

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ “ЛЬВІВСЬКА ПОЛІТЕХНІКА”**

**ПОЛОВКОВИЧ СВЯТОСЛАВ ВОЛОДИМИРОВИЧ**

УДК 547.874+547.863+547.673+547.655.6

**КОНСТРУЮВАННЯ КОНДЕНСОВАНИХ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ  
СИСТЕМ НА ОСНОВІ 1,4-ХІНОНІВ, ХІНОКСАЛІНІВ  
ТА 1,3,5-ТРИАЗИНІВ**

02.00.03 – органічна хімія

**АВТОРЕФЕРАТ**

дисертації на здобуття наукового ступеня  
доктора хімічних наук

**Львів-2019**

## Дисертацією є рукопис

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

**Науковий консультант:** доктор хімічних наук, професор  
**Новіков Володимир Павлович**,  
Національний університет  
«Львівська політехніка», м. Львів,  
завідувач кафедри технології біологічно  
активних сполук, фармації та біотехнології.

**Офіційні опоненти:** доктор хімічних наук, професор  
**Броварець Володимир Сергійович**,  
Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії  
імені В.П. Кухаря НАН України, м. Київ,  
заступник директора з наукової роботи,  
завідувач відділу хімії біоактивних  
азотовмісних гетероциклічних основ;

доктор хімічних наук, професор  
**Обушак Микола Дмитрович**,  
Львівський національний університет  
імені Івана Франка, м. Львів,  
завідувач кафедри органічної хімії;

доктор хімічних наук, професор  
**Харченко Олександр Васильович**,  
ДВНЗ «Український державний хіміко-  
технологічний університет», м. Дніпро,  
завідувач кафедри технології органічних  
речовин та фармацевтичних препаратів.

**Захист відбудеться «11» червня 2019 р. о 14<sup>00</sup> годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 35.052.01 у Національному університеті «Львівська політехніка» 79013, м. Львів, вул. С. Бандери, 12, аудиторія 226.**

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Національного університету «Львівська політехніка» 79013, Львів-13, вул. Професорська, 1.

Автореферат розісланий « » травня 2019 р.

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



**Будішевська О.Г.**

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність роботи.** Інтенсивний розвиток хімії гетероциклічних сполук впродовж останніх десятиріч детермінується їх високою та специфічною реакційною здатністю, різноманітністю синтетичних перетворень і широким спектром практично корисних властивостей. Серед них чільна роль відводиться похідним хінонів, хіноксалінів та шестичленних азотистих гетероциклів.

Хінони – це клас сполук, що завдяки широкому спектру біологічної активності викликає інтерес у науковців. Серед відомих лікарських засобів класу хінонів є Мепрон (антипротозойна активність), Мітоміцин (протипухлинна активність), Мітоксантрон (антинеопластична активність), Доксорубіцин і Даунорубіцин (цитостатична активність) та інші. Високий ступінь біодоступності та значна розповсюдженість похідних 1,4-хінонів у живих організмах аргументує використання хіноїдного скелету як основи для конструювання біоактивних сполук. Для похідних хіноксаліну характерні антибактеріальна, протівірусна, протипухлинна, протигрибкова та протизапальна дії. 1,3,5-триазин та його похідні: меламін, ціанурова кислота і 2,4,6-трихлоро-1,3,5-триазин (ціанур хлорид), є важливими вихідними сполуками для створення різноманітних продуктів з практичним використанням. Сим-триазин як скаффолд привертає увагу багатьох дослідників, оскільки на його основі легко одержати ключові структури з ефективними для подальшої модифікації функціональними угрупованнями та фармакофорними фрагментами.

Різноманітність біологічних проявів свідчить про високий потенціал та клінічне значення цих класів сполук, що привертає увагу багатьох дослідників до вивчення шляхів синтезу поліфункціональних похідних з поєднанням в одній структурі різних фармакофорних фрагментів. Саме тому створення стратегії ефективних синтетичних підходів до одержання гетерофункціоналізованих систем на основі хінонів, хіноксалінів та 1,3,5-триазинів та пошук шляхів використання реакцій заміщення, конденсації та приєднання для конструювання на їх основі нових гетероциклів є науково обґрунтованою та актуальною проблемою сучасної органічної та медичної хімії.

**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 рамках держбюджетної теми «Створення нових перспективних біологічно активних сполук на основі сульфуро- і нітрогеновмісних похідних карбоциклічних і гетероциклічних структур» (№ держреєстрації 0116U004138) та міжнародних проектів М/113-2018 (№ держреєстрації 0118U005109) і М/85-2017 (№ держреєстрації 0117U001618) (Україна-Франція) «Створення сульфуровмісних похідних карбоциклічних та гетероциклічних систем – потенційних антитромботичних субстанцій», ГД 0496 «Розробка біотехнології одержання концентрованих спорових продуктів», гранта Президента для підтримки молодих вчених «Синтез нових біологічно активних похідних 1,3,5-триазину» (№ держреєстрації Ф49/391-2013).

**Мета та завдання дослідження.** Метою роботи є запропонувати стратегію розробки методів синтезу та нових шляхів використання реакцій нуклеофільного заміщення, циклоконденсації та циклоприєднання для одержання конденсованих та неконденсованих карбо- та гетероциклічних похідних хінонів, хіноксалінів і 1,3,5-триазинів з подальшою їх хімічною модифікацією та пошук серед них ефективних біологічно активних сполук.

Для досягнення мети необхідно було виконати наступні завдання:

- розробити нові ефективні методи синтезу конденсованих похідних на основі 2,3-дихлоро-1,4-нафтохінону, використовуючи реакцію нуклеофільного заміщення з 4-аміно-5-[2(3)-метил-фуран-(2)3-іл]-2,4-дигідро-[1,2,4]тріазол-3-тіонами;
- розробити препаративно зручні методи та оптимальні методики селективного введення біфункціональних солей тіосульфокислот і продуктів їх ацилювання у реакцію з галогенометильними похідними хінонів, хіноксалінів та 1,3,5-триазинів;
- дослідити закономірності поведінки продуктів N- та S-заміщення 2,3-дихлоро-1,4-нафтохінону в умовах реакції циклоконденсації;
- встановити закономірності поведінки дибромометильних похідних хінонів і хіноксалінів у реакції циклоконденсації з гетероциклічними та ароматичними гідразинами;
- дослідити можливість використання Pd-каталізованого інтер- та інтрамолекулярного сполучення Бухвальда-Хартвіга для синтезу похідних 5-заміщених-карбазол-6,11-діонів;
- розробити нові методи та методики синтезу конденсованих полікарбоциклічних похідних на основі 5-заміщених 1,4-нафтохінонів та визначити регіоселективність реакції циклоприєднання;
- встановити закономірності одержання конденсованих полігетероциклічних похідних на основі 5-заміщених 1,4-нафтохінонів та встановити вплив замісника у ароматичному кільці хінону на регіоселективність реакції циклоприєднання;
- розробити синтетичні підходи до біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-тріазин-2-іл)-діазену та дослідити закономірності поведінки вказаної сполуки у реакції Дільса-Альдера;
- розробити методи синтезу 4-ариліденаміно-2-R-метилацетатів та дослідити закономірності їх поведінки у реакції 1,3-диполярного циклоприєднання до 5-заміщених 1,4-нафтохінонів;
- використовуючи методи обчислювальної хімії дослідити реакційну здатність реагуючих центрів молекул, ймовірний механізм і регіоселективність проходження досліджуваних реакції та встановити структуру отриманих продуктів;
- визначити прогнозовану та експериментальну біологічну активність одержаних сполук.

*Об'єкт дослідження* – реакції нуклеофільного та електрофільного заміщення, циклоконденсації і циклоприєднання, методи синтезу, хімічні та фізико-хімічні дані, квантово-хімічні результати, конформаційний аналіз і біологічні властивості синтезованих сполук.

*Предмет дослідження* – похідні хінонів, хіноксалінів та 1,3,5-триазинів, солі тіосульфокислот, арил(гетерил)аміни та гідразини, аліфатичні та гетероциклічні дієни, тіотріазоли, піридазинові похідні.

*Методи дослідження* – органічний синтез, тонкошарова та колонкова хроматографія, елементний аналіз, спектральні методи (УФ-, ІЧ-, ЯМР-спектроскопія, а саме  $^1\text{H}$  ЯМР,  $^{13}\text{C}$  ЯМР та NOESY-спектри, мас- і хроматомас-спектрометрія), рентгеноструктурний аналіз, квантово-хімічні розрахунки, віртуальний *in silico* та експериментальний *in vitro* біологічний скринінг.

### Наукова новизна одержаних результатів.

Дисертаційна робота присвячена пошуку стратегії розробки методів синтезу та нових шляхів використання реакцій нуклеофільного заміщення, циклоконденсації і циклоприєднання для конструювання на основі похідних хінонів, хіноксалінів та 1,3,5-триазинів нових нітрогено-, оксигено- та сульфуровмісних гетероциклів з подальшою їх модифікацією.

Вперше розроблено методи синтезу та встановлено закономірності перебігу взаємодії нафтохінонів, антрахінонів, хіноксалінів, 1,3,5-триазинів у реакціях нуклеофільного та електрофільного заміщення, циклоконденсації і циклоприєднання, із тіотріазольними, тіосульфонатними, арил(гетерил)-амінними та гідразинними фрагментами, карбо- та гетеродієнами.

Опрацьовано новий підхід до синтезу конденсованих похідних на основі 2,3-дихлоро-1,4-нафтохінону та його 5-заміщених похідних шляхом взаємодії з 4-аміно-5-[2(3)-метил-фуран-(2)3-іл]-2,4-дигідро-[1,2,4]тріазол-3-тіонами. На основі експериментальних даних та результатів квантово-хімічних розрахунків досліджено вплив замісника у ароматичному кільці хінону на регіоселективність реакції нуклеофільного заміщення.

Встановлено залежність тривалості реакції між натрієвими солями 4-аміно(4-ацетиламіно)-бензентіосульфокислот і 2-(3)-хлорометил-1-метил-1*H*-бензо[*f*]індол-4,9-діонами від положення хлорометильного замісника в пірольному ядрі.

Вперше за реакцією Бухвальд-Хартвіга синтезовано 5-заміщені-5*H*-бензо[*b*]карбазол-6,11-діони із 2-бromo-3-(2-бromoфеніл)-1,4-нафтохінону та ряду ароматичних амінів.

Встановлено, що 5-*R*-2-хлоро-3-{[3-(Het)-5-тіоксо-1,5-дигідро-4*H*-1,2,4-триазол-4-іл]аміно}нафталін-1,4-діони та 5-*R*-3-{[4-аміно-5-(Het)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл]сульфаніл}-2-хлоронафталін-1,4-діони схильні до внутрішньомолекулярної циклоконденсації з утворенням циклічних систем, що містять тіадіазинове кільце та семіхіноїдні фрагменти.

Вперше показано, що у випадку взаємодії 2,3-біс(бромометил)-1,4-диметоксиантрацен-9,10-діону з ароматичними гідразинами, на відміну від аналогічної реакції з 2,3-біс(бромометил)-хіноксаліном, спостерігається утворення 2-*Ar*-5,12-диметокси-1,2-дигідронафто[2,3-*g*]-фталазин-6,11-діонів шляхом елімінування двох Гідрогенів.

Одержано ряд нових полікарбоциклічних 5-*R*-1,4-дигідроантрацен-9,10-діонів на основі 5-заміщених-1,4-нафтохінонів. Досліджено вплив замісника у ароматичному ядрі хінону на регіоселективність реакції циклоприєднання.

Вперше, використовуючи нормальну (normal electron demand) та обернену (inverse electron demand) реакцію гетеро-Дільса-Альдера, синтезовано ряд полігетероциклічних похідних на основі біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазену. Встановлено, що продукти взаємодії з сполуками, які містять 1,3-дієнову спряжену систему утворюються за механізмом нормальної реакції Дільса-Альдера. Взаємодія з фураном та стереном відбувається з утворенням продукту оберненої реакції Дільса-Альдера за механізмом нормальної реакції Дільса-Альдера через стадію [3,3]-сігматропного перегрупування. Утворення продуктів з вініловими похідними, проходять за механізмом оберненої гетеро-Дільса-Альдера реакції в одну стадію.

Вперше показано, що при перебігу реакції Дільса-Альдера між біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазеном та циклогексادیєном утворюється продукт карболінійної

структури (E)-6,6'-(1-(гекса-2,5-дієн-1-іл)гідразин-1,2-диіл)біс(2,4-дихлоро-1,3,5-триазину).

Вперше реакцією 1,3-диполярного [3+2]-циклоприєднання одержано гетероциклічні хінони із строго визначеною геометрією. Встановлено, що при перебігу реакції відбувається елімінування двох Гідрогенів з утворенням 1-R-4,9-діоксо-3-Ar-2,3,4,9-тетрагідро-1*H*-бензо[f]ізоіндол-1-метил карбоксилатів, а у деяких випадках – чотирьох Гідрогенів з формуванням 1-R-4,9-діоксо-3-Ar-4,9-дигідро-1*H*-бензо[f]ізоіндол-1-метил карбоксилатів.

Проведено *in silico* та *in vitro* дослідження біологічної активності вперше синтезованих сполук, проаналізовано результати антимікробної, протипухлинної, антитромботичної активностей та встановлено вплив отриманих речовин на тирозинові протеїнкінази.

### **Практичне значення одержаних результатів.**

Представлений у роботі експериментальний матеріал є новим у галузі синтезу гетероциклічних похідних хінонів, хіноксалінів та триазинів. Запропоновано стратегію нових шляхів використання реакцій нуклеофільного заміщення, циклоконденсації та циклоприєднання, а також розроблено методи синтезу похідних хінонів та хіноксалінів з різними фрагментами, що дало можливість здійснити цілеспрямований дизайн нових біологічно активних сполук. Завдяки *in vitro* дослідженням біологічної активності синтезованих сполук виявлено низку перспективних з точки зору практичного використання нових речовин, які проявляють антимікробну, антитромботичну та протипухлинну активності, впливають на параметри гомеостазу, що прогнозувалися віртуальним скринінгом.

**Особистий внесок здобувача** є визначальним на всіх етапах дослідження та полягає у формуванні стратегії і тактики дослідження, виборі об'єктів дослідження, плануванні експериментів, інтерпретації фізико-хімічних даних для встановлення будови синтезованих сполук, обробці результатів біологічних досліджень, формуванні висновків, які виносяться на захист. Обговорення результатів досліджень здійснювались сумісно з науковим консультантом д.х.н., проф. Новіковим В.П. У виконанні синтетичної частини роботи брали участь: к.х.н. Болібрux X.Б. (синтез піразолхінонів і хіноксалінів), к.х.н. Думанська Ю.Я. (синтез карбо- та гетероциклічних хінонів), ас. Кархут А.І. (синтез похідних триазину, квантово-хімічні розрахунки), Шах Ю.І. (синтез та дослідження властивостей тіотріазолів, прогнозування біологічної активності), Сингаєвський В.О. (синтез піролвмісних хінонів), к.х.н. Комаровська-Порохнявець О.З. (дослідження протимікробної активності), д.б.н., проф. Стойка Р.С., Інститут біології клітини НАН України, (дослідження протиракової активності), к.б.н., Галенова Т.І., ННЦ «Інститут біології» Київського національного університету ім. Тараса Шевченка (дослідження функцій впливу на систему гомеостазу та ферментативної активності), завдяки наданому Інститутом монокристалів НАН України в особі д.х.н., проф. О.В. Шишкіна програмному забезпеченню та обчислювальним потужностям, а також наданому компанією Schrödinger, LLC тестового доступу до програмного пакету Small-Molecule Drug Discovery Suite проведено квантово-хімічні розрахунки. Автор висловлює вдячність завідувачу відділу механізмів органічних реакцій Інституту органічної хімії НАН України д.х.н, проф. Вовку М.В. за допомогу у проведенні спектральних досліджень.

**Апробація результатів дисертації.** Основні результати роботи доповідались на 4<sup>th</sup> International Symposium «Methods and Applications of Computational Chemistry» (Львів, 2011), V Всеукраїнській науковій конференції «Домбровські хімічні читання» (Ніжин, 2012), 14<sup>th</sup> JCF-Fruehjahrssymposium (Росток, Німеччина, 2012), III Всеукраїнській науково-практичній конференції «Хімія природних сполук» (Тернопіль, 2012), XXIII українській конференції з органічної хімії (Чернівці, 2013), 5-й науково-практичній конференції з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (Тернопіль, 2013), IX International conference «daRostim» (Львів, 2013), 3<sup>rd</sup> International Conference of Young Scientists, ССТ-2013 (Львів, 2013), Національній науково-технічній конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми синтезу і створення нових біологічно активних сполук та фармацевтичних препаратів» (Львів, 2013), VI Всеукраїнській науковій конференції студентів та аспірантів «Хімічні Каразінські читання – 2014» (Харків, 2014), XVI конференції молодих вчених та студентів-хіміків південного регіону України із міжнародною участю (Одеса, 2014), XI Українському біохімічному конгресі (Київ, 2014), IV науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології» (Харків, 2014), XV науковій конференції «Львівські хімічні читання» (Львів, 2015), 6<sup>th</sup> International Youth Science Forum «Litteris et Artibus» (Lviv, 2016), XXIV українській конференції з органічної хімії (Полтава 2016), XVIII науковій молодіжній конференції «Проблеми та досягнення сучасної хімії» (Київ, 2016), міжнародній науково-практичній конференції «Хімічна технологія та інженерія» (Львів, 2017), Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченої 80-річчю з дня народження доктора фармацевтичних наук, професора О. М. Гайдукевича (Харків, 2018).

**Публікації.** Основний зміст дисертації опубліковано у **29** статтях. У наукових періодичних виданнях України опубліковано **18** статей, з яких **14** у наукових фахових виданнях України та **3** – у виданнях, що включені до наукометричних баз, **11** – у наукових періодичних виданнях інших держав (з них **9** – у виданнях, що включені до наукометричних баз). Отримано **3** патенти України на корисну модель.

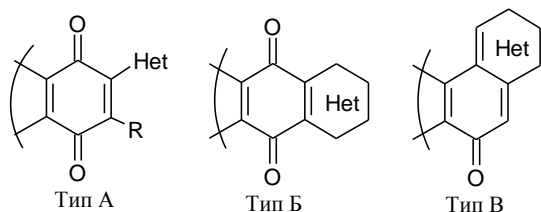
**Структура та обсяг роботи.** Дисертаційна робота складається із анотації, вступу, п'ятих розділів, висновків та додатків, список використаних літературних джерел включає 501 найменування. Матеріали основної частини викладено на 288 сторінках машинописного тексту та містять 35 таблиць і 89 рисунків. У першому розділі узагальнено та систематизовано літературні дані, що стосуються методів одержання та хімічних властивостей 1,4-хінонів, хіноксалінів, тіосульфокислот, викладено методологію синтезу екзофункціоналізованих похідних хінонів, хіноксалінів та триазинів із застосуванням реакції нуклеофільного заміщення. У другому розділі наведено аналіз попередніх досліджень реакції циклоконденсації 1,2-, 1,3-, 1,4-нуклеофілів з галогенопохідними хінонів, хіноксалінів і триазинів, розглянуто методологію синтезу конденсованих гетероциклічних систем з хіноїдним, хіноксаліновим та триазиновим каркасами. У третьому розділі викладено аналіз попередніх досліджень реакцій циклоприєднання за участю хінонів та подано результати власних досліджень, а також запропоновано стратегію одержання нових анельованих гетероциклічних систем. У четвертому розділі наведено методики експериментів та дані фізико-хімічних досліджень отриманих сполук. У п'ятому розділі представлено результати вивчення біологічної активності синтезованих сполук.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

### 1. ОСОБЛИВОСТІ СИНТЕЗУ ТА ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ S,N-ВМІСНИХ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СПОЛУК ПОХІДНИХ 1,4-ХІНОНІВ, ХІНОКСАЛІНІВ ТА 1,3,5-ТРИАЗИНІВ

Велика кількість екзофункціоналізованих похідних хінонів, хіноксалінів та 1,3,5-триазинів одержується реакцією нуклеофільного заміщення атому галогену відповідною електрононасиченою групою. Переважна більшість реакцій відбувається з використанням амінів, тіолів та спиртів.

Поєднання в одній структурі хіноїдного та гетероциклічного фрагментів дозволяє отримувати сполуки з високою фізіологічною дією. Є три основні варіанти утворення можливих структур гетероциклічних молекул хінонів: гетероциклічного компоненту,

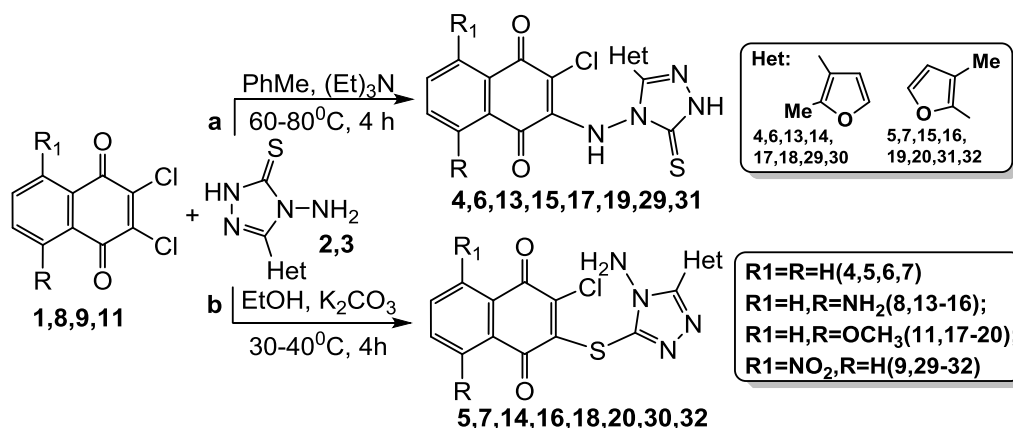


введеного в хіноїдний фрагмент молекули (тип А), конденсовані гетероциклічні компоненти в хіноїдну частину (тип Б) та гетероциклічні системи семіхіноїдної будови (тип В).

З метою одержання нових гетероциклічних похідних хінонів, хіноксалінів та триазинів проведено функціоналізацію досліджуваних каркасів шляхом введення тіосульфокислотних, амініотіотриазольних, гідразинних та амінних фрагментів використовуючи реакцію нуклеофільного заміщення.

**Синтез екзофункціоналізованих S,N-вмісних гетероциклічних похідних 1,4-хінонів.** Досліджено взаємодію 2,3-дихлоро-1,4-нафтохінону **1** з 4-аміно-5-(метилфураніл)-2,4-дигідро-[1,2,4]тріазол-3-тіонами **2, 3** та встановлено особливості впливу умов синтезу на напрямок атаки N- чи S- нуклеофільних центрів амініотіотриазолів **2, 3** (Схема 1). Встановлено, що найвищий вихід 2-((4-аміно-5-(метилфураніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-3-хлоронафталін-1,4-діонів **4, 6** – 67-73 % – одержали при використанні K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в етанолі при 40°C 4 год. Найкращі виходи 2-хлоро-3-((3-(метилфураніл)-5-тіоксо-1,5-дигідро-4H-1,2,4-тріазол-4-іл)аміно)нафталін-1,4-діонів **5, 7** – 70-75 % – одержали в толуолі, Et<sub>3</sub>N при 50°C протягом 4 год.

