

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ПРИКАРПАТСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ВАСИЛЯ
СТЕФАНИКА

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Шупенюк Василь Ігорович

УДК 547.673.32+547.304.9

ДИСЕРТАЦІЯ
Синтез триазенів на основі 4-заміщених похідних 9,10-антрахінону

02.00.03 – органічна хімія

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук.
Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.
_____ Шупенюк В.І.

Науковий керівник:
Тарас Тетяна Миколаївна, к.х.н., доц.

**Ідентичність всіх екземплярів дисертації
ЗАСВІДЧУЮ**

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

/О.Г. Будішевська/

Львів – 2023

АНОТАЦІЯ

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

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

Дисертаційна робота присвячена розробці ефективних шляхів синтезу 4-заміщених похідних 9,10-антрацендіону та дослідженню їх властивостей. Ці сполуки містять амінопохідні різної природи, тому їм притаманний широкий спектр біологічної дії, а також достатня реакційна здатність. В роботі синтезовано антрацендіоновмісні триазени, які в положенні 4 містять гетероцикл (імідазол) та аліфатичний амін (моноетаноламін), що за попереднім прогнозом онлайн програми PASS вказує на їх високу біологічну активність. Було досліджено властивості отриманих 4-заміщених похідних 9,10-антрацендіону та триазенів на їх основі і запропоновано шляхи їх застосування. Детально досліджено кислотно-основні перетворення діазопохідних 1-аміноантрахінонового ряду. Запропоновано ефективний спосіб одержання триазолів, який базується на застосуванні внутрішньої циклізації ціанометилантрацендіонових триазенів в умовах реакції Дімрота.

У першому розділі систематизовано інформацію щодо реакції конденсації Ульмана за участю 1-аміно-4-бром-9,10-антрацендіон-2-сульфонової кислоти та підібрані оптимальні умови її перебігу. Описано біологічну активність 4-заміщених 9,10-антрацендіонових похідних та їх властивості. Наведений синтез триазенів і гетероциклічних сполук антрацендіонового ряду.

У другому розділі приведені шляхи синтезу нових 4-заміщених похідних 9,10-антрацендіону та досліджено їх властивості. Проведено реакцію десульфування 1-аміно-4-[(2-гідроксіетил)аміно]антрацен-9,10-діону, та отримано нові гетероциклічні сполуки антрапіримідини.

Третій розділ присвячений дослідженню та розрахунку констант швидкості ізомеризації, розкладу та кислотності 9,10-антрацендіон-1-діазонію як модельної сполуки антрацендіонового ряду.

У четвертому розділі наведений синтез 4-заміщених антрацендіоновмісних триазенів та досліджено їх властивості, зокрема описано метод отримання триазолів. Підібрано оптимальний спосіб (метод Вольмера–Вебера) нанесення триазенів антрацендіонової серії на полімерну кремнієву підкладку для одержання плівок з наночастиною триазену. Плівки отримували методом випаровування розчину антрацендіону і кристалізації плівки на підкладку при різних температурах.

П'ятий розділ присвячений дослідженню шляхів використання синтезованих сполук, зокрема спрогнозовано *in silico* та експериментально досліджено їх антимікробну, цитотоксичну активність та токсичну дію. Віртуальним скринінгом спрогнозована достатня спорідненість антрацендіонових структур в активному сайті зв'язування з основної протеазою COVID-19.

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

SUMMARY

Shupeniuk V.I. Synthesis of 4-substituted anthracenedione and their properties. - On the rights of manuscript.

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

The dissertation work is devoted to the development of effective ways of synthesis of 4-substituted derivatives of 9,10-anthracenedione and to the study of their properties. These compounds contain amino derivatives of various nature, which is

why they have a wide spectrum of action, as well as sufficient reactivity. The work synthesized anthracenedione-containing triazenes, which in position 4 contain a heterocycle (imidazole) and an aliphatic amine (monoethanolamine), according to the preliminary prediction of the online PASS program, the presence of such substituents indicates their high biological activity. The properties of the obtained 4-substituted derivatives of 9,10-anthracenedione and triazenes based on them were investigated and ways of their application were proposed. The acid-base transformations of diazo derivatives of the anthraquinone series were studied in detail. An effective method of obtaining triazoles is proposed, which is based on the application of internal cyclization of cyanomethylantracenedione triazenes under the conditions of the Dimrot reaction.

The first section systematizes the information on the Ullmann condensation reaction with the participation of 1-amino-4-bromo-9,10-anthracenedione-2-sulfonic acid and establishes the optimal conditions. The biological activity of 4-substituted anthracenedione derivatives is described. The synthesis of triazenes and heterocyclic compounds of the anthracenedione series is presented.

The second section presents the ways of synthesis of new and some known 4-substituted 9,10-anthracenedione derivatives and their structure. A desulfation reaction 1-amino-4-[(2-hydroxyethyl)amino]anthracene-9,10-dione was carried out and new anthrapyrimidine heterocyclic compounds were obtained.

The third section is devoted to research and calculation of isomerization rate constants, decomposition and acidity of 9,10-anthracenedione-1-diazonium as a model compound of the anthracenedione series.

The fourth section the synthesis of 4-substituted 9,10-anthracenedione triazenes is given and their properties are investigated, in particular, the preparation of triazoles is described. The optimal method (Volmer–Weber method) of applying triazenes of the anthracenedione series to a polymer silicon substrate was selected to obtain films with a nanolayer of triazene. The films were obtained by evaporation of a solution of anthracenedione and crystallization of the film on a substrate at different temperatures.

The fifth section is devoted to the study of the use of synthesized compounds. In particular, their antimicrobial, cytotoxic activity and toxic effect were predicted *in silico* and experimentally studied. Virtual screening predicted sufficient affinity of anthracenedione structures in the active binding site to the main protease of COVID-19.

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

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. **Шупенюк В.І.** Нуклеофільне заміщення бромом в бромаміновій кислоті / В.І. Шупенюк, Т.М. Тарас, Л.Д. Болібрух // *Вісник національного ун-ту «Львівська політехніка»*. – 2016. - № 841. – С. 264–270.
2. Про особливості діазотування амінопохідних 9,10-антрахінону / **В.І. Шупенюк**, Ю.І. Дейчаківський, Т.М. Тарас, Л.Д. Болібрух, І.І. Губицька // *Вісник національного ун-ту «Львівська політехніка»*. – 2017. - № 868. – С. 186–195.
3. Взаємозв'язок між структурою і активністю синтезованих триазенів ряду 4-заміщеного 9,10-антрахінону / **В.І. Шупенюк**, Т.М. Тарас, Л.Д. Болібрух, Л.Р. Журахівська, І.І. Губицька // *Вісник національного ун-ту «Львівська політехніка»*. – 2018. - № 886. – С. 136–146.
4. Особливості отримання триазенів антрахінонового ряду / Т.М. Тарас, Ю.І. Дейчаківський, **В.І. Шупенюк**, О.П. Сабадах, Л.Д. Болібрух // *Хімія, технологія речовин та їх застосування*. - 2019. - Vol. 2, № 1. - С. 92–96. <https://doi.org/10.23939/ctas2019.01.092>
5. Триазени на основі 4-імідазол заміщеного антрахінону як імовірні інгібітори білків / **В.І. Шупенюк**, Т.М. Тарас, О.П. Сабадах, Л.Д. Болібрух, Л.Р. Журахівська // *Хімія, технологія речовин та їх застосування*. - 2019. - Vol. 2, № 2. - С. 135–141. <https://doi.org/10.23939/ctas2019.02.135>
6. Structure and Morphology of Anthraquinone Triazene Films on Silicon Substrate / **V.I. Shupeniuk**, S.V. Mamykin, T.N. Taras, M.P. Matkivskyi, O.P. Sabadakh, O.M. Matkivskyi // *Physics and Chemistry of Solid State*. – 2020. – Vol. 21(1). – P. 117–123. DOI: <https://doi.org/10.15330/pcss.21.1.117-123>. Видання входить до наукометричної бази даних *Scopus* IF(2020) = 0.00
7. Synthesis some 4-substituted 9,10-anthraquinones / **V.I. Shupeniuk**, T.N. Taras, O.P. Sabadakh, E.R. Luchkevich, Y. Kornii // *French-Ukrainian Journal of Chemistry*. – 2020. – Vol. 8(01). – P. 58–65. DOI: <https://doi.org/10.17721/fujcV8I1P58-65>.

8. Синтез та прогнозування біологічної активності 4-заміщених похідних 9,10-антрахінону / Т.М. Тарас, Є.Р. Лучкевич, **В.І. Шупенюк**, О.П. Сабадах, Л.Д. Болібрух, Л.Р. Журахівська // *Хімія, технологія речовин та їх застосування*. - 2020. - Vol. 3, № 2. - С. 67–72. <https://doi.org/10.23939/ctas2020.02.067>

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

19. Куротчин М.Р., Тарас Т.М., Лучкевич Є.Р., Жолобюк Г.В., **Шупенюк В.І.** Кислотно-основні властивості 4-бром-1-діазонію-9,10-антрахінон-2-сульфонатної кислоти // Збірник тез доповідей XI Української наукової конференції студентів та аспірантів «Хімічні Каразінські читання» м. Харків, 22–

24 квітня 2019 р. – Харків: Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна – 2019 – С. 88–89.

20. Tsikalyak I.V., **Shupeniuk V.I.**, Taras T.M., Luchkevych Y.R., Matkivskiy M.P. Synthesis of triazenes based on bromaminic acid // Book of abstracts XX International conference for students and PhD students «modern chemistry problems» Kyiv 15-17 May 2019 р. – The Faculty of Chemistry of Taras Shevchenko National University of Kyiv – 2019 – С. 136.

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

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

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

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

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

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

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

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	13
ВСТУП	15
РОЗДІЛ 1. СИНТЕЗ ТА РЕАКЦІЇ 4-ЗАМІЩЕНИХ АМІНОВМІСНИХ 9,10-АНТРАЦЕНДІОНІВ ТА ЇХ БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	20
1.1. Нуклеофільне заміщення бромом 1-аміно-4-бром-9,10-антрацендіон-2-сульфонової кислоти	20
1.1.1. Дослідження механізму реакції заміщення бромом.....	23
1.1.2. Фотозаміщення бромом.....	25
1.1.3. Заміщення бромом за допомогою мікрохвильового випромінювання.....	28
1.2. Реакції аміногрупи 4-заміщених 9,10-антрацендіон-2-сульфокислот.....	31
1.3. Триазени антрацендіонового ряду і їх хімічні властивості.....	35
1.4. Біологічні властивості 4-заміщених похідних 9,10-антрацендіону.....	41
1.5. Одержання і властивості органічних плівок триазенів та антрацендіонових похідних.....	44
РОЗДІЛ 2. СИНТЕЗ 4-ЗАМІЩЕНИХ ПОХІДНИХ 9,10-АНТРАЦЕНДІОНУ І ДОСЛІДЖЕННЯ ЇХ ВЛАСТИВОСТЕЙ	48
2.1. Нуклеофільне заміщення бромом бромамінової кислоти.....	49
2.1.1. Заміщення бромом аліфатичними первинними амінами.....	51
2.1.2. Заміщення бромом аліфатичними вторинними амінами.....	53
2.1.3. Заміщення бромом амінокислотами.....	55
2.1.4. Заміщення бромом гетероциклічними амінами.....	57
2.2. Реакційна здатність 4-заміщених 9,10-антрацендіонів.....	59
2.3. Методики синтезу та експериментальна частина.....	62
РОЗДІЛ 3. КИСЛОТНО-ОСНОВНІ ПЕРЕТВОРЕННЯ ПОХІДНИХ 9,10-АНТРАЦЕНІЛДІАЗОНІЮ	70

3.1. Визначення констант кислотності (pK_{R^+} і pK_C)	72
3.1.1. Визначення констант кислотності.....	73
спектрофотометричним методом	
3.1.2. Визначення констант кислотності.....	77
потенціометричним титруванням	
3.2. Визначення константи швидкості розкладу.....	82
3.3. Визначення константи швидкості реакції азосполучення.....	88
3.4. Методики синтезу та експериментальна частина.....	90
РОЗДІЛ 4. НОВІ ТРИАЗЕНИ РЯДУ 4-ЗАМІЩЕНОГО.....	95
9,10-АНТРАЦЕНДІОНУ ТА ЇХ ВЛАСТИВОСТІ	
4.1. Синтез триазенів на основі 4-заміщених 9,10-антрацендіонів.....	95
4.2. Триазени на основі бромамінової кислоти.....	101
4.3. Дослідження хімічних властивостей синтезованих триазенів.....	103
4.4. Структура та морфологія плівок з наночастиною 4-заміщених 9,10-антрацендіоновмісних триазенів і дослідження їх електропровідності.....	106
4.5. Методики синтезу та експериментальна частина.....	113
РОЗДІЛ 5. БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ СИНТЕЗОВАНИХ	
4-ЗАМІЩЕНИХ ПОХІДНИХ 9,10-АНТРАЦЕНДІОНУ	121
5.1. Прогнозована фармакологічна активність.....	121
5.2. Прогнозована та експериментальна токсичність.....	124
5.3. Антимікробна активність.....	129
5.4. Застосування віртуального скринінгу, докінгу у прогнозуванні... впливу синтезованих сполук на коронавірус	134
5.5. Цитотоксична активність.....	138
ВИСНОВКИ.....	141
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	144
ДОДАТКИ.....	168

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

EtOH – етиловий спирт

AQ – антрахінон

Et – етил

n-Bu – нормальний бутил

E. coli – *Escherichia coli*

Legionella pneumophila – “хвороба легіонерів”

Me – метил

LS-MS – рідинна хроматографія – мас-спектрометрія

NTPDase – ектонуклеозид трифосфат дифосфогідролаза

S. aureus – *Staphylococcus aureus*

Ph – феніл

d – дублет

THF – тетрагідрофуран

DMCO – диметилсульфоксид

DMFA – диметилформамід

rt – кімнатна температура

MW (μ W) – мікрохвильове випромінювання

LD₅₀ – летальна доза, яка викликає загибель 50% піддослідних тварин

ПЕГ – поліетиленгліколь

m – мультиплет

м.ч. – мільйонні частки

рис. – рисунок

s – синглет

t – триплет

T_{пл.} – температура плавлення

ТШХ – тонкошарова хроматографія

ш.с. – широкий синглет

УФ – ультрафіолетовий

ЯМР – ядерний магнітний резонанс

ІЧ – інфрачервоний

INEPT-2D – інертність ядра до посилення перенесення поляризації

КФК – фотоколориметр

pK_a – константа кислотності для одноосновної кислоти

pK_c – сумарна константа кислотності для двоосновної кислоти

$pK_a(OH^-)$ – константа кислотності одноосновної кислоти за гідроксильною групою

pK_{R+} – константа кислотності одноосновної кислоти за діазогрупою

$pK_c(OH)$ – сумарна константа кислотності двоосновної кислоти за гідроксильною групою

$pK_c(N_2^+)$ – сумарна константа кислотності двоосновної кислоти за діазогрупою

D – оптична густина

I – величина світлопропускання, %

L – товщина шару розчину

t – час, с

λ – довжина хвилі, нм

k – константа швидкості, s^{-1}

\bar{X} – середнє значення

S^2 – вибіркова дисперсія

S – вибіркоче середнє квадратичне відхилення

$\gamma, \%$ – вибіркочий коефіцієнт варіації

Вступ

Актуальність роботи. Антрахінони є важливим класом органічних сполук. Відомо, що багато природних барвників містять антрахіноновий фрагмент (Remazol Brilliant Blue, Cibacron Blue, Reactive Blue). Саме синтез антрахінону та його похідних наприкінці XIX століття призвів до розвитку хімії синтетичних барвників. Згодом було встановлено, що похідні аміноантрацендіону виявляють різноманітну фармакологічну активність, зокрема проявляють послаблювальну [128], протизапальну [133], протипухлинну [132], противірусну [135], протигрибкову дії та можуть бути інгібіторами молекули коронавірусу [141–142]. Антрацендіон вступає в реакції електрофільного і нуклеофільного заміщення, а наявність триазенового угруповання додає їй реакційної здатності і дозволяє вступати в реакції гетероциклізації, що в більшості випадків обумовлює їх широке практичне застосування. В даний час хімія антрацендіоновмісних триазенів знаходиться на новому етапі розвитку в зв'язку з впровадженням їх в медичну практику. Незважаючи на використання, способи отримання, різноманітність форм і типів триазенів та їх похідних вони залишаються недостатньо вивченими. Усе це й визначає теоретичну і практичну актуальність теми.

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

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

Відповідно до поставленої мети передбачалося виконання таких завдань:

- провести реакцію конденсації Ульмана за участю бромамінової кислоти та встановити оптимальні умови перебігу реакції нуклеофільного заміщення з амінопохідними різної природи та частково дослідити реакційну здатність 4-заміщених 9,10-антрацендіонових похідних;
- дослідити кислотно-основні перетворення діазосполук, похідних амінів ряду антрацендіону у різних середовищах;
- встановити умови перебігу реакції N-азосполучення діазопохідних 4-заміщених 9,10-антрацендіонсульфокислот з аліфатичними, ароматичними і гетероциклічними амінопохідними;
- дослідити реакційну здатність 4-заміщених 9,10-антрацендіоновмісних триазенів та отримати нові гетероцикли на їх основі;
- здійснити віртуальний скринінг синтезованих продуктів та визначити напрямки їх можливого практичного застосування шляхом експериментальних біологічних досліджень.

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

Предмет дослідження – бромовмісні аміноантрацендіони, функціоналізовані 4-заміщені 9,10-антрацендіони, триазени, 1,2,3-триазоли, піразолантрони, антрапіримідини.

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

Наукова новизна отриманих результатів:

- встановлено що аліфатичні аміни (з довжиною ланцюга $\text{C}_2\text{-C}_5$) швидше вступають в реакцію нуклеофільного заміщення від амінопохідних

ароматичних сполук, описано ймовірний механізм елімінації дизаміщених аліфатичних амінів;

- вперше отримано триазени на основі 9,10-антрацендіону, які в положенні 4 антрахінонового кільця містять гетероциклічну сполуку (імідазол) або аліфатичне амінопохідне (моноетаноламін);

- на основі 4-заміщених 1-аміно-9,10-антрацендіонів синтезовані нові гетероцикли – антрапіримідини, піразолантрони, а з 4-заміщених 9,10-антрацендіоновмісних триазенів були отримані триазоли. Запропоновано ймовірний механізм утворення триазолів, який реалізується шляхом внутрішньомолекулярної таутомеризації з утворенням ізомеру Дімрота;

- за допомогою оптичної мікроскопії досліджено морфологію і особливості осадження триазенів на плівки з кремнієвою підкладкою. Отримано спектри показника заломлення плівок 4-заміщених 9,10-антрацендіоновмісних триазенів;

- запропоновано на основі докінгових досліджень ймовірний механізм інгібування протеази 3CLpro-2 (6LU7) нового коронавірусу, проведені дослідження щодо планктонних мікроорганізмів показали, що синтезовані 4-заміщені похідні 9,10-антрацендіону виявляють інгібуючий вплив щодо бактерій та грибів.

Практичне значення отриманих результатів. Розроблено препаративно прості та зручні методики раніше не описаних 25-ти нових і декількох відомих 4-заміщених похідних 9,10-антрацендіону. Реалізація на практиці запропонованого способу синтезу дозволяє на 10-15% збільшити вихід триазенів на основі 4-заміщених похідних 9,10-антрацендіону, що призводить до збільшення виходу основних продуктів та зменшує витрати розчинників для їх очистки. Практичне значення одержаних результатів підтверджено Патентом України на корисну модель № 126814, заявл. 04. 01. 2018, опубл. 10. 07. 2018, Бюл. № 13 “Спосіб отримання триазенів ряду 4-заміщеного 9,10-антрахінону”.

Підібрано оптимальний метод осадження антрацендіонових триазенів на кремнієву підкладку для одержання плівок нанометрового розміру, які можна

використати як діелектричні ароматичні буферні шари (заявка на Патент України № u202107189, заявл. 13.12.2021, “Метод отримання плівок на основі триазенів антрахінонового ряду”).

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

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

Апробація результатів дисертації. Основні результати роботи доповідались на науково-практичних конференціях: XVIII Міжнародній конференції студентів та аспірантів «Сучасні проблеми хімії» (м. Київ, 2017р., диплом 1 ступеня за кращу стендову доповідь в секції органічна хімія), VII Українській конференції «Домбровські хімічні читання-2017» (м. Яремче, 2017р.), X, XI та XII наукових конференціях «Хімічні проблеми сьогодення» (м. Вінниця, 2017р., 2018р., 2019р. диплом 1 ступеня за кращу стендову доповідь),

XIX та XX Міжнародній конференції студентів та аспірантів «Сучасні проблеми хімії» (м. Київ, 2018р., 2019р.), XI та XIII Українській науковій конференції студентів та аспірантів «Хімічні Каразінські читання» (м. Харків, 2019р., 2021р.), XXV Українській конференції з органічної та біоорганічної хімії (м. Луцьк, 2019р.), IV та V Всеукраїнській науковій конференції «Теоретичні та експериментальні аспекти сучасної хімії та матеріалів» (м. Дніпро, 2020р., 2021р.), участь у міжнародному вебінарі ACS Science Talk: Virtual Lecture Series (United States and India) в якості спікера з доповіддю на тему: “Synthesis of Biologically Active Compounds Based on Nitrogen Heterosystem” (23.05.2020р.).

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

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота складається із вступу, п’яти розділів, висновків, списку використаних джерел і додатків. Робота викладена на 143 сторінках (без списку літератури), містить 32 таблиці 24 схеми та 11 рисунків. Список використаних джерел нараховує 152 найменування.

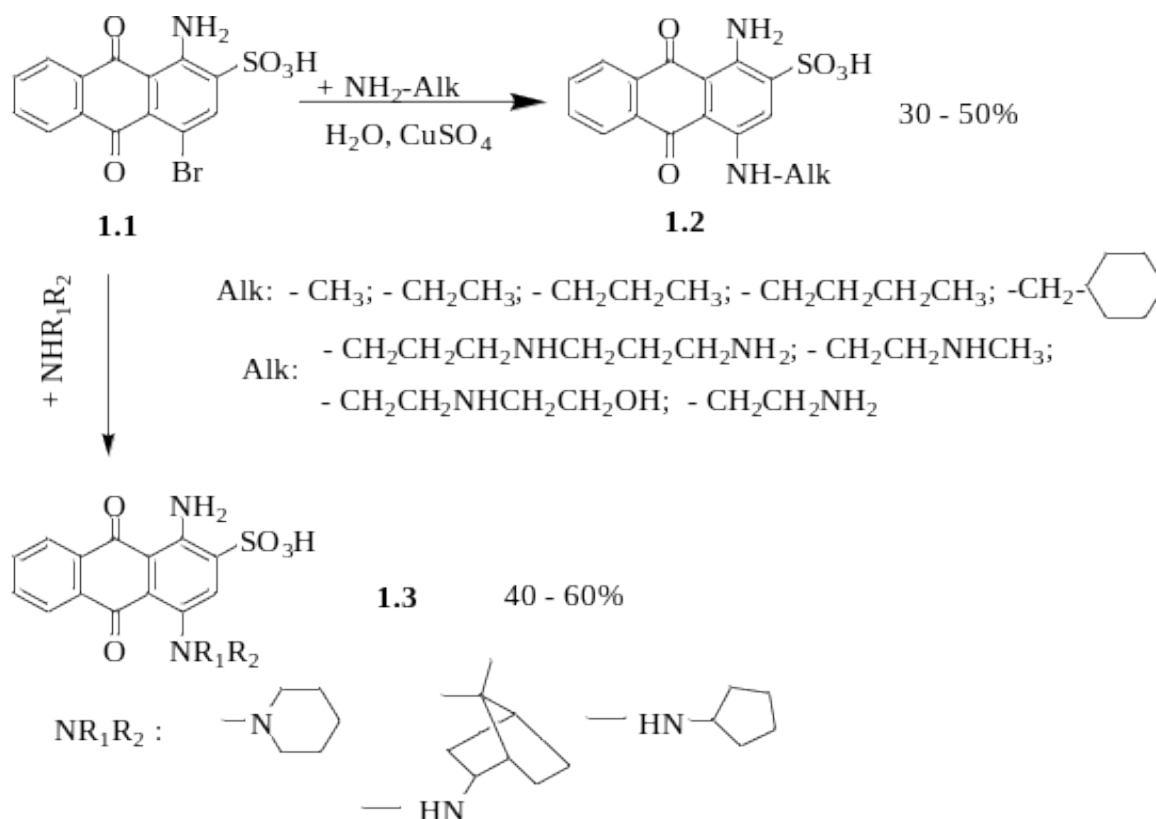
РОЗДІЛ 1

СИНТЕЗ ТА РЕАКЦІЇ 4-ЗАМІЩЕНИХ АМІНОВМІСНИХ 9,10-АНТРАЦЕНДІОНІВ ТА ЇХ БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Нуклеофільне заміщення бром у 1-аміно-4-бром-9,10-антрацендіон-2-сульфонової кислоти

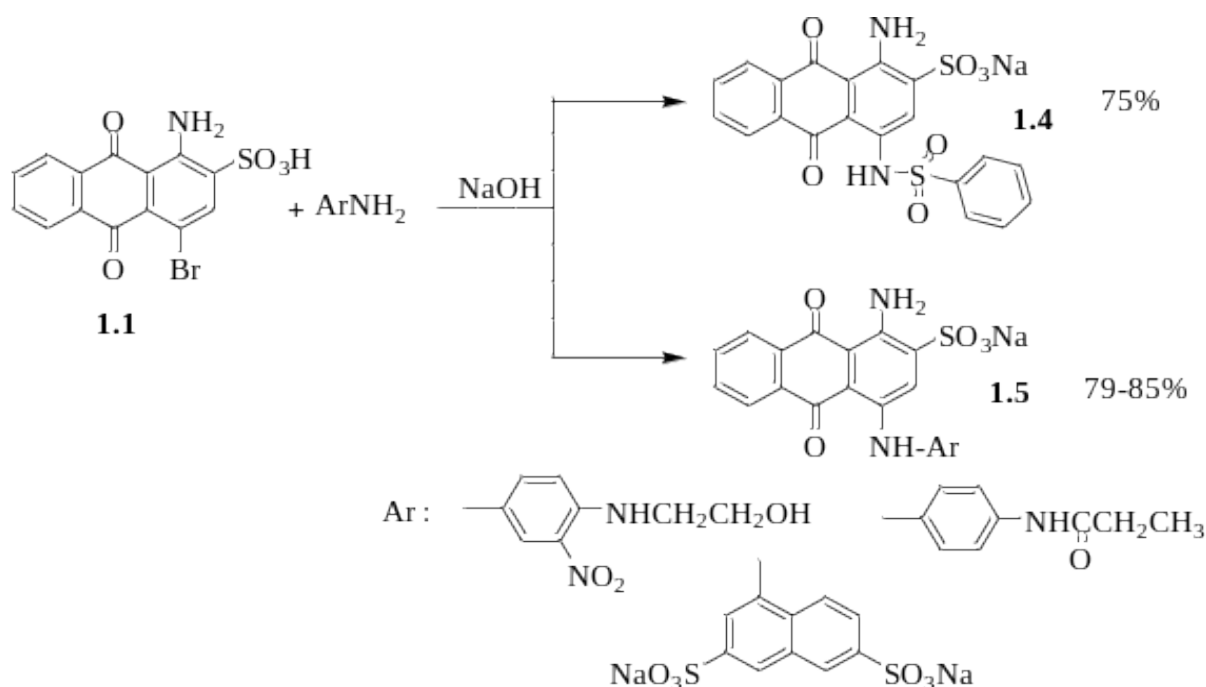
Заміщення атома бром аміногрупою є найбільш розповсюдженою реакцією нуклеофільного заміщення в антрацендіононому ряду. Ще до середини ХХ століття починають з'являтися перші патенти про нуклеофільне заміщення бром у 1-аміно-4-бром-9,10-антрацендіон-2-сульфонової кислоти (тривіальна назва бромамінова кислота) [1–4]. Так К. Вейнанд одним із перших провів заміщення бром у **1.1** аліфатичними амінопохідними у водному середовищі в присутності купрум сульфату, синтезувавши ряд 4-заміщених похідних антрацендіону **1.2** з яскравим синім кольором, проте їх вихід був не високий [5].

Схема 1.1



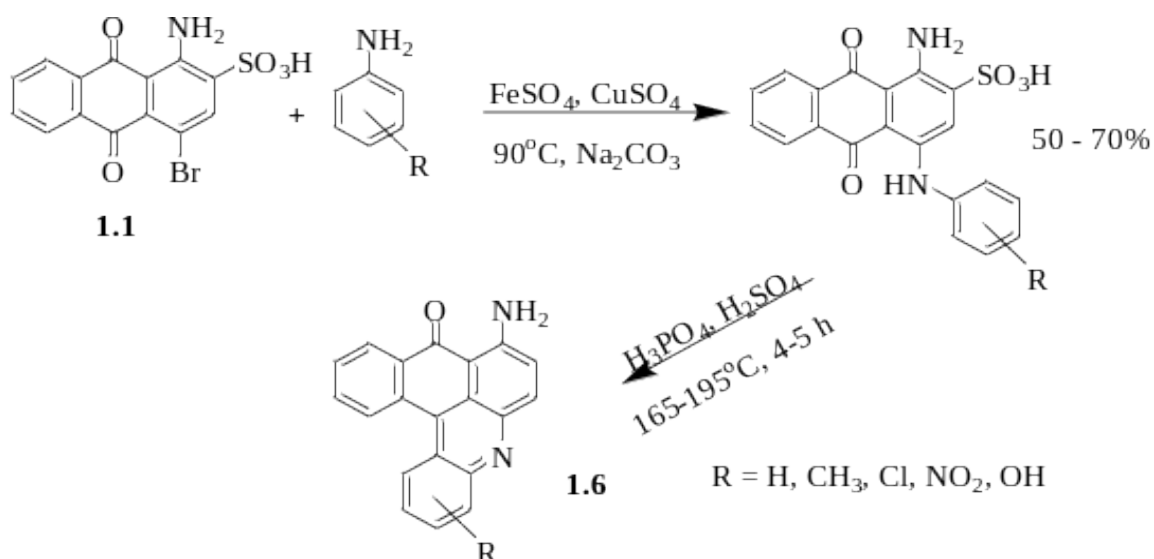
Дослідники [6], з метою синтезу барвників провели заміщення бром у бромамінової кислоти в середовищі похідних алкіламінів (Alk = Me, Et, *n*-Pr, і *n*-Bu) протягом 8 годин в присутності CuSO_4 і Na_2CO_3 , проте продукти **1.2** теж отримували із низькими виходами (схема 1.1). Згодом були синтезовані і інші 4-заміщені похідні, зокрема бром заміщали на циклічні парафіни (піперидин, борніламін, циклопентиламін), одержані сполуки **1.3** використовувались для фарбування вовни [7]. Ж. Бреді із співробітниками [8] заміщували бром на бензенсульфамід з утворення продукту **1.4**, у водно-лужному середовищі у присутності солей купруму (II) і моногідрату глюкози (схема 1.2). Ж. Дікей та інші [9] проводили реакцію нуклеофільного заміщення бром у ароматичний амін у присутності калій ацетату і купрум (II) сульфату, використовуючи як розчинник аміловий спирт, проте високих виходів не досягли. А от дослідники в роботі [10], заміщення бром у бромамінової кислоти на ароматичні амінопохідні проводили при кип'ятінні у водно-лужному середовищі і одержали нові арилопохідні **1.5** з високими виходами 79–85% [10].

