.13 м (1H,  $CH_{ar}$ ); 8.22-8.25 м (1H,  $CH_{ar}$ ). Спектр  $^{13}C$  ЯМР,  $\delta$ , м.д.: 52.97, 53.25 ( $CH_3$ ); 117.24, 125.23, 126.43, 126.74, 128.59, 130.05, 133.06, 133.91, 134.32, 134.38, 134.45 ( $C_{ar}$ ); 136.51 ( $C-COOMe$ ); 141.13 (C-N); 144.17 ( $C-COOMe$ ); 156.92, 160.21 ( $COO$ ); 180.77, 182.36 (C=O). ІЧ спектр,  $cm^{-1}$ : 1459 (N=N), 1674, 1637 (C=O хіноїдне кільце). Хроматомас-спектр,  $m/z$  ( $I_{відн.}$ , %): 392 [M+1] (100). Знайдено, %: С 61.32; Н 3.41; N 10.65.  $C_{20}H_{13}N_3O_6$ . Вирахувано, %: С 61.38; Н 3.35; N 10.74.

**1,4-Біс(4-феніл-1H-1,2,3-триазол-1-іл)антрацен-9,10-діон 2.15а.** Вихід 42%.  $T_{пл.} = 256-258$  °С. Спектр  $^1H$  ЯМР,  $\delta$ , м.д.: 7.24-7.42 м (6H,  $CH_{ar}$ ); 7.83-7.87 м



(8H, CH<sub>ar</sub>); 8.20-8.27 м (2H, CH<sub>ar</sub>); 9.06 с (2H, CH=). Спектр <sup>13</sup>С ЯМР, δ, м.д.: 123.23(C<sub>ar</sub>); 123.38 (2CH=); 127.13, 128.88, 130.07, 131.26, 133.69, 134.67 (C<sub>ar</sub>), 149.16 (C-Ph); 181.32, 182.55 (C=O). ІЧ спектр, см<sup>-1</sup>: 1483 (N=N), 1665, 1641 (C=O хіноїдне кільце). Хроматомас-спектр, *m/z* (*I*<sub>відн.</sub>, %): 495 [M+1] (93). Знайдено, %: С 72.77; Н 3.59; N 17.10. С<sub>30</sub>Н<sub>18</sub>Н<sub>6</sub>О<sub>2</sub>. Вирахувано, %: С 72.87; Н 3.67; N 16.99.

**Диметил 1,1'-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1,4-діл)біс(1H-1,2,3-тріазол-4-карбоксилат) 15b.** Вихід 44%. *T*<sub>пл.</sub> = 260-262 °С. Спектр <sup>1</sup>Н ЯМР, δ, м.д.: 3.96 с (6H, CH<sub>3</sub>); 7.71-7.76 м (2H, CH<sub>ar</sub>); 8.41-8.46 м (2H, CH<sub>ar</sub>); 8.76 м (1H, CH<sub>ar</sub>); 9.83 с (1H, CH=). Спектр <sup>13</sup>С ЯМР, δ, м.д.: 52.49 (CH<sub>3</sub>); 124.09, 127.22, 127.57, 131.98, 132.12, 133.64 (C<sub>ar</sub>); 137.89 (C-COOMe); 160.58 (COOMe); 180.84, 181.81 (C=O). ІЧ спектр, см<sup>-1</sup>: 1478 (N=N), 1682, 1643 (C=O хіноїдне кільце). Хроматомас-спектр, *m/z* (*I*<sub>відн.</sub>, %): 459 [M+1] (89). Знайдено, %: С 57.74; Н 3.13; N 18.25. С<sub>22</sub>Н<sub>14</sub>Н<sub>6</sub>О<sub>6</sub>. Вирахувано, %: С 57.65; Н 3.08; N 18.33.

**1-Азидо-4-(4-феніл-1H-1,2,3-тріазол-1-іл)антрацен-9,10-діон 2.16a.** Вихід 17%. *T*<sub>пл.</sub> = 241-242 °С. Спектр <sup>1</sup>Н ЯМР, δ, м.д.: 7.36-7.55 м (4H, CH<sub>ar</sub>); 7.72-7.89 м (5H, CH<sub>ar</sub>); 8.43-8.52 м (2H, CH<sub>ar</sub>); 9.01 с (1H, CH=). Спектр <sup>13</sup>С ЯМР, δ, м.д.: 120.29 (CH=); 122.78, 124.06, 126.15, 126.93, 127.59, 127.69, 127.98, 128.43, 128.59, 130.12, 132.65, 133.72, 133.91, 134.54, 135.44, 139.01 (C<sub>ar</sub>); 149.16 (C-Ph); 181.83, 182.64 (C=O). ІЧ, см<sup>-1</sup>: 1483 (N=N), 1678, 1628 (C=O хіноїдне кільце), 2100 (N<sub>3</sub>). Хроматомас-спектр, *m/z* (*I*<sub>відн.</sub>, %): 393 [M+1] (95). Знайдено, %: С 67.46; Н 3.01; N 21.56. С<sub>22</sub>Н<sub>12</sub>Н<sub>6</sub>О<sub>2</sub>. Вирахувано, %: С 67.34; Н 3.08; N 21.42.

**Метил 1-(4-азидо-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)-1H-1,2,3-тріазол-4-карбоксилат) 2.16b.** Вихід 15%. *T*<sub>пл.</sub> = 236-237 °С. Спектр <sup>1</sup>Н ЯМР, δ, м.д.: 3.98 с (3H, CH<sub>3</sub>); 7.83-7.85 м (1H, CH<sub>ar</sub>); 8.01-8.12 м (1H, CH<sub>ar</sub>); 8.43-8.61 м (2H, CH<sub>ar</sub>); 8.79-8.82 м (2H, CH<sub>ar</sub>); 9.08 с (1H, CH=). Спектр <sup>13</sup>С ЯМР, δ, м.д.: 52.47 (CH<sub>3</sub>); 120.35, 124.01, 126.23, 127.06, 127.43, 127.97, 128.56, 130.34, 132.76, 133.81, 134.02, 135.48, 139.31 (C<sub>ar</sub>); 142.87 (CH=C); 160.49 (COO); 181.92, 182.39 (C=O). ІЧ, см<sup>-1</sup>: 1479 (N=N), 1685, 1627 (C=O хіноїдне кільце), 2110 (N<sub>3</sub>). Хроматомас-спектр, *m/z*

( $I_{\text{відн.}}$ , %): 375 [M+1] (91). Знайдено, %: С 57.86; Н 2.61; N 22.53.  $\text{C}_{18}\text{H}_{10}\text{N}_6\text{O}_4$ .  
 Вирахувано, %: С 57.76; Н 2.69; N 22.45.

**1,5-Біс(4-феніл-1H-1,2,3-триазол-1-іл)антрацен-9,10-діон 2.17a.** Вихід 46%.  $T_{\text{пл.}} = 246-248$  °С. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР,  $\delta$ , м.д.: 7.39-7.63 м (8H,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ ); 7.86-8.05 м (6H,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ ); 8.34-8.36 м (2H,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ ); 9.64 с (2H,  $\text{CH}=\text{O}$ ). Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР,  $\delta$ , м.д.: 122.88 ( $\text{CH}=\text{O}$ ); 124.95, 126.72, 126.82, 127.18, 128.81, 128.88, 130.01, 132.27, 135.41, 137.10 ( $\text{C}_{\text{ар}}$ ), 149.21 (C-Ph); 180.46, 182.21 (C=O). ІЧ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1476 (N=N), 1678, 1633 (C=O хіноїдне кільце). Хроматомас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн.}}$ , %): 495 [M+1] (90). Знайдено, %: С 72.96; Н 3.54; N 16.89.  $\text{C}_{30}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_2$ . Вирахувано, %: С 72.87; Н 3.67; N 16.99.

**Диметил 1,1'-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1,5-диіл)біс(1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат) 2.17b.** Вихід 41%.  $T_{\text{пл.}} = 254-255$  °С. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР,  $\delta$ , м.д.: 3.88 с (3H,  $\text{CH}_3$ ); 3.96 с (3H,  $\text{CH}_3$ ); 7.85-7.91 м (4H,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ ); 8.20-8.25 м (2H,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ ); 9.21 с (2H,  $\text{CH}=\text{O}$ ). Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР,  $\delta$ , м.д.: 52.50 ( $\text{CH}_3$ ); 125.54, 126.72, 127.03, 127.27, 132.65, 135.25, 138.12 ( $\text{C}_{\text{ар}}$ ); 143.13 (C-COOMe); 160.55 (COOMe); 180.47, 181.93 (C=O). ІЧ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1471 (N=N), 1668, 1638 (C=O хіноїдне кільце). Хроматомас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн.}}$ , %): 459 [M+1] (89). Знайдено, %: С 57.74; Н 3.13; N 18.25.  $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}_6$ . Вирахувано, %: С 57.65; Н 3.08; N 18.33.

**1-Азидо-5-(4-феніл-1H-1,2,3-триазол-1-іл)антрацен-9,10-діон 2.18a.** Вихід 16%.  $T_{\text{пл.}} = 247-248$  °С. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР,  $\delta$ , м.д.: 7.42-7.64 м (4H,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ ); 7.82-8.10 м (6H,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ ); 8.31-8.34 м (1H,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ ); 9.09 с (1H,  $\text{CH}=\text{O}$ ). Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР,  $\delta$ , м.д.: 122.68 ( $\text{CH}=\text{O}$ ); 122.88, 123.56, 123.62, 125.58, 125.78, 126.82, 127.32, 128.83, 128.88, 130.01, 134.22, 134.72, 134.91, 136.04, 136.59, 140.45 ( $\text{C}_{\text{ар}}$ ); 149.29 (C-Ph); 181.92, 182.28 (C=O). ІЧ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1475 (N=N), 1681, 1623 (C=O хіноїдне кільце), 2080 ( $\text{N}_3$ ). Хроматомас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн.}}$ , %): 393 [M+1] (93). Знайдено, %: С 67.31; Н 3.12; N 21.37.  $\text{C}_{22}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}_2$ . Вирахувано, %: С 67.34; Н 3.08; N 21.42.

**Метил 1-(5-азидо-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксилат) 2.18b.** Вихід 18%.  $T_{\text{пл.}} = 231-232$  °С. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР,  $\delta$ , м.д.: 3.99 с (3H,  $\text{CH}_3$ ); 7.79-7.82 м (4H,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ ); 8.14-8.17 м (1H,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ ); 8.21-8.24 м (1H,  $\text{CH}_{\text{ар}}$ );

9.07 с (1H, CH=). Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР,  $\delta$ , м.д.: 52.49 (CH<sub>3</sub>); 122.74 (CH=); 123.56, 123.74, 125.53, 125.84, 127.02, 127.26, 134.55, 134.58, 136.59, 137.61, 140.45 (C<sub>ar</sub>); 143.13 (C-COO); 160.51 (COOMe); 181.86, 182.47 (C=O). ІЧ,  $\text{cm}^{-1}$ : ІЧ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1469 (N=N), 1680, 1629 (C=O хіноїдне кільце), 2096 (N<sub>3</sub>). Хроматомас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн.}}$ , %): 375 [M+1] (92). Знайдено, %: С 57.71; Н 2.75; N 22.52. C<sub>18</sub>H<sub>10</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>. Вирахувано, %: С 57.76; Н 2.69; N 22.45.

**Методика одержання 1(2)-піридинілантрацен-9,10-діонів 2.22-2.27.** До 30 мл піридину (або 30 мл і 0.03 г (0.224 ммоль) хлориду купруму(II) у випадку купрум-каталізованої реакції) при постійному перемішуванні і температурі -10 °С додавали розчин свіжоприготовленої діазонієвої солі **1.3** або **1.4**, отриманої з 0.5 г (2.24 ммоль) відповідного аміноантрацендіону та 0.201 г (2.91 ммоль) нітриту натрію в 20 мл концентрованої сірчаної кислоти. Реакційну суміш перемішували 30 хв при постійному охолодженні, потім нагрівали до 20 °С (або до 0°С при другому температурному режимі) і залишали на 6-8 год. Суміш розбавляли 10-кратною кількістю води, осад, що утворився відфільтрували, промивали водою (2 × 40 мл) і сушили на повітрі. Розділення сумішей 1(2)-піридинілантрацен-9,10-діонів **2.22-2.24** та **2.25-2.27** проводили з допомогою препаративного хроматографа.

**Одержання 1(2)-піридинілантрацен-9,10-діонів 2.22-2.27 при 45-50 °С або 65-70 °С.** До 30 мл відповідно підігрітого піридину (до 45-50 °С або 65-70 °С) (або 30 мл і 0.03 г (0.224 ммоль) хлориду купруму(II) у випадку купрум-каталізованої реакції) при постійному перемішуванні додавали розчин свіжоприготовленої діазонієвої солі **1.3** або **1.4**, підтримуючи відповідну температуру 0.5 год. Суміш охолоджували, розбавляли 10-кратною кількістю води, осад, що утворився відфільтрували, промивали водою (2 × 40 мл) і сушили на повітрі.

**1-(Піридин-2-іл)антрацен-9,10-діон 2.22.** Вихід 40%, т. пл. 254–256°С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. ч.: 7.35–7.38 м (2H, H Ar); 7.68–7.84 м (5H, H Ar); 8.09 д (1H,

$J = 7.6$  Гц, Н Ar); 8.27 д (1H,  $J = 7$  Гц, Н Ar); 8.44 д (1H,  $J = 7.7$  Гц, Н Ar); 8.68 д (1H,  $J = 4.2$  Гц, Н Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. ч.: 122.15, 122.23, 126.88, 127.31, 127.92, 131.45, 132.85, 133.19, 133.83, 134.23, 134.36, 134.66, 136.08, 136.70, 142.86, 149.15, 159.93 (C Ar); 183.07; 183.26 (C=O). Хроматомас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн.}}$ , %): 286  $[\text{M}+1]^+$  (100%). Знайдено, %: С 80.23; Н 3.96; N 4.75.  $\text{C}_{19}\text{H}_{11}\text{NO}_2$ . Вираховано, %: С 79.99; Н 3.89; N 4.91.

**Суміш 1-(піридин-2-іл)антрацен-9,10-діону 2.22 та 1-(піридин-4-іл)антрацен-9,10-діону 2.23.** Вихід 30 %. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. ч.: 8.69 д ( $J = 4.3$  Гц), 8.56 (с), 8.45 т ( $J = 7.3$  Гц), 8.32–8.26 (м), 8.09 д ( $J = 6.9$  Гц), 7.78 (м), 7.55 дд ( $J = 20.4, 7.5$  Гц), 7.49–7.30 (м). Хроматомас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн.}}$ , %): 286  $[\text{M}+1]^+$  (80%), 286  $[\text{M}+1]^+$  (20%).

**Суміш 1-(піридин-4-іл)антрацен-9,10-діону 2.23 та 1-(піридин-3-іл)антрацен-9,10-діону 2.24.** Вихід 14%. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. ч.: 8.77 дд ( $J = 23.1, 4.9$  Гц), 8.64 (с), 8.57–8.46 (м), 8.33–8.25 (м), 8.12–8.04 (м), 8.01 д ( $J = 6.4$  Гц), 7.93–7.85 (м), 7.85–7.69 (м), 7.65 д ( $J = 4.9$  Гц), 7.55 (м). Хроматомас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн.}}$ , %): 286  $[\text{M}+1]^+$  (70%), 286  $[\text{M}+1]^+$  (20%).

**2-(Піридин-2-іл)антрацен-9,10-діон 2.25.** Вихід 43%, т. пл. 238–240°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. ч.: 7.48 с (1H, Н Ar); 7.92–7.98 м (3H, Н Ar); 8.15–8.20 м (3H, Н Ar); 8.26 д (1H,  $J = 6.7$  Гц, Н Ar); 8.56 д (1H,  $J = 7.6$  Гц, Н Ar); 8.77 с (1H, Н Ar); 8.85 с (1H, Н Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. ч.: 121.69, 124.33, 125.13, 127.02, 127.20, 127.27, 127.98, 132.41, 133.53, 133.75, 134.08, 134.30, 134.92, 134.96, 138.08, 144.50, 150.36 (C Ar); 182.62, 182.84 (C=O). Хроматомас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн.}}$ , %): 286  $[\text{M}+1]^+$  (100%). Знайдено, %: С 80.22; Н 3.72; N 4.99.  $\text{C}_{19}\text{H}_{11}\text{NO}_2$ . Вираховано, %: С 79.99; Н 3.89; N 4.91.

**Суміш 2-(піридин-2-іл)антрацен-9,10-діону 2.25 та 2-(піридин-3-іл)антрацен-9,10-діону 2.27.** Вихід 28 %. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. ч.: 9.02 (с), 8.84 (с), 8.76 д ( $J = 3.7$  Гц), 8.67 д ( $J = 4.5$  Гц), 8.56 д ( $J = 8.2$  Гц), 8.40 (с), 8.21 (м), 8.14 (с), 8.02–7.88 (м), 7.61–7.52 (м), 7.51–7.43 (м). Хроматомас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн.}}$ , %): 286  $[\text{M}+1]^+$  (47%), 286  $[\text{M}+1]^+$  (43%).

## РОЗДІЛ 3

### 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 [3, 20-24]. З метою розширення ряду сульфуровмісних похідних 9,10-антрацендіону було проведено реакції дедіазоніювання діазонієвих солей 9,10-антрацендіону у присутності дитіокарбаматного та тритіокарбонатного нуклеофільних реагентів.

#### 3.1. Синтез дитіокарбаматних похідних 9,10-антрацендіону

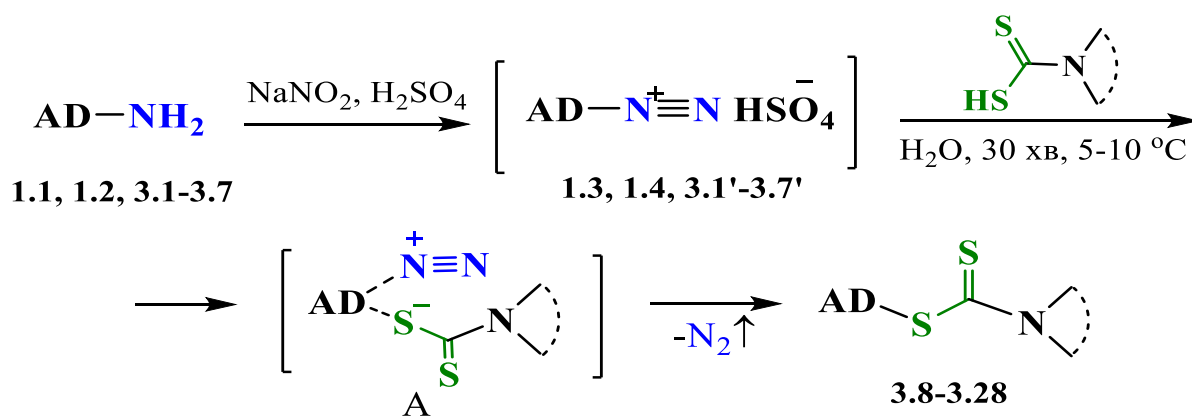
Дитіокарбамати є цінними синтетичними продуктами, які широко застосовуються в сільському господарстві в ролі інсектицидів, гербіцидів, пестицидів та фунгіцидів [87], в промисловості як сліміциди у водоохолоджуючих системах і виробництві паперу [88], в аналітичній хімії – для визначення катіонів [89], в хімії полімерів як RAFT агенти [90], прискорювачі вулканізації [91]. Серед дитіокарбаматопохідних виявлені численні сполуки з різними типами біоактивності: протипухлинною [92, 93], антиВІЛ [94], антиоксидантною [95], антибактеріальною [96], антигістамінною [97]. Функціоналізація дитіокарбаматів біофорними фрагментами виявилася особливо корисною при створенні комбінаторних бібліотек для швидкого скринінгу [98] і дизайну ліків [99].

Основний метод синтезу дитіокарбаматів полягає у взаємодії первинних або вторинних амінів із сірковуглецем у присутності луку [100], триетиламіну [101] або у відсутності основи [102]. Також описаний спосіб, що включає реакцію амінів з сірковуглецем і алкілгалідами або акрилатами [103]. Ці синтетичні

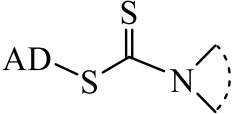
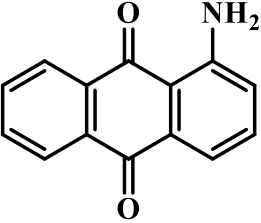
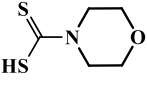
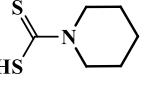
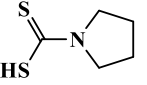
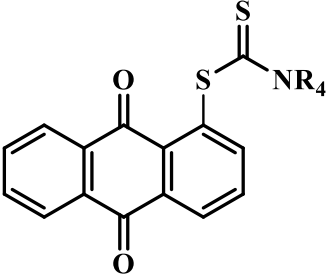
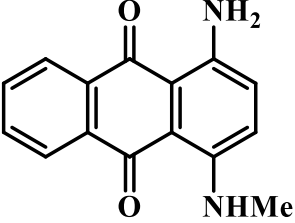
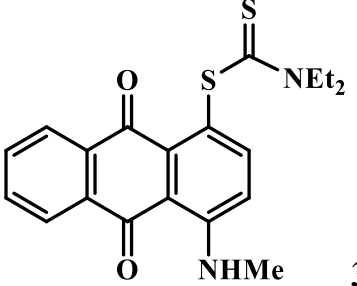
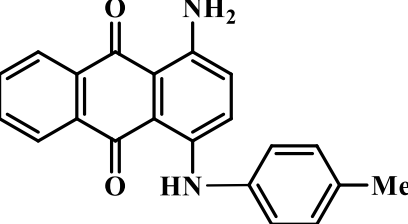
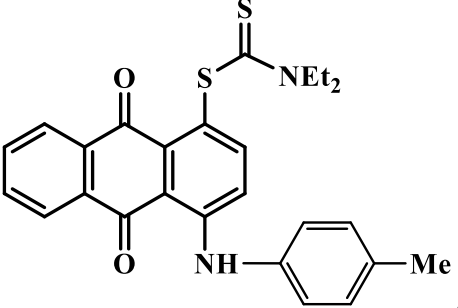
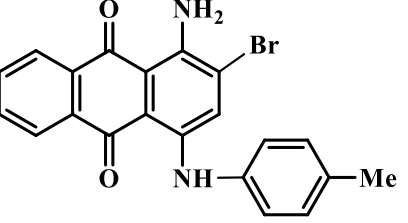
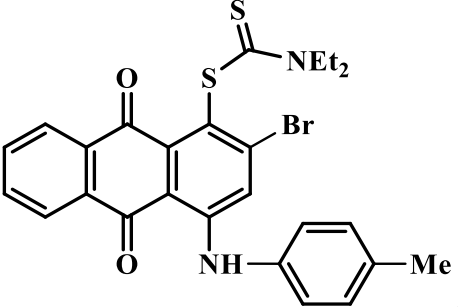
варіанти є препаративними для алкілдитіокарбаматів, проте вони не дуже ефективні для арилдитіокарбаматів. Зазвичай S-арилдитіокарбамати отримують у метал-каталізованих умовах [104], проте у роботах [105-107] описаний їх синтез реакцією дитіокарбаматів лужних металів з арил- і діарилдіазонієвими солями у відсутності каталізатора. З огляду на обмежену кількість таких публікацій, доцільним було розширення синтетичного потенціалу діазонієвих солей аміно-9,10-антрацендіону для отримання нових біоперспективних похідних дитіокарбамінової кислоти.

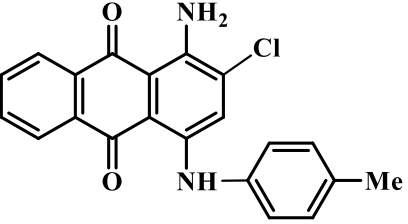
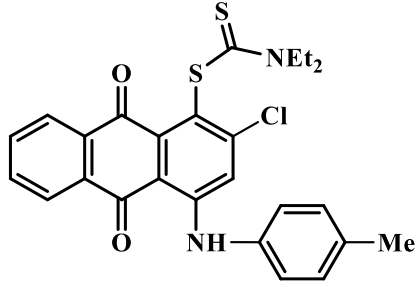
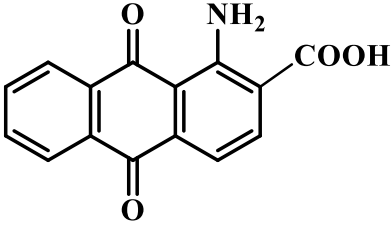
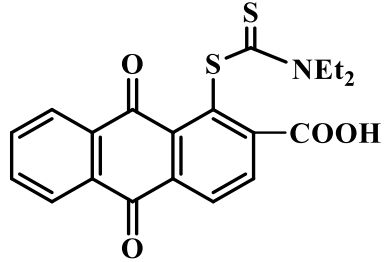
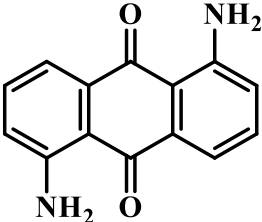
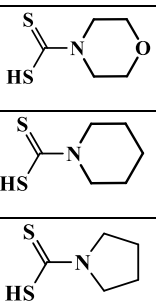
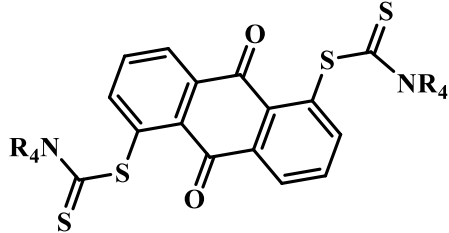



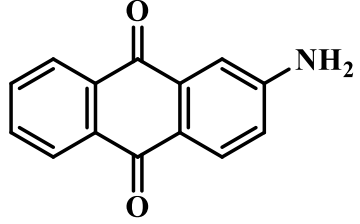
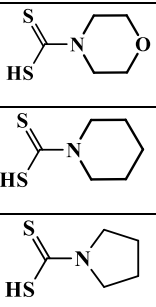
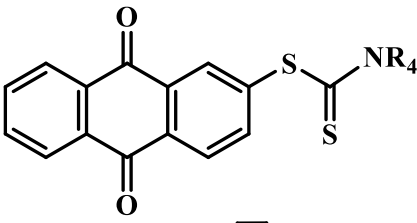



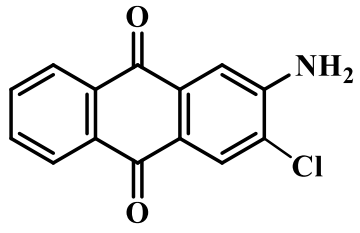
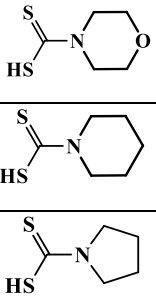
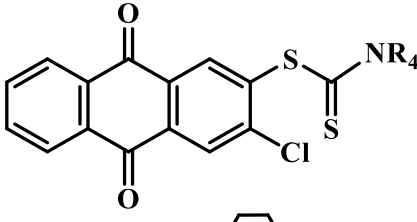



Ефективним варіантом синтезу дитіокарбаматозаміщених 9,10-антрацендіонів видається послідовна двостадійна перефункціоналізація 1-аміноантрацендіонів (AD-NH<sub>2</sub>) **1.1**, **1.2**, **3.1-3.7**. З цією метою вони були перетворені у відповідні гідросульфати діазонію **1.3**, **1.4**, **3.1'-3.7'** з використанням натрію нітриту та сульфатної кислоти [108]. Дедіазоніювання нейтралізованих карбонатом натрію водних розчинів діазонієвих солей при 5-10 °С у присутності трикратного надлишку згенерованих *in situ* дитіокарбамінових кислот діетиламіну, морфоліну, піперідину або піролідину приводило до S-(9,10-антрацен-1(2)-іл)дитіокарбаматів **3.8-3.28** з виходами 50-96% (схема 3.1, табл. 3.1).

Схема 3.1



## S-(9,10-антрацен-1(2)-іл)дитіокарбамати 3.8-3.28

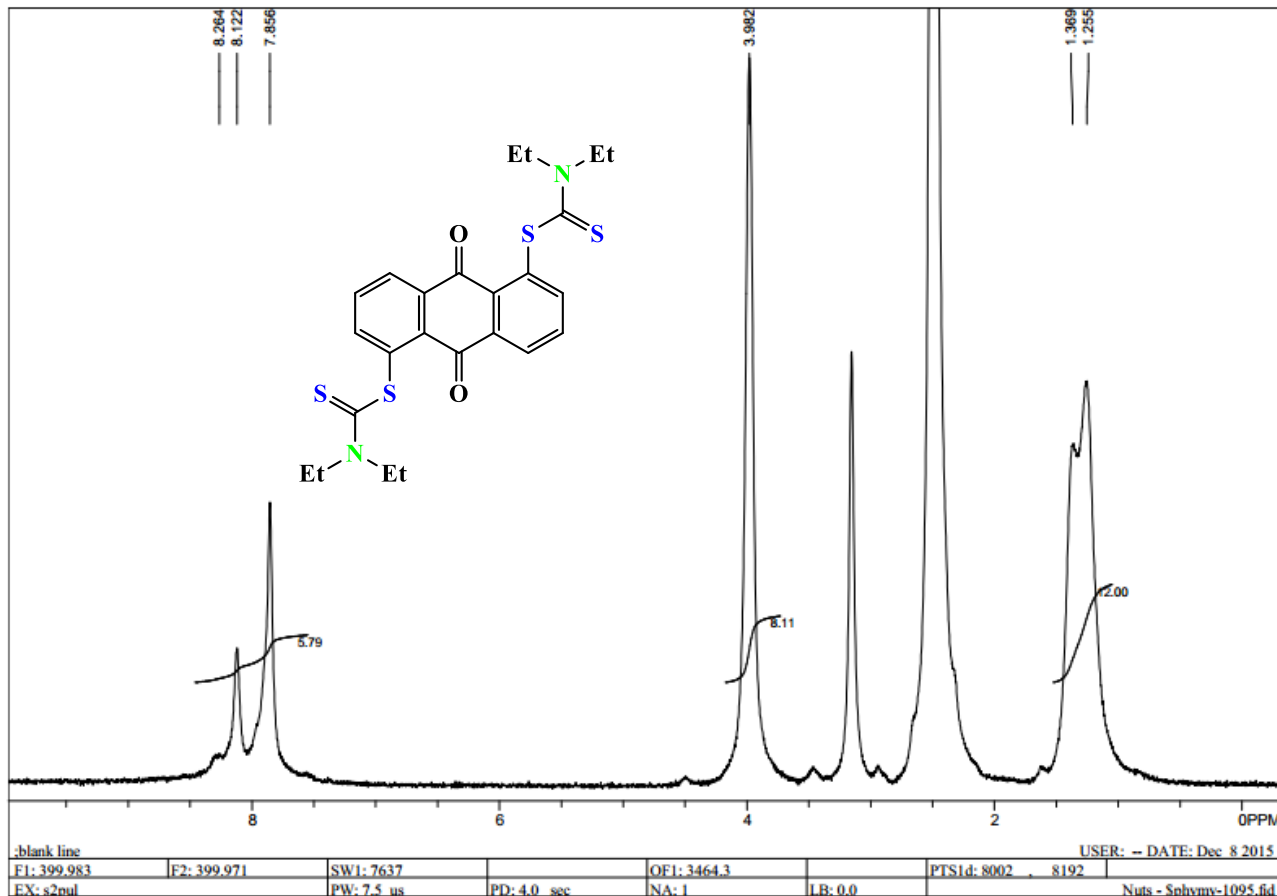
AD-NH <sub>2</sub>	Реагент	
 <p style="text-align: center;"><b>1.1</b></p>	<p>HSC(S)NEt<sub>2</sub></p>   	 <p style="text-align: center;">NR<sub>4</sub> = NEt<sub>2</sub> (3.8); N&lt;math&gt;\langle \rangle&lt;/math&gt;O (3.9); N&lt;math&gt;\langle \rangle&lt;/math&gt; (3.10); N&lt;math&gt;\langle \rangle&lt;/math&gt; (3.11)</p>
 <p style="text-align: center;"><b>3.1</b></p>	HSC(S)NEt <sub>2</sub>	 <p style="text-align: center;"><b>3.12</b></p>
 <p style="text-align: center;"><b>3.2</b></p>	HSC(S)NEt <sub>2</sub>	 <p style="text-align: center;"><b>3.13</b></p>
 <p style="text-align: center;"><b>3.3</b></p>	HSC(S)NEt <sub>2</sub>	 <p style="text-align: center;"><b>3.14</b></p>

 <p style="text-align: center;"><b>3.4</b></p>	HSC(S)NEt <sub>2</sub>	 <p style="text-align: right;"><b>3.15</b></p>
 <p style="text-align: center;"><b>3.5</b></p>	HSC(S)NEt <sub>2</sub>	 <p style="text-align: right;"><b>3.16</b></p>
 <p style="text-align: center;"><b>3.6</b></p>	<p style="text-align: center;">HSC(S)NEt<sub>2</sub></p> 	 <p style="text-align: center;">NR<sub>4</sub> = NEt<sub>2</sub> (3.17);  (3.18);  (3.19);  (3.20)</p>
 <p style="text-align: center;"><b>1.2</b></p>	<p style="text-align: center;">HSC(S)NEt<sub>2</sub></p> 	 <p style="text-align: center;">NR<sub>4</sub> = NEt<sub>2</sub> (3.21);  (3.22);  (3.23);  (3.24)</p>
 <p style="text-align: center;"><b>3.7</b></p>	<p style="text-align: center;">HSC(S)NEt<sub>2</sub></p> 	 <p style="text-align: center;">NR<sub>4</sub> = NEt<sub>2</sub> (3.25);  (3.26);  (3.27);  (3.28)</p>

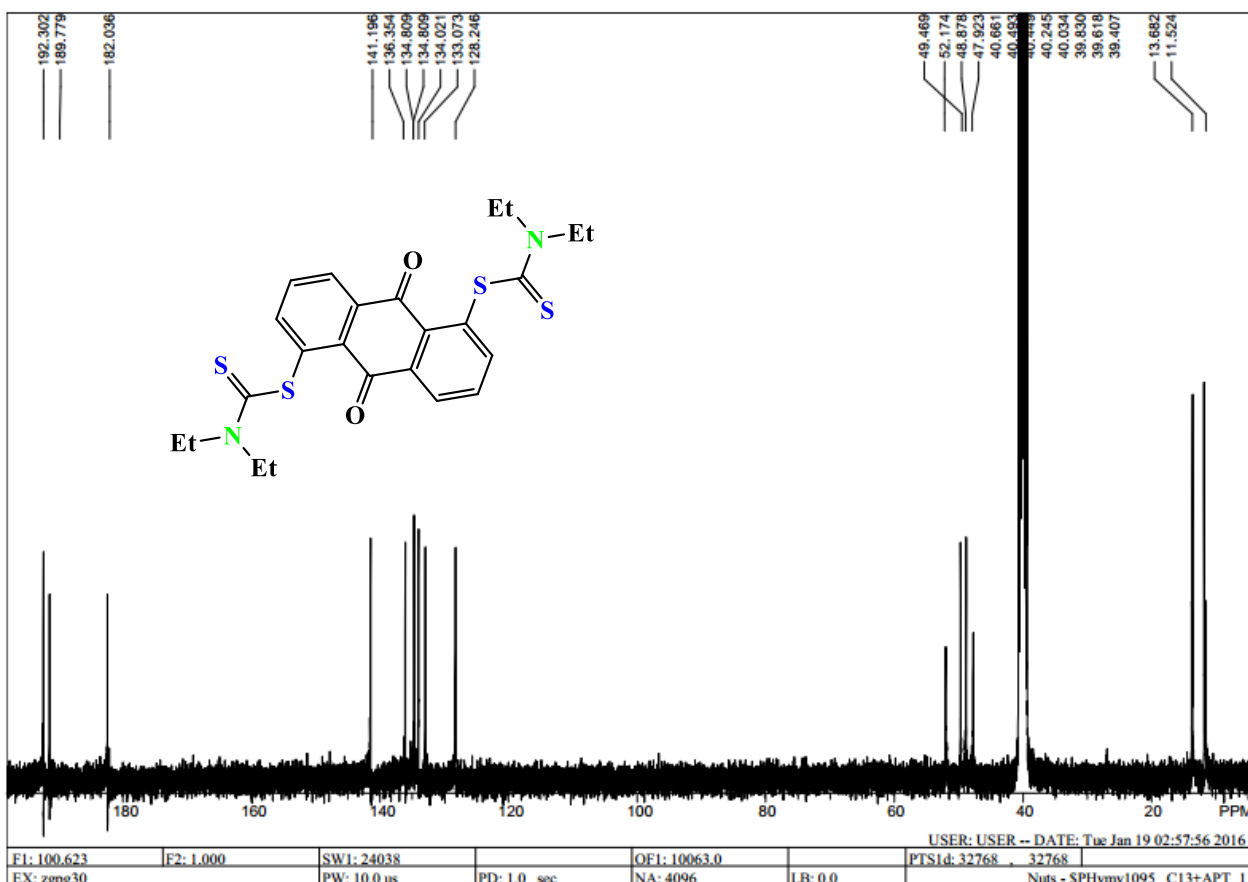


Достовірно, що такий процес реалізується за механізмом  $S_N2$  [109], який включає атаку атома Сульфуру тіокарбонільної групи дитіокарбаматної кислоти на атом Карбону, який з'єднаний із діазогрупою, що приводить до інтермедіату *A*, який, у свою чергу, відщеплює молекулу азоту і перетворюється у цільовий продукт **3.8-3.28** (схема 3.1).

Структура одержаних *S*-антраценілдитіокарбаматів **3.8-3.28** була підтверджена даними  $^1H$ ,  $^{13}C$  ЯМР, ІЧ спектрів та елементним аналізом. Зокрема, у спектрах  $^1H$  ЯМР спостерігалися 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.



**Рис.3.1.** Спектр  $^1H$  9,10-діокси-9,10-дигідроантрацен-1,5-діл біс(диетилкарбамо-діетіоату) **3.17**.



**Рис.3.2.** Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР 9,10-діокси-9,10-дигідроантрацен-1,5-дііл біс(диетилкарбамодіетіоату) **3.17**.

Морфолінове кільце в дитіокарбатах **3.9**, **3.18**, **3.22**, **3.26** представлено мультиплетами 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 піролідіновий залишок у 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 S-(9,10-антрацен-1(2)-іл)дитіокарбаматів **3.8-3.28** також підтверджується спектрами  $^{13}\text{C}$  ЯМР із сигналами атому Карбону C=S групи при 190.22-192.64 м.ч. ІЧ спектри сполук **3.8-3.28** містять смуги поглинання дитіокарбаматного -SC(S)- фрагмента при 1210-1200 і 1268-1260  $\text{cm}^{-1}$ .

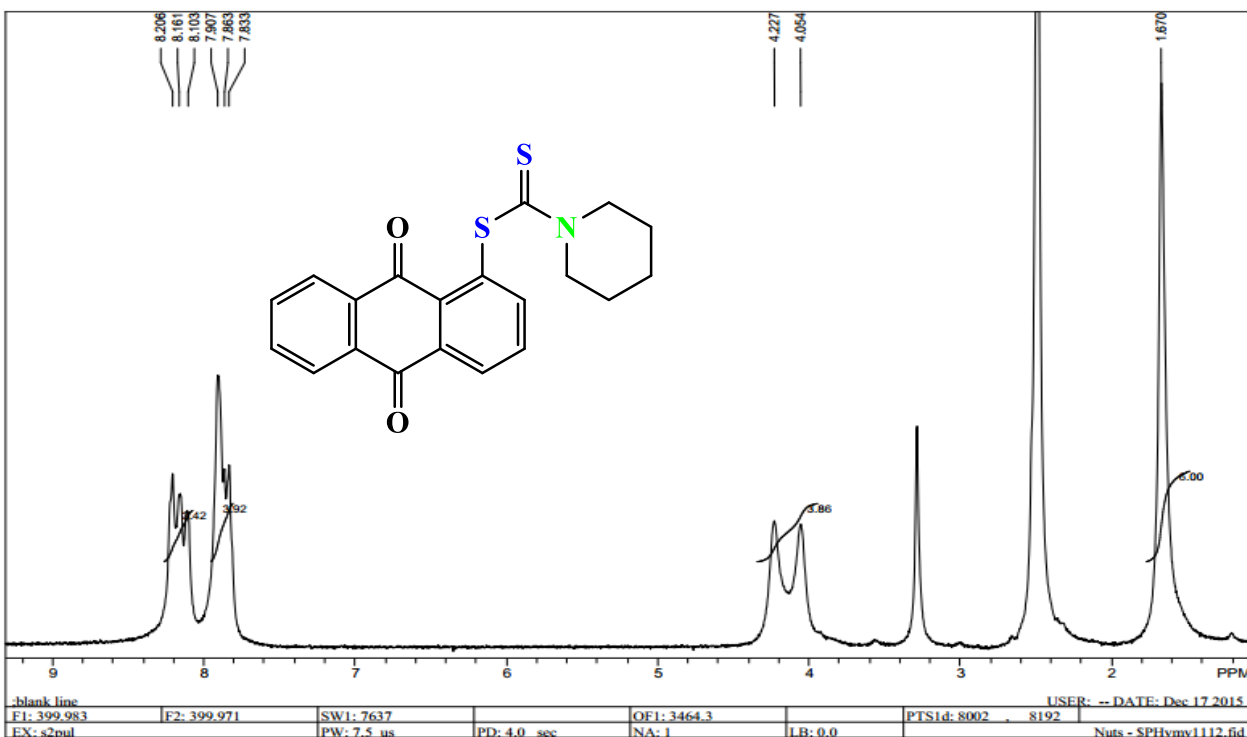


Рис.3.3. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР 9,10-діокси-9,10-дигідроантрацен-1-іл піперидин-1-карбодитіоату **3.10**.

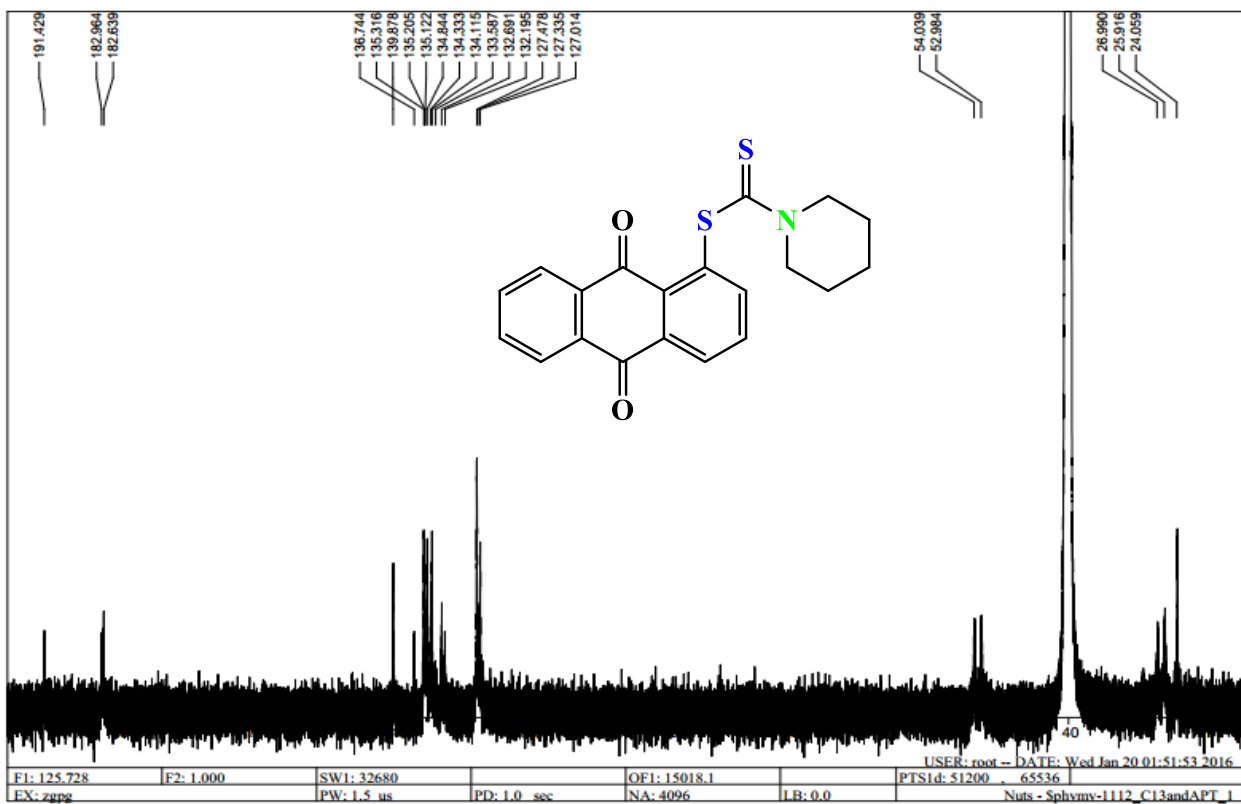


Рис.3.4. Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР 9,10-діокси-9,10-дигідроантрацен-1-іл піперидин-1-карбодитіоату **3.10**.