Схема 1



Експериментально та за допомогою квантово-хімічних розрахунків досліджено вплив електронного характеру замісника у 5-му положенні молекули 2,3-дихлоро-1,4-нафтохіну на регіоселективність реакції нуклеофільного заміщення. Порівняння значень атомних індексів Фукуї реакційних атомів C<sup>2</sup> та C<sup>3</sup> одержаних DFT розрахунками методом B3LYP/6-31G(d,p) у моделі розчинника PBF (етанол)



дозволило передбачити регіоселективність реакції нуклеофільного заміщення для досліджуваного ряду сполук (табл.1).

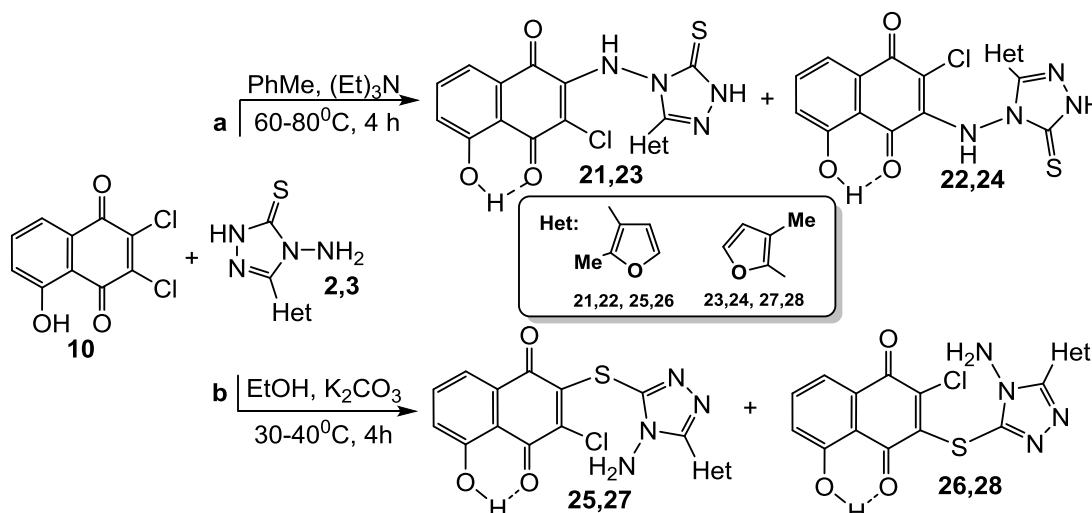
Таблиця 1

Атомні індекси Фукуї C <sup>2</sup> та C <sup>3</sup> атомів 1,4-нафтохінонів <b>1</b> , <b>8</b> , <b>9</b> , <b>10</b> , <b>11</b> .											
Замісники у молекулі хінону Номер атома C	5-H		5-NH <sub>2</sub>		5-NO <sub>2</sub>		5-OH		5-OCH <sub>3</sub>		
	C <sup>3</sup>	C <sup>2</sup>	C <sup>3</sup>	C <sup>2</sup>	C <sup>3</sup>	C <sup>2</sup>	C <sup>3</sup>	C <sup>2</sup>	C <sup>3</sup>	C <sup>2</sup>	
f_NN HOMO	0,12	0,12	0,00	0,01	0,18	0,18	0,00	0,01	0,00	0,00	
f_NN LUMO	0,12	0,12	0,13	0,10	0,10	0,11	0,11	0,11	0,12	0,10	

Взаємодія 5-аміно- **8**, 5-нітро- **9**, 5-гідрокси- **10** та 5-метокси- **11** 2,3-дихлоро-1,4-нафтохінонів з 4-аміно-5-(метилфураніл)-2,4-дигідро-[1,2,4]-тріазол-3-тіонами **2**, **3** відбувалася за двома альтернативними шляхами **a** та **b** (Схема 2). Аналіз складу реакційної суміші дозволив встановити, що взаємодія хінонів **8**, **9** та **11** з амініотріазолами **2**, **3** відбувається регіоспецифічно з виходом продуктів **13-20**, **29-32** 57-71 %.

Керуючись аналізом результатів розрахунку індексів реакційної здатності, можна припустити, що виділені речовини **13-20** є продуктами реакції S- та N- нуклеофільного заміщення по атому Хлору в C<sup>3</sup> положенні нафтохіноїдної системи. Так, при порівнянні значень LUMO f\_NN сполуки **8** встановлено, що (LUMO f\_NN\_C<sup>3</sup> 0,13) > (LUMO f\_NN\_C<sup>2</sup> 0,10), що свідчить про більші електрофільні властивості C<sup>3</sup> реакційного атома. Аналогічна картина прослідковується для сполуки **11** (LUMO f\_NN\_C<sup>3</sup> 0,12) > (LUMO f\_NN\_C<sup>2</sup> 0,10). Реакція 5-нітро-2,3-дихлоро-1,4-нафтохінону **9** з 4-аміно-5-(метил-фураніл)-2,4-дигідро-[1,2,4]-тріазол-3-тіонами **2**, **3** підпорядковувалась правилам орієнтування для електроноакцепторних замісників. Порівнянням значень LUMO f\_NN 5-нітро-2,3-дихлоро-1,4-нафтохінону **9** встановлено, що (LUMO f\_NN\_C<sup>2</sup> 0,11) > (LUMO f\_NN\_C<sup>3</sup> 0,10). Це свідчить про більші електрофільні властивості C<sup>2</sup> реакційного атома. Тому можна припустити, що виділені **29-32** є продуктами нуклеофільної атаки по C<sup>2</sup> атому хіноїдної системи.

Схема 2



Аналіз продуктів реакції 5-гідрокси-2,3-дихлоро-1,4-нафтохінону **10** з 4-аміно-5-(метилфураніл)-2,4-дигідро-[1,2,4]-тріазол-3-тіонами **2**, **3** (Схема 2) показав, що взаємодія відбувається з утворенням двох продуктів по шляху **a** та двох продуктів по шляху **b** з переважаючою кількістю продукту нуклеофільного заміщення по C<sup>2</sup> атому Карбону. Виходи продуктів **21**, **23**, **25**, **27** (Φ1) знаходились в межах 48-61 %,

а продуктів **22**, **24**, **26**, **28** (**Ф2**) – в межах 10-15 %. При порівнянні значень LUMO f<sub>NN</sub> сполуки **10** встановлено, що (LUMO f<sub>NN</sub>\_C<sup>3</sup> 0,11) = (LUMO f<sub>NN</sub>\_C<sup>2</sup> 0,11). Таку спрямованість нуклеофільної атаки можна пояснити перерозподілом електронної густини за рахунок утворення водневого зв'язку між Гідрогеном ОН-групи та атомом Оксигену карбонільної групи у 4 положенні.

З метою встановлення структури отриманих продуктів розроблено алгоритм, що базується на порівнянні експериментально отриманих <sup>1</sup>H-ЯМР спектрів з теоретично DFT розрахованими спектрами для обох можливих форм регіоізомерів використовуючи метод GIAO B3LYP/6-31G(d,p)//B3LYP/6-311+G(2d,p) у моделі розчинника РСМ (DMSO). Встановлено, що основними відмінностями між розрахованими ЯМР спектрами обох регіоізомерів є зміна сигналів протонів Н<sup>6</sup>, Н<sup>7</sup>, Н<sup>8</sup> ароматичного ядра хіноїдного фрагменту, що пояснюється впливом замісника приєднаного у С<sup>2</sup> чи С<sup>3</sup> положенні.

Аналіз <sup>1</sup>H-ЯМР спектрів продуктів реакції 5-гідрокси-2,3-дихлоро-1,4-нафтохінону **10** показав, що розташування на спектрі <sup>1</sup>H-ЯМР сигналів протонів ароматичного кільця хіноїдного фрагменту для **21** (t, Н<sup>7</sup>, 7.84м.ч.; dd, Н<sup>8</sup>, 7.73м.ч.; dd, Н<sup>6</sup>, 7.42м.ч.) та **25** (t, Н<sup>7</sup>, 7.72м.ч.; dd, Н<sup>8</sup>, 7.65м.ч.; dd, Н<sup>6</sup>, 7.35м.ч.) найкраще корелюється з результатами розрахунків для регіоізомеру нуклеофільного заміщення по С<sup>2</sup> атому Карбону (продукт N-заміщення (Н<sup>7</sup>, 7.89м.ч.; Н<sup>8</sup>, 7.83м.ч.; Н<sup>6</sup>, 7.62м.ч.), та продукт S-заміщення (Н<sup>7</sup>, 7.95м.ч.; Н<sup>8</sup>, 7.90м.ч.; Н<sup>6</sup>, 7.67м.ч.)). Для сполук **22** (dd, Н<sup>8</sup>, 7.77м.ч.; t, Н<sup>7</sup>, 7.72м.ч.; dd, Н<sup>6</sup>, 7.20м.ч.) та **26** (dd, Н<sup>8</sup>, 7.82м.ч.; t, Н<sup>7</sup>, 7.66м.ч.; dd, Н<sup>6</sup>, 7.22м.ч) розташування сигналів на спектрі відповідає розрахованому регіоізомеру заміщення по С<sup>3</sup> атому Карбону (продукт N-заміщення (Н<sup>7</sup>, 8.10м.ч.; Н<sup>8</sup>, 8.12м.ч.; Н<sup>6</sup>, 7.63м.ч.), та продукт S-заміщення (Н<sup>7</sup>, 8.01м.ч.; Н<sup>8</sup>, 8.12м.ч.; Н<sup>6</sup>, 7.59м.ч.) (табл.2).

Таблиця 2

Номер протона	Δδ, м.ч., GIAO обчислена / знайдена			
	Форма 1( <b>21,25</b> )		Форма 2( <b>22,26</b> )	
	N <sub>S</sub> C <sup>2</sup>	N <sub>S</sub> C <sup>3</sup>	N <sub>S</sub> C <sup>2</sup>	N <sub>S</sub> C <sup>3</sup>
N-похідні				
H <sub>6</sub> -H <sub>7</sub>	0.27/0.42	0.57/0.42	0.27/0.52	0.57/0.52
H <sub>7</sub> -H <sub>8</sub>	0.06/0.11	0.02/0.11	0.06/0.05	0.02/0.05
H <sub>6</sub> -H <sub>8</sub>	0.21/0.31	0.59/0.31	0.21/0.59	0.59/0.57
S-похідні				
H <sub>6</sub> -H <sub>7</sub>	0.28/0.37	0.42/0.37	0.28/0.44	0.42/0.44
H <sub>7</sub> -H <sub>8</sub>	0.05/0.07	0.11/0.07	0.05/0.16	0.11/0.16
H <sub>6</sub> -H <sub>8</sub>	0.23/0.30	0.53/0.30	0.23/0.50	0.53/0.50

Порівняння розрахованих значень взаємного розташування протонів Н<sup>6</sup>, Н<sup>7</sup>, Н<sup>8</sup> з експериментально отриманими даними (Δδ, м.ч., GIAO обчислена/знайдена зі спектру) додатково підтверджує віднесення будови одержаних сполук відповідним структурам регіоізомерів (табл.2).

**Алкілювання екзофункціоналізованих S,N-вмісних гетероциклічних похідних 1,4-хіноїдних сполук та подальша їх модифікація.** Проведено модифікацію отриманих похідних 2,3-дихлоро-1,4-нафтохіну **4а**, **6а**, **13а**, **15а**, **17а**, **19а**, **21а-24а**, **30а**, **32а** ацилюванням ацетилхлоридом з утворенням моно- та диацильованих похідних та алкілюванням монохлороцтовою кислотою з утворенням виключно продуктів S-алкілювання.

Взаємодією калієвих солей **4а**, **6а**, **13а**, **15а**, **17а**, **19а**, **21а-24а**, **30а**, **32а** у середовищі ДМФА за кімнатної температури з монохлороцтовою кислотою **33** з високими виходами (65-80%) отримували кислоти **34-35** (Схема 3).

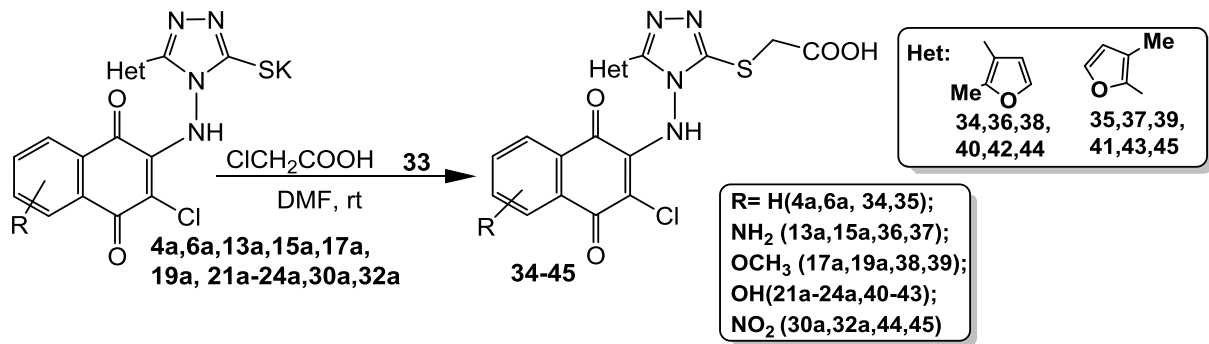
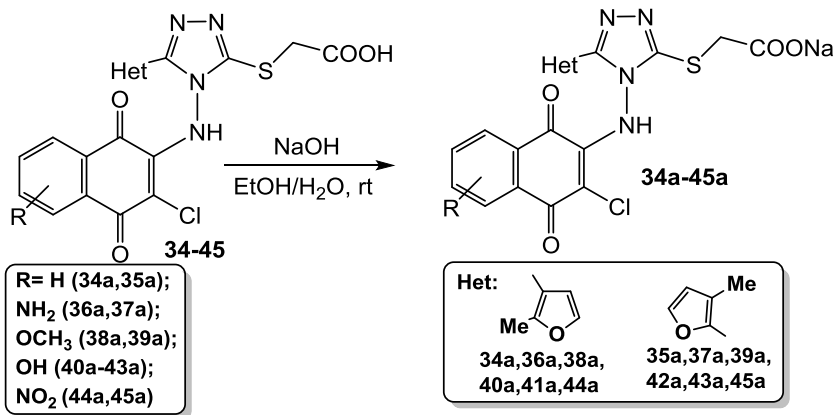


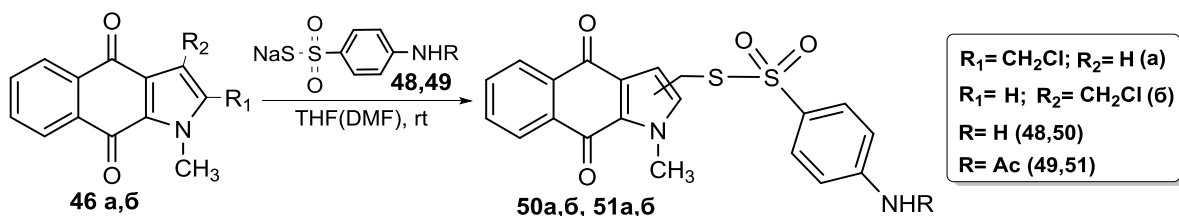
Схема 4



Натрієві солі 2-((5-(метилфураніл)-4-((3-хлоро-1,4-ді-оксо-1,4-дигідронафталін-2-іл)аміно)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)-тіо) оцтових кислот одержано при дії натрію гідроксидом у водно-спиртовому середовищі на кислоти **34-35** (Схема 4).

**Синтез тіосульфатних похідних хінонів та хіноксалінів.** Дослідження взаємодії 1-метил-1H-бензо[f]індол-4,9-діонів **46a,б** з *n*-аміно(*n*-ацетиламіно)-бензентіосульфокислотами **48, 49** показало, що додавання еквімолярної кількості натрію йодиду у реакційну суміш забезпечує збільшення виходів основних продуктів **50a,б**. Також встановлено, що нуклеофільне заміщення між 2-(хлорометил)-1-метил-1H-бензо[f]індол-4,9-діоном **46a** та натрієвою сіллю *n*-амінобензентіосульфокислоти **48** проходить вдвічі швидше порівняно з похідною **46б**, яка містить хлорометильну групу у третьому положенні (Схема 5).

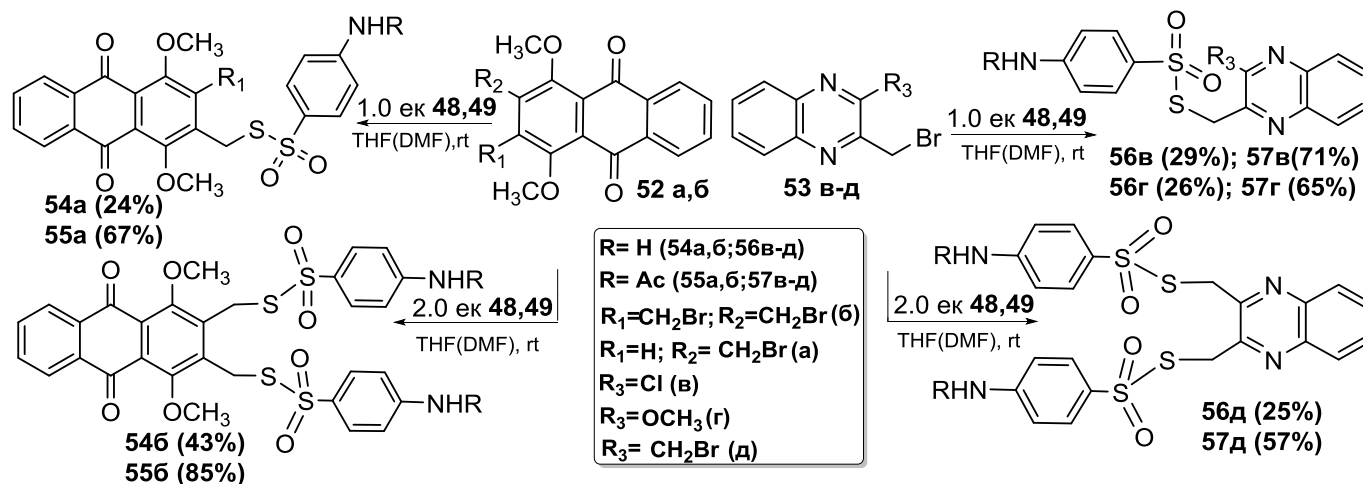
Схема 5



Реакцією нуклеофільного заміщення одержано ряд тіосульфатів на основі галогенометильних похідних хінонів і хіноксалінів.

Взаємодію хінонів **52a,б** і хіноксалінів **53в-д** з натрієвою сіллю *n*-амінобензентіосульфокислоти **48** проводили в ТГФ, а у випадку *n*-ацетиламінобензентіосульфокислоти **49** у ДМФ за кімнатної температури (Схема 6). Встановлено, що використання у ролі нуклеофілу тіосульфокислоти **49** призводило до утворення виключно продуктів S-алкілування **55a,б, 57в-д** з виходами 57-85%

Схема 6

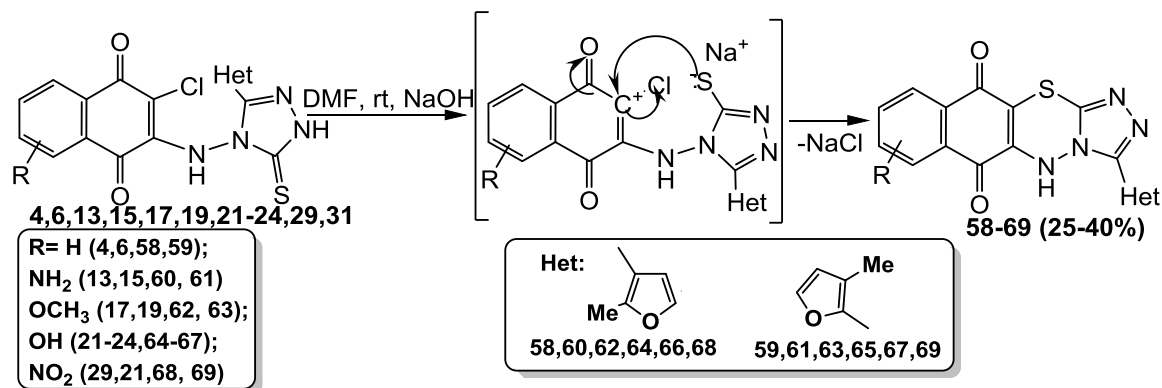


## 2. ДОСЛІДЖЕННЯ РЕАКЦІЇ ЦИКЛОКОНДЕНСАЦІЇ У СИНТЕЗІ НОВИХ ПОЛІЦИКЛІЧНИХ ГЕТЕРОПОХІДНИХ НА ОСНОВІ ХІНОНІВ, ХІНОКСАЛІНІВ ТА 1,3,5-ТРИАЗИНІВ

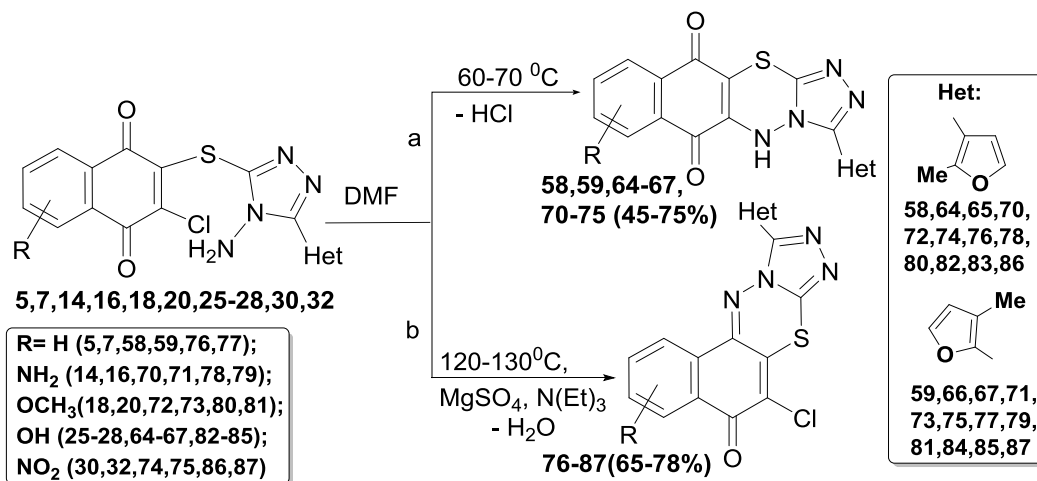
*Циклізація конденсованих поліциклічних S,N-вмісних гетероциклічних похідних 1,4-хіноїдних сполук.* З метою синтезу нових представників тетрациклічних хінонів з тіадіазининовим кільцем **58-87** розроблено препаративно зручну схему, що полягає у циклоконденсації раніше отриманих 2-((4-аміно-5-(метилфураніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-3-хлоронафталін-1,4-діонів та 2-хлоро-3-((3-(метилфураніл)-5-тіоксо-1,5-дигідро-4H-1,2,4-тріазол-4-іл)аміно)нафталін-1,4-діонів **4-32** у ДМФ за різних температур.