Схема 1.2



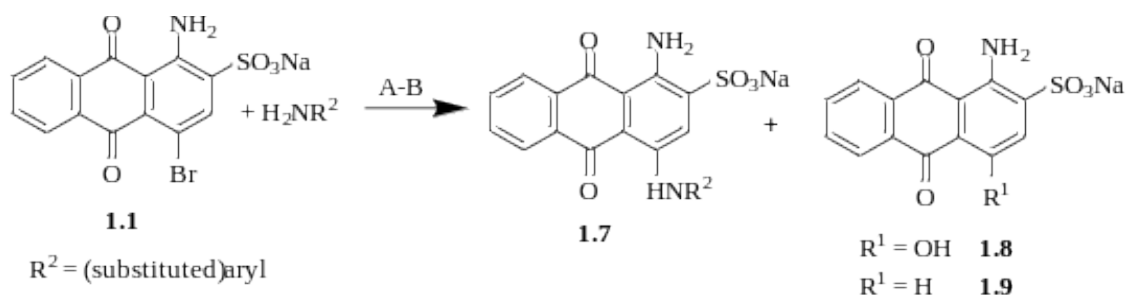
Равал і Чаухан синтезували дисперсні барвники – похідні 8-амінокерамідону **1.6** конденсацією 1-аміно-4-бром-9,10-антрацендіон-2-сульфонової кислоти **1.1** з різними ариламинами з наступним десульфуванням і

циклізацією в суміші концентрованих сульфатної і ортофосфатної кислот. Отримані барвники проявляли здатність зафарбовувати поліестер [11].



Проаналізувавши за останні десять років літературні джерела слід зазначити, що інтерес науковців до бромамінової кислоти не згасає [12–16]. Стратегічним синтезом анілінантрацендіонових похідних є реакція Ульмана з використанням натрієвої солі **1.1**. Складний перебіг даної реакції нуклеофільного заміщення бромом описали Ю. Баді, і К. Мюллер [17–18], синтезуючи 4-анілінзаміщенні 9,10-антрацендіонові похідні синього кольору **1.7** в умовах реакції конденсації Ульмана, за методиками А і В (схема 1.3) [18].

Схема 1.3



A: CuCl, Na₂CO₃, Na₂SO₃, H₂O, rt 8–24h or 120 °C, 8–10h.

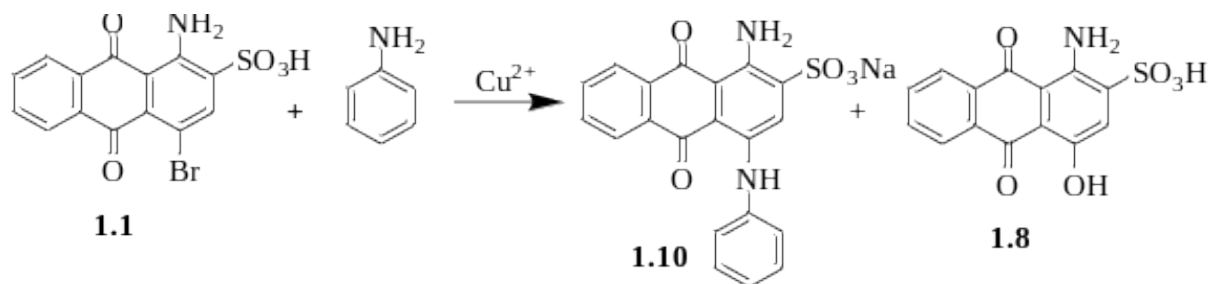
B: CuSO₄, Na₂CO₃, H₂O, 120 °C, 12–48h.

У двох випадках незважаючи на жорсткі умови (високу температуру та тривалий час реакції) були одержані низькі виходи або взагалі не утворювались очікувані продукти. Основним побічним продуктом, ідентифікованим у всіх

реакціях, був 1-аміно-4-гідрокси-9,10-антрацендіон-2-сульфонат фіолетового кольору **1.8**, утворений атакою конкуруючого нуклеофільного гідроксид-іону. Крім того, було виявлено за допомогою колонкової хроматографії продукт оранжевого кольору **1.9**, що наводить на думку про більш детальніше вивчення механізму даної реакції [19].

1.1.1. Дослідження механізму реакції заміщення бром

Реакція конденсації арилгалогенів з амінами або фенолами в присутності каталізатора купруму описана в [20-22]. Ця реакція відома як реакція конденсації Ульмана [23] і є однією з найважливіших в органічній хімії та застосовується для синтезу барвників, лікарських препаратів, сполук з біологічною активністю. Беннетт і Захлер [24] досліджуючи механізм даної реакції для бромамінової кислоти, висунули ідею формування комплексу між іоном Cu^{+2} і арилгалогенідом, в якому збільшення електронегативності відщепленої групи зменшує швидкість реакції заміщення. Туонг і Хіда намагались описати можливий механізм реакції конденсації Ульмана взаємодією **1.1** з ароматичним аміном (аніліном) з утворенням цільового продукту **1.10** [25].

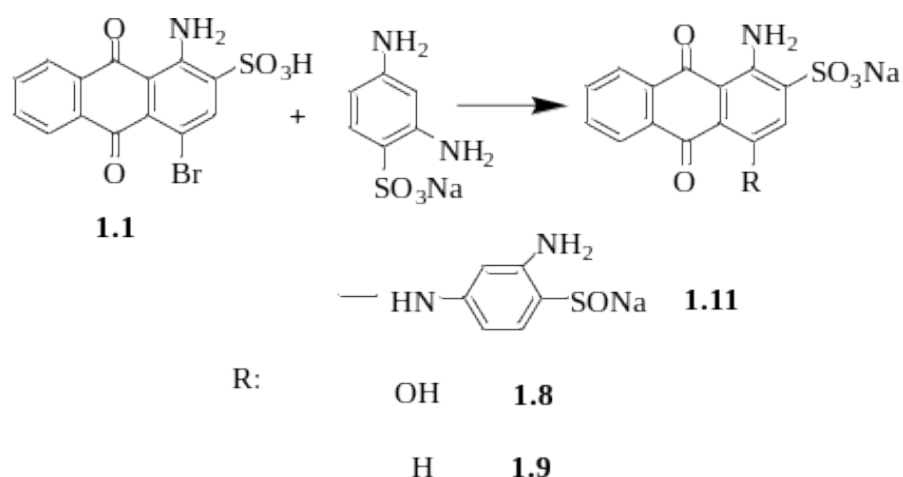


Вченими в працях [25-28] була встановлена роль сполук купруму як каталізаторів, яка полягала в активації субстрату шляхом координації по атому галогену, що заміщується. Також встановлено, що використання йону Cu^{+2} сповільнює реакцію через утворення стабільних комплексів Cu^{+2} (з хлорид, бромід, йодид, ціанід - іонами і т.д.), а прискорюється у разі додавання до Cu^{2+} відновників (Sn^{2+} , Ti^{2+} , Fe^{2+} , NaHSO_3) [25-28].

Також слід сказати, що перші дослідники даного механізму реакції зіткнулись з такими труднощами:

- реакцію слід проводити в жорстких умовах, таких як висока температура (деколи $> 150^{\circ}\text{C}$) і високий тиск;
- оскільки однорідні системи рідко вдавалось одержати майбутні кінетичні дослідження ускладнювались;
- утворювалися побічні продукти, наприклад гідроксипохідне **1.8**, зменшити вихід якого вдавалось рН контролем з додаванням NaOH [25-28].

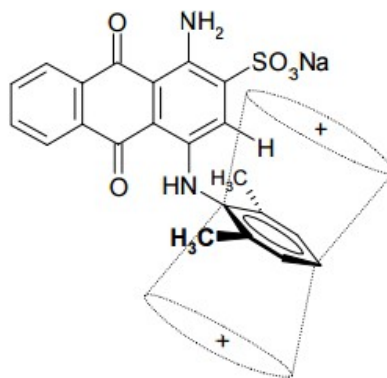
3. Врба [29] дослідивши кінетичну стадію конденсації **1.1** з 1,3-діамінобензен-4-сульфонатною кислотою одержав основний продукт **1.11** і пояснив утворення продукту без бромової кислоти **1.9** окисно-відновною реакцією. В подальшому проводячи реакцію у фосфатному буфері в присутності CuSO_4 і NaHCO_3 , автор експериментально довів, що зменшення концентрації $\text{NaHCO}_3 < 0,3$ моль/л призводить до поступового збільшення виходу продукту **1.9**. Колонкова хроматографія показала, що вихід продукту гідролізу **1.8** не змінився в межах вивченого діапазону. Було встановлено, що дана реакція є реакцією першого порядку відносно похідного аміну і описується залежністю швидкості реакції від концентрації бромамінової кислоти та аміну. Проте не було встановлено впливу каталізатора Cu^{2+} на порядок реакції, а описаний порядок реакції відносно катіону Cu^{+2} містив протиріччя [29].



Бромаміновій кислоті та реакціям за її участі присвячена чисельна кількість оглядів та публікацій [30-32], проте тільки на початку XXI століття вчені за допомогою сучасних методів фізико-хімічного аналізу (^{13}C і ^1H -ЯМР

спектроскопії), почали досліджувати структуру 4-заміщених похідних 9,10-антрацендіону. Зокрема, М. Ганзель в дисертаційному дослідженні [33] описав ефект анізотропії крайнього бензену в ароматичному антрахіноновому кільці в структурі якого знаходиться похідне аміну. Цей же автор описав вплив метильних груп заміщеного кільця-**D** і довів що в *орто*-положенні вони спричиняють обертання фенільного кільця та відрив 3-Н-протона від площини молекули. Вказані метильні групи за даними ^{13}C і ^1H -ЯМР-спектроскопії в кільці **C** антрахінонового ядра змінюють кут повороту 3-Н-протона ядра антрацендіону і він опиняється поза зоною антрахінонового ядра повертаючись до фенільного кільця, що спричиняє ефект анізотропії (схема 1.4) [33].

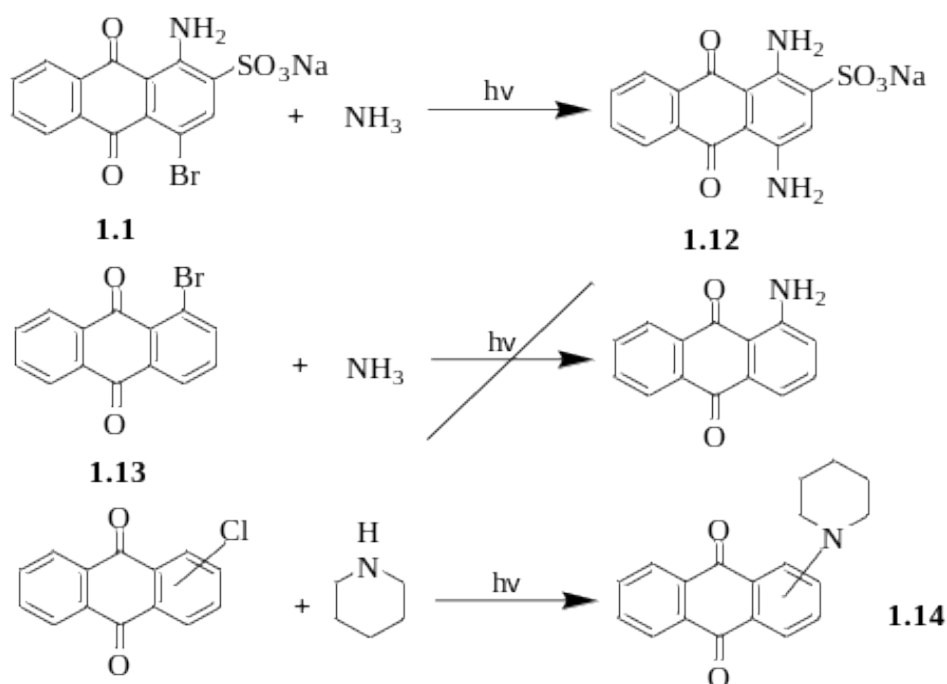
Схема 1.4



А. Вкісло із співробітниками [34] досліджували вплив різних амінопохідних в положенні 1 і 4 на спектроскопічні і кислотно-основні властивості похідних антрацендіону. Одержані спектри сполук показали обертові ефекти у видимій області, а в УФ-видимій ділянці спектру це явище викликане наявністю водневого зв'язку між N-H групою (або O-H групою гідроксиетиламінового) замісника і карбонільною групою атома кисню антрацендіону. Отже висока температура і тривалий час реакції зменшують виходи необхідних продуктів заміщення, проте наявність карбоциклічної ароматичної системи дозволяє провести інші типи реакції нуклеофільного заміщення.

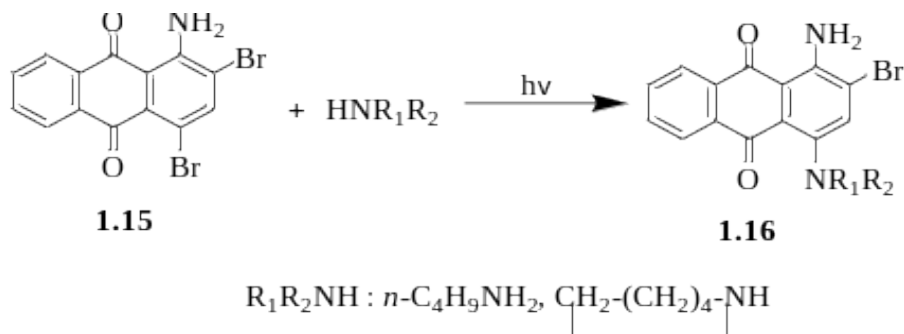
1.1.2. Фотозаміщення броду

Ще в 60–70 роках ХХ століття вчені почали працювати над методами збільшення швидкості реакції нуклеофільного заміщення в антрацендіоновому ряду. Фотохімії антрахінонових похідних почали приділяти багато уваги, досліджуючи ефект fotocутливості антрахінонових похідних в реакціях заміщення, а також ефекти фоторедукції і фотоанеляції [35–36]. Наприклад, натрієва сіль **1.1** при фотоамінуванні аміаком дає натрій 1,4-діаміно-9,10-антрацендіон-2-сульфонат **1.12**, його вихід зростає зі збільшенням часу реакції (від 2 до 8 год.) від 20 до 48% [37].

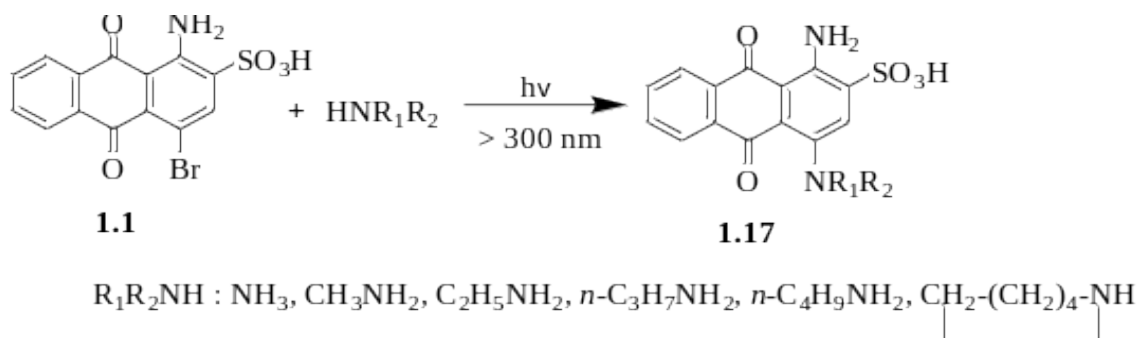


Проте не всі похідні антрацендіону, що містять бром (зокрема **1.13**), піддаються фотоамінуванню [38]. Девіс, Маклер і Філіпс [39] пояснили даний ефект поляризацію С=О групи і переходом на $n\text{-}\pi^*$ рівень атома Br. Замінивши його на Cl (сполука **1.16**), вони успішно провели фотозаміщення з піперидином синтезувавши **1.14**. Ж. Вуббелс із співробітниками [40] в своєму дослідженні теж працював з фотохімічно неактивними похідними антрацендіону, які містять замісники, що мають донорні електронні центри (нездатні здійснити $n\text{-}\pi^*$ перехід). Сучасна інтерпретація вказаних досліджень схиляються до думки, що низький $n\text{-}\pi^*$ перехід при фоторедукції є причиною внутрішньомолекулярного переносу заряду [40].

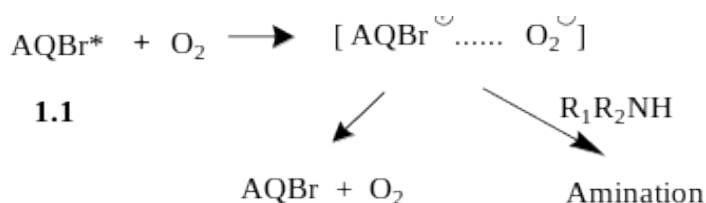
Фотоамінування 1-аміно-2,4-дибромантрацендіону (1.15), авторами [41] було проведено в різних розчинниках (бензен, ацетонітрил), а цільові продукти **1.16** одержували протягом 5 хвилин при випромінюванні $\lambda > 300$ нм з виходами 5–42%:



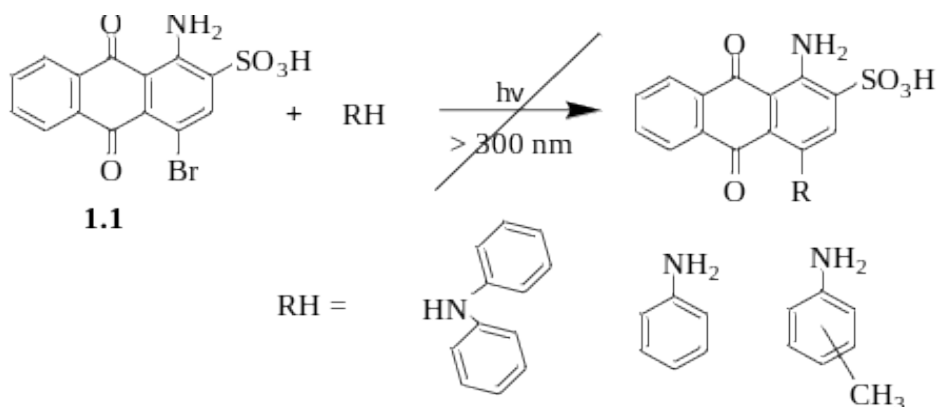
1-Аміно-4-алкілантрацендіони **1.17** були синтезовані в автоклаві конденсацією **1.1** з відповідними алкіламінами в присутності купрум сульфату як каталізатора. Після опромінення світлом розчинник був видалений шляхом фільтрування, виходи продуктів склали 10–53%.



На думку дослідників фотоамінування бромамінової кислоти проходить через процес утворення ексциплексу, інтеркаляцією збудженою **1.1** з киснем в основному стані [38]:



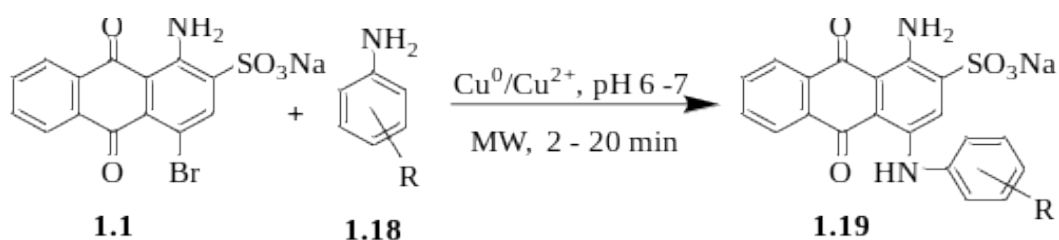
Проте слід зазначити, що фотоамінування **1.1** ароматичними амінопохідними не приводило до утворення цільових продуктів [38].



1.1.3. Заміщення броду за допомогою мікрохвильового випромінювання

Описану вище проблему вченим вдалося вирішити завдяки використанню мікрохвильового випромінювання (μW) [42–43]. У ряді досліджень було показано, що опромінення в мікрохвильовому реакторі позбавляє необхідності в тривалому нагріванні і зазвичай збільшує швидкість хімічної реакції, часто підвищуючи вихід основного продукту реакції. Вчені [44–46] пояснювали цей факт каталітичною дією мікрохвильового випромінювання на формування зв'язків карбон-карбон, а також карбон-гетероатом.

Для проведення реакції конденсації Ульмана необхідні високі температури, які досягаються комбінуванням технологій швидкого мікрохвильового нагріву в автоклаві, що призводить до високої відтворюваності реакції конденсації Ульмана. Ю. Баді, і К. Мюллер використовували мікрохвильове опромінення для отримання похідних анілінантрахінону **1.19**. Реакційну масу опромінювали протягом 20 хвилин за температури 80–120 °C із застосуванням випромінювання потужністю 40–100 Вт та одержували продукти з високими виходами (до 90%) [47].



Ними також було зроблено порівняння виходів за реакцією конденсації Ульмана бромамінової кислоти **1.1** при використанні різних похідних аніліну **1.18** (Рис. 1.1) за різних умов (Cu (II) метод: CuSO₄, Na₂CO₃, H₂O, 120 °C, 12–48 год.; Cu (II)(μW) метод: μW, CuSO₄, Na₂CO₃, H₂O, 120 °C, 30 хв; Cu (0) метод: Cu (0), натрійфосфатний буфер, pH 6–7, 120 °C, 2–15 год, і Cu (0)(μW) метод: μW, Cu (0), натрійфосфатний буфер, pH 6–7, 80-120 °C, 2–30 хв) [18–19].

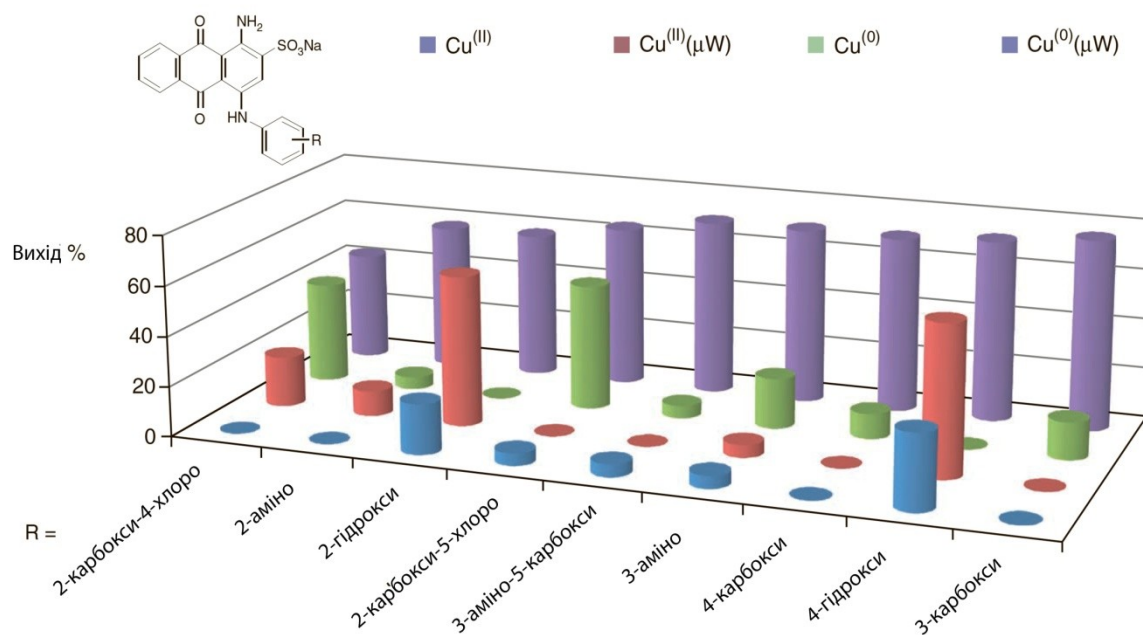
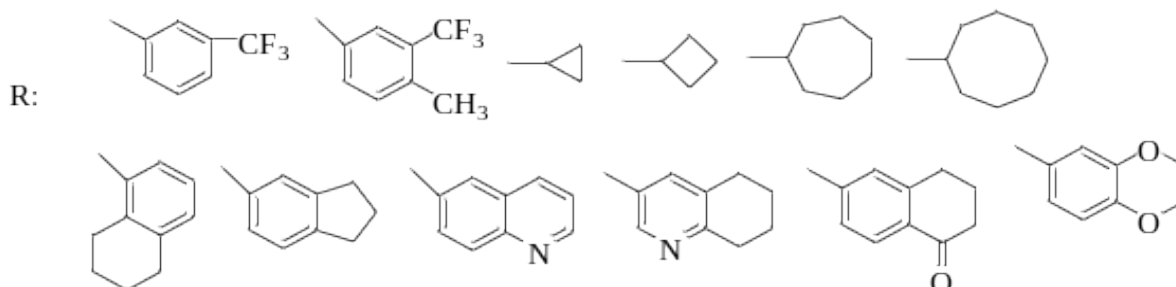
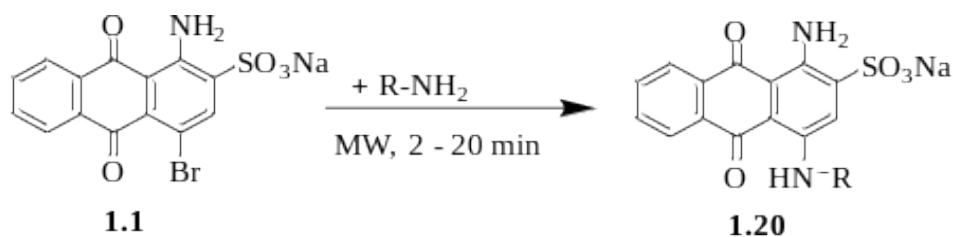
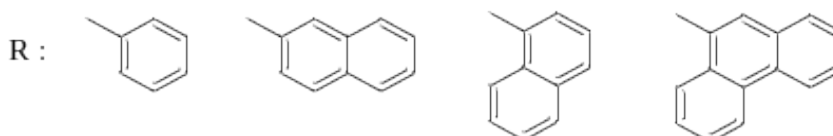
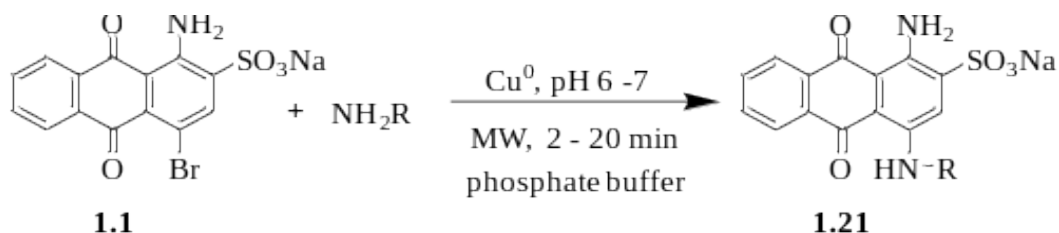


Рис. 1.1. Модифікований з [18–19].

С. Рой, Р. Ладж із співробітниками [48], використовуючи мікрохвильове опромінення (μW), синтезували ряд похідних аміноантрацендіону **1.20**, що містять різноманітні циклічні фрагменти типу циклопентиламін або циклооктиламін, гідрофобні замісники з трифторометильними групами у фенольному ядрі чи тетрагідро-2-нафтиламіном. Дослідники показали, що наявність сульфогрупи в положенні 2 антрацендіонового фрагмента та присутність громіздких гідрофобних груп має велике значення для активації каналного антагоніста.



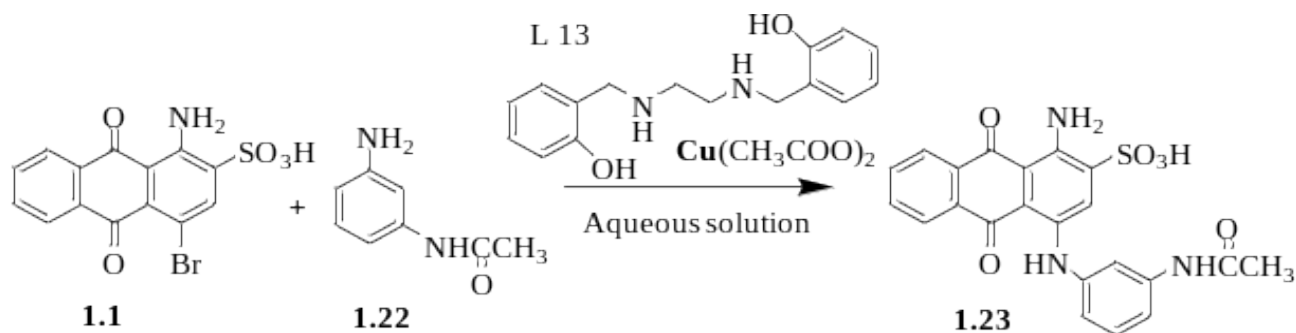
А. Фейн із співробітниками [49] використовували мікрохвильове опромінення (μW) для проведення реакції конденсації натрієвої солі **1.1** з ароматичними амінопохідними. Синтезовані ними сполуки **1.21**, а особливо з громіздкими гідрофобними групами, проявляють інгібуючий ефект на ектонуклеотидази Lp1NTPDase в бактеріях *Legionella pneumophila*.



Проте Ю. Баді і К. Мюллеру навіть з використанням мікрохвильового випромінювання (μW) не вдалося сконденсувати **1.1** з гетеро-ароматичними амінами, такими як 4-амінопіридин, 2-амінопіридин, 4-аміно-2-метилхінолін і 3-аміно-1,2,4-триазол ймовірно через низьку нуклеофільність цих сполук [19].