Таким чином, нами значно розширено синтетичний потенціал діазонієвих солей аміно-9,10-антрацендіону одержанням на їх основі нових біоперспективних дитіокарбаматних похідних **3.8-3.28**. Перевагами даної реакції є відсутність каталізатора, перебіг у в'язких температурних умовах у водному середовищі та легке виділення цільових продуктів. Синтезовані S-(9,10-антрацен-1(2)-іл)дитіокарбамати **3.8-3.28** представляють інтерес не тільки як реагенти, але і як біологічно активні сполуки.

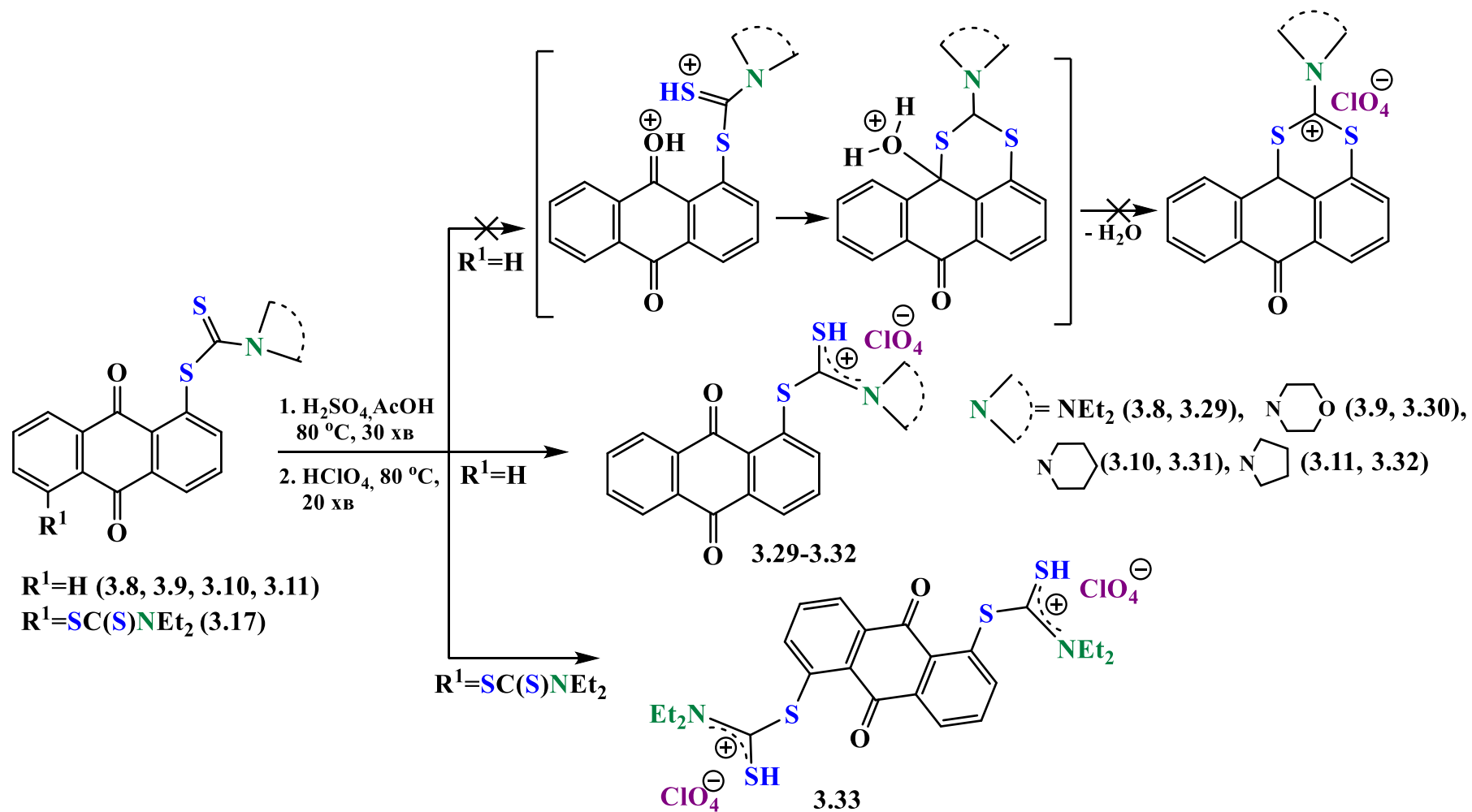
### *Протон-ініційоване перетворення дитіокарбаматів 9,10-антрацендіону*

Відомо, що один або обидва атоми Оксигену карбонільних груп 9,10-антрацендіону і деяких його похідних здатні до моно- та дипротонування у  $\text{H}_2\text{SO}_4$  або в суміші  $\text{H}_2\text{SO}_4$ - $\text{AcOH}$ , причому суттєвий вплив на цей процес має присутній замісник в антрацендіоновому кільці [110]. З іншого боку, використання суміші  $\text{H}_2\text{SO}_4$ - $\text{AcOH}$  відоме у реакціях кислотного-каталізованої циклодегідратації з утворенням мезойонних солей дитіоліуму [111].

З урахуванням попередньо сказаного та відсутності в літературі інформації щодо реакцій 9,10-антрацендіонів з утворенням мезойонних солей, нами було проведено протонування дитіокарбаматних похідних **3.8-3.11**, **3.17** за методикою [112] в суміші  $\text{H}_2\text{SO}_4$ - $\text{AcOH}$  (1:3) з подальшою обробкою суміші 70% перхлоратною кислотою.

Згідно із даними спектрів  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  ЯМР, ІЧ, УФ та елементного аналізу можна стверджувати, що реакція зупиняється на стадії протонування атому Сульфуру тіокарбонільної групи з утворенням сполук **3.29-3.33**. Це узгоджується з рядом робіт щодо більшої здатності до протонування в сильних кислотах атома Сульфуру тіокарбонільної групи у порівнянні з атомом Нітрогену в дитіокарбаматному фрагменті [113-118].

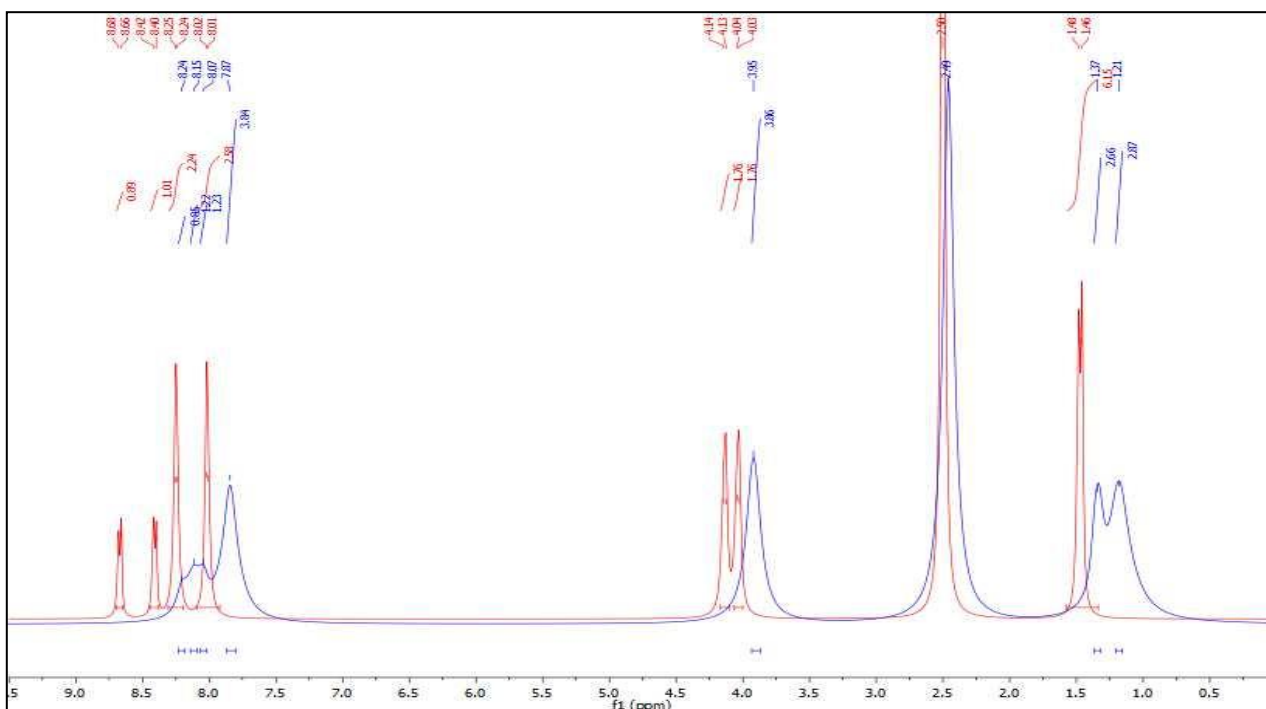
Схема 3.2



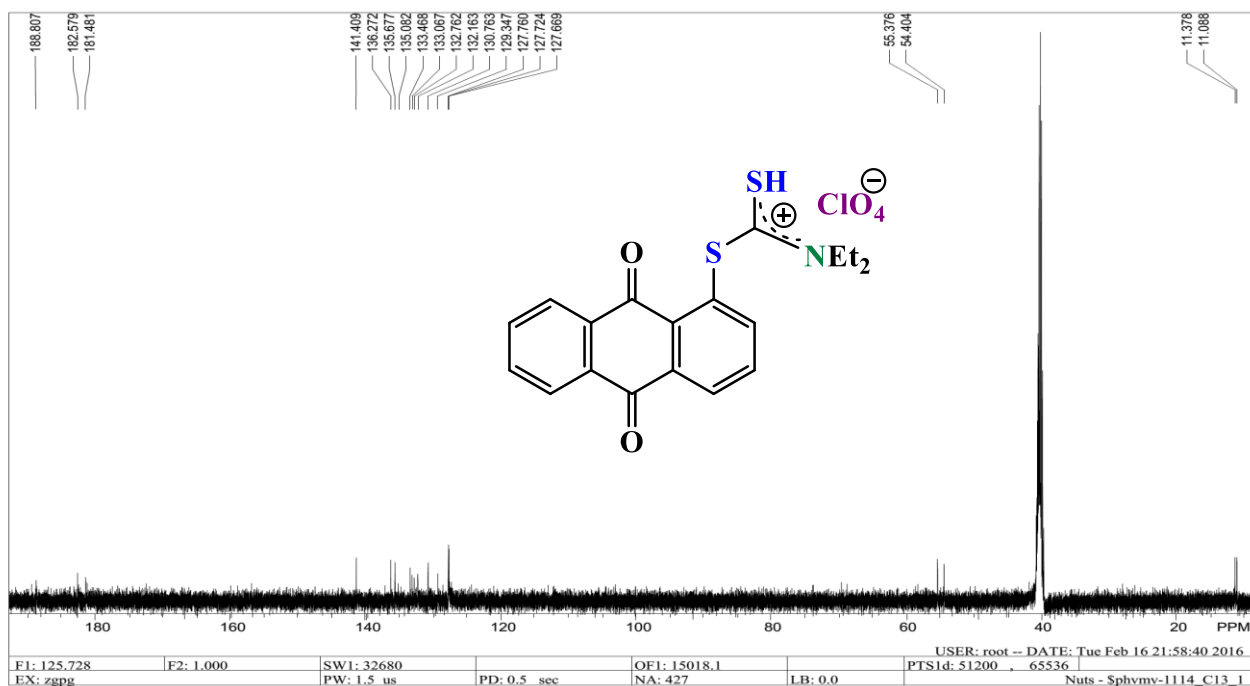
У спектрах  $^1\text{H}$  та  $^{13}\text{C}$  ЯМР одержаних сполук зберігаються характерні сигнали дитіокарбонільного замісника та 9,10-антрацендіонового фрагмента, що свідчить про відсутність перетворень дитіокарбаматів **3.8-3.11, 3.17** в мезойонні структури, як це описано у роботі [111].

Для всіх сигналів протонів спостерігаються зсуви у слабе поле, а для сигналів атома Карбону дитіокарбонільного фрагмента – невеликі зсуви у бік сильного поля до 189.56-188.61 м.ч. Зокрема, спектр  $^1\text{H}$  ЯМР сполуки **3.29** (рис. 3.5) характеризується зсувом мультиплетного сигналу чотирьох протонів двох метиленових груп діетильного замісника в слабе поле до 4.01-4.13 м.ч. і сигналів шести протонів двох метильних груп до 1.46-1.48 м.ч у порівнянні зі спектром вихідної дитіокарбаматної похідної **3.8**. У спектрі  $^{13}\text{C}$  ЯМР перхлорату **3.29** (рис. 3.6) сигнали атомів карбону діетилдитіокарбаматного залишку теж зсуваються у порівнянні зі спектром  $^{13}\text{C}$  ЯМР вихідної дитіокарбаматної похідної **3.8**: сигнал карбону тіокарбонільної групи зсувається з 192.4 м.ч. в сторону сильного поля до 188.7 м.ч., сигнали карбону двох метиленових груп діетильного фрагмента зсуваються у слабе поле з 48.97, 49.61 м.ч. до 54.40, 55.38 м.ч.

В ІЧ спектрі перхлоратної солі **3.29**, крім характерних сигналів валентних коливань дитіокарбаматного та антрацендіонового фрагментів, з'являється інтенсивна широка смуга поглинання при  $1088\text{ cm}^{-1}$ , що відповідає несиметричним коливанням аніона  $\text{ClO}_4^-$ .

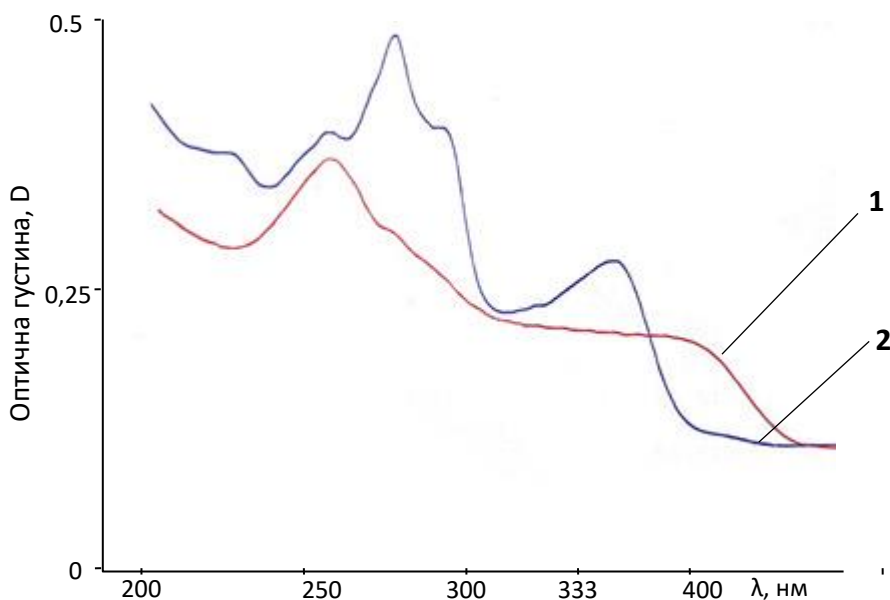


**Рис. 3.5.** Спектри  $^1\text{H}$  ЯМР 9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл діетилкарбамодитіоату **3.8** (синій колір) 9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл діетилкарбамодитіоат перхлорату **3.29** (червоний колір) в  $\text{DMSO-}d_6$



**Рис. 3.6.** Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР 9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл діетилкарбамодитіоат перхлорату **3.29** в  $\text{DMSO-}d_6$

Видавалося також цікавим дослідити електронні спектри поглинання отриманих нових хромофорних похідних антрахінону **3.29-3.33** у порівнянні з вихідними дитіокарбаматами **3.8-3.11, 3.17**. Електронні спектри цих сполук, записані у розчинах метанолу, характеризуються наявністю двох основних смуг максимумів поглинання при 250-290 нм та 360-410 нм, які відносяться до дитіокарбаматного замісника [119] і спряженої антрацендіонової системи [3].



**Рис.3.7.** Спектри поглинання: крива 1 – сполука **3.8**; крива 2 – сполука **3.29**

Співставлення УФ спектрів вихідної дитіокарбаматної похідної **3.8** з продуктом **3.29** свідчить про наступне. В УФ спектрі дитіокарбамату **3.8** наявний чітко виражений максимум поглинання при  $\lambda_{\max}=252$  нм та плече при  $\lambda_{\max}=402$  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 [119, 120] та антрацендіоновому кільці [3]. В цій ділянці спектру для перхлоратних солей **3.30-3.33** спостерігається декілька максимумів поглинання різної інтенсивності.

Найінтенсивнішою є смуга в короткохвильовій області з максимумом поглинання при  $\lambda_{\max}=273$  нм, в той час, як поглинання при  $\lambda_{\max}=252$  нм, що



характерне для вихідної сполуки **3.8**, стає менш інтенсивним. Такі зміни в інтенсивності можна пояснити утворенням солі. Інший абсорбційний пік в діапазоні 360-400 нм відповідає  $n \rightarrow \pi^*$  переходу. В одержаних продуктах **3.29-3.33** цей максимум поглинання зміщується в бік менших довжин хвиль. Зокрема, в УФ спектрі сполуки **3.29** проявляється гіпсохромний зсув на 32 нм з чітко вираженим максимумом поглинання при  $\lambda_{\max}=370$  нм у порівнянні з сполукою **3.8**, для якої  $\lambda_{\max}=402$  нм. Це є свідченням переходу пари електронів атома Сульфуру із незв'язуючої  $n$ -орбіталі на розпушуючу  $\pi^*$ -орбіталь, що добре узгоджується з дослідженнями авторів [119, 120].

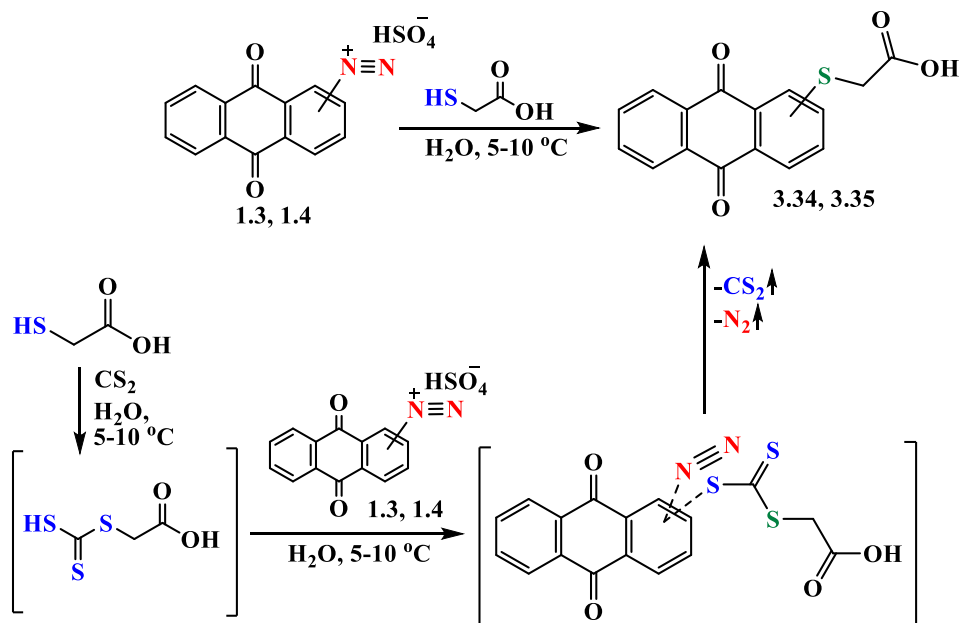
Подібна поведінка спостерігається і для інших перхлоратних солей. В реакції протонування 9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1,5-дііл біс(діетилкарбамодііоату) **3.17** була одержана диперхлоратна сіль **3.33**.

Таким чином, вперше досліджено особливості протонування дитіокарбаматних похідних 9,10-антрацендіону **3.8-3.11** та **3.17** сумішшю  $\text{H}_2\text{SO}_4$ - $\text{AsOH}$  з подальшою обробкою 70%-ою  $\text{HClO}_4$  та встановлено, що результатом реакції є утворення перхлоратних солей **3.29-3.33** по дитіокарбаматному фрагменту. Цей факт, ймовірно, пояснюється впливом наявного сульфуровмісного замісника у положенні 1 антрацендіонового кільця, який істотно понижує основність атома Оксигену карбонільної групи у положенні 9 антрацендіону, зменшуючи її здатність до протонування в проведеній реакції [110].

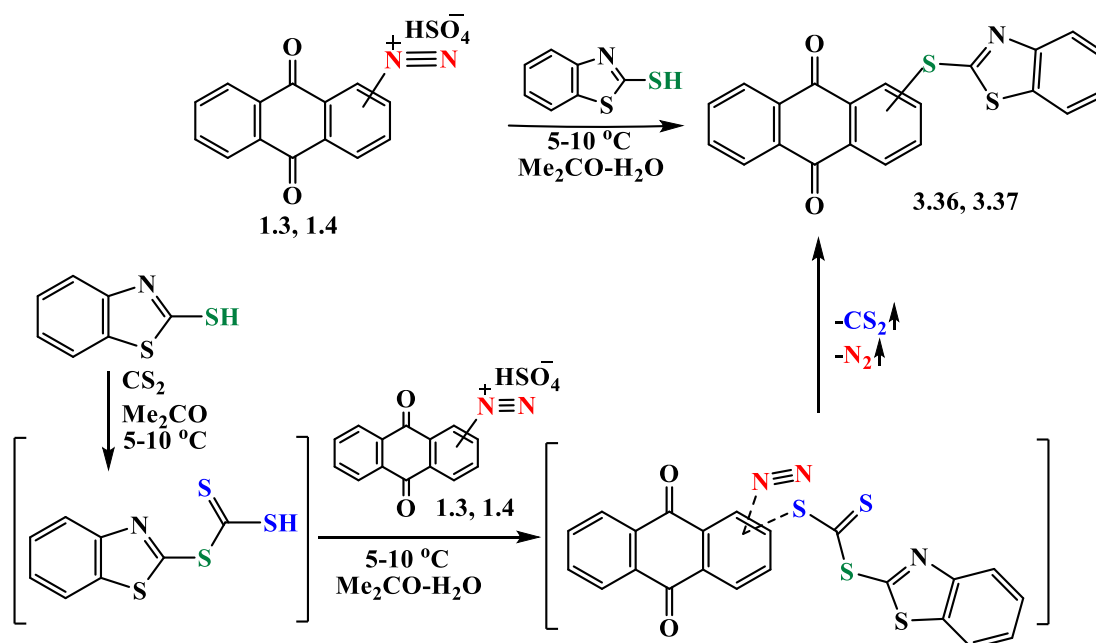
### 3.2. Дедіазоніювання діазонієвих солей 9,10-антрацендіону у присутності тритіокарбонатів

В останні роки серія досліджень була присвячена вивченню тритіокарбонатів (карбонатритіоатів), які широко використовуються у медицині, біології, агрохімії, полімерній хімії тощо [121]. В органічному синтезі вони застосовуються як попередники для отримання таких сполук, як тіоли, сульфіни, тритіокарбонат-S-оксиди, тіоацетати, дитіокарбоксилатні похідні, а також для захисту тіольних груп [121]. Основним методом їх одержання є взаємодія тіолів з хлордитіоформатами, тіофосгеном або його похідними [122, 123].

Синтез тритіокарбонатів на основі діазонієвих солей на даний час не набув широкого використання. Однак, з врахуванням практичної цінності тритіокарбонатів та з метою продовження досліджень реакцій арилювання S-нуклеofilів діазонієвими солями 9,10-антрацендіону, які є добрими електрофільними арилюючими агентами, була досліджена взаємодія, аналогічна до синтезу дитіокарбаматів, *in situ* утворених карбонатритіоатів меркаптоацетатної кислоти [124] та 2-меркаптобензотіазолу з 1(2)-антрацендіазонієвими солями у водному середовищі при 5-10 °С. Меркаптоацетатна кислота та 2-меркаптобензотіазол були вибрані як об'єкти для з'ясування впливу замісника (алкільного/ароматичного) у S-нуклеofilі на утворення продуктів реакції та для введення біофорного фрагмента у молекулу антрацендіону. Встановлено, що продуктами цієї реакції згідно із даними <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C ЯМР, хроматомас-спектрів та елементного аналізу були виключно сульфідні похідні **3.34** [23], **3.35** [21], **3.36** та **3.37**. Їх утворення, ймовірно, відбувається аналогічно до дитіокарбаматів [109] (див. п. 3.1). Структури сполук **3.34-3.37** додатково були підтверджені зустрічним синтезом з діазонієвої солі і відповідного тіолу.



Реакція 2-меркаптобензотіазолу з сірковуглецем, на відміну від меркаптоацетатної кислоти, проводилась у водно-ацетоновому середовищі через погану розчинність 2-меркаптобензотіазолу у воді.



Спектр <sup>1</sup>H ЯМР 2-[(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-іл)тіо]ацетатної кислоти **3.35** характеризується наявністю двопротонного синглету метиленової групи при 3.67 м.д; 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 (Рис.3.8).

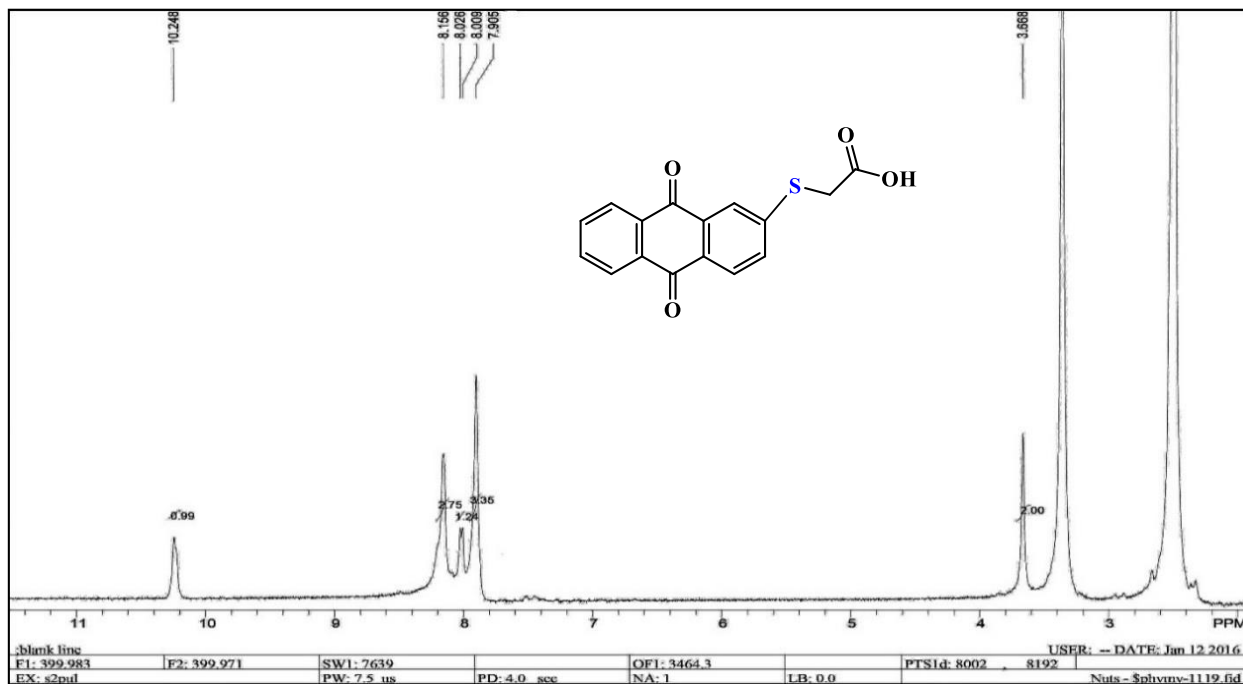


Рис. 3.8. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР 2-[(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-іл)тіо]ацетатної кислоти **3.35**

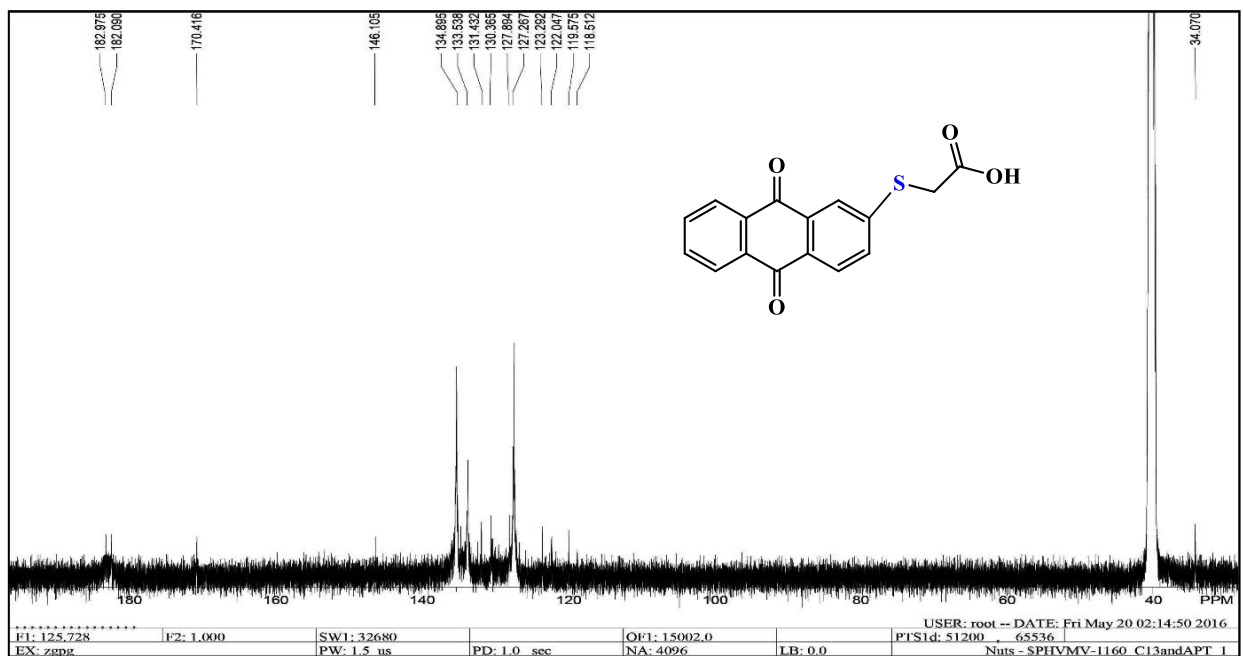


Рис. 3.9. Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР 2-[(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-іл)тіо]ацетатної кислоти **3.35**

Як видно зі спектру  $^{13}\text{C}$  ЯМР похідної **3.35** (рис.3.9), який однозначно підтверджує структуру утвореної сполуки, сигнал карбону тіокарбонільної групи тритіокарбонатного фрагмента відсутній, 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 [M+1]. У спектрі  $^{13}\text{C}$  ЯМР похідної **3.37** також був відсутній сигнал карбону тіокарбонільної групи, а хроматомас-спектр характеризувався присутністю одного піку молекулярного іону  $m/z$  з масою 374 [M+1].

### Висновки до розділу 3:

1. Запропоновано зручний спосіб одержання нових моно- та бісдитіокарбаматних похідних 9,10-антрацендіону, який базується на взаємодії діазонієвих солей аміно-9,10-антрацендіонів із одержаними *in situ* дитіокарбаміновими кислотами діетиламіну, морфоліну, піперідину та піролідіну в умовах некаталітичної реакції у водному середовищі.

2. Досліджено поведінку дитіокарбаматних похідних 9,10-антрацендіону **3.8-3.11** та **3.17** у присутності суміші  $\text{H}_2\text{SO}_4$ - $\text{AcOH}$  (1:3) з подальшою обробкою реакційної суміші 70%-ою  $\text{HClO}_4$  та встановлено, що результатом реакції є утворення перхлоратних солей відповідних дитіокарбаматів.

3. Проведено дедіазоніювання діазонієвих солей 9,10-антрацендіону у присутності тритіокарбонатних похідних меркаптоацетатної кислоти та 2-меркаптобензотіазолу та встановлено, що продуктами арилювання є виключно сульфідні похідні.

### 3.3. Експериментальна частина

Спектри  $^1\text{H}$  та  $^{13}\text{C}$  ЯМР синтезованих сполук отримані на спектрометрі Varian Mercury-400 (400 та 100 МГц відповідно) у розчинах  $\text{DMSO-}d_6$ , внутрішній стандарт ТМС. ІЧ-спектри записані на спектрофотометрі Specord M-80 в таблетках з KBr. Електронні спектри поглинання для перхлоратних солей одержані на спектрофотометрі Specord M-40 у метанольних розчинах в концентрації  $1 \cdot 10^{-4}$ - $1 \cdot 10^{-5}$  моль/л. Індивідуальність отриманих сполук контролювалась методом ТШХ на пластинах Silufol UV-254 у системах розчинників бензен : ацетонітрил, 6:1.

**Загальна методика одержання дитіокарбамінових кислот диетиламіну, морфоліну, піперідину та піролідину.** До 13.44 ммоль сірковуглецю у 15 мл води при постійному перемішуванні та охолодженні  $0-5\text{ }^\circ\text{C}$  додавали 6.72 ммоль диетиламіну/морфоліну/піперідину/піролідину. Реакційну суміш витримували при перемішуванні 15 хв.

**Загальна методика одержання дитіокарбаматів 3.8-3.28.** До розчину свіжоприготовленої і нейтралізованої 10%-ним водним розчином карбонату натрію (до  $\text{pH}=7$ ) діазонієвої солі **3.1'-3.7'**, отриманої з 2.24 ммоль відповідного аміноантрацендіону **1.1, 1.2, 3.1-3.7**, 0.201 г (2.91 ммоль) нітриту натрію в 20 мл концентрованої сірчаної кислоти, при постійному перемішуванні і температурі  $5-10\text{ }^\circ\text{C}$  додавали розчин попередньо приготовленої дитіокарбамінової кислоти діетиламіну/морфоліну/піперідину/піролідину. Реакційну суміш перемішували 30 хв, осад, що утворився відфільтровували, промивали водою ( $2 \times 40$  мл) і сушили на повітрі.

**9,10-Діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл діетилкарбамодитіоат 3.8.** Вихід 90%.  $T_{\text{пл.}} > 100\text{ }^\circ\text{C}$  (з розкладом). Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч.: 1.21 т (3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.35 т (3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.84-3.95 м (4H,  $\text{CH}_2$ ), 7.88-8.24 м (7H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ). Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч.: 11.68, 13.76 ( $\text{CH}_3$ ); 48.97, 49.61 ( $\text{CH}_2$ ); 126.89, 127.29, 128.05, 132.44, 133.17, 133.87, 134.28, 134.67, 135.01, 135.19, 135.62, 141.55 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ); 182.46, 182.67 ( $\text{C}=\text{O}$ );

192.43 (C=S). ІЧ спектр,  $\text{cm}^{-1}$ : 1261, 1207 (-S-C(S)-); 1680, 1631 (C=O хіноїдне кільце). Знайдено, %: C 64.31; H 4.74; N 4.12; S 18.12.  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{S}_2$ . Вирахувано, %: C 64.20; H 4.82; N 3.94; S 18.04.

**9,10-Діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл морфолін-4-карбодитіоат 3.9.**

Вихід 82%.  $T_{\text{пл.}} > 110\text{ }^\circ\text{C}$  (з розкладом). Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч.: 3.71-3.83 м (8H,  $\text{CH}_2$ ); 7.55 м (1H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ); 7.81-7.88 м (3H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ); 8.09-8.19 м (3H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ). Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч.: 66.11, 66.26 ( $\text{CH}_2$ ); 125.16, 125.42, 126.52, 126.75, 127.11, 127.44, 132.64, 134.24, 134.74, 135.06, 139.65, 135.1 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ); 182.84, 183.33 (C=O); 192.66 (C=S). ІЧ спектр,  $\text{cm}^{-1}$ : 1264, 1208 (-S-C(S)-), 1675, 1638 (C=O хіноїдне кільце). Знайдено, %: C 61.82; H 4.03; N 3.71; S 17.43.  $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}_2$ . Вирахувано, %: C 61.77; H 4.09; N 3.79; S 17.36.

**9,10-Діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл піперідин-1-карбодитіоат 3.10.**

Вихід 95%.  $T_{\text{пл.}} > 110\text{ }^\circ\text{C}$  (з розкладом). Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч.: 1.67 м (6H,  $\text{CH}_2$ ); 4.05-4.23 м (4H,  $\text{CH}_2$ ); 7.83-7.91 м (4H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ); 8.11-8.21 м (3H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ). Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч.: 24.06, 25.92, 26.99, 52.98, 54.06 ( $\text{CH}_2$ ); 127.01, 127.33, 127.42, 127.51, 132.21, 132.66, 134.11, 134.27, 134.78, 135.28, 136.76, 139.85 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ); 182.71, 183.01 (C=O); 191.45 (C=S). ІЧ спектр,  $\text{cm}^{-1}$ : 1262, 1204 (-S-C(S)-), 1678, 1640 (C=O хіноїдне кільце). Знайдено, %: C 65.43; H 4.59; N 3.87; S, 17.48.  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{S}_2$ . Вирахувано, %: C 65.37; H 4.66; N 3.81; S, 17.45.

**9,10-Діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл піролідин-1-карбодитіоат 3.11.**

Вихід 91%.  $T_{\text{пл.}} > 110\text{ }^\circ\text{C}$  (з розкладом). Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч.: 1.91-2.11 м (4H,  $\text{CH}_2$ ); 3.76-3.91 м (4H,  $\text{CH}_2$ ); 7.83-7.96 м (3H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ); 8.05-8.24 м (4H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ). Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч.: 24.15, 26.46, 51.27, 57.28 ( $\text{CH}_2$ ); 126.92, 127.24, 127.35, 128.02, 132.63, 133.39, 133.53, 133.89, 134.73, 135.05, 135.34, 141.39 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ); 181.26, 182.89 (C=O); 191.73 (C=S). ІЧ спектр,  $\text{cm}^{-1}$ : 1268, 1210 (-S-C(S)-), 1681, 1635 (C=O хіноїдне кільце). Знайдено, %: C 64.57; H 4.36; N 4.03; S 18.19.  $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S}_2$ . Вирахувано, %: C 64.57; H 4.28; N 3.96; S 18.14.

**4-(Метиламіно)-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-ілдіетилкарбамо-  
дитіоат 3.12.** Вихід 72%.  $T_{пл.} > 110\text{ }^{\circ}\text{C}$  (з розкладом). Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч.: 1.01 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.17 т (3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.37 т (3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.85-3.96 м (4H,  $\text{CH}_2$ ), 7.90-8.26 м (6H,  $\text{CH}_{ar}$ ); 12.99 с (1H, NH). Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч.: 11.67, 13.92 ( $\text{CH}_3$ ); 48.37, 49.87 ( $\text{CH}_2$ ); 126.77, 126.95, 132.86, 133.67, 133.83, 134.38, 134.78, 136.08, 144.96 ( $\text{C}_{ar}$ ); 182.05, 182.34 ( $\text{C}=\text{O}$ ); 191.56 ( $\text{C}=\text{S}$ ). ІЧ спектр,  $\text{cm}^{-1}$ : 1264, 1208 (-S-C(S)-), 1672, 1641 ( $\text{C}=\text{O}$  хіноїдне кільце). Знайдено, %: С 62.54; Н 5.18; N 7.35; S 16.51.  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$ . Вирахувано, %: С 62.47; Н 5.24; N 7.29; S 16.68.

**9,10-Діоксо-4-(*n*-толіламіно)-9,10-дигідроантрацен-1-іл діетилкарбамо-  
дитіоат 3.13.** Вихід 69%.  $T_{пл.} > 110\text{ }^{\circ}\text{C}$  (з розкладом). Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч.: 1.17 т (3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.37 т (3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.35 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.86-3.95 м (4H,  $\text{CH}_2$ ), 7.37 м (2H,  $\text{CH}_{ar}$ ); 7.56-7.75 м (3H,  $\text{CH}_{ar}$ ); 7.87-8.07 м (3H,  $\text{CH}_{ar}$ ); 8.21-8.29 м (2H,  $\text{CH}_{ar}$ ); 13.07 с (1H, NH). Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч.: 11.51, 13.73, 21.41 ( $\text{CH}_3$ ); 47.57, 52.09 ( $\text{CH}_2$ ); 124.39, 126.71, 128.24, 129.86, 130.82, 133.97, 134.39, 135.21, 136.02 ( $\text{C}_{ar}$ ); 181.78, 182.45 ( $\text{C}=\text{O}$ ); 191.63 ( $\text{C}=\text{S}$ ). ІЧ спектр,  $\text{cm}^{-1}$ : 1261, 1205 (-S-C(S)-), 1680, 1642 ( $\text{C}=\text{O}$  хіноїдне кільце). Знайдено, %: С 67.65; Н 5.09; N 6.13; S 14.12.  $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$ . Вирахувано, %: С 67.80; Н 5.25; N 6.08; S 13.92.

**2-Бromo-9,10-діоксо-4-(*n*-толіламіно)-9,10-дигідроантрацен-1-іл діетил-  
карбамодитіоат 3.14.** Вихід 67%.  $T_{пл.} > 110\text{ }^{\circ}\text{C}$  (з розкладом). Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч.: 1.17 т (3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.37 т (3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.32 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.85-3.96 м (4H,  $\text{CH}_2$ ), 7.26-7.41 м (3H,  $\text{CH}_{ar}$ ); 7.87-8.05 м (3H,  $\text{CH}_{ar}$ ); 8.11-8.19 м (3H,  $\text{CH}_{ar}$ ); 11.27 с (1H, NH). Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч.: 11.83, 13.86, 21.08 ( $\text{CH}_3$ ); 47.68, 52.19 ( $\text{CH}_2$ ); 112.86, 114.09, 118.06, 118.85, 124.89, 126.81, 127.19, 129.12, 130.95, 132.62, 134.12, 135.03, 135.53, 137.53, 145.27 ( $\text{C}_{ar}$ ); 182.21, 184.07 ( $\text{C}=\text{O}$ ); 191.65 ( $\text{C}=\text{S}$ ). ІЧ спектр,  $\text{cm}^{-1}$ : 1265, 1209 (-S-C(S)-), 1669, 1631 ( $\text{C}=\text{O}$  хіноїдне кільце). Знайдено, %: С 57.97; Н 4.27; Br 14.89; N 5.13; S 11.95.  $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{BrN}_2\text{O}_2\text{S}_2$ . Вирахувано, %: С 57.88; Н 4.30; Br 14.81; N 5.19; S 11.88.



**9,10-Діоксо-4-(*n*-толіламіно)-2-хлоро-9,10-дигідроантрацен-1-іл діетилкарбамодитіоат 3.15.** Вихід 59%.  $T_{пл.} > 110$  °C (з розкладом). Спектр  $^1H$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч.: 1.16 (3H,  $CH_3$ ), 1.38 т (3H,  $CH_3$ ), 2.32 с (3H,  $CH_3$ ), 3.85-3.96 м (4H,  $CH_2$ ), 7.56-7.70 м (3H,  $CH_{ar}$ ); 7.88-7.96 м (3H,  $CH_{ar}$ ); 8.12-8.22 м (3H,  $CH_{ar}$ ); 12.14 с (1H, NH). Спектр  $^{13}C$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч.: 11.26, 13.66, 21.27 ( $CH_3$ ); 47.63, 52.25 ( $CH_2$ ); 112.75, 116.76, 118.16, 124.87, 126.97, 130.88, 132.28, 134.59, 135.39, 135.89, 135.98, 141.09, 150.42 ( $C_{ar}$ ); 182.07, 184.56 (C=O); 191.69 (C=S). ІЧ спектр,  $cm^{-1}$ : 1266, 1210 (-S-C(S)-), 1673, 1638 (C=O хіноїдне кільце). Знайдено, %: C 63.16; H 4.74; Cl 7.10; N 5.69; S 12.87.  $C_{26}H_{23}ClN_2O_2S_2$ . Вирахувано, %: C 63.08; H 4.68; Cl 7.16; N 5.66; S 12.95.