Для сполук **4, 6, 13, 15, 17, 19, 21-24, 29, 31** циклізація відбувалась у ДМФ за кімнатної температури. Ймовірно, що взаємодія проходила через стадію утворення інтермедіату у вигляді S-натрієвої солі з наступним елімуванням NaCl і формуванням тетрациклічних тіадіазининових систем **58-69** (Схема 7).

Схема 7



У випадку дослідження циклізації продуктів **5, 7, 14, 16, 18, 20, 26-28, 30, 32** визначено, що взаємодія може відбуватись за двома напрямками. Першим напрямком таких реакцій є нуклеофільне заміщення аміногрупою атома Хлору з утворенням відповідних лінійних тетрациклічних систем, що містять тіадіазининове кільце **58, 59, 64-67, 70-75** (шлях **а**), а також утворенням відповідних семіхіноїдних систем **78-87** за шляхом **(б)** (Схема 8).



Проведені експерименти показали, що за умов DMF, 60-70<sup>o</sup>C досліджувана реакція відбувається з утворенням 3-(метилфураніл)-7-R-5H-напто[2,3-е]-[1,2,4]-тріазоло[3,4-б][1,3,4]тіадіазин-6,11-діонів **58**, **59**, **64-67**, **70-75** з виходами 45-75 %, а вихід продуктів з семіхіноїдної будови **78-87** склав 15-23 %. Проведення взаємодії у DMF при 120-130<sup>o</sup>C у присутності триетиламіну та безводного сульфату магнію дозволило одержати 6-хлоро-10-(метилфураніл)-4-R-5H-напто[1,2-е][1,2,4]тріазоло[3,4-б][1,3,4]тіадіазин-5-онів **78-87** з виходами 65-78 %. Встановлено, що введення в реакційну суміш триетиламіну збільшує вихід семіхіноїдних систем **78-87**, ймовірно, за рахунок збільшення електрофільності атому Карбону карбонільної групи.

**Синтез нових 5-заміщених-5H-бензо[б]карбазол-6,11-діонів.** Для отримання іншого типу анельованих гетероциклічних похідних хінонів – 5-заміщених-5H-бензо[б]карбазол-6,11-діонів **104-114** використано класичний підхід, який полягав у циклоконденсації 2-бromo-3-(2-бromoфеніл)-1,4-наптохінону **90** та ряду ароматичних амінів **91-101** реакцією інтер- та інтрамолекулярного сполучення Бухвальд-Хартвіга. Вихідний 2-бromo-3-(2-бromoфеніл)-1,4-наптохінон **90** отримували реакцією Судзукі-Міяура із використанням Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> та Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> у системі толуен-вода при 80<sup>o</sup>C. Встановлено, що умови взаємодії 2-бromo-3-(2-бromoфеніл)-1,4-наптохінону **90** з анілінами **89**, **90** суттєво позначаються на співвідношенні у реакційній суміші продуктів заміщення **102**, **103** та конденсованих **104**, **105** продуктів. Встановлено, що утворення 5-заміщених-5H-бензо[б]карбазол-6,11-діонів **104**, **105** реалізується через стадію утворення продуктів ариламінування **102**, **103** (Схема 9).

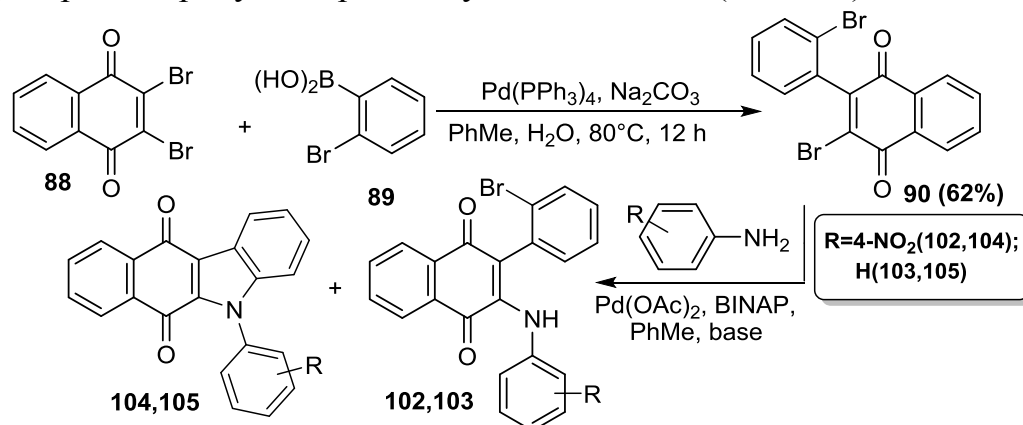
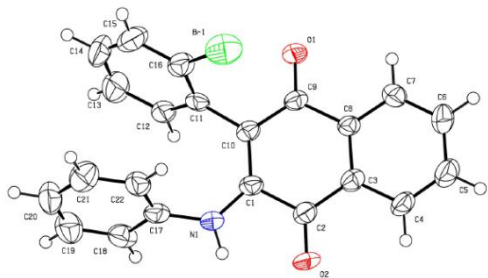


Схема 9

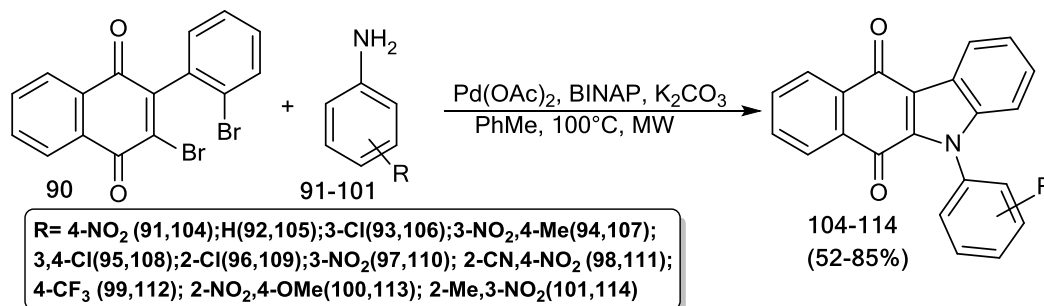
Аналіз результатів рентгеноструктурного дослідження сполуки **103** дозволив припустити, що за даних умов реакції атака нуклеофіла спершу направлена на С<sup>2</sup> атом Карбону хіноїдного ядра завдяки вищій реакційній здатності Бром у даному положенні.

Рис. 1. ORTEP продукту **103**

Як видно з рентгеноструктурного аналізу (Рис. 1) фенільні замісники просторово розміщені в різних площинах по відношенню до хіноїдного ядра. За класичною методикою даний продукт не здатен до циклоконденсації, що можна пояснити стеричними ускладненнями та обмеженим обертанням замісників відносно площини хінону.

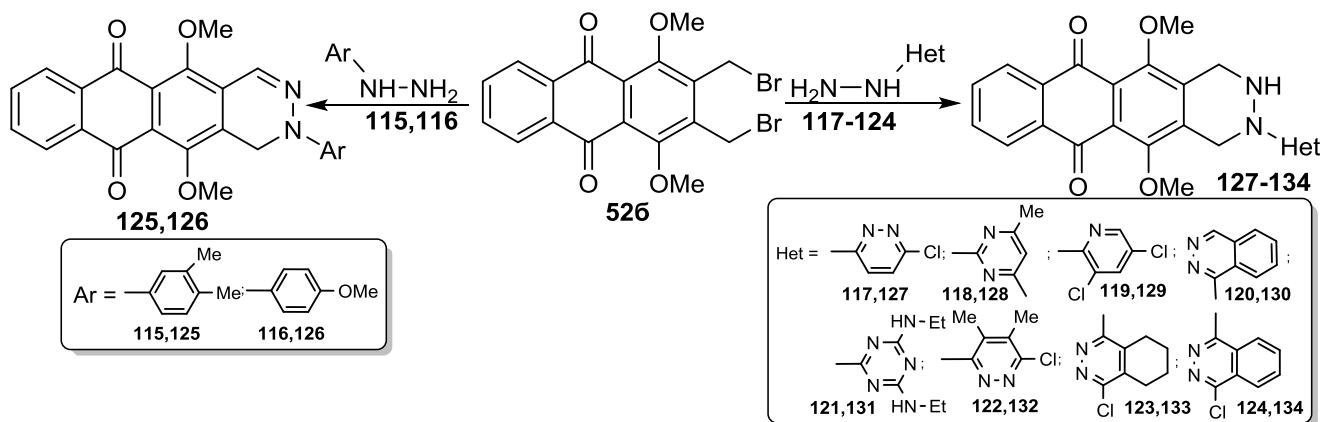
5-Заміщені-5*H*-бензо[*b*]карбазол-6,11-діони **104-114** отримували з виходом 52-85 %. Взаємодія відбувалася у толуені протягом 2 год з використанням Pd(OAc)<sub>2</sub> (15 моль %), BINAP (15 моль %), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 екв.) як основи при 100°C та мікрохвильового випромінювання (Схема 10).

Схема 10



**Синтез похідних 1,2,3,4-тетрагідронафто[2,3-*g*]фталазину.** З метою синтезу гетерофункціоналізованих ядром фталазину похідних хінонів досліджено циклоконденсацію 2,3-біс(бромометил)-1,4-диметоксиантрацен-9,10-діону **526** з двома типами гідразинів, що містять ароматичний **115**, **116** та гетероциклічний **117-124** фрагменти. Встановлено, що оптимальними умовами для синтезу 3-арил(гетерил)-1,2,3,4-тетрагідронафто[2,3-*g*]фталазин-6,11-діонів **115-124** є використання ДМФА та 2 екв. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> при кімнатній температурі (Схема 11).

Схема 11

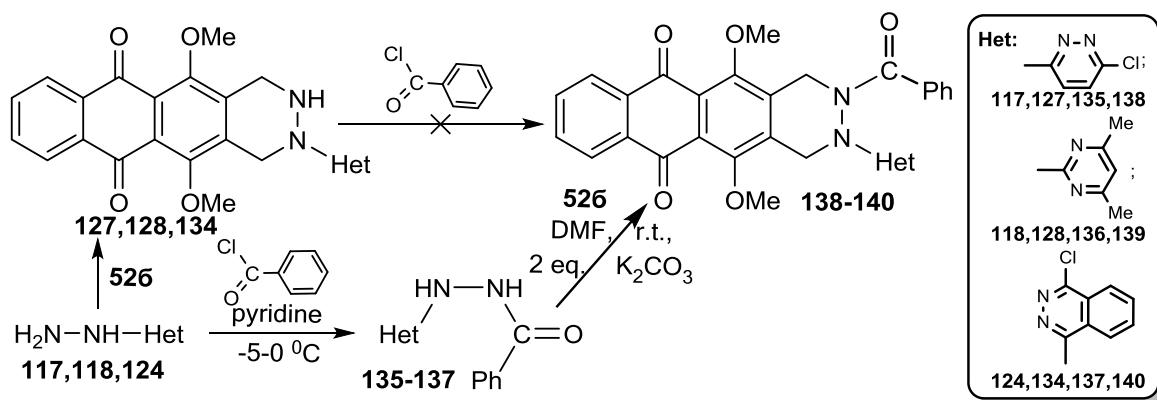


Хроматомас-аналіз продуктів **125**, **126** показав утворення у кожному випадку двох сполук (**Φ1** та **Φ2**), маси яких відрізнялись між собою на 2 одиниці. Визначено, що взаємодія 3-біс(бромометил)-1,4-диметоксиантрацен-9,10-діону **526** із гідрaziном **115** у середовищі азоту відбувається з утворенням **Φ2** (M=429), а при відсутності інертної атмосфери спостерігали утворення виключно **Φ1** (M=427). Зменшення молекулярної маси виділеного продукту **125** обумовлено дегідруванням з утворенням ендочиклічного N=C зв'язку піридазинової системи, що підтверджено даними <sup>1</sup>H- та <sup>13</sup>C-ЯМР спектроскопії.

Водночас, при взаємодії 2,3-біс(бромометил)-1,4-диметоксиантрацен-9,10-діону з гетероциклічними гідразинами **117-124** дегідрогенування не відбувається, що пояснюється можливим утворенням водневого зв'язку між атомом Гідрогену імінної групи та сусіднім атомом Нітрогену гетероциклічного ядра.

Встановлено, що за допомогою функціоналізації 1,2,3,4-тетрагідронафто[2,3-*g*]фталазинів **127-134** ацилюванням імінного угруповання хлорангідридами оцтової, бензойної та бензолсульфонової кислот одержати ацильовані похідні не вдається. Тому запропоновано інший підхід, що полягав у початковому отриманні гідразидів **135-137**, які у подальшому утилізували циклізацією з 2,3-біс(бромометил)-1,4-диметоксиантрацен-9,10-діоном **526** (Схема 12).

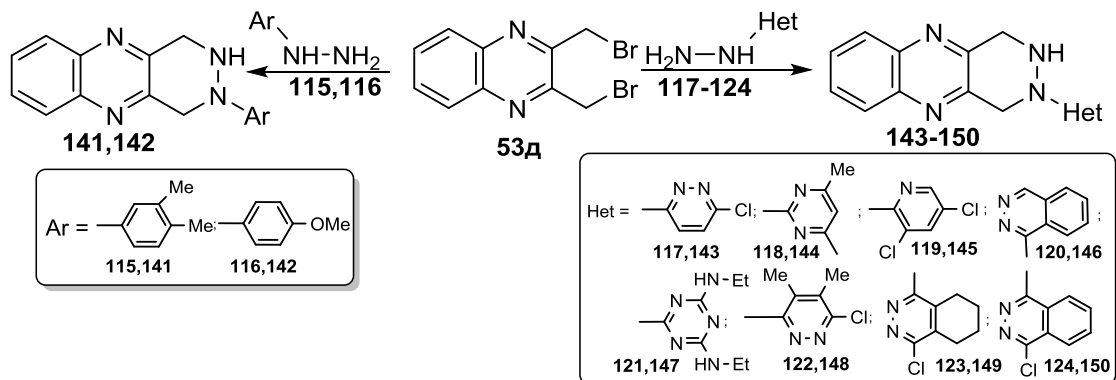
Схема 12



Методом РХ-МС було встановлено, що взаємодія між 2,3-біс(бромометил)-1,4-диметоксиантрацен-9,10-діоном **526** і N-заміщеними бензогідразидами **135-137** відбувається з утворенням суміші продуктів із однаковою молекулярною масою та незначними відмінностями їх <sup>1</sup>H-ЯМР спектрів.

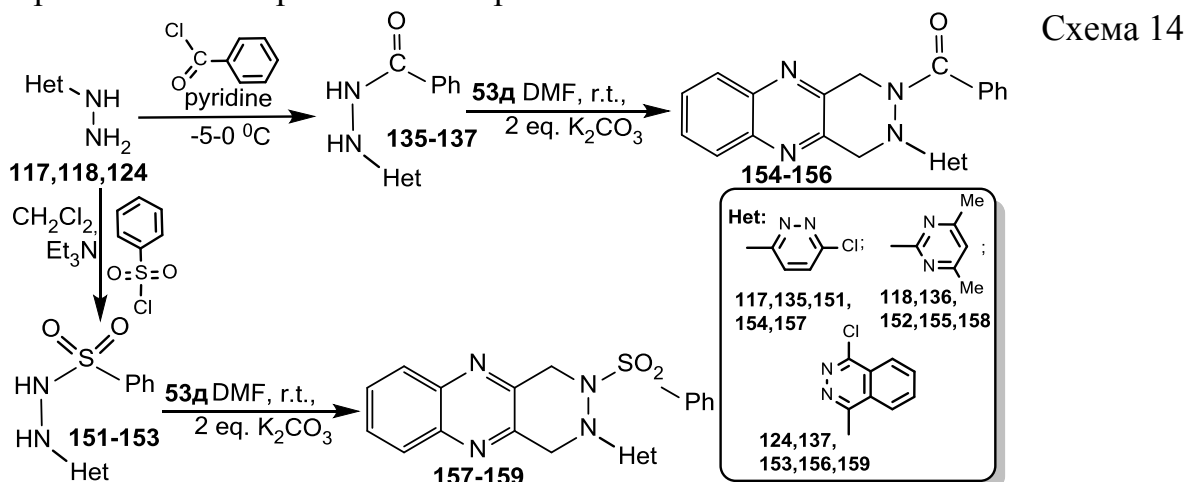
**Синтез похідних 1,2,3,4-тетрагідропіридазино[4,5-*b*]хіноксаліну.** Одержання фталазинових похідних хіноксаліну здійснювали взаємодією 2,3-біс(бромометил)хіноксаліну **53д** з двома типами гідразинів, що містять ароматичний **115,116** та гетероциклічний **117-124** фрагменти (Схема 13).

Схема 13



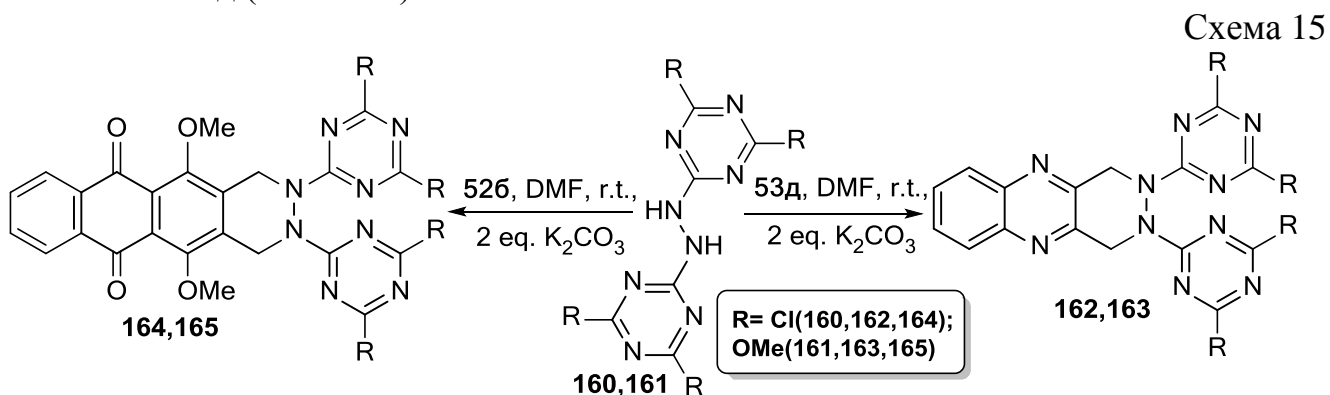
Визначено, що перебіг реакції арилгідразинів **115, 116** з хіноксаліном **53д** відбувається без подальшого дегідрогенування, на відміну від аналогічної реакції із 2,3-біс(бромометил)-1,4-диметоксиантрацен-9,10-діоном **526** (Схема 11). Так, в спектрах <sup>1</sup>H-ЯМР продукту **141** спостерігаються синглети протонів метиленових груп при 4,70 та 4,53 м.ч. відповідно. Перебіг реакції дегідрогенування виключно у випадку антрахінонпохідної можна пояснити оксидативним ефектом хіноїдної системи з утворенням нестійкого проміжного продукту з гідрохіноїдним ядром.

Спроба одержати ацильовані похідні піридазино[4,5-*b*]хіноксаліну **143-150** прямою взаємодією із бензоїлхлоридом або бензолсульфохлоридом не привела до очікуваного результату. Однак для їх синтезу, як і у випадку антрахінонів, успішним виявилось використання гідразидів **135-137** та **151-153**, які у реакції із 2,3-біс(бромометил)хіноксаліном **53д** приводили до цільових продуктів **154-159** (Схема 14). Методом РХ-МС було виявлено декілька фракцій продуктів з однаковою молекулярною масою та різними спектрами  $^1\text{H}$ -ЯМР.



В результаті взаємодії 2,3-біс(бромометил)-хіноксаліну **53** із 3-хлоро-6-гідразинілпіридазином **117** отримано суміш двох речовин з однаковим елементним складом та незначними відмінностями у спектрах  $^1\text{H}$ -ЯМР, що дозволило припустити утворення атропоізомерів. Для встановлення структури одержаних сполук **Ф1** та **Ф2** використано конформаційний аналіз та розрахунок ЯМР спектрів за допомогою програмного пакету Gaussian 09 на DFT рівні теорії.

**Дослідження реакції циклоконденсації у синтезі нових піридазиновмісних похідних хінонів та хіноксалінів з триазиновими фрагментами.** Досліджено можливість алкілювання нуклеофільних центрів N,N'-біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-гідразину **160** та N,N'-біс-(4,6-диметокси-[1,3,5]-триазин-2-іл)-гідразину **161** 2,3-біс(бромометил)-1,4-диметоксиантрацен-9,10-діоном **526** та 2,3-біс(бромометил)-хіноксаліном **53д** (Схема 15).



Низький вихід (25-37 %) продуктів взаємодії N,N'-біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-гідразину **160** пов'язаний з низькою стабільністю молекули при підвищенні температури. Для усунення «зшивання» гідразинового димеру, що відбувається під час реакції, використано метоксильоване похідне N,N'-біс-(4,6-диметокси-[1,3,5]-триазин-2-іл)-гідразин **161** у наступних перетвореннях. Встановлено, що при наявності двохкратного надлишку основи, ні температура, ні тривалість реакції



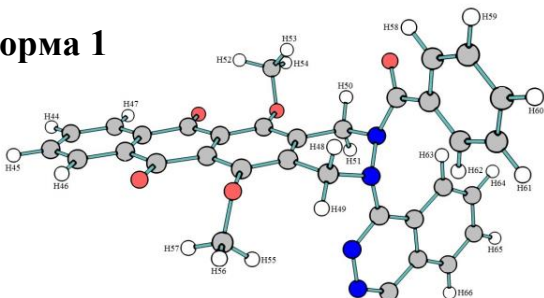
не мають значного впливу на кількості утворених продукту. Збільшення виходу продуктів реакції вдалось досягти при використанні тетразаміщеного N,N'-біс-(4,6-диметокси-[1,3,5]-триазин-2-іл)-гідразину **161**.

**Конформаційний аналіз 2,3-біс-(4,6-диметокси-[1,3,5]-триазин-2-іл)-5,12-диметокси-1,2,3,4-тетрагідро-2,3,-діаза-нафтацен-6,11-діона.** На прикладі сполуки **165**, будова якої підтверджена даними  $^1\text{H}$ -ЯМР спектроскопії, проведено дослідження просторової будови молекули DFT методом. Так, на спектрі  $^1\text{H}$ -ЯМР присутні сигнали чотирьох протонів ароматичного фрагменту, що прописуються двома квартетами 8.12-8.10 м.ч. та 7.90-7.88 м.ч. Сигнал метоксильних груп антрахінонового фрагменту прописується шестипротонним синглетом при 3.78 м.ч. Сигнали чотирьох метоксильних груп триазинових фрагментів прописуються двома синглетами при 3.84 та 3.99 м.ч., характерні сигнали протонів двох метиленових груп прописуються двома дублетами при 4.80 м.ч. та при 3.89 м.ч. Для пояснення нехарактерного відображення на  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектрі сигналів  $-\text{OCH}_3$  груп триазинових фрагментів проведено DFT аналіз одержаних молекул на рівні B3LYP/6-31G(d,p) у хлороформі (PCM). Досліджено бар'єри обертання триазинових ядер, а також бар'єри їх «ножичкових» переходів. Скан обертання показав бар'єр близько 25-30 ккал/моль, що цілком достатньо для блокування обертання циклів та подвоєння сигналів медіальних та латеральних метокси груп у  $^1\text{H}$ -ЯМР спектрі, що пояснюється магнітною анізотропією 1,3,5-триазинових ядер. Не виключається також можливість існування стійких атропоізомерів у випадку введення різних замісників у триазинове ядро. Дослідження «ножичкових» переходів показало бар'єр не менше 45 ккал/моль. Таке велике значення бар'єру переходу свідчить про існування у молекулі стійкої спіральної хіральності.