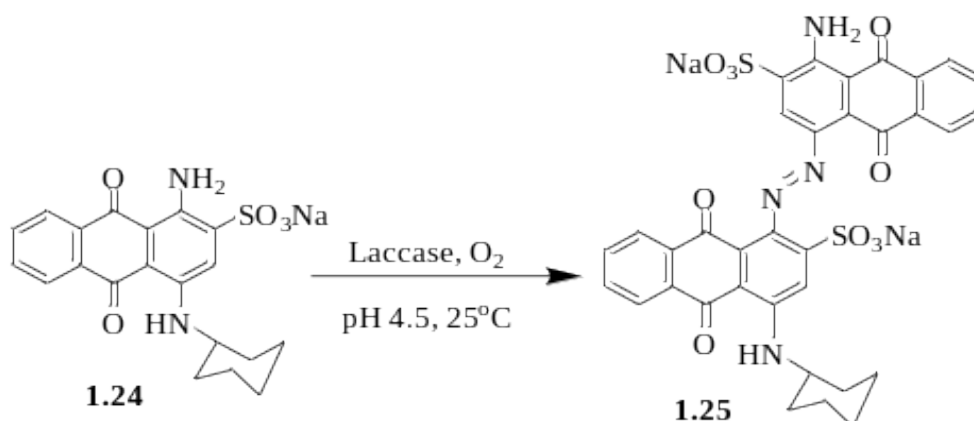
Цікавим є використання лігандів типу L13 для реакції конденсації похідного **1.1** в умовах реакції Ульмана, наприклад з аміном **1.22** у водному розчині. Автори [50], демонструють, що такі ліганди утворюють стійкі

координаційні сполуки з Cu^{+2} , що значно впливає на стійкість і активність каталітичної системи, вихід цільового продукту **1.23** при цьому склав 93%.

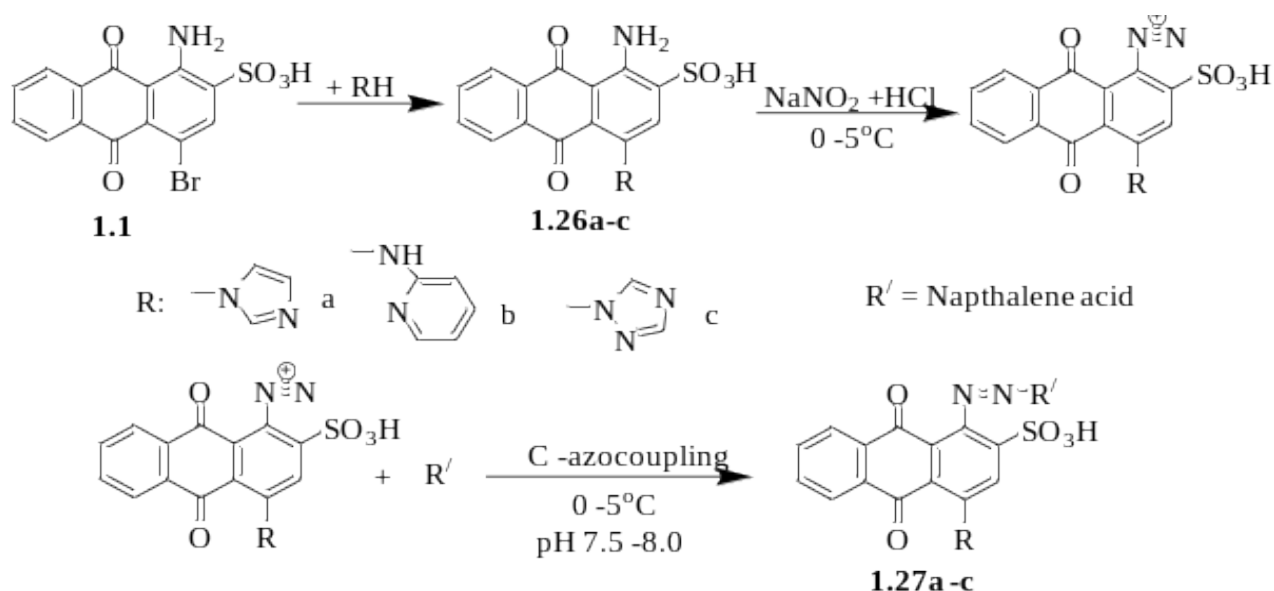


1.2. Реакції аміногрупи 4-замічених 9,10-антрацендіон-2-сульфокислот

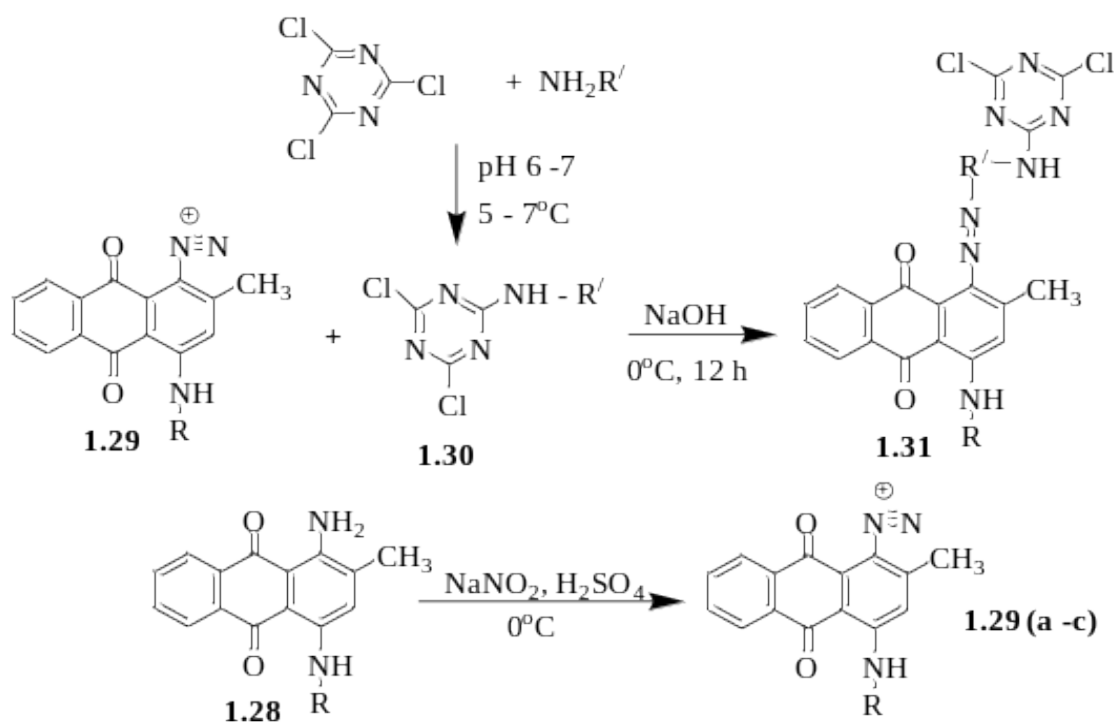
Однією з найважливіших реакцій перетворення аміногрупи в ряду 4-замічених похідних антрацендіону є діазотування, яке дозволяє ввести в молекулу різноманітні функціональні групи. Так Е. Енауд із співробітниками [51], провели біосинтез 1-аміно-4-циклогексиламіно-2-сульфоантрацендіону **1.24** з ензимами, які каталізували азосполучення ароматичних амінів. Одержаний барвник **1.25** проявляв фарбувальні властивості на поліаміді [51].



В працях [52–54] конденсацією **1.1** з гетероароматичними амінами, такими як 2-амінопіридин (b), імідазол (a), 1,2,4-триазол (c) отримували 4-заміщені похідні антрацендіону **1.26a-c**, які діазотували і сполучали по аміногрупі з різними нафталеновими кислотами. Виходи продуктів С-азосполучення **1.27a-c** склали 73–86%. Одержані барвники проявляли протибактеріальну активність і зафарбовували шерсть, шовк і нейлон [54].



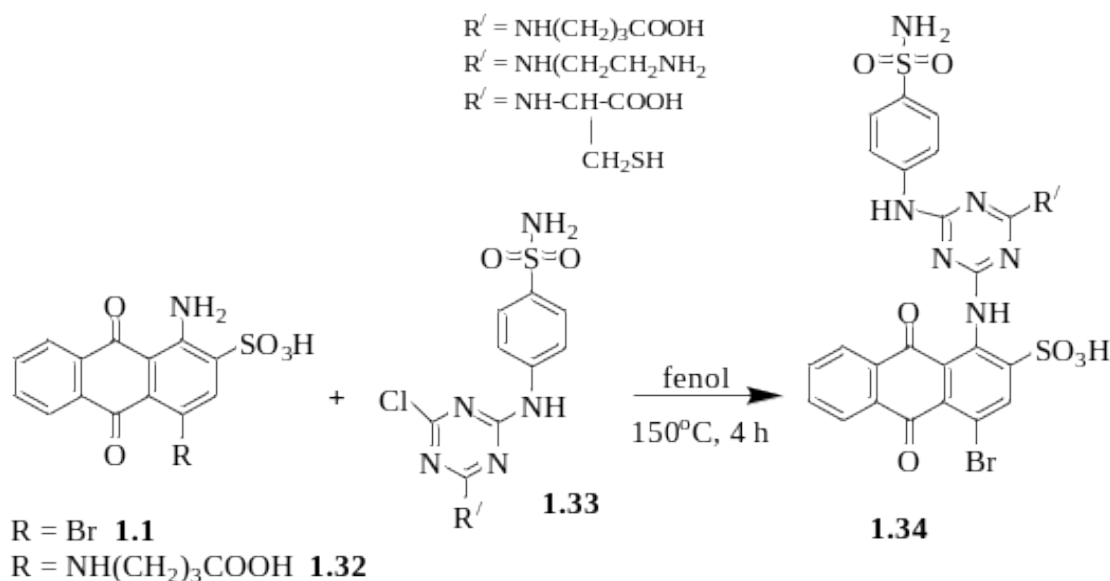
Е. Яїлдіз, Т. Сетінкол та О. Серіндаг [55] запропонували синтез барвників **1.31**, які виступають як ліганди у реакціях комплексоутворення та містять активну монохлортриазинову групу і антрахіноновий фрагмент та можуть бути застосовані в оптичних носіях інформації. Синтезували барвники **1.31** реакцією азосполучення похідного триазину **1.30** з діазокомпонентою **1.29**. Продукти **1.29a-c** одержували діазотуванням 1-аміно-4-(2'-амінобензенсульфоніл)-2-метилантрацендіону (а), 1-аміно-4-(аміно-*n*-(β-сульфоетилсульфоніл)-2-метилантрацендіону (б) і 1-аміно-4-(5'-амінонафтален-3'-сульфоніл)-2-метилантрацендіону (с) у водному середовищі в присутності сульфатної кислоти за температури 0°C. У [56] Е. Яїлдіз із співробітниками показали, що синтезовані металокомплекси на основі барвників **1.31** виявляють біологічну активність [55-56].



R = 1-amino-p-(2-sulfatoethyl sulfonic acid) and 5-amino naphthalene-3-sulfonic acid

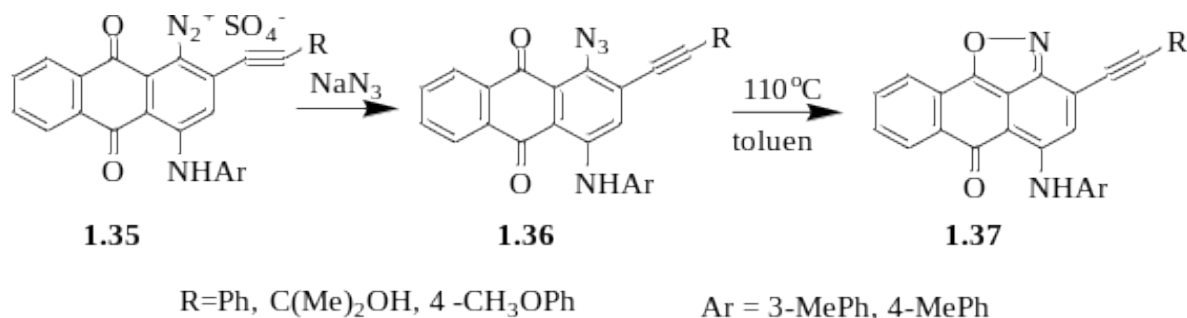
R' = Naphthalene acid

М. Федорів і Т. Тарас із співробітниками [57] намагались провести реакцію нуклеофільного заміщення по аміногрупі 4-заміщеного похідного **1.32** з метою введення S-триазинового фрагменту 4-(4,6-дихлоро(1,3,5)-триазиніламіно)бензенсульфонаміду **1.33**, проте практично отримати вдалося тільки триазинові похідні **1.34** [57–58].

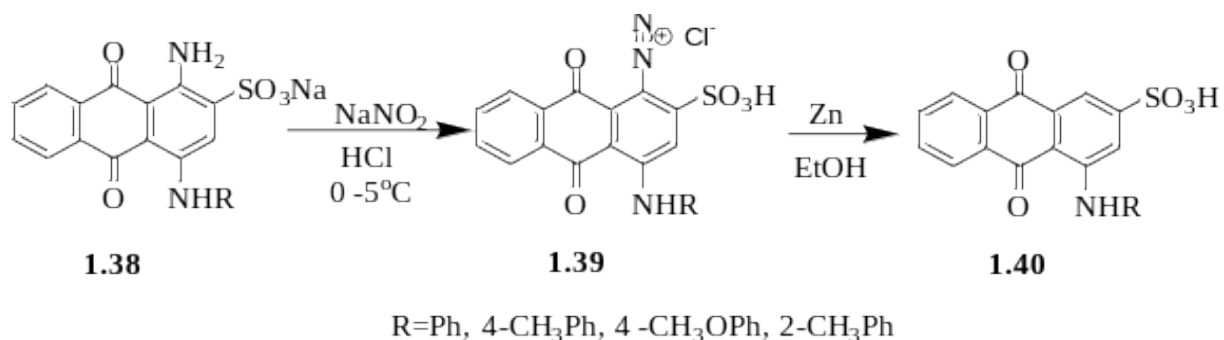


А. Степанов і Л. Горностаєв із співробітниками [59] встановили, що стабілізація солі діазонію **1.35** в положенні 1, відбувається завдяки наявності в

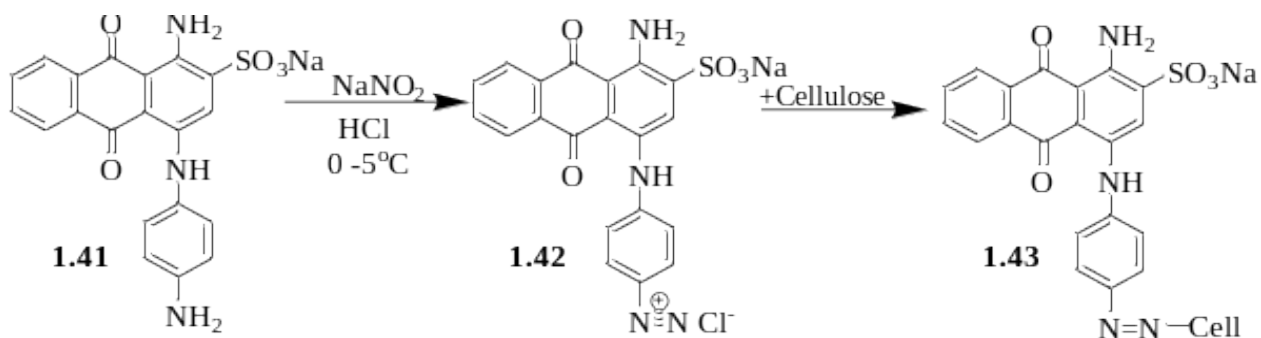
положенні 4 9,10-антрацендіону донорних замісників (NHAr), які уповільнюють електрофільну циклізацію за участю алкінільного фрагмента в положенні 2. Даний ефект автори використали, щоб здійснити заміну діазоній гідросульфатної групи на азидну **1.36** та в подальшому використати її для формування ізоксазольного кільця **1.37** з виходами 55–84% та 64–83% зі збереженням алкінільного фрагмента в положенні 2 [59]:



Відомий метод дезамінування аміногрупи в ряду 4-заміщених 1-аміно-антрацендіон-2-сульфоновоїх кислот (**1.38**) шляхом їх діазотування і обробки утворених солей **1.39** цинком в етанолі [60]:

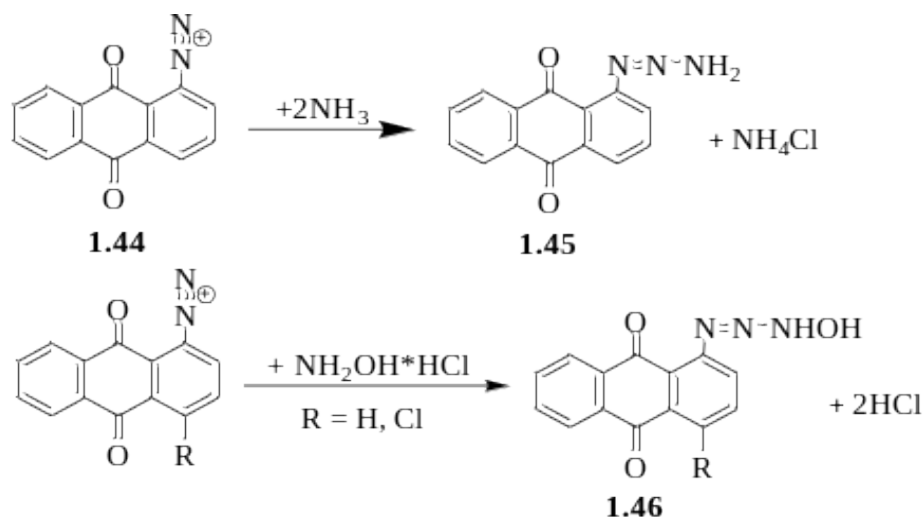


Автори [61] провели діазотування аміногрупи в заміщеному ариламіні **1.41**, причому аміногрупа в положенні 1 в реакцію не вступала. Після селективного діазотування продукт **1.42** здатний вступати у реакцію сполучення безпосередньо на бавовняному волокні. Реакцією азосполучення з продуктами, що мають дубильні властивості, синтезували барвник **1.43**. Такий барвник дає чисте рівномірне забарвлення, яке стійке до дії різних чинників [61].

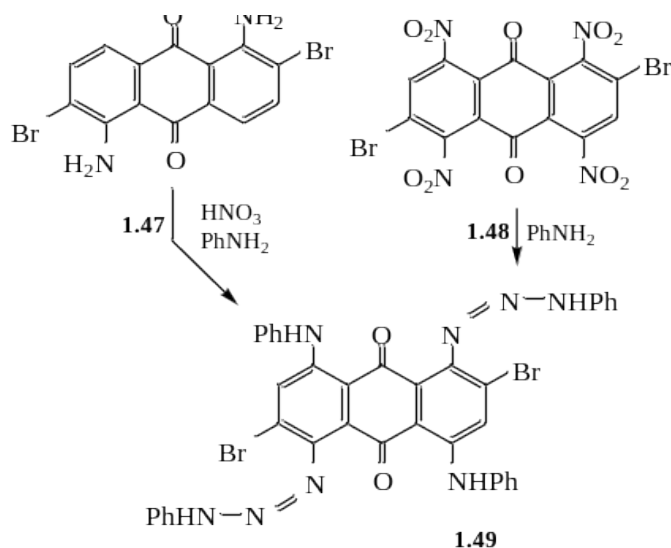


1.3. Триазени антрацендіонового ряду і їх хімічні властивості

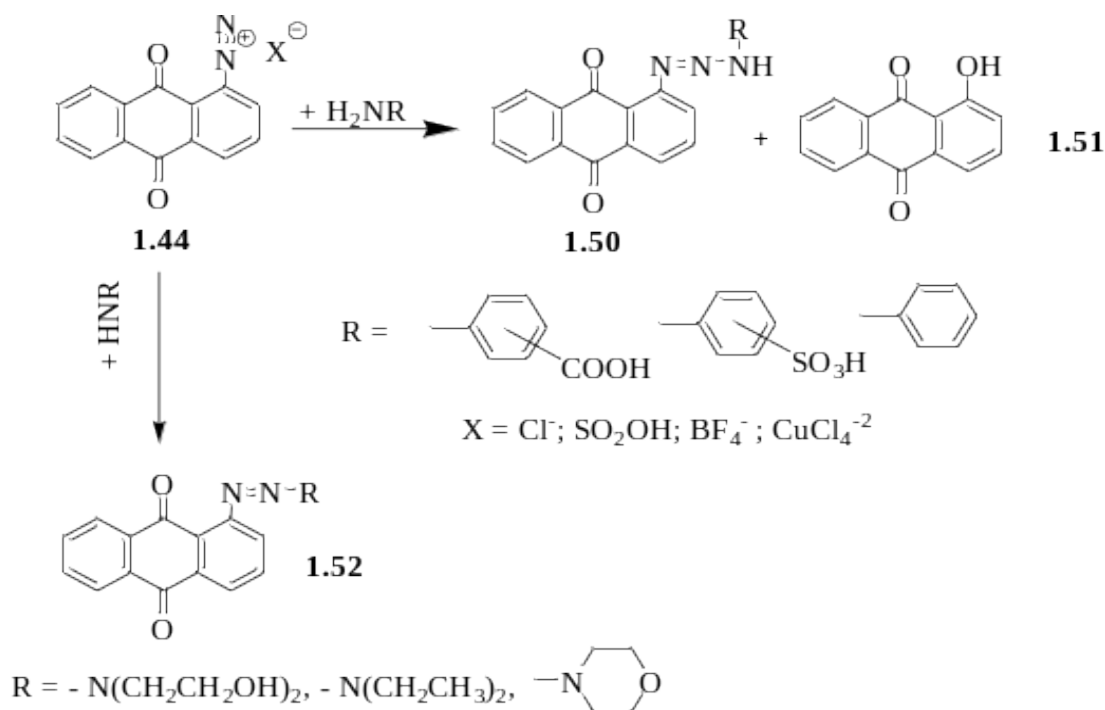
Перше згадування про триазени антрацендіону з'явилося у 1902 році. Л. Вакер при додаванні карбонату амонію до водного розчину антрацендіонілдіазоній хлориду **1.44** отримав 1-триазеноантрацендіон **1.45** згідно нижченаведеної реакції [62]:



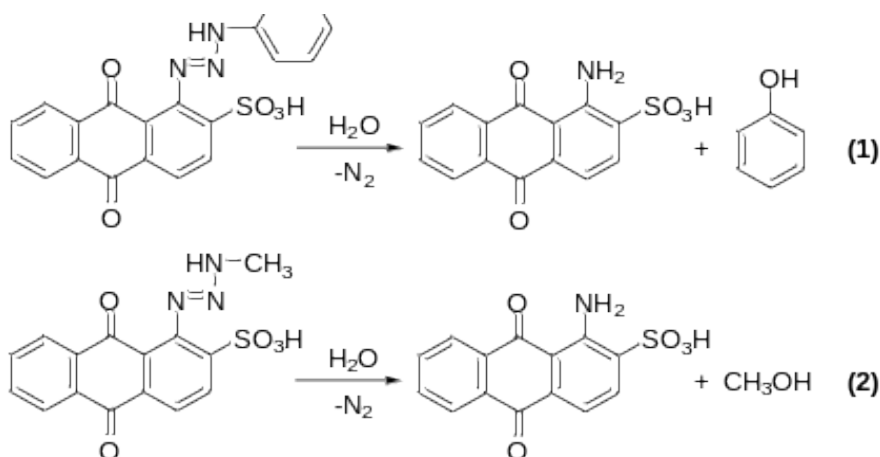
Він же [62], а потім Гаттерман і Рольфс [63], отримали декілька доволі стійких гідрокситриазенів сполученням солей антрацендіонілдіазонію **1.46** з гідроксиламіном в присутності натрій ацетату. Шоль і Крігель одержали бістриазен **1.49** з 1,5-діаміно-2,6-дибромоантрацендіону **1.47** обробкою їх нітратною кислотою при 100°C , а з дибромотетранітроантрацендіону **1.48** – обробкою аніліном при 100°C [64]:



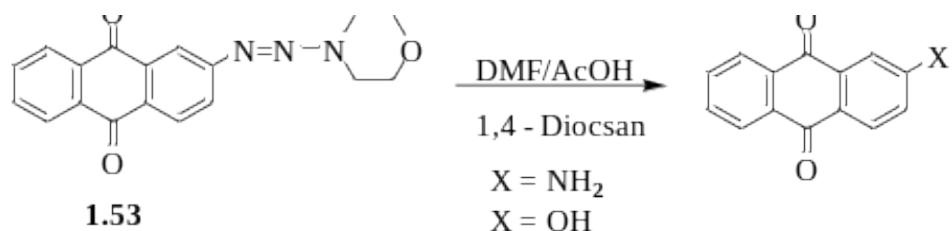
На даний час найбільше посилань на методи одержання антрацендіонових триазенів згідно баз даних SciFinder[®] та Reaxys[®] представлено наступними науковими групами: Булгакової та Горностаєва Л. М. (24 посилання, 2000–2006 р.р.), Левданського В. А. і Полежаєвої Н. І. (26 пос., 2006–2008 р.р.), Гореліка М. В. і Хараша М. С. (11 пос., 1976, 1977 р.р.) і нашою – Тарас Т. М. і Сабадах О. П. (16 пос., 2015–2020 р.р.). Зокрема, Сабадах О.П. досліджено вплив середовища на перебіг реакції N-азосполучення діоксоантраценілдіазонію **1.44**. Реакцію проводили як в водних розчинах у присутності кислот та основ, так і у середовищі органічного розчинника – диметилформаміду в присутності K₂CO₃. З ароматичними амінами позитивних результатів вдалось досягнути в слаболужному середовищі, проте окрім цільового триазену **1.50**, було виявлено 1-гідроксіантрацендіон **1.51**. У випадку з аліфатичними амінами при проведенні реакції в апротонному розчиннику (диметилформаміді) і використанні сульфату антрахінондіазонію **1.44** вдалось отримати чисті продукти **1.52** з високими виходами [65].



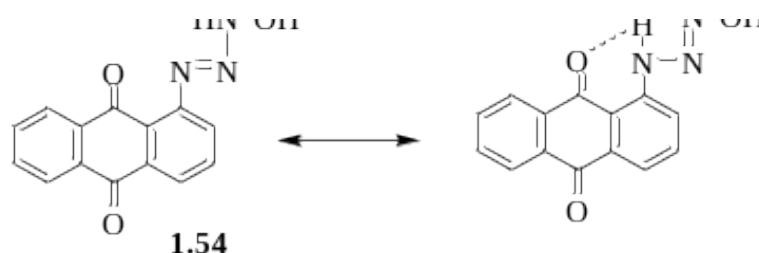
Проте незважаючи на відомі шляхи синтезу триазенів антрацендіонового ряду, існують деякі проблеми – зокрема прототропія триазенів, яка може викликатися як кислотами так і основами. Л. Вакером було показано, що у водному середовищі триазени розкладаються на вихідний аміноантрацендіон і спирт (2) або фенол (1) [62]:



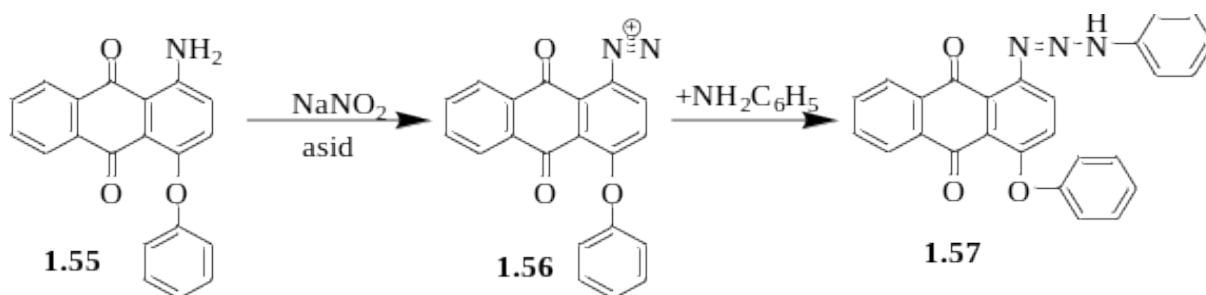
Також антрацендіонові триазени (наприклад **1.53**) можуть розкладатись під дією органічних розчинників під час перекристалізації як описано в [66]:



Проте група Д.З. Завельського, розглядаючи процеси розпаду гідрокситриазенів антрацендіону **1.54** довела, що ядра антрахінону мають стабілізуючу дію на триазенове угруповання завдяки утворенню водневого зв'язку між атомом кисню карбонільної групи та атомом гідрогену триазенового угруповання [67]:

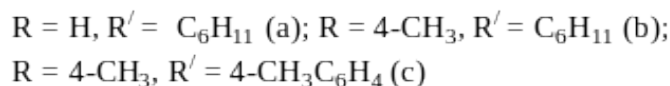
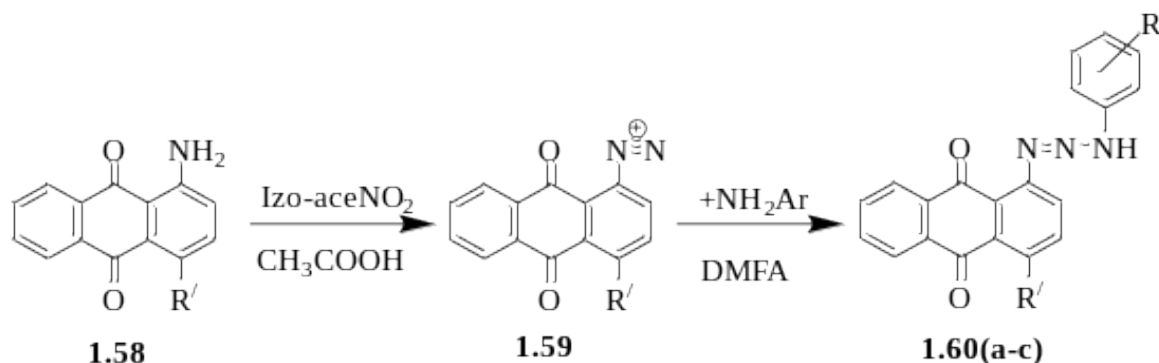


В літературі відомі тільки кілька методів, які описують одержання триазенів ряду 4-заміщеного антрацендіону. Один з методів включає стадію діазотування 4-заміщеного 1-аміноантрацендіону (**1.55**), з одержанням тетрафлуороборату 4-феноксидіоксоантраценіл-1-діазонію **1.56** в ДМФА, який використовують в реакції N-азосполучення з десятикратною кількістю аніліну в присутності натрій ацетату. Вихід кінцевого продукту **1.57** склав 65% [68].