**1-((Диетилкарбамотіол)тіо)-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-карбонова кислота 3.16.** Вихід 50%.  $T_{пл.} > 110$  °C (з розкладом). Спектр  $^1H$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч.: 1.17 т(3H,  $CH_3$ ); 1.37 т (3H,  $CH_3$ ); 3.93-3.96 м (4H,  $CH_2$ ); 7.89-7.97 м (2H,  $CH_{ar}$ ); 8.19-8.28 м (4H,  $CH_{ar}$ ); 13.56 ш.с (1H, OH). Спектр  $^{13}C$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч.: 11.42, 13.66 ( $CH_3$ ); 47.93, 52.13 ( $CH_2$ ); 124.03, 127.22, 127.61, 128.96, 131.92, 132.54, 133.06, 134.91, 135.63, 136.24, 141.15 ( $C_{ar}$ ); 168.69, 181.16, 182.28 (C=O); 191.49 (C=S). ІЧ спектр,  $cm^{-1}$ : 1262, 1208 (-S-C(S)-), 1675, 1641(C=O хіноїдне кільце), 1710 (C=O), 3300-2500 (OH). Знайдено, %: C 60.21; H 4.34; N 3.47; S 16.12.  $C_{20}H_{17}NO_4S_2$ . Вирахувано, %: C 60.13; H 4.29; N 3.51; S 16.05.

**9,10-Діоксо-9,10-дигідроантрацен-1,5-дііл біс(диетилкарбамодитіоат) 3.17.** Вихід 85%.  $T_{пл.} > 160$  °C (з розкладом). Спектр  $^1H$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч.: 1.26-1.37 м (12H,  $CH_3$ ); 3.98 м (8H,  $CH_2$ ); 7.82-7.86 м (3H,  $CH_{ar}$ ); 8.11-8.13 м (3H,  $CH_{ar}$ ). Спектр  $^{13}C$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч.: 11.52, 13.68 ( $CH_3$ ); 47.92, 48.87, 52.17, 49.47 ( $CH_2$ ); 128.25, 133.07, 134.02, 134.81, 136.35, 141.19 ( $C_{ar}$ ); 182.04 (C=O); 189.77, 192.31 (C=S). ІЧ спектр,  $cm^{-1}$ : 1266, 1204 (-S-C(S)-), 1680, 1634 (C=O хіноїдне кільце). Знайдено, %: C 57.39; H 5.18; N 5.62; S, 25.56.  $C_{24}H_{26}N_2O_2S_4$ . Вирахувано, %: C 57.34; H 5.21; N 5.57; S, 25.51.

**9,10-Діоксо-9,10-дигідроантрацен-1,5-діілбіс(морфолін-4-карбодитіоат) 3.18.**

Вихід 87%.  $T_{пл.} > 160$  °C (з розкладом). Спектр  $^1H$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч.: 3.71-4.24 м (16H,  $CH_2$ ); 7.83-8.15 м (6H,  $CH_{ar}$ ). Спектр  $^{13}C$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч.: 51.94, 53.18, 63.98, 66.04 ( $CH_2$ ); 127.68, 131.65, 132.21, 134.25, 135.63, 140.01 ( $C_{ar}$ ); 181.78, 182.61 ( $C=O$ ); 192.73 ( $C=S$ ). ІЧ спектр,  $cm^{-1}$ : 1261, 1206 (-S-C(S)-), 1674, 1641 ( $C=O$  хіноїдне кільце). Знайдено, %: C 54.39; H 4.11; N 5.35; S 24.21.  $C_{24}H_{22}N_2O_4S_4$ . Вираховано, %: C 54.32; H 4.18; N 5.28; S 24.16.

**9,10-Діоксо-9,10-дигідроантрацен-1,5-ділбіс(піперидин-1-карбодитіоат) 3.19.**

Вихід 95%.  $T_{пл.} > 160$  °C (з розкладом). Спектр  $^1H$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч.: 1.67 м (12H,  $CH_2$ ); 4.05-4.23 м (8H,  $CH_2$ ); 7.80-7.84 м (4H,  $CH_{ar}$ ); 8.08-8.11 м (2H,  $CH_{ar}$ ). Спектр  $^{13}C$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч.: 24.09, 25.98, 27.09, 53.01, 53.97 ( $CH_2$ ); 127.52, 127.69, 131.84, 131.84, 134.24, 135.91, 139.87 ( $C_{ar}$ ); 182.35, 182.46 ( $C=O$ ); 191.41 ( $C=S$ ). ІЧ спектр,  $cm^{-1}$ : 1264, 1202 (-S-C(S)-), 1672, 1639 ( $C=O$  хіноїдне кільце). Знайдено, %: C 59.22; H 5.06; N 5.38; S 24.41.  $C_{26}H_{26}N_2O_2S_4$ . Вираховано, %: C 59.29; H 4.98; N 5.32; S 24.35.

**9,10-Діоксо-9,10-дигідроантрацен-1,5-діл біс(піролідин-1-карбодитіоат) 3.20.**

Вихід 96%.  $T_{пл.} > 160$  °C (з розкладом). Спектр  $^1H$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч.: 1.97-2.07 м (8H,  $CH_2$ ); 3.78-3.88 м (8H,  $CH_2$ ); 7.83-8.17 м (6H,  $CH_{ar}$ ). Спектр  $^{13}C$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч.: 24.54, 26.61, 52.83, 53.06 ( $CH_2$ ); 127.40, 128.36, 132.87, 133.98, 135.21, 137.95, 141.46 ( $C_{ar}$ ); 181.36, 181.78 ( $C=O$ ); 191.25 ( $C=S$ ). ІЧ спектр,  $cm^{-1}$ : 1262, 1206 (-S-C(S)-), 1669, 1638 ( $C=O$  хіноїдне кільце). Знайдено, %: C 57.87; H 4.41; N 5.69; S 25.67.  $C_{24}H_{22}N_2O_2S_4$ . Вираховано, %: C 57.80; H 4.45; N 5.62; S 25.72.

**9,10-Діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-іл діетилкарбамодитіоат 3.21.**

Вихід 90%.  $T_{пл.} > 110$  °C (з розкладом). Спектр  $^1H$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч.: 1.19 т (3H,  $CH_3$ ); 1.36 т (3H,  $CH_3$ ); 3.87-3.95 м (4H,  $CH_2$ ); 7.91-7.94 м (3H,  $CH_{ar}$ ); 8.14-8.21 м (4H,  $CH_{ar}$ ). Спектр  $^{13}C$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч.: 11.85, 13.23 ( $CH_3$ ); 48.19, 50.07 ( $CH_2$ ); 127.31, 127.80, 133.29, 133.53, 133.83, 134.94, 135.17, 135.21, 138.82, 142.49 ( $C_{ar}$ ); 182.28, 182.49 ( $C=O$ ); 191.87 ( $C=S$ ). ІЧ спектр,  $cm^{-1}$ : 1266, 1202 (-S-C(S)-), 1680, 1643 ( $C=O$ )

хіноїдне кільце). Знайдено, %: С 64.18; Н 4.89; N 4.02; S 18.01.  $C_{19}H_{17}NO_2S_2$ .  
 Вирахувано, %: С 64.20; Н 4.82; N 3.94; S 18.04.

**9,10-Діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-іл морфолін-4-карбодитіоат 3.22.**

Вихід 91%.  $T_{пл.} > 110$  °С (з розкладом). Спектр  $^1H$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч.: 3.33-3.74 м (6H,  $CH_2$ ); 4.07-4.41 м (2H,  $CH_2$ ); 7.89-7.91 м (3H,  $CH_{ar}$ ); 8.11-8.20 м (4H,  $CH_{ar}$ ). Спектр  $^{13}C$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч.: 51.79, 66.09 ( $CH_2$ ); 127.16, 127.25, 127.82, 133.25, 133.39, 133.57, 133.77, 134.79, 134.96, 135.13, 138.52, 142.33 ( $C_{ar}$ ); 182.16, 183.37 (C=O); 191.66 (C=S). ІЧ спектр,  $cm^{-1}$ : 1262, 1202 (-S-C(S)-), 1676, 1637 (C=O хіноїдне кільце).  
 Знайдено, %: С 61.69; Н 4.11; N 3.73; S 17.41.  $C_{19}H_{15}NO_3S_2$ . Вирахувано, %: С 61.77; Н 4.09; N 3.79; S 17.36.

**9,10-Діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл піперидин-1-карбодитіоат 3.23.**

Вихід 94%.  $T_{пл.} > 110$  °С (з розкладом). Спектр  $^1H$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч.: 1.62-1.69 м (6H,  $CH_2$ ); 3.41-3.45 м (2H,  $CH_2$ ); 4.02-4.21 м (2H,  $CH_2$ ); 7.89-7.92 м (3H,  $CH_{ar}$ ); 8.11-8.17 м (4H,  $CH_{ar}$ ). Спектр  $^{13}C$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч.: 24.03, 25.79, 26.74, 52.78, 53.27 ( $CH_2$ ); 127.23, 127.29, 127.39, 127.84, 133.42, 133.65, 134.08, 135.12, 135.26, 135.29, 139.08, 142.52 ( $C_{ar}$ ); 182.38, 182.59 (C=O); 191.65 (C=S). ІЧ спектр,  $cm^{-1}$ : 1266, 1211 (-S-C(S)-), 1681, 1641 (C=O хіноїдне кільце). Знайдено, %: С 65.31; Н 4.71; N 3.78; S 17.41.  $C_{20}H_{17}NO_2S_2$ . Вирахувано, %: С 65.37; Н 4.66; N 3.81; S 17.45.

**9,10-Діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-іл піролідин-1-карбодитіоат 3.24.**

Вихід 93%.  $T_{пл.} > 110$  °С (з розкладом). Спектр  $^1H$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч.: 1.93-2.07 м (4H,  $CH_2$ ); 3.77-3.88 м (4H,  $CH_2$ ); 7.87-7.91 м (3H,  $CH_{ar}$ ); 8.13-8.16 м (4H,  $CH_{ar}$ ). Спектр  $^{13}C$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч.: 24.08, 26.50, 51.42, 57.34 ( $CH_2$ ); 127.36, 128.07, 130.39, 132.05, 133.26, 133.35, 133.73, 135.01, 138.55 ( $C_{ar}$ ); 181.73, 182.10 (C=O); 189.49 (C=S). ІЧ спектр,  $cm^{-1}$ : 1264, 1202 (-S-C(S)-), 1670, 1632 (C=O хіноїдне кільце). Знайдено, %: С 64.63; Н 4.26; N 3.99; S 18.11.  $C_{19}H_{15}NO_2S_2$ . Вирахувано, %: С 64.57; Н 4.28; N 3.96; S 18.14.

**9,10-Діоксо-9,10-дигідроантрацен-3-хлоро-2-ілдіетилкарбамодитіоат 3.25.**

Вихід 70%.  $T_{пл.} > 120$  °С (з розкладом). Спектр  $^1H$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч.: 1.15 т (3H,

CH<sub>3</sub>); 1.37 т(3H, CH<sub>3</sub>); 3.93-3.96 м (4H, CH<sub>2</sub>); 7.86-7.92 м (3H, CH<sub>ar</sub>); 8.11-8.18 м (3H, CH<sub>ar</sub>). Спектр <sup>13</sup>C ЯМР, δ, м.ч.: 11.81, 13.59 (CH<sub>3</sub>); 48.51, 49.88 (CH<sub>2</sub>); 122.34, 126.85, 128.91, 133.42, 133.71, 134.38, 135.22, 145.88, 151.23 (C<sub>ar</sub>); 181.66, 181.73 (C=O); 191.45 (C=S). ІЧ спектр, см<sup>-1</sup>: 1262, 1202 (-S-C(S)-), 1673, 1641 (C=O хіноїдне кільце). Знайдено, %: С 58.59; Н 4.21; Cl 9.01; N 3.65; S 16.49. C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>ClNO<sub>2</sub>S<sub>2</sub>. Вираховано, %: С 58.53; Н 4.14; Cl 9.09; N 3.59; S 16.44.

**9,10-Діоксо-9,10-дигідроантрацен-3-хлоро-2-іл морфолін-4-карбодитіоат**

**3.26.** Вихід 71%. T<sub>пл.</sub> > 120 °С (з розкладом). Спектр <sup>1</sup>H ЯМР, δ, м.ч.: 3.33 ш.с. (2H, CH<sub>2</sub>), 3.66–3.74 м (4H, CH<sub>2</sub>), 4.07–4.20 м (2H, CH<sub>2</sub>), 7.83–7.90 м (3H, CH<sub>Ar</sub>), 8.11–8.20 м (м, 3H, CH<sub>Ar</sub>). Спектр <sup>13</sup>C ЯМР, δ, м.ч.: 51.86, 66.07 (CH<sub>2</sub>), 127.08, 127.25, 127.83, 132.83, 133.39, 133.61, 133.79, 134.79, 134.79, 134.99, 135.14, 142.65 (C<sub>Ar</sub>), 182.28, 182.47 (C=O), 192.29 (C=S). ІЧ спектр, см<sup>-1</sup>: 1266, 1208 (-S-C(S)-), 1679, 1631 (C=O хіноїдне кільце). Знайдено, %: С 56.58; Н 3.55; Cl 8.69; N 3.52; S 15.81. C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>ClNO<sub>3</sub>S<sub>2</sub>. Вираховано, %: С 56.50; Н 3.49; Cl 8.78; N 3.47; S 15.88.

**9,10-Діоксо-9,10-дигідроантрацен-3-хлоро-2-іл піперидин-1-карбодитіоат**

**3.27.** Вихід 67%. T<sub>пл.</sub> > 120 °С (з розкладом). Спектр <sup>1</sup>H ЯМР, δ, м.ч.: 1.56–1.67 м (6H, CH<sub>2</sub>), 3.31–3.39 м (2H, CH<sub>2</sub>), 4.12–4.26 м (2H, CH<sub>2</sub>), 7.86–7.89 м (3H, CH<sub>Ar</sub>), 8.11–8.17 м (3H, CH<sub>Ar</sub>). Спектр <sup>13</sup>C ЯМР, δ, м.ч.: 24.10, 25.54, 26.68, 52.74, 53.54 (CH<sub>2</sub>), 127.01, 127.33, 127.43, 127.51, 132.21, 132.66, 134.11, 134.27, 134.78, 135.26, 136.75, 139.86 (C<sub>Ar</sub>), 182.70, 183.021 (C=O), 191.45 (C=S). ІЧ спектр, см<sup>-1</sup>: 1269, 1211 (-S-C(S)-), 1680, 1643 (C=O хіноїдне кільце). Знайдено, %: С 59.69; Н 4.05; Cl 8.78; N 3.52; S 15.99. C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>ClNO<sub>2</sub>S<sub>2</sub>. Вираховано, %: С 59.77; Н 4.01; Cl 8.82; N 3.48; S 15.95.

**9,10-Діоксо-9,10-дигідроантрацен-3-хлоро-2-іл піролідин-1-карбодитіоат**

**3.28.** Вихід 70%. T<sub>пл.</sub> > 120 °С (з розкладом). Спектр <sup>1</sup>H ЯМР, δ, м.ч.: 1.91-2.10 м (4H, CH<sub>2</sub>); 3.75-3.88 м (4H, CH<sub>2</sub>); 7.89-8.01 м (3H, CH<sub>ar</sub>); 8.13-8.19 м (3H, CH<sub>ar</sub>). Спектр <sup>13</sup>C ЯМР, δ, м.ч.: 24.25, 26.57, 51.44, 57.29 (CH<sub>2</sub>); 126.59, 127.33, 128.06, 129.48, 132.07, 133.37, 134.59, 135.34, 137.75, 140.68 (C<sub>ar</sub>); 181.53, 182.27

(C=O); 189.76(C=S). ІЧ спектр,  $\text{cm}^{-1}$ : 1262, 1206 (-S-C(S)-), 1676, 1645 (C=O хіноїдне кільце). Знайдено, %: C 58.89; H 3.60; Cl 9.26; N 3.51; S 16.61.  $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{ClNO}_2\text{S}_2$ . Вираховано, %: C 58.83; H 3.64; Cl 9.14; N 3.61; S 16.53.

**Загальна методика одержання перхлоратів 3.29-3.33.** До 20 мл суміші  $\text{H}_2\text{SO}_4$ -AcOH (1:3) додавали 0.2 г (0.563 ммоль) 9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл діетилкарбамодитіоату **3.8**, нагрівали до 80 °C і витримували при цій температурі 30 хв. Після цього до суміші додавали 0.5 мл  $\text{HClO}_4$ , витримували при перемішуванні та 80 °C ще 20 хв. Охолоджували, розбавляли 5-тикратною кількістю води і відфільтровували осад перхлорату **3.29**. Перхлорати **3.30-3.33** отримували аналогічно.

**(9,10-Діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)діетилкарбамодитіоат перхлорат 3.29.** Вихід 61 %.  $T_{\text{пл.}}=328-330$  °C. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч.: 1.46 (3H, т,  $J = 6.8$  Гц,  $\text{CH}_3$ ), 1.48 (3H, т,  $J = 7.2$  Гц,  $\text{CH}_3$ ), 4.01-4.13 м (4H,  $\text{CH}_2$ ), 8.01 м (3H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 8.24 м (2H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 8.39-8.41 д (1H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 8.65-8.68 д (1H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ). Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч.: 11.08, 11.38 ( $\text{CH}_3$ ); 54.40, 55.38 ( $\text{CH}_2$ ); 127.67, 127.72, 129.35, 130.76, 132.16, 132.76, 133.06, 133.47, 135.08, 135.68, 136.27, 141.41( $\text{C}_{\text{ar}}$ ); 181.48, 182.58 (C=O); 188.81 (C=S). ІЧ спектр,  $\text{cm}^{-1}$ : 1672, 1623 (C=O хіноїдне кільце), 1292 (-S-C(S)-), 1088 ( $\text{ClO}_4$ ). УФ спектр, нм: 252, 273, 370. Знайдено, %: C 50.17; H 3.89; Cl 7.83; N 3.02; S 14.11.  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{ClNO}_6\text{S}_2$ . Вираховано, %: C 50.05; H 3.98; Cl 7.78; N 3.07; S 14.06.

**(9,10-Діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)морфолін-4-карбодитіоат перхлорат 3.30.** Вихід 62%.  $T_{\text{пл.}}=308-310$  °C. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч.: 3.81-3.88 (м, 8H,  $\text{CH}_2$ ), 7.88-7.96 (м, 3H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 8.13-8.25 (м, 4H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ). Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч.: 68.61, 69.37 ( $\text{CH}_2$ ), 126.13, 126.34, 126.75, 126.93, 127.21, 128.39, 133.81, 134.69, 134.93, 136.83 137.11, 140.31, ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 182.13, 182.69 (C=O), 189.41 (C=S). ІЧ спектр,  $\text{cm}^{-1}$ : 1668, 1642 (C=O), 1272 (-S-C(S)-), 1093 ( $\text{ClO}_4$ ). УФ спектр, нм: 254, 281, 374. Знайдено, %: C 48.62; H 3.43; Cl 7.47; N 3.02; S 13.71.  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{ClNO}_7\text{S}_2$ . Вираховано, %: C 48.56; H 3.43; Cl 7.54; N 2.98; S 13.65.

**(9,10-Діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)піперидин-1-карбодитіоат перхлорат 3.31.** Вихід 58%.  $T_{пл.} = 315-317\text{ }^\circ\text{C}$ . Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч.: 1.75 (м, 6H,  $\text{CH}_2$ ); 4.11-4.31 (м, 4H,  $\text{CH}_2$ ); 7.93-8.09 (м, 4H,  $\text{CH}_{Ar}$ ); 8.19-8.29 (м, 3H,  $\text{CH}_{Ar}$ ). Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч.: 26.13, 27.32, 29.41, 55.43, 56.81 ( $\text{CH}_2$ ), 127.43, 127.69, 127.84, 128.91, 133.11, 133.45, 135.16, 135.29, 135.81, 136.17, 137.61, 140.38 ( $\text{C}_{Ar}$ ), 181.76, 182.21 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 188.89 ( $\text{C}=\text{S}$ ). ІЧ спектр,  $\text{cm}^{-1}$ : 1668, 1635 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1273 ( $-\text{S}-\text{C}(\text{S})-$ ), 1090 ( $\text{ClO}_4$ ). УФ спектр, нм: 258, 278, 376. Знайдено, %: С 51.28; Н 3.93; Cl 7.63; N 3.03; S 13.66.  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{ClNO}_6\text{S}_2$ . Вирахувано, %: С 51.34; Н 3.88; Cl 7.58; N 2.99; S 13.70.

**(9,10-Діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)піролідин-1-карбодитіоат перхлорат 3.32.** Вихід 63%.  $T_{пл.} = 331-333\text{ }^\circ\text{C}$ . Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч.: 2.14-2.21 (м, 4H,  $\text{CH}_2$ ); 3.87-4.05 (м, 4H,  $\text{CH}_2$ ); 7.98-8.09 (м, 3H,  $\text{CH}_{Ar}$ ); 8.11-8.36 (м, 4H,  $\text{CH}_{Ar}$ ). Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч.: 26.47, 28.15, 53.16, 58.89 ( $\text{CH}_2$ ), 127.13, 127.43, 127.93, 128.21, 133.38, 134.19, 134.33, 134.72, 135.81, 136.26, 136.54, 141.91 ( $\text{C}_{Ar}$ ), 181.18, 182.31 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 189.56 ( $\text{C}=\text{S}$ ). ІЧ спектр,  $\text{cm}^{-1}$ : 1670, 1648 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1258 ( $-\text{S}-\text{C}(\text{S})-$ ), 1097 ( $\text{ClO}_4$ ). УФ спектр, нм: 255, 271, 372. Знайдено, %: С 50.28; Н 3.55; Cl 7.81; N 3.09; S 14.13.  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{ClNO}_6\text{S}_2$ . Вирахувано, %: С 50.28; Н 3.55; Cl 7.81; N 3.09; S 14.13.

**(9,10-Діоксо-9,10-дигідроантрацен-1,5-дііл)біс(діетилкарбамодітіоат) диперхлорат 3.33.** Вихід 63%.  $T_{пл.} > 335\text{ }^\circ\text{C}$ . Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч.: 1.41-1.49 (м, 12H,  $\text{CH}_3$ ), 4.09-4.18 (м, 8H,  $\text{CH}_2$ ), 7.91-8.06 (м, 4H,  $\text{CH}_{Ar}$ ), 8.17-8.21 (м, 2H,  $\text{CH}_{ar}$ ). Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч.: 11.17, 11.49 ( $\text{CH}_3$ ); 54.51, 55.34 ( $\text{CH}_2$ ), 128.69, 132.18, 134.38, 135.93, 137.86, 141.42 ( $\text{C}_{Ar}$ ), 181.98, 182.09 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 188.61 ( $\text{C}=\text{S}$ ). ІЧ спектр,  $\text{cm}^{-1}$ : 1674, 1632 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1266 ( $-\text{S}-\text{C}(\text{S})$ ), 1100 ( $\text{ClO}_4$ ). УФ спектр, нм: 252, 273, 371. Знайдено, %: С 41.05; Н 3.97; Cl 10.13; N 3.91; S 18.29.  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_{10}\text{S}_4$ . Вирахувано, %: С 40.97; Н 4.01; Cl 10.08; N 3.98; S 18.23.

**Загальна методика одержання карбонотрітіоатних кислот меркаптоацетатної кислоти та 2-меркаптобензотіазолу.** До 13.4 ммоль сірковуглецю у 15 мл води (або ацетону у випадку 2-меркаптобензотіазолу) при постійному перемішуванні та охолодженні 0-5  $^\circ\text{C}$  додавали 6.7 ммоль

меркаптоацетатної кислоти або 2-меркаптобензотіазолу. Реакційну суміш витримували при перемішуванні 15 хв.

**Загальна методика одержання сульфідів 3.34-3.37.** До розчину свіжоодержанної і нейтралізованої 10%-ним водним розчином карбонату натрію (до pH=7) діазонієвої солі, отриманої із 2.2 ммоль відповідного аміноантрацендіону, 0.201 г (2.9 ммоль) нітриту натрію в 20 мл концентрованої сірчаної кислоти, при постійному перемішуванні і температурі 5-10 °С додавали розчин попередньо приготовленої карбонотритіоатної кислоти меркаптоацетатної кислоти або 2-меркаптобензотіазолу. Реакційну суміш перемішували 30 хв, осад, що утворився відфільтрували, промивали водою (2 × 40 мл) і сушили на повітрі. Сполуки **3.36** та **3.37** перекристалізували з води.

**Загальна методика зустрічного синтезу сульфідів 3.34-3.37.** До розчину свіжоодержанної і нейтралізованої 10%-ним водним розчином карбонату натрію (до pH=7) діазонієвої солі, отриманої з 2.2 ммоль відповідного аміноантрацендіону, 0.201 г (2.9 ммоль) нітриту натрію в 20 мл концентрованої сірчаної кислоти, при постійному перемішуванні і температурі 5-10°С додавали розчин меркаптоацетатної кислоти або 2-меркаптобензотіазолу. Реакційну суміш перемішували 30 хв, осад, що утворився відфільтрували, промивали водою (2 × 40 мл) і сушили на повітрі.

**2-[(9,10-Діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)тіо]ацетатна кислота 3.34.** Вихід 65%.  $T_{пл.} = 245-247\text{ °C}$  (243 °C [92]). Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч.: 3.65 с (2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.85-7.91 м (4H,  $\text{CH}_{ar}$ ), 8.06-8.11 м (3H,  $\text{CH}_{ar}$ ). Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч.: 34.57 ( $\text{CH}_2$ ); 123.54, 126.69, 127.21, 128.58, 129.35, 131.11, 132.24, 133.26, 133.88, 134.51, 134.88, 144.08 ( $\text{C}_{ar}$ ); 171.13, 182.73, 183.22 (C=O). Хроматомас-спектр,  $m/z$  ( $I_{відн.}$ , %): 299 [M+1] (100). Знайдено, %: С 64.38; Н 3.43; S 10.78.  $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{O}_4\text{S}$ . Вираховано, %: С 64.42; Н 3.38; S 10.75.

**2-[(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-іл)тіо]ацетатна кислота 3.35.** Вихід 67%.  $T_{пл.} = 255-257\text{ °C}$  (250 °C [93]). Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч.: 3.67 с (2H,  $\text{CH}_2$ ),

7.89-7.91 м (3H, CH<sub>ar</sub>), 8.01-8.03 м (2H, CH<sub>ar</sub>), 8.14-8.16 м (1H, CH<sub>ar</sub>). Спектр <sup>13</sup>C ЯМР, δ, м.ч.: 34.07 (CH<sub>2</sub>); 118.51, 119.58, 122.05, 123.29, 127.27, 127.89, 130.37, 131.43, 133.54, 134.89, 146.11 (C<sub>ar</sub>); 170.42, 182.09, 182.98 (C=O). Хроматомас-спектр, *m/z* (*I*<sub>відн.</sub>, %): 299 [M+1] (100). Знайдено, %: С 64.49; Н 3.31; S 10.81. C<sub>16</sub>H<sub>10</sub>O<sub>4</sub>S. Вирахувано, %: С 64.42; Н 3.38; S 10.75.

**1-(Бензо[*d*]тіазол-2-ілтію)антрацен-9,10-діон 3.36.** Вихід 67%. T<sub>пл.</sub> = 218-219 °С. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР, δ, м.ч.: 7.41-7.61 м (3H, CH<sub>ar</sub>), 7.70-7.71 м (1H, CH<sub>ar</sub>), 7.92-7.93 м (3H, CH<sub>ar</sub>), 8.02-8.17 м (4H, CH<sub>ar</sub>). Спектр <sup>13</sup>C ЯМР, δ, м.ч.: 122.31, 123.09, 123.79, 124.74, 126.98, 127.14, 127.44, 127.73, 129.84, 132.84, 133.51, 133.68, 134.81, 135.09, 135.24, 141.84, 153.84 (C<sub>ar</sub>); 167.45 (C=N); 182.04, 183.06 (C=O). Хроматомас-спектр, *m/z* (*I*<sub>відн.</sub>, %): 374 [M+1] (100). Знайдено, %: С 67.61; Н 3.05; N 3.69; S 17.21. C<sub>21</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>S<sub>2</sub>. Вирахувано, %: С 67.54; Н 2.97; N 3.75; S 17.17.

**2-(Бензо[*d*]тіазол-2-ілтію)антрацен-9,10-діон 3.37.** Вихід 67%. T<sub>пл.</sub> = 212-214 °С. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР, δ, м.ч.: 7.51-7.71 м (3H, CH<sub>ar</sub>), 7.81-8.03 м (3H, CH<sub>ar</sub>), 8.19-8.29 м (7H, CH<sub>ar</sub>). Спектр <sup>13</sup>C ЯМР, δ, м.ч.: 122.43, 123.24, 123.85, 124.58, 126.54, 127.11, 127.68, 127.82, 130.91, 133.02, 133.47, 133.88, 134.32, 135.53, 135.49, 141.99, 154.41 (C<sub>ar</sub>); 168.13 (C=N); 182.24, 182.32 (C=O). Хроматомас-спектр, *m/z* (*I*<sub>відн.</sub>, %): 374 [M+1] (100). Знайдено, %: С 67.49; Н 3.01; N 3.79; S 17.19. C<sub>21</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>S<sub>2</sub>. Вирахувано, %: С 67.54; Н 2.97; N 3.75; S 17.17.



## РОЗДІЛ 4

### СИНТЕЗ 9,10-ДИОКСОАНТРАЦЕНІЛГІДРАЗОНІВ ТА ЇХ ПЕРЕТВОРЕННЯ

Гідразони є цінними об'єктами органічного синтезу завдяки своїй здатності взаємодіяти з електрофільними та нуклеофільними реагентами [125]. Серед них виявлені сполуки з протизапальною, анальгетичною, антиконвульсивною, протитуберкульозною, протипухлинною, антиВІЛ, антимікробною активностями тощо [126].

У роботах [127-129] проведено синтез гідразонів по положеннях 9 і 10 антрацендіонового кільця на основі антрону або його похідних. Крім того, були досліджені реакції арилювання фенілацетилену та 2-нафтолу діазонієвими солями 9,10-антрацендіону, в яких були одержані декілька представників гідразонів [47]. Взаємодія діазонієвих солей 9,10-антрацендіону з метиленактивними сполуками представлена синтезом лише однієї похідної, як проміжного продукту, – діоксоантраценілгідразону етилпірувату [130], отриманого взаємодією відповідного 2-діазоній хлориду 9,10-антрацендіону з етилметилацетоацетатом в умовах реакції Яппа-Клінгеманна. У той же час діоксоантраценілгідразони альдегідів і кетонів залишаються не описаними, що, мабуть, може бути обумовлено схильністю 1-антрахінолілгідразину до внутрішньомолекулярної циклоконденсації [131].

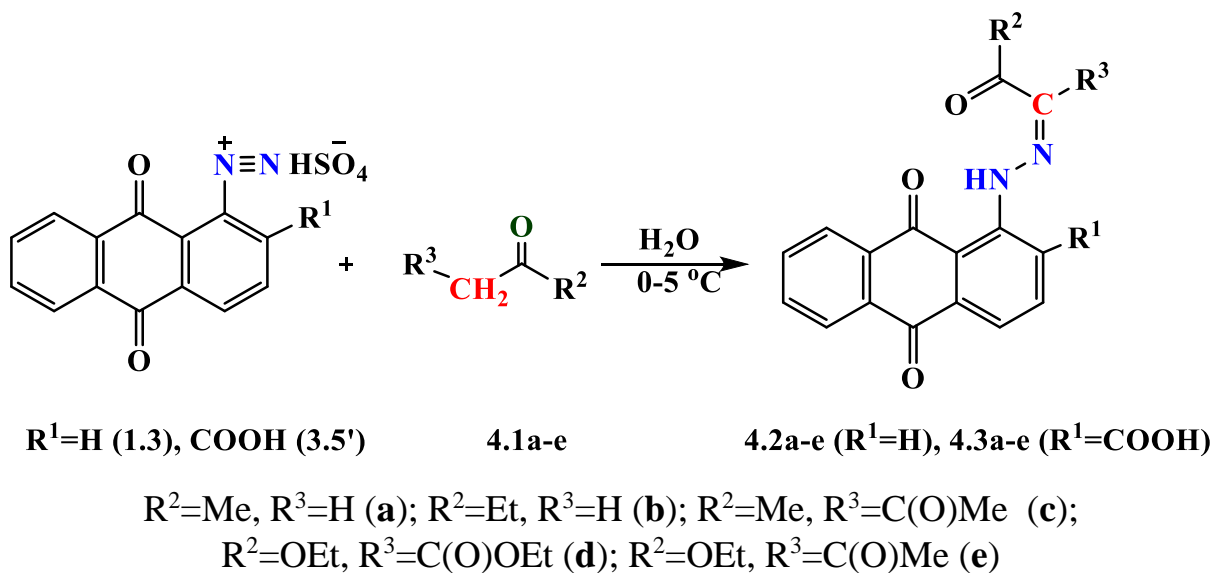
Враховуючи обмежену кількість публікацій по синтезу та перетвореннях гідразонів, які містять в гідразоновій частині 9,10-антрацендіоновий фрагмент, перспективним видається отримання нових похідних шляхом арилювання діазонієвими солями 9,10-антрацендіону  $\alpha$ - та  $\beta$ -карбонільмісних сполук для подальших хімічних перетворень з метою одержання біологічно активних речовин.

#### 4.1. Синтез діоксоантраценілгідразонів арилюванням $\alpha$ - та $\beta$ -карбонільвмісних сполук діазонієвими солями 9,10-антрацендіону

Одним з основних методів отримання гідразонів є реакція сполучення ароматичних і гетероароматичних діазонієвих солей з метиленактивними реагентами в протонних органічних розчинниках у присутності основи [132].

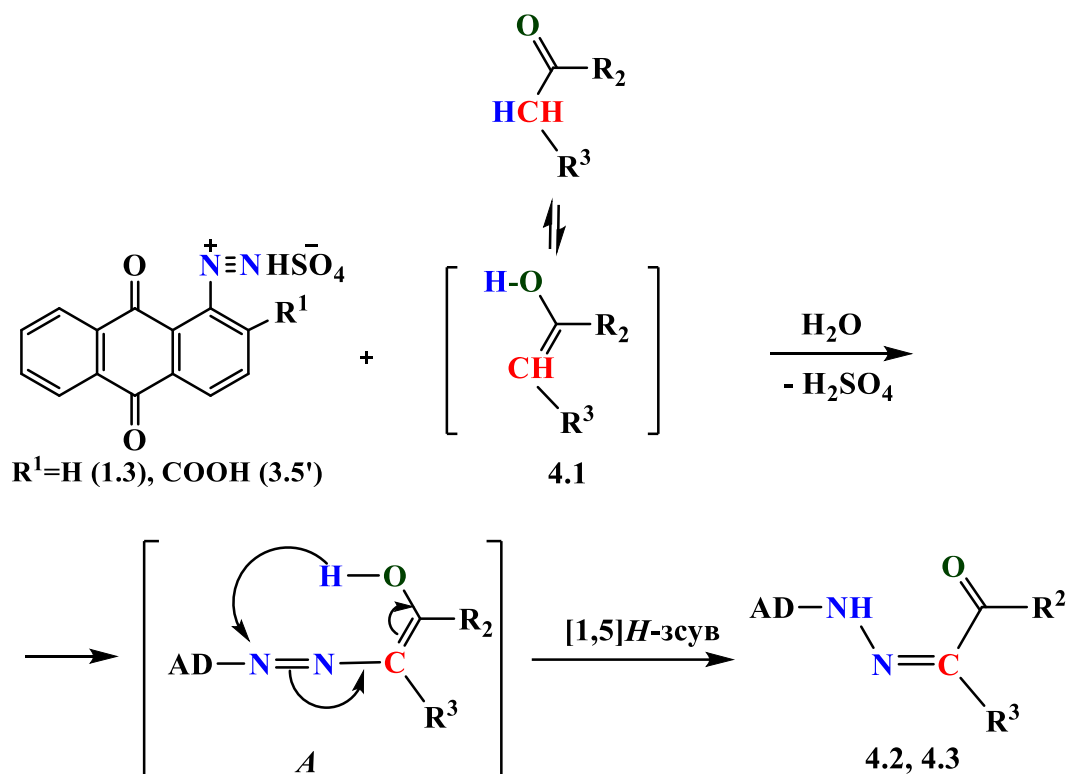
Нами був запропонований ефективний шлях одержання раніше невідомих діоксоантраценілгідразонів **4.2a-e** та **4.3a-e**, що містять в іліденовій частині молекули ацильні і/або алкоксикарбонільні фрагменти, зручні для подальших хімічних перетворень. Визначено, що взаємодія діазонієвої солі 1-аміно-9,10-антрацендіону **1.3** та **3.5'**, одержаної діазотуванням натрій нітритом у сульфатній кислоті [133], 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) приводить до утворення гідразонів **4.2a-e** та **4.3a-e** з виходами 62-71% [134]. 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  $\beta$ -дикарбонільних сполук - за 10-15 хв.

Схема 4.1



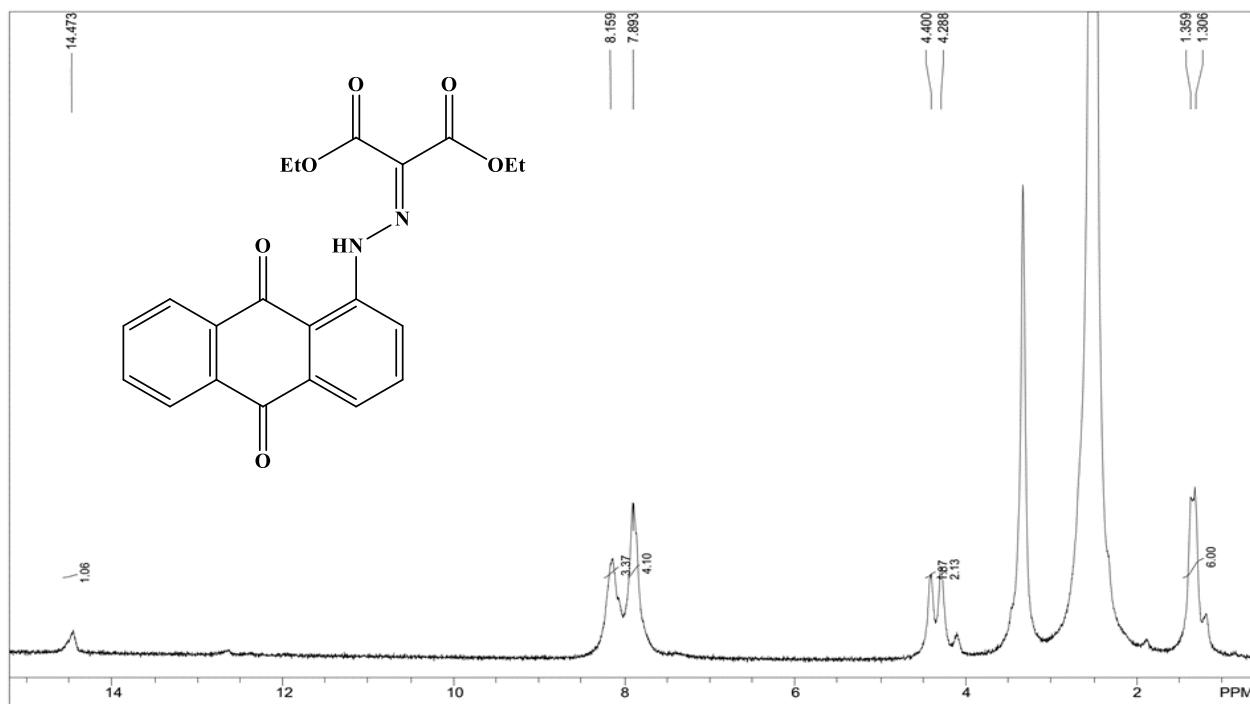
Утворення гідразонів **4.2a-e** та **4.3a-e**, ймовірно, відбувається за наступним механізмом. Початковою стадією є азосполучення діазоній сульфату **1.3** або **3.5'** з енольною формою сполуки **4.1** у водному середовищі, що приводить до інтермедіату **A**, який далі, внаслідок термодинамічно дозволеної міграції атома гідрогену, перетворюється у гідразон **4.2** або **4.3**.

Схема 4.2

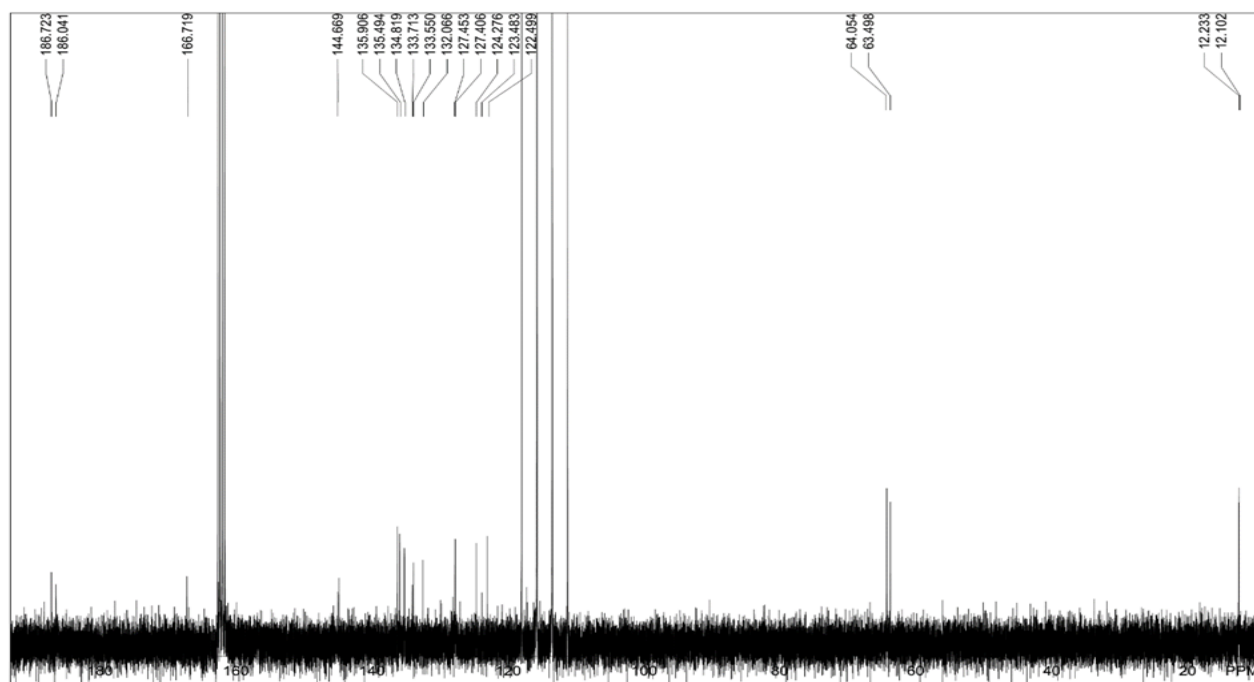


Структура гідразонів **4.2a-e** та **4.3a-e** підтверджується присутністю відповідних сигналів протонів і атомів карбону карбонільних угруповань у спектрах  $^1\text{H}$  та  $^{13}\text{C}$  ЯМР, а також наявністю відповідних молекулярних піків у хроматомас-спектрах. У спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  і  $^{13}\text{C}$  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  $\text{NH}$ -групою гідразонового фрагмента і акцептором протона в іліденовій частині молекули ( $\text{C}=\text{O}$  групи естерного замісника [135, 136]), що підтверджується характерним

слабкопольним розташуванням сигналу протона NH групи [137-139] в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  (12.29-14.28 м.ч.).



**Рис. 4.1.** Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР 1-[2-(2,4-діоксопентан-3-іліден)гідразиніл]антрацен-9,10-діону **4.2d**



**Рис. 4.2.** Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР 1-[2-(2,4-діоксопентан-3-іліден)гідразиніл]антрацен-9,10-діону **4.2d**

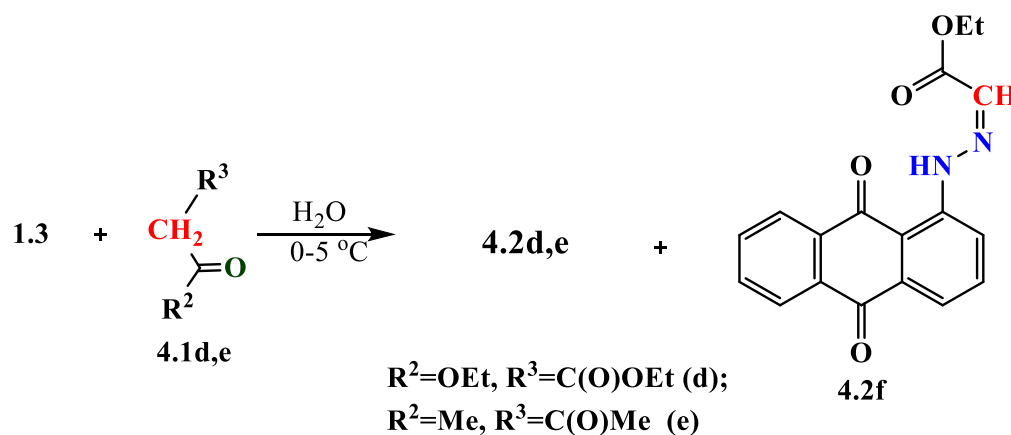
У свою чергу, присутність об'ємного електроноакцепторного спряженого хіноїдного замісника у гідразоновому фрагменті разом з ВМВЗ обумовлюють повне переважання тільки одного геометричного ізомера.