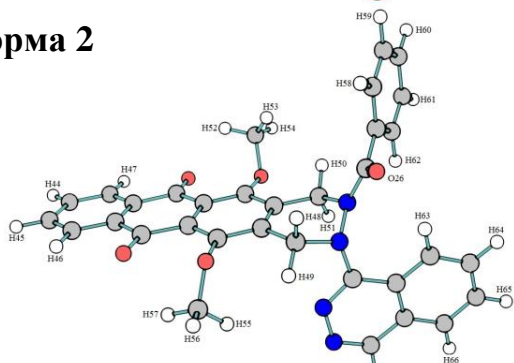
**Конформаційний аналіз похідних 2-бензоїлпіридазино[4,5-b]хіноксаліну та 2-бензоїлнафто[2,3-g]фталазину.** З метою встановлення просторової будови отриманих атропоізомерів проведено їх конформаційний аналіз, що базувався на порівнянні  $^1\text{H}$  та  $^{13}\text{C}$ -ЯМР спектрів записаних експериментально та розрахованих на DFT рівні. Релаксований координатний скан щодо двограних кутів замісників та інверсії атомів Нітрогену досліджувався на B3LYP/6-31+G(d,p) рівні.

Для 2-бензоїл-3-(4-хлорофталазин-1-іл)-5,12-диметокси-1,2,3,4-тетрагідронафто-[2,3-g]фталазин-6,11-діону **140**, де була одержана суміш трьох речовин у співвідношенні 43:31:26, проведено моделювання DFT методом. Особливістю даних розрахунків є те, що пошук локальних мінімумів проводився з різних початкових позицій та у різних напрямках обертання, оскільки при релаксованому скані енергії щодо обертання фталазинового циклу у графіку виникають переломи, які свідчать про стрибкоподібні зміни геометрії молекули. B3LYP/6-31G(d,p)  $360^\circ$  релаксований скан обертання бензоїльного фрагмента виявив два мінімуми (відповідають переходу  $\Phi 2-\Phi 1$ ), проте скан обертання фталазинового замісника при цис-положенні  $-\text{N}-\text{N}-\text{C}=\text{O}$  системи (для  $\Phi 2$ ) виявив ще один атропоізомер ( $\Phi 3$ ), що відповідає розташуванню фталазинового циклу в одній площині з хіноїдним фрагментом (Рис. 2). Присутність третьої форми зумовлена її стабілізацією водневим зв'язком, що у випадку піридазинового циклу не може утворюватись, та значним об'ємом замісника, що веде до стеричних затруднень. Виходи одержаних атропоізомерів корелюють з їх повними енергіями Гіббса.

Форма 1



Форма 2



Форма 3

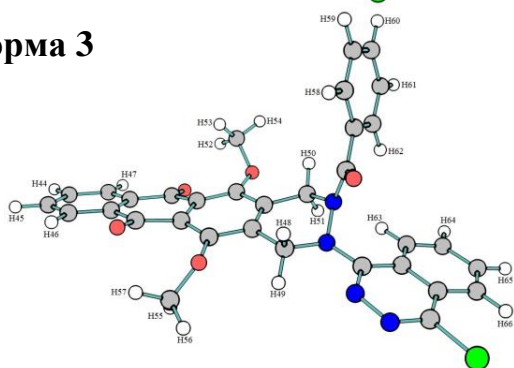
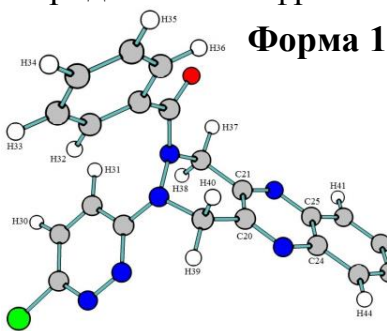


Рис. 2. B3LYP/6-31+G(d,p) – оптимізовані геометрії атропоізомерів **134**

Аналогічні розрахунки проведено для (3-(6-хлоропіридазин-3-іл)-3,4-дигідропіридазино[4,5-*b*]-хіноксалін-2(1*H*)-іл)(феніл)метанону **154**. Виявлено два мінімуми з близькими енергіями, що відповідають обертанню бензоїльного фрагмента на 180° при планарній будові O=C-N системи та розташуванню бензоїльного і піридазинового фрагментів по різні боки площини хіноксаліну.

Форма 1



Форма 2

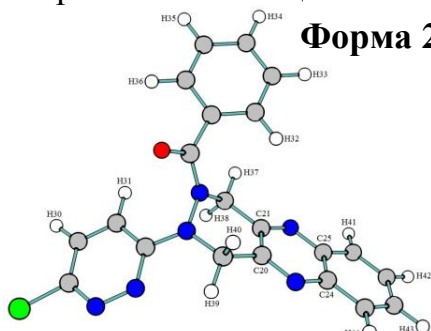


Рис. 3. B3LYP/6-31+G(d,p) – оптимізовані геометрії атропоізомерів **154**

Реоптимізація геометрії мінімумів проводилась DFT методом B3LYP/6-31+ G(d,p) з наступним NBO-аналізом.

Аналіз знятих та розрахованих <sup>1</sup>H-ЯМР спектрів показав, що протони хіноїдного ядра практично не зазнають зміни зсуву залежно від конформації, проте вплив конформації молекули на протони фталазинового циклу є суттєвим.

Визначені Δδ протонів фталазинового циклу добре узгоджуються з розрахованими значеннями. Певні зміни спостерігаються у характері дублету бензоїльних протонів, що зумовлено відмінністю оточення та деформацією замісника. Експериментально виявлена значна різниця в Δδ мультиплету трьох протонів бензоїльного замісника також добре відтворюється при обчисленнях. Значна відмінність у формах сигналів метиленових груп пов'язуємо із різними жорсткостями циклу та утворенням їх протонами водневих зв'язків. Цікавим є значне уширення сигналів метоксильних груп продукту у **Ф3**, яке можна пояснити скручуванням конденсованої хіноїдної системи, виявленим при моделюванні, що веде до взаємодії з сусідніми хіноїдними карбоксилатами через утворення слабких водневих зв'язків, виявлених NBO-аналізом, та відповідно заповільненням обертання метильних груп.

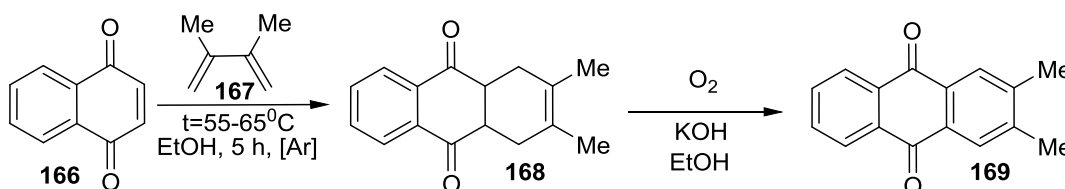
У випадку обертання піридазинового фрагмента виявлено два мінімуми при обох варіантах розташування бензоїльного фрагмента. Один з них є високоенергетичним з малим бар'єром виходу, що пояснює експериментальне отримання лише двох атропоізомерів сполуки **154** (Рис. 3).

Основними відмінностями між ЯМР спектрами двох форм є асиметрія магнітного екранування ядер хіноксалинового циклу у **Форми 2**, а також зміна зсувів сигналів протонів бензоїльного та піридазинового замісників, що можна пояснити їх взаємним впливом через магнітну анізотропію. Відмінність у формах сигналів метиленових груп імовірно зумовлена різницею жорсткостей гідразинового циклу. Вихід атропоізомерів у результаті реакції (27 % для **Форми 1** та 20 % для **Форми 2**) узгоджується з розрахунками їх енергій, з переважаючим утворенням більш енергетично вигідного атропоізомеру **Форми 1**.

### 3. РЕАКЦІЯ ЦИКЛОПРИЄДНАННЯ У СИНТЕЗІ ПОЛЦИКЛІЧНИХ ПОХІДНИХ 5-R-1,4-НАФТОХІНОНУ ТА 1,3,5-ТРИАЗИНУ

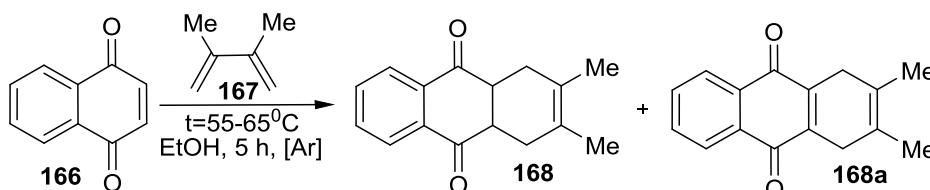
*Реакції [4+2]-циклоприсєднання 1,4-нафтохінону та синтез карбоциклічних похідних 5-R-1,4-нафтохінонів.* 1,4-хінон та його похідні є ефективними субстратами у реакціях Дільса-Альдера. У літературі описано постадійні перетворення 1,4-нафтохінону **166** із 1,3-дієнами, що відбуваються через утворення продукту приєднання **168**, окиснення якого приводить до антрахінону **169** (Схема 16).

Схема 16



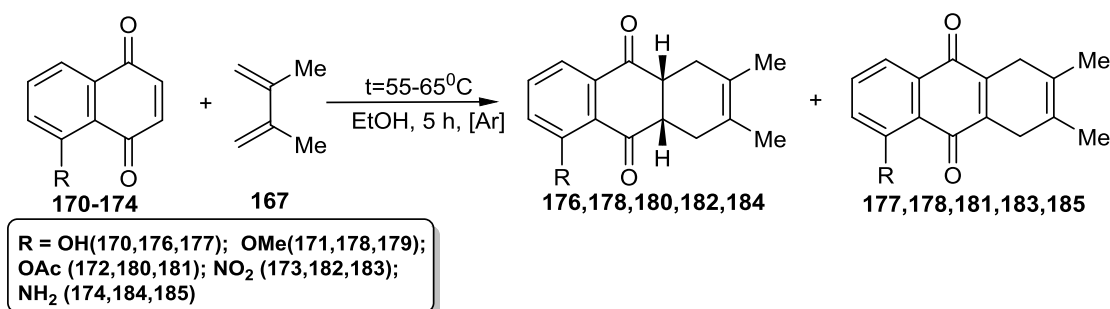
Провівши аналогічні перетворення, нами було встановлено ряд особливостей, які не були виявлені раніше. Так, при дослідженні взаємодії 1,4-нафтохінону **166** із 2,3-диметилбутадієном **167** вдалось виділити продукт **168a** (Схема 17). При аналізі  $^1\text{H}$ -ЯМР спектру встановлено, що ним є нафтохіноїдна система з новим ендочиклічним  $\text{C}=\text{C}$  зв'язком, який утворюється за рахунок елімінування двох протонів і є можливим продуктом реакції окиснення надлишковою кількістю 1,4-нафтохінону.

Схема 17



Дослідження взаємодії 5-R-заміщених похідних 1,4-нафтохінону **170-174** із 2,3-диметилбутадієном **166** дозволило встановити залежність кількості утворених продуктів від співвідношення реагентів (Схема 18).

Схема 18

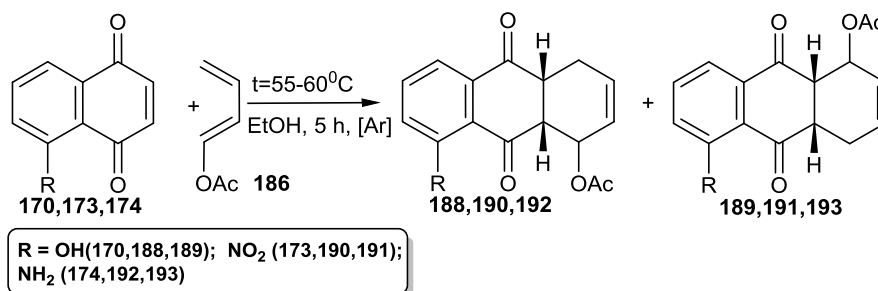


При взаємодії еквімолярних кількостей 5-R-1,4-нафтохінонів **170-174** з 2,3-диметилбутадієном **166** в етанолі утворюється суміш продуктів циклоприєднання, серед яких виділено трикарбоциклічні сполуки **176, 178, 180, 182, 184** з високими виходами (81- 85 %) та продукти **177, 179, 181, 183, 185** в мінорних кількостях (10-14 %). Продукти [4+2]-циклоприєднання **176, 178, 180, 182, 184** характеризуються сигналами двох груп  $\text{CH}_2$  в  $^1\text{H}$ -ЯМР спектрах, що прописуються двома дублетами у діапазоні 2,40-2,00 м.ч. Встановлено, що під дією надлишку 5-R-1,4-нафтохінону адукти **176, 178, 180, 182, 184** зазнають дегідрогенування з утворенням продуктів **177, 179, 181, 183, 185**. Таке перетворення підтверджується відсутністю сигналів протонів двох груп  $\text{CH}$  в їх  $^1\text{H}$ -ЯМР спектрах. У випадку взаємодії нафтохінонів **170-174** з дієном **166** в співвідношенні 1,0:1,2 у наведених вище умовах, спостерігається утворення виключно продуктів **176, 178, 180, 182, 184** з виходами 91-95 %. Цей факт обумовлений надлишком 2,3-диметилбутадієну, який виводив із сфери реакції нафтохінони **170-174**, що, в свою чергу, унеможливило дегідрування сполук **176, 178, 180, 182, 184**. Натомість, взаємодія **170-174** з 2,3-диметилбутадієном у співвідношенні 1,2:1,0 проходила з переважаючим утворенням (50-60 %) продуктів **176, 178, 180, 182, 184**, а також продуктів **177, 179, 181, 183, 185** з нижчими виходами (біля 30 %).

**Синтез карбоциклічних похідних взаємодією 5-заміщених 1,4-нафтохінонів з 1-ацетокси-1,3-бутадієном.** У літературі недостатньо описано реакції 5-заміщених 1,4-нафтохінонів з несиметричними 1,3-дієнами, а також гетеродієнами. У даному випадку реакція Дільса-Альдера може проходити з утворенням двох регіоізомерів.

При аналізі продуктів взаємодії **170, 173, 174** з 1-ацетокси-1,3-бутадієном **186** було встановлено, що в результаті реакції утворюється суміш регіоізомерів (Схема 19).

Схема 19



В результаті виділено по два регіоізомери з переважанням **188, 190, 192** (виходи 55 %, 61 %, 54 %), а також **189, 191, 193** у менших кількостях (25 %, 19 %, 25 %). Такий перебіг реакції можна пояснити електронними ефектами замісників у 5 положенні 1,4-нафтохінонів та відповідною орієнтацією 1-ацетокси-1,3-бутадієну у перехідному стані **186**. При наявності в 5 положенні 1,4-нафтохінону електроннодонорних груп ( $\text{R} = \text{OMe}$ ,  $\text{OAc}$ ) реакція 1,4-нафтохінонів **171, 172** з 1-ацетокси-1,3-бутадієном **186** відбувається з утворенням продуктів **194** і **196** з виходами 65 % та 55 %, а також продуктів **195, 197** з виходами 25 % та 37 % (Схема 20).

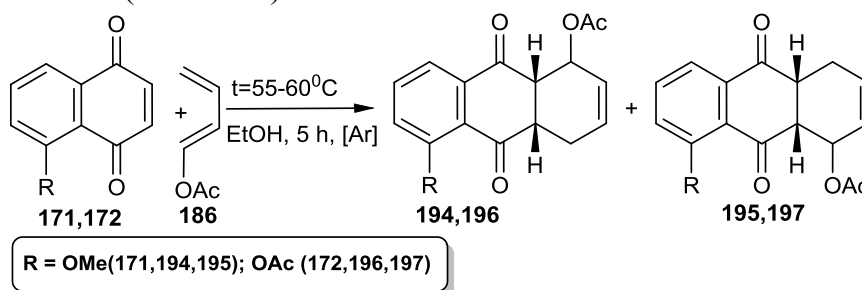
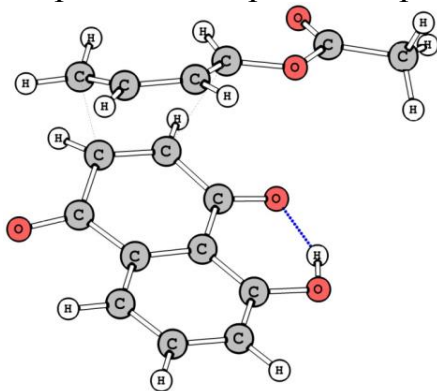


Схема 20

Для пояснення регіоселективності досліджуваної реакції проведено розрахунок атомних індексів Фукуї на B3LYP/6-31G(d,p) рівні в PBF моделі розчинника (етанол) із застосуванням програмного забезпечення Jaguar.

Сполука **171** характеризується (НВМО  $f_{NN\_C^3}$  0,12) > (НВМО  $f_{NN\_C^2}$  0,11), що свідчить про сильніші електрофільні властивості  $C^3$  реакційного атома. Для сполуки **172** (НВМО  $f_{NN\_C^3}$  0,11) = (НВМО  $f_{NN\_C^2}$  0,11), що свідчить про еквівалентні властивості  $C^2$  та  $C^3$  реакційних атомів. Аналіз продуктів реакції показав, що взаємодія відбувається з утворенням двох регіоізомерів **196** (55 %) та **197** (37 %) практично у рівних кількостях.



Експериментальні дані у загальному корелюються з результатами, отриманими розрахунковим методом, отже використання значень індексів Фукуї для оцінки можливих продуктів реакції у подальших експериментах є обґрунтованим. Для достовірного віднесення виділених продуктів відповідним структурам проведено порівняння їх  $^1\text{H}$ -ЯМР спектрів, які отримані експериментально та розраховані методом GIAO B3LYP/6-311+G(2d,p)//6-31 G(d,p) у моделі розчинника PCM (DMSO) (табл.3).

Рис. 4. DFT-модельована геометрія перехідного стану TS(Z)

Таблиця 3

Номер протона	Хімічний зсув, м.ч. для <b>188, 189</b>			
	GIAO $^1\text{H}$ -ЯМР		$^1\text{H}$ -ЯМР в DMSO- $d_6$	
	CA $C^3$	CA $C^2$	Форма 2	Форма 1
6	7.21	7.41	7.15 (d)	7.20 (d)
7	7.74	7.74	7.64 (t)	7.56 (t)
8	7.58	7.84	7.48 (d)	7.72 (d)

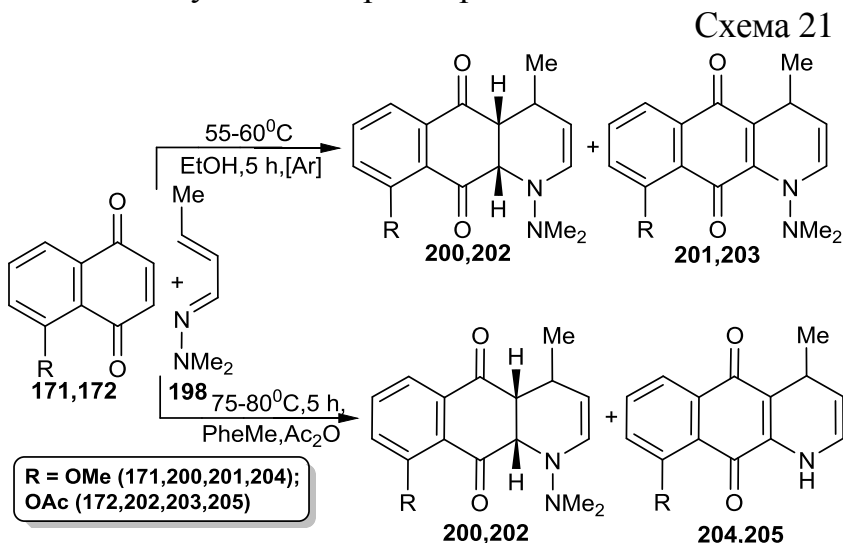
Як видно з табл.3, характер взаємного розташування сигналів протонів ароматичного ядра хіноїдного фрагмента для **189** ( $\Phi 2$ ) відповідає розрахованому CA  $C^3$  та прописується на спектрі комбінацією сигналів

t,  $H^7$ ; d,  $H^8$ ; d,  $H^6$ . У свою чергу для **188** ( $\Phi 1$ ) розташування сигналів на спектрі d,  $H^8$ ; t,  $H^7$ ; d,  $H^6$  відповідає розрахованому регіоізомеру CA  $C^2$ .

### Взаємодія 5 заміщених 1,4-нафтохінонів з 2-бутеналь-*N,N*-диметилгідрозоном.

Регіоселективна реакція Дільса-Альдера є важливим інструментом для конструювання нових сполук з метою розширення бази потенційно біологічно активних речовин.

Схема 21

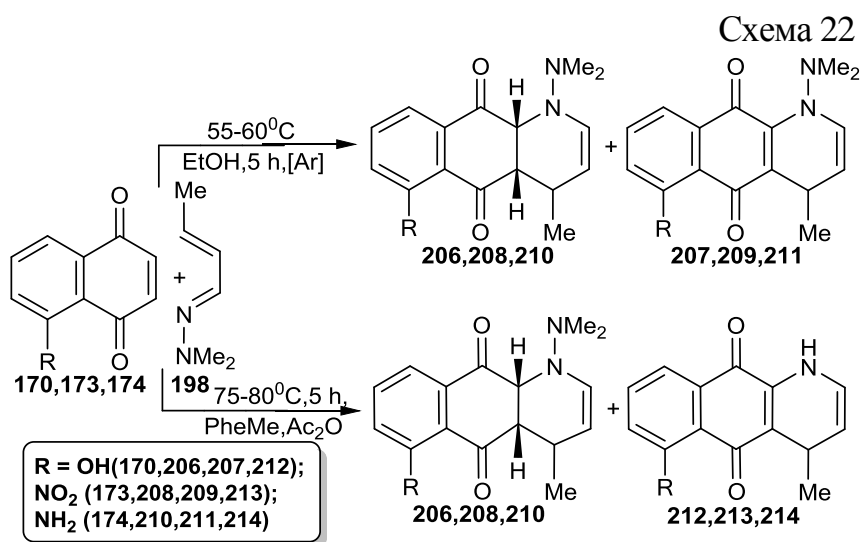


У результаті взаємодії 2-бутеналь-*N,N*-диметилгідрозону **198** із нафтохінонами **171, 172** в середовищі етанолу при температурі 55-60°C утворюється суміш продуктів, які розділено хроматографією. В обох випадках переважали регіоізомери **200, 202** з виходами 53 % та 54 %. Сполуки **201, 203** виділено із виходом 15 % та 13 % відповідно.