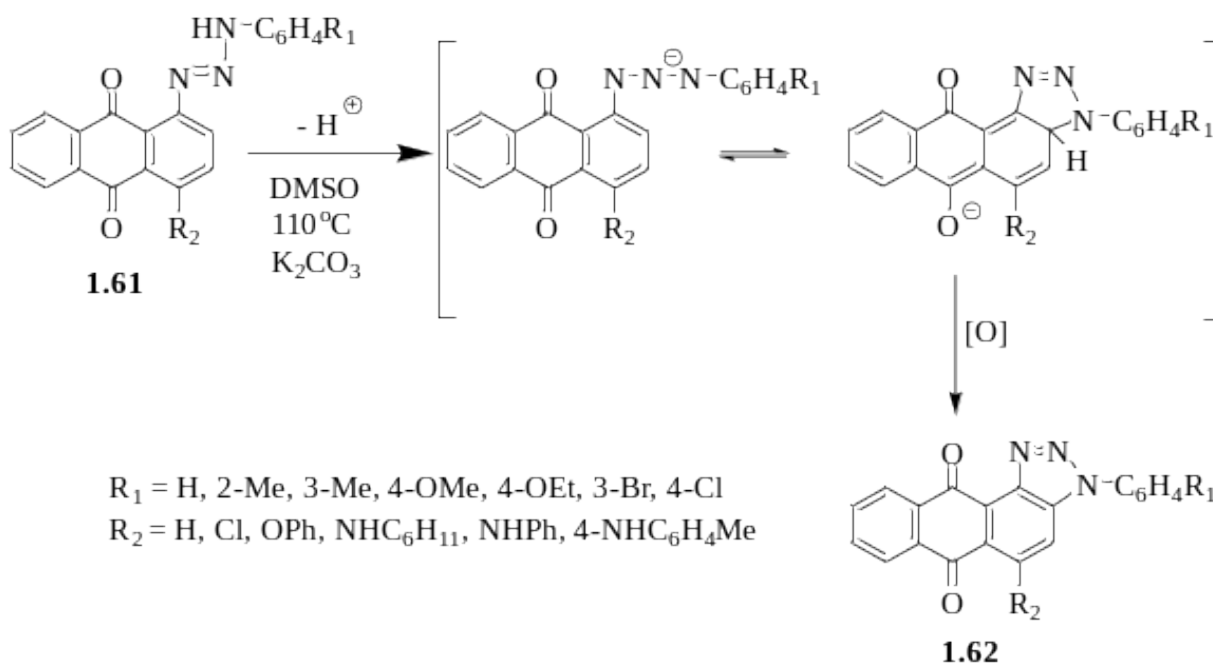


Авторами [69] були одержані 4-заміщені триазени шляхом діазотування 4-анілінзаміщеної 1-аміноантрацендіон-2-сульфоїксої та N-азосполучення з аніліном, *n*-толуїдином, ксилідином у співвідношенні 1:3 при 0°C. Одержані триазени висолювали NaCl, відфільтровували і очищали методом препаративної хроматографії, виходи триазенів при цьому складали 30–40%. За іншим

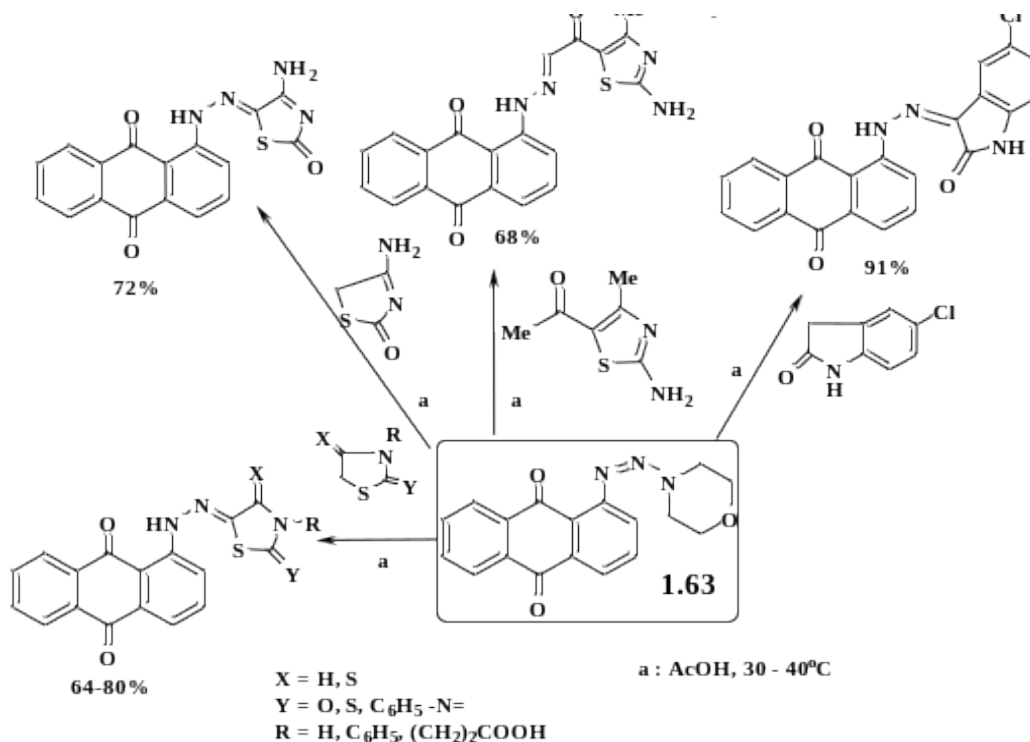
способом, 1-аміно-4-арил(циклогексил)антрацендіон (1.58) розчиняли в оцтовій кислоті і діазотували ізоамілітритом. Утворений розчин солі діазонію **1.59**, при перемішуванні поступово добавляли до розчину ариламину в співвідношенні 1:9 в ДМФА при 0°C в присутності натрій ацетату. Одержували триазени **1.60(a-c)** з виходами 71–83% [70].



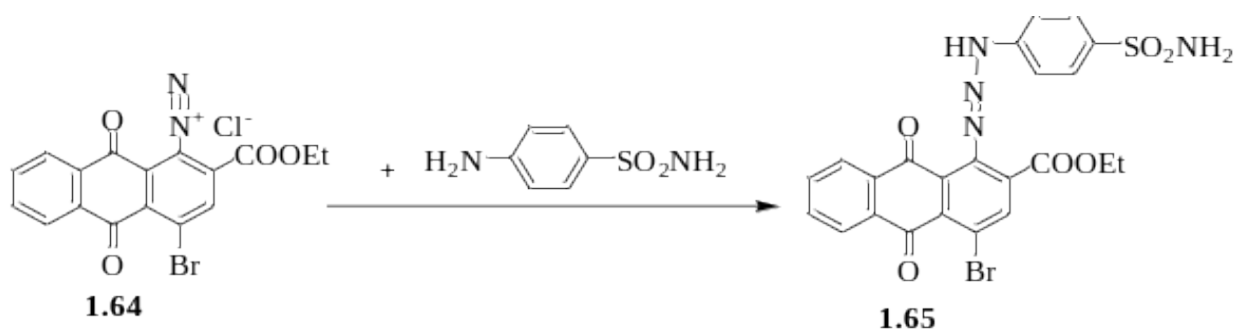
Відсутність замісників в положенні 2 дозволила Н.А. Булгаковій провести циклізацію 4-заміщених антрацендіонових триазенів **1.61**, при нагріванні в ДМСО у присутності калій карбонату з утворенням відповідних 3-арилантра[1,2-d]триазол-6,11-діонів **1.62** [70]:



О.П. Сабадах дослідила реакцію антрацендіонового триазену (з фрагментом морфоліну) з СН-кислотами. Було встановлено, що морфоліотриазенантрацендіон **1.63** взаємодіє з сполуками з активною метиленою групою з заміщенням амінофрагмента на залишок СН-кислот [71].

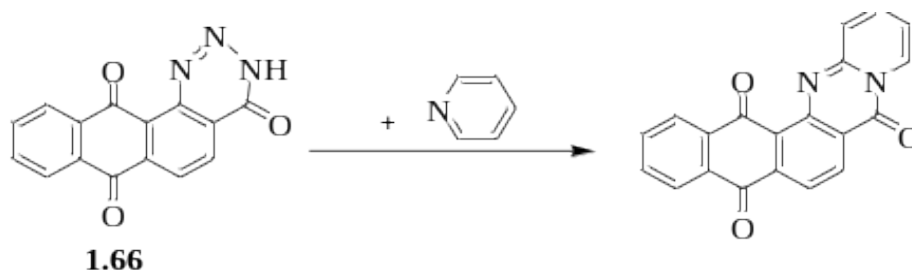


В дисертаційному дослідженні [65] за допомогою реакції N-азосполучення солі діазонію етилового естеру **1.64** (одержаного *in situ*) з стрептоцидом одержали триазен **1.65**, який містить у молекулі два фармакофорних фрагменти – антрацендіоновий та сульфамідний [65]:



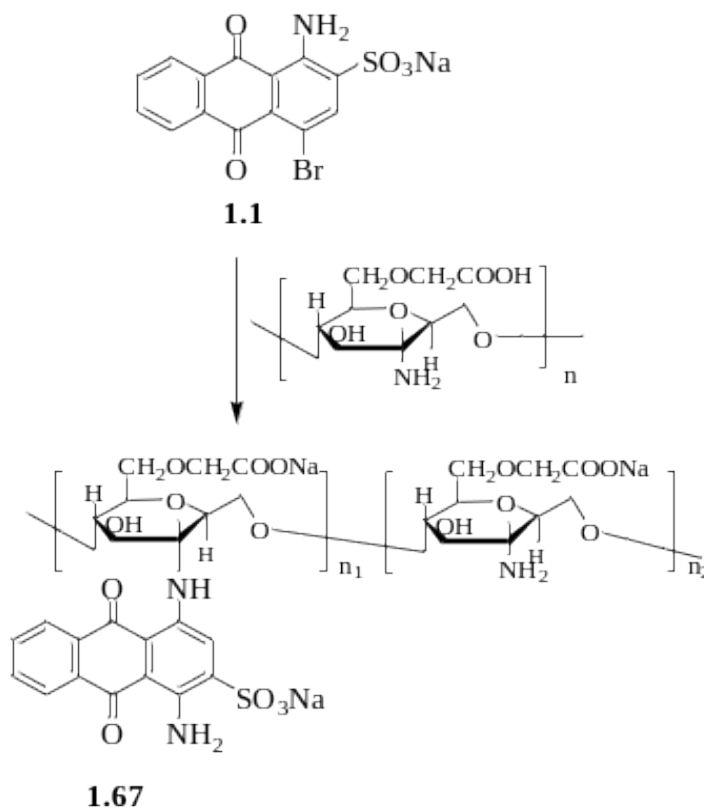
Описані методи одержання триазенів ряду 4-заміщеного антрацендіону характеризувались невисокими виходами і великою втратою органічного розчинника для їх очистки. Тому виникає інтерес до модифікації та синтезу

антрацендіонових триазенів і дослідження їх реакційної здатності. Зокрема реакцією [4+2] – циклоприєднання молекули антрацендіону **1.66**, яка в своєму складі містить систему схожу до триазенів (місток трьох азотів) з піридином (дієнофіл) було отримано новий клас гетеродієнів (антрахінонімінокетонів) [72]:



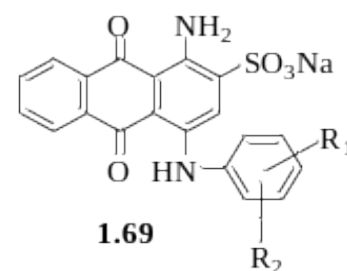
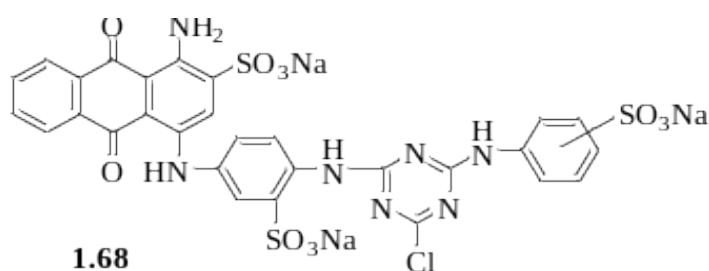
1.4. Біологічні властивості 4-заміщених похідних 9,10-антрацендіону

Понад 150 років карбоциклічна система антрацендіону-9,10 є однією з ключових молекулярних платформ. Так один із основних представників – бромамінова кислота – застосовувався як напівпродукт для синтезу кислотних, дисперсних і активних антрахінонових барвників, які мали прикладне значення [73].

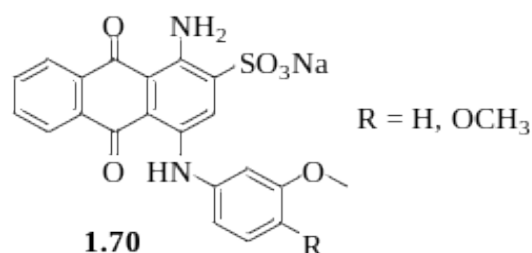


Цікавим є синтезований авторами [74] полімерний барвник **1.67**, який володіє стійким кольором і слабкою цитотоксичністю по відношенню до клітинних ліній LO2 людської печінки. Відомо [75], що даний клас полімерних барвників не адсорбується кишково-шлунковим трактом, що робить їх безпечним для людського організму.

Проте акцент у дослідженнях зміщується у напрямку пошуку нових біологічно активних сполук. Відомі антрахінонові барвники використовували для очищення білків за допомогою гель-фільтрації та методами афінної хроматографії [76]. Згодом було встановлено [32–33], що хлортриазиновмісні барвники подібні до 1-аміно-4-{4-[4-хлоро-6-(3,4-сульфонато-феніламіно)-[1,3,5]-триазин-2-іламіно]-3-сульфонафтофеніламіно}-9,10-діоксо-9,10-дигідро-антрацен-2-сульфоїкислоти (технічна назва – Активний голубий-2) **1.68** здатні зв'язуватись із ДНК і бути корисними для вивчення АТФ та інших пуринових рецепторів. Проте барвник складається із суміші позиційних ізомерів з сульфогрупою в *n*- або *m*-положенні. Як показали дослідження, така суміш не розпізнається плазматичними мембранними нуклеотидними P2 рецепторами на відміну від синтезованого чистого ізомера з сульфогрупою в *n*-положенні, що виявився помірно селективним антагоністом [32–33].

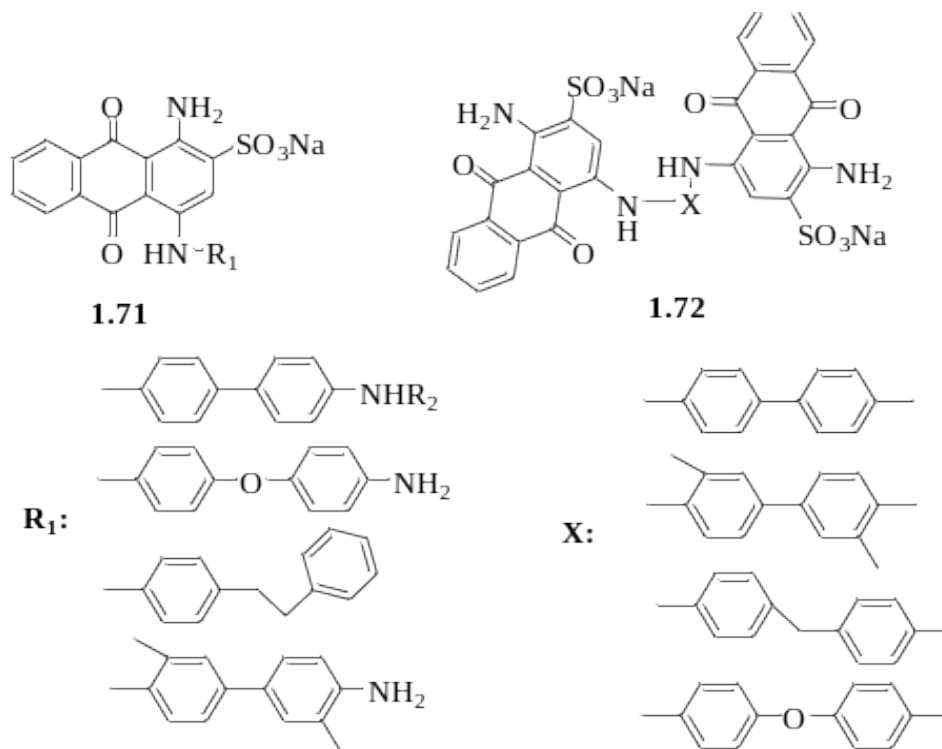


$R_1, R_2 = \text{CH}_3, \text{Cl}, \text{SO}_3\text{H}, \text{Br}$

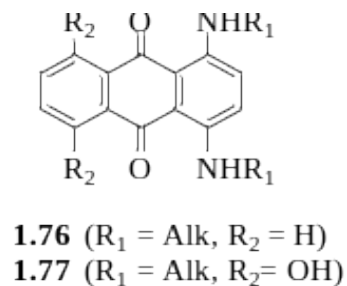
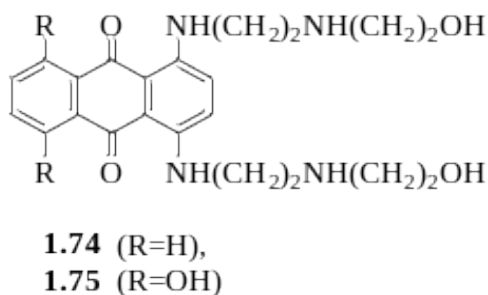
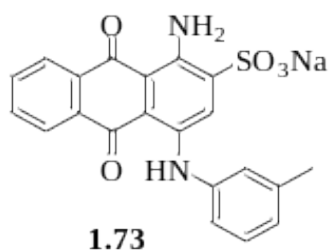


Було встановлено [18, 47], що барвники **1.69** можуть бути антагоністами пуринових P2 рецепторів та потенційними інгібіторами ектонуклеаз. С. Вейлер,

Ю. Баді та інші [77] створили бібліотеку анілінових похідних антрацендіону, які не є нуклеотидними антагоністами P2Y₂R рецепторів. Автори [78] довели, що синтезовані ними сполуки **1.70** здатні пригнічувати рецептор-активатор транскрипційного фактору-κВ ліганда (RANKL), який індукує утворення остеокластів, що руйнують кісткову тканину [78].



Колектив китайських авторів [79] вважає, що синтезовані ними за допомогою мікрохвильового випромінювання 4-заміщенні похідні 9,10-антрацендіону **1.71** і заміщенні двома антрахіноновими кільцями амінопохідними дифенілу **1.72**, можуть бути потенційними інгібіторами c-Met Kinase. М. Зебіш із співробітниками [80] дослідив кристалічну структуру комплексу NTPDase2 з сульфоантрацендіоновим інгібітором PSB-071 **1.73**, який утворюється завдяки водневим зв'язкам і наявності сульфогрупи. Сполука **1.73** може використовуватись як препарат для підтримки протипухлинної імунотерапії та при лікуванні імунодефіциту. Зокрема, деяка кількість 9,10-антрацендіонових похідних використовується в хіміотерапевтичній практиці і перебуває у другій та третій фазі клінічних досліджень [81].



1,4-біс-(алкіл, ариламіно)антрацендіони та їх четвертинні амонійні солі спочатку теж використовувались як барвники, зокрема для косметичних засобів, фарбування нігтів і волосся [82]. Проте відкриття мітоксантрону **1.75** і аметантрону **1.74** привело до використання їх як протиракових препаратів для лікування лейкемії і раку простати [83]. Також відома їх комбінаційна дія для терапевтичних цілей [84]. Згадується використання мітоксантрону і аметантрону для лікування гострого склерозу [85]. Ряд робіт [86–87], присвячених синтезу та протипухлинній оцінці симетрично та несиметрично заміщених 1,4-біс-[(аміноалкіл)аміно]антрацендіонів (1.76) та 1,4-біс-[(аміноалкіл)аміно]-5,8-дигідроксиантрацендіонів (1.77) та методам їх модифікації. Слід зазначити, що наявність гетероаренів в 1,4-заміщеній антрацендіоновій структурі посилює апоптоз при лікуванні ракових клітин [88].

1.5. Одержання і властивості органічних плівок триазенів та антрацендіонових похідних

За останні роки велика увага приділяється вивченню органічних електропровідних триазенполімерів, внаслідок високої світлочутливості триазенової групи (N-N=N-), яка може підвищуватися при дії різноманітних факторів. Різними фізико-хімічними методами обробки поверхні, такими як термовідпал, дія УФ-опромінення, гідрогенізація, окиснення, можна ефективно змінювати змочуваність і адгезію триазенів в наноструктурних плівках [89].

Т. Ліперт з колегами розробили фотополімери на основі триазенової хромофорної групи [90]. Полімерні плівки готували шляхом відбору з розчину THF на скляній підкладці. Плівки сушили під вакуумом (40 мBar) протягом 3

днів при 40 °С. Отримували плівки товщиною 100-200 μm. Наявність триазенових хромофорних груп у полімері дозволяє отримувати світлочутливі матеріали, в яких структурні і оптичні властивості можна змінювати UV випромінюванням [91–92]. Наприклад синтезовані триазенполіуретани використовуються в мікромітографії [93].

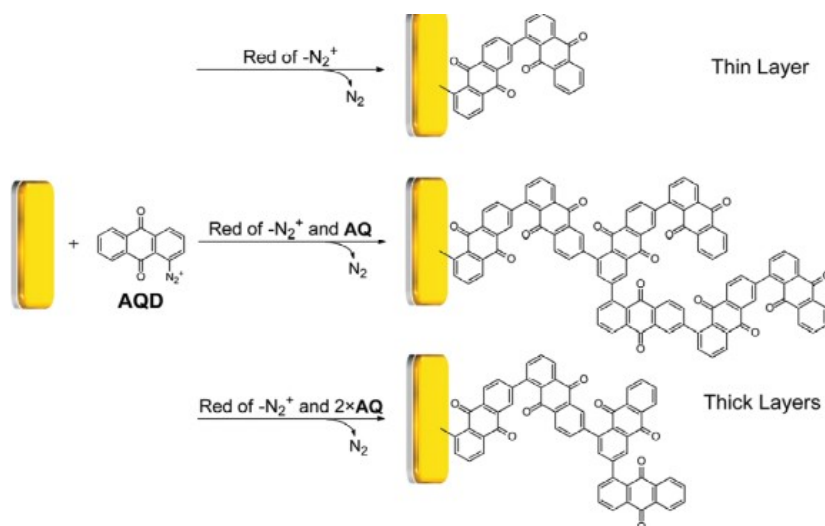
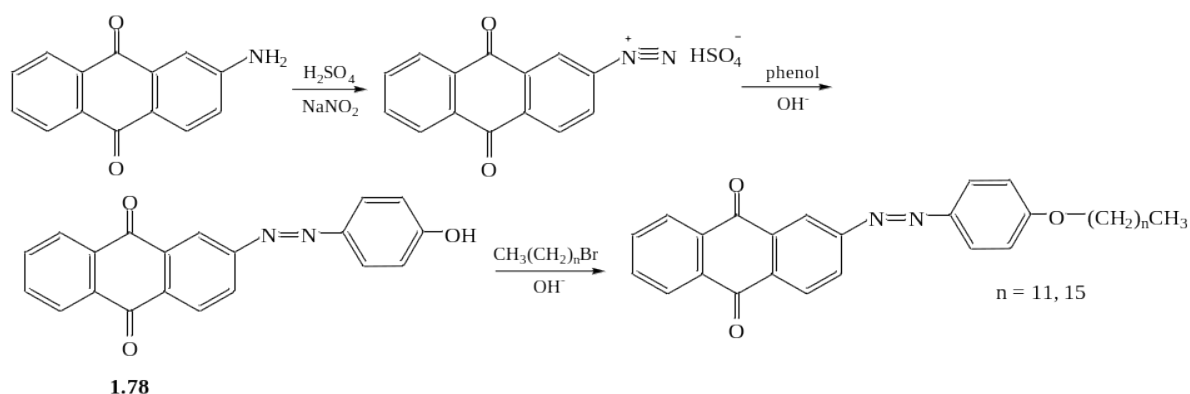


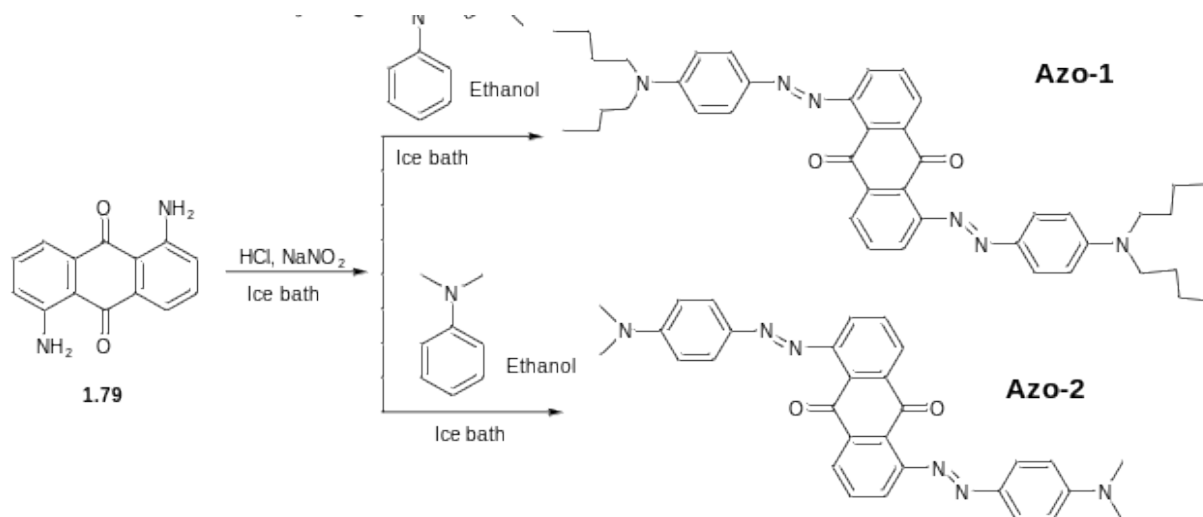
Схема 1.5. Формування плівок на основі 1-дізоантрацендіону [96].

Л. Рапп з колегами [94] отримували органічні тонкоплівкові транзисторні пристрої за допомогою лазерно-індукованої техніки передачі арилтриазенових полімерів у вакуумі на донорну підкладку Si/SiO₂. Вчені [95] шляхом електрощеплення солей антрацендіон-2-діазонію з карбоном, золотом та нержавіючою сталлю отримували ковалентно зв'язані плівки розміром < 10 нм. Описано утворення товстих і тонких плівок солі 1-дізоантрацендіону шляхом вольтметричної процедури щеплення (схема 1.5) [96].

Л. Хай-Уінг та Л. Ліанг-Каї [97], описали синтез нових Ленгмюр-Блоджет органічних супертонких плівок із тонкошаровою структурою, які містять азопохідні антрахінону з довгими алкільними ланцюгами і специфічними властивостями, такими як електрохромізм та фотохромізм. Похідні азоантрахінону **1.78** були синтезовані із 2-аміноантрахінону, який розчиняли у концентрованій сульфатній кислоті і діазотували водним розчином натрій нітриту, та сполучали реакцією азосполучення із фенолом [97]:



Ю. Жанг [98] із співробітниками досліджував можливість використання азопохідних антрацендіону (Azo-1 і Azo-2, товщиною органічного шару 85 нм) в пристроях для зберігання даних. Синтезували ці сполуки класичною реакцією сполучення, приливаючи до етанольного розчину похідного аніліну діазорозчин антрацендіон-1,4-діазоній катіону **1.79** [98]:



Електроактивні шари Azo-1, який містив подвійну кон'юговану магістраль і довші алкільні ланцюги, можуть зберігати незмінну якість плівки від кімнатної температури до 125°C. Відповідні пристрої демонстрували відмінні показники зберігання даних, тоді як аналог молекули Azo-2 володіє слабкою стійкістю плівки і навіть не має типових електричних характеристик. Результат показує, що відповідна довжина кон'югованого зв'язку та алкільного ланцюга може призвести до утворення плівки, складеної з $\pi - \pi$ зв'язку [99]. Отже, у разі отримання плівок антрахінонових триазенів їх ймовірно можна було використати в сонячних батареях, лазерах та тонкоплівкових електронних

пристроях, що робить їх перспективним класом органічних сполук для фотовольтаїчних досліджень.