У роботах [140-143] було також показано, що гідразони, які містять внутрішньомолекулярний водневий зв'язок, існують переважно у вигляді кінетично стабільних *Z*-ізомерів. На основі цього можна припустити, що сполуки **4.2a,b,e**, **4.3a,b,e** теж існують як *Z*-ізомери.

Сигнали іліденового протона в сполуках **4.2a,b** та **4.3a,b** накладаються з протонами антрацендіонового фрагмента і розташовуються 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 гідразонах **4.2d,e**, що спричинено просторовим впливом етоксикарбонільної групи. В ІЧ спектрах присутні смуги валентних коливань NH-групи в області 3310-3370  $\text{cm}^{-1}$ .

Встановлено, що утворення сполук **4.2d** та **4.2e** супроводжується побічним продуктом **4.2f** в кількості 10 % та 13 %, відповідно, який був відділений від основного продукту хроматографічно на силікагелі (елюент – бензен).

Схема 4.3

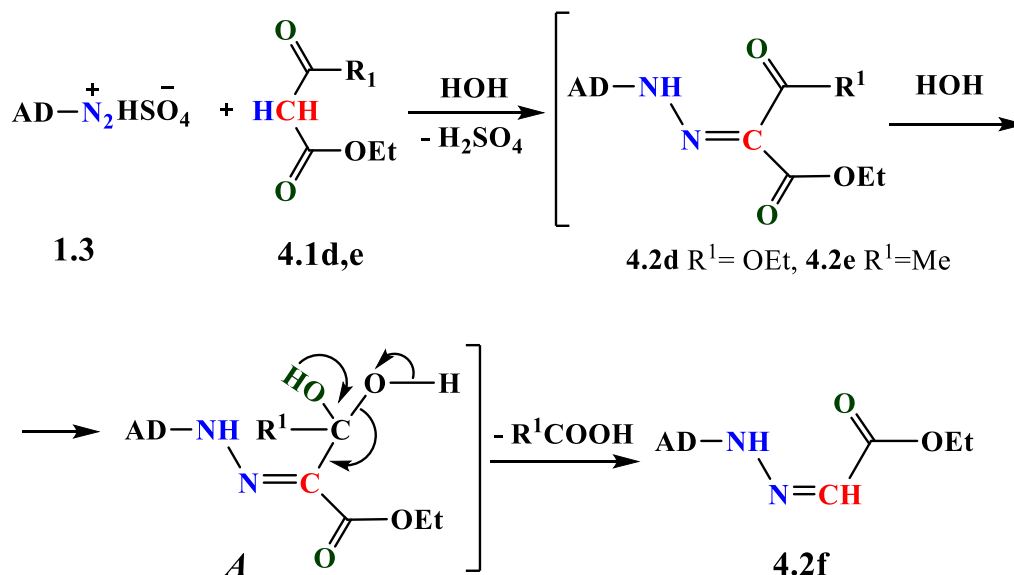


Слід зауважити, що у випадку карбоксильної групи в положенні 2 9,10-антрацендіону в сполуках **4.3d** та **4.3e** утворення продукту елімінування

ацетильного або етоксильного фрагмента не спостерігається, що, ймовірно пояснюється стабілізуючим ефектом групи COOH ВМВЗ в утворених гідразонах.

Утворення продуктів елімінування етоксильного фрагмента при взаємодії арилдіазонієвих солей з малоновим естером у присутності основи було відкрите на початку ХХ ст. [144] і є одним із варіантів реакції Яппа-Клінгеманна. Проте, в розглянутому нами випадку синтез гідразону **4.2f** з елімінуванням ацетильного або етоксильного фрагмента відбувався без участі основи, що, очевидно, обумовлено достатньо високою електрофільністю діазонієвого центру у молекулі 9,10-антрацендіону. Схема утворення сполуки **4.2f** була адаптована згідно літератури [144] до 9,10-антрацендіонових похідних і виглядає наступним чином:

Схема 4.4



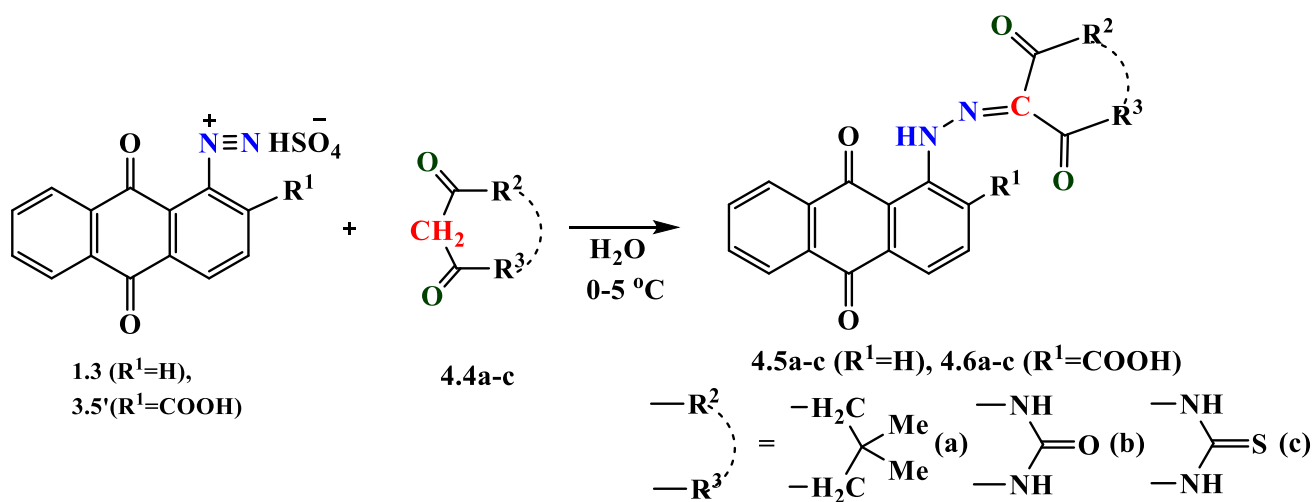
На першій стадії відбувається утворення гідразонів **4.2d** та **4.2e** за наведеною раніше схемою 4.2. На другій стадії утворюється інтермедіат **A**, який відщеплює ацетильний (у випадку сполуки **4.2d**) або етоксикарбонільний (у випадку сполуки **4.2e**) аніон, приводячи до гідразону **4.2f**.

Утворення гідразону **4.2f** достовірно підтверджено даними <sup>1</sup>H та <sup>13</sup>C ЯМР, хроматомас- та ІЧ спектрів. Зокрема, в спектрі <sup>1</sup>H ЯМР сполуки з'являється сигнал протона метиліденової групи в області слабого поля при 7.35 м.ч., в якому

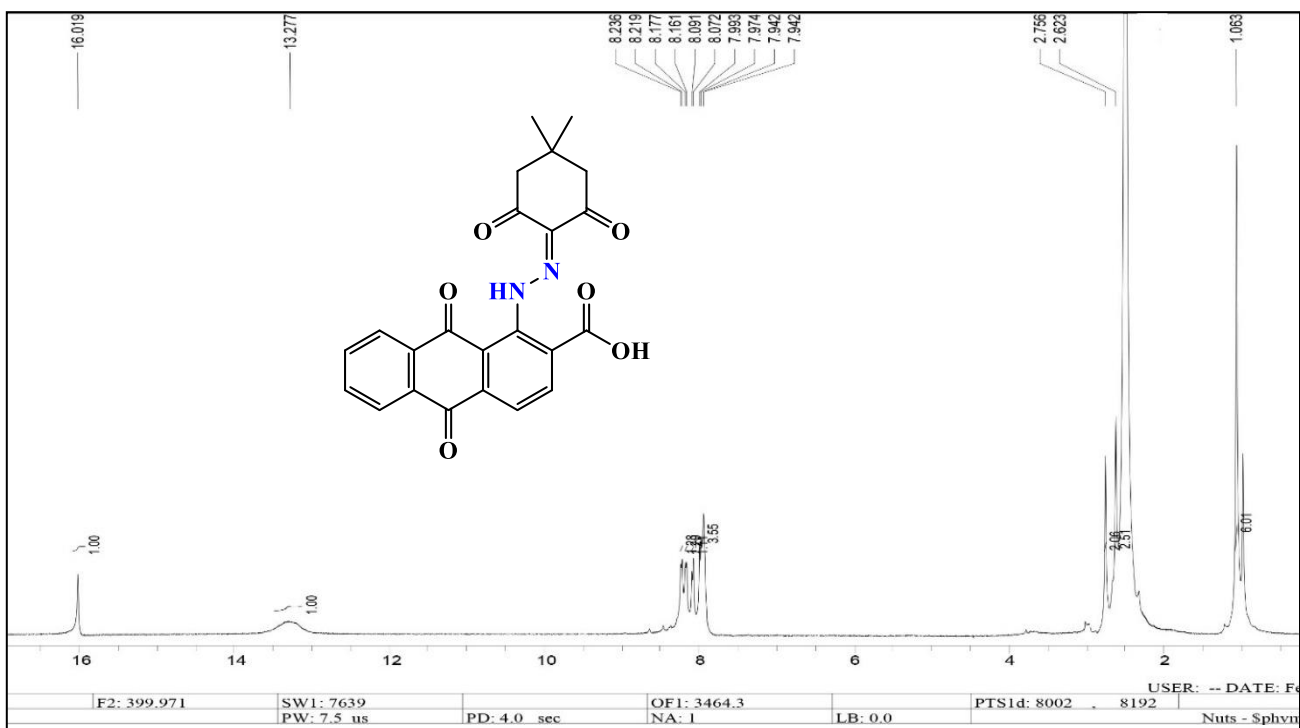
також розташовані ароматичні протони 9,10-антрацендіонового кільця. Етоксильний фрагмент представлений мультиплетом двох протонів метиленової групи при 4.35 м.ч. та триплетом трьох протонів метильної групи при 1.30 м.ч. Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР, окрім сигналів карбонів антраценового та метиліденового 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-аміно-9,10-антрацендіону **1.3** та **3.5'** з циклічними  $\beta$ -дикарбонільними сполуками **4.4a-c** – 5,5-диметил-1,3-циклогександіоном, 2,4,6-піримідинтрионом та 2-тіоксопіримідин-4,6-діоном.

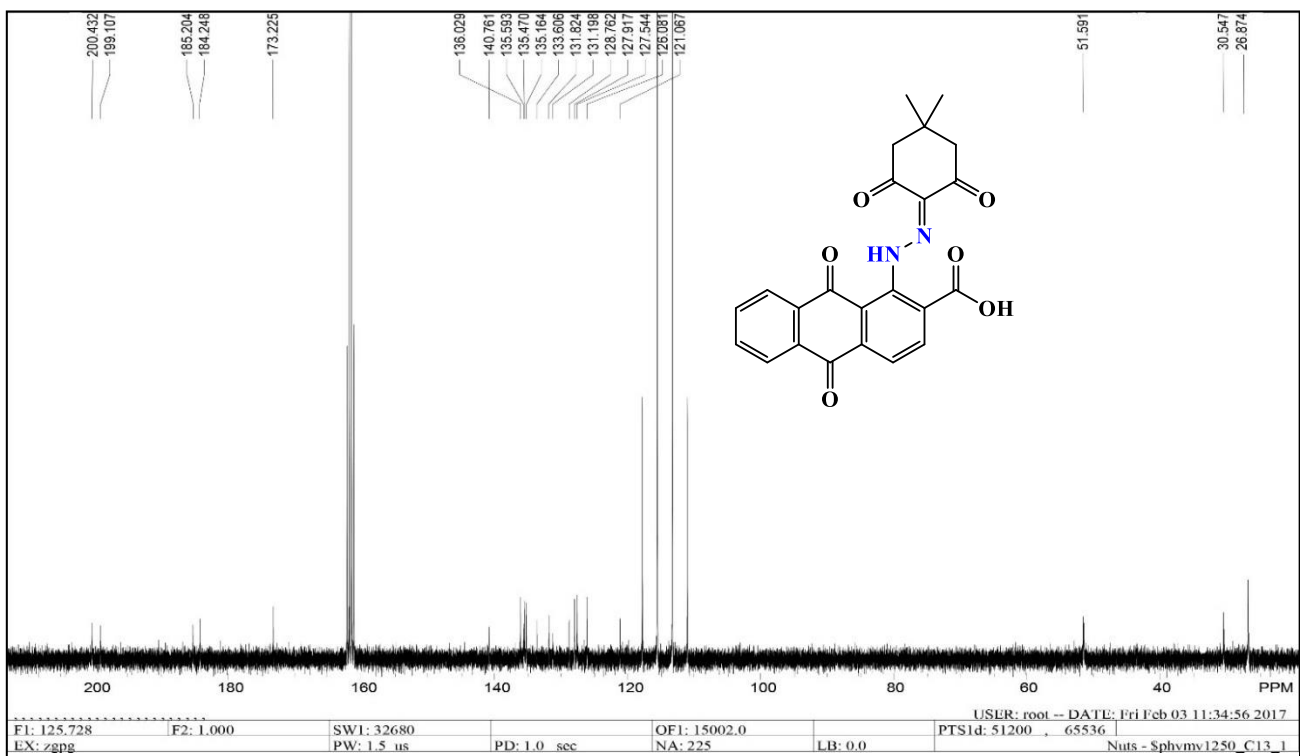
Схема 4.5



В результаті були отримані нові потенційні біологічно активні гідразони 9,10-антрацендіону **4.5a-c** та **4.6a-c** з виходами 56-68%. Відомо, що використані у реакції дикарбонільні реагенти, залежно від умов, схильні до утворення таутомерних форм, спричиняючи спектральні зміни. Аналіз даних  $^1\text{H}$  та  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектрів одержаних гідразонів **4.5a-c** та **4.6a-c** показав, що у розчині ДМСО- $d_6$  циклічні  $\beta$ -дикарбонільні фрагменти у сполуках **4.5a,b** та **4.6a,b** існують у кетонній, а **4.5c** та **4.6c** – у тіокетонній формі, що узгоджується з роботами по одержанню гідразонів з такими карбо- та гетероциклічними фрагментами [145].



**Рис. 4.3.** Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР 1-(2-(4,4-диметил-2,6-діоксоциклогексиліден)-гідразиніл)антрацен-9,10-діону **4.6a**



**Рис. 4.4.** Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР 1-(2-(4,4-диметил-2,6-діоксоциклогексиліден)-гідразиніл)антрацен-9,10-діону **4.6a**



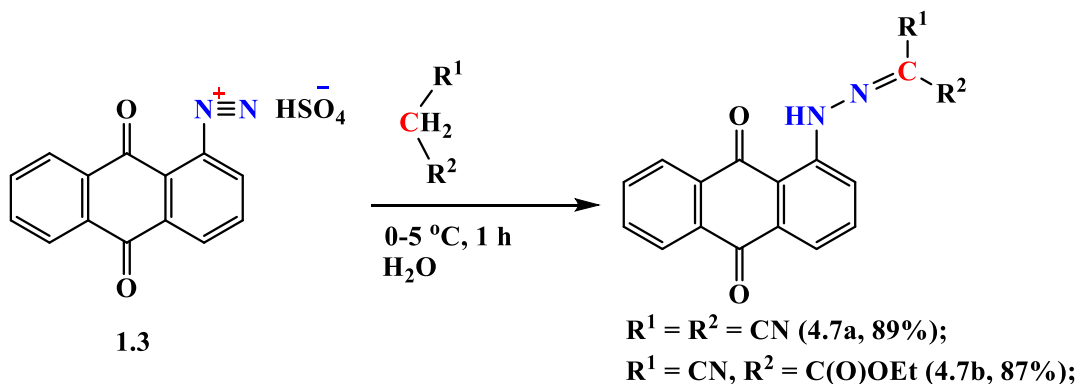
В спектрах  $^1\text{H}$  ЯМР сполук **4.5b,c** та **4.6b,c** синглетні сигнали протона NH-групи гідразонового фрагмента та двох амідних NH-протонів гетероциклічного залишку спостерігаються в межах 13.45-15.98 м.ч. та 11.61-11.90 м.ч., відповідно.

## 4.2. Синтез похідних діоксоантраценілгідразонів

### 4.2.1. Синтез піразольних та тетразольних похідних

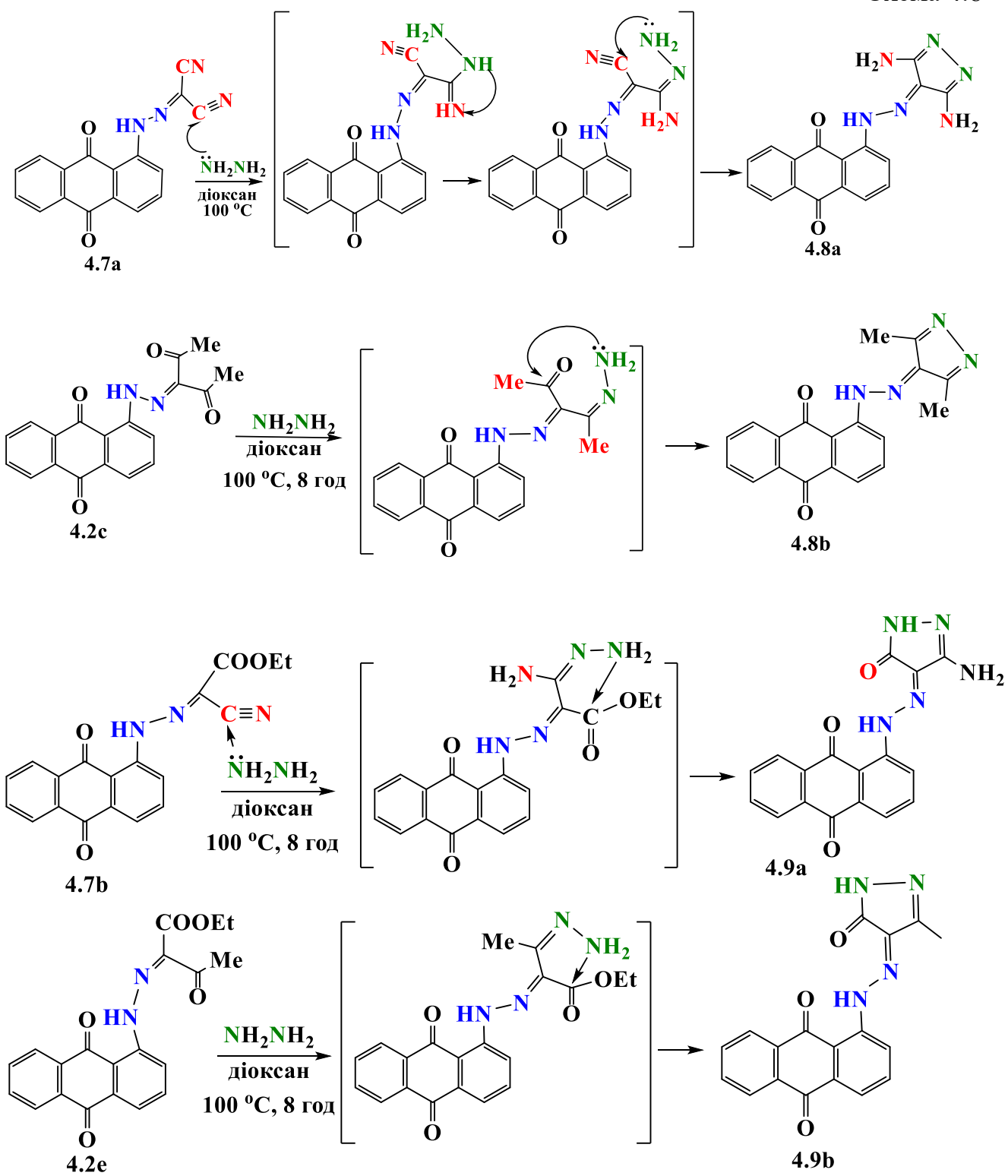
З метою конструювання азоло-діоксоантраценілових гібридних структур були синтезовані діоксоантраценілгідразони малонодинітрилу та етилового естеру ціаноацетатної кислоти **4.7a,b** (Схема 4.7) і досліджено взаємодію сполук **4.2c,e** та **4.7a,b** з гідразин-гідратом, а також **4.7a, b** з азидом натрію [146].

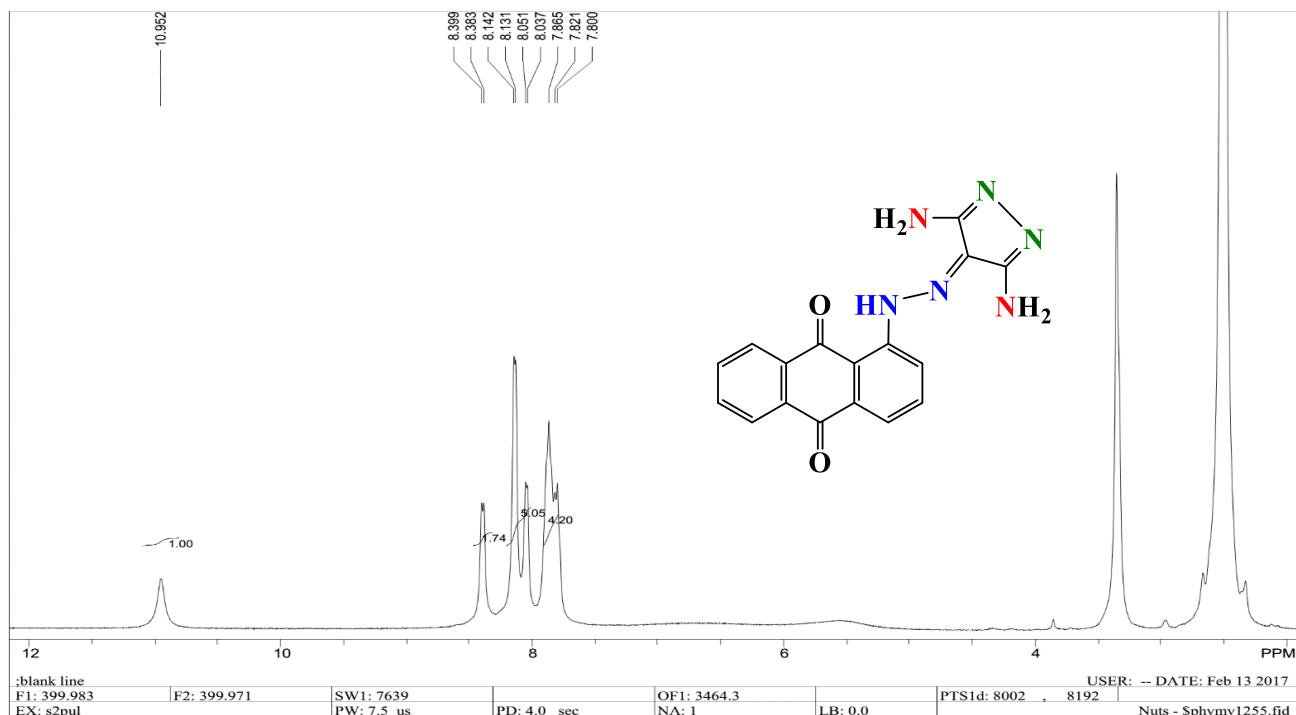
Схема 4.7



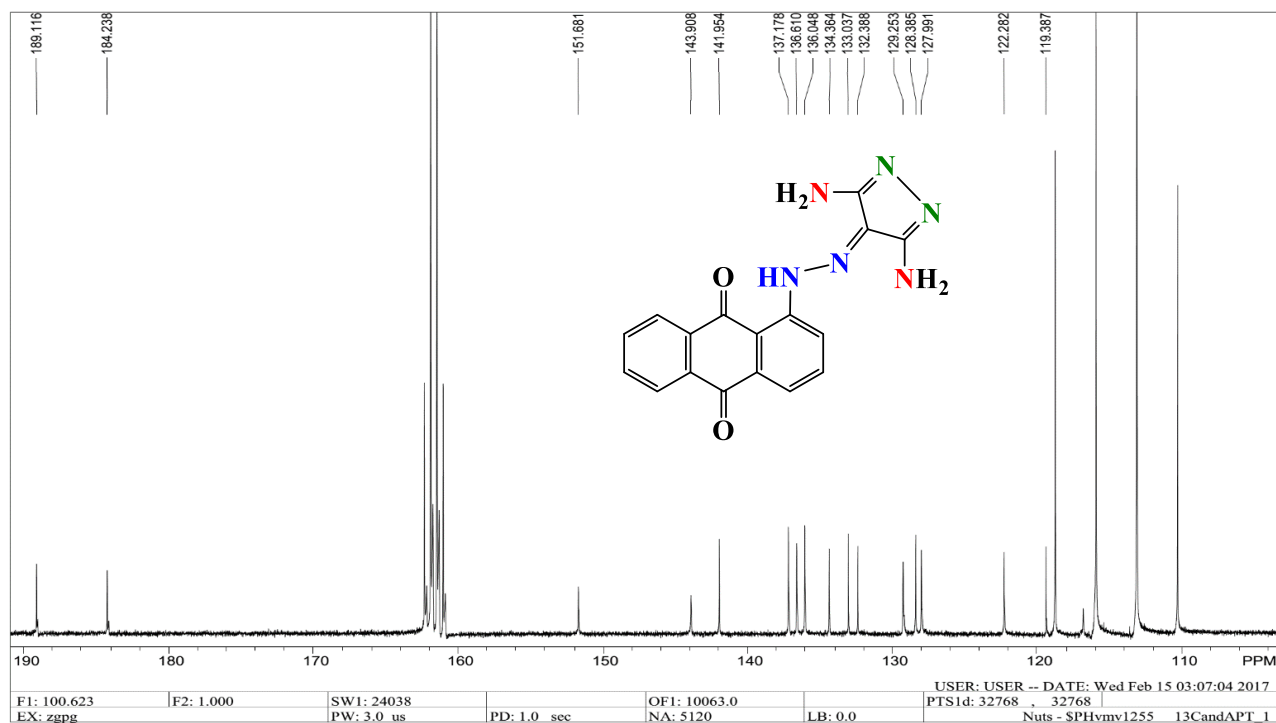
На прикладі, гідразону **4.7a** встановлено, що його взаємодія з гідразин-гідратом у киплячому етанолі у відповідності до методу [147] протікає тривалий час (до 50 год) і з виходом всього 39% приводить до піразоліденпохідної **4.8a**. Ефективним виявилось використання як розчинника діоксану [148], що дало змогу зменшити час реакції до 8-10 год і збільшити вихід цільового продукту до 71% (рис. 4.5, 4.6). 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** (Схема 4.8).

Схема 4.8



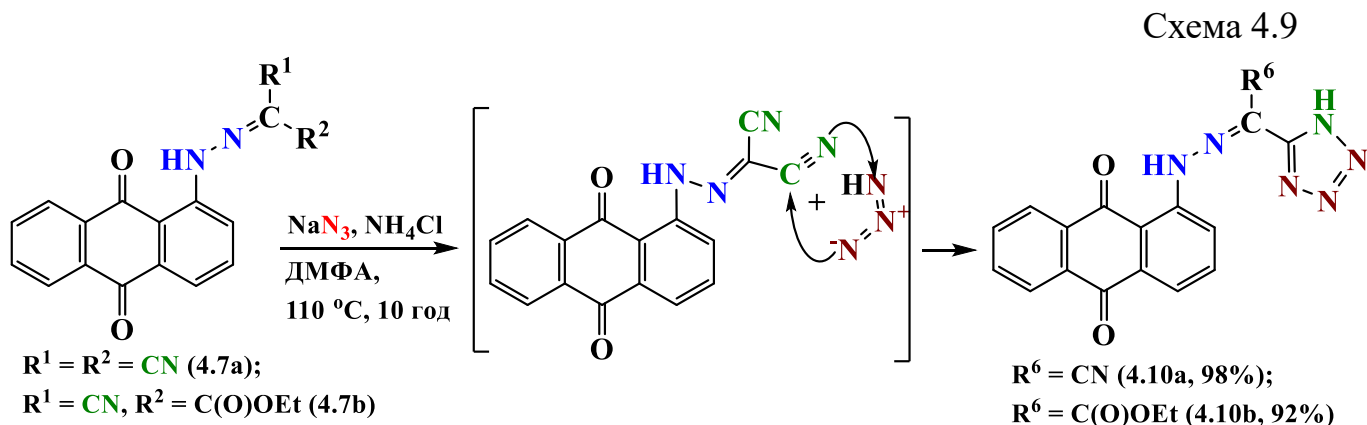


**Рис. 4.5.** Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР 1-(2-(3,5-діаміно-4Н-піразол-4-іліден)гідрозиніл)-антрацен-9,10-діону **4.8a** в ДМСО- $d_6$ .



**Рис. 4.6.** Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР 1-(2-(3,5-діаміно-4Н-піразол-4-іліден)гідрозиніл)-антрацен-9,10-діону **4.8a** в  $\text{CF}_3\text{COOD}$ .

Гідразони **4.7a,b**, що містять у своїй структурі нітрильні групи, при взаємодії з азидом натрію у присутності аммонію хлориду [149] при нагріванні в ДМФА практично з кількісними виходами утворюють сполуки **4.10a,b**, які існують в полярних розчинниках в формі *1H*-ізомерів [150, 151].



Для сполуки **4.7a** утворення тетразольного циклу відбувається тільки по одній з двох нітрильних груп [135, 152, 153], що обумовлено впливом електронних ефектів в молекулі утвореної монотетразольної похідної, і як наслідок зниженням електрофільності другої нітрильної групи.

Аналіз спектрів ЯМР  $^1\text{H}$  і  $^{13}\text{C}$  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 за рахунок ВМВЗ (між NH-групою гідразонового фрагмента і C=O групою естерного/піразольного замісника або ж атомом нітрогену тетразолу в іліденовій частині) та електроно-акцепторного хіноїдного спряження (див. п. 4.1 цього розділу). Як і для гідразонів **4.2a,b,e**, **4.3a,b,e**, в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  протон NH-групи гідразонового фрагмента також резонує у слабкому полі (12.43-14.86 м.ч.).

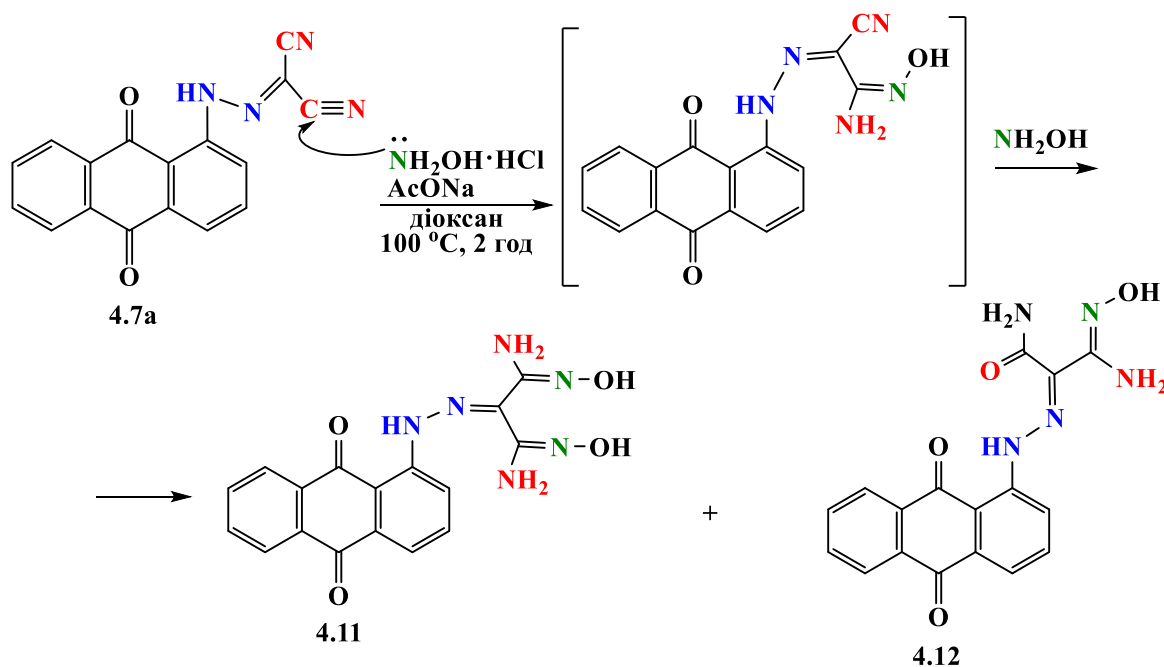
#### 4.2.2. Діоксоантраценілгідразони з амідоксимними фрагментами

Відомо, що амідоксимні похідні є зручними «будівельними» блоками в синтезі різноманітних гетероциклічних похідних та використовуються як селективні реагенти для визначення катіонів токсичних металів, а також для

розробки інгібіторів металоферментів [154]. Відкриття перетворення амідоксимів різними ферментами в аміді з подальшим вивільненням NO або їх відновленням до амідинів привернуло увагу вчених до використання цієї групи як потужного фармакофора при розробці більш ефективних ліків/проліків з різними видами фармакологічної дії [154, 155].

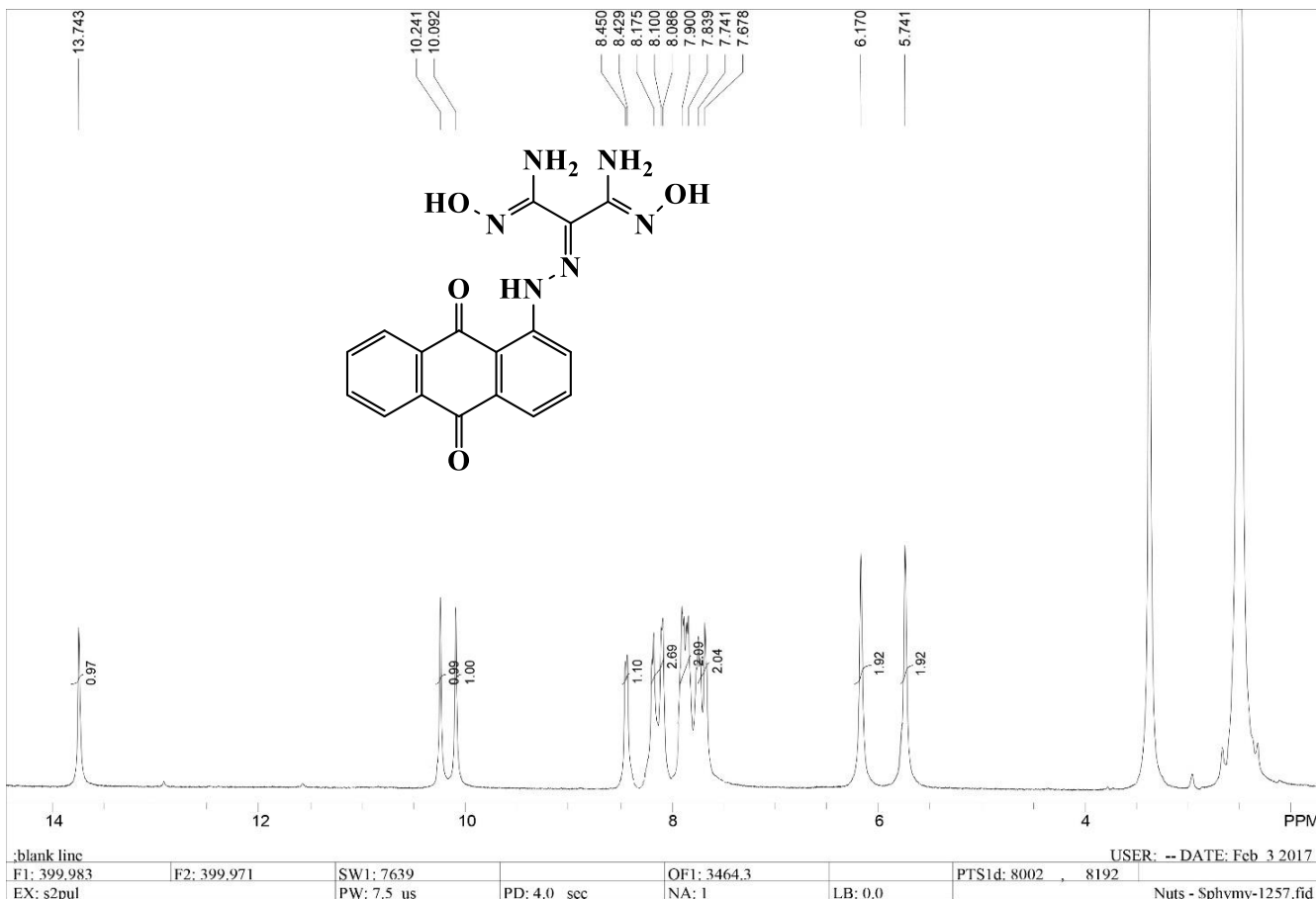
Враховуючи практичну значимість амідоксимів в органічному синтезі та медичній хімії видавалось доцільним одержати нові похідні діоксоантраценілгідрозонів зі сторони іліденової частини молекули взаємодією сполук **4.7a,b**, **4.2c,e** із гідроксиламіном при кип'ятінні у діоксані.

Схема 4.10



Встановлено, що реакція *N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-ил)карбонгідрозоїл 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 діаміодіоксиму **4.11** та мінорного продукту **4.12**, які вдалося відділити дробною кристалізацією. Для сполуки **4.11** можливе існування в амідоксимному фрагменті *Z*- та *E*-ізомерів, проте в її спектрах  $^1\text{H}$  та  $^{13}\text{C}$  ЯМР

спостерігався одинарний набір сигналів, що свідчить про утворення лише одного ізомера. В ряді робіт [156-159] авторами було підтверджено існування амідоксимів з вільною аміногрупою у вигляді виключно *Z*-ізомера, що пов'язано із існуванням ВМВЗ. Тому можна припустити, що гідразон дигідроксималонідаміду **4.11** також існує у вигляді *Z,Z*-ізомера.



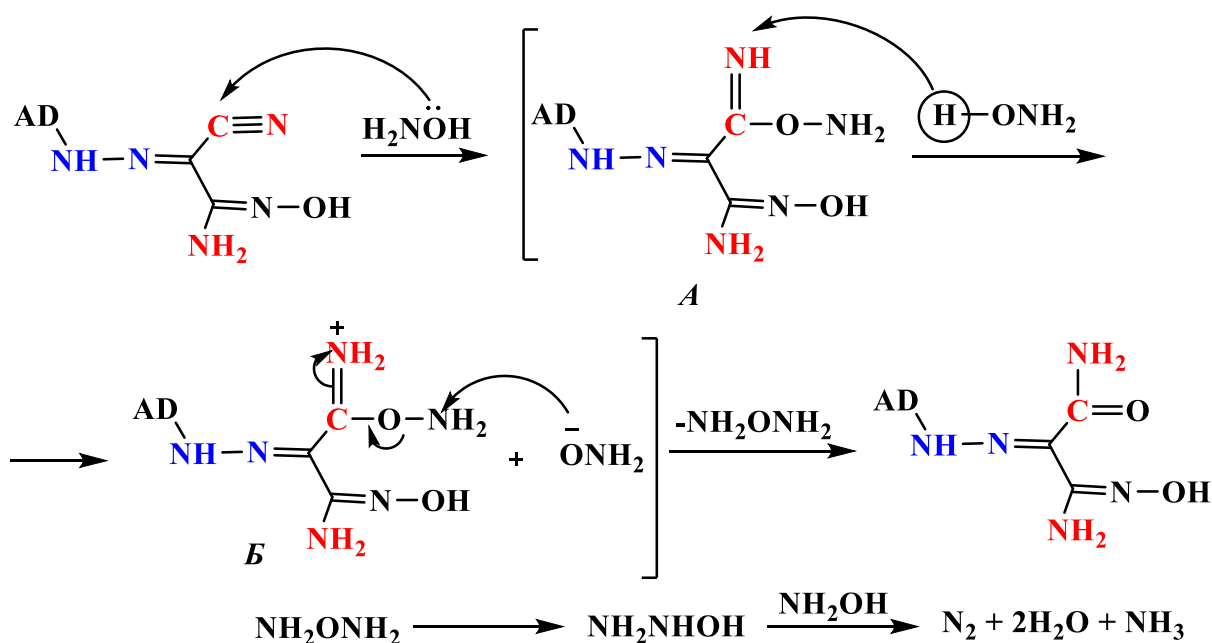
**Рис. 4.5.** Спектр <sup>1</sup>H ЯМР 2-(2-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)гидразиніліден)-N<sup>1</sup>,N<sup>3</sup>-дигідроксималонідаміду **4.11**.

В спектрі <sup>1</sup>H 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 синглетні 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  $[M+H]$ .

Утворення мінорних амідних продуктів було досліджено під впливом різних реакційних умов у роботах [160, 161], де було також запропоновано та підтверджено механізм їх одержання. На основі цих робіт нами був адаптований механізм утворення побічного продукту реакції **4.12**, який відбувається за наведеною нижче схемою.

Схема 4.11

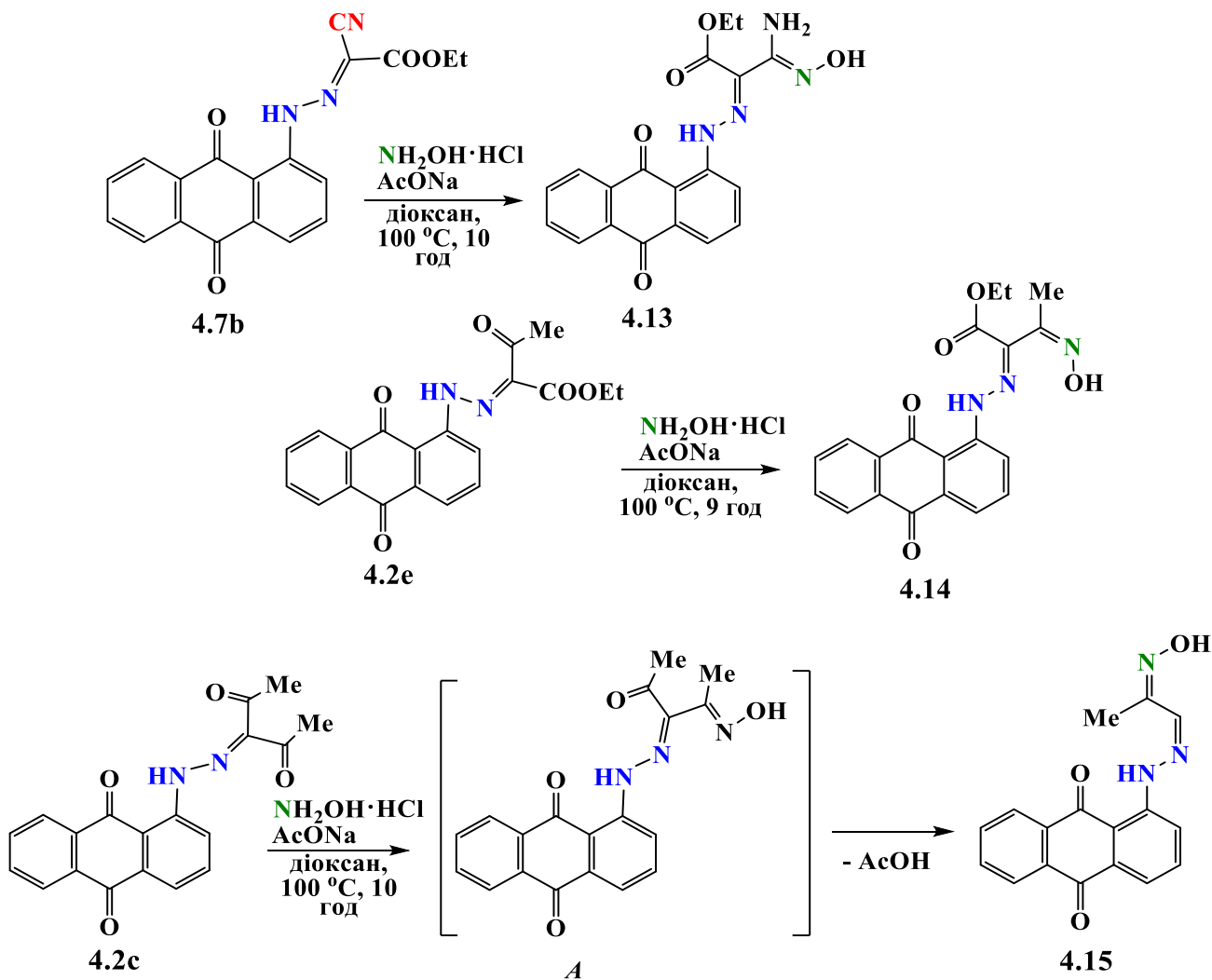


Атом Карбону нітрильної групи атакується атомом Оксигену другої молекули гідроксиламіну, що приводить до інтермедіату **A**, в якому імінний нітроген з більшою елетронною густиною біля  $-\text{O-NH}_2$  відтягує протон з молекули  $\text{NH}_2\text{OH}$  (інтермедіат **B**), залишаючи атом Оксигену в гідроксиламіні негативно зарядженим, що полегшує атаку аміногрупи. В результаті утворюється нестабільна сполука  $\text{NH}_2\text{ONH}_2$ , продуктом розкладу якої є азот, аміак та вода [160].