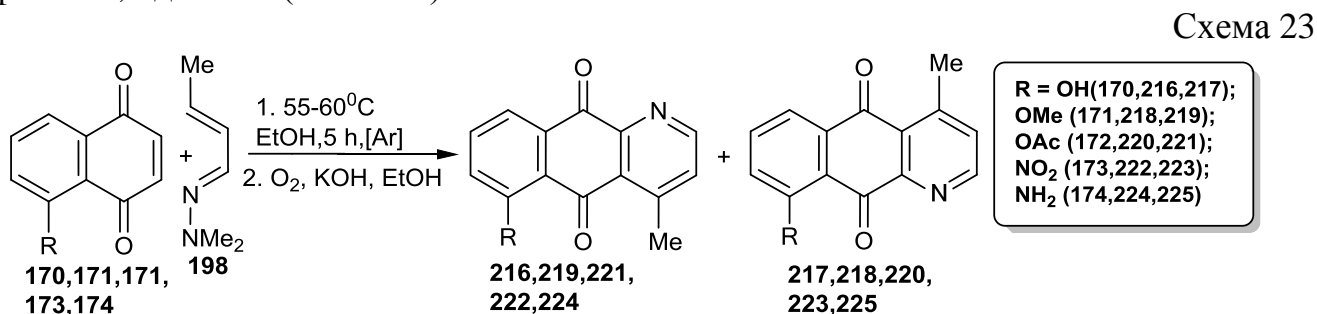
В свою чергу, взаємодія **171** та **172** із 2-бутеналь-*N,N*-диметилгідрозом **198** у середовищі толуену із додаванням оцтового ангідриду приводила до утворення дигідробензохіноліндіонів **200**, **202** з виходами 54 % та 59 % (Схема 21). Сполуки **204** та **205**, які не були зафіксовані у попередніх реакціях, є результатом елімінування двох атомів Гідрогену та відщеплення фрагмента диметиламіну. У спектрі  $^1\text{H}$  ЯМР **204** відсутній характерний шестипротонний синглет диметильної групи при 2,59 м.ч.

Із суміші продуктів реакції 1,4-нафтохінонів **170**, **173**, **174** з 2-бутеналь-*N,N*-диметилгідрозом **198** виділено сполуки **206**, **208**, **210** з виходами 54 %, 52 %, 55 %, та продукти **207**, **209**, **211** із виходом 15 %, 17 %, 14 % (Схема 22). Основними продуктами взаємодії **170**, **173**, **174** із **198** у середовищі толуолу у присутності оцтового ангідриду були продукти **206**, **208**, **210** вихід яких становив 58 %, 76 % та 59 %.

У меншій кількості 12 %, 19 % та 11 % виділено сполуки **212**, **213**, **214**.



Реакцією окиснення без виділення проміжних продуктів циклоприєднання сполук **170-174** з 2-бутеналь-*N,N*-диметилгідрозом **198** в лужному етанолі, пропускаючи повітря протягом 24 год, виділено речовини **216**, **218**, **220**, **222**, **224** з виходами 59-71 % та **217**, **219**, **221**, **223**, **225** з виходами 11-18 %, які за структурою є піридиновмісними нафталін-1,4-діонами (Схема 23).

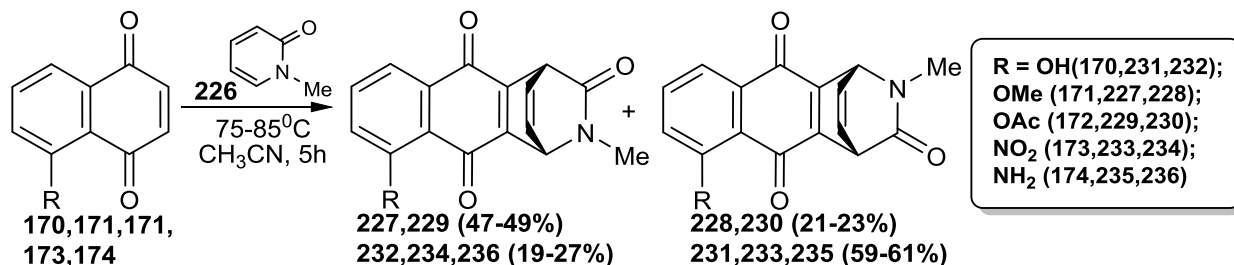


В спектрі  $^1\text{H}$ -ЯМР сполуки **224** сигнали ароматичних протонів прописуються дублетом дублетів 7.81 м.ч.  $J_1=7.6$ ,  $J_2=1.6$  Гц, триплетом 7.73 м.ч.  $J=7,8$  Гц та дублетом дублетів при 6.81 м.ч.  $J_1=7.8$ ,  $J_2=1,6$  Гц. Сигнали протонів піридинового кільця прописуються одно протонними дублетами при 8.83 м.ч.  $J=4.9$  Гц та 7.55 м.ч.  $J=4.9$  Гц відповідно. Протони аміногрупи резонують широким синглетом при 7,67 м.ч, що можна пояснити утворенням водневого зв'язку. Останній в ІЧ-спектрі проявляється двома смугами поглинання в області 3290 та 3370  $\text{cm}^{-1}$ , що належать до валентних коливань зв'язаних та вільних NH-груп продуктів **224**, **225**. В свою чергу, сполуки **216**, **217** характеризуються валентними коливаннями асоційованих OH-груп при 3120-2855  $\text{cm}^{-1}$  та інтенсивними смугами при 2997-2510  $\text{cm}^{-1}$ , CO-групи при 1733-1635  $\text{cm}^{-1}$  та (OH...O)-фрагмента при 995-955  $\text{cm}^{-1}$ . У спектрі також спостерігаються смуги поглинання піридинового кільця в області 1570-1630  $\text{cm}^{-1}$ , C=C-зв'язку при 1643-1468  $\text{cm}^{-1}$  та інтенсивні смуги поглинання коливань ароматичних циклів при 846-771  $\text{cm}^{-1}$ .

### Дослідження взаємодії 5-R-1,4-нафтохінонів з 1-метил-1H-піридин-2-оном.

Взаємодія 5-метокси- **171** та 5-ацетокси- **172** 1,4-нафтохінонів з 1-метил-1H-піридин-2-оном **226** відбувалась в середовищі ацетонітрилу з утворенням суміші регіоізомерів, основними серед яких були сполуки **227**, **229** з виходом 47-49 % та сполуки **228**, **230** з виходом 21-23 %.

Схема 24

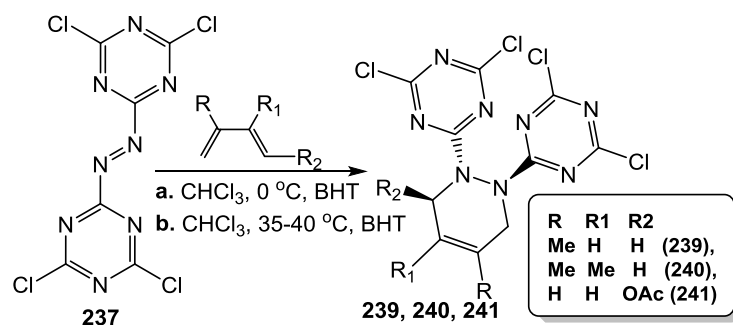


При взаємодії 5-R-1,4-нафтохінонів **170**, **173**, **174** з 1-метил-1H-піридин-2-оном **226** за аналогічних умов виділено регіоізомери **231**, **233**, **235** з виходами 59-61 % та **232**, **234**, **236**, вихід яких становив 19-27 %. Одержана суміш регіоізомерів **227-236** була розділена методом препаративної тонкошарової хроматографії на скляних пластинках Stratocrom SI.

Порівняння отриманих значень для розрахованих та експериментальних спектрів  $^1\text{H}$ -ЯМР продуктів **231**, **232** показало, що характер взаємного розташування сигналів протонів ароматичного кільця хіноїдного фрагмента для сполуки **231** (**Ф1**, 59%) відповідає розрахованому регіоізомеру циклоприєднання по  $\text{C}^2$  атому карбону та прописується комбінацією сигналів t,  $\text{H}^7$ ; d,  $\text{H}^8$ ; d,  $\text{H}^6$ . У свою чергу для сполуки **232** (**Ф2**, 19%) розташування сигналів d,  $\text{H}^8$ ; t,  $\text{H}^7$ ; d,  $\text{H}^6$  відповідає розрахованому регіоізомеру циклоприєднання по  $\text{C}^3$  атому Карбону.

**Експериментальні та DFT-дослідження реакції Дільса-Альдера біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазену з лінійними та циклічними 1,3-дієнами.** Сполуки з ядром симетричного триазину представляють великий інтерес, оскільки 1,3,5-триазиновий фрагмент є зручною зв'язуючою ланкою, що дозволяє комбінувати різні фрагменти в одній молекулі. Продукти взаємодії біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазену **237** з 2,3-диметилбутадієном **167** та 2-метилбутадієном **238** отримано з високими виходами (87 %, 92 %) (Схема 25).

Схема 25

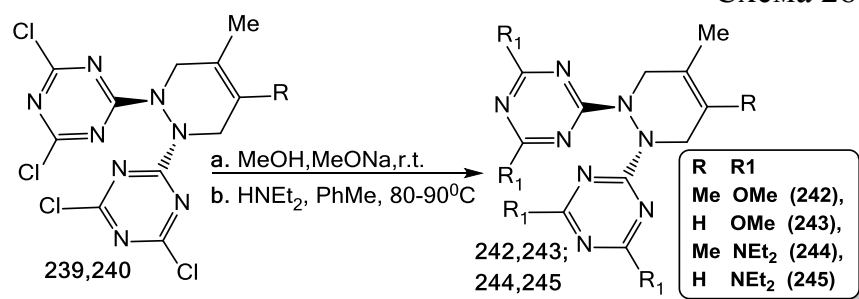


Реакцію проводили при  $0^\circ\text{C}$  у хлороформі в присутності іонулу (ВНТ). Взаємодія **237** з 1-ацетокси-1,3-бутадієном **186** відбувалась в умовах термодинамічного контролю при  $35-40^\circ\text{C}$ . Встановлено, що обидва ізомери вичерпувались під час реакції з утворенням одного циклічного продукту **241**.

Експериментальним шляхом та аналізом даних квантово-хімічних DFT розрахунків на B3LYP/6-31G(d,p) рівні показано, що циклоприєднання між біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазеном, 1,3-дієнами та антраценом є полярною реакцією Дільса-Альдера, що відбувається за узгодженим асинхронним механізмом. Велика полярність перехідного стану узгоджується із значним впливом розчинника на швидкість реакції.



Вивчено також напрямки модифікації отриманих продуктів шляхом нуклеофільного заміщення атомів Хлору.

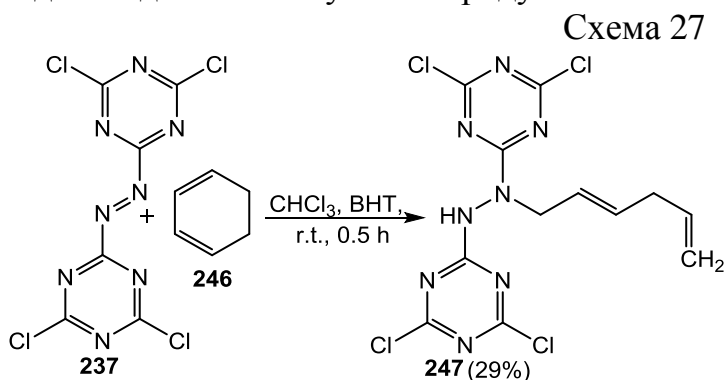


Проведені дослідження показали, що продукти заміщення нестійкі в кислих умовах, але стійкі у лужному середовищі. Встановлено, що всі атоми Хлору можуть бути заміщені алкоксигрупами під впливом різних алкоголятів

натрію в спирті або ТГФ при кімнатній температурі. Таким способом отримано повністю метоксильовані похідні **242**, **243** (Схема 26). Також виявлено, що сполуки **239**, **240** достатньо термічно стабільні для вичерпного амінування. Так, при кип'ятінні у толуені протягом 3 год отримано тетрадиетиламінопохідні **244**, **245**. У спектрах <sup>13</sup>C-ЯМР всіх отриманих продуктів та в <sup>1</sup>H спектрах їх метоксильованих похідних спостерігаються сигнали, що свідчать про ускладнене обертання 1,3,5-триазинового циклу, тобто в спектрі <sup>1</sup>H-ЯМР метоксильованого продукту **242** метокси групи прописуються двома синглетами 6H в області 3,8-4,0 м.ч.

Взаємодія біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазену **237** з циклогексادیєном **246** не була раніше описана і відповідно не досліджувалася (Схема 27). Реакцію **237** з циклогексادیєном проводили у бензолі та хлороформі. Встановлено, що швидкість реакції значно збільшується із збільшенням полярності розчинника. Виділено тільки один продукт **247**, аналіз спектру <sup>1</sup>H-ЯМР та результати мас-спектрометрії якого не корелювалися з модельованими спектрами для жодного з очікуваних продуктів.

Аналіз даних РХ-МС спектру продукту **247** показав, що молекулярна маса є більшою на дві одиниці від маси можливих очікуваних продуктів. Піки мас-спектру сильно уширені у зв'язку з присутністю чотирьох атомів Хлору з природнім ізотопним складом. Збільшення маси **247** може відбуватися за рахунок дегідрогенування розчинника.

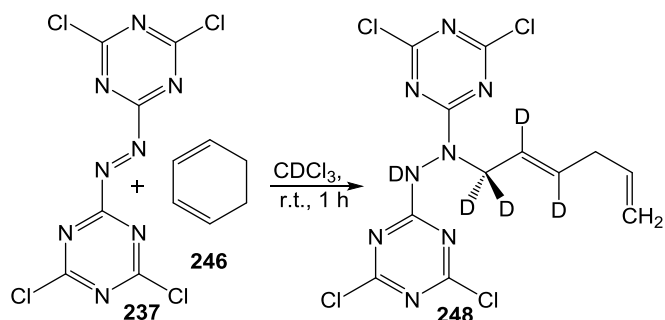


Аналіз спектру <sup>1</sup>H-ЯМР продукту **247** наштовхнув нас на думку, що реакція відбувається з утворенням продукту лінійної будови. На спектрі спостерігаються два накладені дублети у області 4,98-5,04 м.ч., що відповідають кінцевій =CH<sub>2</sub> групі, дублет при 4,53 м.ч. *J*=6,9 Гц відповідає -CH<sub>2</sub>- групі у α положенні відносно -N-N- зв'язку, триплет при 2,80 м.ч. *J*=5,9x2 Гц – групі -CH<sub>2</sub>- у 4-ому положенні відповідно. Накладений мультиплет двох протонів в області 5,85-5,70 м.ч., а також подвоєний триплет одного протона при 5,53 м.ч. *J*<sub>1</sub>=15,5 та *J*<sub>2</sub>=6,9x2 Гц відповідають сигналам трьох =CH- груп. Протон NH прописується при 8,33 м.ч. Велика константа *J*=15,5 Гц свідчить про транс-розташування Гідрогенів. У <sup>13</sup>C-АРТ спектрі продукту, окрім сигналів триазинових циклів у області 173-166 м.ч., спостерігаються три карбони СН груп при 135,9, 135,2 та 122,2 м.ч., кінцева =CH<sub>2</sub> група при 116,1 м.ч. та дві -CH<sub>2</sub>- групи, що прописуються при 52,2 та 36,2 м.ч. На ІЧ-спектрі, окрім звичних сигналів триазинових ядер, сильні смуги поглинання валентних коливань при 1566, 1532, 1500,



1304, 1244, 1184  $\text{cm}^{-1}$ , та смуги середньої інтенсивності деформаційних коливань 1006, 848 та 800  $\text{cm}^{-1}$ . Характерними є поглинання маятникових коливань аміногрупи при 1400  $\text{cm}^{-1}$ , а також ряд коливань вуглеводневого фрагменту, що прописуються смугами середньої інтенсивності при 1086 та 1050  $\text{cm}^{-1}$  та слабкими смугами при 754 та 728  $\text{cm}^{-1}$ .

Схема 28



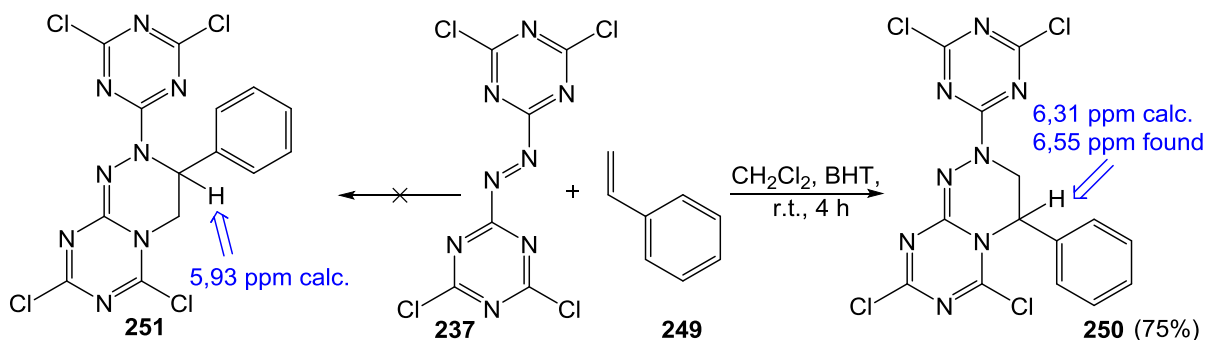
Для встановлення наявності запропонованої системи подвійних зв'язків та підтвердження гіпотези про участь розчинника у перебігу реакції, взаємодію проведено у дейтерованому хлороформі (Схема 28).

Вигляд  $^1\text{H}$ -ЯМР спектру продукту **248** отриманого у  $\text{CDCl}_3$  помітно упрощується порівняно зі спектром продукту **247**.

На спектрі  $^1\text{H}$ -ЯМР прописуються сигнали лише п'яти протонів продукту **248**. Кінцева група  $=\text{CH}_2$  прописується двома накладеними дублетами в області 4,96-5,05 м.ч.  $J_{1,2} = 10,1$  та 16,9 Гц, сигнал сусіднього з нею протону групи  $-\text{CH}=\text{C}$  прописується мультиплетом в області 5,75-5,90 м.ч. Уширений синглет двох протонів при 2,16 м.ч. відповідає зв'язаний з ним групі  $-\text{CH}_2-$ , сигнал якої зміщений відносно недейтерованого продукту на  $\sim 0,65$  м.ч. через ізотопний ефект дейтерованого ланцюга. Наведений спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР продукту **248** підтверджує участь розчинника у взаємодії та пояснює зміну конфігурації подвійного зв'язку з *cis* на термодинамічно стабільнішу *trans*, оскільки дейтерообмін відбувається саме по цій частині молекули.

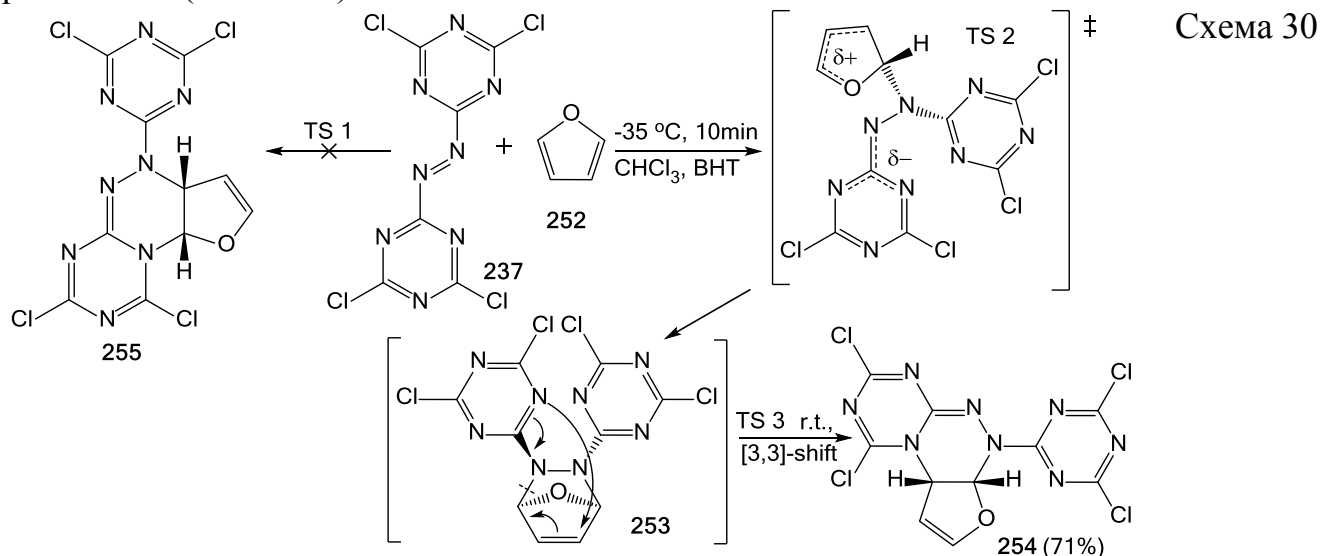
В результаті реакції біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазену **237** зі стириеном **249** виділено один з можливих регіоізомерів оберненої реакції Дільса-Альдера (Схема 29). Детально проаналізувавши механізм реакції на M06-2X/6-31G(d,p) рівні, встановлено, що взаємодія відбувається через проміжне утворення термодинамічно нестабільного продукту нормальної реакції Дільса-Альдера з його наступним [3,3]-сігматропним перегрупованням у 6,8-дихлоро-2-(4,6-дихлоро-1,3,5-триазин-2-іл)-4-феніл-3,4-дигідро-2H-[1,3,5]триазино[2,1-c][1,2,4]триазин **250**.

Схема 29



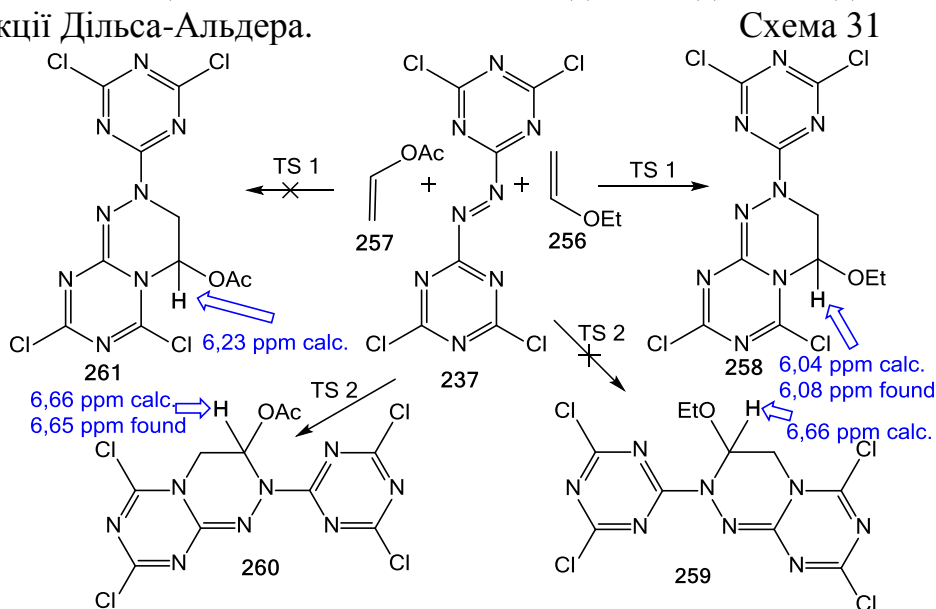
Одержаний експериментально  $^1\text{H}$ -ЯМР спектр добре узгоджуються з DFT модельованим спектром та термодинамічними даними. Порівняння значення положення сигналу протона в  $\alpha$ -положенні відносно бензольного ядра одержаного експериментально, що прописується при 6,55 м.ч., та DFT розрахованих значень 5,93 та 6,31 м.ч. відповідно, дозволив віднести записаний спектр структурі одного з можливих регіоізомерів. Значення  $\Delta\delta$  у даному випадку не використовувалось, оскільки порівняння абсолютних значень зсувів сигналів було достатньо інформативним.