* * *

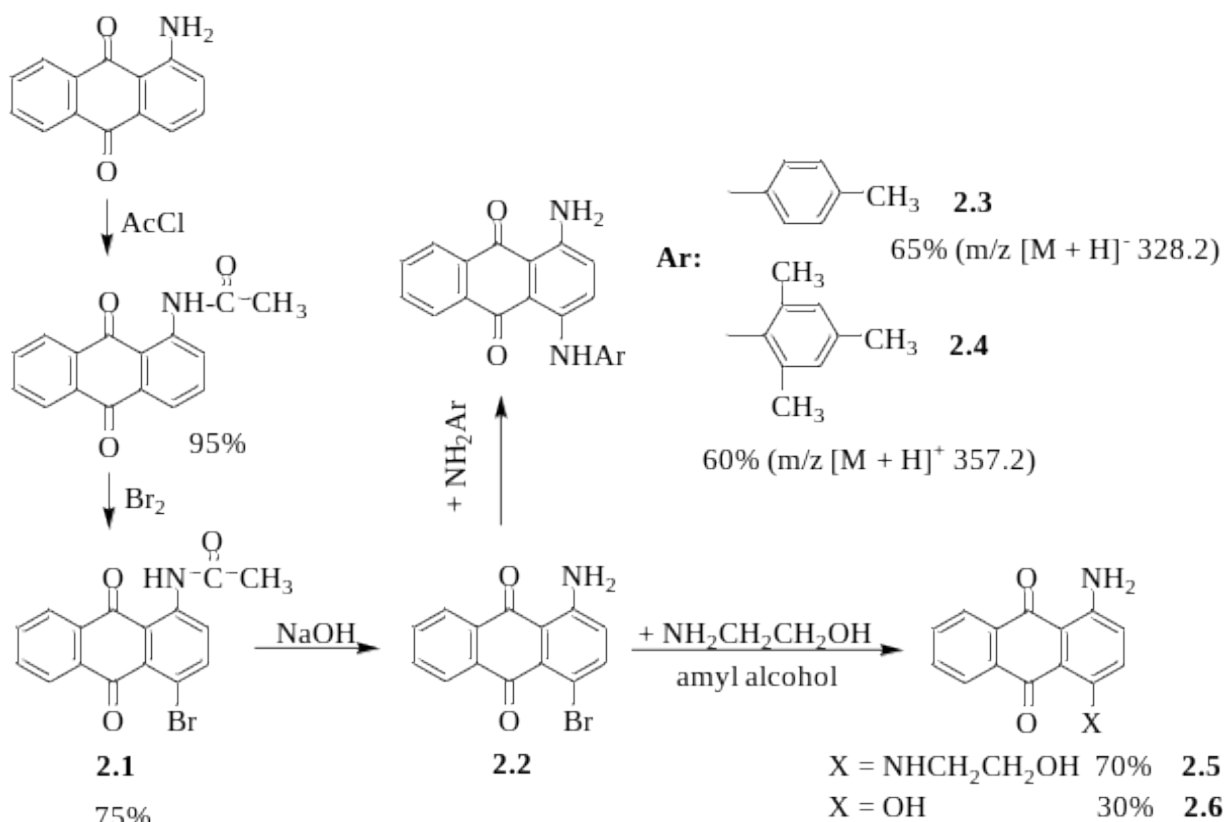
Проведений аналіз літературних джерел показує, що інтерес до 4-заміщених похідних 9,10-антрацендіону, які спочатку використовувались як барвники, тільки зростає, що викликане пошуком біологічно-активних властивостей, зокрема з цитотоксичною і антибактеріальною дією. Також в літературі майже не описані триазени на основі 4-заміщених 9,10-антрацендіонових похідних і не вивчена їхня біологічна активність та не досліджено їх електропровідні та фотовольтаїчні властивості. Подальші розділи дисертаційної роботи будуть присвячені саме синтезу 4-заміщених похідних 9,10-антрацендіону та новому класу триазенів на їх основі і дослідженні їх властивостей.

РОЗДІЛ 2

СИНТЕЗ 4-ЗАМІЩЕНИХ ПОХІДНИХ 9,10-АНТРАЦЕНДІОНУ І ДОСЛІДЖЕННЯ ЇХ ВЛАСТИВОСТЕЙ

У літературних джерелах достатньо публікацій про методику проведення нуклеофільного заміщення бромом в бромаміновій кислоті [5–9, 19, 32–33, 47], проте не всі вони приводили до одержання цільових продуктів з достатнім виходом. З метою синтезу біологічно-активних похідних антрацендіону, які будуть містити у положенні 4 фрагменти амінів, в даному розділі було використано кілька шляхів. Доступний 1-аміноантрацендіон бромували в сульфатній кислоті (вихід від 20 до 98 %) та нітробензолі при високій температурі (від 80 до 120 °С) у присутності або без каталізатора (Cu^0 або CuSO_4) [100]. У всіх випадках бромовання призводить до утворенням суміші продуктів. З метою мінімізації утворення дибромопохідних та створення перешкод для бромовання в положенні 2 проводили ацилювання аміногрупи в оцтовій кислоті ацетилхлоридом [101].

Схема 2.1

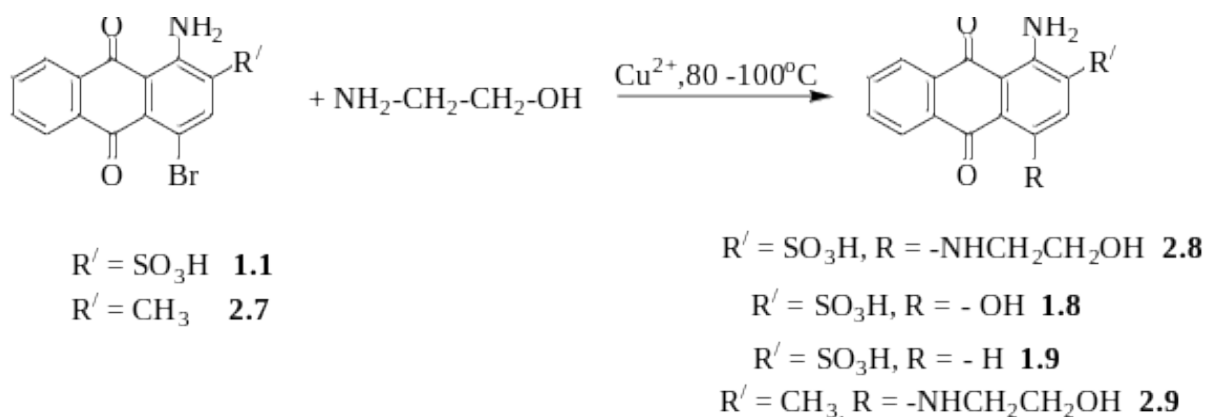


Ацильний залишок сполуки **2.1** в положенні 1 прибрали шляхом кип'ятіння з лугом, що привело до утворення похідної **2.2** (схема 2.1). Заміщення бромароматичними амінами і моноетаноламіном проводили в пентан-1-олі, який відганяли з реакційної суміші перегонкою з водяною парою. Вихід цільових продуктів **2.4** **2.5** склав 60–65 %, структуру підтверджено даними ^1H ЯМР. Вихід продукту **2.5** склав 70 % (m/z $[\text{M} + \text{Z}]^+$ 283.2), а домішки гідроксипохідного **2.6**, який утворювався внаслідок перегонки з водяною парою і наступним гідролізом, – 30 % (m/z $[\text{M} + \text{Z}]^+$ 240.1). Продукти розділяли хроматографічно, на спектрі ^1H ЯМР сполуки **2.5** присутні два триплети протонів метиленових груп при 3.50 м.ч. та 3.68 м.ч. Даний спосіб виявився багатостадійним і характеризувався низькою чистотою утворених продуктів та відносно великим розходом органічного розчинника.

2.1. Нуклеофільне заміщення бромароматичної кислоти

З метою введення в положення 4 молекули антрацендіону фрагментів амінів різних класів було обрано бромароматичну кислоту. Наявність сульфогрупи сприяло високій розчинності, що дозволило синтезованим сполукам легше долати гідрофільно-ліпофільний бар'єр, що позитивно вплинуло на їх біологічну активність.

Схема 2.2



Для розроблення оптимальної методики заміщення бромароматичної кислоти у похідних антрацендіону було проаналізовано існуючі методи проведення реакції та проведено серію синтезів з моноетаноламіном та бромароматичною кислотою **1.1** і

2-метильним похідним антрахінону **2.7** за різних умов, проте виходи реакції не завжди були задовільні [102]. Реакцію (схема 2.2) проводили у водному середовищі в присутності металічної міді у фосфатному буфері (8 мл 0.2 М водного розчину Na_2HPO_4 (рН 9.6) і 2 мл 0.12 М NaH_2PO_4 (рН 4.2)) [18]. Аналіз хромато-мас-спектрів (LC-MS) показав присутність гідроксипохідного **1.8** – 20–25 % і цільових продуктів **2.8–2.9** (60–70 %, продукти виділяли колонковою хроматографією). Для усунення конкурентної дії нуклеофільного гідроксилу, що завжди присутній у водному середовищі, ми намагались проводити реакцію в органічному розчиннику – пентан-1-олі, який відганяли з реакційної суміші перегонкою з водяною парою згідно [9]. Проте в даному випадку мас-спектрометрія показала утворення суміші продуктів **1.8** – 25 %, **1.9** – 32 % і **2.8** – 41 %. Утворення групи ОН у безводному середовищі спирту при утворенні продукту **1.8**, пояснюється дезамінуванням при перегонці з водяною парою.

Таблиця 2.1

Мольне співвідношення і вихід за методикою [54]

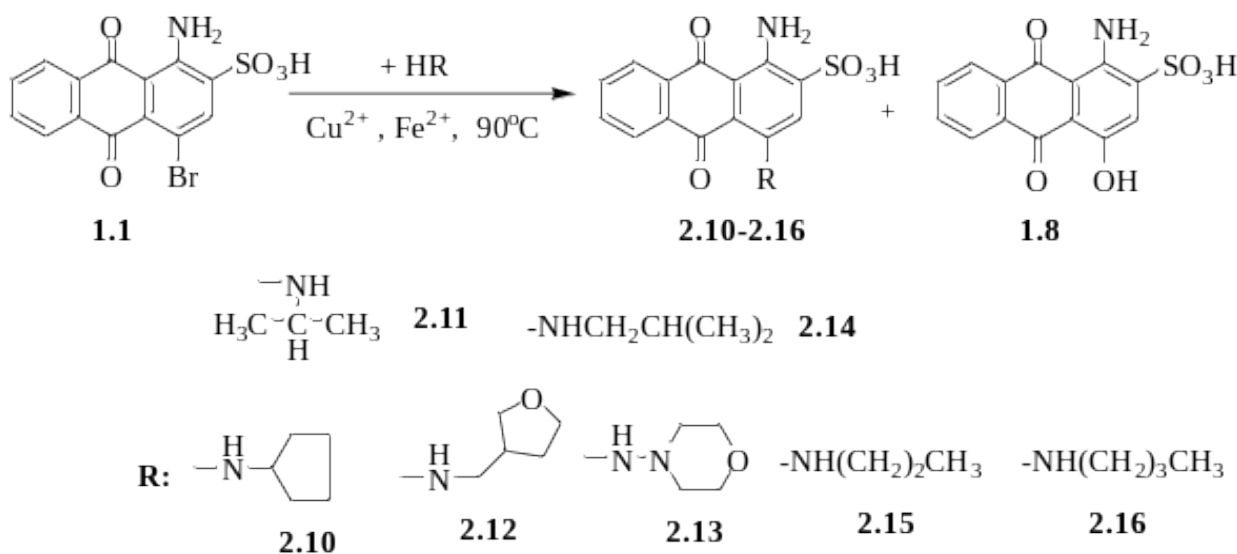
№	продукти заміщення	моль співвідношення	вихід, %
1	1.1 + моноетаноламін	1:1	96
2	1.1 + моноетаноламін	1:1,5	90
3	1.1 + моноетаноламін	1:2	88
4	2.7 + моноетаноламін	1:1	66
5	2.7 + моноетаноламін	1:1,5	60
6	2.7 + моноетаноламін	1:2	50

Із проаналізованих методик, в нашому випадку, найефективнішою виявилась методика синтезу [54], у водному середовищі у присутності біфункціонального каталізатора солей CuSO_4 та FeSO_4 (таблиця 2.1). Вихід цільового продукту **2.8** склав 96 % (m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ 362.0), його структуру достовірно підтверджено даними ^1H та ^{13}C ЯМР-спектрами, а склад – елементним аналізом. У сполуки **2.9** (вихід 65 %) в ^1H ЯМР спектрі наявні триплети при 3.50 і 3.67 м.ч., характерні для CH_2 груп 2-гідроксиетилу. За даною методикою було проведено нуклеофільне заміщення бромом і іншими амінів [54].

2.1.1. Заміщення аліфатичними первинними амінами бромом

Заміщення аліфатичними первинними амінами бромиду проходить швидко за 20-30 хвилин і з високими виходами (схема 2.3). Сполуки **2.10**, **2.15** і **2.16** були описані раніше [5–7]. Основним побічним продуктом, виявленим майже у всіх реакціях, був 1-аміно-4-гідроксиантрацендіон (**1.8**), який утворювався в результаті атаки конкуруючого нуклеофілу OH^- (табл. 2.3). Із даних ТШХ зроблено припущення, що надлишок аліфатичного амінопохідного (мольне співвідношення 1:2) зменшує кількість гідроксипохідного **1.8** і час реакції [107].

Схема 2.3



Таблиця 2.2

Дані ІЧ-спектрів отриманих продуктів **2.10-2.16**

№ сполуки	Молекулярна формула	Смуги поглинання (cm^{-1})
2.10		1020 (цик. CH_2) 1650 (NH) 1620, 1650 (C=O) 3400-3500 (NH_2)
2.11		1190 (CH_3) 1600 (NH) 1600, 1650 (C=O) 2950 (CH)

2.12		1010 (цик. CH ₂) 1600 (NH) 1620, 1650 (C=O) 3400-3500 (NH ₂)
2.13		1010 (цик. CH ₂) 1570 (NH) 1600-1650 (C=O)
2.14		1200 (CH ₂) 1600-1630 (C=O) 2950 (CH ₃) 3400-3500 (NH ₂)
2.15		1460 (CH ₂) 1500 (NH) 1600-1630 (C=O) 2920 (CH ₃)
2.16		1450 (CH ₂) 1500 (NH) 1600-1630 (C=O) 2900 (CH ₃)

Суміш продуктів розділяли колонковою хроматографією. Дані ІЧ-спектрів синтезованих сполук представлені у таблиці 2.2, а дані LC-MS в таблиці 2.3.

Таблиця 2.3

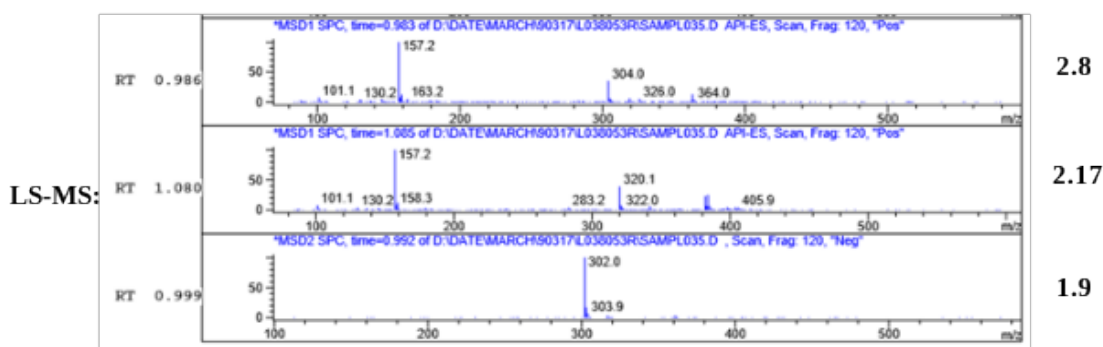
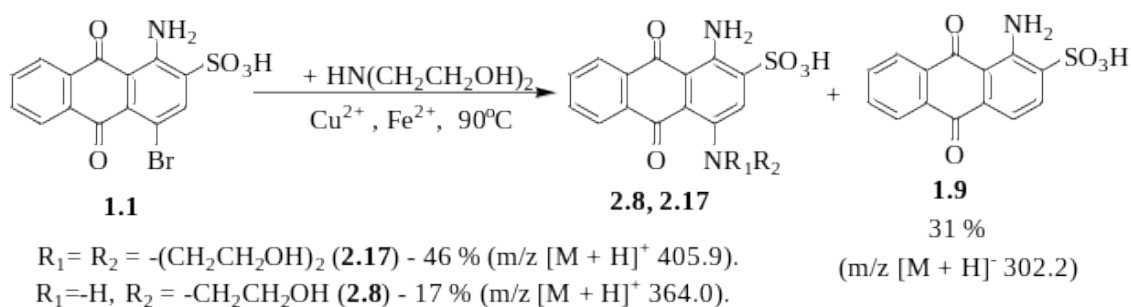
Дані LC-MS отриманих продуктів 2.10–2.16

№ сполуки	вихід, %	LC-MS <i>m/z</i> [M + H] ⁺	%, домішки гідрокси похідного 1.8
2.10	65	387.1	20
2.11	68	361.2	17
2.12	84	401.1	15
2.13	85	402	5
2.14	86	375.1	13
2.15	98	361.2	2
2.16	99	375.5	1

2.1.2. Заміщення броду аліфатичними вторинними амінами

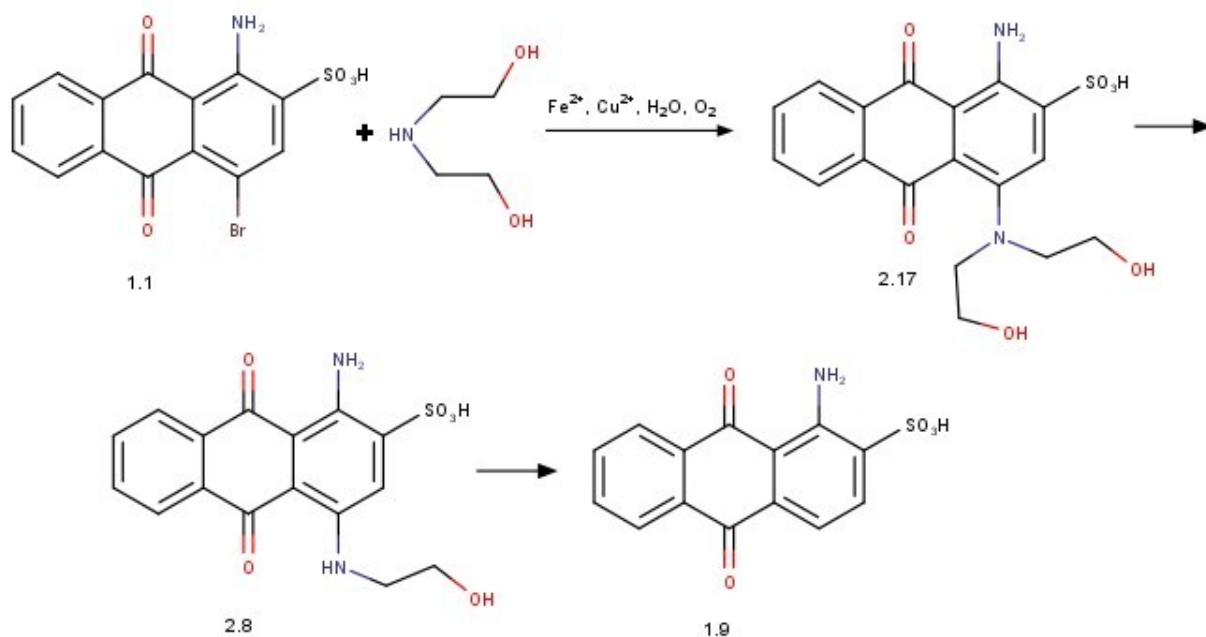
Спочатку заміщення аліфатичними вторинними амінами проводили за методикою описаною в [7], зокрема у середовище діетаноламіну (0.1 моль) при 90 °С вводили похідне **1.1** (0.01 моль) і каталітичну кількість CuSO_4 , після закінчення реакції реакційну масу виливали в пропан-2-ол і фільтрували. Проте потрібні продукти не були одержані у випадку з діетаноламіном, на хромато-мас-спектрі був зафіксований пік – 37 % (m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ 363.2), що відповідає продукту **2.8**. Будову утвореного похідного **2.8** виділеного колонковою хроматографією доводили порівнянням ^1H -ЯМР спектрів моно- і діетанольного похідного. Зокрема, в спектрі присутні сигнали протонів метиленових груп 3.49 т (2H, CH_2), 3.69 т (2H, CH_2), що свідчать про наявність моноетанольного фрагменту, а співставлення інтегральних інтенсивностей описує структуру моно-, а не діетанольного похідного. В спектрі також присутні сигнали, що підтверджують наявність антрахінонового ядра при 7.73 д (1H, H^3), 7.85 т (2H, $\text{H}^{6,7}$), 8.25 т (2H, $\text{H}^{5,8}$). Моноетанольний фрагмент сполуки **2.8** у ^{13}C ЯМР спектрі представлений сигналами при 45.29 та 60.24 м.ч., а 12 ароматичних карбонів антрахінонового кільця в межах 109.38–145.84 м.ч., два карбони $\text{C}=\text{O}$ груп при 181.17, 182.12 м.ч [102].

Схема 2.4



Використання методики заміщення бромів в бромаміновій кислоті у водному середовищі приводило до утворення суміші продуктів **2.17** та **2.8** і похідного **1.9** (схема 2.4), яка не містила бромів. Колонковою хроматографією (нерухома фаза Al_2O_3 , елюент ацетон:вода 2:8) вдалося виділити і продукт **2.17**, про що свідчать дані спектрів ^1H -ЯМР (схема 2.5). Так в розчині сполуки **2.17** у DMSO-d_6 спостерігаються наявність сигналів 8 аліфатичних протонів метиленових груп при 3.25 (4H, т) і 3.67 (4H, т) м.ч. В слабопольній частині спектра також присутні сигнали 5-х ароматичних протонів в інтервалі 7.38–8.24 м.ч.

Схема 2.5



Будову всіх отриманих сполук підтверджено спектральними методами, до того ж характеристики сполук **2.8** і **1.9** ідентичні отриманим раніше і описаним у підрозділі 2.1. Наявність в реакції арилювання диетаноламіну бромаміновою кислотою одразу двох мінорних продуктів зі значним відсотком виходу свідчить про наявність паралельних або конкуруючих реакційних маршрутів. Утворення 1-аміноантрацендіон-2-сульфонової кислоти з бромпохідного **1.1** і гліцину відбувається в тих самих умовах, що і з диетаноламіном і було розглянуте на

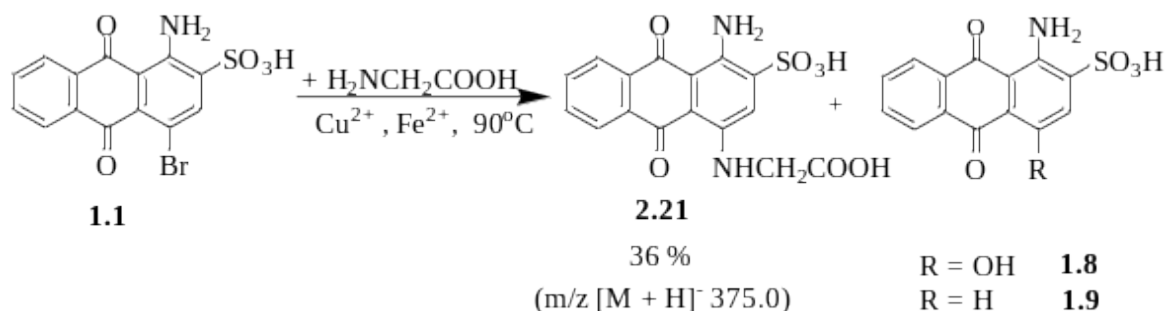
стор. 49 (схема 2.2). Щож до утворення продукту деалкілування **2.8** в вибраних умовах реакції, треба взяти до уваги наступні складові:

- реакція відбувається в присутності каталізаторів – солей міді та заліза, що ефективно каталізують також і реакцію N-деалкілування [103, 108]
- у реакційному середовищі присутні вода, основа та кисень, всі процеси відбуваються при підвищеній температурі
- в ряду амінів з різним ступенем заміщення саме третинні аміни найлегше піддаються деалкілуванню.

Враховуючи майже кількісний сумарний вихід всіх продуктів реакції (94 відсотка), вибрані умови є ефективним каталітичним процесом як для арилювання диетаноламіну кислотою **1.1**, так і для подальших перетворень продукту реакції. І хоча сполука **2.17** була отримана з прийнятним виходом, для його підвищення необхідна оптимізація умов реакції.

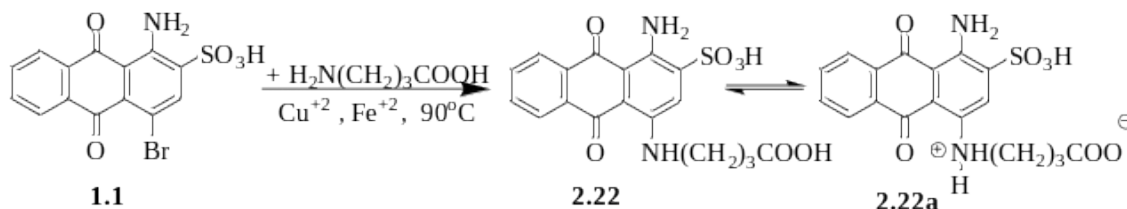
2.1.3. Заміщення бром амінокислотами

З літератури відомо [104–105], що заміщення бром у бромаміновій кислоті на залишки амідів сульфанілової та 4,4'-діамінодифенілсульфенової кислоти підвищує бактерицидну активність цих похідних у порівнянні з вихідною сполукою. Для заміщення бром було вибрано амінокислоти, введення яких у положення 4 антрацендіонового кільця на нашу думку дозволить поєднати протимікробні властивості сполук антрахінону з біосумісністю похідних амінокислот. При взаємодії бромамінової кислоти **1.1** з гліцином, крім цільового продукту **2.21** утворювались побічні продукти **1.8** (m/z $[M + H]^+$ 318.2) та **1.9** (m/z $[M + H]^+$ 302.0) з виходами 39 і 24%, що суттєво знижувало вихід цільового продукту.

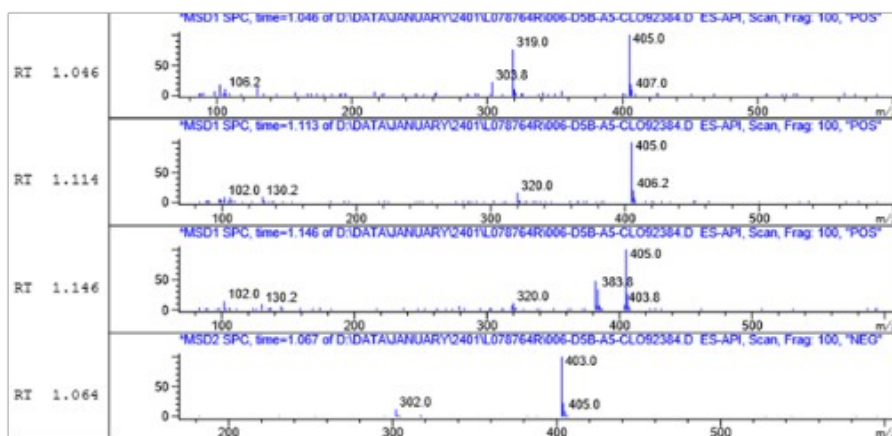


При використанні у реакції γ -аміномасляної кислоти на експериментальному мас-спектрі (схема 2.6), спостерігали два піки з m/z $[M + H]^+$ 405.0. Це свідчить про утворення частково цвіттерйонної форми **2.22** та **2.22a** з такими виходами – 56% та 31 %.

Схема 2.6

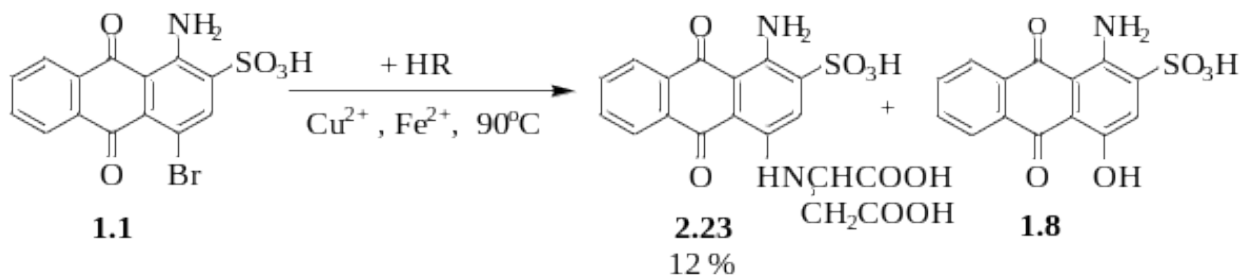


LS-MS:



В ^1H ЯМР спектрі продукту **2.22** у (DMSO- d_6) присутні сигнали 6 аліфатичних протонів метиленових груп в межах 1.91 – 2.79 м.ч., а в розчиннику (DMSO- d_6 + CCl_4) хімічний зсув відзначається в межах 1.82 – 2.83 м.ч. В ^{13}C -ЯМР спектрі сигнали аліфатичних карбонів метиленових групи перебуває в межах 40.14 – 53.22 м.ч.

Схема 2.7

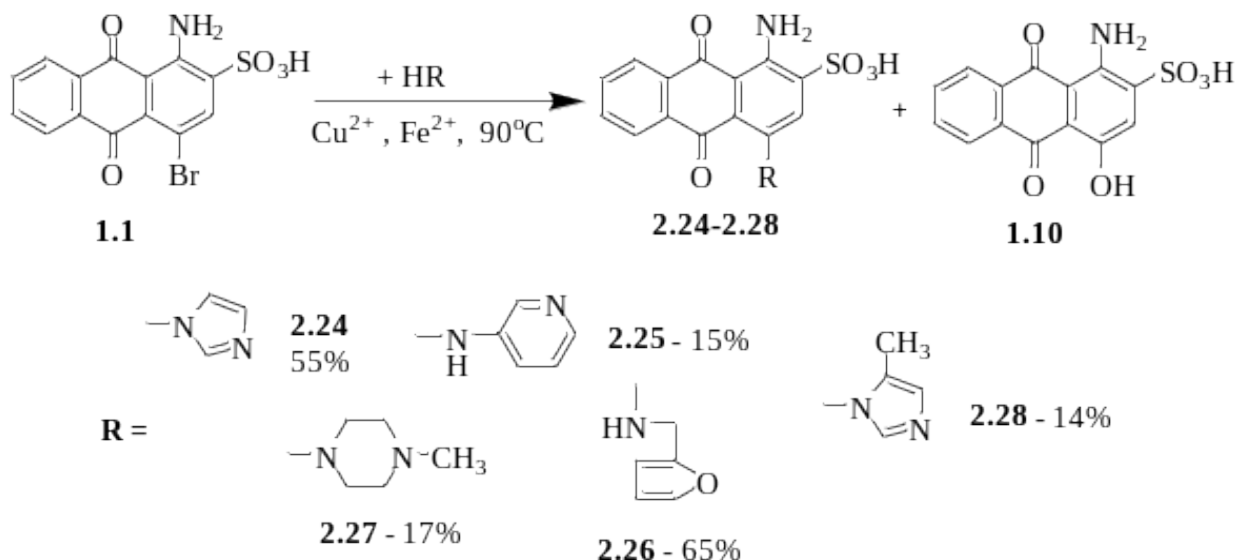


При реакції з аспарагіною кислотою як основний продукт утворювалась сполука **1.8** – 87 % (m/z $[M + H]^+$ 320.0), що впливало на вихід цільового продукту **2.23**. Високий вихід гідроксипохідного **1.8** може бути пояснений слабкою нуклеофільністю амінокислоти [121].

2.1.4. Заміщення гетероциклічними амінами

У літературі [52–54], описане нуклеофільне заміщення бром у бромаміновій кислоті деякими гетероциклічними амінами з метою отримання проміжних продуктів, які використовувались у реакціях діазотування.