Взаємодія гідразонів, які містять нітрильний/ацетильний та/або етоксикарбонільний фрагменти **4.7b**, **4.2c,e** з  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$  привела до утворення

етил-3-аміно-2-[2-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)гідразиніліден]-3-(гідроксиіміно)-пропаноату **4.13**, 1-[2-(2-(гідроксиіміно)пропіліден)гідразиніліден]антрацен-9,10-діону **4.15** та етил-2-[2-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)гідразиніліден]-3-(гідроксиіміно)бутаноату **4.14**.

Схема 4.12



Аналіз  $^1\text{H}$  ЯМР,  $^{13}\text{C}$  та хроматомас-спектрів одержаних амідоксимних похідних показав, що ці сполуки також існують у вигляді одного геометричного ізомера.

Слід відзначити, що реакція гідрозону 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  $^1\text{H}$  і  $^{13}\text{C}$  ЯМР відсутні сигнали метильної групи другого ацетильного фрагмента, а хроматомас-спектр містить пік молекулярного іона  $m/z$  з масою 308  $[\text{M}+\text{H}]$ .

### Висновки до розділу:

1. Запропоновано зручний спосіб отримання ряду нових діоксоантраценілгідразонів, який дозволяє легко отримувати продукти **4.2**, **4.3**, **4.5**, **4.6** реакцією сполучення діазонієвої солі з  $\alpha$ -активними кетонами та  $\beta$ -дикарбонільними сполуками у нейтральному водному середовищі з використанням доступних реагентів.

2. Визначено, що гідразони, для яких можлива геометрична ізомерія щодо зв'язку  $\text{N}=\text{C}$ , існують у вигляді одного геометричного ізомеру, що обумовлене присутністю внутрішньомолекулярного водневого зв'язку між  $\text{NH}$ -групою гідразонового фрагмента і акцептором протона в іліденовій частині молекули.

3. Розроблені препаративно зручні варіанти синтезу раніше невідомих піразольних **4.8**, **4.9** та тетразольних **4.10** похідних на основі 9,10-діоксоантраценілгідразонів.

4. Одержані амідоксимні похідні на основі діоксоантраценіллідразонів малонодинітрілу, етилових естерів ціанацетатної та ацетацетаної кислот, а також ацетилацетону, які є зручними реагентами для одержання різноманітних похідних.

### 4.3. Експериментальна частина

Спектри ЯМР  $^1\text{H}$  і  $^{13}\text{C}$  отримані на спектрометрі Varian Mercury-400 (400 і 100 МГц відповідно) в  $\text{DMSO}-d_6$  (ЯМР  $^1\text{H}$ ) і  $\text{CF}_3\text{COOD}$  (ЯМР  $^{13}\text{C}$ ), внутрішній стандарт ТМС. Сигнали ядер вуглецю віднесені за допомогою методу АРТ. ІЧ спектри

отримані на спектрофотометрі Specord M-80 в таблетках KBr. Хроматомас-спектри записані на приладі Agilent-1100/DAD/HSD/ VLG 119562, іонізація електророзпиленням при атмосферному тиску (70 eV). Елементний аналіз проведено на приладі Perkin Elmer CHN-Analyzer серії 2400. Температури плавлення визначені на приладі Voetius. Індивідуальність отриманих сполук контролювалася методом ТШХ на пластинах Silufol UV-254 в бензені.

**Синтез сполук 4.2а-е, 4.3а-е, 4.5а-с, 4.6а-с.** До розчину 30 ммоль  $\alpha$ -активних кетонів або  $\beta$ -дикарбонільних сполук **4.1а-е, 4.4а-с** в 150 мл води при 0-5 °С додавали 3г (9 ммоль) 9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-діазоній гідроген сульфату 1. Реакційну суміш перемішували при 0-5 °С протягом 1 год, осад відфільтровували, промивали водою і сушили.

**1-[2-(2-Оксопропіліден)гідразиніл]антрацен-9,10-діон 4.2а.** Вихід 67%, т.пл. 240-242 °С. ІЧ спектр  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1674, 1631 ( $\text{C}=\text{O}_{\text{хінон}}$ ), 1740 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 3310 (N-H). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.ч.: 2.07 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 7.84-7.92 м (5H,  $4\text{H}_{\text{аром.}} + \text{CH}=\text{}$ ), 8.18-8.22 м (3H,  $\text{H}_{\text{аром.}}$ ), 12.65 ш.с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.ч.: 22.72 ( $\text{CH}_3$ ), 121.82, 122.81, 127.43, 127.58, 131.99, 133.64, 135.01, 135.64, 136.39, 138.28, 146.31 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ), 185.61, 187.01 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 204.87 ( $\text{C}=\text{O}$ ). Хроматомас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн.}}$ , %): 293 [ $M+H$ ] (100).  $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$ . Знайдено, %: С 69.58, Н 4.19, N 9.49. Вирахувано, %: С 69.86, Н 4.14, N 9.38.

**1-[2-(2-Оксобутиліден)гідразиніл]антрацен-9,10-діон 4.2б.** Вихід 62%, т.пл. 228-230 °С. ІЧ спектр  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1680, 1645 ( $\text{C}=\text{O}_{\text{хінон}}$ ), 1758 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 3333 (NH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 2.02 т (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J$  7.2 Гц), 2.42 м (2H,  $\text{CH}_2$ ); 7.71-7.87 м (5H,  $4\text{H}_{\text{аром.}} + \text{CH}=\text{}$ ), 8.02-8.11 м ( $3\text{H}_{\text{аром.}}$ ), 12.29 ш.с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 7.37 ( $\text{CH}_3$ ), 22.31 ( $\text{CH}_2$ ), 121.86, 122.43, 127.42, 127.49, 132.26, 133.41, 133.88, 134.88, 134.79, 135.60, 136.21, 145.75, 146.42 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ), 186.25, 187.58 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 203.84 ( $\text{C}=\text{O}$ ). Хроматомас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн.}}$ , %): 307 [ $M+H$ ] (100).  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$ . Знайдено, %: С 70.33, Н 4.65, N 9.31. Вирахувано, %: С 70.58, Н 4.61, N 9.15.

**1-[2-(2,4-Діоксопентан-3-іліден)гідразиніл]антрацен-9,10-діон 4.2с.**

Вихід 71%, т.пл. 231-232 °С. ІЧ спектр  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1671, 1649 ( $\text{C}=\text{O}_{\text{хінон}}$ ), 1741 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 3345 (NH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.ч.: 2.29 с (6H,  $\text{CH}_3$ ), 7.83-7.92 м ( $4\text{H}_{\text{аром.}}$ ), 8.14-8.19 м ( $3\text{H}_{\text{аром.}}$ ), 12.79 ш.с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.ч.: 22.77 ( $\text{CH}_3$ ), 22.83 ( $\text{CH}_3$ ); 121.59, 126.25, 127.54, 127.66, 131.84, 133.66, 135.24, 135.61, 135.97, 139.43, 143.25 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ); 185.07 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 186.44 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 203.98 ( $\text{C}=\text{O}$ ). Хроматомас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн.}}$ , %): 335 [ $M+H$ ] (100).  $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$ . Знайдено, %: С 68.42; Н 4.29; N 8.53. Вирахувано, %: С 68.26; Н 4.22; N 8.38.

**Діетил 2-[2-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)гідразоно]малонат 4.2d.** Вихід 72%, т.пл. 260-261 °С. ІЧ спектр  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1681, 1637 ( $\text{C}=\text{O}_{\text{хінон}}$ ), 1742, 1757 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 3370 (NH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.ч.: 1.19 т ( $3\text{H}$ ,  $\text{CH}_3$ ,  $J$  7.1 Гц), 1.33 т ( $3\text{H}$ ,  $\text{CH}_3$ ,  $J$  7.2 Гц), 4.36 м ( $4\text{H}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 7.81-7.92 м ( $4\text{H}_{\text{аром.}}$ ), 8.11-8.15 м ( $3\text{H}_{\text{аром.}}$ ), 14.48 с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.ч.: 12.10 ( $\text{CH}_3$ ), 12.23 ( $\text{CH}_3$ ), 63.49 ( $\text{CH}_2$ ), 64.05 ( $\text{CH}_2$ ), 122.49, 123.48, 124.27, 127.41, 127.45, 132.07, 133.55, 133.71, 134.82, 135.49, 135.91, 144.67 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ), 165.81, 166.72 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 186.04, 186.72 ( $\text{C}=\text{O}$ ). Хроматомас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн.}}$ , %): 395 [ $M+H$ ] (100).  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6$ . Знайдено, %: С 63.71; Н 4.48; N 6.94. Вирахувано, %: С 63.96; Н 4.60; N 7.10.

**Етил 2-[2-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)гідразоно]-3-оксобутаноат 4.2е.** Вихід 65%, т.пл. 263-264 °С. ІЧ спектр  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1689, 1645 ( $\text{C}=\text{O}_{\text{хінон}}$ ), 1721, 1748 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 3355 (NH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.29 т ( $3\text{H}$ ,  $\text{CH}_3$ ,  $J$  7.2 Гц), 2.04 с ( $3\text{H}$ ,  $\text{CH}_3$ ); 4.41 к ( $2\text{H}$ ,  $\text{CH}_2$ ,  $J$  7.2 Гц); 7.69-7.85 м ( $4\text{H}_{\text{аром.}}$ ), 8.01-8.09 м ( $3\text{H}_{\text{аром.}}$ ), 14.28 ш.с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.ч.: 12.38 ( $\text{CH}_3$ ), 21.89 ( $\text{CH}_3$ ), 63.59 ( $\text{CH}_2$ ), 121.54, 128.01, 128.06, 128.69, 130.08, 130.62, 133.17, 133.37, 135.37, 135.49, 135.93, 147.21 ( $\text{C}_{\text{аром.}}$ ), 163.34 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 185.29 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 185.96 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 203.96 ( $\text{C}=\text{O}$ ). Хроматомас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{відн.}}$ , %): 365 [ $M+H$ ] (100).  $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5$ . Знайдено, %: С 66.18; Н 4.49; N 7.51. Вирахувано, %: С 65.93; Н 4.43; N 7.69.

**Етил 2-[2-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)гідразоно]ацетат 4.2f.** Вихід 10 % (зі сполуки **4.4с**), 13% (зі сполуки **4.4d**), т.пл. 238-239 °С. ІЧ спектр  $\nu$ ,

см-1: 1681, 1642 (C=O<sub>хінон</sub>), 1754 (C=O), 3301 (NH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 1.31 т (3H, CH<sub>3</sub>, J 7.2 Гц), 4.35 м (2H, CH<sub>2</sub>); 7.78-7.88 м (4H<sub>аром</sub>+CH=), 8.03-8.15 м (3H<sub>аром.</sub>), 12.55 ш.с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м.д.: 12.31 (CH<sub>3</sub>), 63.60 (CH<sub>2</sub>), 114.63, 121.52, 122.75, 128.02, 128.66, 130.04, 130.57, 133.13, 133.32, 134.82, 135.48, 135.88, 147.14 (C<sub>Ar</sub>), 163.30, 185.31, 185.82 (C=O). Хроматомас-спектр, *m/z* (*I*<sub>відн.</sub>, %): 323 [M+H] (100). C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. Знайдено, %: С 66.98; Н 4.46; N 8.51. Вирахувано, %: С 67.08; Н 4.38; N 8.69.

**9,10-Діоксо-1-[2-(2-оксопропіліден)гідразиніл]-9,10-дигідроантрацен-2-карбонова кислота 4.3а.** Вихід 62%, т. пл. 260-261 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч.: 2.07 с (3H, CH<sub>3</sub>), 7.92-7.99 м (5H, 4H<sub>аром.</sub>+ CH=), 8.16-8.21 м (2H, H<sub>аром.</sub>), 12.98 ш.с (1H, OH), 14.01 ш.с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м.ч.: 22.78 (CH<sub>3</sub>), 114.70, 121.86, 122.85, 127.19, 127.43, 127.64, 132.05, 133.45, 135.00, 135.62, 136.22, 138.33, 145.69 (C<sub>Ar</sub>), 169.40, 185.41, 187.06, 204.79 (C=O). Хроматомас-спектр, *m/z* (*I*<sub>відн.</sub>, %): 337 [M+H] (100). C<sub>18</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Знайдено, %: С 64.36; Н 3.65; N 8.26. Вирахувано, %: С 64.29; Н 3.60; N 8.33.

**9,10-Діоксо-1-[2-(2-оксобутиліден)гідразиніл]-9,10-дигідроантрацен-2-карбонова кислота 4.3б.** Вихід 56%, т. пл. 278-280 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 2.14 т (3H, CH<sub>3</sub>, J=7.2 Гц), 2.42 м (2H, CH<sub>2</sub>); 7.68-7.76 м (5H, 4H<sub>аром.</sub>+CH=), 7.87-8.14 м (2H<sub>аром.</sub>), 13.07 ш.с (1H, OH), 14.03 ш.с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м.д.: 7.34 (CH<sub>3</sub>), 22.27 (CH<sub>2</sub>), 114.51, 121.82, 122.39, 127.45, 127.71, 132.23, 133.36, 133.87, 134.75, 135.57, 136.15, 145.73, 146.55 (C<sub>Ar</sub>), 170.09, 186.20, 187.48, 203.69 (C=O). Хроматомас-спектр, *m/z* (*I*<sub>відн.</sub>, %): 351 [M+H] (100). C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Знайдено, %: С 65.19; Н 4.09; N 7.97. Вирахувано, %: С 65.14; Н 4.03; N 8.00.

**1-(2-(2,4-Діоксопентан-3-іліден)гідразиніл)-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-карбонова кислота 4.3с.** Вихід 68%, т.пл. > 310 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч.: 2.30 с (6H, CH<sub>3</sub>), 7.83-7.93 м (4H<sub>аром.</sub>), 8.15-8.23 м (2H<sub>аром.</sub>), 12.74 ш.с (1H, NH), 13.22 ш.с (1H, OH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м.ч.: 24.68 (CH<sub>3</sub>), 30.24 (CH<sub>3</sub>); 121.01, 124.75, 127.49, 127.81, 127.89, 131.75, 133.78, 135.30, 135.76, 135.85, 136.09,

136.17, 141.92 ( $C_{Ar}$ ); 172.90, 184.78, 185.29, 200.39, 203.04 ( $C=O$ ). Хроматомас-спектр,  $m/z$  ( $I_{відн.}$ , %): 379 [ $M+H$ ] (100).  $C_{20}H_{14}N_2O_6$ . Знайдено, %: С 63.42; Н 3.67; N 7.51. Вирахувано, %: С 63.49; Н 3.73; N 7.40.

**1-(2-(1,3-Діетокси-1,3-діоксопропан-2-іліден)гідразиніл)-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-карбонова кислота 4.3d.** Вихід 67 %, т.пл. 295-297 °С. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.ч.: 1.36 с (6H,  $CH_3$ ), 4.28-4.41 м (4H,  $CH_2$ ), 7.82-7.85 м (4H<sub>аром.</sub>), 7.89-8.13 м (2H<sub>аром.</sub>), 13.11 с (1H, OH), 14.52 с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м.ч.: 13.08, 13.13 ( $CH_3$ ), 63.46, 63.98 ( $CH_2$ ), 116.88, 122.64, 123.44, 124.30, 127.36, 132.11, 133.53, 133.49, 133.67, 134.84, 135.54, 135.86, 144.45 ( $C_{Ar}$ ), 166.80, 167.91, 169.65, 186.04, 186.71 ( $C=O$ ). Хроматомас-спектр,  $m/z$  ( $I_{відн.}$ , %): 439 [ $M+H$ ] (100).  $C_{22}H_{18}N_2O_8$ . Знайдено, %: С 60.25; Н 4.09; N 6.43. Вирахувано, %: С 60.28; Н 4.14; N 6.39.

**1-(2-(1-Етокси-1,3-діоксобутан-2-іліден)гідразиніл)-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-карбонова кислота 4.3e.** Вихід 60%, т.пл. 224-226 °С. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.39 т (3H,  $CH_3$ ,  $J=7.2$  Гц), 2.37 с (3H,  $CH_3$ ); 4.45 к (2H,  $CH_2$ ,  $J=7.2$  Гц); 7.90-7.92 м (4H<sub>аром.</sub>), 8.12-8.17 м (2H<sub>аром.</sub>), 13.43 ш.с (1H, OH), 14.08 ш.с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м.ч.: 12.25 ( $CH_3$ ), 21.83 ( $CH_3$ ), 64.17 ( $CH_2$ ), 124.15, 127.39, 127.57, 127.99, 128.05, 131.82, 133.15, 133.55, 133.57, 135.51, 135.58, 136.02, 141.00 ( $C_{Ar}$ ), 172.20, 173.35, 184.60, 186.71, 201.80 ( $C=O$ ). Хроматомас-спектр,  $m/z$  ( $I_{відн.}$ , %): 409 [ $M+H$ ] (100).  $C_{21}H_{16}N_2O_7$ . Знайдено, %: С 61.81; Н 3.91; N 6.89. Вирахувано, %: С 61.77; Н 3.95; N 6.86.

**1-(2-(4,4-Диметил-2,6-діоксоциклогексиліден)гідразиніл)антрацен-9,10-діон 4.5a.** Вихід 55%, т.пл. 243-245 °С. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.09 с (6H,  $CH_3$ ); 2.67 с (2H,  $CH_2$ ); 2.75 с (2H,  $CH_2$ ); 7.93-8.02 м (4H<sub>аром.</sub>), 8.15-8.22 м (2H<sub>аром.</sub>), 8.36-8.38 м (1H<sub>аром.</sub>), 16.05 ш.с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м.ч.: 26.54, 26.65 ( $CH_3$ ), 30.16 ( $C(CH_3)_2$ ), 50.58, 50.71 ( $CH_2$ ), 120.07, 123.49, 123.95, 127.36, 127.62, 130.12, 131.09, 131.95, 133.48, 133.97, 134.18, 135.73, 142.33 ( $C_{Ar}$ ), 185.39, 186.13, 198.64, 201.90 ( $C=O$ ). Хроматомас-спектр,  $m/z$  ( $I_{відн.}$ , %): 375 [ $M+H$ ] (100).

$C_{22}H_{18}N_2O_4$ . Знайдено, %: С 70.69; Н 4.91; N 7.41. Вирахувано, %: С 70.58; Н 4.85; N 7.48.

**5-(2-(9,10-Діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)гідразиніліден)піримідин-2,4,6-(1H,3H,5H)-трион 4.5b.** Вихід 66.5%, т.пл. > 300 °С. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.д.: 7.89-7.99 м (4H<sub>аром.</sub>), 8.05-8.19 м (3H<sub>аром.</sub>), 11.66 ш.с (1H, NH), 11.90 ш.с (1H, NH), 15.89 ш.с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м.ч.: 119.59, 120.72, 122.55, 124.65, 126.85, 131.56, 132.21, 133.64, 133.72, 134.09, 135.97, 137.02, 144.15 (C<sub>Ar</sub>), 150.35, 159.14, 160.09, 184.52, 185.30 (C=O). Хроматомас-спектр,  $m/z$  ( $I_{відн.}$ , %): 363 [M+H] (100).  $C_{18}H_{10}N_4O_5$ . Знайдено, %: С 59.73; Н 2.72; N 15.52. Вирахувано, %: С 59.67; Н 2.78; N 15.46.

**5-(2-(9,10-Діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)гідразоно)-2-тіоксодигідропіримідин-4,6(1H,5H)-діон 4.5c.** Вихід 67 %, т.пл. > 300 °С. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.д.: 7.88-7.92 м (4H<sub>аром.</sub>), 8.15-8.21 м (3H<sub>аром.</sub>), 11.41 ш.с (1H, NH), 11.61 ш.с (1H, NH), 15.78 ш.с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м.ч.: 114.47, 119.67, 124.67, 125.72, 126.70, 132.56, 133.11, 133.23, 133.30, 134.43, 134.86, 137.48, 142.44 (C<sub>Ar</sub>), 159.68, 160.21 (C=O), 174.58 (C=S), 185.07, 185.89 (C=O). Хроматомас-спектр,  $m/z$  ( $I_{відн.}$ , %): 379 [M+H] (100).  $C_{18}H_{10}N_4O_4S$ . Знайдено, %: С 57.94; Н 2.61; N 14.88; S 8.53. Вирахувано, %: С 57.14; Н 2.66; N 14.81; S 8.47.

**1-(2-(4,4-Диметил-2,6-діоксоциклогекиліден)гідразиніл)-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-карбонова кислота 4.6a.** Вихід 56 %, т.пл 274-276 °С. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.д.: 1.07 с (6H, CH<sub>3</sub>); 2.62 с (2H, CH<sub>2</sub>); 2.76 с (2H, CH<sub>2</sub>); 7.94-7.99 м (4H<sub>аром.</sub>), 8.08 м (1H), 8.17-8.23 м (2H<sub>аром.</sub>), 13.30 ш.с (1H, OH), 16.02 ш.с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м.ч.: 26.74, 26.84 (CH<sub>3</sub>), 30.53 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 43.50, 43.63 (CH<sub>2</sub>), 121.05, 126.04, 127.50, 127.87, 128.72, 131.16, 131.75, 133.56, 135.12, 135.43, 135.69, 135.99, 140.71 (C<sub>Ar</sub>), 173.14, 184.16, 185.20, 199.05, 200.33 (C=O). Хроматомас-спектр,  $m/z$  ( $I_{відн.}$ , %): 419 [M+H] (100).  $C_{23}H_{18}N_2O_6$ . Знайдено, %: С 66.08; Н 4.31; N 6.75. Вирахувано, %: С 66.03; Н 4.34; N 6.70.

**9,10-Діоксо-1-(2-(2,4,6-триоксотетрагідропіримідин-5(2*H*)-іліден)-гідразиніл)-9,10-дигідроантрацен-2-карбонова кислота 4.6b.** Вихід 57 %, т.пл. > 300 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 7.91-7.99 м (3H<sub>аром.</sub>), 8.04-8.05 м (1H<sub>аром.</sub>), 8.14-8.20 м (2H<sub>аром.</sub>), 11.39 ш.с (1H, NH), 11.66 ш.с (1H, NH), 13.45 ш.с (1H, OH), 15.70 ш.с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м.ч.: 114.23, 119.31, 124.69, 125.89, 126.85, 127.10, 131.60, 133.80, 134.56, 135.36, 135.72, 137.31, 142.46 (C<sub>Ar</sub>), 150.23, 159.82, 160.09, 170.20, 184.62, 185.07 (C=O). Хроматомас-спектр, *m/z* (*I*<sub>відн.</sub>, %): 407 [*M*+H] (100). C<sub>19</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>. Знайдено, %: С 56.21; Н 2.41; N 13.84. Вирахувано, %: С 56.17; Н 2.48; N 13.79.

**1-(2-(4,6-Діоксо-2-тіоксотетрагідропіридин-5(2*H*)-іліден)гідразиніл)-9,10-дигідроантрацен-2-карбонова кислота 4.6c.** Вихід 59 %, т.пл. > 300 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 7.90-7.93 м (4H<sub>аром.</sub>), 8.17-8.23 м (2H<sub>аром.</sub>), 11.66 ш.с (1H, NH), 11.88 ш.с (1H, NH), 13.49 ш.с (1H, OH), 15.98 ш.с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м.ч.: 117.58, 119.86, 123.27, 124.92, 126.11, 131.82, 132.46, 133.14, 133.47, 136.31, 137.40, 137.86, 143.49 (C<sub>Ar</sub>), 159.31, 160.06, 169.49 (C=O), 175.22 (C=S), 184.58, 185.15 (C=O). Хроматомас-спектр, *m/z* (*I*<sub>відн.</sub>, %): 423 [*M*+H] (100). C<sub>19</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S. Знайдено, %: С 54.09; Н 2.31; N 13.35; S 7.63. Вирахувано, %: С 54.03; Н 2.39; N 13.27; S 7.59.

**Синтез сполук 4.7a,b.** До розчину 30 ммоль метиленактивної сполуки (малонодінітрилу або етилового естеру ціанооцтової кислоти) в 150 мл води при 0-5 °С додавали 3г (9 ммоль) 9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-діазоній гідроген сульфату. Реакційну суміш перемішували при 0-5 °С протягом 1 год, осад відфільтровували, промивали водою і сушили.

**N-(9,10-Діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)карбоногідразоноіл диціанід 4.7a.** Вихід 89%, т. пл. 276–278 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. ч.: 7.93 м (3H, H Ar); 8.03–8.16 м (2H, H Ar); 8.20–8.22 м (2H, H Ar); 13.96 ш. с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. ч.: 89.7 (=C(CN)<sub>2</sub>); 109.2; 109.8 (CN); 122.1; 122.3; 125.3; 125.8; 127.5; 127.8; 132.1; 133.7; 135.4; 135.7; 136.2 (C Ar); 143.1 (C–N); 185.5, 187.6 (C=O). ІЧ

спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1641, 1679 (C=O), 2212, 2234 (C $\equiv$ N), 3197 (N-H). Хроматомас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{омн.}}$ , %): 301 [M+1]<sup>+</sup> (100%). Знайдено, %: С 68.10; Н 2.61; N 18.74. C<sub>17</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>. Вирахувано, %: С 68.00; Н 2.69; N 18.66.

**Етил 2-ціано-2-(2-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)гідразиніліден)ацетат 4.7б.** Вихід 87%, т. пл. 228–230 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. ч.: 1.35 т (3H,  $J = 7.2$ , CH<sub>3</sub>); 4.37 к (2H,  $J = 7.2$ , CH<sub>2</sub>); 7.89–8.05 м (4H, H Ar); 8.18–8.23 м (3H, H Ar); 13.64 ш. с (1H, , NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м. ч.: 14.1 (CH<sub>3</sub>); 62.4 (CH<sub>2</sub>); 99.2 (=C-CN); 110.8 (CN); 117.5; 122.2; 125.7; 126.6; 132.6; 133.1; 133.23; 133.24; 133.3; 134.4; 134.9 (C Ar); 143.3 (C-N); 161.1 (–C(O)OEt); 182.4; 185.6 (C=O). ІЧ спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1652, 1686, 1723 (C=O), 2253 (C $\equiv$ N), 3212 (N-H). Хроматомас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{омн.}}$ , %): 348 [M+1]<sup>+</sup> (100%). Знайдено, %: С 65.61; Н 3.83; N 12.00. C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>. Вирахувано, %: С 65.70; Н 3.77; N 12.10.

**Синтез сполук 4.8а,б і 4.9а,б.** До суспензії 1.33 ммоль сполуки 4.2с,е, 4.7а,б в 40 мл діоксану додавали 0.125 мл (2 ммоль) 80% розчину гідразингідрату. Реакційну суміш витримували протягом 8-10 год при постійному перемішуванні і нагріванні при 100 °С. Суміш охолоджували, розбавляли 120 мл води, осад відфільтровували, промивали водою і сушили.

**1-(2-(3,5-Діаміно-4H-піразол-4-іліден)гідразиніл)антрацен-9,10-діон 4.8а.** Вихід 71%, т. пл. 303–305 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. ч.: 7.80–7.86 ш. с (4H, 2NH<sub>2</sub>); 8.03–8.14 м (5H, H Ar); 8.38–8.39 м (2H, H Ar); 10.95 ш. с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м. ч.: 116.8 (C=N); 119.3; 122.2; 127.9; 128.3; 129.2; 132.3; 133.1; 134.3; 136.6; 137.1; 141.9 (C Ar); 143.4 (C-N); 151.5; 151.6 (C-NH<sub>2</sub>); 184.2; 189.1 (C=O). ІЧ спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1618, 1673 (C=O), 3000-3500 (N-H), 3200, 3308 (NH<sub>2</sub>). Хроматомас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{омн.}}$ , %): 333 [M+1]<sup>+</sup> (100%). Знайдено, %: С 61.54; Н 3.52; N 25.37. C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>. Вирахувано, %: С 61.44; Н 3.64; N 25.29.

**1-(2-(3,5-Диметил-4H-піразол-4-іліден)гідразиніл)антрацен-9,10-діон 4.8б.** Вихід 78%, т. пл. 298–300 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. ч.: 1.95 с (3H, CH<sub>3</sub>); 2.01 с (3H, CH<sub>3</sub>); 7.91–7.94 м (4H, H Ar); 8.09–8.24 м (3H, H Ar); 12.91 ш. с (1H, NH).



Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. ч.: 10.9 ( $\text{CH}_3$ ); 11.1 ( $\text{CH}_3$ ); 115.8 ( $\text{C}=\text{N}$ ); 121.6; 123.1; 127.8; 128.1; 131.3; 132.8; 134.1; 134.5; 135.9; 136.5; 136.6 (C Ar); 141.9 (C–N); 152.4; 152.6 ( $\text{C}-\text{CH}_3$ ); 183.9; 188.3 (C=O). ІЧ спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1645, 1680 (C=O), 3244 (N–H). Хроматомас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн.}}$ , %): 331  $[\text{M}+1]^+$  (100%). Знайдено, %: C 69.17; H 4.19; N 16.93.  $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$ . Вирахувано, %: C 69.08; H 4.27; N 16.96.

**1-(2-(3-Аміно-5-оксо-1,5-дигідро-4H-піразол-4-іліден)гідразиніл)-антрацен-9,10-діон 4.9а.** Вихід 63%, т. пл. 290–292 °С (т. пл. 285 °С [151]). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. ч.: 6.97 с (2H,  $\text{NH}_2$ ); 7.85–8.04 м (4H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ); 8.1–8.29 м (3H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ); 11.02 ш. с (1H, NH); 12.43 ш. с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. ч.: 117.84 ( $\text{C}=\text{N}$ ); 118.23; 122.74; 125.44; 127.63; 128.84; 129.62; 131.78; 133.54; 134.84; 136.87; 137.31 (C Ar); 142.70 (C–N); 152.61 ( $\text{C}-\text{NH}_2$ ); 161.13; 184.23; 189.11 (C=O). ІЧ спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1639, 1668, 1691 (C=O), 3330–3485 (N–H), 3430 ( $\text{NH}_2$ ). Хроматомас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн.}}$ , %): 334  $[\text{M}+1]^+$  (100%). Знайдено, %: C 61.33; H 3.21; N 20.94.  $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_3$ . Вирахувано, %: C 61.26; H 3.33; N 21.01.

**1-(2-(3-Метил-5-оксо-1,5-дигідро-4H-піразол-4-іліден)гідразиніл)-антрацен-9,10-діон 4.9б.** Вихід 68%, т. пл. 280–282 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. ч.: 2.07 с (3H,  $\text{CH}_3$ ); 7.93–7.98 м (3H, H Ar); 8.05–8.19 м (4H, H Ar); 12.93 ш. с (1H, NH); 13.37 ш. с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. ч.: 11.1 ( $\text{CH}_3$ ); 120.9 ( $\text{C}=\text{N}$ ); 123.2; 125.7; 126.8; 132.9; 133.2; 133.5; 133.8; 133.9; 134.1; 134.5; 136.8 (C Ar); 142.2 (C–N); 154.1 ( $\text{C}-\text{CH}_3$ ); 161.2; 183.6; 187.4 (C=O). ІЧ спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1653, 1674, 1701 (C=O), 3217 (N–H). Хроматомас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн.}}$ , %): 333  $[\text{M}+1]^+$  (100%). Знайдено, %: C 65.14; H 3.74; N 16.72.  $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3$ . Вирахувано, %: C 65.06; H 3.64; N 16.86.

**Синтез сполук 4.10а,б.** До розчину 1.33 ммоль сполуки **4.7а,б** в 40 мл ДМФА додавали 0.26 г (4 ммоль)  $\text{NaN}_3$  і 0.21 г (4 ммоль)  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Реакційну суміш витримували протягом 10 год при постійному перемішуванні і нагріванні при 110 °С. Суміш охолоджували, розбавляли 120 мл води, осад відфільтровували, промивали водою і сушили.

**[(9,10-Діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)гідразоно](1*H*-тетразол-5-іл)етаннітрил 4.10a.** Вихід 98%, т. пл. 260–262 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. ч.: 7.79–7.89 м (3H, H Ar); 8.09 м (2H, H Ar); 8.24 м (2H, H Ar); 14.86 ш. с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. ч.: 100.6 (=C-CN); 112.4 (CN); 115.5; 117.5; 122.9; 125.7; 126.6; 132.8; 133.1; 133.4; 134.1; 134.4; 135.2 (C Ar); 143.4 (C-N); 150.7 (C Тетразол); 183.4; 185.2 (C=O). ІЧ спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1648, 1672 (C=O), 2312 (C≡N), 3304 (N-H). Хроматомас-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 344 [M+1]<sup>+</sup> (100%). Знайдено, %: С 59.40; Н 2.51; N 28.66. С<sub>17</sub>Н<sub>9</sub>Н<sub>7</sub>О<sub>2</sub>. Вирахувано, %: С 59.48; Н 2.64; N 28.56.

**Етил 2-(2-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)гідразиніліден)-2-(1*H*-тетразол-5-іл)ацетат 4.10b.** Вихід 92%, т. пл. 263–265 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. ч.: 1.37 т (3H, *J* = 7.2, CH<sub>3</sub>); 4.38 к (2H, *J* = 7.2, CH<sub>2</sub>); 7.79–7.87 м (4H, H Ar); 8.11–8.17 м (3H, H Ar); 14.61 ш. с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. ч.: 15.1 (CH<sub>3</sub>); 63.2 (CH<sub>2</sub>); 116.5 (=C-C(O)OEt); 120.6; 123.6; 125.7; 127.8; 131.9; 133.7; 134.1; 134.2; 134.8 (C Ar); 143.8 (C-N); 151.6 (C Тетразол); 160.5 (-C(O)OEt); 182.9; 186.1 (C=O). ІЧ спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1645, 1664, 1711 (C=O), 3352 (N-H). Хроматомас-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 391 [M+1]<sup>+</sup> (100%). Знайдено, %: С 58.37; Н 3.57; N 21.63. С<sub>19</sub>Н<sub>14</sub>Н<sub>6</sub>О<sub>4</sub>. Вирахувано, %: С 58.46; Н 3.62; N 21.53.

**2-(2-(9,10-Діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)гідразиніліден)-N<sup>1</sup>,N<sup>3</sup>-дигідроксималонімідамід 4.11.** До 0.25 г (3.7 ммоль) гідроксиламіну гідрохлориду у 60 мл діоксану при 20 °С додавали 0.3 г (3.7 ммоль) натрію ацетату. Реакційну суміш витримували при постійному перемішуванні 15 хв, після чого додавали 0.5 г (1.665 ммоль) N-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-ил)карбоногідразоноіл диціаніду **4.7a**. Реакційну суміш нагрівали до 100 °С і витримували при постійному перемішуванні та нагріві протягом 2 год. Реакційну суміш охолоджували, розбавляли 5-кратною кількістю води, одержаний осад відфільтровували, промивали водою, сушили, прогрівали в ацетонітрилі. Фільтрат упарювали і одержували продукт **4.11**. Вихід 80%, т. пл. 196–198 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. ч.: 5.74 с (2H, NH<sub>2</sub>), 6.17 с (2H, NH<sub>2</sub>), 7.67-7.74 м (2H, H Ar);

7.84-7.90 м (2H, H Ar); 8.08–8.19 м (2H, H Ar); 8.43–8.45 м (1H, H Ar); 10.09 ш. с (1H, OH); 10.24 ш. с (1H, OH); 13.74 ш. с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. ч.: 117.56, 119.95, 121.51, 122.03, 125.73, 126.61, 132.27, 133.19, 133.28, 133.35, 134.43, 135.62, 143.66 (C Ar); 145.42, 149.03 (C=NOH); 182.46, 184.11 (C=O). Хроматомас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{омн.}}$ , %): 367 [M+1] (100%). Знайдено, %: C 55.68; H 3.92; N 22.98.  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}_4$ . Вираховано, %: C 55.74; H 3.85; N 22.94.

**3-Аміно-2-(2-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)гідразиніліден)-3-(гідроксиіміно)пропанамід 4.12.** Одержували як залишок після промивання осаду гарячим ацетонітрилом при одержанні сполуки **4.11** (див. вище). Вихід 8%, т. пл. 220–222 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. ч.: 5.97 с (2H,  $\text{NH}_2$ ), 6.17 с (2H,  $\text{NH}_2$ ), 7.69-7.75 м (2H, H Ar); 7.85-8.01 м (2H, H Ar); 8.17–8.29 м (2H, H Ar); 8.53–8.64 м (1H, H Ar); 10.31 ш. с (1H, OH); 14.56 ш. с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. ч.: 118.82, 119.16, 121.74, 122.16, 124.42, 127.43, 131.11, 132.35, 133.75, 134.02, 135.19, 137.44, 145.12 (C Ar); 149.52 (C=NOH); 162.49, 183.67, 184.92 (C=O). Хроматомас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{омн.}}$ , %): 352 [M+1]<sup>+</sup> (100%). Знайдено, %: C 58.19; H 3.69; N 20.01.  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_4$ . Вираховано, %: C 58.12; H 3.73; N 19.93.

**Етил-3-аміно-2-[2-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)гідразиніліден]-3-(гідроксиіміно)пропаноату 4.13.** До 0.25 г (1.8 ммоль) гідроксиламіну гідрохлориду у 60 мл діоксану при 20 °С додавали 0.15 г (1.8 ммоль) натрію ацетату. Реакційну суміш витримували при постійному перемішуванні 15 хв, після чого додавали 0.63 г (1.67 ммоль) етил 2-ціано-2-(2-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)гідразиніліден)ацетату **4.7b**. Реакційну суміш нагрівали до 100 °С і витримували при постійному перемішуванні протягом 2 год. Після чого реакційну суміш охолоджували, розбавляли 5-кратною кількістю води, одержаний осад відфільтровували, промивали водою і сушили. Вихід 76%, т. пл. 248–250 °С. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР,  $\delta$ , м. ч.: 1.34 т (3H,  $J=7.2$ ,  $\text{CH}_3$ ); 4.41 к (2H,  $J=7.2$ ,  $\text{CH}_2$ ); 6.17 с (2H,  $\text{NH}_2$ ), 7.87–8.01 м (4H, H Ar); 8.13–8.20 м (3H, H Ar); 10.29 ш. с (1H, OH); 13.94 ш. с (1H, NH). Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР,  $\delta$ , м. ч.: 14.91 ( $\text{CH}_3$ ); 63.53 ( $\text{CH}_2$ );

117.81; 122.35; 123.62; 125.61, 126.09; 127.66; 131.02, 132.16; 133.05; 133.47; 133.73; 134.04; 136.89, 143.3 (C Ar); 163.02, 182.72; 184.29 (C=O). Хроматомас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн.}}$ , %): 381 [M+1] (100%). Знайдено, %: C 60.06; H 4.19; N 14.79.  $C_{19}H_{16}N_4O_5$ . Вираховано, %: C 60.00; H 4.24; N 14.73.

**Етил-2-[2-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)гідразиніліден]-3-(гідроксиіміно)бутаноату 4.14.** Одержували аналогічно сполуці 4.13. Вихід 65%, т. пл. 218–220 °С. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР,  $\delta$ , м.д.: 1.25 т (3H,  $J=7.2$ ,  $\text{CH}_3$ ), 2.08 с (3H,  $\text{CH}_3$ ); 4.45 к (2H,  $J=7.2$ ,  $\text{CH}_2$ ); 7.75-7.89 м (4H, H Ar), 8.05-8.13 м (3H, H Ar), 10.31 ш. с (1H, OH), 14.31 ш.с (1H, NH). Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч.: 13.09 ( $\text{CH}_3$ ), 20.89 ( $\text{CH}_3$ ), 62.74 ( $\text{CH}_2$ ), 117.62, 121.81, 125.41, 127.57, 128.07, 130.81, 131.53, 133.29, 133.77, 135.04, 135.37, 135.83, 148.49 (C Ar), 163.49 (C=O), 183.51 (C=O), 185.74 (C=O). Хроматомас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн.}}$ , %): 380 [M+1] (100%). Знайдено, %: C 63.39; H 4.46; N 11.12.  $C_{20}H_{17}N_3O_5$ . Вираховано, %: C 63.32; H 4.52; N 11.08.

**1-[2-(2-(Гідроксиіміно)пропіліден)гідразиніл]антрацен-9,10-діон 4.15.** Одержували аналогічно сполуці 4.11. Вихід 88%, т. пл. 218–220 °С. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч.: 2.22 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 7.88-7.95 (4H, м, H Ar), 8.17-8.21 м (3H, H Ar), 10.27 ш. с (1H, OH), 13.39 ш.с (1H, NH). Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР,  $\delta$ , м.ч.: 20.51 ( $\text{CH}_3$ ), 119.93, 121.66, 125.52, 126.37, 127.08, 132.31, 133.23, 134.28, 135.18, 136.33, 137.12, 139.61, 145.29 (C Ar); 185.54 (C=O), 183.69 (C=O). Хроматомас-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн.}}$ , %): 308 [M+1] (100%). Знайдено, %: C 66.51; H 4.29; N 13.63.  $C_{17}H_{13}N_3O_3$ . Вираховано, %: C 66.44; H 4.26; N 13.67.

## РОЗДІЛ 5

### БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ ПРОДУКТІВ ДІАЗОНІЮВАННЯ 1(2)-АМІНО-9,10-АНТРАЦЕНДІОНІВ

#### 5.1. Прогнозування *in silico* біологічної активності продуктів діазоніювання 1(2)-аміно-9,10-антрацендіонів

Незважаючи на суттєві досягнення медичної хімії та фармакології, пошук нових більш ефективних та безпечних лікарських субстанцій залишається актуальною проблемою [162, 163]. Основою сучасного пошуку та розробки нових лікарських препаратів є аналіз інформації про механізми розвитку хвороби, молекулярних мішеней і речовин з фармакологічною активністю, дія яких дозволяє нормалізувати патологічний процес [164]. Для визначення найбільш перспективних напрямків експериментальних досліджень одержаних сполук в даній роботі був використаний *in silico* підхід. Існує декілька інструментів, які можуть забезпечити оцінку ймовірної біологічної активності для попередників лікарських сполук на основі критеріїв подібності структури або методів машинного навчання [164]. Всі ці інструменти вимагають структурної формули як вихідної інформації, яка повинна бути представлена у вигляді MOL файлів (для однієї сполуки) або SDF файлу (для набору всіх сполук).

##### 5.1.1. Комп'ютерний прогноз біологічної активності з використанням веб-ресурсів

З початку 2000 р. функціонує інтернет-ресурс *PASS Online*, який широко використовується хіміками-органіками в усьому світі для прогнозування спектрів біологічної активності синтезованих речовин [165]. *PASS Online* (Прогнозування спектру біологічної активності речовин) оцінює ймовірність належності досліджуваної сполуки до «активних»  $P_a$  і «неактивних»  $P_i$  для більш ніж 6000

видів біологічної активності на основі аналізу структура-активність навчальної вибірки, до котрої включені понад 1 млн. біологічно активних сполук.

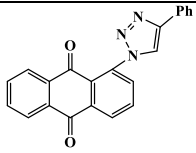
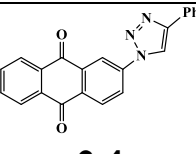
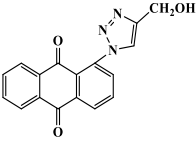
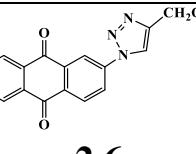
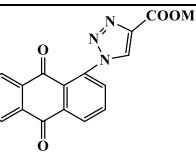
Результат прогнозування *PASS Online* представлений у вигляді списку активностей з наближенням  $P_a$  і  $P_i$ . Показник  $P_a$  показує ймовірність сполуки бути активною та неактивною відповідно для кожного виду фармакологічної активності. Якщо  $P_a > 0.7$ , то досліджувана сполука проявляє подібну активність до встановленої експериментально. Якщо значення ймовірності  $0.5 < P_a < 0.7$ , тоді сполука має подібну дію до експериментальної, але цей показник менший і сполука не є подібною до відомого фармакологічного препарату. У випадку, коли ймовірність  $P_a < 0.5$ , досліджувана сполука не проявляє експериментально виявленої активності, проте при встановленні її *in vitro* та/або *in vivo* для сполуки, є підставою для більш ґрунтовних фармакологічних досліджень даного об'єкта.