**Експериментальні та DFT-дослідження реакції Дільса-Альдера біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазену з гетероатомними дієнами та дієнофілами.** Експериментальними та DFT дослідженнями реакції біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазену **237** з фураном **252** встановлено, що при низьких температурах реакція відбувається у дві стадії: з початковим утворенням продукту нормальної реакції Дільса-Альдера 2,3-біс(4,6-дихлоро-1,3,5-триазин-2-іл)-7-окса-2,3-діазабіцикло-[2.2.1]гепт-5-ену **253** та наступним [3,3]-сігматропним перегрупованням при збільшенні температури у термодинамічно стійкий (6a*RS*,9a*SR*)-1,3-дихлоро-6-(4,6-дихлоро-1,3,5-триазин-2-іл)-6a,9a-дигідро-6*H*-фууро[3,2-*e*][1,3,5]триазино[2,1-*c*][1,2,4]триазин **254** (Схема 30).



При дослідженні взаємодії біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазену **237** з вінілетиловим етером **256** та вінілацетатом **257** в обох випадках виділено один з регіоізомерів оберненої реакції Дільса-Альдера.

У випадку дослідження реакції вінілетилового етеру **256** виділена сполука **258** є продуктом атаки азозв'язку у  $\beta$ -положення вільного фрагменту, а у випадку взаємодії вінілацетату **257** атака відбувалася по атому Карбону в  $\alpha$ -положенні з утворенням продукту **260** (Схема 31).



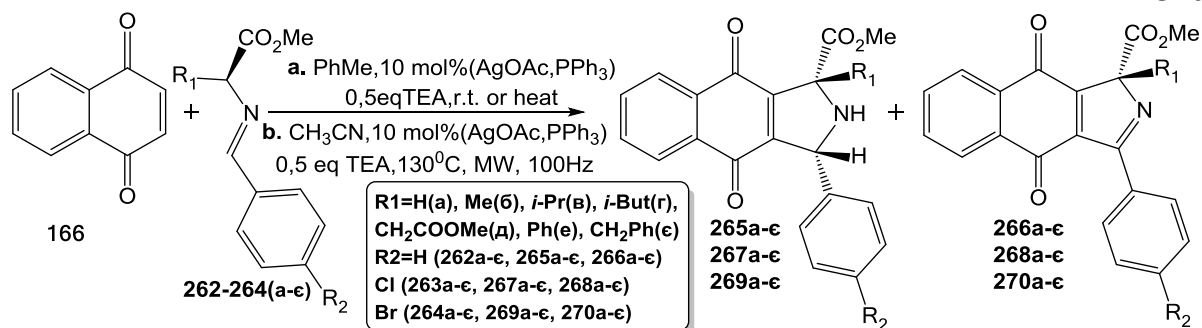
Вивчення причин регіоселективності проводили шляхом моделювання на M06-2X/6-31G(d,p) рівні проходження реакції з утворення двох можливих ізомерів циклоприєднання. Дослідження показали, що у випадку вінілетилового етеру **256** утворюється термодинамічно та кінетично вигідний продукт **258**, а у випадку вінілацетату **257** напрямок реакції контролюється кінетично, в той час як енергії продуктів практично однакові.

У спектрі  $^1\text{H}$ -ЯМР продукту **258**, окрім сигналів протонів етокси фрагменту, що прописується характерною  $A_3X_2$  системою – квартетом  $\text{CH}_2$  групи при 3,77 м.ч. та триплетом  $\text{CH}_3$  групи при 1,11 м.ч., спостерігається характерна АВХ система новоутвореного гетероциклу, яка утворюється протонами Н (Х) та 2Н (АВ). Очевидно, що уширений синглет у більш слабкому полі при 6,08 м.ч. відповідає протону  $-\text{CH}-$  у  $\alpha$ -положенні відносно кисню етокси фрагменту. Два подвоєних дублета відповідають двом діастереотопним протонам  $-\text{CH}_2$  (АВ) групи 5,10 м.ч.  $J_1=13,7$  і  $J_2=2,1$  Гц та 3,32 м.ч.  $J_1=14,1$  і  $J_2=1,2$  Гц. Таке аномальне рознесення сигналів  $\sim 2,0$  м.ч. пояснюється неоднорідністю впливу на протони  $-\text{CH}_2$  за рахунок екрануючого та дезекрануючого ефектів триазинового ядра.

У  $^1\text{H}$ -ЯМР спектрі продукту **260** спостерігається характерна АВХ система новоутвореного гетероциклу, що прописується подвоєним дублетом сигналу протона групи  $-\text{CH}$  при 6,65 м.ч.,  $J_1=5,6$  та  $J_2=3,3$  Гц, та двома подвоєними дублетами діастереотопних протонів  $\text{CH}_2$  групи при 5,02 м.ч.  $J_1=10,2$  та  $J_2=6,1$  Гц та 4,54 м.ч.  $J_1=10,1$  та  $J_2=3,6$  Гц.

**Синтез нових похідних 1,4-хінону з використанням реакції [3+2] циклоприєднання азометинів на основі естерів  $\alpha$ -амінокислот.** Досліджено нові перетворення з використанням 1,4-нафтохінонів та їх похідних як синтетичних аналогів електронодефіцитних алкенів у реакції [3+2] циклоприєднання. У роботі показано, що використання каталізатора ацетату срібла строго просторово координує молекулу азометиніду у перехідному стані, що пояснює отримання виключно продуктів *цис*-приєднання. При аналізі умов реакції 1,4-нафтохінону **166** з рядом азометинів **262-264(а-є)** встановлено таку закономірність: при перебігу реакції за класичною методикою (використовуючи  $\text{AgOAc}$  (10 моль %),  $\text{PPh}_3$  (10 моль %),  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,5 екв.) при кімнатній температурі та нагріванні протягом 12-24 год у толуені) в основній мірі утворюються циклічні продукти елімінування двох Гідрогенів по хіноїдному фрагменту **265**, **267**, **269**; при використанні мікрохвильового випромінювання в ацетонітрилі за присутності  $\text{AgOAc}$  (10 моль %),  $\text{PPh}_3$  (10 моль %),  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,5екв.) при  $130^\circ\text{C}$ , 4 години отримуються дегідроновані продукти з двома ендоциклічними подвійними зв'язками у гетероциклічному фрагменті **266**, **268**, **270** (Схема 32).

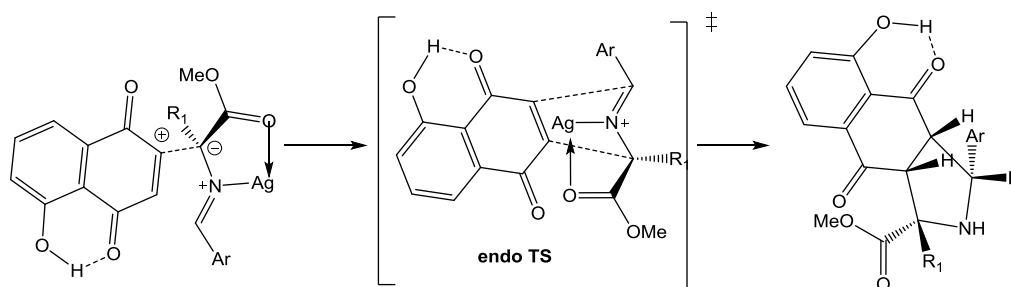
Схема 32



Будова піролів **265-270(а-є)** підтверджується даними  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  ЯМР та мас-спектрів. В  $^1\text{H}$  ЯМР спектрах поряд із сигналами протонів хіноїдного фрагмента прописується синглет протона метинової групи пірольного циклу при 5.54-5.86 м.ч. у похідних 2-Ar-5-R<sub>1</sub>-2,5-дигідро-1H-піролу **265,267,269(а-є)**. Метокси фрагмент у всіх похідних прописується трьохпротонним синглетом в області 3.64-4.06 м.ч. Сигнали ароматичних протонів хіноїдного фрагменту і арильних замісників прописуються складною системою сигналів у характерній області.

При дослідженні взаємодії 5-ОН-1,4-нафтохінону **170** з рядом азометинів вдалось виділити продукт у вигляді одного з можливих регіоізомерів.

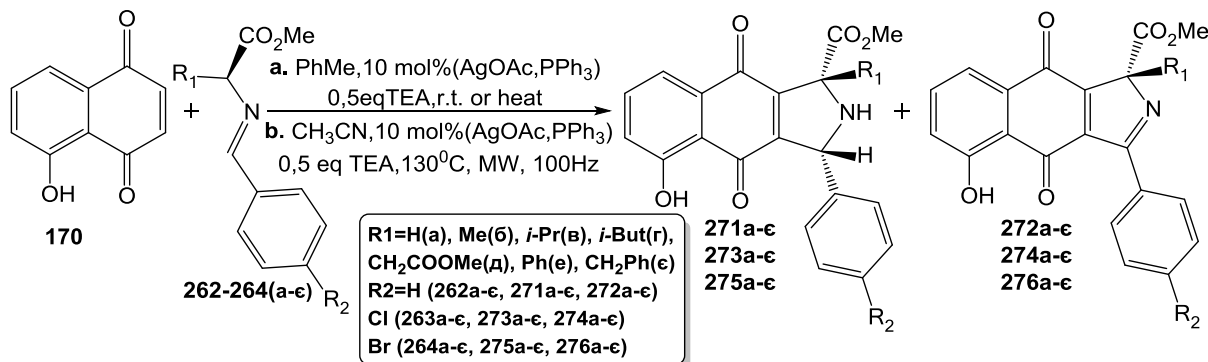
Схема 33



За допомогою DFT розрахунків встановлено, що реакція між хелатними комплексами азометинлідів починається зі зближення найбільш електрофільних і нуклеофільних ділянок реагуючих молекул, а саме: атому C<sup>2</sup> активованого -C=C- зв'язку хіноїдного ребра та атому Карбону у α-положенні азометинліду, що узгоджується з можливими канонічними формами азометинлідів (Схема33).

Одержання тетрациклічних гетеропохідних юглону **170** проводили за аналогічними умовами, що були описані для 1,4-нафтохінону **166**. Так, похідні на основі азометинлідів гліцину **262-264а**, валіну **262-264в** та лейцину **262-264г** показали високі виходи продуктів при проведенні синтезу в ацетонітрилі в присутності AgOAc (10 моль %), PPh<sub>3</sub> (10 моль %), Et<sub>3</sub>N (0,5 екв.) в мікрохвильовому реакторі при температурі 130<sup>0</sup>С протягом 4 годин, проте одержані виходи були дещо нижчими, ніж у випадку аналогічних продуктів реакції з 1,4-нафтохіноном (Схема 34).

Схема 34



Одержання ряду похідних 5-гідрокси-1,4-нафтохінону **170** з азометинлідами на основі аспарагінової кислоти **262-264д**, аланіну **262-264в**, фенілаланіну **262-264е** та фенілгліцину **262-264е** проводили з використанням AgOAc (10 моль %), PPh<sub>3</sub> (10 моль %), Et<sub>3</sub>N (0,5 екв.) у толуені при кімнатній температурі та нагріванні 60<sup>0</sup>С протягом 24 год та 12 год відповідно.

<sup>1</sup>H-ЯМР спектр 5-гідрокси-1-метил-4,9-діоксо-3-феніл-2,3,4,9-тетрагідро-1H-бензо[f]ізоіндол-1-метильовий естер карбонової кислоти **271б** характеризується сигналами протона метильної групи, що прописується синглетом при 1.79 м.ч., протон метинової групи пірольного циклу відображається синглетом при 5.66 м.ч. Протони метокси фрагменту резонують синглетом трьох протонів при 3.78 м.ч. Сигнали ароматичних протонів хіноїдного фрагменту прописуються характерною AMX системою сигналів, а саме: дублетом дублетів, що відповідає одному протону при 7.65-7.63 м.ч., однопротонним уширеним триплетом при 7.60 м.ч., та дублетом дублетів одного протону при 7.23-7.20 м.ч. Така картина сигналів відповідає структурі одержаного регіоізомеру.

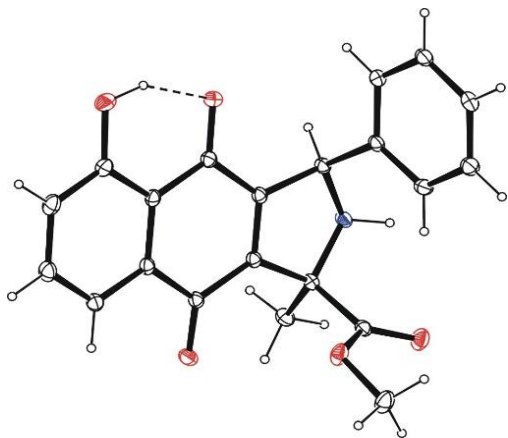


Рис. 5. ORTEP вигляд продукту **2716**

Перший сигнал (2H) належить двом орто-протонам (оскільки з великою константою проявляється тільки ССВ з одним протоном). Другий сигнал (2H) відповідає двом протонам у мета положенні. Сигнал при 7.29 м.ч. відповідає пара-Н (ССВ з двома орто-Н). Протон гідроксильного фрагменту прописується у зоні слабого поля уширеним синглетом при 11.71 м.ч., що може свідчити про утворення водневого зв'язку (Рис. 5)

$^1\text{H}$  ЯМР спектр 3-(4-хлорофеніл)-5-гідрокси-1-метоксикарбонілметил-4,9-діоксо-4,9-дигідро-1*H*-бензо[*f*]ізоіндол-1-метиловий естер карбонової кислоти **274д** характеризується відсутністю у області 5.54-5.86 м.ч. сигналу протона метинової групи пірольного циклу, який прописувався синглетом, що свідчить про елімінування двох Гідрогенів з утворенням ендациклічного подвійного зв'язку. Два метокси фрагменти резонують двома трьохпротонними синглетами при 3.50 та 3.69 м.ч. відповідно. Сигнал двох метиленових протонів прописується дублетом дублетів у діапазоні 3.77-3.90 м.ч. Цікавим випадком двохкомпонентної спінової системи є гемінальна АХ система даної  $-\text{CH}_2-$  групи поруч з хіральним центром, протони цієї метиленової групи є діастеротопними. Сигнали ароматичних протонів хіноїдного фрагменту прописуються характерною АМХ системою сигналів, а саме: дублетом дублетів, що відповідає одному протону при 7.73-7.70 м.ч., однопротонним уширеним триплетом при 7.67 м.ч., та подвоєним дублетом одного протону при 7.33-7.35 м.ч. Така картина сигналів підтверджує запропоновану структуру одержаного регіоізомеру. Як і в описаному вище випадку, основні зсуви сигналів протонів  $\text{H}^6$ ,  $\text{H}^7$ ,  $\text{H}^8$  ароматичного ядра хіноїдного фрагмента пояснюється впливом атомів з різною нуклеофільністю, що утворюють зв'язок з карбоном у  $\text{C}^2$  та  $\text{C}^3$  положеннях. Протони паразаміщеного фінільного фрагменту відображаються АА'ВВ' спіновою системою і резонують у вигляді двох двохпротонних триплетів при 7.48 м.ч. та 7.89 м.ч. відповідно. Протон гідрокси фрагменту прописується у зоні слабого поля синглетом при 12.03 м.ч.

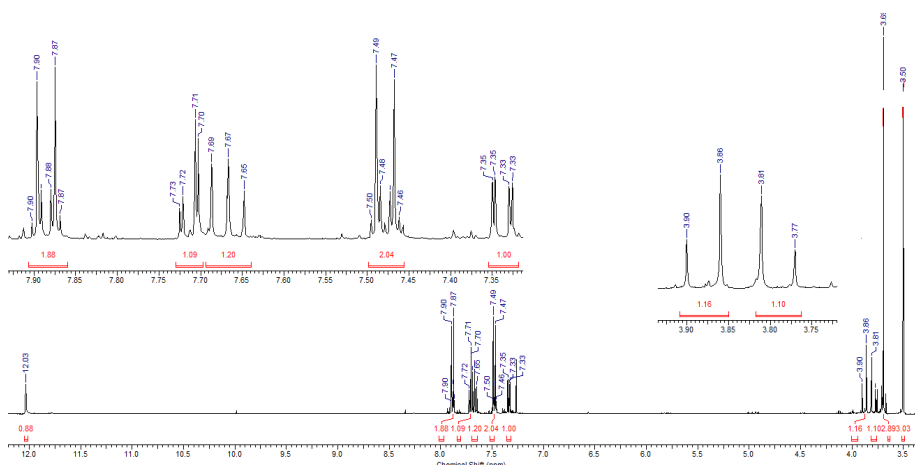
Як і в описаних раніше випадках, основні відмінності між розрахованими спектрами для сполуки **274д**  $^1\text{H}$ -ЯМР  $\text{CA}_\text{C}^2$  та  $\text{CA}_\text{C}^3$  форм пов'язані із зміною зсувів сигналів протонів  $\text{H}^6$ ,  $\text{H}^7$ ,  $\text{H}^8$  ароматичного ядра хіноїдного фрагмента. Взаємне розташування на спектрі сигналів протонів  $\text{H}^6$  та  $\text{H}^8$  по відношенню до сигналу протона  $\text{H}^7$ , що прописується триплетом, дозволяє віднести одержаний спектр виділеної форми **Ф1** до відповідної з розрахованих структур можливих продуктів циклоприєднання по  $\text{C}^2$  ( $\text{CA}_\text{C}^2$ ) чи  $\text{C}^3$  ( $\text{CA}_\text{C}^3$ ) атома Карбону (Табл.4).

Сигнали ароматичних протонів фенільного замісника резонують в області слабких полів і прописуються характерною АА'ММ'Х спіновою системою. Спостерігаються три групи сигналів (вказані центри): 7.43 м.ч. та 7.41 м.ч. АА' (2 основні смуги, 2H), 7.37, 7.35, 7.33 м.ч. ММ' (3 лінії, 2H) і 7.31, 7.29, 7.27 м.ч. (3 лінії, 1H). Положення ліній та їх інтегральна інтенсивність дозволяють інтерпретувати їх як сигнал групи  $\text{C}_6\text{H}_5-$  і зробити віднесення для кожної групи.

Для оцінки результатів обрано величину зміни зсувів сигналів протонів бензоїльного фрагмента  $\Delta\delta$ , м.ч. і проведено порівняння значень розрахованих та експериментальних спектрів  $^1\text{H}$ -ЯМР продукту **274д** (Табл.4).

Таблиця 4.

Номер протона	Хімічний зсув, м.ч. для <b>274д</b>			Номер протона	$\Delta\delta$ , м.ч., GIAO	
	GIAO $^1\text{H}$ -ЯМР		$^1\text{H}$ -ЯМР в $\text{CDCl}_3$		обчислена / знайдена	
	CA C <sup>2</sup>	CA C <sup>3</sup>	Форма 1		Форма 1	
6	7.41	7.54	7.34 (dd)	H <sup>6</sup> -H <sup>7</sup>	0.37/0.34	0.60/0.34
7	7.78	8.14	7.68 (t)	H <sup>7</sup> -H <sup>8</sup>	0.03/0.03	0.26/0.03
8	7.81	7.88	7.71 (dd)	H <sup>6</sup> -H <sup>8</sup>	0.40/0.37	0.34/0.37



Характер взаємного розташування сигналів протонів ароматичного ядра хіноїдного фрагмента для сполуки **274д** (**Ф1**) відповідає розрахованому регіоізомеру CA\_C<sup>2</sup> і прописується на спектрі dd, H<sup>8</sup>; t, H<sup>7</sup>; dd, H<sup>6</sup> (Рис.6)

Рис. 6. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР  $\text{CDCl}_3$  3-(4-хлорофеніл)-5-гідрокси-4,9-діоксо-4,9-дигідро-1H-бензо[f]-ізоіндол-1,1- диметил дикарбоксилату **274д**

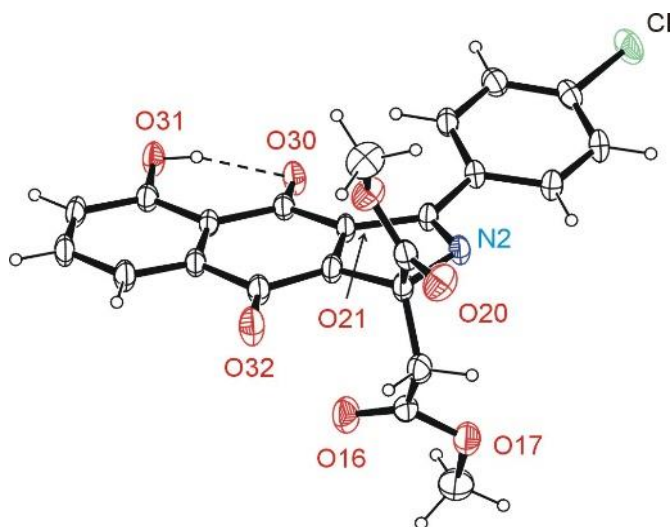


Рис. 7. ORTEP вигляд продукту **274д**

Порівняння розрахованих значень взаємного розташування протонів H<sup>6</sup>, H<sup>7</sup>, H<sup>8</sup> з експериментально отриманими даними ( $\Delta\delta$ , м.ч., GIAO обчислена/знайдена зі спектру) дозволило підтвердити однозначність віднесення одержаної сполуки структурі відповідного регіоізомеру.

Встановлено, що за даних умов проведення реакції атака нуклеофільним центром активованого азометиніліду проходить виключно за атомом Карбону в другому положенні хіноїдного ядра з утворенням одного регіоізомеру.

Результати PCA досліджень (Рис.7) показали, що використаний у роботі підхід, який ґрунтувався на порівнянні отриманих  $^1\text{H}$ -ЯМР спектрів та DFT розрахованих для можливих регіоізомерів із використанням програмного пакету GAUSSIAN 09 на B3LYP/6-31G(d,p)//B3LYP/6-311+G(2d,p) рівні у моделі розчинника PCM, корелюється з даними рентгеноструктурного аналізу, його можна використовувати при необхідності віднесення одержаних сполук структурам відповідних регіоізомерів



### Дослідження біологічної активності синтезованих сполук.

**Віртуальний біологічний скринінг** проведено за допомогою комп'ютерної програми PASS та молекулярного докінгу. Отримані дані дозволили визначити пріоритетні напрямки для подальших досліджень, а саме: тестування антимікробної, протипухлинної, антитромботичної та інших видів активностей.