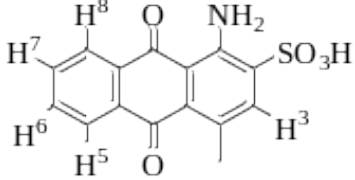
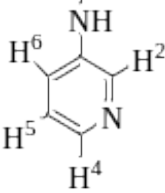
Реакцію проводили за загальною методикою [54]. Вихід сполуки **2.24** становив 55%, структуру достовірно підтверджено даними 1H ЯМР – спектроскопії, а склад – елементним аналізом. У випадку з 2-метилімідазолом наявність метильної групи в молекулі імідазолу суттєво збільшувало вихід побічного продукту реакції **1.8** – 83 % (m/z $[M + H]^+$ 320.0), вихід цільового продукту **2.28** – 14 % (m/z $[M + H]^+$ 386.0). З низьким виходом також утворювалася сполука **2.27** – 16 % (m/z $[M + H]^+$ 399.0), а на хромато-мас-спектрі були присутні сигнали похідного **1.8** – 30 % (m/z $[M + H]^+$).



У випадку заміщення бром у 3-амінопіридині вихід основного продукту **2.25** склав 15 % (m/z $[M + H]^+$ 396.0), а наявність метильної групи в піридиновому кільці призводило до практично дворазового збільшення виходу.

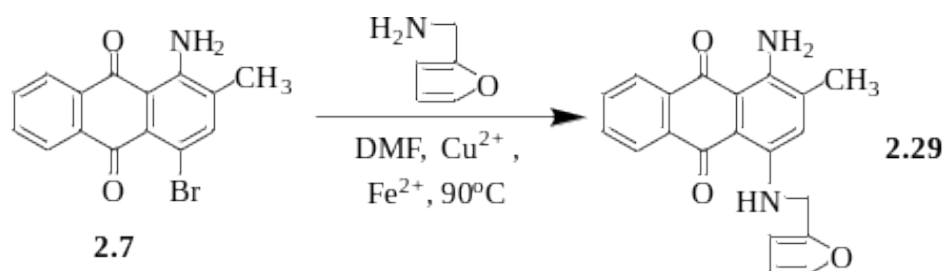
Таблиця 2.4

Розраховані та експериментальні сигнали ^1H ЯМР спектрів сполуки **2.27**

Молекули антрахінону і заміщеного 3-амінопіридину	Сигнали ^1H ЯМР		
	Експериментальні		Розраховані
	DMSO-d6	DMSO-d6 + CCl_4	
	H^3 7.62 H^5 8.08 H^6, H^7 7.99 H^8 8.15	H^3 7.63 H^5 8.02 H^6 7.96 H^7 8.00 H^8 8.10	H^3 7.31 H^5, H^8 7.95 H^6, H^7 7.61
	H^2 7.67 H^4, H^5 7.85 H^6 8.24	H^2 7.63 H^4, H^5 7.84 H^6 8.17	H^2 7.31 H^4, H^5 7.54 H^6 8.30

Для встановлення структури синтезованої сполуки **2.25**, було порівняно експериментальні ^1H ЯМР спектри похідного антрацендіону та заміщеного 3-амінопіридину, з розрахованими за допомогою пакету GAUSSIAN 09W. Віднесення сигналів (табл. 2.4) дозволило зробити висновок, що розташування піків протонів в спектрах ^1H ЯМР відповідають синтезованій сполуці **2.25**. У випадку заміщення бром у бромаміновій кислоті фурфуріламіном за високих температур відбувалась його полімеризація, а за кімнатної температури реакція проходила дуже довго із виходом 20–30 % (схема 2.8).

Схема 2.8



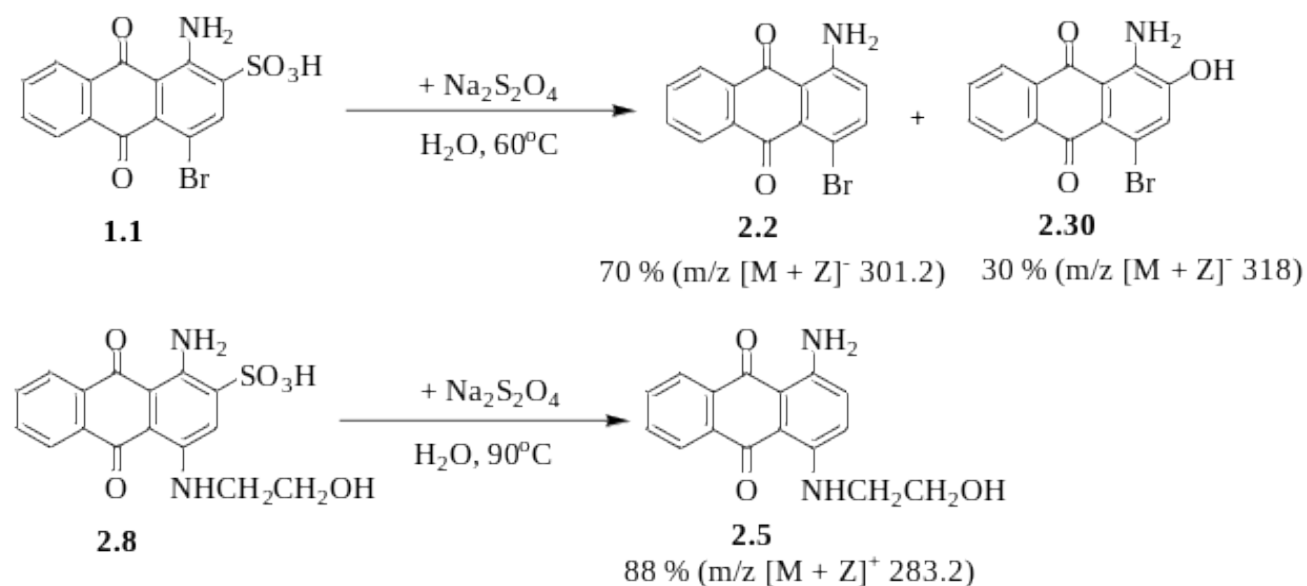
В ^1H ЯМР спектрах сполук **2.26** і **2.29** сигнали протонів фрагменту фурфуріламіну проявляються при 7.81–8.20 м.ч. У ^{13}C ЯМР спектрі сигнали C–H групи спостерігаються при 39.08 м.ч., також сигнали карбонів двох карбонільних

груп при 181.43 і 186.69 м.ч. В ІЧ-спектрах отриманих сполук **2.26** і **2.29** наявні характеристичні смуги поглинання 3400–3500 cm^{-1} (NH_2), 1630–1680 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$, антрацендіон).

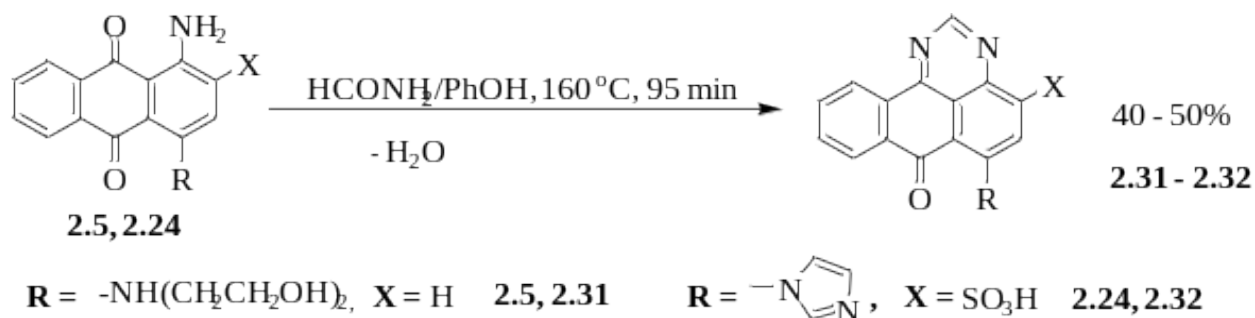
2.2. Реакційна здатність 4-заміщених 9,10-антрацендіонів

У літературі відомі реакції за сульфогрупою бромамінової кислоти. Зокрема, хлоруванням сульфогрупи з наступним заміщенням хлору на ароматичні амінопохідні, автори [106] отримали перспективний клас інгібіторів ектонуклеозидів-NTPDases. Описані методи десульфування 4-заміщених антрацендіон-2-сульфонової кислот [32–33]. За першим методом [33], десульфування проводили у суміші розчинників ДМФА/вода (1:1) з додаванням $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$. За другим способом десульфування проводять у етилацетаті в присутності SnCl_2 , HCl (2 М) [32]. Також відомий метод лужного плаву з NaOH , або іншими лугами з одержанням 2-гідроксизаміщених похідних [33].

У нашому випадку для видалення сульфогрупи у сполуках **1.1** та **2.8**, було використано натрій дитіонат. Утворення продуктів десульфування **2.2** і **2.5** повністю підтверджують мас-спектри та елементний аналіз. Зокрема, на спектрі ЯМР- ^1H сполуки **2.5** присутні два триплети протонів метиленових груп при 3.50 м.ч. та 3.68 м.ч., а також наявні сигнали 6-х ароматичних попарно суміжних протонів при 7.38 м.ч, 7.76 м.ч. та 8.23 м.ч [107].

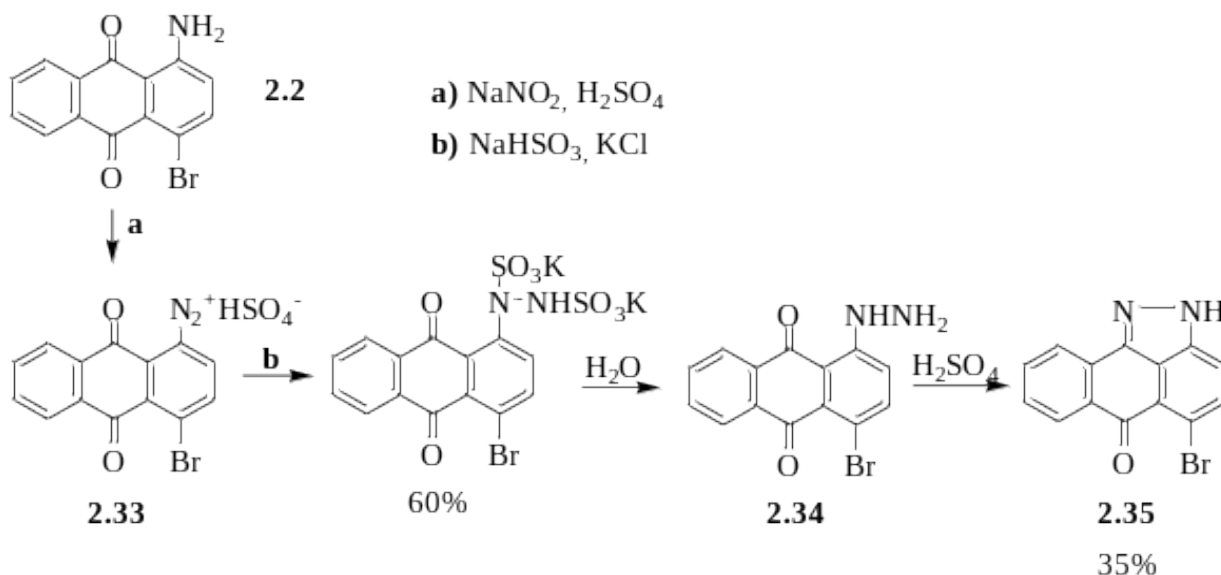


На основі 4-заміщених аміноантрацендіонів нами синтезовано нові гетероцикли – антрапіримідини **2.31–2.32** з виходом 40–50%, які містять конденсовані піримідинові і антрахінонові кільця. Дані сполуки ми отримували дією на 4-заміщені антрацендіони **2.5** і **2.24** формаміду в середовищі фенолу за методикою описаною у [107]. Про наявність утвореного імінного зв'язку C=N свідчать дані ІЧ спектрів, зокрема, смуга поглинання при 1560–1610 cm^{-1} .

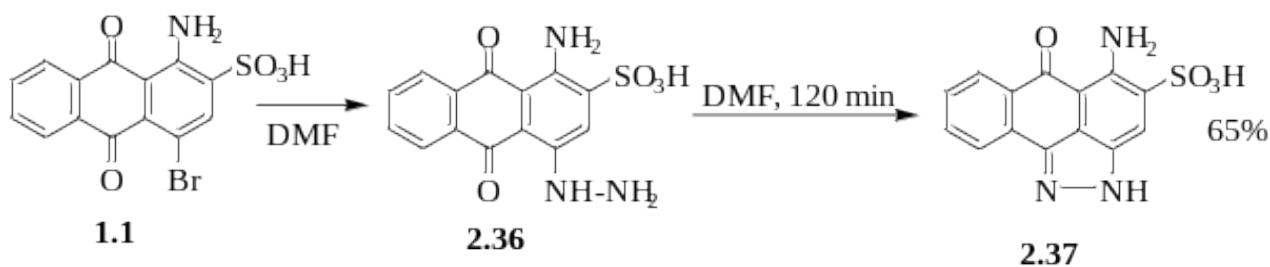


В літературі [72], відомий синтез піразолантрону по дев'ятому атому карбону антрацендіону, нами проведено циклізацію продукту **2.34** отриманого з діазоантрацендіону **2.33** (на який діяли калій хлоридом і натрій гідрогенсульфонатом) в сульфатній кислоті, отримано відповідний піразолантрон **2.35** з виходом 35% (схема 2.9). Про наявність утвореного імінного зв'язку C=N свідчать дані ІЧ спектрів, зокрема смуга поглинання при 1550–1590 cm^{-1} , а наявність екзоциклічного протону NH з хімічним зсувом 14.40–14.60 м.ч. говорять спектри ^1H ЯМР.

Схема 2.9



Проведено циклізацію сполуки **2.36** (утвореної арилюванням сполуки **1.1** гідразином) за класичною методикою [72], та одержано сполуку **2.37** з виходом 65%. За допомогою ^1H ЯМР спектрів визначено наявність екзоциклічного протону NH з хімізсувом 14.50–14.80 м.ч.



Висновки до розділу 2:

1. Експериментально встановлено, що мультистадійний шлях отримання 4-заміщених похідних антрацендіону, який включає ацилювання ацилхлоридом 1-аміноантрацендіону з наступним бромованням в положення 4 і нуклеофільним заміщенням бромом, малоефективний через низьку чистоту утворених продуктів.

2. Заміщення аліфатичними первинними амінами бромом в 1-аміноантрацендіонсульфоїкислоті **1.1** проходить швидко і з високими виходами. В результаті нуклеофільного заміщення бромом на γ -аміномаляну кислоту в бромаміновій кислоті на мас-спектрі виявлено частково цвіттерйонні форми **2.22** та **2.22a**.

3. Вперше проведено з достатньо високими виходами десульфування деяких отриманих сполук та синтезовані нові гетероцикли, зокрема, антрапіримідини **2.31–2.32** і піразолантрони **2.35, 2.37**.

2.3. Методики синтезу та експериментальна частина

Для контролю перебігу реакцій та чистоти синтезованих речовин використовували метод ТШХ на пластинках (DC-Fertigfolien ALUGRAM Xtra SIL G/UV254, Germany) із застосування елюентів різного складу. Спектри ^1H та ^{13}C ЯМР синтезованих сполук отримані на спектрометрі Varian Mercury-400 (400 та 100 МГц відповідно) у розчинах ДМСО-*d*6 та суміші ДМСО-*d*6 + CCl_4 , внутрішній стандарт ТМС. Дані хромато-мас-спектрометрії отримані на високоефективному рідинному хроматографі Agilent 1100 Series, обладнаному діодною матрицею з мас-селективним детектором Agilent LC\MSD SL, метод іонізації – хімічна іонізація при атмосферному тиску (APCI). Елементний аналіз проведено на приладі PerkinElmer CHN-Analyzer серії 2400. ІЧ спектри отримані на спектрофотометрі «Spercord M-80» в таблетках КВг.

Нуклеофільне заміщення бромиду.

1-Аміно-4-(4-метиланіліно)антрацен-9,10-діон (2.3). В колбу ємністю 250 мл обладнану термометром, зворотнім холодильником та магнітною мішалкою, завантажували 100 мл амілового спирту, (0.06 моль) похідного **2.2** та додавали (0.08 моль) 4-метиланіліну. Суміш ретельно перемішували і додавали 0.3 г купрум (II) хлориду (кат.), 0.1 г натрій ацетату та 0.2 г натрій карбонату для створення слаболужного середовища. Синтез проводили протягом 8 годин за температури близько 100°C. Після закінчення реакції аміловий спирт відганяли з реакційної суміші перегонкою з водяною парою і виділяли продукт фільтруванням. Висушений продукт перекристалізовували з толуолу. Вихід– 60 %. $T_{\text{пл.}}$ 298 – 300 °C. $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$; Спектр ^1H -ЯМР (DMSO-*d*6): δ 2.20 ш.с (3H, CH_3), 7.26–7.30 м (4H, $\text{H}_{\text{ар.}}$), 7.74–7.89 м (4H, $\text{H}_{\text{ар.}}$), 8.27 ш.с (2H, $\text{H}_{\text{ар.}}$), 12.01 с (1H, NH); Спектр ^1H -ЯМР (DMSO-*d*6 + CCl_4): δ 2.33 с (3H, CH_3), 7.26–7.30 м (4H, $\text{H}_{\text{ар.}}$,

J 8.8 Гц), 7.72–7.87 м (3H, H_{ар.}), 8.01–8.05 м (3H, H_{ар.}) 11.85 с (1H, NH); LC-MS, (*m/z*) [C₂₂H₁₉N₂O₂+H⁺] = 329.

1-Аміно-4-(2,4,5-триметиланіліно)антрацен-9,10-діон (2.4) отримували аналогічно сполуці **2.3** із (0,06 моль) похідного **2.2** та (0,08 моль) 2,4,5-триетиланіліну. Кристали фіолетового кольору; Вихід – 65 %. T_{пл.} >300 °С. C₂₃H₂₀N₂O₂; Спектр ¹H-ЯМР (DMSO-*d*₆) δ, м.ч.: 2.21–2.28 м (9H, CH₃), 6.60 д (1H, H³, J 8.4 Гц), 7.02–7.21 м (3H, H_{ар.}), 7.83–8.28 м (4H, H_{ар.}), 11.81 с (1H, NH); LC-MS (*m/z*), [C₂₄H₂₃N₂O₂ + H⁺] = 357.2.

1-Аміно-4-[(2-гідроксиетил)аміно]антрацен-9,10-діон (2.5) отримували аналогічно сполуці **2.3** із (0,06 моль) похідного **2.2** та (0,08 моль) моноетаноламіну. Вихід – 70 %. LC-MS (*m/z*), [C₁₆H₁₄N₂O₃ + H⁺] = 282.2. ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆) δ, м.ч.: 3.50 т (2H, CH₂, J 4.8 Гц), 3.68 т (2H, CH₂), 7.38–7.45 м (2H, H^{2,4}), 7.76 т (2H, H^{6,7}), 8.23 д (2H, H^{5,8}, J 8.0 Гц), 10.80 с (1H, NH). Знайдено: % С 67.83; Н 4.47; N 10.09; C₁₆H₁₄N₂O₃. Обраховано: % С 67.90; Н 4.63; N 9.89.

Загальна методика одержання 1-Аміно-4-[R-аміно]-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-сульфокислот.

1-Аміно-4-[(2-гідроксиетил)аміно]-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-сульфонатна кислота (2.8). Суміш бромамінової кислоти (4.04 г, 0.01 моль) **1.1**, моноетаноламіну (0.015 моль) і натрію карбонату (2.1 г) у воді (50 мл) нагрівали до 70 °С. Потім додавали суспензію CuSO₄ і FeSO₄ (0.5 + 0.5 г) у воді, температуру реакційної суміші збільшували до 90–100 °С протягом 1 години і витримували за цієї температури близько 4-х годин. Перебіг реакції та її закінчення контролювали методом ТШХ до зникнення слідів **1.1** на пластинці (елюент: о-ксилол – ацетон, 4:6). Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, підкислювали концентрованою HCl і фільтрували осад, що випав, промиваючи розчином натрій хлориду (20 %, 60 мл). Сирий продукт переважно синього кольору розчиняли в гарячій воді (50 мл) і осаджували концентрованою HCl (3 мл).

Вихід–96 %. Сині кристали з T_{пл.} 287–290 °С. LC-MS (*m/z*), [C₁₆H₁₄N₂O₆S + H⁺] = 364.2. ¹H-ЯМР (DMSO-*d*₆) δ, м.ч.: 3.49 т (2H, CH₂), 3.69 т

(2H, CH₂), 7.73 д (1H, H³, J 7.7 Гц), 7.85 т (2H, H^{6,7}, J 7.7 Гц), 8.25 т (2H, H^{5,8}, J 8 Гц); ¹³C ЯМР δ, м.ч.: 45.29 (CH₂); 60.24 (CH₂-OH); 109.38, 109.67, 121.16, 126.19, 126.36, 132.88, 133.03, 134.43, 134.47, 143.5, 143.79, 145.84 (C_{ar}); 181.17, 182.12 (C=O). Елементний аналіз (C₁₆H₁₄N₂O₆S),%: Обчислено: С 50.44; Н 3.87; N 7.30; S 8.24. Знайдено,%: С 50.78; Н 4.00; N 7.29; S 8.04.

1-Аміно-4-[(2-гідроксиетил)аміно]-2-метилантрацен-9,10-діон (2.9)

отримували аналогічно сполуці **2.8** із (0,01 моль) похідного **2.7** та (0,015 моль) моноетаноламіну. Вихід – 50 %. Сині кристали з T_{пл.} >300 °С. Спектр ¹H-ЯМР (DMSO-*d*₆) δ, м.ч.: 2.30 ш.с (3H, CH₃), 3.50–3.55 м (2H, CH₂), 3.67 т (2H, CH₂, J 5.2 Гц), 7.34 с (1H, H³), 7.77 т (2H, H_{ар.}, J 6.8 Гц), 7.86 т (2H, H_{ар.}, J 6.8 Гц). LC-MS (*m/z*), [C₁₇H₁₆N₂O₃ + H⁺] = 297.1.

1-Аміно-4-(циклопентиламіно)-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-сульфонатна кислота (2.10) отримували аналогічно сполуці **2.8** із 4 г (0,01 моль) бромамінової кислоти **1.1** та (0,015 моль) циклопентиламіну. Вихід – 65%. MS, (*m/z*) = 387 [M + H]⁺. Спектр ¹H-ЯМР (DMSO-*d*₆) δ, м.ч.: 2.30–2.70 м (8H, CH₂), 3.50 с (1H, CH), 7.10–7.80 м (5H, H_{ар.}), 10.01 с (1H, NH).

1-Аміно-4-[(пропан-2-іл)аміно]-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-сульфонатна кислота (2.11) отримували аналогічно сполуці **2.8** із 4 г (0,01 моль) бромамінової кислоти **1.1** та (0,015 моль) пропан-2-аміну. Вихід – 68%. Сині кристали з T_{пл.} 260–262 °С. LC-MS, (*m/z*) [C₁₇H₁₆N₂O₅S + H⁺] = 361.2. Спектр ¹H-ЯМР (DMSO-*d*₆) δ, м.ч.: 1.10 ш.с (3H, CH₃), 2.20–2.40 м (6H, CH₂), 7.70 т (3H, H_{ар.}), 8.03 д (2H, H_{ар.}), 10.50 с (1H, NH). ІЧ-спектр (KBr, см⁻¹): 1190 (CH₃), 1500 (NH), 1630 (C=O), 2950 (CH).

1-Аміно-4-[(морфолін-2-іл)аміно]-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-сульфонатна кислота (2.13) отримували аналогічно сполуці **2.8** із 4 г (0,01 моль) бромамінової кислоти **1.1** та (0,015 моль) морфолін-2-аміну. Вихід – 85%. Сині кристали з T_{пл.} 282 °С. LC-MS, (*m/z*) [C₁₈H₁₇N₃O₆S + H⁺] = 402. Спектр ¹H-ЯМР (DMSO-*d*₆) δ, м.ч.: 2.02–2.30 м (4H, CH₂), 3.30–4.02 м (4H, CH₂), 7.70–7.80 м (3H, H_{ар.}), 8.00–8.10 м (3H, H_{ар.}). ІЧ-спектр (KBr, см⁻¹): 1010 (CH₂), 1570 (NH), 1630 (C=O).

1-Аміно-4-(пропіламіно)-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-сульфонатна кислота (2.15) отримували аналогічно сполуці **2.8** із 4 г (0,01 моль) бромамінової кислоти **1.1** та (0,015 моль) пропіламіну. Вихід – 98%. Сині кристали з $T_{\text{пл.}}$ 262 °С. LC-MS, (m/z) [$C_{17}H_{16}N_2O_5S + H^+$] = 361.2. Спектр 1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ , м.ч.: 1.05 с (3H, CH₃), 1.30–1.40 м (4H, CH₂), 7.80 т (3H, H_{ар.}), 8.20 д (2H, H_{ар.}), 10.80 с (1H, NH). ІЧ-спектр (KBr, см⁻¹): 1460 (CH₂), 1500 (NH), 1630 (C=O), 2920 (CH₃).

1-Аміно-4-(бутиламіно)-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-сульфонатна кислота (2.16) отримували аналогічно сполуці **2.8** із 4 г (0,01 моль) бромамінової кислоти **1.1** та (0,015 моль) бутиламіну. Вихід – 99%. Сині кристали з $T_{\text{пл.}}$ 290–292 °С. LC-MS, (m/z) [$C_{18}H_{18}N_2O_5S + H^+$] = 375.5. Спектр 1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ , м.ч.: 1.60 с (3H, CH₃), 2.60 т (6H, CH₂), 7.80 д (3H, H_{ар.}), 8.20 д (2H, H_{ар.}), 10.70 с (1H, NH). ІЧ-спектр (KBr, см⁻¹): 1450 (CH₂), 1500 (NH), 1630 (C=O), 2900 (CH₃).

1-Аміно-4-[біс(2-гідроксіетил)аміно]-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-сульфонатна кислота (2.17) отримували аналогічно сполуці **2.8** із 4 г (0,01 моль) бромамінової кислоти **1.1** та (0,015 моль) диетаноламіну. Вихід – 46 %. Сині кристали з $T_{\text{пл.}}$ 295 – 297 °С. 1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ , м.ч.: 1.67–1.72 м (4H, CH₂), 3.67–3.72 м (4H, CH₂, J 4.8 Гц), 7.42 д (1H, H³, J 7.6 Гц), 7.78–7.90 м (2H, H_{ар.}), 8.15 д (2H, H^{5,8}, J 7.2 Гц), 10.14 с (1H, OH), 10.79 с (1H, NH); 1H -ЯМР (DMSO- $d_6 + CCl_4$) δ , м.ч.: 1.68–1.72 м (3H, CH₂), 3.48–3.69 м (5H, CH₂), 7.38 д (1H, H³, J 7.6 Гц), 7.74 т (2H, H^{6,7}), 8.24 т (2H, H^{5,8}, J 6.8 Гц), 9.35 с (1H, OH), 10.14 с (1H, NH); ^{13}C ЯМР δ , м.ч.: 39.31, 39.5, 39.7 (CH₂); 112.8, 119.51, 120.49, 123.55, 126.22, 129.37, 132.31, 133.19, 133.81, 134.68, 136.37, 137.35 (C_{ар.}); 182.0, 184.06 (C=O). LC-MS, (m/z) [$C_{18}H_{19}N_2O_7S + H^+$] = 407.

1-Аміно-4-гліцин-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-сульфонатна кислота (2.21) отримували аналогічно сполуці **2.8** із 4 г (0,01 моль) бромамінової кислоти **1.1** та (0,015 моль) гліцину. Вихід – 36 %. $T_{\text{пл.}}$ > 300 °С. 1H -ЯМР (DMSO- d_6) δ , м.ч.: 2.22–2.30 м (2H, CH₂), 7.14 ш.с (1H, H³), 7.80–7.94 м (4H, H_{ар.}). LC-MS, (m/z) [$C_{16}H_{12}N_2O_7S + H^+$] = 377.

1-Аміно-4-[4-амінобутанова кислота]-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-сульфонатна кислота (2.22) отримували аналогічно сполуці **2.8** із 4 г (0,01 моль) бромамінової кислоти **1.1** та (0,015 моль) амінобутанової кислоти. Вихід – 55.8 %. $T_{пл.} > 300$ °C. $^1\text{H-ЯМР}$ (DMSO-d6) δ , м.ч.: 1.91 д (2H, CH₂), 2.32–2.40 м (4H, CH₂), 2.79 д (2H, CH₂), 7.04 с (1H, H³), 7.78–8.04 м (2H, H_{ар.}), 8.22 т (2H, H^{5,8}); $^1\text{H-ЯМР}$ (DMSO-d6 + CCl₄) δ , м.ч.: 1.82–1.98 м (2H, CH₂), 2.32 т (2H, CH₂), 2.83 д (2H, CH₂), 7.20 ш.с (1H, H³), 7.73 т (2H, H_{ар.}), 8.05 т (2H, H^{5,8}, J 8.0 Гц); ^{13}C ЯМР δ , м.ч.: 40.14, 42.24, 49.47, 53.22 (CH₂); 108.23, 113.48, 125.18, 125.9, 133.05, 134.73, 140.98, 143.98, 144.34, 145.34, 148.43, 154.95 (C_{ар}); 181.43, 186.69 (C=O). LC-MS, (m/z) [C₁₈H₁₆N₂O₇S + H⁺] = 405.

1-Аміно-4-[аспарагінова кислота]-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-сульфонатна кислота (2.23) отримували аналогічно сполуці **2.8** із 4 г (0,01 моль) бромамінової кислоти **1.1** та (0,015 моль) аспарагінової кислоти. Вихід – 30 %. $T_{пл.} > 300$ °C. $^1\text{H-ЯМР}$ (DMSO-d6) δ , м.ч.: 2.70 д (2H, CH₂), 3.27 ш.с (1H, CH), 7.56 с (1H, H³), 7.87–7.94 м (2H, H^{6,7}), 8.29–8.40 м (2H, H^{5,8}), 9.69–9.80 м (1H, OH), 13.43 с (1H, NH). LC-MS, (m/z) [C₁₈H₁₄N₂O₉S + H⁺] = 435.

1-Аміно-4-(1H-імідазол-1-іл)-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-сульфонатна кислота (2.24) отримували аналогічно сполуці **2.8** із 4 г (0,01 моль) бромамінової кислоти **1.1** та (0,015 моль) імідазолу. Після перекристалізації з ацетону вихід – 99 %. Жовті кристали з $T_{пл.}$ 255 – 257 °C. MS, m/z = 370.2 [M+H]⁺; $^1\text{H-ЯМР}$ (DMSO-d6) δ , м.ч.: 7.72–7.80 м (8H, H_{ар.}), 9.53 с (1H, NH). Знайдено: % C 55.13; H 2.93; N 11.35; S 8.65 C₁₇H₁₁N₃O₅S. Обчислено: % C 55.10; H 2.97; N 11.37; S 8.64.