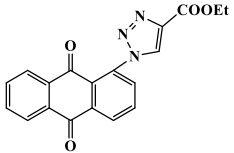
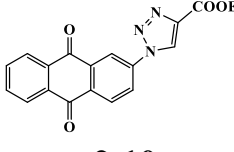
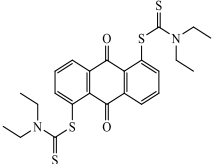
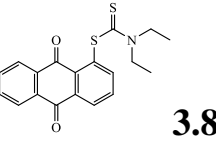
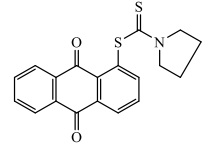
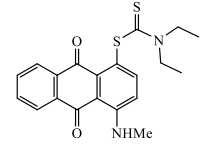
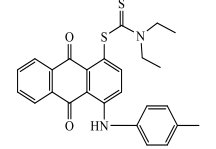
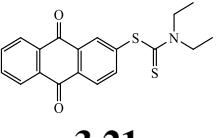
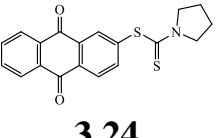
Враховуючи попередні результати верифікації практичних та спрогнозованих властивостей відомих протипухлинних препаратів Аметантрон, Мітоксантрон, Баноксантрон та сполук на доклінічних дослідженнях NSC-639365 і M-18 [166], об'єктами дослідження *in silico* з метою виявлення нових потенційних фармакологічних субстанцій стали нові 1(2)-екзофункціоналізовані похідні 9,10-антрацендіону – 1,2,3-триазоли **2.3-2.21**, **2.15a,b**, **2.17a,b**, дитіокарбамати **3.8-3.28** та гідразони **4.2a-e**, **4.3a-e**, **4.5a-c**, **4.6a-c**, **4.8a,b**, **4.9a,b**, **4.10a,b**, **4.11-4.15**.

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 ріновірусів (табл. 5.1).

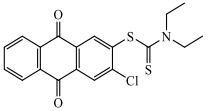
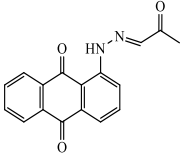
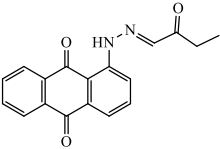
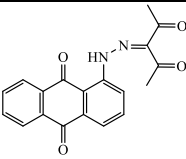
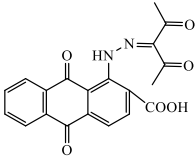
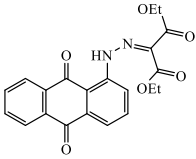
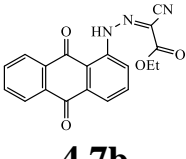
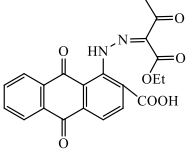
Таблиця 5.1

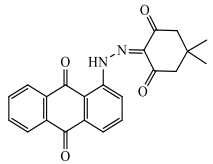
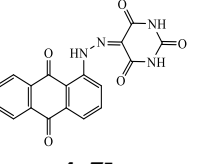
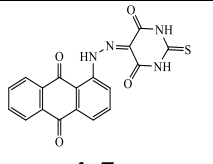
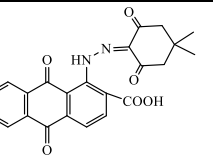
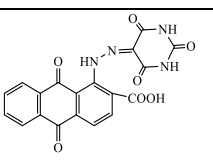
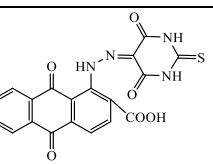
Спрогнозована протипухлинна активність програмою *PASS*  $P_a$  за умови  $P_a > 0.4$   
нових перефункціоналізованих похідних 9,10-антрацендіону

Активність, $P_a$ Сполука	Протипухлинна	Протипухлинна (меланома)	Протипухлинна (тверді пухлини)	Протипухлинний (рак шийки матки)	Протипухлинна (неходжкінська лімфома)	Антилейкемічна	Протипухлинна (рак молочної залози)	Лікування передракових станів	Противірусна (пікорнавіруси)	Противірусна (аденовіруси)	Противірусна (риновіруси)
<b>1,2,3-Триазоли</b>											
 <b>2.3</b>	0,750	-	-	-	-	0,507	0,443	0,437	0,420	-	-
 <b>2.4</b>	0,653	-	-	-	-	0,416	-	0,437	0,470	-	-
 <b>2.5</b>	0,672	-	-	-	-	0,437	-	-	0,464	0,412	-
 <b>2.6</b>	0,615	-	-	-	-	-	-	-	0,419	0,412	-
 <b>2.7</b>	0,674	-	-	-	-	-	-	0,495	-	-	-

 <p><b>2.9</b></p>	0,589	-	-	-	-	-	-	-	0,449	0,438	0,410
 <p><b>2.10</b></p>	0,567	-	-	-	-	-	-	0,449	0,438	0,410	
<b>Дитіокарбамати</b>											
 <p><b>3.17</b></p>	-	0.604	0.414	0.469	-	-	-	-	-	0,445	-
 <p><b>3.8</b></p>	-	0.604	-	0.469	-	-	-	-	-	0,445	-
 <p><b>3.11</b></p>	-	-	0,584	0.439	-	-	-	-	0,405	-	-
 <p><b>3.12</b></p>	-	-	0.468	0.515	-	-	-	-	0,496	0,434	-
 <p><b>3.13</b></p>	-	0.459	-	0.551	-	-	-	-	-	-	-
 <p><b>3.21</b></p>	-	0.648	0.426	0.469	-	-	-	-	-	0,445	-
 <p><b>3.24</b></p>	-	-	0.486	0.439	-	-	-	-	0,490	0,431	-



 <b>3.25</b>	-	0.559	0.476	0.447	-	-	-	-	-	-	-
<b>Гідразони</b>											
 <b>4.2a</b>	0.368	-	-	-	-	-	-	0.557	-	-	-
 <b>4.2b</b>	0.589	-	-	-	-	-	-	0.593	-	-	-
 <b>4.2c</b>	-	-	-	-	0.450	-	-	0.583	0.429	-	-
 <b>4.3c</b>	-	-	-	-	-	-	-	0.631	0.469	0.480	-
 <b>4.2d</b>	-	-	-	-	0.464	-	-	0.592	0.487	0.432	0.425
 <b>4.7b</b>	-	-	-	-	0.485	-	-	0.497	0.450	0.457	0.486
 <b>4.3d</b>	-	-	-	-	-	-	-	0.592	0.413	0.429	0.412

 <b>4.5a</b>	0.524	-	-	-	0.416	-	-	0.436	-	-	-
 <b>4.5b</b>	0.530	-	-	-	0.499	-	-	-	0.404	-	-
 <b>4.5c</b>	0.507	-	-	-	0.403	-	-	-	-	-	-
 <b>4.6a</b>	0.475	-	-	-	0.475	-	-	0.486	0.434	0.471	-
 <b>4.6b</b>	0.480	-	-	-	0.457	-	-	-	0.450	0.466	-
 <b>4.6c</b>	0.461	-	-	-	-	-	-	-	0.410	0.470	-

«-» – дана активність не спостерігається при умові  $P_a > 0.4$

Як можна побачити з даних табл. 5.1, багато значень  $P_a$  досліджених структур синтезованих 9,10-антрацендіонів знаходяться в межах 0.4-0.6. Проте, з врахуванням концепції значень  $P_a$  вибірки в програмі *PASS*, це є свідченням того, що такі похідні 9,10-антрацендіону, як 1,2,3-триазоли, дитіокарбамати та гідразони, є новими оригінальними речовинами у порівнянні з відомими біологічно активними субстанціями навчальної вибірки даної програми.

Оскільки за даними програми *PASS* для триазольних, дитіокарбаматних та гідразонових похідних окрім протипухлинної активності була спрогнозована ще противірусна активність стосовно пікорна-, адено- та ріновірусу, що вписується у сучасну стратегію створення протипухлинних препаратів з антивірусною дією, структури даних сполук були оброблені з використанням створеного в кінці 2016 року веб-ресурсу *Antiviral Compound Prediction AVCpred* [167], який прогнозує антивірусну активність у відсотках ймовірного інгібування стосовно вірусів ВІЛ (HIV), ВІЛ гепатитів В (HCV) і С (HBV) та герпесу (HHV) (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

Прогнозований відсоток інгібування за програмою *AVCpred* нових перефункціоналізованих похідних 9,10-антрацендіону

Сполука	ВІЛ ( <i>HIV</i> )	Вірус гепатиту С ( <i>HCV</i> )	Вірус гепатиту Б ( <i>HBV</i> )	Вірус герпесу людини ( <i>HHV</i> )
<b>2.3</b>	64.89	56.46	19.90	31.84
<b>2.4</b>	66.83	29.57	24.17	35.20
<b>2.5</b>	54.92	36.49	16.27	21.02
<b>2.6</b>	57.31	44.86	19.50	41.20
<b>2.7</b>	53.77	44.54	21.09	8.62
<b>2.9</b>	60.84	37.14	21.15	3.77
<b>2.10</b>	59.49	62.14	21.11	33.12
<b>3.17</b>	57.22	58.35	19.25	21.61
<b>3.8</b>	51.14	65.67	22.66	33.51
<b>3.11</b>	53.28	<b>72.81</b>	22.69	33.21
<b>3.12</b>	<b>75.84</b>	56.65	22.15	47.28
<b>3.13</b>	50.66	<b>92.65</b>	28.66	50.77
<b>3.21</b>	56.47	76.24	19.46	55.40
<b>3.24</b>	56.21	54.34	30.29	56.21
<b>3.25</b>	60.10	63.78	22.17	25.70
<b>4.2a</b>	63.71	<b>73.35</b>	20.29	26.87
<b>4.2b</b>	57.49	43.45	19.08	<b>59.39</b>
<b>4.3c</b>	60.86	53.88	20.59	28.83
<b>4.2d</b>	65.89	63.61	20.22	35.93
<b>4.3d</b>	64.93	58.30	18.40	33.34

<b>4.7b</b>	66.46	<b>87.71</b>	26.91	30.69
<b>4.5a</b>	62.18	57.39	15.86	8.38
<b>4.6a</b>	67.38	39.24	19.61	52.81
<b>4.5b</b>	64.02	56.63	21.17	21.60
<b>4.6b</b>	66.26	33.80	20.98	14.56
<b>4.5c</b>	64.08	50.59	20.98	21.60
<b>4.6c</b>	<b>74.15</b>	38.71	22.09	40.41

Аналіз даних за *AVCpred* показує, що всі досліджувані похідні, ймовірно, можуть спричиняти інгібуючий ефект на вірус імунодефіциту людини. Серед дитіокарбаматних похідних найбільший відсоток інгібівання ВІЛ має сполука **3.12** (75.84%), а серед гідразонів – сполука **4.6c** (74.15%). Одержані результати також свідчать, що інгібуюча дія деяких досліджуваних похідних може проявитися стосовно вірусу гепатиту С: серед дитіокарбаматів це сполуки **3.11** (72.81%), **3.13** (92.65%), а серед гідразонів – **4.2a** (73.35%) та **4.7b** (87.71%). Стосовно ймовірності впливу ряду перифункціоналізованих похідних 9,10-антрахінону на вірус герпесу людини, то лише для одної похідної **4.2b** прогнозується інгібівання на рівні 59.39%, в той час як інші мають невисокі значення інгібуючого ефекту. Дослідження *in silico* стосовно можливості інгібівання вірусу гепатиту В показали найменші значення (15.86-26.91%) для всіх досліджуваних сполук у порівнянні з ВІЛ, вірусами гепатиту С та герпесу.

Враховуючи одержані результати прогнозованої протипухлинної активності, було також проведено прогнозування ймовірної цитотоксичної дії стосовно різних ліній раку з використанням веб-ресурсу *Cell Line Cytotoxicity Predictor (CLC-Pred)* [168] (табл. 5.3).

Ймовірна цитотоксичність нових похідних 9,10-антрацендіону стосовно різних ліній раку за програмою *CLC-Pred* за умови  $P_a > 0.3$

Pa	Лінія клітин раку											
	Клітини остеосаркоми HOS-TE85	Клітини аденокарциноми підшлункової залози НuP-T3	Лінія клітин рабдоміо-саркоми людини TE-671	Клітини меланоми M14 / SK-MEL-28	Необріноклітинний рак легенів NCI-H460	Клітини гліобластоми SF-295	Клітини раку легенів DMS-114	клітини іммунобластической лімфоми SR	Плоскоклітинні клітини карциноми легенів SK-MES-1	Клітини раку молочної залози MCF7	Клітини аденокарциноми шлунку MKN-74	Клітини аденокарциноми молочної залози MDA-MB-453
2.3	0.759	0.662	0.595	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2.4	0.841	0.759	0.595	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2.5	0.410	-	0.435	-	-	0.516	-	-	-	-	-	-
2.6	0.494	0.400	0.435	-	-	0.567	-	-	-	-	-	-
2.7	-	0.347	0.525	-	-	0.416	-	-	-	-	-	-
2.9	0.350	0.323	0.482	-	-	0.330	-	-	0.373	-	-	-
3.10	0.410	0.354	0.482	-	-	0.375	-	-	0.347	-	-	-
3.17	-	-	-	-	-	-	0.607	0.413	0.467	0.380	-	-
3.8	-	-	-	-	-	-	0.610	0.410	0.479	0.364	-	-
3.11	-	-	-	/0.351	-	-	-	-	0.491	0.466	0.321	-
3.12	-	-	-	-	-	-	0.597	0.529	0.376	-	-	-
3.13	-	-	-	-	-	-	0.524	0.414	0.354	-	-	-
3.21	0.748	0.669	0.601	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3.24	-	-	-	-	-	-	-	-	0.482	0.375	0.321	-

<b>3.25</b>	-	-	-	-	-	-	0.561	0.448	0.477	-	-	-
<b>4.2a</b>	-	-	0.681	0.770/	0.632	-	-	-	-	0.626	0.372	-
<b>4.2b</b>	-	-	0.710	0.665/	0.507	-	-	-	-	0.556	0.395	-
<b>4.2c</b>	-	-	0.614	-	-	-	-	-	-	-	0.373	-
<b>4.3c</b>	-	-	0.350	-	-	-	-	-	-	-	0.367	-
<b>4.2d</b>	-	-	0.568	-	-	-	-	-	-	-	0.334	0.472
<b>4.3d</b>	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	0.441
<b>4.7b</b>	-	-	0.422	-	-	-	-	-	-	-	-	0.444
<b>4.5a</b>	-	-	0.526	-	0.343		-	-	0.334	-	0.445	0.438
<b>4.6a</b>	-	-	-	-	0.323	0.356	-	-		-	0.439	0.400
<b>4.5b</b>	-	-	0.430	/0.312	-	-	-	-	0.367	-	-	0.579
<b>4.6b</b>	-	-	-	-	0.309	-	-	-	0.322	-	-	0.544
<b>4.5c</b>	-	-	0.397	0.493/	0.497	0.618	-	0.592	-	-	-	0.595
<b>4.6c</b>	-	-	-	0.547/	0.524	0.637	-	0.620	-	-	-	0.560

«-» – дана активність не спостерігається при умові  $P_{a} > 0.3$

Проведений аналіз даних таблиці 5.3 показав, що для досліджених класів 9,10-антрацендіону основними тканинами, де може відбуватися ймовірне інгібування клітин раку, є легенева, м'язова та залозиста тканина молочної залози. Згідно одержаних результатів *CLC-Pred* для 19 сполук з досліджуваної вибірки найбільш ймовірною 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). Для інших ліній клітин раку (остеосаркома HOS-TE85, панкреатична аденокарцинома HuP-T3, гліобластома SF-295, імунобластна лімфома SR, меланома M14 та SK-MEL-28,

недрібноклітинний рак легень NCI-H460, карцинома легень DMS-114, карцинома молочної залози MCF7) кількість ймовірних структур з відповідною прогнозованою активністю складає 5-8. В переважній більшості, як можна побачити з даних таблиці 5.3, значення  $P_a$  так само є невисокими, як у таблиці 5.1, проте і в цьому випадку можна також стверджувати, що новизна даних сполук знижує значення  $P_a$  при їх обробці навчальною вибіркою програми *CLC-Pred*.

### **5.1.2. Молекулярний докінг нових екзофункціоналізованих похідних 9,10-антрацендіонів**

Для вирішення завдань віртуального скринінгу активно використовується молекулярний докінг (молекулярне моделювання). Його суть полягає в моделюванні взаємного розташування досліджуваної молекули і білка мішені. За допомогою спеціальної скорингової функції (аффінітету), яка наближено описує енергію взаємодії молекули з білком-мішенню програма докінгу тестує досліджувані речовини. Використовуючи її результати, можна відкинути з подальшого розгляду речовини з поганими значеннями скорингової функції деякого порогового значення. Вихідними даними для докінгу є тривимірні структури білка (рецептора) і ліганда (сполуки). Результатом докінгу є отримання оптимальних (згідно з установленими критеріями) просторових структур комплексів білок-ліганд, аналіз яких дозволяє виявити ділянки «взаємного розпізнання» молекул, які сприяють зв'язуванню [169].

Використовуючи цей підхід для встановлення механізмів реалізації біологічної активності було проведене молекулярне моделювання для нових функціоналізованих 9,10-антрацендіонів з використанням програмного пакету *Schrödinger Suite 2014* [170]. Процес проведення докінгу складався з наступних етапів:

- вибір та підготовка протеїну (білка-мішені)

- вибір білка-мішені, кристалографічна структура котрого була одержана з Protein Data Bank (PDB) [171];

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

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

- мінімізація структури протеїну OPLS-2005;

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

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

➤ віртуальний скринінг Glide Maestro у фазі XP.

Об'єктами докінгових досліджень стали рецепторні білки-тирозинкінази EGFR (1NQL, 1IVO, 1M17, 2GS6) та PDGF (1T46), 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 (табл. 5.4) 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**. Як препарати



порівняння були взяті мітоксантрон та іматиніб, які використовувались як стандартні ліганди.

На основі даних молекулярного докінгу можна зробити висновок, що досліджені сполуки не виступають активними інтеркаляторами ДНК, оскільки рівень зв'язування до білка 4G0V становить лише -8.31...-9.21, в той час як у мітоксантрона, механізм дії котрого експериментально встановлений [172] стосовно ДНК топоізомерази II, становить -12.77. Тому, враховуючи результати значень рівня зв'язування для 1T46, можна припустити дію визначених активними речовин **2.4**, **2.6**, **3.24**, **3.25**, **4.2a** та **4.5b** на рівні впливу стандартного ліганда порівняння іматиніба. Молекула досліджуваного дитіокарбамату **3.11** має значення скорингової функції Gscore = -10.92, що свідчить про високий рівень зв'язування сполуки-хіта з зоною білка 1T46 (табл. 5.4). На рис. 5.1 приведено 3D візуалізацію даної взаємодії.

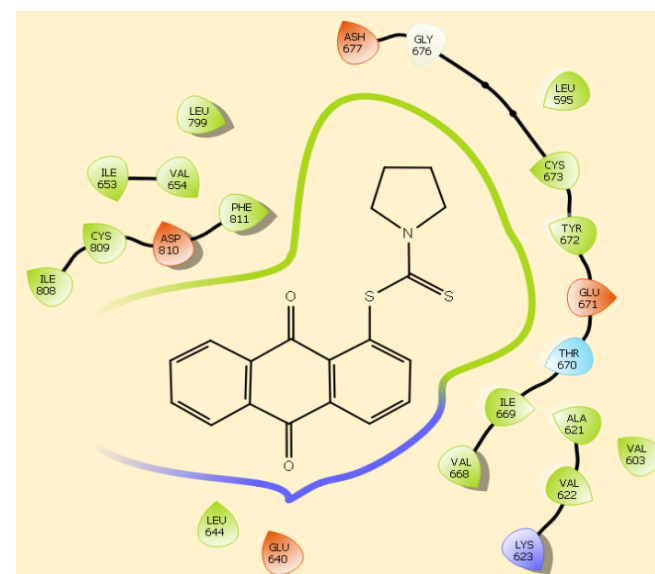
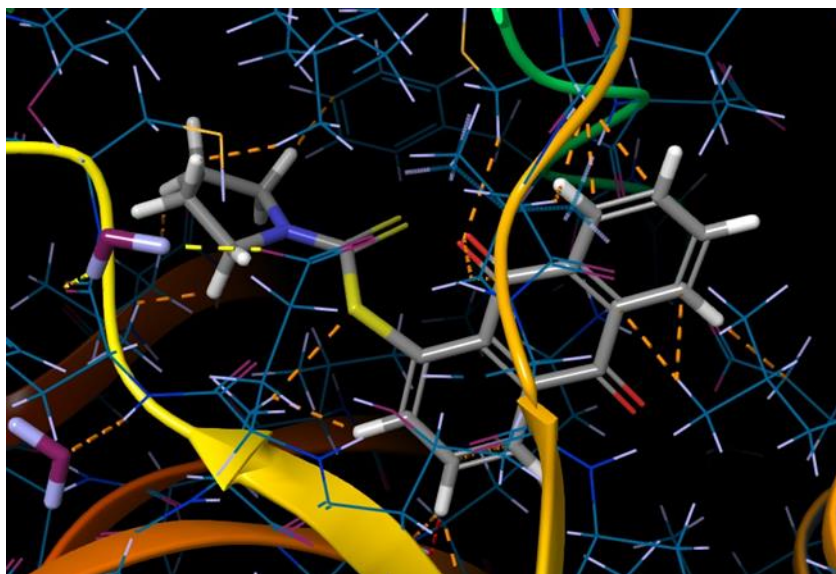
Дитіокарбамат **3.11** знаходиться у гідрофобній кишені (рис. 5.1), утвореній амінокислотними залишками лейцину (LEU:595, LEU:799, LEU:637, LEU:644, LEU:656), валіну (VAL:668, VAL:603, VAL:654), фенілаланіну (PHE:811), цистеїну (CYS:673, CYS:809) та тирозином (TYR:672), негативно зарядженими залишками аспарагіну (ASH:677), глютамінової кислоти (GLU:671, GLU:640), аспарагінової кислоти (ASP:810) та позитивно зарядженим фрагментом лізину (LYS:623). Молекула сполуки **3.11** утворює водневий зв'язок між атомом кисню карбонільної групи 9,10-антрацендіонового фрагменту і полярним амінокислотним залишком CYS:673 основного пептидного ланцюга.

Проведене комп'ютерне прогнозування прояву ймовірної біологічної активності екзофункціоналізованих похідних 9,10-антрацендіону – 1,2,3-триазолів, дитіокарбаматів та гідразонів з використанням веб-ресурсів *PASS*, *AVCPred*, *CLC-Pred* показало пріоритетний напрямок досліджень даних сполук на протипухлинну та антивірусну активності, що відповідає новітнім тенденціям у розробці нових препаратів для боротьби із захворюваннями раку.

Таблиця 5.4

Значення скорингової функції Gscore для білків 1T46 та 4G0V

Сполука	2.4	2.7	2.8	2.5	2.6	2.9	3.8	3.13	3.25	3.11	4.2a	4.3a	4.3a	4.5b	4.5c	Мітоксантрон	Іматиніб
Код білка																	
<b>1T46</b>	-10.83	-8.69	-7.42	-8.54	-10.89	-7.91	-9.86	-8.11	-10.27	<b>-10.92</b>	-10.10	-9.44	-8.37	-7.34	-10.42	<b>-5.81</b>	<b>-11.01</b>
<b>4G0V</b>	-7.36	-8.32	-8.39	-7.21	-7.97	-8.35	-8.11	-8.48	-8.57	<b>-7.41</b>	-8.62	-8.68	-6.94	-7.93	-8.03	<b>-12.77</b>	<b>-6.71</b>



**Рис. 5.1.** Візуалізація утримування сполуки-хіта **3.11** в активній зоні білка 1T46 та типи її взаємодій в області зв'язування з білковою мішенню 1T46

Отримані невисокі значення прогнозу ймовірної активності  $P_a$  (0.4-0.6) вказують на відсутність аналогів даним структурам внаслідок поєднання відомих фармакофорних фрагментів в одній молекулі, що може приводити до зміни експериментально встановленого раніше механізму дії, який вносить той чи інший фармакофор. Дані проведеного молекулярного докінгу показали, що відомий механізм інтеркаляції ДНК топоізомераз, характерних для мітоксантрона та його похідних, може не реалізовуватися на досліджених похідних 9,10-антрацендіону, а ймовірним механізмом протиракової активності цих сполук може бути інгібування тирозинкінази тромбоцитарного фактору росту шляхом зв'язування з активною зоною білка 1T46.

## 5.2. Експериментальна біологічна активність синтезованих сполук

### 5.2.1. Антимікробна активність

Експериментальне тестування антимікробної дії одержаних екзофункціоналізованих похідних 9,10-антрацендіону було проведено сумісно з групою доц. О.З. Комаровської-Порохнявець (НУ «Львівська політехіка»). Результати показали, що високим антибактеріальним та протигрибковим потенціалом володіють лише дитіокарбаматні похідні. Дослідження протимікробної активності проводили 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 [173] на твердому поживному середовищі (м'ясо-пептонний агар – для бактерій, сусло-агар – для грибів). Мікробне навантаження  $10^9$  клітин (спор) на 1 мл. Тривалість інкубації бактерій 24 год при температурі 35 °С, грибів – 48-72 год при 28-30 °С. Для визначення мінімальної інгібуючої концентрації сполук використовували метод «серійних розведень» [173], який полягав у наступному. Досліджувану речовину розчиняли у ДМСО, досягаючи необхідної концентрації (500, 250, 125, 62.5, 31.2, 15.6, 7.8, 0.9 мкг/мл). Певний об'єм розчину речовини вносили у поживне середовище (МПБ - м'ясо-пептонний бульйон - для бактерій; неохмелене пивне сусло - для грибів). У поживне середовище інокулювали посівний матеріал бактерій або грибів. Засіяні пробірки витримували у

термостаті при відповідній температурі (37 °С - для бактерій; 30 °С - для грибів) протягом 24-72 год. Результати оцінювали за наявністю чи відсутністю росту мікроорганізмів (за ступенем мікробної мутності поживного середовища). Оцінку результатів здійснювали для тест-бактерій через 24 год, для тест-грибів – 48-72 год. За відсутністю росту колоній мікроорганізмів на інкубованих чашках Петрі визначали мінімальну інгібуючу концентрацію (МІК) досліджуваної речовини. Повторюваність досліду була трьохкратна.

Активність дитіокарбаматів 9,10-антрацендіону (табл. 5.5) була порівняна з відомими антибактеріальним препаратом ванкоміцином і протигрибковим препаратом ністатином (контроль – К).

Таблиця 5.5

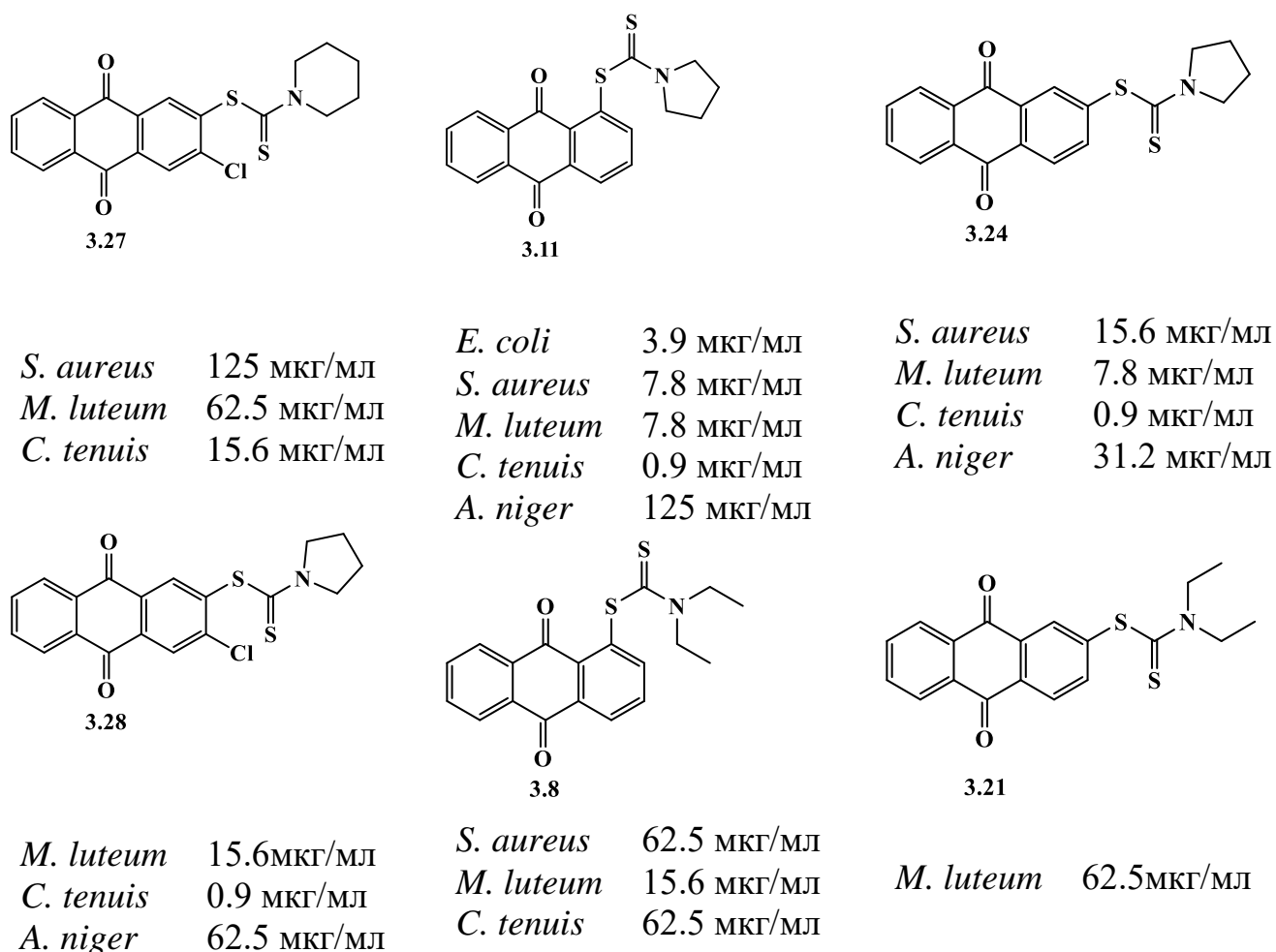
Антимікробна дія дитіокарбаматів 9,10-антрацендіону методом дифузії в агар

Сполука	Концентрація, %	Діаметр зони пригнічення росту мікроорганізмів, мм				
		<i>E.coli</i>	<i>S.aureus</i>	<i>M.luteum</i>	<i>C.tenuis</i>	<i>A.niger</i>
<b>3.8</b>	0.5	0	0	12.0	16.0	12.0
	0.1	0	0	7.0	11.0	10.0
<b>3.11</b>	0.5	13.0	11.0	19.0	19.0	21.0
	0.1	6.0	8.0	15.0	9.0	13.0
<b>3.21</b>	0.5	0	0	19.0	15.0	17.0
	0.1	0	0	12.0	8.0	12.0
<b>3.24</b>	0.5	15.0	15.0	17.0	21.0	21.0
	0.1	0	10.0	11.0	16.0	16.0
<b>3.25</b>	0.5	0	0	0	11.0	15.0
	0.1	0	0	0	6.0	10.0
<b>3.28</b>	0.5	11	0	18.0	21.0	20.0
	0.1	0	0	12.0	11.0	13.0
<b>3.26</b>	0.5	0	0	0	0	0
	0.1	0	0	0	0	0
<b>3.27</b>	0.5	0	0	0	10.0	12.0
	0.1	0	0	0	6.0	0
контроль	0.5	14.0	15.0	18.0	19.0	19.0
		ванкоміцин			ністатин	

Як можна побачити з даних табл. 5.5 дитіокарбамати з піролідіновим фрагментом **3.11**, **3.24**, **3.28** виявляють найбільший вплив у порівнянні з іншими похідними на досліджувані тест-культури. Грамнегативна бактерія *E. coli* виявилася чутливою до **3.11**, **3.24**, **3.28** (діаметр зон затримки росту мікроорганізму у

концентрації 0.5% досліджуваної сполуки склав 13, 15 та 11 мм, відповідно). Грампозитивна бактерія *S. aureus* була чутливою до піролідиндитіокарбаматів **3.11**, **3.24** в концентраціях 0.5% і 0.1%. Сполуки **3.8**, **3.11**, **3.21**, **3.24** проявляють інгібуючий вплив на тест-культуру *M. luteum* в концентраціях 0.5% і 0.1%. Гриби *C. tenuis* та *A. niger* виявились досить чутливими до впливу дитіокарбаматів **3.8**, **3.11**, **3.21**, **3.24**, **3.25**, **3.27**, **3.28**. Зокрема похідні з піролідиновим фрагментом **3.11**, **3.24**, **3.28** у концентрації 0.5% досліджуваної сполуки спричиняли діаметри зони пригнічення росту мікроорганізмів 15-21 мм. Для всіх інших досліджуваних дитіокарбаматів інгібуючого впливу на досліджувані тест-культури бактерій і грибів методом дифузії в агар не було встановлено.

Дослідження антимікробної активності дитіокарбаматів 9,10-антрацендіону **3.8**, **3.11**, **3.21**, **3.24**, **3.27**, **3.28** методом серійних розведень дозволили встановити точні ефективні концентрації (рис. 5.2).



**Рис. 5.2.** Мінімальні інгібуючі концентрації дитіокарбаматів 9,10-антрацендіону **3.8**, **3.11**, **3.21**, **3.24**, **3.27**, **3.28**.

Для препаратів порівняння мінімальні інгібуючі (бактеріостатичні) концентрації стосовно досліджуваних тест-культур мікроорганізмів становлять: для ванкоміцину - *E. coli* 31.2 мкг/мл, *S. aureus* 3.9 мкг/мл, *M. luteum* 7.8 мкг/мл, для ністатину - *C. tenuis* 7.8 мкг/мл та *A. niger* 15.6 мкг/мл.

Найменші значення антимікробної активності в серійних розведеннях спостерігалися для дитіокарбаматів **3.11** та **3.24**. Штам *E. coli* був чутливий до сполуки **3.11** при концентрації 3.9 мкг/мл, тоді як ванкоміцин демонстрував ефект проти цього штаму в концентрації 31.2 мкг/мл. Бактерія *S. aureus* була чутлива до дії сполук **3.11** і **3.24** у концентраціях 7.8 і 15.6 мкг/мл, *M. luteum* – 7.8 мкг/мл. Дитіокарбамати **3.11** і **3.24** проявляли протигрибкову дію стосовно *C. tenuis* в концентрації 0.9 мкг/мл, тоді як для ністатину цей показник становить 7.8 мкг/мл.

Одержані результати антимікробної активності дитіокарбаматів дозволили встановити наступну кореляцію між структурою та дією. Зокрема, при переміщенні піролідиндитіокарбаматного фрагмента у положення 2 9,10-антрацендіонового ядра дія на грамнегативну бактерію *E. coli* зникає. Введення атома Хлору у положення 3 9,10-антрацендіонового кільця спричиняє зникнення антибактеріальної активності стосовно штамів *E. coli* та *S. aureus* при збереженні протигрибкової дії. Заміна піролідинового кільця у положенні 2 на піперідинове за присутності атома Хлору в молекулі зумовлює відсутність впливу сполуки на *E. coli*, *A. niger* та появу активності стосовно *S. aureus*. При переміщенні діетиламінодитіокарбаматного фрагмента у положення 2 для молекули зберігається вплив лише на бактерію *M. luteum*.

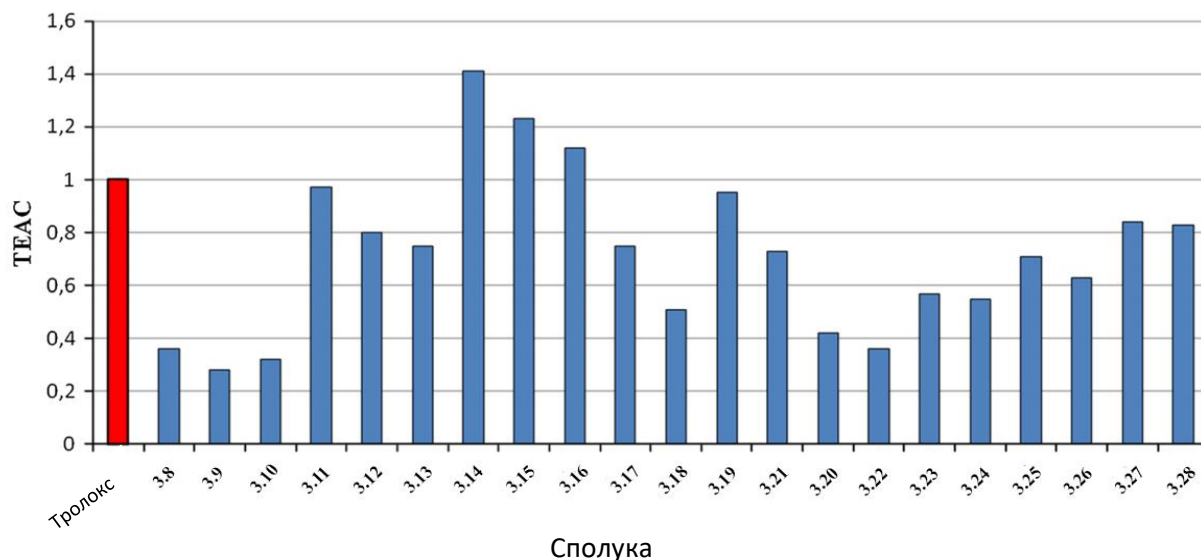
### 5.2.2. Антиоксидантна активність

Кисень, необхідний організму для перебігу багатьох реакцій, є одночасно і токсичною речовиною, якщо з нього утворюються активні форми кисню (АФК), до яких відносяться гідроксильний радикал, супероксидний аніон та пероксид водню, що ініціюють вільнорадикальні процеси, призводячи до різних патологічних процесів [174]. Тому існує інтерес до сполук, які в звичайних умовах запобігають токсичній дії АФК - антиоксидантів.

Оскільки відомо, що дитіокарбамати та гідразони здатні проявляти антиоксидантні властивості [175, 176], синтезовані похідні **3.8-3.28**, **4.2a-e**, **4.3c**, **4.5a,c**, **4.6a,b**, **4.7b**, **4.11** були досліджені на даний тип активності у співпраці з групою науковців Стамбульського університету (Туреччина).

Дослідження антиоксидантної активності дитіокарбаматів 9,10-антрацендіону **3.8-3.28** були проведені методом CUPRAC (cupric reducing antioxidant power) [177], який ґрунтується на реєстрації зміни оптичної густини в результаті відновлення Cu (II) до Cu (I) при взаємодії з антиоксидантом. Як ліганд використовували 2,9-диметил-1,10-фенантролін. Оптичну густину вимірювали при 450 нм. Антиоксидантна активність порівнювали з відомим препаратом Тролокс, активність якого приймалася за 1. В результаті досліджень [133] було встановлено, що сполуки **3.14-3.16** за показниками коефіцієнта антиоксидантної активності TEAC перевищують Тролокс і становлять 1.41, 1.23 та 1.12 відповідно. Для сполук **3.11** та **3.19** TEAC коефіцієнт знаходиться в межах з препаратом порівняння, складаючи 0.97 та 0.91 (рис. 5.3).

Вивчення антиоксидантної активності сполук **3.8-3.28** дозволило визначити зв'язок між структурою та активністю. Встановлено, що введення замісника у положення 4 антрацендіонового кільця (сполуки **3.12-3.16**) підвищує антиоксидантну активність. Присутність атома галогену у положенні 2 (сполуки **3.14**, **3.15**) та положенні 3 (сполуки **3.25-3.28**) посилює антиоксидантний ефект. Наявність діетилдитіокарбаматного замісника в положенні 1 і карбоксильної групи у положенні 2 також посилює антиоксидантну дію. Дизаміщенні дитіокарбаматними фрагментами у положеннях 1 і 5 сполуки **3.17-3.20** більш активні за монодитіокарбаматні похідні **3.8-3.16** та **3.21-3.28**.



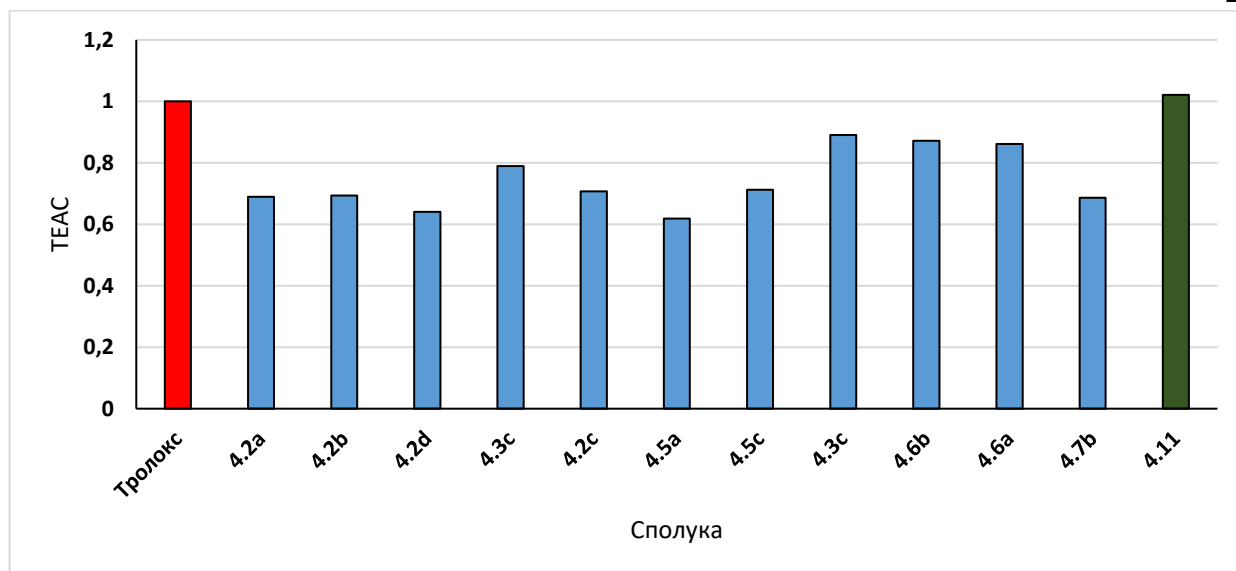
**Рис. 5.3.** Коефіцієнти TEAC дитіокарбаматів 9,10-антрацендіону та Тролокса за методом CUPRAC

Порівняння похідних **3.8-3.16** та **3.21-3.28** з діетиламінним, морфоліновим, піперидиновим та піролідидитіокарбаматним фрагментами показало, що сполуки **3.25-3.28**, в яких дитіокарбаматний замісник знаходиться у положенні 2, є більш активні.

Дослідження антиоксидантної дії гідразонових похідних **4.2a-e**, **4.3c**, **4.5a,c**, **4.6a,b**, **4.7b**, **4.11** (рис. 5.4) також дозволили виділити перспективні сполуки. Визначено, що досліджувані сполуки також проявляють антиоксидантну дію. Слід відзначити сполуку **4.11**, яка має показник TEAC (1.02) на рівні Тролокса, а похідні **4.3a**, **4.6b** та **4.6a** – в межах 0.86-0.89.

На основі даних експериментального тестування гідразонових похідних встановлено вплив замісників зі сторони іліденового фрагмента на прояв антиоксидантної активності сполук. Зокрема, введення діамідоксимного фрагмента надає сполуці **4.11** антиоксидантної дії на рівні Тролокса.

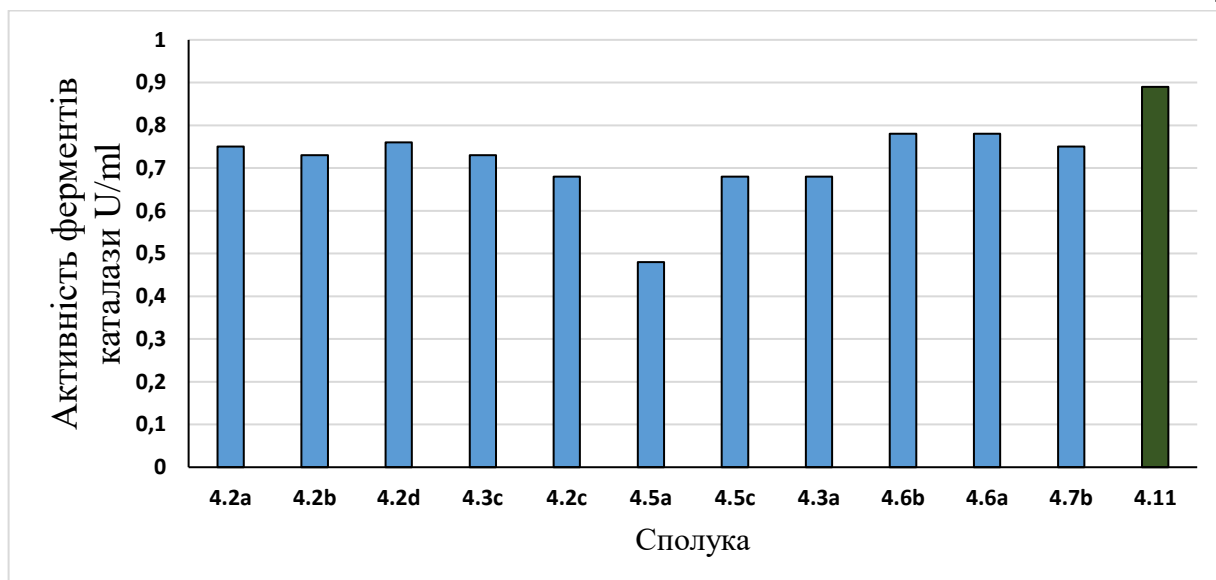




**Рис. 5.4.** Коефіцієнти TEAC антрацендіонілідразонів та Тролокса за методом CUPRAC

Присутність карбоксильної групи у положенні 2 у сполуках **4.5a**, **4.3a**, **4.6b**, **4.6a**, **4.3c** наближує антиоксидантну активність до рівня препарату порівняння. Заміна одного з ацетильних фрагментів у сполучі **4.3c** на етоксикарбонільний (сполука **4.3a**) збільшує коефіцієнт TEAC, а заміна двох ацетильних замісників **4.3c** на два етоксикарбонільні (**4.2d**) знижує цей показник. Заміна ацетильного фрагмента (**4.3a**) на нітрильну групу за присутності етоксикарбонільного замісника (**4.7b**) приводить до зниження коефіцієнта TEAC.