Для проведення докінгових досліджень використано програмний пакет Small Molecule Drug Discovery компанії Schrödinger. Результати аналізу представлені у вигляді поверхневих зон, що показують гідрофобні та гідрофільні частини, зони донорів та акцепторів водневих зв'язків.

Докінгові дослідження проводили серед сімейства Vcr-Abl тирозинкіназних білків; рецепторів епідермального фактора росту (EGFR) – 4G5P, 1NQL; рецепторів росту фібробластів (FGFR) – 3TTO; рецепторів судинно-ендотеліального фактора росту (VEGFR) – 3VO3; рецепторів фактора росту тромбоцитів (PDGFR) – 4AOJ, 4FOI. Найвищі ступені зв'язування досягнуто при дослідженні білка 2ABL сімейства тирозинкіназ Vcr-Abl. Біологічною мішенню було обрано білок сімейства тирозинкіназ Vcr-Abl з кодом 2ABL, стандартним лігандом – препарат Іматиніб.

Згідно з результатами підсумовуючої функції GScore, молекула досліджуваної сполуки **55a** показала найкращий результат на рівні -9,3. Таке значення скорингової функції прогнозує високий рівень зв'язування досліджуваної сполуки-хіта з активною зоною білка 2ABL (Рис. 8).

Таким чином, можна припустити механізм взаємодії сполуки-хіта **55a** з активною областю білка 2ABL шляхом утворення водневого зв'язку з амінокислотним залишком Ser 132 та гідрофобній взаємодії з антрахіноновою частиною молекули.

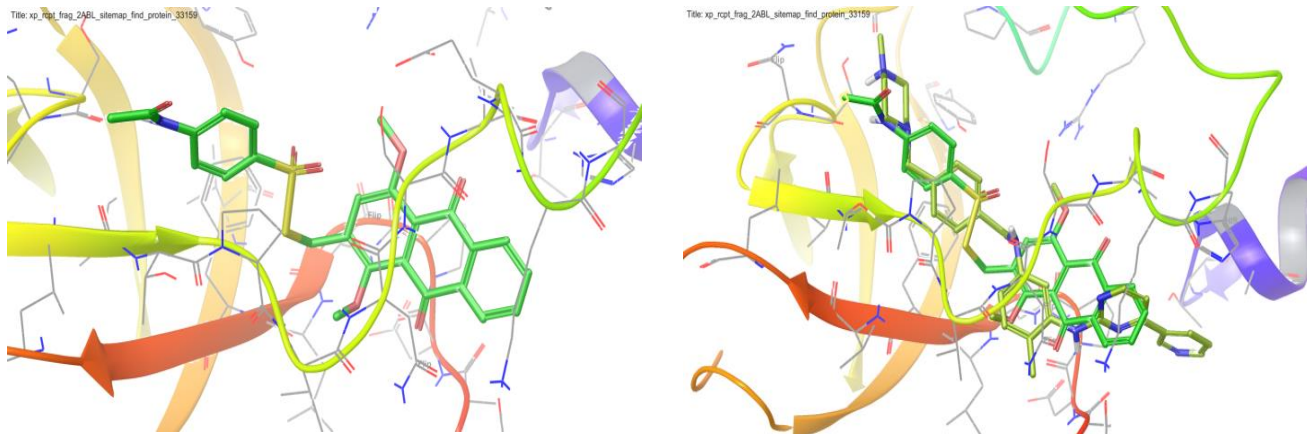


Рис. 8. Візуалізація зв'язування сполуки-хіта **55 a** (зліва) та в накладанні зі стандартним лігандом (справа) з активною зоною білка 2ABL

**Антимікробну активність** синтезованих речовин вивчали *in vitro* методом дифузії речовини в агар з використанням таких штамів мікроорганізмів, як *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium luteum*, *Aspergillus niger* і *Candida tenuis*. Результати оцінювали за діаметром зон пригнічення росту мікроорганізмів.

Встановлено, що ацилювання аміногрупи тіосульфатних похідних хіноксалінового ряду **57в-д** веде до втрати протигрибкової активності на противагу до відповідних неацильованих похідних **56в-д**. Проте введення ацильного залишку у ряді тіосульфатних похідних хінонів приводило до появи протигрибкової активності похідних **55a,б** або до збільшення ступеня її вираження. Визначено, що карбоциклічні похідні 1,4-нафтохінону з ацетильним фрагментом **188-197** проявляють вищі значення

дії на штами досліджуваних мікроорганізмів, ніж трициклічні гетеропохідні 1,4-нафтохінону. Дослідження показали, що вираженою активністю по відношенню до *Mycobacterium luteum* володіє сполука **241**; активність до *Escherichia coli* не виявляє жодна з сполук; сполуки **240**, **241** активні щодо *Candida tenuis*, а по відношенню до *Aspergillus niger* – лише сполука **240**.

**Протипухлинну активність** досліджували *in vitro* на лінії клітин Jurkat лейкемічних Т-лімфоцитів миші. Протипухлинну дію досліджуваних речовин визначали для їх розчинів у концентраціях 0.002, 0.02, 0.2, 2.0 та 20.0 мг/мл; як препарат порівняння використовували розчин Доксорубіцину в концентраціях 0.002, 0.02, 0.2, 2.0 мг/мл. Підрахунок кількості клітин здійснювали через 24, 48, 72 год після додавання препаратів. Кількість мертвих клітин визначали після їх фарбування 0,1 % розчином трипанового синього.

Аналіз результатів дослідження дозволив виділити лише декілька речовин з вираженою протираковою активністю, решта досліджуваних сполук проявили помірну протипухлинну дію. При цьому встановлено цікавий факт, що амінотіосульфонатні **50a**, **54a** та гетероциклічні **227**, **228** антрахінони виявляють цитотоксичну дію, тоді як ацильовані тіосульфонати **51a**, **55a** та гетероцикл **230** мають цитостатичний ефект.

**Тирозинкіназну активність** досліджували *in vitro*, оцінюючи вплив синтезованих речовин на активність мембраннозв'язаних тирозинових протеїнкіназ та на активність цитозольних тирозинових протеїнкіназ. ТПК-азну активність визначали методом імуноферментного аналізу. Кінцева концентрація сполук у середовищі інкубації складала 100 мкМ, а кінцева концентрація розчинника в пробах була фіксованою і становила 2 %. Дана концентрація ДМСО не чинить значного ефекту на ТПК-азну активність, викликаючи коливання активності на рівні  $\pm 15$  %. З метою порівняння отриманих даних, показник базальної ТПК-азної активності, який визначали за присутності у середовищі інкубації лише 2 % ДМСО, приймали за 100 %.

Пошук потенційних інгібіторів ТПК проведено серед 14 похідних хінонів та хіноксалінів. В результаті проведеного дослідження встановлено, що усі тестовані сполуки є однозначними інгібіторами ТПК. Найкращий інгібуючий ефект продемонстрували три тіосульфонатні похідні **54a**, **55a**, **55b** та одна гідропохідна хінону **138** – зниження базальної ТПК-азної активності білків мембранної фракції більше, ніж на 70 %. Максимальний інгібуючий ефект показала сполука **55b** – зниження базального показника на 84 %. Цікаві результати також отримано при дослідженні впливу на ТПК-азну активність білків цитозольної фракції м'язової тканини. Показано, що сполука **123** знизилася базальну ТПКазну активність цитозольних білків на 50 %.

**Агрегацію тромбоцитів** досліджували серед похідних хінонів. Плазму багату на тромбоцити (ПБТ) інкубували з досліджуваними сполуками (50 та 100 мкМ) протягом 2 хв. Як індуктор агрегації використовували АДФ у концентрації 5 мкМ. Реєстрували ступінь агрегації (%) – максимальний рівень світлопропускання плазми крові після внесення індуктора агрегації.

Серед досліджуваних тіосульфонатних похідних хінонів сполука **54a** показала найкращий результат антитромботичної активності. При подальшому дослідженні встановлено, що ступінь інгібування пропорційний до концентрації продукту **54a**.



## ВИСНОВКИ

Запропоновано стратегію розробки методів синтезу та нових шляхів використання реакцій нуклеофільного заміщення, циклоконденсації та циклоприєднання для конструювання на основі похідних хінонів, хіноксалінів та 1,3,5-триазинів нових нітроген-, оксисен- і сульфуровмісних гетероциклів з подальшою їх модифікацією.

**1.** Опрацьовано нові синтетичні підходи до одержання екзофункціоналізованих похідних 2,3-дихлоро-нафталін-1,4-діону, які ґрунтуються на реакції нуклеофільного заміщення за участю 4-аміно-5-(метилфураніл)-2,4-дигідро-[1,2,4]тріазол-3-тіонів. За допомогою експериментальних даних та результатів квантово-хімічних розрахунків досліджено спрямовуючий вплив замісника у ароматичному кільці хінону на регіоселективність реакції нуклеофільного заміщення.

**2.** Реакцією нуклеофільного заміщення одержано ряд тіосульфонатів на основі галогенометильних похідних хіноксалінів та хінонів. Встановлено селективний характер алкілування солей *n*-аміно(*n*-ацетиламіно)-бензентіосульфокислот за S-нуклеофільним центром. Встановлено, що тривалість реакції між натрієвими солями *n*-аміно(*n*-ацетиламіно)-бензентіосульфокислот та 2-(3-)хлорометил-1-метил-1*H*-бензо[*f*]індол-4,9-діонами залежить від положення хлорометильного замісника в пірольному ядрі.

**3.** Опрацьовано новий підхід до синтезу анельованих полігетероциклічних похідних нафталін-1,4-діону з використанням реакції циклоконденсації попередньо синтезованих S- та N-заміщених 2-хлоро-((4*H*-1,2,4-триазоліл)-сульфаніл)-нафталін-1,4-діонів шляхом формування тетрациклічних похідних, що містять тіадіазинове кільце, та відповідних семіхіноїдних систем. Запропоновано спосіб одержання 5-заміщених 5*H*-бензо[*b*]карбазол-6,11-діонів циклоконденсацією 2-бromo-3-(2-бromoфеніл)-нафталін-1,4-діону та ряду ароматичних амінів реакцією інтер- та інтрамолекулярного сполучення Бухвальд-Хартвіга.

**4.** Знайдено оптимальні умови циклоконденсації 5-*R*-2-хлоро-3-{{3-(метилфураніл)-5-тіоксо-1,5-дигідро-4*H*-1,2,4-триазол-4-іл]аміно}нафталін-1,4-діонів, 5-*R*-3-{{4-аміно-5-(метилфураніл)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл]сульфаніл}-2-хлоро-нафталін-1,4-діонів, 2,3-біс(бромометил)-1,4-диметоксиантрацен-9,10-діонів та 2,3-біс(бромометил)-хіноксалінів, що дозволило отримати різнопланові гетероциклічні ансамблі. Ацилюванням попередньо синтезованих гідразидів одержано заміщені 2-бензоїл-1,2,3,4-тетрагідронафто[2,3-*g*]фталазин-6,11-діони та 2-бензоїл-1,2,3,4-тетрагідропіридазино[4,5-*b*]-хіноксаліни.

**5.** Встановлено регіоселективний характер циклоприєднання ряду дієнів по 2-му або 3-му положенні 5-*R*-нафталін-1,4-діонів та розроблено препаративно зручні методи синтезу нових полікарбо- та гетероциклічних 5-*R*-1,4-дигідроантрацен-9,10-діонів. Такий перебіг реакції пояснено електронним впливом відповідних замісників у 5-му положенні нафталін-1,4-діонів та відповідним орієнтуванням дієнів у перехідному стані.

**6.** Знайдено оптимальні умови циклоприєднання біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазену з 1,3-дієнами та одержано ряд 6,6`-(3,4,5-заміщених-3,6-дигідропіридазин-1,2-диіл)біс(2,4-дихлоро-1,3,5-триазинів). При дослідженні взаємодії між біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазеном та антраценом зафіксовано проміжне утворення нестійкого забарвленого  $\pi$ -комплексу з переносом

заряду з подальшим утворенням 11,12-біс(4,6-дихлоро-1,3,5-триазин-2-іл)-9,10-дигідро-9,10-епідіазаноантрацену.

**7.** Досліджено реакцію біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазену зі стиреном та отримано один з можливих регоізомерів оберненої реакції циклоприєднання Дільса-Альдера. DFT дослідження механізму реакції показали, що дана взаємодія відбувається через проміжне утворення термодинамічно нестабільного продукту нормальної реакції циклоприєднання Дільса-Альдера з його наступним [3,3]-сігматропним перегрупуванням у 6,8-дихлоро-2-(4,6-дихлоро-1,3,5-триазин-2-іл)-4-феніл-3,4-дигідро-2*H*-[1,3,5]триазино[2,1-*c*][1,2,4]-триазин.

**8.** Експериментальними та DFT дослідженнями реакції біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазену з фураном встановлено, що реакція відбувається у дві стадії: з початковим утворенням продукту нормальної реакції циклоприєднання Дільса-Альдера 2,3-біс(4,6-дихлоро-1,3,5-триазин-2-іл)-7-окса-2,3-діазабі-цикло-[2.2.1]гепт-5-ену та з наступним його [3,3]-сігматропним перегрупуванням у термодинамічно стійкий (6*aRS*,9*aSR*)-1,3-дихлоро-6-(4,6-дихлоро-1,3,5-триазин-2-іл)-6*a*,9*a*-дигідро-6*H*-фура[3,2-*e*][1,3,5]триазино[2,1-*c*][1,2,4] триазин. Взаємодія біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазену з вінілетилловим етером та вінілацетатом одностадійно веде до утворення одного з можливих регоізомерів оберненої реакції циклоприєднання Дільса-Альдера.

**9.** Встановлено нову реакцію біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазену з циклогекса-1,3-дієном з утворенням (*E*)-6,6'-(1-(гекса-2,5-дієн-1-іл)гідразин-1,2-діл)біс(2,4-дихлоро-1,3,5-триазину). Результати аналізу просторової будови отриманого продукту показали, що відбувається зміна конфігурації подвійного зв'язку з *cis* на термодинамічно більш стабільну *trans*.

**10.** Досліджено нові перетворення з використанням нафталін-1,4-діонів та їх похідних у ролі синтетичних аналогів електронodefіцитних алкенів у реакції [3+2] циклоприєднання. Встановлено регіоселективний характер циклоприєднання 4-ариліденаміно-2-*R*-метилацетатів до 5-гідроксинафталін-1,4-діону з утворенням продуктів елімінування двох протонів 5-ОН-4,9-діоксо-3-*Ar*-1-*R*-2,3,4,9-тетрагідро-1*H*-бензо[*f*]ізоіндол-1-метилкарбоксилатів та чотирьох протонів з формуванням 5-гідрокси-4,9-діоксо-3-*Ar*-4,9-дигідро-1*H*-бензо[*f*]ізоіндол-1-метилкарбоксилатів.

**11.** Дослідження протипухлинної активності показали, що *S*-((1-метил-4,9-діоксо-4,9-дигідро-1*H*-бензо[*f*]індол-2(3)-іл)метил)-4-амінобензенсульфонотіоати та 5(8)-метокси-12-метил-1,4-дигідро-1,4-(епімінометано)антрацен-9,10,11-триони проявляють цитотоксичну дію на лінії клітин Jurkat лейкоцитарних Т-лімфоцитів миші.

**12.** Встановлено, що *S*-((1-метил-4,9-діоксо-4,9-дигідро-1*H*-бензо[*f*]індол-3-іл)метил)-4-амінобензенсульфонотіоат, *S*-((1,4-диметокси-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-іл)метил)-4-амінобензенсульфонотіоат, *S,S'*-((1,4-диметокси-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2,3-діл)-біс(метилен))-біс-4-амінобензенсульфонотіоат інгібують тирозинпротеїназну активність білків мембранної фракції понад 70 %, що узгоджується з результатами докінгових досліджень та дозволяє прогнозувати механізм дії на клітини Jurkat лейкоцитарних Т-лімфоцитів.

**13.** Дослідження антитромботичної активності тіосульфонатів хінонів показали, що найвищими значеннями інгібування агрегації тромбоцитів володіє *S*-[(1,4-диметокси-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-іл)метил]-4-амінобензенсульфонотіоат, ступінь вираження досліджуваної активності сполуки пропорційна до її концентрації.

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

### *Статті у наукових фахових виданнях України (для хімічних наук)*

1. Реакція Дільса-Альдера у синтезі нових гетероциклічних похідних 1,4-хіноїдних сполук / Ю. Думанська, І. Щекун, **С. Половкович** // Вісник Національного університету «Львівська політехніка». Серія: Хімія, технологія речовин та їх застосування. – 2012. – № 726. – С. 123-130. *Внесок дисертанта: постановка задачі дослідження, синтез окремих сполук, систематизація та аналіз отриманих результатів, формулювання висновків.*
2. Синтез нових полігетероциклічних похідних 1,4-хінонів як потенційних протиракових препаратів / Ю.І. Шах, А.В. Кудрінецька, **С.В. Половкович** // Ученые записки Таврического национального университета имени В.И. Вернадського. Научный журнал. Серія: Биология, химия. – 2013. – Том 26, № 4. – С. 414-427. *Внесок дисертанта: постановка задачі дослідження, синтез окремих сполук, систематизація та аналіз отриманих результатів, формулювання висновків.*
3. Дослідження взаємодії похідних 5-R-1,4-нафтохінону з 2,3-диметилбутадієном та прогнозування біологічної активності продуктів реакції методом 2D-QSAR аналізу / Ю.А. Думанська, О.І. Маршалок, **С.В. Половкович** // Вісник Національного університету «Львівська політехніка». Серія: Хімія, технологія речовин та їх застосування. – 2014. – № 787. – С. 192-199. *Внесок дисертанта: постановка задачі дослідження, аналіз отриманих результатів, підготовка статті до публікації.*
4. Синтез нових трициклічних гетероциклічних систем на основі 1,4-нафтохінонів та азометинів  $\alpha$ -амінокислот / Ю.А. Думанська, А.В. Кудрінецька, **С.В. Половкович** // Вісник Національного університету «Львівська політехніка». Серія: Хімія, технологія речовин та їх застосування. – 2014. – № 787. – С. 199-212. *Внесок дисертанта: постановка задачі дослідження, розробка та апробація методик синтезу, синтез окремих речовин, аналіз результатів, формулювання висновків.*
5. Синтез нових аліциклічних похідних 1,4-хінонів / О.І. Ковальчук, Н.Г. Марінцова, **С.В. Половкович** // Вісник Національного університету «Львівська політехніка». Серія: Хімія, технологія речовин та їх застосування. – 2014. – № 787. – С. 199-212. *Внесок дисертанта: постановка задачі дослідження, аналіз спектральних даних, підготовка статті до публікації.*
6. Регіоселективність реакції нуклеофільного заміщення між 5-заміщеними 1,4-нафтохінонами та амінотіотріазолами / Ю.І. Шах, А.І. Кархут, **С.В. Половкович** // Вісник Національного університету «Львівська політехніка». Серія: Хімія, технологія речовин та їх застосування. – 2015. – № 812. – С. 210–217. *Внесок дисертанта: постановка задачі дослідження, аналіз спектральних даних, підготовка статті до публікації.*
7. Синтез та хімічні перетворення сульфанілгідразинів на основі 1,3,5-триазину / М. Слесарчук, А. Кархут, **С. Половкович** // Вісник Національного університету «Львівська політехніка». Серія: Хімія, технологія речовин та їх застосування. – 2016. – № 841. – С. 233–240. *Внесок дисертанта: постановка задачі дослідження, синтез окремих сполук, систематизація отриманих результатів, формулювання висновків.*
8. Експериментальні та DFT дослідження взаємодії азо-біс-2,4-дихлоро-1,3,5-триазину зі стиरोлом / А.І. Кархут, Х.Б. Болібрух, **С.В. Половкович** // Вісник Національного університету «Львівська політехніка». Серія: Хімія, технологія речовин

та їх застосування. – 2017. – № 868. – С. 153–159. *Внесок дисертанта: постановка задачі дослідження, синтез окремих сполук, аналіз результатів, формулювання висновків.*

9. Оптимізація та синтез фосфо- та амінокислотних похідних на основі 4,6,4',6'-тетрахлоро-гідрazo-біс-1,3,5-триазину / М.С. Слесарчук, А.І. Кархут, **С.В. Половкович**, В.П. Новіков // Вісник Національного університету «Львівська політехніка». Серія: Хімія, технологія речовин та їх застосування. – 2017. – № 868. – С. 251–255. *Внесок дисертанта: постановка задачі дослідження, синтез окремих сполук, систематизація та аналіз отриманих результатів, формулювання висновків.*

10. Реакція [3+2] циклоприєднання у синтезі нових похідних 1,4-нафтохінону / В.О. Сингаєвський, М.С. Слесарчук, А.В. Кудрінецька, **С.В. Половкович** // Вісник Національного університету «Львівська політехніка». Серія: Хімія, технологія речовин та їх застосування. – 2018. – № 886. – С. 146–158. *Внесок дисертанта: постановка задачі дослідження, синтез окремих сполук, систематизація отриманих результатів, формулювання висновків.*

11. Дослідження регіоселективності циклоприєднання азо-біс-2,4-дихлоро-1,3,5-триазину з вінільними похідними / А.І. Кархут, В.Т. Самборський, **С.В. Половкович**, В.П. Новіков // Вісник Національного університету «Львівська політехніка». Серія: Хімія, технологія речовин та їх застосування. – 2018. – № 886. – С. 128–136. *Внесок дисертанта: постановка задачі дослідження, аналіз спектральних даних, підготовка статті до публікації.*

**Статті у наукових періодичних виданнях інших держав  
(для хімічних наук)**

12. Synthesis of new thiosulfonate derivatives with quinone and quinoxaline fragments / Kh. Bolibrukh, N. Monka, **S. Polovkovych** // Chemical Technology. – 2013. – Vol. 63. – P. 14-20. *Внесок дисертанта: постановка задачі дослідження, аналіз спектральних даних, підготовка статті до публікації.*

13. Influence of substituents 5-substituted 1,4-naphthoquinones on regioselectivity Diels-Alder reaction / Yu. Dumanska, Yu. Shakh, R. Konechna, M. Kurka, O. Kovalchuk, A. Karkhut, **S. Polovkovych**, V. Novikov // Journal of Chemical and Pharmaceutical Research. – 2015.-Vol. 7.-Is.8 - P. 697-702. *Внесок дисертанта: постановка задачі дослідження, аналіз спектральних даних, підготовка до публікації.*

**Статті у наукових періодичних виданнях, що включені до  
наукометричних баз (для хімічних наук)**

14. Synthesis of new fused tricyclic quinoid systems and studying of their biological activity *in-silico* / Yu. Dumanska, Yu. Shakh, **S. Polovkovych** // Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. – 2013. – Vol. 4. – Is. 4. – P. 1471-1479. *Внесок дисертанта: постановка задачі дослідження, синтез окремих сполук, систематизація отриманих результатів, формулювання висновків.*

15. Synthetic approaches in obtaining novel biologically active quinones / **S. Polovkovych**, G. Zagoriy, O. Bondarchuk // Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. – 2013. –Vol. 4. – Is.2. – P. 128-144. *Внесок дисертанта: постановка задачі дослідження, аналіз спектральних даних, підготовка статті до публікації.*