1-Аміно-4-[(піридин-3-іл)аміно]-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-сульфонатна кислота (2.25) отримували аналогічно сполуці **2.8** із 4 г (0,01 моль) бромамінової кислоти **1.1** та (0,015 моль) піридин-3-аміну. Вихід – 15 %. $T_{пл.}$ 250 °C. $^1\text{H-ЯМР}$ (DMSO-d6) δ , м.ч.: 7.62 д (1H, H³), 7.67 д (1H, H², 3-Амінопіридин), 7.85 т (2H, H^{4,5}, 3-Амінопіридин), 7.99 т (2H, H^{6,7}), 8.08 д (1H, H⁵, J 6.4 Гц), 8.15 д (1H, H⁸, J 6.4 Гц), 8.24 ш.с (1H, H⁶, 3-Амінопіридин); $^1\text{H-ЯМР}$

(DMSO-*d*6 + CCl₄) δ , м.ч.: 7.63 ш.с (2H, H³, H², 3-Амінопіридин), 7.84 т (2H, H_{ар.}, J 6.8 Гц), 7.96–8.17 м (5H, H_{ар.}); LC-MS, (*m/z*) [C₁₉H₁₃N₃O₅S + H⁺] = 395.

1-Аміно-4-[(фуран-2-іл)метил]аміно-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-сульфонова кислота (2.26) отримували аналогічно сполуці **2.8** із 4 г (0,01 моль) бромамінової кислоти **1.1** та (0,015 моль) фуран-2-метиламіну. Вихід – 65 %. Сині кристали з T_{пл.} >300 °C. Спектр ¹H-ЯМР (DMSO-*d*6) δ , м.ч.: 2.85 т (2H, CH₂), 7.55 ш.с (1H, H³), 7.81–7.90 м (4H, H_{ар.}), 8.02–8.17 м (3H, H_{ар.}); ¹³C ЯМР, δ , м.ч.: 42.24 (CH₂); 113.48, 114.19, 123.18, 125.18, 126.41, 131.91, 133.05, 134.73, 140.98, 143.98, 144.34, 145.34, 148.43 (C_{ар}); 154.95 (C-NH₂); 181.43, 186.69 (C=O). LC-MS, (*m/z*) [C₁₉H₁₄N₂O₆S + H⁺] = 400. ІЧ-спектр (KBr, см⁻¹): 1650 (C=O), 3450 (NH₂).

1-Аміно-4-(4-метилпіперазин-1-іл)-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-сульфонова кислота (2.27) отримували аналогічно сполуці **2.8** із 4 г (0,01 моль) бромамінової кислоти **1.1** та (0,015 моль) 4-метилпіперазину. Вихід – 17 %. Сині кристали з T_{пл.} >300 °C. Спектр ¹H-ЯМР (DMSO-*d*6) δ , м.ч.: 3.08 т (3H, CH₃, J 5.2 Гц), 3.58–3.67 м (8H, CH₂), 7.75–7.86 м (3H, H_{ар.}), 8.23 д (2H, H_{ар.}, J 7.6 Гц). LC-MS, (*m/z*) [C₁₉H₁₉N₃O₅S + H⁺] = 400.

1-Аміно-4-(2-метилімідазол-1-іл)-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-сульфонатна кислота (2.28) отримували аналогічно сполуці **2.8** із 4 г (0,01 моль) бромамінової кислоти **1.1** та (0,015 моль) 2-метилімідазолу. Вихід – 14 %. Жовті кристали з T_{пл.} 275 – 277 °C. MS, *m/z* = 385 [M+H]⁺; ¹H-ЯМР (DMSO-*d*6) δ , м.ч.: 2.00 ш.с (3H, CH₃), 7.70–7.80 м (8H, H_{ар.}), 9.50 с (1H, NH).

1-Аміно-4-[(фуран-2-іл)метил]аміно-2-метилантрацен-9,10-діон (2.29) отримували аналогічно сполуці **2.8** із (0,01 моль) похідного **2.7** та (0,015 моль) фуран-2-метиламіну. Вихід – 30 %. T_{пл.} >300 °C. Спектр ¹H-ЯМР (DMSO-*d*6) δ , м.ч.: 2.30 ш.с (3H, CH₃), 3.70 д (2H, CH₂), 7.50–8.20 м (8H, H_{ар.}); LC-MS, (*m/z*) [C₂₀H₁₆O₃N₂ + H⁺] = 332.1.

Методика десульфування

1-Аміно-4-[(2-гідроксіетил)аміно]антрацен-9,10-діон (2.5) Сполуку **1.1** (0.01 моль) розчиняли в 150 мл гарячої води і додали Na₂S₂O₄ (0.1 моль),

температуру реакційної суміші поступово піднімали до 60–90°C. Реакція проходила близько 5 годин, осад відфільтрували на лійці Бюхнера, ретельно віджимали, промивали 10 мл 30% розчином NaCl і випарювали [54].

Вихід – 88 %. $T_{\text{пл.}} > 300$ °C. MS, $m/z = 283$ [M+H]⁺; ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ , м.ч.: 3.50 д (2H, CH₂, J 4.8 Гц), 3.68 д (2H, CH₂), 7.38 д (2H, H^{2,4}, J 8.4 Гц), 7.76 т (2H, H^{6,7}), 8.23 д (2H, H^{5,8}, J 8.0 Гц). Знайдено: % С 67.13; Н 3.97; N 10.89; C₁₆H₁₃N₂O₃. Обчислено: % С 67.00; Н 4.03; N 10.89.

Методика синтезу антрапіримідинів

1-Антрапіримідин-4-[(2-гідроксіетил)аміно]антрацен-10-он (2.31). В колбу загрузжали 4-заміщений антрацендіон **2.5** (0.01 моль) і розчиняли в фенолі (50 мл). Після нагрівання реакційної маси до 100°C, додавали формамід (0.02 моль). Синтез проводили 5 годин, температурний режим – 160–170°C, осад відфільтрували на лійці Бюхнера, промивали толуолом і випарювали. Вихід – 45%. MS, $m/z = 294$ [M+H]⁺. $T_{\text{пл.}} > 300$ °C. ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ , м.ч.: 3.00 д (2H, CH₂), 3.50 д (2H, CH₂), 6.50 с (1H, CH), 7.20 д (2H, H^{2,4}, J 8.0 Гц), 7.60 т (2H, H^{6,7}), 8.10 д (2H, H^{5,8}, J 8.5 Гц). ІЧ-спектр (KBr, см⁻¹): 1590 (C=N), 1650 (C=O).

1-Антрапіримідин-4-(імідазол)антрацен-10-он-2-сульфонатна кислота (2.32) отримували аналогічно сполуці **2.31** із (0,01 моль) антрацендіону **2.5** та (0,02 моль) імідазолу. Вихід – 47 %. $T_{\text{пл.}} > 300$ °C. ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ , м.ч.: 6.50 ш.с (1H, CH), 7.20 – 7.60 м (8H, H_{ар.}). ІЧ-спектр (KBr, см⁻¹): 1600 (C=N), 1650 (C=O).

Циклізація піразолантронів. *5-Бромодибензо[cd, g]індазол-6-(2H)-он (2.35)* отримували по методиці [72]. Вихід – 65 %. $T_{\text{пл.}} > 300$ °C. ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ , м.ч.: 7.14 – 7.51 м (6H, H_{ар.}), 14.45–14.60 м (1H, NH). ІЧ-спектр (KBr, см⁻¹): 1600 (C=N), 1650 (C=O). Знайдено: % С 56.30; Н 2.57; Br 26.53; N 9.59; C₁₄H₇BrN₂O. Обчислено: % С 56.21; Н 2.36; Br 26.71; N 9.37.

5-Аміно-6-оксо-2,6-дигідродибензо[cd, g]індазоло-4-сульфонатна кислота (2.37) отримували по методиці [72]. Вихід – 65 %. $T_{\text{пл.}} > 300$ °C. ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ , м.ч.: 7.20 – 7.60 м (5H, H_{ар.}), 14.50–14.80 м (1H, NH). ІЧ-спектр (KBr, см⁻¹):

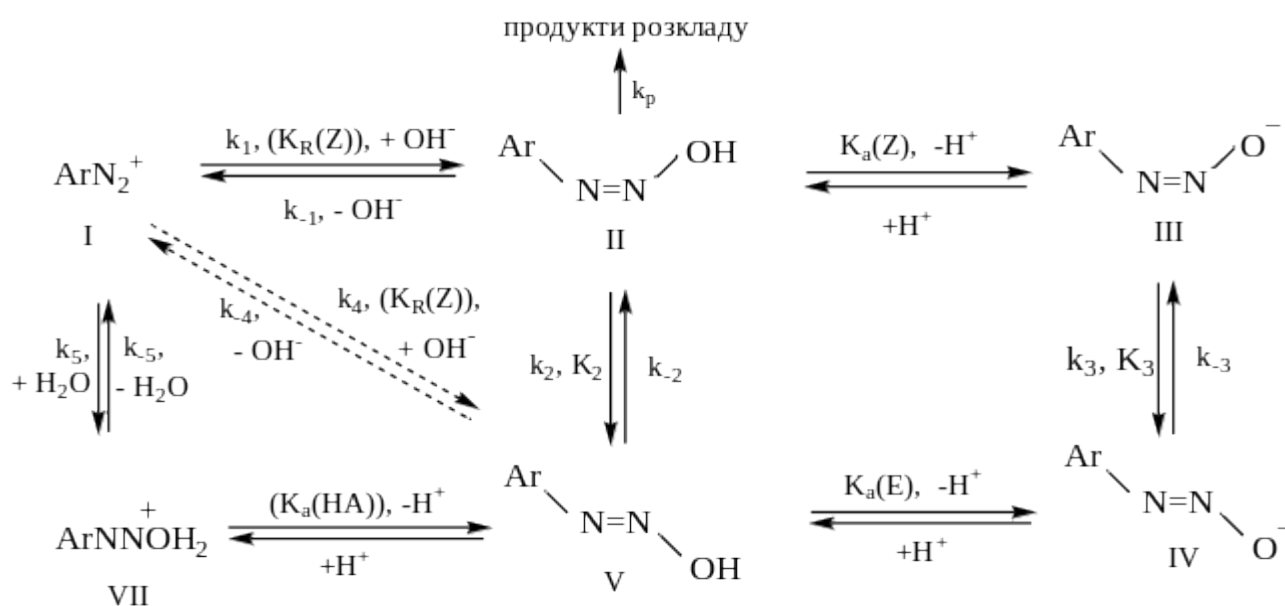
1570 (C=N), 1650 (C=O). Знайдено: % С 53.13; Н 2.97; N 13.59; S 10.00;
C₁₄H₉N₃O₄S. Обчислено: % С 53.33; Н 2.88; N 13.3; S 10.17.

РОЗДІЛ 3

КИСЛОТНО-ОСНОВНІ ПЕРЕТВОРЕННЯ ПОХІДНИХ АНТРАХІНОНДІАЗОНІЮ

Специфічна особливість ароматичних діазосполук пов'язана з винятковим різноманіттям перетворень, які виникають під час взаємодії солей діазонію з основами (схема 3.1). Адже солі діазонію ArN_2^+X^- – не єдина форма існування діазосполук, оскільки вони знаходяться в стані рівноваги з двома ковалентними формами, які різко відрізняються одна від одної за своїми властивостями. Вагомий вклад в дослідження перетворень діазосполук було зроблено Г. Цолінгером і його групою, проте вони досліджували тільки діазопохідні бензенового ряду [109]. Діазоній-катион у водно-лужному середовищі взаємодіє з гідроксид-аніоном і зворотно перетворюється у (Z)-діазогідрат (II). (Z)-Діазогідрат, дисоціюючи як кислота, переходить у (Z)-діазотат-аніон (III). Останній повільно і за нагрівання ізомеризується у (E)-діазотат-аніон (IV). Вважається, що зворотній (E)-(Z)-перехід відбувається за фотоопромінення [110].

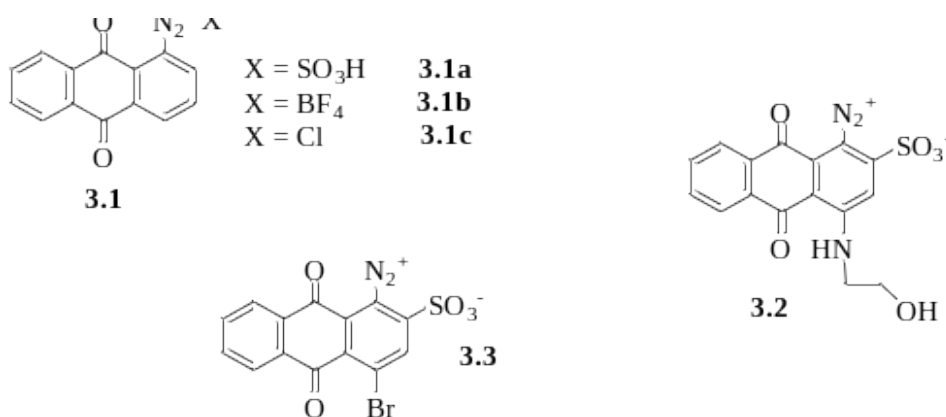
Схема 3.1



Обидві ізомерні солі діазотат-аніону були препаративно виділені і індивідуально охарактеризовані за допомогою УФ- і ІЧ-спектроскопії [111].

Дією слабких кислот на (*E*)-дізотат-аніон (IV) було виділено продукт, який за елементним складом відповідає дізогідрату. На користь нітрозамінної структури, за думкою авторів робіт [112], вказує утворення триазену $\text{ArN}=\text{NNHAr}$ і нітритної кислоти під час розкладу дізосполук у нейтральному або слаболужному середовищі. Відносно їх будови розглядалися різні точки зору, але найбільш оптимальною з них виявилася стереогіпотеза Ганча, яка різним за властивостям формам дізосполук приписує будову (*Z*) *цис*- і (*E*) *транс*-ізомерів [112].

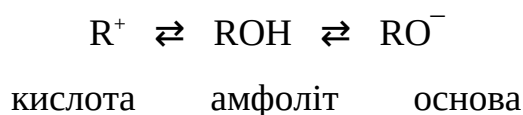
Відповідно для визначення оптимальних умов проведення реакції С- та N-азосполучення слід знати кислотність дізогідрату, визначити рН середовища в якому реакція проходить достатньо швидко, а швидкість розкладу мінімальна. Для проведення коректного визначення констант кислотності під час роботи на КФК слід користуватися діапазоном пропускання в межах 20–80%. У разі роботи з борфторидом **3.1b** і навіть відносно добре розчинним сульфатом **3.1a**, не вдається отримати розчини з концентраціями, що відповідають цим вимогам. З отриманих зразків солей дізонію, найкращу розчинність має хлорид антрацендіазоніл-1-дізонію **3.1c**. Значення констант кислотності та концентрації кожної з дізоформ **3.1–3.3** за різних значень рН є надзвичайно важливим [113]:



Тому вартувало обрахувати константи кислотності (pK_R^+ і pK_c) для діазопохідних антрацендіонового ряду. Визначення проводились спектрофотометричним і потенціометричним методами.

3.1. Визначення констант кислотності (pK_{R^+} і pK_c)

Згідно класичних уявлень реакція азосполучення є типовою реакцією ароматичного електрофільного заміщення, механізм якої передбачає атаку електрофілом – виключно катионом діазонію – молекули азоскладової. Різноманітність кислотно-основних перетворень діазосполук передбачає одночасне існування різних форм діазоскладової залежно від рН середовища. Відповідно, визначення оптимальних умов проведення реакції азосполучення передбачає як врахування активності азоскладових, так і максимальної концентрації діазоскладових. Кислотно-основна рівновага за участю органічного діазоній-катиону передбачає присутність у ньому трьох рівноважних форм [112]:



Максимальна кількість амфоліту досягається за концентрації водневих іонів $[H^+]_0$, яка в свою чергу визначається із співвідношення:

$$pH_0 = \frac{pK_a + pK_{R^+}}{2}$$

За умови, коли $K_{R^+} > [H^+] > K_a$, концентрація ROH завжди буде значною. Значення концентрації водневих іонів, за якої виконується таке співвідношення, тим ширша, чим більша константа K_{R^+} відносно до K_a . Такий варіант реалізується, наприклад, у випадку триарилкарбонієвих катионів, де константи відрізняються на 5 і більше порядків. Для бензедіазонієвого катиону постулюється обернене співвідношення констант, тобто $K_{R^+} \ll K_a$. У такому випадку рівноважна концентрація діазогідроксиду (мова іде про (Z)-діазогідроксид, оскільки він є найменш стабільною формою) повинна бути близькою до нуля, а рівноважна концентрація катиону діазонію буде визначатися з рівняння (схема 3.2), яке відповідає сумарній рівновазі за участю 2-х гідроксилів [113]:

Схема 3.2



$$K_c = K_{R^+} \cdot K_a = \frac{[ArN_2O^-][H^+]^2}{[ArN_2^+]}$$

3.1.1. Визначення констант кислотності спектрофотометричним методом

Отримані значення для констант кислотності 4-заміщених 9,10-антрацендіонів не дають можливості однозначно інтерпретувати характер приєднання гідроксид аніону, це ймовірно пов'язане з високою здатністю цієї сполуки до агрегування, що викликає необхідність проведення визначень з дуже розведеними розчинами. Результати спектрофотометричного титрування наведені в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Визначення константи кислотності сполуки **3.2** за допомогою спектрофотометричного методу, де D – оптична густина, I – величина світлопропускання, %, L – товщина шару розчину

pH	I,%	D	L	pH+L	2pH+L
2.6	97	0.01			
8.2	74	0.13	-0.19	8.01	16.30
8.5	81	0.09	-0.37	8.13	16.45
8.8	84	0.09	-0.57	8.23	17.03
8.9	77	0.11	-0.44	8.46	17.36
9.0	74	0.13	-0.33	8.67	17.67
9.1	76	0.12	-0.38	8.72	17.82
9.3	77	0.11	-0.44	8.86	18.16
9.8	74	0.13	-0.33	9.47	19.27
9.9	79	0.10	-0.51	9.39	19.29
10.1	78	0.11	-0.44	9.40	19.36
11.8	40	0.39			
середнє значення				8.7±0.9	17.9±0.8

Як видно з результатів визначення константи кислотності 4-заміщеного діазоантрацендіону **3.2**, константи кислотності мають тільки оціночне значення, що зумовлене наявністю NH-групи в положенні 4.

Визначення констант кислотності 9,10-антрацендіоніл-1-діазонію. За лужного рН насичений розчин хлориду **3.1с**, має пропускання близьке до 80%, а

за кислого рН – 25%. Значна відмінність в світлопропусканні дає можливість провести коректне визначення констант кислотності. Вимірювання проводились за $\lambda=400$ нм та робочої концентрації діазопохідного **3.1c** – $8 \cdot 10^{-6}$ М. Отримані результати приведені в таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

рН	D	L	рН+L	2рН+L
1.62	0.16			
8.50	0.35	0.32	8.82	18.02
8.79	0.27	0.65	9.44	18.23
8.95	0.22	0.96	9.91	18.86
9.05	0.31	0.46	9.51	18.56
9.39	0.35	0.32	9.71	19.10
9.46	0.46	-0.01	9.45	18.91
9.58	0.43	0.07	9.65	19.23
9.62	0.45	0	9.62	19.24
9.90	0.6	-0.74	9.43	19.13
10.01	0.68	-0.87	9.14	19.15
12.56	0.75			
середнє значення			9.5±0.9	18.8±0.8

Результати перевірки приведені в таблиці 3.3:

Таблиця 3.3

Статистичні характеристики вибірових сукупностей

Функція	pK_{R^+}	pK_C	Функція	α	pK_{R^+}	pK_C
K	10	10	as		-0.84065	-1.46575
\bar{x}	9.471	18.793	Sas		0.61451	0.61451
$S^2[\text{од}^2]$	0.09339	0.38445	3Sas		1.84353	1.84353
S	0.30559	0.62004	ex		0.30592	1.17321
$\gamma, \%$	3.22663	3.2993	Sex		0.92244	0.92244
h_1	9.471	18.793	5Sex		4.61222	4.61222
h_2	89.7839	353.523	$\xi_1(\text{as})$		0.73099	0.41925
h_3	851.915	6656.46	$\xi_2(3\text{as})$		2.19297	1.25774
h_4	8090.54	125445	$\xi_3(\text{ex})$		3.01529	0.78626
m_1	0	0	$\xi_4(5\text{ex})$		15.0765	3.9313
m_2	0.08405	0.346	$(N\omega^2)_p$		0.1645	0.1507
m_3	-0.02048	-0.29832	$\xi_1(\omega^2)_\alpha$	0.01	12.241	6.705
m_4	0.02048	0.4996	$\xi_1(\omega^2)_\alpha$	0.05	8.064	4.564

На основі наведених даних (табл. 3.2–3.3), розраховано вибіркові числові (точкові) характеристики: вибірку середню (середню арифметичну) $\bar{x} = \bar{\omega}_j$; вибірку дисперсію $S^2 = S_j^2$; вибірку середнє квадратичне відхилення $S = S_j$; вибірку коефіцієнт варіації $y = y_j = \frac{S}{\bar{x}} \cdot 100\%$; вибірку момент q -го порядку – узагальнену вибірку середню h_q , де $q=1, 2, 3, 4$; h_1 [од.]; h_2 [од.²]; h_3 [од.³]; h_4 [од.⁴] - вибірку моменти 1-го, 2-го, 3-го, 4-го порядку відповідно; вибірку центральний момент q -го порядку – узагальнене вибірку розсіювання m_q , де $q=1, 2, 3, 4$; m_1 [од.]; m_2 [од.²]; m_3 [од.³]; m_4 [од.⁴] - вибірку центральні моменти 1-го, 2-го, 3-го, 4-го порядку відповідно; вибірку показник асиметрії розподілу as та його середнє квадратичне відхилення S_{as} , вибірку показник ексцесу (стрімкості) розподілу ex та його середнє квадратичне відхилення S_{ex} .

Перевірку узгодженості результатів здійснювали за нерівностями:

$$|as| \leq S_{as}; |ex| \leq S_{ex},$$

де as – показник асиметрії розподілу S_{as} – його середнє квадратичне відхилення; ex – показник ексцесу розподілу; S_{ex} – його середнє квадратичне відхилення. Якщо виконується нормальний розподіл, то приймають H_0 про узгодження результатів експерименту з теоретичним законом Гаусса. Якщо не виконуються, то перевіряють виконання нерівностей [113]:

$$|as| \leq 3S_{as}; |ex| \leq 5S_{ex}.$$

Тут:

$$as = \frac{m_3}{m_2^{3/2}}; S_{as} = \left[\frac{6(N-1)}{(N+1)(N+3)} \right]^{1/2};$$

$$ex = \frac{m_4}{m_2^2} - 3; S_{ex} = \left[\frac{24(N-2)(N-3)N}{(N-1)^2(N+3)(N+5)} \right]^{1/2}.$$

де m_2, m_3, m_4 – вибірку центральні моменти 2-го, 3-го, 4-го порядків; N – кількість результатів.

Оцінка відповідності (невідповідності) емпіричного розподілу теоретичному розподілу за нормальним законом Гаусса за критеріями as та ex за

здійснюється відповідно до ступенів відмінності показників асиметрії та ексцесу від відповідних їм середніх квадратичних відхилень [113]:

$$\xi_1 = \frac{S_{as}}{|as|}; \quad \xi_2 = \frac{3S_{as}}{|as|}; \quad \xi_3 = \frac{S_{ex}}{|ex|}; \quad \xi_4 = \frac{5S_{ex}}{|ex|}.$$

Зворотні величини будуть відповідати ступеню невідповідності розподілу:

$$\dot{\xi}_5 = \frac{|as|}{S_{as}}; \quad \dot{\xi}_6 = \frac{|as|}{3S_{as}}; \quad \dot{\xi}_7 = \frac{|ex|}{S_{ex}}; \quad \dot{\xi}_8 = \frac{|ex|}{5S_{ex}}.$$

Якщо $\xi_1 \geq 1$ та $\xi_3 \geq 1$, то емпіричні дані розподілу не суперечать теоретичному нормальному закону розподілу (н.з.р.) Гаусса. Якщо $\xi_6 > 1$ та $\xi_8 > 1$, то H_0 відкидають – результати не підпорядковані н.з.р. Розраховуючи [112]:

$$(N\omega^2)_p = \frac{1}{12N} + \sum_{i=1}^N [P(x_i) - w(x_i)]^2,$$

де $p(x_i) = 0,5 + \Phi(z_i)$ – теоретична ймовірність попадання випадкової величини $X(Z)$ на i -місце варіаційного ряду; $z_i = \frac{x_i - \bar{x}}{S}$; $w(x_i) = \frac{i-0,5}{N}$ – емпірична функція розподілу (накопичена частота – частота попадання x_i на i -місце у варіаційному ряду).

Ступінь відповідності (невідповідності) емпіричного розподілу результатів (експериментальних даних) теоретичному розподілу нормального закону Гаусса за критерієм ω^2 [113]:

$$\xi_1(\omega) = \frac{\omega_{кр}^2}{(N\omega^2)_p} = \frac{Z_\alpha}{(N\omega^2)_p} \quad \dot{\xi}_2(\omega) = \frac{(N\omega^2)_p}{Z_\alpha},$$

(ступінь невідповідності)

де $Z_\alpha = \omega_{кр}^2$ – критичне значення критерію ω^2 для рівня значущості ($\alpha = 0,01$ та $\alpha = 0,05$).

Якщо $\xi_1(\omega) \geq 1$, то результати підпорядковані н.з.р., а якщо $\xi_2(\omega) \geq 1$, то H_0 відкидається.

3.1.2. Визначення констант кислотності потенціометричним титруванням

Зручним методом визначення константи кислотності є потенціометрія. Цей метод визначення займає мало часу. Основною апаратурою потенціометричного титрування є рН-метр. Для потенціометричного титрування придатні тільки діазосполуки, які за значень рН, близьких до константи кислотності, не зазнають ізомеризації та розкладу впродовж усього часу проведення вимірювання. Саме таким вимогам відповідає діазотована бромамінова кислота. Результати визначень приведені у таблиці 3.4, 3.5, 3.6, 3.7.

Таблиця 3.4

Визначення константи кислотності **3.3** за допомогою потенціометричного титрування

V_{HCl} , мл	рН	[НА]	$[A^-]$	$\frac{[НА]}{[A^-]}$		pK_{R^+}	pK_C
1	12.48	0	0,010	-	-	-	-
2	12.36	0.001	0.009	1/9	-0.95	11.41	23.77
3	12.30	0.002	0.008	2/8	-0.60	11.70	24.00
4	12.23	0.003	0.007	3/7	-0.37	11.86	24.09
5	12.14	0.004	0.006	4/6	-0.18	11.96	24.10
6	12.06	0.005	0.005	5/5	0	12.06	24.12
7	11.86	0.006	0.004	6/4	+0.18	12.04	23.90
8	11.60	0.007	0.003	7/3	+0.37	11.57	23.82
9	10.95	0.008	0.002	8/2	+0.60	11.55	22.50
10	10.35	0.009	0.001	9/1	+0.95	11.30	21.65
11	7.32	0.010	0	-	-	-	-

Таблиця 3.5

V_{HCl} , мл	рН	[НА]	$[A^-]$	$\frac{[НА]}{[A^-]}$		pK_{R^+}	pK_C
1	9.89	0	0,010	-	-	-	-
2	10.95	0.001	0.009	1/9	+0.95	11.9	22.85
3	11.43	0.002	0.008	2/8	+0.60	12.0	23.46
4	11.63	0.003	0.007	3/7	+0.37	12.0	23.57
5	11.84	0.004	0.006	4/6	+0.18	12.0	23.86
6	11.90	0.005	0.005	5/5	0	11.9	23.80
7	12.00	0.006	0.004	6/4	-0.18	11.8	23.82
8	12.08	0.007	0.003	7/3	-0.37	11.7	23.79

9	12.10	0.008	0.002	8/2	-0.60	11.5	23.60
10	12.15	0.009	0.001	9/1	-0.95	11.2	23.35
11	12.21	0.010	0	-	-	-	-

Таблиця 3.6

V_{HCl} , мл	pH	[HA]	$[A^-]$	$\frac{[HA]}{[A^-]}$		pK_{R+}	pK_C
1	12.40	0	0.010	-	-	-	-
2	12.40	0.001	0.009	1/9	-0.95	11.45	23.85
3	12.35	0.002	0.008	2/8	-0.60	11.75	24.10
4	12.25	0.003	0.007	3/7	-0.37	11.88	24.13
5	12.18	0.004	0.006	4/6	-0.18	12.00	24.18
6	12.05	0.005	0.005	5/5	0	12.05	24.10
7	11.89	0.006	0.004	6/4	+0.18	12.07	23.96
8	11.55	0.007	0.003	7/3	+0.37	11.92	23.47
9	10.96	0.008	0.002	8/2	+0.60	11.56	22.52
10	10.39	0.009	0.001	9/1	+0.95	11.34	21,73
11	9.77	0.010	0	-	-	-	-

Таблиця 3.7

V_{HCl} , мл	pH	[HA]	$[A^-]$	$\frac{[HA]}{[A^-]}$		pK_{R+}	pK_C
1	9.43	0	0.010	-	-	-	-
2	10.76	0.001	0.009	1/9	+0.95	11.71	22.47
3	11.41	0.002	0.008	2/8	+0.60	12.01	23.42
4	11.75	0.003	0.007	3/7	+0.37	12.12	23.87
5	11.85	0.004	0.006	4/6	+0.18	12.03	23.92
6	12.02	0.005	0.005	5/5	0	12.02	24.04
7	12.10	0.006	0.004	6/4	-0.18	11.92	24.02
8	12.16	0.007	0.003	7/3	-0.37	11.79	23.95
9	12.23	0.008	0.002	8/2	-0.60	11.63	23.86
10	12.29	0.009	0.001	9/1	-0.95	11.34	23.63
11	12.33	0.010	0	-	-	-	-

Математична обробка результатів

За даними, які наведені у таблицях, проведено розрахунки:

1) Розраховали вибіркові характеристики:

а) Склали варіаційний ряд для усіх значень $pH \frac{[HA]}{[A^-]}$ без різко виділених результатів:

11.41; 11.45; 11.50; 11.55; 11.56; 11.57; 11.63; 11.70; 11.70; 11.71; 11.75;
11.79; 11.82; 11.86; 11.88; 11.90; 11.90; 11.92; 11.92; 11.96; 12.00; 12.00.