Для гідразонових похідних **4.2a-e**, **4.3c**, **4.5a,c**, **4.6a,b**, **4.7b**, **4.11** були проведенні дослідження впливу на активність каталази, яка є складовою антиоксидантного захисту у клітинах, за CUPRAC методом [178], визначення якої базується на здатності цього фермента пришвидшувати розклад пероксиду водню, який є руйнівником клітинних структур, на молекулярний кисень та воду. Результати (рис. 5.5) показали, що найвища активність притаманна сполучі **4.11** (0.79 U/ml), а найнижча - гідразону димедону **4.5a** (0.48 U/ml).



**Рис. 5.5.** Вплив гідразонових похідних на активність ферменту каталази

Таким чином, дослідження антиоксидантної активності показало, що дитіокарбаматні та гідразонові похідні проявляють антиоксидантний ефект. Дитіокарбамати **3.14-3.16, 3.11, 3.24** та гідразони **4.11, 4.3a, 4.6b, 4.6a** визначені як перспективні антиоксидантні субстанції.

### *5.2.3. Дослідження антиагрегаційної активності*

Тромботичні захворювання судин на сьогодні залишаються однією з найважливіших проблем сучасної медицини та фармації. Актуальність даної проблеми обумовлена, з одного боку, їх поширеністю, а з іншого, значимістю тромботичних ускладнень як безпосередньої причини інвалідизації та смертності хворих [179]. Тромбоз – патологічний стан, що характеризується аномальним формуванням тромбу в кровоносних судинах і є результатом складних взаємодій різноманітних етіологічних факторів і патогенетичних механізмів [180, 181]. Частою причиною надмірного тромбоутворення є гіперактивація тромбоцитарної ланки гемостазу [182].

Раніше серед похідних 9,10-антрахінону вже були виявлені сполуки з антиагрегаційною активністю [183-189]. Зокрема, встановлено, що похідні аміно-9,10-антрахінону – мітоксантрон і бісантрен інгібують агрегацію тромбоцитів, індуковану дією як аденозиндифосфату (АДФ), так і колагену [183].

Ряд похідних антра[2,1-*d*]ізотіазол-3,6,11-тріону ефективно інгібують АДФ-залежну агрегацію тромбоцитів людської плазми з величиною  $IC_{50}$  до 10 мкМ [188], а похідні 3-алкіламінопропокси-9,10-антрахінону є селективними інгібіторами циклооксигенази – тромбоцитарного ферменту, залученого до синтезу тромбоксану  $A_2$ , одного з ключових медіаторів процесу агрегації [186]. Антитромботичну активність також мають глікозидні похідні антрахінонів [185].

Враховуючи перспективність похідних 9,10-антрацендіону в напрямку пошуку нових антитромбоцитарних засобів, були проведені дослідження агрегаційної функції тромбоцитів за умов впливу нових синтезованих 1,2,3-триазольних, дитіокарбаматних та гідразонових похідних. Серед досліджених похідних лише дитіокарбамати показали свій вплив на агрегаційну активність тромбоцитів [190].

Першим етапом досліджень дитіокарбаматів було вивчення їх впливу на АДФ-залежну агрегацію тромбоцитів. Ступінь агрегації у контрольній плазмі збагаченій тромбоцитами (ПЗТ), за умов її 2 хвилинної інкубації з 1% ДМСО, у відповідь на внесення  $5 \times 10^{-6}$  М АДФ складав  $56 \pm 4\%$ . Сама ж агрегатограма за таких умов мала вигляд однофазної оборотної кривої.

Результати досліджень щодо антиагрегаційної активності дитіокарбаматних похідних 9,10-антрацендіону представлені у табл. 5.6. Встановлено, що лише три похідні – **3.25**, **3.22** та **3.27**, мали виражений антиагрегаційний ефект. Необхідно відмітити, що всі синтезовані дитіокарбамати за досліджуваної концентрації не викликали спонтанної агрегації тромбоцитів.

Згідно отриманих результатів максимально виражений інгібуючий ефект мала дитіокарбаматна похідна **3.27**. Було визначено, що в досліджуваних сполуках **3.22-3.25**, **3.27**, **3.28** введення в молекулу дитіокарбаматної похідної атому Хлору веде до зниження ступеня агрегації тромбоцитів плазми крові кроля, а заміна діетиламінного та піролідінового фрагментів на піперідиновий за наявності атому Хлору в молекулі приводить до вираженого антиагрегаційного впливу.

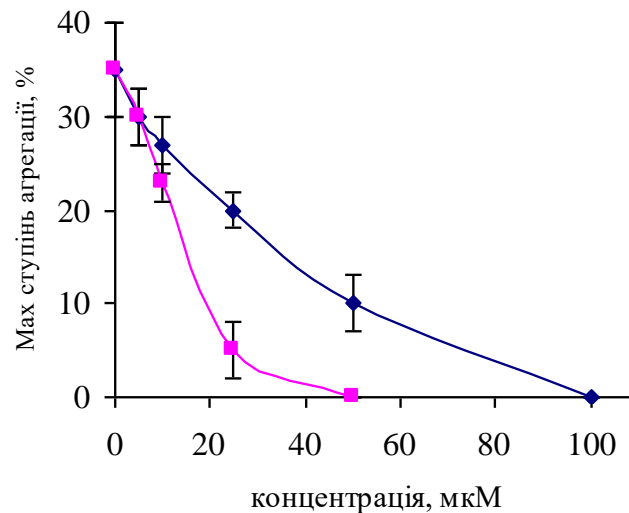
Максимальний ступінь агрегації тромбоцитів плазми крові кроля за умов впливу дитіокарбаматних похідних 9,10-антрацендіону у концентрації 50 мкМ ( $M \pm m$ ;  $n = 3$ )

Сполука	Ступінь агрегації (%)	Ефект	Сполука	Ступінь агрегації (%)	Ефект
<b>Контроль</b>	<b>56±4</b>		<b>3.18</b>	55±2	-
<b>3.8</b>	48±4	-	<b>3.22</b>	35±4*	↓40±4%
<b>3.19</b>	45±3*	↓15±4%	<b>3.23</b>	46±3*	↓15±3%
<b>3.13</b>	53±2	-	<b>3.24</b>	56±2	-
<b>3.15</b>	48±5	-	<b>3.25</b>	20±3*	↓70±3%
<b>3.14</b>	50±3	-	<b>3.27</b>	0±0*	↓100±0%
<b>3.17</b>	54±2	-	<b>3.28</b>	43±2	↓30±4%

\* -  $p < 0,05$  по відношенню до контролю

Отже, у результаті проведеного скринінг-тесту, щодо виявлення антиагрегаційного ефекту низькомолекулярних сполук небілкової природи, дитіокарбаматних похідних 9,10-антрацендіону, було виявлено дві речовини (**3.25** та **3.27**), які за концентрації 50 мкМ інгібували АДФ-залежну агрегацію на 70-100%. На нашу думку, дані дитіокарбамати **3.25** та **3.27** можуть бути розглянуті у контексті перспективних антитромбоцитарних агентів, що спонукало нас до подальшого вивчення їх антиагрегаційного потенціалу.

Наступним кроком нашої роботи було дослідження інгібуючого ефекту даних хімічних сполук на АДФ-залежну агрегацію тромбоцитів за умов їх різної концентрації в середовищі інкубації. Встановлено, що вплив досліджуваних сполук на АДФ-залежну агрегацію мав дозо-залежний характер (рис. 5.6).



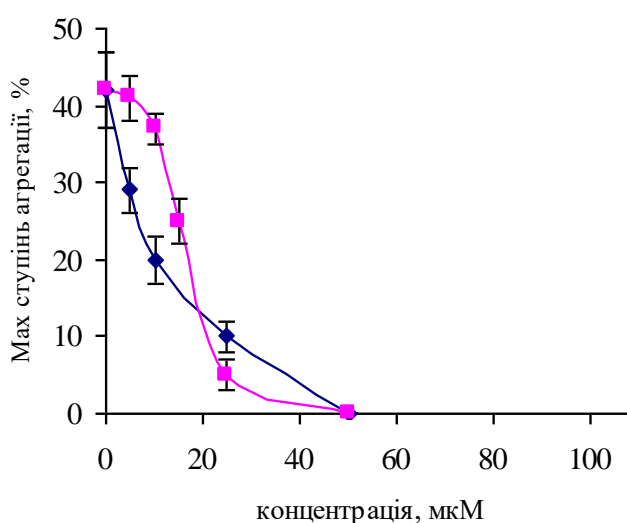
**Рис. 5.6.** Максимальний ступінь АДФ-залежної агрегації за умов різної концентрації сполук **3.25** та **3.27** в середовищі інкубації

Сполука **3.25** за концентрації 100 мкМ повністю інгібувала АДФ-залежну агрегацію тромбоцитів. Зниження концентрації супроводжувалося поступовим зниженням інгібуючого ефекту, який майже втрачався за концентрації 5 мкМ. Значення  $IC_{50}$  для даної сполуки складало 30 мкМ. Сполука **3.27** виявилася більш ефективною: повні інгібування АДФ-залежної агрегації тромбоцитів спостерігали за її концентрації 50 мкМ. Ефект знижувався пропорційно зниженню концентрації сполуки **3.27** в середовищі і майже втрачався при концентрації 5 мкМ. Значення  $IC_{50}$  для даної сполуки складало 15 мкМ (рис. 5.6).

Ще одним важливим ендогенним індуктором агрегації тромбоцитів є арахідонова кислота, яка під впливом ферменту циклооксигенази (COX) швидко метаболізує до простагландину ( $PGH_2$ ), а той, у свою чергу, за участю тромбоксансинтази перетворюється на тромбоксан  $A_2$  ( $TxA_2$ ). Після того, як  $TxA_2$  синтезувався, він може дифундувати крізь мембрану тромбоцитів, взаємодіяти з відповідними поверхневими рецепторами інших клітин, викликати зміну їх форми, секрецію тромбоцитарних гранул, активацію внутрішньоклітинних сигнальних та адапторних молекул, залучених до процесів клітинної активації та агрегації. Наслідком дії  $TxA_2$  є активація ще більшої кількості тромбоцитів, що сприяє зростанню тромба. На сьогоднішній день доведено, що інгібування синтезу  $TxA_2$  є ефективним підходом у антитромботичній терапії. Одним із антиагрегаційних препаратів, ефективність

якого перевірена та підтверджена результатами численних великомасштабних плацебо-контрольованих досліджень, є ацетилсаліцилова кислота (аспірин) [191, 192]. Даний нестероїдний протизапальний засіб необоротно зв'язується з активними центрами, локалізованими на стінці гідрофобного каналу молекули СОХ. Ацетилювання в активному центрі СОХ блокує транспорт арахідонової кислоти – субстрату для синтезу простагландинів і тромбоксанів, як наслідок, зменшується синтез  $\text{TxA}_2$ , а також знижується утворення простацикліну – речовини з вазодилатуючою і дезагрегаційною дією [193, 194]. Оскільки серед похідних 9,10-антрахінону також відомі речовини зі здатністю селективно взаємодіяти та інгібувати СОХ [184], тому ми також дослідили вплив сполук **3.25** та **3.27** на агрегацію індуковану арахідоновою кислотою.

Отримані результати показали, що агрегація тромбоцитів, індукована арахідоновою кислотою, також виявилася чутливою до дії досліджуваних сполук (рис. 5.7). Інгібуючий ефект сполуки **3.25** проявлявся вже за концентрації 5 мкМ, і поступово посилювався з підвищенням концентрації, сягаючи максимуму при 50 мкМ. Значення  $\text{IC}_{50}$  для даної сполуки становило 10 мкМ. Повне інгібування агрегації тромбоцитів, індукованого арахідоновою кислотою, за умов дії дитіокарбамату **3.27** було відзначено при концентрації 50 мкМ; значення  $\text{IC}_{50}$  для даної сполуки складало 20 мкМ.



**Рис. 5.7.** Максимальний ступінь агрегації тромбоцитів, індукованої арахідоновою кислотою, за умов різної концентрації сполук **3.25** та **3.27** в середовищі інкубації

Таким чином, одержані експериментальні дані свідчать про перспективність пошуку потенційних антитромботичних агентів серед дитіокарбаматних похідних 9,10-антрахінону.

На основі аналізу залежності «структура-активність» було встановлено вплив фармакофорів в синтезованих структурах молекул, необхідних для реалізації антиагрегаційного ефекту. Проведені дослідження дозволили ідентифікувати дві дитіокарбаматні похідні 9,10-антрахінону (**3.25** та **3.27**), які виявляють високу антиагрегаційну активність в дослідах *in vitro* на ПЗТ крові кроля з  $IC_{50}$  в межах 15-30 мкМ для АДФ-залежної агрегації та 10-20 мкМ для агрегації, індукованої арахідоною кислотою. Отриманих даних не достатньо для того, щоб запропонувати механізм інгібуючої дії досліджуваних сполук на функціонування тромбоцитів, що вказує на доцільність подальших досліджень, проте одержані результати можуть бути покладені в основу спрямованого синтезу нових сполук з метою створення більш ефективних антитромбоцитарних засобів.

#### **5.2.4. Дослідження тирозинпротеїнкіназної активності**

Тирозинпротеїнкінази (ТПК) – сімейство ферментів, до якої входять рецепторні і цитозольні білки, які каталізують перетворення у цільових білків  $\gamma$ -фосфатної групи тирозину на гідроксильну [195]. Надмірна активація такого процесу приводить до патологічної проліферації та індукції антиапоптичних ефектів, які пов'язують з загальним механізмом розвитку та росту пухлин, стимуляції ангиогенезу та метастазування [196]. Інгібітори ТПК широко використовуються в терапії онкологічних захворювань [197, 198]. Проблемою використання інгібіторів ТПК є виникнення резистентності та/або недостатньої селективності. Серед похідних 9,10-антрацендіону були виявлені сполуки-інгібітори тирозинпротеїнкіназ [7, 199, 200]. Тому, пошук нових ефективних інгібіторів ТПК залишається актуальним питанням сьогодення.

У співпраці з групою науковців ННЦ «Інститут біології» КНУ імені Т. Шевченка був проведений пошук потенційних інгібіторів ТПКазної активності

серед 1,2,3-триазолів, дитіокарбаматів та гідразонів 9,10-антрацендіону за методиками [201]. Встановлено, що серед досліджених похідних три сполуки **3.8**, **3.14** та **2.8** є інгібіторами ТПКазної активності мембранозв'язаних білків (рис. 5.8), для яких інгібуючий ефект спостерігався у зниженні досліджуваного показника на 17, 20 та 22 %, відповідно. Показники інгібування для інших сполук показали, що ефекту на активність мембранних тирозинпротеїнкіназ вони не мають.

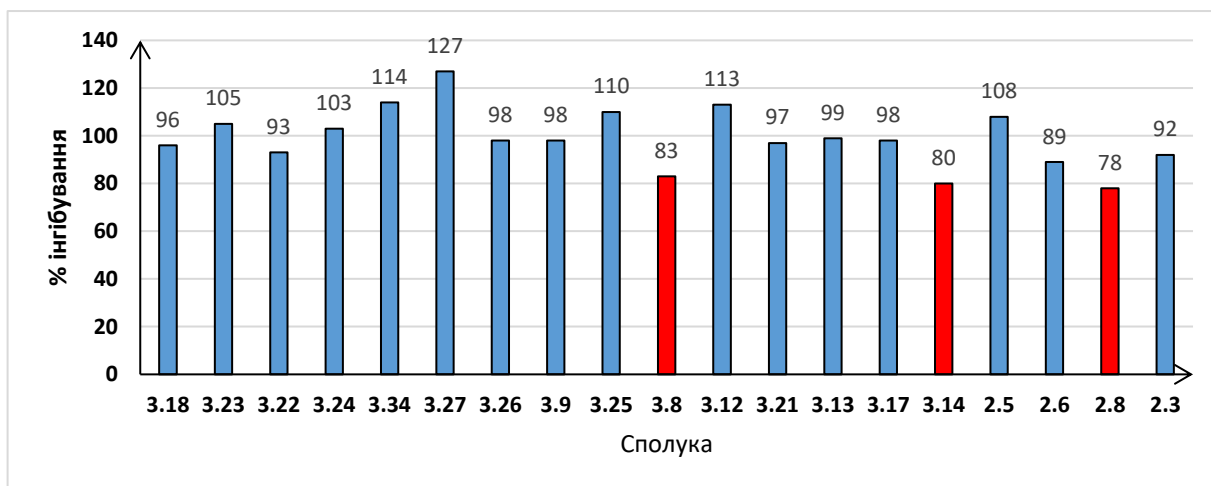


Рис. 5.8. Вплив досліджуваних сполук на активність мембранних тирозинпротеїнкіназ

Дослідження впливу похідних 9,10-антрацендіону на активність цитозольних тирозинпротеїнкіназ (рис. 5.9) показало, що найкращий результат отриманий для триазольної похідної **2.8**, для якої зниження показника ТПКазної активності було на 28%. Слабший інгібуючий ефект мали сполуки **3.12**, **3.17** та **3.14**. Інші похідні не проявили інгібуючого впливу на активність цитозольних тирозинпротеїнкіназ.

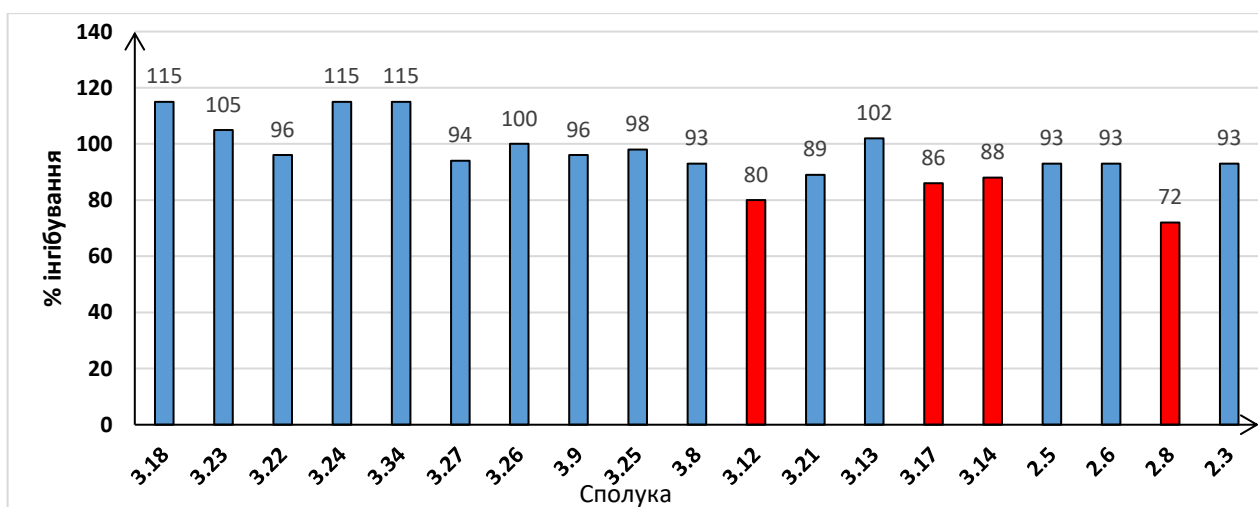


Рис. 5.9. Вплив досліджуваних сполук на активність цитозольних тирозинпротеїнкіназ



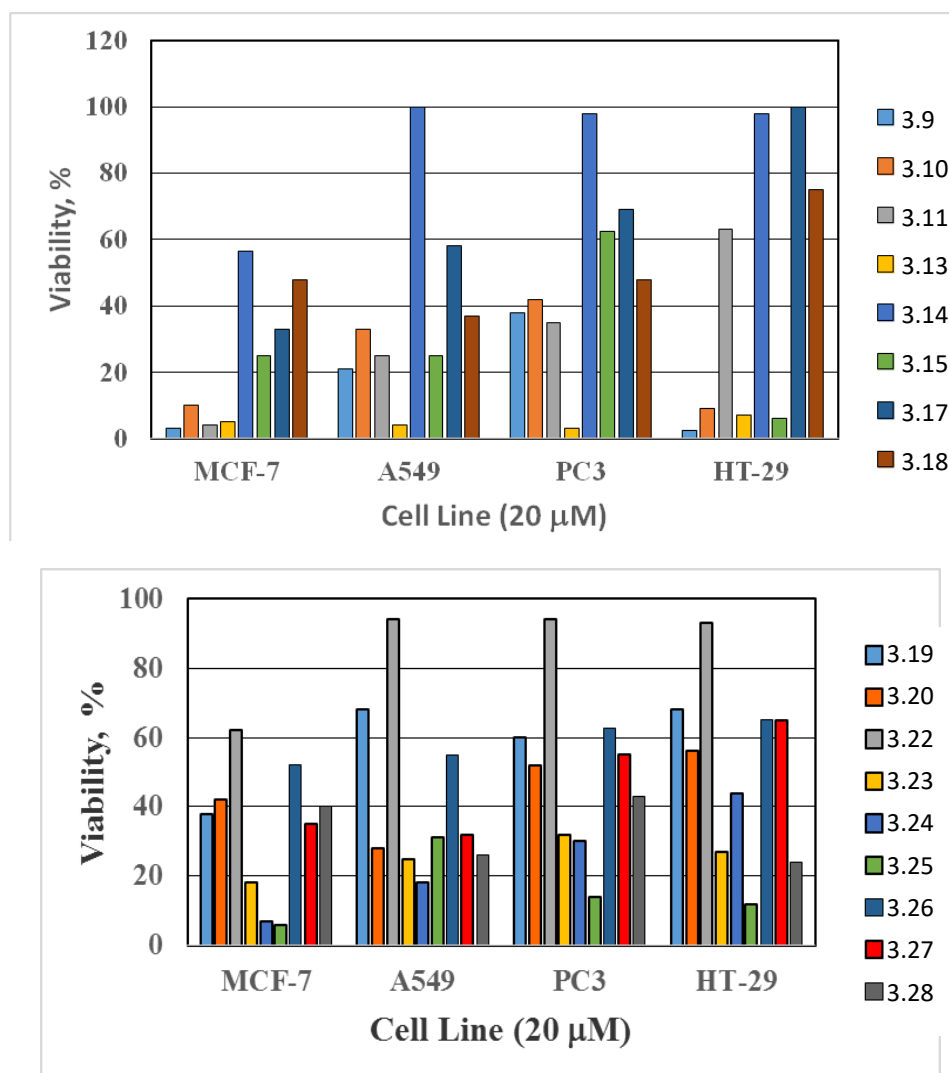
Отримані дані дозволили виявити перспективні сполуки з ряду досліджених – дитіокарбаматну **3.14** та 1,2,3-триазольну **2.8** похідні, які володіють ТПКазною активністю до рецепторних білків. Ці сполуки є також потенційними інгібіторами цитозольних тирозинпротеїназ.

### 5.2.5. Протипухлинна активність

Серед похідних 9,10-антрацендіону виявлений ряд сполук, здатних впливати на ріст злоякісних пухлин, а деякі з них широко використовуються у світовій медичній практиці для лікування різного типу онкозахворювань (Мітоксантрон, Лозоксантрон, Даунорубіцин, Доксорубіцин, Епірубіцин, Зорубіцин, Ідарубіцин, Пірарубіцин, Валрубіцин, тощо). Враховуючи це та результати проведеного прогнозу програмою *PASS Online* (див. п. 5.1.1 цього розділу), який спрогнозував протипухлинну активність для синтезованих сполук, були проведені сумісні дослідження з групою турецьких науковців Стамбульського університету, Університету Улудаг та Університету Істін'ї на цитотоксичну активність найбільш перспективних з біологічної точки зору дитіокарбаматних похідних 9,10-антрацендіону, які попередньо себе добре проявили (див. п. 5.2.1-5.2.4).

Цитотоксична активність дитіокарбаматів **3.9-3.11**, **3.13-3.15**, **3.17-3.20**, **3.22-3.28** була вивчена *in vitro* на лініях клітин раку легенів людини (A549), передміхурової залози (PC3), товстої кишки (HT29) і молочної залози людини (MCF7) високочутливим способом флуоресцентного зафарбування (барвник сульфородамін Б) у 7 концентраціях (20 мкмоль, 10.5 мкмоль, 2.5 мкмоль, 1.25 мкмоль, 0.62 мкмоль, 0.31 мкмоль) [202]. Згідно одержаних даних (рис. 5.10) дитіокарбамати **3.9**, **3.10**, **3.13-3.15**, **3.17**, **3.25** мали більш високу цитотоксичну активність, ніж інші досліджувані сполуки із врахуванням впливу на лінії досліджених клітин. Сполуки **3.9**, **3.10**, **3.13**, **3.25** також мали високу цитотоксичну активність на лінію клітини MCF7. Дитіокарбамат **3.13** був дуже токсичним для ліній клітин, незалежно від типу раку. Сполука **3.9** спричиняла цитотоксичну активність стосовно лінії клітин раку молочної залози MCF7 та товстої кишки HT29. Дитіокарбамат **3.14** мав помірний цитотоксичний ефект на клітини A549, PC3 та HT29. Дитіокарбамати **3.9-3.11**, **3.24** та

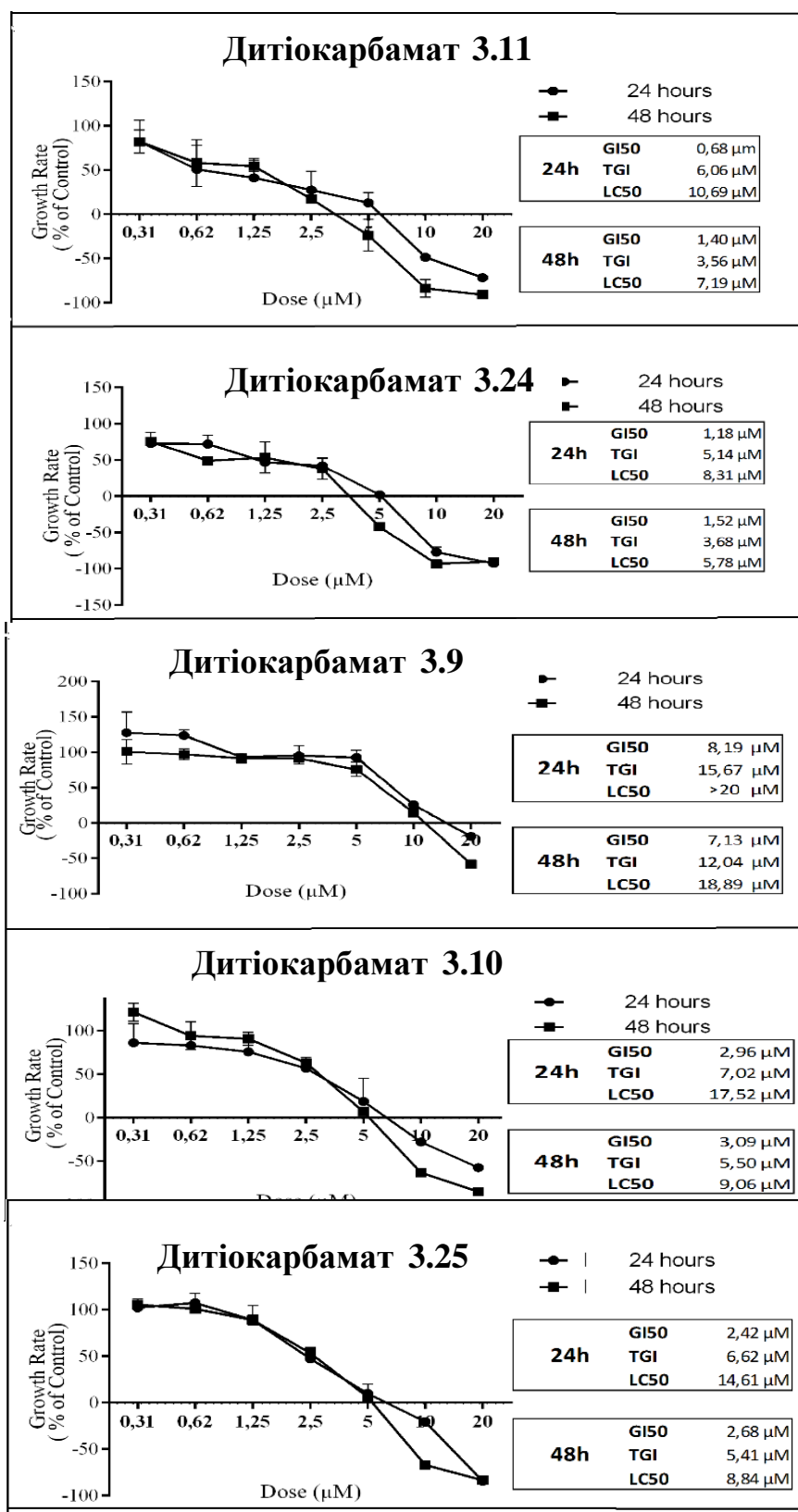
**3.25** показали перспективну цитотоксичну дію на лінію клітин раку молочної залози MCF-7 і були відібрані для подальших досліджень.



**Рис. 5.10.** Відсоток життєздатності ліній клітин MCF7, A549, PC3, HT29, оброблених досліджуваними діуретиками протягом 48 год в дозі 20 мкМ

Результатом подальших досліджень діуретиків **3.9-3.11**, **3.24** та **3.25** в семи дозах (20 мкМ, 10.5 мкМ, 2.5 мкМ, 1.25 мкМ, 0.62 мкМ, 0.31 мкМ) протягом 24 та 48 год стали розраховані кількісні показники протипухлинної активності, а саме значення концентрацій напівмаксимального інгібування росту

ракових клітин ( $GI_{50}$ ), повного інгібування росту 50% ( $TGI_{50}$ ) і летальної концентрації 50% ( $LC_{50}$ ) (рис. 5.11) [202].



**Рис. 5.11.** Швидкість росту % клітин MCF7, оброблених 3.9-3.11, 3.24, 3.25 протягом 24 і 48 год.

Одержані дані показали (рис. 5.11), що значення  $GI_{50}$  для сполук **3.9-3.11**, **3.24**, **3.25** протягом 48 год становили 1.40, 1.52, 2.68, 7.13 і 3.09 мкМ для лінії клітин MCF7, тоді як стандартний протираковий препарат мітоксантрон демонструє цитотоксичну активність при  $GI_{50}$  3.93 мкМ. Визначено, що 9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл-піролідин-1-карбодитіоат **3.11** та 9,10-діоксо-9,10-дигідро-антрацен-2-іл піролідин-1-карбодитіоат **3.24** мали найнижчі значення для  $GI_{50}$  на клітинах MCF7, підтверджуючи результати первинного скринінгу (рис. 5.10).

Таким чином, дослідження цитотоксичної активності в ряду дитіокарбаматних похідних виявило дві перспективні сполуки **3.11** та **3.24**, які мають показник концентрації напівмаксимального інгібування росту ракових клітин  $GI_{50}$  менший, ніж відомий протипухлинний препарат Мітоксантрон, який використовують в терапії раку молочної залози. Одержані експериментальні результати *in vitro* підтвердили прогнозування *in silico* програмою *PASS Online* та дозволило розширити навчальну вибірку даного веб-сервісу.

### 5.2.6. Гостра токсичність

В результаті біологічного експериментального тестування серед дитіокарбаматів був відзначений 9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл піролідин-1-карбодитіоат **3.11** з полівалентною дією, 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. Крім того, були відзначені інші перспективні дитіокарбамати **3.8**, **3.24**, **3.27**, **3.28** (рис. 5.12). Для сполук **3.8**, **3.11**, **3.24**, **3.27**, **3.28** та відомого протипухлинного препарату Мітоксантрона (препарат порівняння) був проведений прогноз гострої токсичності  $LD_{50}$  з використанням онлайн ресурсу *Acute Rat Toxicity* програми *GUSAR* [203] для чотирьох різних шляхів введення: внутрішньоочеревинного, внутрішньовенного, перорального та підшкірного (табл. 5.5). Одержані результати показали, що дитіокарбамати **3.8**, **3.11**, **3.24**, **3.27**, **3.28** можна віднести

до малотоксичних речовин (клас токсичності 4) (табл. 5.5) згідно спрогнозованих даних за класифікацією [204].

Таблиця 5.5

Прогнозована та експериментальна токсичність ЛД<sub>50</sub>, мг/кг  
для Мітоксантрона та сполук **3.8**, **3.11**, **3.24**, **3.27**, **3.28**

Сполука	ЛД <sub>50</sub> , мг/кг / клас токсичності							
	Внутрішньо-очеревинний шлях введення		Внутрішньовенний шлях введення		Пероральний шлях введення		Підшкірний шлях введення	
	<i>in silico</i> <sup>1</sup>	<i>in vivo</i> <sup>2</sup>	<i>in silico</i> <sup>1</sup>	<i>in vivo</i> <sup>2</sup>	<i>in silico</i> <sup>1</sup>	<i>in vivo</i>	<i>in silico</i> <sup>1</sup>	<i>in vivo</i> <sup>2</sup>
<b>Мітоксантрон</b>	33.4 / 2	8 / 2	12.2 / 1	4.8 / 1	411 / 4	682 <sup>2</sup> / 4 <sup>2</sup>	1046 / 5	1640 / 5
<b>3.8</b>	480.6 / 4	-	111.2 / 4	-	1495 / 4	>1000 / 3 <sup>3</sup>	976.1 / 4	-
<b>3.11</b>	717.4 / 5	-	146.5 / 4	-	755 / 4	>1000 / 3 <sup>3</sup>	661 / 4	-
<b>3.24</b>	867.4 / 5	-	120.8 / 4	-	644,6 / 4	>1000 / 3 <sup>3</sup>	1222 / 5	-
<b>3.27</b>	766.7 / 5	-	88 / 4	-	855.7 / 4	>1000 / 3 <sup>3</sup>	612.6 / 4	-
<b>3.28</b>	808.4 / 5	-	106.8 / 4	-	651.2 / 4	>1000 / 3 <sup>3</sup>	720.8 / 4	-

<sup>1</sup> спрогнозована гостра токсичність на моделі щурів програмою *Acute Rat Toxicity*;

<sup>2</sup> дані з Annual Reports in Computational Chemistry, ed. R. A. Wheeler, D. C. Spellmeyer, Oxford, Elsevier B.V., 2008, 4, 217–241;

<sup>3</sup> клас токсичності за класифікацією Švarc-Gajić J., General toxicology, Nova Science Publishers, Inc., New York, 2009, 264p.

- дослідження не проводились.

Експериментальне визначення гострої токсичності (ЛД<sub>50</sub>) дитіокарбонатів **3.8**, **3.11**, **3.24**, **3.27**, **3.28** проводили сумісно з проф., д.б.н. І.А. Кравченко та ст. викл., к.б.н. М.В. Нестеркіною (Одеський національний політехнічний університет). Дослідження проводили на білих безпородних мишах обох статей вагою 18-22 г. Середньолетальні дози ЛД<sub>50</sub> визначали після одноразового перорального введення речовин у вигляді тонкодисперсної водної емульсії, стабілізованої твіном-80. Група контрольних тварин отримувала еквівалентний об'єм твінової емульсії, яка не містила досліджувані сполуки. Оцінку результатів проводили через 24 год після введення сполук, кожна група містила 10

експериментальних тварин. Клас токсичності визначали відповідно до класифікації [204]. На основі даних токсикологічних досліджень встановлено, що середньолетальна доза (ЛД<sub>50</sub>) при пероральному введенні для досліджуваних дитіокарбаматів перевищує 1000 мг/кг, що дозволяє віднести їх до 3 класу токсичності – помірнотоксичні згідно [204].

### Висновки до розділу:

1. Для функціоналізованих похідних 9,10-антрацендіону – 1,2,3-триазолів, дитіокарбаматів та гідразонів проведено *in silico* прогнозування спектру фармакологічної активності за допомогою веб-ресурсів *PASS*, *AVCpred*, *CLC-Pred* показало пріоритетні напрямки експериментальних досліджень цього ряду сполук, серед яких, в першу чергу, тестування на протипухлинну та антивірусну активності.

2. Проведений молекулярний докінг виявив 9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл піролідін-1-карбодитіоат **3.11** з високим ступенем афінітету до сімейства рецепторних тирозинкіназ тромбоцитарного фактору росту PDGF, що може свідчити про ймовірний механізм реалізації протипухлинної дії.

3. Експериментальними дослідженнями *in vitro* серед ряду одержаних похідних 9,10-антрацендіону визначені з антибактеріальною, протигрибковою, антиоксидантною, антитромбоцитарною, протеїнтирозинкіназною та протипухлинною активністю. Встановлено деякі закономірності між будовою та дією досліджених похідних 9,10-антрацендіону.

4. Визначено перспективну сполуку-лідер - 9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл піролідін-1-карбодитіоат **3.11**, яка одночасно проявляє протипухлинну дію стосовно лінії клітин раку молочної залози MCF7, антибактеріальну дію стосовно штамів *E. coli*, *S. aureus*, *M. luteum*, протигрибкову дію по відношенню до *C. tenuis*, *A. niger* та антиоксидантною активністю на рівні відомого антиоксиданта Тролокса. Встановлено, що дитіокарбамат **3.11** відноситься до помірнотоксичних сполук з ЛД<sub>50</sub>, яка перевищує 1000 мг/кг.

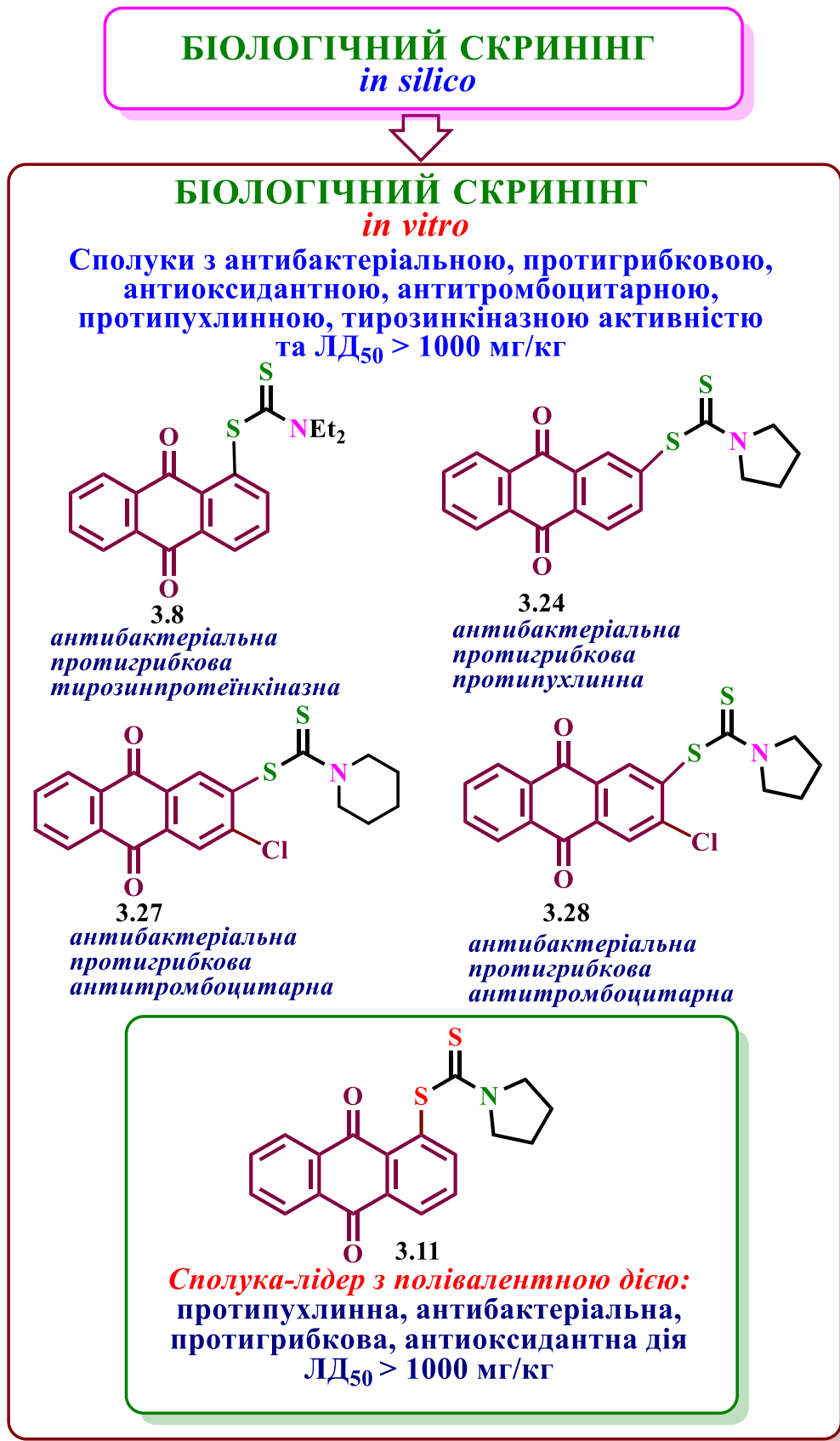


Рис. 5.12. Перспективні сполуки серед досліджених екзофункціоналізованих похідних 9,10-антрацендіону

## ВИСНОВКИ

У роботі запропоновано ефективні шляхи одержання нових екзофункціоналізованих продуктів діазоніювання 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(І)-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 С-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  $\beta$ -дикарбонільних сполук – за 10-15 хв.

5. Розроблені однореакторні підходи до одержання низки нових похідних 9,10-діоксоантраценілгідразонів з піразольними, тетразольними 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 використаних джерел:**

1. Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry; Wiley-VCH: Weinheim, 2000; pp 513–578.
2. Gouda, M.; Berghot, M.; Shoeip, A.; Elattar, K.; Khalil A. E. G. *Turk. J. Chem.* **2010**, *34*, 651-709.
3. Горелик М.В. *Химия антрахинонов и их производных*. Химия: Москва, 1983.
4. Зварич, В. І. Синтез, хімічні та біологічні властивості нових функціоналізованих похідних 1(2)-аміно-9,10-антрацендіонів. дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук, Національний університет "Львівська політехніка", 2016.
5. Zvarych, V. I.; Musyanovych, R. Ya.; Chervetsova, V. G.; Komarovska-Porokhnyavets, O. Z.; Stasevych, M. V.; Novikov, V. P. *Вісник Національного університету «Львівська політехніка», серія Хімія, технологія речовин та їх застосування*, **2013**, *761*, 120–127.
6. Zvarych, V. I.; Stasevych, M. V.; Stanko, O. V.; Komarovskaya-Porokhnyavets, E. Z.; Poroikov, V. V.; Rudik, A. V.; Lagunin, A. A.; Vovk, M. V.; Novikov, V. P. *Pharm. Chem. J.* **2014**, *48* (9), 584-588.
7. Stasevych, M.; Zvarych, V.; Lunin, V.; Halenova, T.; Savchuk, O.; Dudchak, O.; Vovk, M.; Novikov, V. *Indian J. Pharm. Sci.* **2015**, *77* (5), 634–637.
8. Денисов, В. Я.; Ткаченко, Т. Б. *Изв. вузов. Химия химическая технология* **2005**, *48*, 99-103.
9. Козлов, В. В.; Белов, Б. И. *Журн. общ. хим.* **1959**, *29* (10), 3450-3455.
10. Baqi, Y.; Müller, C. E. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53* (50), 6739-6742.
11. Rochlin, E.; Rappoport, Z. *J. Org. Chem.* **2003**, *68* (2) 216 – 226.
12. Proctor, C. J.; Kralj, B.; Larka, E. A.; Porter, C. J.; Maquestiau, A.; Beynon, J. H. *Org. Mass Spectrom.* **1981**, *16* (7). 312 – 322.
13. Baik, W.; Luan, W. Q.; Lee, H. J.; Yoon, C. H.; Koo, S.; Kim, B. H. *Can. J. Chem.* **2005**, *83*, 213-219.
14. Shao, M.; Chen, G.; Zhao, Y. *Synlett.* **2008**, *3*, 371-376; *CA* **2008**, *148*, 495860.
15. Al-Kaysi, R. O. *Adv. Chem.* [Online] **2016**, Article ID 9061621. <https://www.hindawi.com/journals/ac/2016/9061621>.