16. Synthesis of new schiff bases and polycyclic fused thiopyranothiazoles containing 4,6-dichloro-1,3,5-triazine moiety / **S.V. Polovkovych**, A.I. Karkhut, N.G. Marintsova // Journal of Heterocyclic Chemistry. – 2013. - Vol. 50. - Is.6.- P. 1419-1424. *Внесок*

- дисертанта: постановка задачі дослідження, синтез окремих сполук, систематизація отриманих результатів, формулювання висновків.
17. Synthesis and conformational analysis of [3-(6-chloropyridazin-3-yl)-3,4-dihydropyridazino[4,5-b]quinoxalin-2-yl](phenyl)methanone / A.I. Karkhut, K.B. Bolibrukh, **S.V. Polovkovych** // Химия гетероциклических соединений. – 2014. – № 3. – P. 453-458. *Внесок дисертанта: постановка задачі дослідження, аналіз спектральних даних, підготовка статті до публікації.*
18. Novel synthesis of 5-substituted 5H-benzo[b]carbazole-6,11-diones via double Buchwald-Hartwig reaction / K. Bolibrukh, O. Khoumeri, **S. Polovkovych** // Synlett. – 2014. – Vol. 25. – Is. 19. - P. 2765-2768. *Внесок дисертанта: постановка задачі дослідження, формулювання висновків.*
19. Synthesis and anti-platelet activity of thiosulfonate derivatives containing a quinone moiety / K. Bolibrukh, **S. Polovkovych**, O. Khoumeri // Sci Pharm. -2015. –Vol. 83. - P. 221–231. *Внесок дисертанта: постановка задачі дослідження, аналіз результатів спектральних та біологічних досліджень.*
20. Chemical reaction of 5-substituted 1,4-naphthoquinones with crotonaldehyde-N,N-dimethylhydrazone and investigation of derived compounds antimicrobial activity / **S. Polovkovych**, Yu. Dumanska, V. Syngaevsky // Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. – 2016. – Vol. 7, Is. 3. – P. 2125-2134. *Внесок дисертанта: постановка задачі дослідження, синтез окремих сполук, аналіз отриманих результатів, формулювання висновків.*
21. Application of the 2(5H)furanone motif in the synthesis of new thiopyrano[2,3-d]thiazoles via the hetero-Diels-Alder reaction and related tandem processes / A. Lozynskyi, B. Zimenkovsky, A. Karkhut, **S. Polovkovych**, A.K. Gzella, R. Lesyk // Tetrahedron Letters. – 2016. – Vol. 57.- Is. 30. – P. 3318–3321. *Внесок дисертанта: постановка задачі для проведення квантово-хімічних досліджень, систематизація отриманих результатів, формулювання висновків.*
22. Synthesis and antimicrobial activity of 1,4-naphthoquinones derivatives with [1,2,4]-triazole-3-thione substitution / Y. Shakh, I. Romanenko, **S. Polovkovych** // Indian Journal of Pharmaceutical Sciences.- 2017. – Vol. 79. – Is. 4. - P. 650-654. *Внесок дисертанта: постановка задачі дослідження, аналіз результатів спектральних та біологічних досліджень.*
23. **Polovkovych S.** Experimental and DFT study of azo-bis-cyanuric chloride polar Diels-Alder reaction with a number of dienes. Ways of further modification of the obtained products / A. Karkhut, S. Polovkovych, V. Novikov // Chemistry and Chemical Technology. – 2018. – Vol. 12. - Is.1. - P. 18-23. *Внесок дисертанта: постановка задачі дослідження, синтез окремих сполук, систематизація отриманих результатів, формулювання висновків.*
24. DFT study of charge transfer assisted Diels-Alder reaction of azo-bis-2,4-dichloro-1,3,5-triazine and anthracene / A.I. Karkhut, **S.V. Polovkovych**, V.P. Novikov // Voprosy Khimii i Khimicheskoi Tekhnologii. – 2018. – Is. 2. - P. 24-29. *Внесок дисертанта: постановка задачі дослідження, аналіз спектральних даних, підготовка статті до публікації.*
25. Interaction of 5-substituted 1,4-naphthoquinones and amino thiotriazoles: reaction ways and regioselectivity / Yu. Shakh, M. Slesarchuk, V. Syngaevsky, Kh. Bolibrukh, A. Karkhut, **S. Polovkovych**, L. Shevchuk, V. Novikov // Chemistry and Chemical Technology. – 2018. – Vol. 12. - Is.2. - P. 167-175. *Внесок дисертанта: постановка задачі дослідження, синтез окремих сполук, систематизація отриманих результатів, формулювання висновків.*

### *Статті у інших наукових фахових виданнях України*

26. Синтез аналогів природних шиконінів та їх антимікробна активність / Р.Б. Винницька, Р.Т. Конечна, **С.В. Половкович** // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2013. – № 1. – С. 42-45. *Внесок дисертанта: постановка задачі дослідження, синтез окремих сполук, систематизація та аналіз отриманих результатів.*
27. Пошук інгібіторів тирозинових протеїназ серед похідних хінонів та хіноксалінів / М. Кузнецова, Т. Галенова, О. Савчук, Х. Болібрux, **С. Половкович** // Вісник Київського Національного Університету імені Тараса Шевченка. Біологія. – 2014. – № 2 (67). – С. 76-80. *Внесок дисертанта: постановка задачі дослідження, аналіз отриманих результатів, з'ясування зв'язку «структура-активність».*
28. Вплив нового тіосульфатного похідного хінону на АДФ-індуковану агрегацію тромбоцитів / Т. Галенова, Х. Болібрux, **С. Половкович**, В. Новіков // Вісник Київського Національного Університету імені Тараса Шевченка. Біологія. – 2014. – № 3 (68). – С. 36-40. *Внесок дисертанта: постановка задачі дослідження, аналіз отриманих результатів, з'ясування зв'язку «структура-активність»*

### *Статті у наукових виданнях України*

29. **Половкович С.** 1,4-нафтохінони в реакціях [3+2] і [4+2]-циклоприєднання та QSAR-прогнозування біологічної активності / С. Половкович // Наукові записки Тернопільського національного педагогічного університету ім. Володимира Гнатюка. Серія: Хімія. – 2014. – № 21. – С. 6-18. *Внесок дисертанта: постановка задачі дослідження, розробка методик синтезу, синтез речовин, аналіз результатів, формулювання висновків, підготовка статті до публікації.*

### *Патенти України*

1. Патент 65700 UA, МПК (2011.01) C07D 519/00, A61K 31/429 (2006.01), A61K 31/535, C07B 43/00, A61P 35/00 (2006.01), A61K 31/382 (2006.01) «Спосіб одержання нових гетероциклічних похідних тіопіранотіазолу, що виявляють протиракову активність» / **Половкович С.В.**, Марінцова Н.Г., Кархут А.І., Бондарчук О.П., Атаманюк В.В., Лесик Р.Б., Зіменковський Б.С., Новіков В.П.; заявник Національний університет «Львівська політехніка», Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького. – № u201106768; заявл. 30.05.2011; опубл. 12.12.2011; бюл. № 23, 2011. *Внесок дисертанта: постановка задачі дослідження, участь в аналізі отриманих результатів, з'ясування зв'язку «структура-активність».*
2. Патент 74254 UA, МПК (2012.01) C07H 15/00, A61P 31/00, C07H 13/00 «9-О-(2-ацетамідо-3,4,6-три-О-ацетил-2-дезоксi- $\alpha$ -D-глюкопіранозил)-антрацен-1,4-діон та 9,10-ди-О-(2-ацетамідо-3,4,6-три-О-ацетил-2-дезоксi- $\alpha$ -D-глюкопіранозил)-антрацен-1,4-діон, що проявляють протимікробну активність» / Бондарчук О.П., Винницька Р.Б., **Половкович С.В.**, Кархут А.І., Марінцова Н.Г., Новіков В.П.; заявник Національний університет «Львівська політехніка». – № u201203333; заявл. 20.03.2012; опубл. 25.10.2012; бюл. № 20, 2012. *Внесок дисертанта: постановка задачі дослідження, участь в аналізі отриманих результатів, з'ясування зв'язку «структура-активність».*
3. Патент 107280 UA, МПК (2016.01) A61P 7/02 (2016.01), C07C 303/00, C07C 50/00, C07B 45/00, A61K 31/558 (2016.01) «Спосіб одержання тіосульфатного похідного антрахінону з антитромботичною активністю» / Болібрux Х.Б., **Половкович С.В.**, Лубенець В.І., Новіков В.П., Галенова Т.І., Савчук О.М., Остапченко Л.І.; заявник

Національний університет «Львівська політехніка». – № u201512648; заявл. 21.12.2015; опубл. 25.05.2016; бюл. № 10, 2016. *Внесок дисертанта: постановка задачі дослідження, участь в аналізі отриманих результатів, з'ясування зв'язку «структура-активність»*

## АНОТАЦІЯ

**Половкович С.В.** Конструювання конденсованих гетероциклічних систем на основі 1,4-хінонів, хіноксалінів та 1,3,5-триазинів. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія. – Національний університет «Львівська політехніка», Міністерство освіти і науки України, Львів, 2019.

Дисертаційна робота присвячена розробці стратегії пошуків напрямів використання реакцій нуклеофільного заміщення, циклоконденсації та циклоприєднання для конструювання на основі похідних хінонів, хіноксалінів та 1,3,5-триазинів нових нітрогено-, оксигено- та сульфуровмісних гетероциклів з подальшою їх модифікацією.

Одержано конденсовані похідні на основі 2,3-дихлоро-1,4-нафтохінону та його 5-заміщених похідних шляхом взаємодії з 4-аміно-5-[2(3)-метил-фуран-(2)3-іл]-2,4-дигідро-[1,2,4]триазол-3-тіонами. Встановлено залежність напрямку реакції між натрієвими солями 4-аміно(4-ацетиламіно)-бензентіосульфокислот та 2(3)-хлорометил-1-метил-1*H*-бензо[*f*]індол-4,9-діонами від положення хлорометильного замісника в пірольному ядрі. Реакцією Бухвальд-Хартвіга синтезовано 5-заміщені-5*H*-бензо[*b*]карбазол-6,11-діони. Встановлено, що 5-*R*-2-хлоро-3-{[3-(Het)-5-тіоксо-1,5-дигідро-4*H*-1,2,4-триазол-4-іл]аміно}нафталін-1,4-діони та 5-*R*-3-{[4-аміно-5-(Het)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл]сульфаніл}-2-хлоронафталін-1,4-діони схильні до внутрішньо-молекулярної циклоконденсації з утворенням циклічних систем, що містять тіадіазинове кільце та семіхіноїдні фрагменти. 2,3-Біс(бромометил)-1,4-диметоксиантрацен-9,10-діони реагують з ароматичними гідразинами з утворенням 2-*Ar*-5,12-диметокси-1,2-дигідронафто[2,3-*g*]-фталазин-6,11-діонів.

Одержано ряд нових полікарбоциклічних 5-*R*-1,4-дигідроантрацен-9,10-діонів на основі 5-заміщених-1,4-нафтохінонів. Досліджено вплив замісника у ароматичному ядрі хінону на регіоселективність реакції циклоприєднання. Використовуючи пряму та обернену реакцію гетеро-Дільса-Альдера, синтезовано ряд полігетероциклічних похідних на основі біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазену. Взаємодія з фураном та стереном відбувається з утворенням продукту оберненої реакції Дільса-Альдера за механізмом нормальної реакції через стадію [3,3]-сігматропного перегрупування. Утворення продуктів з вініловими похідними відбувається за механізмом оберненої гетеро-Дільса-Альдера реакції в одну стадію. Реакція Дільса-Альдера між біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазеном та циклогексадієном відбувається з формуванням продукту карболінійної структури (E)-6,6'-(1-(гекса-2,5-дієн-1-іл)гідразин-1,2-диіл)біс(2,4-дихлоро-1,3,5-триазину).

Реакцією 1,3-дипольного [3+2]-циклоприєднання одержано гетероциклічні хінони зі строго визначеною геометрією. Встановлено, в результаті реакції відбувається елімінування двох Гідрогенів з утворенням 1-*R*-4,9-діоксо-3-*Ar*-2,3,4,9-тетрагідро-1*H*-бензо[*f*]ізоіндол-1-метил карбоксилатів та, у деяких випадках, чотирьох

Гідрогенів з формуванням та 1-R-4,9-діоксо-3-Ar-4,9-дигідро-1*H*-бензо[f]ізоіндол-1-метил карбоксилатів.

Проведено *in silico* та *in vitro* дослідження біологічної активності синтезованих сполук, вивчено їх антимікробну, протипухлинну та антитромботичну активність, а також встановлено вплив отриманих речовин на тирозинові протеїнкінази.

**Ключові слова:** 1,4-нафтохінони, біфункціональні нуклеофіли, хіноксаліни, тіосульфонати, карбо- та гетероциклічні похідні хінонів, 1,3,5-триазин, біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазен, антрацен, фуран, стирен, амінокислоти, азометиніліди, нуклеофільне заміщення, циклоконденсація, 1,3-диполярне, [3+2]-циклоприєднання, [4+2]-циклоприєднання, полярна реакція Дільса-Альдера регіоселективність, індекси Фукуї, DFT-розрахунки, віртуальний скринінг, біологічна активність.

## АННОТАЦІЯ

**Половкович С.В.** Конструирование конденсированных гетероциклических систем на основе 1,4-хинонов, хиноксалинов и 1,3,5-триазинов. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия. – Национальный университет «Львівська політехніка», Министерство образования и науки Украины, Львов, 2019.

Диссертационная работа посвящена разработке стратегии поисков направлений использования реакций нуклеофильного замещения, циклоконденсации и циклоприсоединения для конструирования на основе производных хинонов, хиноксалинов и 1,3,5-триазинов новых нитроген-, кислород- и серосодержащих гетероциклов с последующей их модификацией.

Получены конденсированные производные на основе 2,3-дихлоро-1,4-нафтохинона и его 5-замещенных производных путем взаимодействия с 4-амино-5-[2(3)метил-фуран-(2)3-ил]-2,4-дигидро-[1,2,4]триазол-3-тионами. Установлена зависимость направления реакции между натриевыми солями 4-амино(4-ацетиламино)-бензентиосульфокислот и 2-(3)-хлорметил-1-метил-1*H*-бензо[f]индол-4,9-дионами от положения хлорметильного заместителя в пирольном ядре. Реакцией Бухвальд-Хартвиг синтезированы 5-замещенные-5*H*-бензо [b] карбазол-6,11-дионы. Установлено, что 5-R-2-хлор-3-{[3-(Het)-5-тиоксо-1,5-дигидро-4*H*-1,2,4-триазол-4-ил]амино}нафталин-1,4-дионы и 5-R-3-[4-амино-5(Het)-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил]-сульфанил}-2-хлоронафталин-1,4-дионы склонны к внутримолекулярной циклоконденсации с образованием циклических систем, содержащих тиадиазинное кольцо и семихиноидные фрагменты. 2,3-Бис-(бромметил)-1,4-диметоксиантрацен-9,10-дионы реагируют с ароматическими гидразинами с образованием 2-Ar-5,12-диметоксы-1,2-дигидронафто[2,3-g]-фталазин -6,11-дионов.

Получен ряд новых поликарбоциклических 5-R-1,4-дигидроантрацен-9,10-дионов на основе 5-замещенных-1,4-нафтохинонов. Исследовано влияние заместителя в ароматическом ядре хинона на региоселективность реакции циклоприсоединения. Используя прямую и обратную реакцию гетеро-Дильса-Альдера, синтезирован ряд полигетероциклических производных на основе бис-(4,6-дихлоро- [1,3,5]-триазин-2-ил)-диазена. Взаимодействие с фураном и стереном происходит с образованием продукта обратной реакции Дильса-Альдера по механизму прямой реакции через стадию [3,3]-сигматропной перегруппировки. Образование продуктов с виниловыми



производными происходит по механизму обратной гетеро-Дильса-Альдера реакции в одну стадию. Реакция Дильса-Альдера между бис-(4,6-дихлор-[1,3,5]-триазин-2-ил)-диазеном и циклогексадиеном происходит с формированием продукта карболинейной структуры (E)-6,6'-(1-(гекса-2,5-диен-1-ил)гидразин-1,2-диил)бис(2,4-дихлор-1,3,5-триазина).

Реакцией 1,3-диполярного [3+2]-циклоприсоединения получены гетероциклические хиноны со строго определенной геометрией. Установлено, в результате реакции происходит элиминация двух протонов с образованием 1-R-4,9-диоксо-3-Ar-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-бензо[f]изоиндол-1-метилкарбоксилатов и, в некоторых случаях, четырех протонов с формированием и 1-R-4,9-диоксо-3-Ar-4,9-дигидро-1*H*-бензо[f]изоиндол-1-метилкарбоксилатов.

Проведены *in silico* и *in vitro* исследования биологической активности синтезированных соединений, изучены их антимикробная, противоопухолевая и антитромботическая активность, а также установлено влияние полученных веществ на тирозиновые протеинкиназы.

**Ключевые слова:** 1,4-нафтохиноны, бифункциональные нуклеофилы, хиноксалины, тиосульфаты, карбо- и гетероциклические производные хинонов, 1,3,5-триазин, бис-(4,6-дихлор-[1,3,5]-триазин-2-ил)-дiazен, антрацен, фуран, стирен, аминокислоты, азометинилиды, нуклеофильное замещение, циклоконденсация, 1,3-диполярное [3+2]-циклоприсоединение, [4+2]-циклоприсоединение, полярная реакция Дильса-Альдера, региоселективность, индексы Фукуи, DFT-расчеты, виртуальный скрининг, биологическая активность.

## SUMMARY

**Polovkovych S.V.** Design of condensed heterocyclic systems based on 1,4-quinones, quinoxalines and 1,3,5-triazines. – On the right of manuscript.

Dissertation for doctor of chemistry degree in speciality 02.00.03 – «Organic chemistry» (102 – Chemistry). – Lviv Polytechnic National University, Ministry of Education and Science of Ukraine, Lviv, 2019.

The dissertation is devoted to the development and investigation of new directions in the use of reactions of nucleophilic substitution, cyclocondensation and cycloaddition for the design of new nitrogen-, oxygen- and sulfur-containing heterocycles based on quinone, quinoxaline and 1,3,5-triazine derivatives with their subsequent modification. The methods of synthesis have been developed and the behavior features of naphthoquinones, anthraquinones, quinoxalines and 1,3,5-triazines in the reactions of nucleophilic and electrophilic substitution, cyclocondensation and cycloaddition with thiotriazole, thiosulfonate, aryl(heteryl)amino and hydrazine fragments, aliphatic and heterocyclic dienes have been found.

Condensed derivatives based on 2,3-dichloro-1,4-naphthoquinone and its 5-substituted derivatives have been obtained by the reaction with 4-amino-5-[2(3)-methylfuran(2)3-yl]-2,4-dihydro-[1,2,4]triazole-3-thiones. The dependence of behavior and time of reaction between sodium salts of 4-amino(4-acetylamino)-benzenethiosulfoacids and 2(3)-chloromethyl-1-methyl-1*H*-benz[f]indole-4,9-diones on the position of chloromethyl substituent in the pyrrole ring has been determined. For the first time 5-substituted-5*H*-benzo[b]carbazole-6,11-diones have been synthesized by the Buchwald-Hartwig reaction between 2-brom-3-(2-bromophenyl)-1,4,-naphthoquinone and aromatic amines.

It has been found that 5-R-2-chloro-3-{{3-(Het)-5-thioxo-1,5-dihydro-4*H*-1,2,4-triazol-4-yl}amino}naphthalene-1,4-dione and 5-R-3 - {{4-amino-5- (Het) -4*H*-1,2,4-triazol-3-yl} sulfanyl} -2-chloronaphthalene-1,4-dione are susceptible to intracellular cyclic condensation with the formation of cyclic systems containing the thia-diazin ring and semiginoid fragments. The interaction of 2,3-bis (bromomethyl) -1,4-dimethoxyanthracene-9,10-dione with aromatic hydrazines, in contrast to the analogous reaction with 2,3-bis (bromomethyl) -hinoxalin, results in the formation of 2-Ar-5,12-dimethoxy-1,2-dihydrophosphate[2,3-g]-phthalazine-6,11-dione by eliminating two protons.

A series of new polycarbocyclic 5-R-1,4-dihidopoantipacen-9,10-dione based on 5-substituted-1,4-naphthoquinones have been obtained. The influence of the substituent in the aromatic quinone nucleus on the regiorelectivity of the cyclic accession reaction is investigated. Using a direct and inverse hetero-Diels-Alder reaction, a series of polyheterocyclic derivatives based on bis-(4,6-dichloro[1,3,5]triazin-2-yl)-diasene was synthesized. It has been established that products of interaction with compounds containing a 1,3-diene conjugate system are formed by the mechanism of the direct Diels-Alder reaction. In turn, the interaction with furan and steer occurs with the formation of the product of the inverse Diels-Alder reaction by the mechanism of the direct Diels-Alder reaction through the stage of the [3,3]-sigmatropic rearrangement. Formation of products with vinyl derivatives, pass through the mechanism of the inverse hetero-Diels-Alder reaction in one stage. For the first time, it has been shown that, in the course of the Diels-Alder reaction between bis (4,6-dichloro [1,3,5] triazin-2-yl) -diase and cyclohexadione, the product of the carbolic structure (E)-6,6'-(1-(hexa-2,5-dien-1-yl)hydrazine-1,2-diyl)bis(2,4-dichloro-1,3,5-triazine).

Heterocyclic quinones with a strictly defined geometry were obtained by reacting a 1,3-dipolar [3+2] -cyclopedie. It was established that during the reaction, the elimination of two protons with the formation of 1-R-4,9-diocco-3-Ar-2,3,4,9-tetra-p-1*H*-benzo[f] isoindol-1-methyl carboxylates and, in some cases, four protons with the formation of 1-R-4,9-dioxo-3-Ar-4,9-dihydro-1*H*-benzo [f] isoindol-1-methyl capbicylates.

The *in silico* and *in vitro* studies of biological activity of synthesized compounds have been carried out, the results of antimicrobial, antitumor, antithrombotic activity have been analyzed and the effect of the substances on tyrosine protein kinase has been determined.

**Keywords:** 1,4-naphthoquinones, bifunctional nucleophiles, quinoxalines, thiosulfonates, carbo- and heterocyclic quinone derivatives, 1,3,5-triazine, bis-(4,6-dichloro[1,3,5]triazin-2-yl)-diasene, anthracene, furan, stiren, amino acids, azomethynilides, nucleophilic substitution, cyclocondensation, 1,3-dipolar-cycloaddition, [3+2]-cycloaddition, [4+2]-cycloaddition, Diels-Alder reaction, regioselectivity, Fukui indices, DFT calculations, virtual screening, biological activity.

Підписано до друку 07.05.19  
Формат 60x84/16. Папір офсетний.  
Друк на різнографі. Зам. №07/05-1  
Ум. друк. арк. 0,9  
Наклад 100 прим.

Видавництво “Галич-Прес”  
Видавець ФОП Король І.В.  
м. Львів, вул. Гнатюка, 17  
Ел. пошта: lvivprint@ukr.net. Тел. 096-59-88-924  
Свідоцтво ДК №5353 від 24.05.2017 р.