16. Fischer, E. *Chem. Ber.* **1911**, *44*, 129-132.
17. Iden, H. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12* (24), 4117-4123.
18. Dyall, L. K. *Aust. J. Chem.* **1977**, *30*, 2669-2678.
19. Mullock, E. B. Suschitzky, H. *J. Chem. Soc. C* **1968**, *0*, 1937-1940.
20. Farbwerke vorm. Meister Lucius & Bruning Verfahren zur Darstellung von Mercaptanen der Anthrachinonreihe. DE Patent 241985, 1908.
21. Gattermann, L. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1912**, *393*, 193-194.
22. Shah, M. K.; Shah, M. K.; Shah, K. H. *Indian. J. Chem.* **1976**, *14B* (8), 625-626.
23. Reid, E. E; Mackall, C. M.; Miller, G. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1921**, *43* (19), 2104-2117.
24. Ikemoto, N.; Liu, J. C; Brands, K. M. J.; McNamara, J. M.; Reider, P. J. *Tetrahedron* **2003**, *59* (8), 1317-1325.
25. Лукин, А. М.; Петрова, Г. С. *Журн. общ. хим.* **1957**, *27*, 2171-2176.
26. Сабадах, О. П.; Рев'юк, А. Р.; Тарас, Т. М.; Болібрух, Л. Д. *Вісник Національного університету «Львівська політехніка», серія Хімія, технологія речовин та їх застосування.* **2008**, *609*, С. 145-147.
27. Antonio, C. B.; de Oca, M.; Correia. C. R. D. *ARKIVOC* **2003**, *x*, 390-403.
28. Haeupler, B.; Burges, R.; Janoschka, T.; Jaehnert, T.; Wild, A.; Schubert, U. S. *J. Mater. Chem. A* **2014**, *2* (24), 8999 – 9001.
29. Coleman, R. S.; Mortensen, M. A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44* (6), 1215 – 1219.
30. Phanstiel, O., IV Fluorescent cytotoxic compounds specific for the cellular polyamine transport system. U.S. Patent 8410311 B1, 2013.
31. Lee, K.-H.; Kim, M.-K.; Yang, G.-S. Condensed-cyclic compound and organic light emitting diode having organic layer including the same. U.S. Patent 20110031484 A1, 2011.
32. Nomura, H.; Kawakami, S.; Ohsawa, N.; Suzuki, T. Anthracene Derivatives and Light-Emitting Devices Using the Anthracene Derivatives. U.S. Patent 2009004506, 2009.
33. Crisostomo, F. P.; Martin, T.; Carrillo, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53* (8), 2181 – 2185.

34. Crisostomo, F. P.; Martin, T.; Carrillo, R. *Angew. Chem.* **2014**, *126* (8), 2213 – 2217.
35. Stepanov, A. A.; Gornostaev, L. M.; Vasilevsky, S. F.; Arnold, E. V.; Mamatyuk, V. I.; Fadeev, D. S.; Gold, B.; Alabugin, I. V. *J. Org. Chem.* **2011**, *76* (21), 8737–8748.
36. P. Sutter, C. D. Weis. *J. Heterocyclic Chem.* **1982**, *19* (5), 997-1011.
37. Ткаченко, Т. Б.; Степанова, Е. Ю. *Вестник КемГУ*, **2008**, *2*, 227-231.
38. Ткаченко, Т. Б. Реакции аминантрахинонов антрахинонилдиазониевых солей, сопровождающиеся усложнением углеродного скелета: автореф. дис. на соискание науч. степени канд. хим. наук : специальность 02.00.03 “Органическая химия” Томск, 2005. — 25 с.
39. Claus, D. *Weis Meerwein arylation reactions of olefins with anthraquinone diazonium hydrogen sulfates: formation of new carbon bonds at the carbon atoms C-1 and at C-1,5 of the anthraquinone system. Dyes and pigments*; Elsevier applied publishers Ltd.: England, 1988; p 20.
40. Ribaldone, G.; Borsotti, G. Process for preparing antraquinone-1-acetic acid and esters thereof. U. S. Patent 3891650 A, 1975.
41. Gornostaev L. M.; Arnold E.V.; Lykova E. V.; Sadoschenko M. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2010**, *6*, 665-669.
42. Klimenko, L. S.; Mainagashev, I. Ya.; Fokin, E. P. *Bull. Russ. Acad. Sci., Chem. Sci.* **1992**, *41* (3), 459-461.
43. Fritz, H.; Rihs, G.; Sutter P.; Weis, C. D. *J. Heterocycl. Chem.* **1981**, *18* (8), 1571–1580
44. Hai-ying, L.; Liang-Cai, L. *Synth. Commun.* **2001**, *31* (1), 155 – 158.
45. Tetsuyuki, S.; Tomokazu, I.; Kenichi, H.; Takeo, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1993**, *6*, 1181–1186.
46. Sakilidi, V. T.; Bulgakova, N. A.; Gornostaev, L. M.; Taigunova, V. S. *Russ. J. Org. Chem.* **2000**, *36* (10), 1485-1487.
47. Булгакова, Н. А. Синтез, структура и свойства некоторых производных 9,10-антрахинону, содержащих связь азот-азот: автореф. дис. на соискание

- науч. степени канд. хим. наук : специальность 02.00.03 “Органическая химия” Красноярск, 2002. — 21 с.
48. Ayad, K. K.; Israa, B. R.; Hayder, J. E. *J. Nat. Sci. Res.* **2015**, *15*, 69-80.
49. Сабадах, О. П.; Мокляк, М. Г.; Лучкевич, Є. Р.; Тарас, Т. М.; Болібрех, Л. Д.; Губицька І. І. *Вісник Національного університету «Львівська політехніка», серія Хімія, технологія речовин та їх застосування* **2014**, *787*, 249-253.
50. Sabadakh, O. P.; Taras, T. N.; Luchkevich, E. R.; Novikov, V. P. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, *51* (2), 277–278.
51. Fedenok, L. G.; Barabanov, I. I.; Zolnikova, N. A.; Bashurova, V. S.; Bogdanchikov, G. A. *Chem. Sustainable Dev.* **2011**, (19), 647651.
52. Fedenok, L. G.; Barabanov, I. I.; Bashurova, V. S.; Bogdanchikov, G. A. *Tetrahedron* **2004**, *60* (9), 2137-2145.
53. Krivopalov, V.; Shkurko O. *Russ. Chem. Rev.* **2005**, *74*, 339-379.
54. Agalave, S.; Maujan, S.; Pore, V. *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 2696-2718.
55. Kolb, H.; Sharpless, K. *Drug Discovery Today* **2003**, *8*, 1128-1137.
56. Breinbauer, R.; Kohn, M. *ChemBioChem*, **2003**, *4*, 1147-1149.
57. Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057-3064.
58. Rostovtsev, V.; Green, L.; Fokin, V.; Sharpless K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596-2599.
59. Kolb, H.; Finn, M.; Sharpless, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004–2021.
60. Stasevych, M.; Zvarych, V.; Lunin, V.; Halenova, T.; Savchuk, O.; Dudchak, O.; Vovk, M.; Novikov V. *Ind. J. Pharm. Sci.* **2015**, *77* (5), 634-637.
61. Stasevych M.; Zvarych V.; Musyanovych, R.; Vovk, M.; Novikov V. *Chem. Chem. Tech.* **2014**, *8*, 135-140.
62. Zvarych V.; Stasevych M.; Stan’ko O.; Musyanovych, R.; Novikov V. *Rus. J. Org. Chem.* **2014**, *50*, 306-307.
63. Stasevych M. V.; Zvarych, V. I.; Stan’ko, O.V.; Vovk, M. V.; Novikov V. P. *Chem. Heterocycl. Comp.* **2014**, *49* (12), 1831-1833.
64. Stasevych M. V.; Zvarych, V. I., Lunin V.V.; Vovk, M. V.; Novikov, V. P. *Chem. Chem. Technol.* **2017**, *11*(1), 1-9.

65. Горностаев, Л. М.; Сакилиди, В. Т. *Журн. Орг. Хим.* **1981**, 17, 2217-2221.
66. Fazio, F.; Bryan, M. C.; Blixt, O.; Paulson, J. C.; Wong, C.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 14397-14402.
67. Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16, 4467-4470.
68. Hein, J. E.; Fokin, V. V.; *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39(4), 1302-1315.
69. Brass, K.; Albrecht, F. *Chem. Ber.* **1928**, 61, 983-986.
70. Rodionov, V.; Fokin, V.; Finn, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 44, 2210-2215.
71. Rodriguez-Emmenegger, C.; Preuss, C. M.; Yameen, B.; Pop-Georgievski, O.; Bachmann, M.; Mueller, J. O.; Bruns, M.; Goldmann, A. S.; Bastmeyer, M.; Barner-Kowollik, C. *Adv. Mater.* **2013**, 25 (42), 6123–6127.
72. Huang, D.; Poon, S. F.; Chapman, D. F.; Chung, J.; Cramer, M.; Reger, T. S.; Roppe, J. R.; Tehrani, L.; Cosford, N. D. P.; Smith, N. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14 (22), 5473–5476.
73. Ito, S.; Tanaka, Y.; Kakehi, K. *Chem. Lett.* **1973**, 10, 1071–1072.
74. Wang, Z. Gomberg-Bachmann Reaction. *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*; John Wiley & Sons, Inc: New York, **2010**; 275, pp1248–1251.
75. Abramovitch, R. A.; Saha, J. G. *Tetrahedron* **1965**, 21, 3297-3303;
76. Gurczynski, M.; Tomasik, P. *Organic Preparations and Procedures International: The New Journal for Organic Synthesis* **1991**, 23 (4), 438-441.
77. Capanec, I. *Synthesis of Biaryls*; Elsevier Ltd: Oxford, **2004**; pp 364.
78. Chen, X.; Zhou, L.; Li, Y.; Xie, T.; Zhou, S. *J. Org. Chem.*, **2014**, 79, 230-239.
79. Xi, L.-Y.; Zhang, R.-Y.; Liang, S.; Chen, S.-Y.; Yu, X.-Q. *Org. Lett.* **2014**, 16, 5269-5271.
80. Colombe, J. R.; Bernhardt, S.; Stathakis, C.; Buchwald, S. L.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2013**, 15, 5754-5757.
81. Alver, Ö.; Parlak, C.; Senyel, M.; *Phys. Lett. A* **2007**, 371, 300–306.
82. Gaussian 09, Revision A.02, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, X. Li, M. Caricato, A. Marenich, J. Bloino, B. G. Janesko, R.

- Gomperts, B. Mennucci, H. P. Hratchian, J. V. Ortiz, A. F. Izmaylov, J. L. Sonnenberg, D. Williams-Young, F. Ding, F. Lipparini, F. Egidi, J. Goings, B. Peng, A. Petrone, T. Henderson, D. Ranasinghe, V. G. Zakrzewski, J. Gao, N. Rega, G. Zheng, W. Liang, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, K. Throssell, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, J. M. Millam, M. Klene, C. Adamo, R. Cammi, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, O. Farkas, J. B. Foresman, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2016.
83. Beadle, J. R.; Korzeniowski, S. H.; Rosenberg, D. E.; Garcia-Slanga, B. J.; Gokel, G. W. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 1594-1603.
84. Yanga, J.; Wang, L. *Dalton Trans.* **2012**, 41, 12031-12035.
85. Gromov, S. P.; Kurchavov, N. A. *Rus. Chem. Bull.* **2003**, 52 (7), 1606—1609.
86. Kodimuthali, A.; Mungara, A.; Prasunamba, P. L.; Pal, M. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, 21 (8), 1439-1445.
87. Cremllyn, R. J. *Agrochemicals-Preparation and Mode of Action*; John Wiley: Chichester, **1991**.
88. Ali, B. F.; Al-Akramawi, W. S.; Al-Obaidi, K. H.; Al-Karbori, A. H. *Thermochim. Acta.* **2004**, 419, 39-43.
89. Hidaka, S.; Funakoshi, T.; Shimada, H.; Tsuruoka, M.; Kojima, S. *J. Appl. Toxicol.* **1995**, 15 (4), 267-273.
90. Wood, M. R.; Duncalf, D. J.; Rannard, S. P.; Perrier, S. *Org. Lett.* **2006**, 8 (4), 553-556.
91. Nace, H. R. *Org. React.* **1962**, 12 (Chapter 2), 57-100.
92. Ronconi, L.; Marzano, C.; Zanello, P.; Corsini, M.; Miolo, G.; Macca, C.; Trevisan, A.; Fregona D. *J. Med. Chem.* **2006**, 49 (5), 1648-1657.
93. Hou, X. L.; Ge, Z. M.; Wang, T. M.; Guo, W.; Cui, J. R.; Cheng, T. M.; Lai, C. S.; Li, R. T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16 (16), 4214-4219.
94. The HIV87 study group<sup>1</sup>. *AIDS Res. Hum. Retrov.* **1993**, 9, 83-89.

95. Bessho, R.; Matsubara, K.; Kubota, M.; Kuwakado, K.; Hirota, H.; Wakazono, Y.; Lin, Y.W.; Okuda, A.; Kawai, M.; Nishikomori, R.; Heike, T. *Biochem. Pharmacol.* **1994**, *48* (10), 1883-1889.
96. Nagano, R.; Shibata, K.; Naito, T.; Fuse, A.; Asano, K.; Hashizume, T.; Nakagawa, S. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1997**, *41* (10), 2278-2281.
97. Safak, C.; Erdogan, H.; Yesilada, A.; Erol, K.; Cimgi, I. *Arzneim. Forsch.* **1992**, *42*, 123 ff.
98. Warrass, R.; Weismuller, K. H.; Jung, G. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2715-2716.
99. Li, Z.; Bitha, P.; Lang, Jr. S. A.; Lin, Y. *Biol. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 2909-2912.
100. Sattigeri, V. J.; Soni, A.; Singhal, S.; Khan, S.; Pandya, M.; Bhateja, P.; Mathur, T.; Rattan, A.; Khanna, J. M.; Mehta, A. *Arkivoc.* **2005**, *ii*, 46-59.
101. Guérin, D.; Carlier, R.; Lorcy, D. *J. Org. Chem.* **2000**, *65* (19), 6069-6072.
102. Azizi, N.; Aryanasab, F.; Torkiyan, L.; Ziyaei, A.; Saidi, M.R. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3634-3635.
103. Azizi, N.; Aryanasab, F.; Saidi, M. R. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5275-5277.
104. Bhadra, S.; Saha, A.; Ranu, B. C. *Green Chem.* **2008**, *10*, 1224-1230.
105. Clifford, M.; Lichty, J. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1932**, *54* (3), 1163-1166.
106. Chen, Z.-C.; Jin, Y.-Y.; Stang, P. J. *J. Org. Chem.* **1987**, *52* (18), 4117-4118.
107. Грищук, Б. Д.; Горбовой, П. М.; Свидерская, Л. П.; Дячук, А. А.; Тихонов, В. П.; Ганущак, Н. И. *Журн. орг. хим.* **1990**, *60* (2), 432-436.
108. Клименко, Л.С.; Майнагашев; И.Я.; Фокин Е. П. *Изв. АН, Сер. хим.* **1992**, *3*, 582-585.
109. Chatterjee, T.; Bhadra, S.; Ranu, B. C. *Green. Chem.* **2011**, *13* (7), 1837-1842.
110. Kratochvil, N.; Nepras, M. *Collect. Czechoslovak Chem. Comm.* **1972**, *37* (5), 1533-1538.
111. Bahrin L. G., Jones P. G., Hopf H. *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 1999–2003.
112. Bahrin, L. G.; Luca, A. C.; Birsa, L. M. *Rev.Chim. (Bucharest)*, **2014**, *65* (2), 199-201.
113. Axhausen, J.; Ruhl, G.; Kornath, A. *Z. Naturforsch.* **2012**, *67b*, 1235-1240.



114. Kaur, D.; Sharma, P.; Kaur, R. P.; Kaur, M.; Bharatam, P. V. *J. Mol. Struct.: Theochem.* **2007**, *805*, 119–125.
115. Kaur, D.; Sharma, P.; Bharatam, P. V. *J. Mol. Struct.: Theochem.* **2005**, *757*, 149–153.
116. Joris, S. J.; Aspila, K. I.; Chakrabarti C. L. *Analit. Chem.* **1969**, *41*, 1441-1445.
117. Joris, S. J.; Aspila, K. I.; Chakrabarti C. L. *J. Phys. Chem.* **1970**, *74*, 860-865.
118. Aspila, K. I.; Sastri, V. S.; Chakrabarti, C. L. *Talanta* **1969**, *16*, 1099-1102.
119. Vandebek, R.; Joris, S.; Aspila, K.; Chakraba, C. *J. Can. Chem.* **1970**, *48* (14), 2204-2209.
120. Shankaranarayana M. L.; Patel, C. C. *Acta Chem. Scand.* **1965**, *19*, 1113-1119.
121. Medini, H.; Medini, F.; Mekni, N. C.; Ksouri, R.; Legault, J.; Boujlel, K. *Journal of Sulfur Chemistry*, **2015**, *36* (3), 308–316.
122. Godt, H. C.; Wann, R. E. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 4047–4051.
123. El-Hewchi, Z. *J. Prakt. Chem.* **1962**, *16*, 201–206.
124. Holmberg, B. *J. Prakt. Chem.*, **1907**, *75*: 169–187.
125. Belskaya, N.; Dehaen, W.; Bakulev, V. *Arkivoc* **2010**, *i*, 275.
126. Ali, R.; Marella, A.; Alam, T.; Naz, R.; Akhter, M.; Shaquiquzzaman, Md.; Saha, R.; Tanwar, O.; Alam, M.; Hooda, J. *Indonesian J. Pharm.* **2012**, *23*, 193-202.
127. Antonini I.; Polucci P.; Cola, D.; Palmieri, G.; Martelli, S.; Bontemps-Gracz, M. *Farmaco* **1993**, *48*, 1641-1648.
128. Loskutov, V. A., *Rus. J. Org. Chem.* **2000**, *36*, 1478-1483.
129. Regitz, M. *Chemische Berichte* **1964**, *97*, 2742-2754.
130. Vorob'eva, S. L.; Buyanov, V. N.; Levina, I. I.; Suvorov, N. N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1989**, *25*, 58-62.
131. Kyoung, K. M.; Wiemer, D. F. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45* (25), 4977-4980.
132. Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents. Japp-Klingemann Reaction; Wang, Z., Ed.; John Wiley & Sons, Inc., 2010, p. 1552.
133. Zvarych, V.; Stasevych, M., Lunin, V.; Deniz, N.G.; Sayil, C.; Ozyurek, M.; Guclu, K.; Vovk, M.; Novikov, V. *Monatsh. Chem.* **2016**, *147*, 2093-2101.

134. Stasevych M.V., Zvarych V.I., Lunin V.V., Vovk M.V., Novikov V.P. *Rus. J. Org. Chem.* **2017**, *53*, 468–469.
135. R. N. Butler, K. F. Quinn, B. Welke, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 1481-1482.
136. Allen, F. H.; Groom, C. R.; Liebeschuetz, J. W.; Bardwell, D. A.; Olsson, T. S. G.; Wood J. P. A. *Chem. Inf. Model.* **2012**, *52*, 857-866.
137. Landge, S. M.; Aprahamian, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 18269-18271.
138. Su, X.; Aprahamian, I. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 30-33.
139. Landge, S. M.; Tkatchouk, E.; Benítez, D.; Lanfranchi, D. A.; Elhabiri, M.; Goddard, W. A.; Aprahamian, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 9812-9823.
140. Karabatsos, G. J.; Shapiro, B. L. ; Vane, F. M.; Fleming, J. S.; Ratka, J. S. J. *Am. Chem. Soc.* 1963, *85*, 2784-2788.
141. Mitchell, A. D.; Nonhebel, D. C. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 3859-3862.
142. Butler, R. N. ; Johnson, S. M. J. *Chem. Soc., Perkin Trans.* **1984**, *1*, 2109-2116.
143. Fahmy S. M.; Badran A. H.; Elnagdi M. H. *J. Chem. Tech. Biotechnol.* **1980**, *30*, 390-395.
144. Heckendorn, R. *Bull. Soc. Chin. Aelq.* **1986**, *95* (11), 921-943.
145. Sadasivan, V.; Alluadin, M. *Ind. J. Chem.*, **2007**, *46A*, 1959-1962.
146. Stasevych M.V., Zvarych V.I., Lunin V.V., Khomyak S.V., Vovk M.V., Novikov V.P. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2017**, *53* (8), 927–929.
147. Gomaa M. A.-M. *Chem. Sci. Trans.* **2013**, *2* (3), 964-968.
148. Salaheldin, A. M.; Khairou, K. S. *Z. Naturforsch. B J. Chem. Sci.* **2013**, *68*, 175-178.
149. Finnegan, W. G.; Henry, R. A.; Lofquist, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 3908-3911.
150. Zhaoxu, C.; Heming, X. *J. Mol. Struct.: Theochem*, **1998**, *453*, 65-70.
151. Belskaya, N.; Subbotina, J.; Lesogorova S. *Heterocycl. Chem.* **2015**, *40*, 51-116.
152. Yavuz, S.; Aydin, O.; Cete, S.; Disli, A.; Yildirim, Y. *Med. Chem. Res.* **2010**, *19*, 120-126.
153. Ahmeda, N.; Siddiqui, Z.N. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 16707-16717;

154. Fylaktakidou, K. C.; Hadjipavlou-Litina, D. J.; Litinas, K. E.; Varella, E. A.; Nicolaidis, D. N. *Curr. Pharm. Des.* **2008**, *14* (10), 1001-1047.
155. Katirtzi, A. Amidoximes as intermediates for the synthesis of potential drugs, Diploma Thesis, Charles University, 2015.
156. Exner, O.; Motekov, N. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1986**, *51* (7), 1444-1449.
157. Exner, O. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1965**, *30* (3), 652-663.
158. Exner, O.; Motekov, N. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1978**, *43* (10), 2740-2753.
159. Tinant, B.; Dupont-Fenfau, J.; Declercq, J.-P.; Podlaha, J.; Exner, O. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1989**, *54* (12), 3245-3252.
160. Srivastava, R. M.; Pereira, M. C.; Faustino, W. W. M.; Coutinho, K.; dos Anjos J. V.; de Melo S. J. *Monatsh. Chem.* **2009**, *140* (11), 1319-1324.
161. Vörös, A.; Mucsi, Z.; Baán, Z.; Timári, G.; Hermecz, I.; Mizsey, P.; Finta, Z. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 8036-8047.
162. Mignani, S.; Huber, S.; Tomás, H.; Rodrigues, J.; Majoral, J.-P. *Drug Discovery Today* **2016**, *21* (2), 239 - 249.
163. Strovel, J.; Sittampalam, S.; Coussens, N. P.; Hughes, M.; Inglese, J.; Kurtz, A.; Andalibi, A.; Patton, L.; Austin, C.; Baltezor, M.; Beckloff, M.; Weingarten, M.; Weir, S.. Early drug discovery and development guidelines: for academic researchers, collaborators, and start-up companies. IN *Assay Guidance Manual* [Online] URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92015> (доступ листопад 2016).
164. Беженцев, В. М.; Дружиловский, Д. С.; Иванов, С. М.; Филимонов, Д. А.; Sastry, N. G.; Поройков, В. В. *Хим. фарм. журн.* **2017**, *51* (2), 3-11.
165. Lagunin, A., Stepanchikova, A., Filimonov, D., Poroikov, V. *Bioinformatics* **2000**, *16* (8), 747-748.
166. Zvarych, V.; Stasevych, M.; Stanko, O.; Novikov, V.; Vovk, M.; Poroikov, V.; Solovyov, O. *Cheminé Technologija* **2013**, *61* (2), 5-13.
167. Qureshi, A.; Kaur, G.; Kumar, M. *Chem. Biol. Drug. Des.* **2017**, *89*, 74-83.

168. Konova, V.; Lagunin, A.; Pogodin, P.; Kolotova, E.; Shtil, A.; Poroikov V. *SAR & QSAR Environ. Res.* **2014**, *26*, 595-604.
169. Wang, Q.; Pang, Y. P. *PLoS ONE* **2007**, *2* (9), e820.
170. Friesner, R. A.; Murphy, R. B.; Repasky, M. P.; Frye, L. L.; Greenwood, J. R.; Halgren, T. A.; Sanschagrin, P. C.; Mainz, D. T. *J. Med. Chem.* **2006**, *49* (21), 6177-6196.
171. Berman, H. M.; Westbrook, J.; Feng, Z.; Gilliland, G.; Bhat, T. N.; Weissig, H.; Shindyalov, I. N.; Bourne, P. E. *Nucleic Acids Research* **2000**, *28*, 235–242.
172. Thomson Reuters IntegritySM. Thomson ReutersTM; software available at <http://thomsonreuters.com/en/products-services/pharma-life-sciences/pharmaceutical-research/integrity.html> (доступ березень 2015).
173. Лабинская А. С. Микробиология с техникой микробиологических исследований; Издательство «Медицина»: Москва, 1972; с. 91–93.
174. Владимиров, Ю.А. *Сорос. обр. журн.* **2000**, *2*, 13-19.
175. Hogarth, G. *Prog Inorg Chem.* **2005**, *53* (7), 71-561.
176. Singh, M.; Raghav N. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* **2011**, *3* (Suppl. 4), 26-32.
177. Apak, R.; Güçlü, K.; Özyürek, M.; Karademir, S.E. *J. Agric. Food Chem.* **2004**, *52*, 7970-7981.
178. Bekdeşer, B.; Özyürek, M.; Güçlü, K.; Alkan, F. Ü.; Apak, R. *Spectrochim. Acta Part A* **2014**, *132*, 485-490.
179. Cushman, M. *Semin Hematol* **2007**, *44* (2), 62–69.
180. Esmon, C. T. *Blood Rev.* **2009**, *23* (5), 225–229.
181. Wakefield, T. W.; Myers, D. D.; Henke, P. K. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* **2008**, *28*, 387-391.
182. Kaplan, Z. S.; Jackson, S. P.; *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program* **2011**, *2011*, 51-61.
183. Frank, P.; Novak, R. F. *Biochem. Pharmacol.* **1985**, *34*(19), 3609-3614.
184. Gan, K. H.; Teng, C. H.; Lin, H. C.; Chen, K. T.; Chen, Y. C.; Hsu, M. F.; Wang, J. P.; Teng, C. M.; Lin, C. N. *Biol. Pharm. Bull.* **2008**, *31* (8), 1547-51.

185. Seo, E. J.; Ngoc, T. M.; Lee S.-M.; Kim, Y. S.; Jung, Y.-S.; *J. Pharmacol. Sci.* **2012**, *118*, 245 – 254.
186. Кучеров, Ф. А.; Онуфриев, М. В.; Хропов, Ю. В.; Пятакова, Н. В.; Туницкая, В. Л.; Постников, А. Б.; Гуляева, Н. В.; Козлов, А. М.; Северина, И. С.; Злотин С. Г. Производные антра[2,1-d]изотиазол-3,6,11-триона. РФ Патент 2213744, 2002.
187. Bolibrukh, K.; Polovkovych, S.; Khoumeri, O.; Halenova, T.; Nikolaeva, I.; Savchuk, O.; Terme, T.; Vanelle, P.; Lubenets, V.; Novikov, V. *Sci. Pharm.* **2015**, *83*, 221–231.
188. Tsai, S.-Y.; Kuo, S.-C.; Lin, S.-Y. *J. Pharm. Sci.* **1993**, *82* (12), 1250-1254.
189. Jeon, J.-H.; Song, H.-Y.; Kim, M.-G.; Lee, H.-S. *J. Korean Soc. Appl. Biol. Chem.* **2009**, *52* (2), 163-167.
190. Halenova, T. I.; Nikolaeva, I. V.; Stasevych, M. V.; Zvarych, V. I.; Lunin, V. V. Novikov, V. P.; Savchuk O. M. *Res. J. Pharm. Biol. Chem. Sci.* **2017**, *8* (1), 1626-1632.
191. Schrör, K. *Semin. Thromb. Hemostasis* **1997**, *23* (4), 349-356.
192. Maree, A. O.; Fitzgerald, D. J. *Circulation* **2007**, *115*, 2196-2207.
193. Wu, K. K. *Semin. Vasc. Med.* **2003**, *3*, 107-112.
194. Baigent, C.; Patrono, C. *Arthritis Rheum.* **2003**, *48*, 12-20.
195. Yancopoulos, G. D.; Klagsbrun, M.; Folkman, J. *Cell* **1998**, *93* (5), 661-664.
196. Li, R.; Pourpak, A.; Morris, S. W. *J. Med. Chem.* **2009**, *52* (16), 4981-5004.
197. Paul, M. K.; Mukhopadhyay, A. K. *Int. J. Med. Sci.* **2004**, *1* (2), 101-115.
198. Zhang, X.; Munster, P. M. *Expert Opin Pharmacother* **2014**, *15* (9), 1277-1288.
199. Lown J. W. *Anthracycline and Anthracendione-based Anticancer Agents*; Elsevier Science Publ. B. V.: Amsterdam-Oxford-New York-Tokyo : 1988.
200. Jayasuriya, H.; Koonchanok, N. M.; Geahlen, R. L.; McLaughlin, J. L.; Chang, C.-J. *J. Nat. Prod.* **1992**, *55* (5), 696–698.
201. Кузнецова, М.; Галенова, Т.; Савчук, О.; Болібрух, Х.; Половкович, С. *Вісник КНУ ім. Т. Шевченка* **2014**, *2* (67), 76-79.
202. Stasevych, M.; Zvarych, V.; Lunin, V.; Deniz, N. G.; Gokmen, Z.; Akgun, O.; Ulukaya, E.; Poroikov, V.; Glorizova, T.; Novikov V. *SAR & QSAR in Environ.* **2017**, *28* (5), 355–366.

203. Lagunin, A.; Zakharov, A.; Filimonov, D.; Poroikov, V. *Mol. Informatics*, **2011**, 30(2-3), 241–250.
204. Švarc-Gajić J. *General toxicology*, Nova Science Publishers, Inc., New York : 2009, 264p.

## **ДОДАТКИ**

## ДОДАТОК А

## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ:

1. Synthesis and investigation of antioxidant activity of the dithiocarbamates derivatives of 9,10-anthracenedione / V. Zvarych, M. Stasevych, **V. Lunin** [et al.] // Monatshefte fuer Chemie. 2016. Vol. 147, № 12. P. 2093-2101.
2. Синтез диэтилдитиокарбаматов 9,10-антрацендиона / В.И. Зварич, М.В. Стасевич, **В.В. Лунин** [и др.] // Журнал общей химии. 2016. Т. 86. Вып. 12. С. 2067-2069.
3. The new 1,2,3-triazolylantracene-9,10-diones: synthesis and computer bioactivity screening / M. Stasevych, V. Zvarych, **V. Lunin** [et al.] // Chemistry and Chemical Technology. 2017. Vol. 11, № 1. P.1-9.
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** [et al.] // Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. 2017. Vol. 8, № 1. P.1626-1632.
5. Удобный метод синтеза 1-гидразинилантрацен-9,10-дионов / М.В. Стасевич, В.И. Зварич, **В.В. Лунин** [и др.] // Журнал органической химии. 2017. Т. 53, Вып. 3. С. 457-458.
6. Computer-aided prediction and cytotoxicity evaluation of some dithiocarbamates of 9,10-anthracenedione as new anticancer agents / M. Stasevych, V. Zvarych, **V. Lunin** [et al.] // SAR & QSAR in Environmental Research. 2017. Vol. 28, №5. P. 355–366.
7. Синтетичний потенціал та біологічна дія 1(2)-аміно-9,10-антрацендіонів і їх функціональних похідних / М. В. Стасевич, В. І. Зварич, **В. В. Лунін** [та ін.] // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. 2017. Т. 15, Вип. 2 (58). С. 3-26.
8. Синтез пиразольных и тетразольных производных 9,10-антрахинонилгидразонов / М. В. Стасевич, В. И. Зварич, **В. В. Лунин** [и др.] // Химия гетероциклических соединений. 2017. Т.53, № 8. С. 927–929.



9. Синтез піроліл- та триазолілохідних 9,10-антрахінонів / **Лунін В. В.**, Зварич В. І., Стасевич М. В. [та ін.] // VI Українська конференція «Домбровські хімічні читання-2015» : тези доповідей (м. Чернівці, 22-25 вересня, 2015). Чернівці, 2015. С. С-26.
10. Нові дитіокарбамати 9,10-антрацендіону / В. Зварич, **В. Лунін**, М. Стасевич // VIII Міжнародна науково-технічна конференція «Поступ в нафто-газопереробній та нафтохімічній промисловості» : зб. тез доповідей (м. Львів, 16–21 травня 2016). Львів, 2016. С. 164.
11. New triazolylantracene-9,10-diones / M. Stasevych, V. Zvarych, **V. Lunin** [et al.] // *Balticum Organicum Syntheticum*,: abstracts (Riga (Latvia), 3-6 July 2016). Riga, 2016. P. 114.
12. S-(9,10-антрацен-1(2)-іл)дитіокарбамати : синтез та антиоксидантна активність / В. І. Зварич, М. В. Стасевич, **В. В. Лунін** [та ін.] // XXVI Українська конференція з органічної хімії,: матеріали доповідей (м. Полтава, 19-23 вересня 2016). Полтава, 2016. С.280.
13. New dithiocarbamates of 9,10-anthracenedione and their antioxydant activity / V. Zvarych, M. Stasevych, **V. Lunin** [et al.] // 5<sup>th</sup> International Conference of Young Scientists – Chemistry Today (ICYS-2016) : proceedings (Tbilisi (Georgia), 18-21 September 2016). Tbilisi, 2016. P.70-73.
14. Synthesis and some transformation of 9,10-anthracenedione hydrazones / **V. Lunin**, M. Stasevych, V. Zvarych [et al.] // International Conference «Chemistry and Chemical Technology 2017» : proceedings (Kaunas (Lithuania), 28<sup>th</sup> April 2017). Kaunas, 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 [et al.] // IX International Conference in Chemistry «Kyiv-Toulouse» (ICKT-9) : materials of reports and performances (Kyiv (Ukraine), 4-9 June 2017). Kyiv, 2017. P.155.
16. «Green» synthesis and antimicrobial activity of S-dithiocarbamates and hydrazones of 9,10-anthracenedione / **V. Lunin**, M. Stasevych, V. Zvarych [et al.] // International Scientific Conference «Chemical Technology and

Engineering» : abstracts ( Lviv (Ukraine), 26-30 June 2017), Lviv, 2017. P.273-274.

17. Азольні похідні на основі карбофункціонозаміщених 1-гідразиніл-9,10-антрацендіонів / **В. В. Лунін**, М. В. Стасевич, В. І. Зварич [та ін.] // VII Українська конференція «Домбровські хімічні читання-2017» : матеріали доповідей (м. Івано-Франківськ, 12-16 вересня 2017). Івано-Франківськ, 2017. С. С-78.

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з наукової роботи  
Національного університету  
«Львівська політехніка»Н.І. Чухрай  
2017р.

## АКТ

про використання результатів дисертаційної роботи Луніна Володимира Вікторовича «Синтез та властивості продуктів діазоніювання 1(2)-аміно-9,10-антрацендіонів», представленої на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук при виконанні науково-дослідної роботи кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка»

Комісія у складі голови – начальника НДЧ, к.т.н., доц. Жук Л.В. та членів: завідувача кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології, д.х.н., професора Новікова В.П., завідувача відділу науково-організаційного супроводу наукових досліджень к.т.н. Лазько Г.В. та заступника начальника планово-фінансового відділу Чулой Т.М., цим актом підтверджують, що результати дисертаційної роботи аспіранта кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Луніна Володимира Вікторовича за темою «Синтез та властивості продуктів діазоніювання 1(2)-аміно-9,10-антрацендіонів» використанні при виконанні договору М/85-2017 «Створення сульфуровмісних похідних карбоциклічних та гетероциклічних систем – потенційних антитромботичних субстанцій» (№ держреєстрації 0117U001618) кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка» Зокрема, Луніним В.В. було проведено синтез моно- та дітіокарбаматних похідних 9,10-антрацендіону.

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

Жук Л.В.

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

Лазько Г.В.

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

Новіков В.П.

Заст. начальника  
планово-фінансового відділу

Чулой Т.М.



«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
 Проректор  
 з науково-педагогічної роботи  
 Національного університету  
 «Львівська політехніка»  
 Давидчак О.Р.  
 10 2017 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Розробка препаративних методів синтезу антрацендіонілідразонів та їх похідних  
 (назва пропозиції для впровадження)
- Національний університет «Львівська політехніка», 79013, Львів-13, вул. С. Бандери, 12  
 Автори: Лунін В.В., Стасевич М.В., В.І. Зварич, В.П. Новіков  
 (установа-розробник, адреса П.І.Б. авторів)
- Джерело інформації:**
  - 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;
  - 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;
  - 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.  
 (назва, рік видання, вихідні данні тощо)
- Впроваджено:** у навчальний процес на кафедрі технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка», у лекційний курс «Методи органічного синтезу» при вивченні теми «Гетероциклічні сполуки».
- Термін впровадження:** з 01 жовтня 2017 р.
- Ефективність впровадження** відповідно до критеріїв, що викладені в п.3
 

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, що впроваджує
Розроблені підходи до синтезу нових антрацендіонілідразонів та їх похідних використовуються бакалаврами, магістрами та аспірантами кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології		
- Зауваження, пропозиції:** продовжувати роботу по розробці препаративних методів синтезу в даному ряді сполук

Відповідальний за впровадження:

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

В.П. Новіков





### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Розробка препаративних методів синтезу 1,2,3-триазоліл-9,10-антрацендіонів  
 (назва пропозиції для впровадження)
2. Національний університет «Львівська політехніка», 79013, Львів-13, вул. С. Бандери, 12  
**Автори:** В.В. Лунін, Стасевич М.В., В.І. Зварич, В.П. Новіков  
 (установа-розробник, адреса П.І.Б. авторів)
3. **Джерело інформації:**
  - 3.1. The new 1,2,3-triazolylanthracene-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.
  - 3.2. New triazolylanthracene-9,10-diones / M. Stasevych, V. Zvarych, V. Lunin, M. Vovk, V. Novikov // Balticum Organicum Syntheticum, 3-6 July 2016 : abstract – Riga (Latvia), 2016. – P. PO 114.
  - 3.3. Синтетичний потенціал та біологічна дія 1(2)-аміно-9,10-антрацендіонів і їх функціональних похідних / М.В. Стасевич, В.І. Зварич, В.В. Лунін, М.В. Вовк, В.П. Новіков // Журнал орг. та фарм. хімії. – 2017. – Т. 15, вип. 2 (58). – С. 3-26  
 (назва, рік видання, вихідні данні тощо)
4. **Впроваджено:** у науково-дослідний процес кафедри фармацевтичної, органічної і біорганічної хімії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.
5. **Термін впровадження:** вересень 2017 р.
6. **Ефективність впровадження:** використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним в джерелах інформації. Результати дослідження використовуються в науково-дослідній роботі кафедри.
7. **Зауваження, пропозиції:** продовжувати роботу по розробці препаративних методів синтезу в даному ряду сполук

#### Відповідальний за впровадження:

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

Р.Б. Лесик

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**

Проректор  
з наукової роботи  
Запорізького державного  
медичного університету  
проф. Туманський В.О.  
“ 10 ” \_\_\_\_\_ 2017 р.



**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Синтез та біологічна активність дитіокарбаматів 9,10-антрацендіону.
2. **Установа, її адреса, виконавець:** Національний університет «Львівська політехніка», 79013, Львів-13, вул. С. Бандери, 12  
Лунін В.В., М.В. Стасевич, В.І. Зварич, В.П. Новіков
3. **Джерела інформації:**
  - 1) 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.
  - 2) 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.
4. **Впроваджено:** у науково-дослідний процес кафедри органічної та біоорганічної хімії Запорізького державного медичного університету.
5. **Термін впровадження:** з 1 жовтня 2017 року
6. **Ефективність впровадження:** Розширення та вдосконалення синтетичних методів для наукових досліджень. Фрагменти роботи використовуються в науковій роботі кафедри та у методології подальшого пошуку біологічно активних сполук.
7. **Зауваження:** Немає.

**Відповідальний за впровадження:**

Завідувач кафедри органічної та  
біоорганічної хімії  
Запорізького державного  
медичного університету  
д.х.н., проф.

С.І. Коваленко



ЗАТВЕРДЖУЮ  
 Директор  
 Інституту органічної хімії  
 НАН України  
 чл.-кор. НАН України  
 проф. Кальченко В.І.  
 “ 02 ” 10 2017 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Синтез та біологічна активність дитіокарбаматних похідних 9,10-антрацендіону.
2. **Установа, її адреса, виконавець:** Національний університет «Львівська політехніка», 79013, Львів-13, вул. С. Бандери, 12; Лунін Володимир Вікторович, Стасевич Марина Володимирівна, Зварич Віктор Ігорович, Новіков Володимир Павлович
3. **Джерела інформації:**
  - 3.1. V. Zvarych, M. Stasevych, V. Lunin, N. G. Deniz, C. Sayil, M. Ozyurek, K. Guclu, M. Vovk, V. Novikov / Synthesis and investigation of antioxidant activity of the dithiocarbamates derivatives of 9,10-anthracenedione // Monatsh. Chem. – 2016. – Vol. 147, № 12. – P. 2093-2101.
  - 3.2. M. Stasevych, V. Zvarych, V. Lunin, N. G. Deniz, Z. Gokmen, O. Akgun, E. Ulukaya, V. Poroikov, T. Glorizova, V. Novikov / Computer-aided prediction and cytotoxicity evaluation of some dithiocarbamates of 9,10-anthracenedione as new anticancer agents // SAR & QSAR in Environ. – 2017. - Vol. 28(5). - P. 355–366.
  - 3.3. V. Zvarych, M. Stasevych, V. Lunin, O. Yaremkevych, N. G. Deniz, C. Sayil, M. Ozyurek, K. Guclu, M. Vovk, V. Novikov / New dithiocarbamates of 9,10-anthracenedione and their antioxidant activity // 5th International Conference of Young Scientists - Chemistry Today (ICYS-2016), 18-21 September 2016 : proceeding – Tbilisi (Georgia), 2016. - P.70-73.
4. **Впроваджено:** у наукову роботу відділу механізмів органічних реакцій Інституту органічної хімії НАН України.
5. **Термін впровадження:** жовтень 2017 року
6. **Ефективність впровадження:** відповідає критеріям, наведеним у джерелах інформації. Серед сполук виявлено перспективні речовини, які запропоновані для подальших біологічних досліджень. Фрагменти роботи апробовані у науковому процесі відділу механізмів органічних реакцій, а одержані результати можуть бути використані у методології подальшого цілеспрямованого пошуку біологічно активних сполук.
7. **Зауваження, пропозиції:** Продовжувати роботу по розробці препаративних шляхів синтезу в даному ряді сполук.

**Відповідальний за впровадження:**

Завідувач відділу механізмів  
 органічних реакцій  
 Інституту органічної хімії НАН України  
 д.х.н., проф.



Вовк М.В.

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**

Проректор з наукової роботи  
ДВНЗ «Український державний  
хіміко-технологічний  
університет»



проф. Харченко О.В.  
2017р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Назва пропозиції для впровадження:** Синтез та властивості антрацендіонілгідрозонів.

**2. Установа, її адреса, виконавці:** Національний університет «Львівська політехніка», 79013, Львів-13, вул. С. Бандери, 12, Луїнін Володимир Вікторович, Стасевич Марина Володимирівна, Зварич Віктор Ігорович, Новіков Володимир Павлович

**3. Джерела інформації:**

3.1. Удобный метод синтеза 1-гидразинилантрацен-9,10-дионов / М.В. Стасевич, В.И. Зварич, В.В. Луїнін, М.В. Вовк, В.П. Новиков // Журн. орг. хим. - 2017. - Т. 53(3). – С. 457-458.

3.2. Синтез пиразольных и тетразольных производных 9,10-антрахинонилгидразонов / М.В. Стасевич, В. И. Зварич, В. В. Луїнін, С. В. Хомяк, М. В. Вовк, В. П. Новиков // Хим. гетероцикл. соед. – 2017. – Т.53 (8). – С. 927–929.

3.3. 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.

**4. Впроваджено:** у наукову роботу кафедри технології органічних речовин та фармацевтичних препаратів ДВНЗ «Український державний хіміко-технологічний університет».

**5. Термін впровадження:** вересень 2017 р.

**6. Ефективність впровадження:**

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

**Відповідальний за впровадження:**

доцент кафедри технології органічних  
речовин та фармацевтичних препаратів,  
к.х.н., доцент

В.В.Кисельов