$N=22$

б) Знайшли середнє значення даного ряду, за формулою:

$$\bar{x} = 11,75$$

в) Розраховали вибіркoву дисперсію, за формулою:

$$S^2 = \frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^N x_i^k$$

$$S^2 = \frac{1}{21} [(11,41-11,75)^2 + (11,45-11,75)^2 + (11,50-11,75)^2 + (11,50-11,75)^2 + (11,55-11,75)^2 + (11,56-11,75)^2 + (11,57-11,75)^2 + (11,63-11,75)^2 + (11,70-11,75)^2 + (11,70-11,75)^2 + (11,71-11,75)^2 + (11,75-11,75)^2 + (11,79-11,75)^2 + (11,82-11,75)^2 + (11,86-11,75)^2 + (11,90-11,75)^2 + (11,90-11,75)^2 + (11,92-11,75)^2 + (11,92-11,75)^2 + (11,96-11,75)^2 + (12,00-11,75)^2 + (12,00-11,75)^2] = 0,034$$

г) Розраховали середньоквадратичне відхилення за формулою:

$$S = \pm\sqrt{S^2}$$

$$S = \pm\sqrt{0,034} = 0,18$$

1.1. Перевірили різко виділені результати на помилку за критерієм Романовського:

H_0 : x_1, x_{16} – не є помилками.

11,57; 11,57; 11,63; 11,70 ; 11,70; 11,71; 11,75; 11,79; 11,82; 11,86; 11,88; 11,90;
11,90; 11,92; 11,92; 11,93.

$N = 16$

x_1 - ПОМИЛКОВО

$$\bar{x} = 11,79$$

$$S^2 = \frac{1}{15} [(11,57-11,79)^2 + (11,63-11,79)^2 + (11,70-11,79)^2 + (11,70-11,79)^2 + (11,71-11,79)^2 + (11,75-11,79)^2 + (11,79-11,79)^2 + (11,82-11,79)^2 + (11,86-11,79)^2$$

$$+(11,88-11,79)^2 + (11,90-11,79)^2 + (11,90-11,79)^2 + (11,92-11,79)^2 + (11,92-11,79)^2 + (11,93-11,79)^2] = 0,012$$

$$S = \pm \sqrt{0,013} = 0,11$$

$$t_{\text{розрах}} = \left| \frac{11,57 - 11,79}{0,11} \right| = 2$$

$$t_{\text{табл}}\{0,05; 16\} = 2,2$$

$$t_{\text{розрах}} \leq t_{\text{табл}}$$

H_0 : результат не є помилковим за критерієм Романовського.

X_{16} - ПОМИЛКОВО

$$\bar{x} = 11,77$$

$$S^2 = \frac{1}{15} [(11,57-11,77)^2 + (11,57-11,77)^2 + (11,63-11,77)^2 + (11,70-11,77)^2 + (11,70-11,77)^2 + (11,71-11,77)^2 + (11,75-11,77)^2 + (11,79-11,77)^2 + (11,82-11,77)^2 + (11,86-11,77)^2 + (11,88-11,79)^2 + (11,90-11,77)^2 + (11,90-11,77)^2 + (11,92-11,77)^2 + (11,92-11,77)^2] = 0,014$$

$$S = \pm \sqrt{0,014} = 0,12$$

$$t_{\text{розрах}} = \left| \frac{11,93 - 11,77}{0,12} \right| = 1,3$$

$$t_{\text{табл}}\{0,05; 16\} = 2,2$$

$$t_{\text{розрах}} \leq t_{\text{табл}}$$

H_0 : результат не є помилковим за критерієм Романовського.

2. Розрахували вибіркові характеристики:

а) Склали варіаційний ряд для усіх значень без різко виділених результатів:

23,35; 23,42; 23,46; 23,47; 23,57; 23,60; 23,63; 23,77; 23,79; 23,82; 23,82;
23,86; 23,86; 23,87; 23,90; 23,92; 23,95; 23,96.

$$N = 18$$

б) Знайшли середнє значення даного ряду:

$$\bar{x} = 23,72$$

в) Розрахували вибіркову дисперсію:

$$S^2 = \frac{1}{17} [(23,35-23,72)^2 + (23,42-23,72)^2 + (23,46-23,72)^2 + (23,47-23,72)^2 + (23,57-23,72)^2 + (23,60-23,72)^2 + (23,63-23,72)^2 + (23,77-23,72)^2 + (23,79-23,72)^2 + (23,82-23,72)^2 + (23,82-23,72)^2 + (23,86-23,72)^2 + (23,86-23,72)^2 + (23,87-23,72)^2 + (23,90-23,72)^2 + (23,92-23,72)^2 + (23,95-23,72)^2 + (23,96-23,72)^2] = 0,045$$

г) Розраховали середньоквадратичне відхилення:

$$S = \pm \sqrt{0,045} = 0,21$$

2.1. Перевірили різко виділені результати на помилку за критерієм Романовського:

H_0 : x_1, x_{14} – не є помилками.

23,51; 23,57; 23,60; 23,63; 23,77; 23,79; 23,82; 23,82; 23,86; 23,86; 23,87; 23,90; 23,92; 23,93.

$$N = 14$$

x_1 - ПОМИЛКОВО

$$\bar{x} = 23,72$$

$$S^2 = \frac{1}{13} [(23,57-23,72)^2 + (23,60-23,72)^2 + (23,63-23,72)^2 + (23,77-23,72)^2 + (23,79-23,72)^2 + (23,82-23,72)^2 + (23,82-23,72)^2 + (23,86-23,72)^2 + (23,86-23,72)^2 + (23,87-23,72)^2 + (23,90-23,72)^2 + (23,92-23,72)^2 + (23,93-23,72)^2] = 0,019$$

$$S = \pm \sqrt{0,019} = 0,14$$

$$t_{\text{розрах}} = \left| \frac{23,51 - 23,72}{0,14} \right| = 1,5$$

$$t_{\text{табл}}\{0,05; 14\} = 2,2$$

$$t_{\text{розрах}} \leq t_{\text{табл}}$$

H_0 : результат не є помилковим за критерієм Романовського.

x_{14} - ПОМИЛКОВО

$$\bar{x} = 23,76$$

$$S^2 = \frac{1}{13} [(23,51-23,76)^2 + (23,57-23,76)^2 + (23,60-23,76)^2 + (23,63-23,76)^2 + (23,77-23,76)^2 + (23,79-23,76)^2 + (23,82-23,76)^2 + (23,82-23,76)^2 + (23,86-23,76)^2 + (23,86-23,76)^2 + (23,87-23,76)^2 + (23,90-23,76)^2 + (23,92-23,76)^2] = 0,017$$

$$S = \pm \sqrt{0,017} = 0,12$$

$$t_{\text{розрах}} = \left| \frac{23,93 - 23,76}{0,12} \right| = 1,4$$

$$t_{\text{табл}}\{0,05; 14\} = 2,2$$

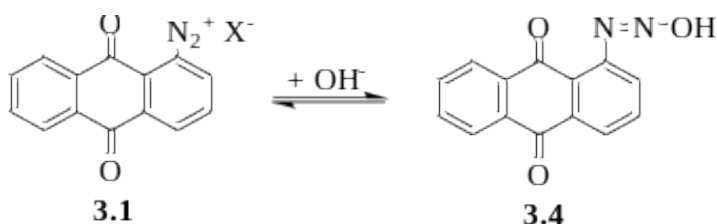
$$t_{\text{розрах}} \leq t_{\text{табл}}$$

H_0 : результат не є помилковим за критерієм Романовського.

Отримані дані щодо констант кислотності pK_{R+} та pK_c є обґрунтованими, тоді кислотність антраценілдiazонію можна порівнювати зі значеннями, що співрозмірні з константами кислотності для нітропохідних бензендіазонію. Так, для 4-нітробензендіазонію pK_c рівна 17.8, а pK_{R+} 9.2. Для *n*-нітробензендіазонію передбачається висока ймовірність ізомеризації відповідної *Z*-діазоформи в їх *E*-аналог. Вивчення перетворень діазопохідних антрацендіону дозволило оптимізувати умови проведення реакцій N-азосполучення.

3.2. Визначення константи швидкості розкладу

Стійкість розчинів солей антрахінондiazонію має велике практичне значення – вихід потрібного триазену залежить насамперед від співвідношення між швидкістю процесу розкладу діазосполук і швидкістю реакції азосполучення. Під розкладом діазосполук розуміють всі незворотні процеси, завдяки яким йони diaзонію втрачають здатність вступати у реакції заміщення, насамперед у реакцію азосполучення. Відомо, що в слаболужному середовищі, а саме в такому середовищі синтезуються триазени, діазосполуки **3.1** найменш стійкі. Це пов'язують з підвищенням концентрацій їх найменш стабільної форми – діазогідроксиду **3.4**. Проте механізм розкладу є достатньо складним і ще не вивченим. Залежно від будови діазосполуки, її концентрації, а також тих чи інших домішок кінцеві продукти розкладу можуть бути різними [113].



Методика кінетичних досліджень процесів розкладу діазосполук була розроблена Хоссером і Мюллером [114]. Швидкість процесу розкладу вони вивчали, слідкуючи за кількістю азоту, що утворюється в результаті перетворення солей діазонію. Проте такий метод має обмежене використання і застосовується лише для таких процесів розкладу діазосполук, при яких нітроген, що входив у склад діазогрупи, повністю виділяється у вигляді молекулярного азоту. Ця методика була використана у багатьох роботах, присвячених вивченню кінетики розкладу діазосполук. К. Ейлер проводив свої кінетичні вимірювання шляхом визначення мінеральної кислоти, концентрація якої звичайно зростає в процесі розкладу. У даній роботі визначення константи швидкості розкладу проводилося за методикою, запропонованою Г. Цоллінгером. Згідно цієї методики кінетику розкладу досліджують за зміною концентрації іонів діазонію у розчині. Для цього з розчину діазосполуки, яка розкладається, через певні проміжки часу відбирають проби і додають їх до розчину активної азоскладової. Азоскладова вступає з катіонами діазонію у реакцію азосполучення, у результаті якої утворюється триазен. З часом концентрація діазоній-катіонів у розчині, який досліджували, зменшується внаслідок їх розкладу і при змішуванні проби розчину діазосполуки з азоскладовою утворюється все менша кількість триазену. Концентрацію утвореного продукту визначають колориметрично [114].

Використання буферних розчинів з різними значеннями рН дає змогу досліджувати залежність швидкості розкладу діазосполук від кислотності середовища. Вибір азоскладової здійснюють таким чином, щоб вибрана сполука була активною у тому діапазоні рН, в якому проводиться визначення. Важливим є також повнота розчинення. Відповідно слід вибирати азоскладову, що містить кілька сульфогруп. Таким вимогам відповідає 3-гідроксинафтален-2,7-дисульфонова кислота (Р-кислота) або її монокалієва сіль (Р-сіль). Цей метод використовується у випадку, коли не весь нітроген, що входить у склад діазогрупи, при розкладі діазосполуки виділяється у вигляді молекулярного азоту. Він простий і не потребує складного апаратного оформлення. Для

забезпечення стабільності рН середовища використано буферні розчини, які обговорювалися раніше. Розчин Р-солі готувався з використанням 2%-го розчину кальцинованої соди [115]. Після закінчення визначення заміряли фактичне значення рН розчину (табл. 3.8).

Таблиця 3.8

Дані за різних значеннях рН середовища

t, c	рН							
	3.87		4.66		7.73		8.75	
	D _i	k·10 ⁻⁴ ,c ⁻¹	D _i	k·10 ⁻⁴ ,c ⁻¹	D _i	k·10 ⁻⁴ ,c ⁻¹	D _i	k·10 ⁻⁴ ,c ⁻¹
0	0.796		0.678		0.981		0.769	
40	0.745	1.1	0.602	1.0	0.903	1.9	0.721	2.9
60	0.745	1.1	0.585	1.2	0.888	1.5	0.721	2.9
120	0.721	1.1	0.585	1.3	0.892	1.5	0.721	2.8
240	0.721	1.3	0.585	1.3	0.886	1.6	0.721	2.9
300	0.745	1.1	0.553	1.2	0.854	1.9	0.699	2.7
360	0.745	0.8	0.569	1.7	0.886	1.9	0.657	2.6
1200	0.619	1.0	0.495	1.3	0.721	1.9	0.481	2.8
1500	0.585	1.2	0.509	1.2	0.699	1.7	0.444	2.8
1800	0.569	1.2	0.468	1.2	0.638	1.9	0.348	3.1
2100	0.553	1.1	0.468	1.0	0.553	2.0	0.328	3.4
2400	0.523	1.2	0.444	1.1	0.553	2.0	0.309	3.2
2700	0.495	1.3	0.432	1.1	0.523	2.0	0.268	3.0
3000	0.468	0.8	0.432	1.7	0.481	2.1	0.268	3.0
3600	0.456	1.2	0.409	1.0	0.420	2.1	0.215	3.1
3900	0.431	1.2	0.398	1.4	0.408	2.0	0.208	2.9
4200	0.420	1.2	0.387	1.3	0.376	2.1	0.197	2.8
4800	0.387	1.2	0.377	1.5	0.327	2.1	0.187	2.7
6000	0.356	1.1	0.326	1.5	0.301	1.8	0.155	2.7
7200	0.309	1.1	0.236	1.3	0.275	1.7	0.113	2.5
D _k	0.970		0.970		0.970		0.970	
сер. знач.		1.10		1.25		1.78		2.89

Таблиця 3.9

t, c	рН							
	9.34		10.86		11.75		12.65	
	D _i	k·10 ⁻⁴ ,c ⁻¹	D _i	k·10 ⁻⁴ ,c ⁻¹	D _i	k·10 ⁻⁴ ,c ⁻¹	D _i	k·10 ⁻⁴ ,c ⁻¹
0	0.678		0.745		0.769		0.657	

40	0.585	3.4	0.585	5.2	0.538	18.7	0.444	2.8
60	0.585	2.2	0.585	4.0	0.509	12.3	0.444	2.8
120	0.585	3.5	0.553	5.6	0.481	10.7	0.468	2.7
240	0.538	2.9	0.509	4.2	0.432	9.9		
300	0.569	3.0	0.468	4.7	0.420	8.8		
360	0.538	2.2	0.456	3.8	0.387	9.6		
1200	0.409	2.9	0.215	5.4	0.236	8.7	0.387	2.8
1500	0.347	2.9	0.222	5.1	0.222	9.3	0.366	2.9
1800	0.319	3.3	0.215	5.2			0.319	3.1
2100	0.292	3.3	0.215	5.1			0.292	3.2
2400	0.244	3.0					0.244	3.5
2700	0.222	3.6					0.222	3.5
3000	0.201	3.5					0.201	3.4
3600	0.180	3.3					0.180	3.2
4200	0.143	3.3					0.143	3.3
4800	0.131	3.1					0.131	3.0
D _k	0.970		0,970		0,970		0.970	
сер. знач.		3.05		4.81		11.02		3.13

Таблиця. 3.10

швидкість розкладу	1.10	1.25	1.78	2.89	3.0 5	4.81	11.02	3.13
pH	3.87	4.66	7.73	8.73	9.3 4	10.86	11.75	12.65

Як видно з отриманих даних, константа швидкості розкладу антрацендіоніл-1-діазонію зростає помірно (з кислого до лужного рН) залишаючись приблизно постійною за кислого значення рН середовища. Після досягнення значення рН понад 9.34 константа швидкості починає зростати і досягає максимуму за рН 11.75. У лужному середовищі константа швидкості розкладу зменшується. Визначення константи швидкості розкладу за різних значень рН дає значення $k_{\text{розкл.}} \sim 1 \cdot 10^{-4} \div 11 \cdot 10^{-4} \text{ с}^{-1}$. Для порівняння максимальне значення $k_{\text{розкл.}}$ для 2-нітробензендіазонію складає $8.8 \cdot 10^{-5} \text{ с}^{-1}$ (рН 8.25), а для 3-нітробензендіазонію складає $9.5 \cdot 10^{-3} \text{ с}^{-1}$ (рН 9.45). Тобто стабільність і значення констант кислотності антрацендіон-1-діазонію близька до стабільності нітробензендіазоніїв. Відмінність полягає в тому, що константа швидкості розкладу антрацендіон-1-діазонію залишається практично однаковою

в межах рН 2 – 10, а потім починає зростати. Натомість константа швидкості розкладу для нітробензендіазоніїв має достатньо чітко виражений максимум в області значень рН \sim рК_с/2. Ймовірною причиною такої поведінки антрацендіон-1-діазонію є ізомеризація діазогідроксиду (або пряме утворення) в нітрозамінопохідне, яке може стабілізуватися за рахунок утворення водневого зв'язку з атомом кисню карбонільної групи [115].

Отриманий результат не співпадає з очікуваними значеннями. Виходячи з величини рК_с \sim 18 можна було б очікувати максимальні швидкості розкладу за рН \sim 9. Виходячи з отриманих даних слід зауважити, що швидкість розкладу в діапазоні рН 2 – 10, до 9 зростає незначно і може бути фактором вибору оптимального значення рН для С та N азосполучення. Такі дані наводять на думку, що в нашому випадку швидкість розкладу антрацендіоніл-1-діазонію визначається не тільки максимальною концентрацією діазогідроксиду, але і іншими факторами. Ймовірно, у даному випадку на швидкість розкладу впливає не тільки концентрація різних форм діазоній-катиону, але і швидкість їх ізомеризації. Тому наступним кроком було визначення констант швидкості ізомеризації антрацендіоніл-1-діазонію [114]. Дані за різних значеннях рН середовища приведені у табл. 3.11.

Таблиця. 3.11

t, c	рН							
	8.33		8.71		8.96		9.16	
	D _i	k·10 ⁻³ ,c ⁻¹	D _i	k·10 ⁻³ ,c ⁻¹	D _i	k·10 ⁻³ ,c ⁻¹	D _i	k·10 ⁻³ ,c ⁻¹
0	0.20		0.21		0.26		0.30	
5	0.21	0.10	0.22	2.20	0.27	2.70	0.31	3.4
10	0.21	0.13	0.23	2.30	0.28	2.70	0.32	3.4
15	0.21	0.67	0.24	2.30	0.28	1.80	0.33	3.3
20	0.21	0.50	0.24	1.70	0.29	2.10	0.34	3.4
25	0.22	0.40	0.25	1.60	0.30	1.80	0.34	3.2
30	0.22	0.67	0.25	1.50	0.30	1.90	0.35	3.2
35	0.22	0.57	0.25	1.60	0.31	2.00	0.35	2.8
40	0.22	0.50	0.26	1.40	0.31	1.70	0.36	2.6
45	0.22	0.45	0.26	1.30	0.32	1.80	0.36	2.7
50	0.26	1.20	0.26	1.20	0.33	2.00	0.37	2.9
60	0.26	1.03	0.27	1.40	0.34	1.60	0.38	3.0
70	0.26	0.88	0.27	1.00	0.35	1.90	0.39	2.8

80	0.27	0.90	0.28	1.10	0.35	2.01	0.40	2.9
90	0.27	0.80	0.29	1.00	0.36	2.03	0.41	2.8
100	0.27	0.72	0.29	1.20	0.37	1.60	0.42	2.7
110	0.28	0.75	0.30	1.00	0.38	1.96	0.43	2.9
120	0.28	0.69	0.30	1.30	0.39	1.87	0.44	3.0
130	0.28	0.64	0.31	1.20	0.40	1.60	0.45	2.8
140	0.28	0.59	0.32	0.94	0.41	1.61	0.46	2.9
150	0.29	0.62	0.32	0.92	0.42	1.72	0.47	2.4
160	0.29	0.58	0.32	0.95	0.43	1.60	0.48	2.7
170	0.29	0.55	0.33	0.85	0.44	1.66	0.49	2.9
180	0.29	0.52	0.34	0.84	0.45	1.64	0.50	3.0
190	0.30	0.55	0.34	0.83	0.46	1.69	0.51	2.4
200	0.30	0.52	0.35	0.85	0.47	1.70	0.52	2.7
210	0.30	0.50	0.35	0.84	0.48	1.75	0.53	2.9
220	0.30	0.48	0.35	0.83	0.49	1.77	0.54	3.0
230	0.30	0.45	0.36	0.80	0.49	1.76	0.55	2.8
240	0.31	0.48	0.36	0.72	0.50	1.60	0.56	2.9
250	0.31	0.46	0.37	0.68	0.51	1.62	0.57	2.8
260	0.32	0.42	0.37	0.77	0.52	1.65	0.58	2.7
270	0.32	0.44	0.38	0.82	0.53	1.63	0.59	2.7
300	0.32	0.45	0.40	0.84	0.54	1.64	0.60	2.6
320	0.33	0.43	0.40	0.80	0.55	1.60	0.61	2.5
D _k	0.97		0.97		0.97		0.97	

Отримані дані швидкості зміни оптичної густини суттєво перевищують дані щодо швидкості розкладу діазосполуки. Це наводить на думку, що за даних умов має місце перетворення діазосполуки, наприклад, за аналогією з *n*-нітробензендіазонієм, а саме перетворення *Z*-ізомера в *E*-похідне. Таке твердження вимагає подальших досліджень. На ІЧ спектрі продукту розкладу, наведеному на рис. 3.1, присутні характеристичні смуги поглинання груп в межах 3400–3500 см⁻¹ (NH₂), 2310 см⁻¹ (-N=N-), 1630–1680 см⁻¹ (C=O, антрацендіон), 1200–1250 см⁻¹ (OH).

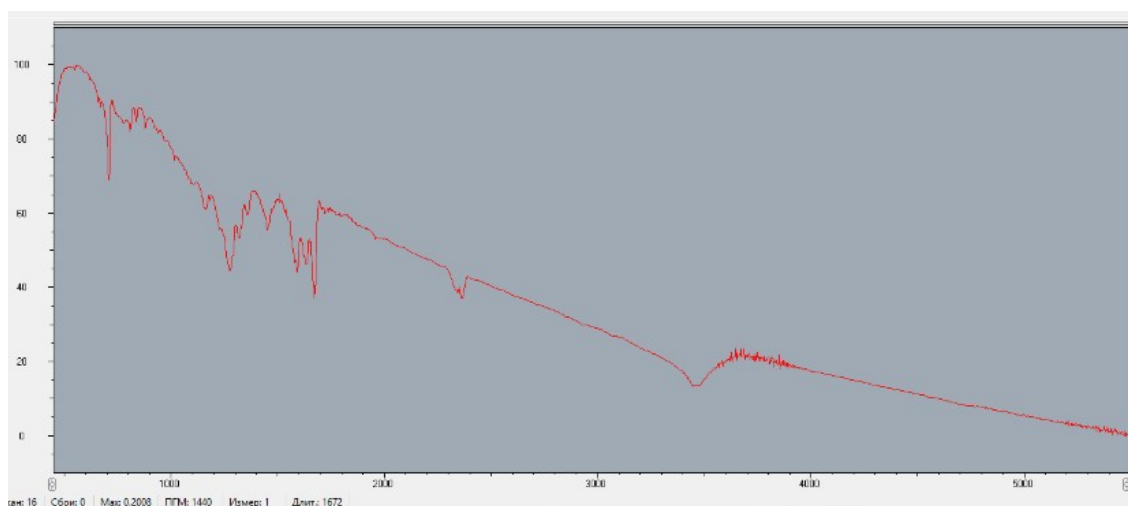
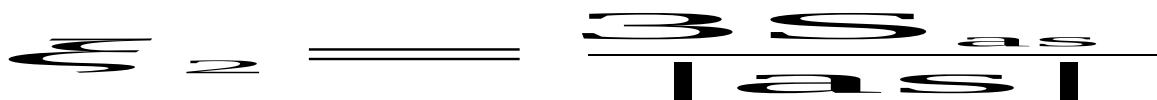


Рис. 3.1. ІЧ-спектр продуктів розкладу 9,10-антрацендіоніл-1-діазонію

Також була визначена константа швидкості ізомеризації діазогідроксиду. Отримані дані є доволі приблизними, так як ізомеризація ускладнюється реакцією розкладу, що вимагає більш чіткого визначення. Але можна сказати, що така константа близька до константи ізомеризації (*Z*)-2-нітробензендіазотат-аніону в *E*-похідне $1.2 \cdot 10^{-3} \text{ c}^{-1}$.

3.3. Визначення константи швидкості реакції азосполучення

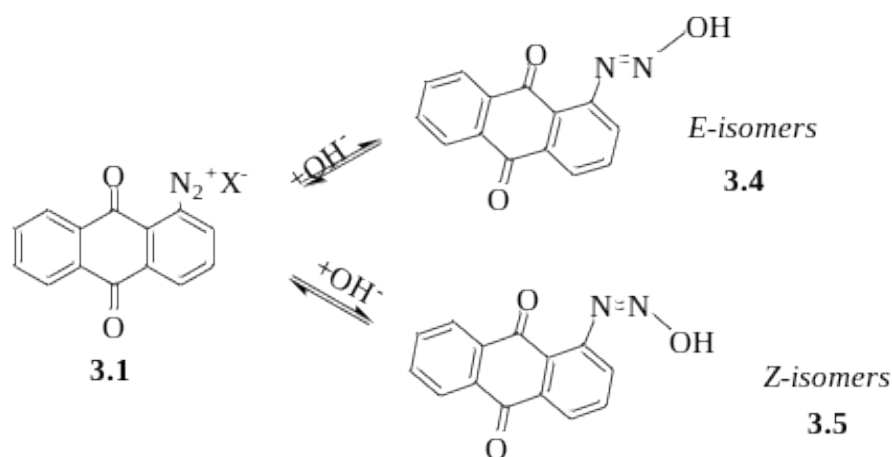
Двохстадійний механізм азосполучення був запропонований Цолінгером на основі класичних робіт по вивченню загального каталізу і кінетичного ізотопного ефекту. Було визначено три основні типи реакції: а) реакції без ізотопного ефекту ($k_H/k_D \approx 1$) і загальний каталіз основами не спостерігається; б) значний ізотопний ефект ($k_H/k_D \approx 6,5$) і практично лінійна залежність в умовах основного каталізу; в) проміжне значення ізотопного ефекту біля 3,0 і менше, ніж пропорційний основний каталіз [116].



За даними кінетики азосполучення з азоскладовими, які містять гідроксигрупи, було показано, що в більшості випадків загальний основний каталіз і кінетичний ізотопний ефект не мають місця ($k_1 \ll k_2[\text{B}] + k_3[\text{Sol}]$) і ефективна константа швидкості рівна константі швидкості утворення σ -комплексу k_1 . Тільки у випадку гідроксинафталенів, які мають об'ємні

замісники, що розміщені близько до реакційного центру, спостерігалось зростання константи k_1 при основному каталізі і спостерігався ізотопний ефект ($k_1 \approx k_2[B] + k_3[\text{Sol}]$). Азосполучення проходить через утворення двох σ -комплексів, які знаходяться в різновазі один з одним і незалежно переходять у кінцевий продукт. За аналогією з ковалентними діазоформами їм було приписано будову (*Z*)- і (*E*)-ізомерів (схема 3.3), останній із яких також за аналогією з перетворенням діазосполук приймався термодинамічно більш стабільним [117].

Схема 3.3



Швидкість реакції азосполучення визначають спектрофотометричним методом. Для проведення дослідження в розчин азоскладової в буферному розчині з певним значенням рН вносять розчин діазоскладової та вимірюють оптичну густину через певні проміжки часу. Результати наведені в таблицях 3.12–3.15:

Таблиця 3.12

Зміни оптичної густини від часу в буферному розчині з рН 2.48

τ , с	D	k , с^{-1}
0	0.010	
193	0.025	$4.5 \cdot 10^{-4}$
386	0.040	$3.7 \cdot 10^{-4}$
790	0.075	$3.6 \cdot 10^{-4}$
1540	0.150	$4.5 \cdot 10^{-4}$
3080	0.300	-

$k_{\text{сеп.}}$		$4.0 \cdot 10^{-4}$
-------------------	--	---------------------

Таблиця 3.13

Зміни оптичної густини від часу в буферному розчині з рН 4.96.

τ , с	D	k , с ⁻¹
0	0.01	
112	0.02	$6.2 \cdot 10^{-4}$
225	0.04	$6.4 \cdot 10^{-4}$
450	0.07	$8.4 \cdot 10^{-4}$
900	0.15	$4.5 \cdot 10^{-4}$
1800	0.30	-
$k_{\text{сеп.}}$		$6.3 \cdot 10^{-4}$

Таблиця 3.14

Зміни оптичної густини від часу в буферному розчині з рН 5.96

τ , с	D	k , с ⁻¹
0	0.01	
100	0.02	$6.9 \cdot 10^{-4}$
210	0.04	$6.8 \cdot 10^{-4}$
440	0.07	$6.5 \cdot 10^{-4}$
880	0.15	$7.8 \cdot 10^{-4}$
$k_{\text{сеп.}}$		$7.0 \cdot 10^{-4}$

Таблиця 3.15

Зміни оптичної густини від часу в буферному розчині з рН 11.98

τ , с	D	k , с ⁻¹
0	0.01	
140	0.02	$6.2 \cdot 10^{-4}$
280	0.04	$5.1 \cdot 10^{-4}$
560	0.07	$5.1 \cdot 10^{-4}$
1200	0.15	$2.9 \cdot 10^{-4}$
2400	0.30	-
$k_{\text{сеп.}}$		$4.8 \cdot 10^{-4}$

Як видно з даних таблиць 3.12–3.14 швидкість реакції азосполучення з активною гідроксипохідною зростає, але зростання не є пропорційним. Зростання константи швидкості реакції азосполучення співпадає зі зростанням константи швидкості реакції розкладу. Ймовірною причиною є зміна концентрації діазоформ та має місце ізомеризація з *Z* у *E* форму. Отримані дані

щодо констант кислотності та перетворень антрацендіон-1-діазонію дозволяють оптимізувати умови проведення реакції N-азосполучення.

3.4. Методики синтезу та експериментальна частина

Синтез антрахіноіл-1-діазоній сульфату 3.1a. У трьохгорлу колбу ємністю 100 мл обладнану термометром, зворотнім холодильником і механічною мішалкою загрузають 11 мл конц. H_2SO_4 . За перемішування і охолодження в льодяній ванні вносили невеликими порціями 1.8 г (0,04 моль) NaNO_2 , так щоб температура не перевищувала 20°C . Після завершення додавання нітриту піднімали температуру до 90°C і за перемішування витримували реакційну масу впродовж 1 год. До отриманої нітрозилсульфатної кислоти за температури $\approx 50^\circ\text{C}$ додаємо невеликими порціями за перемішування 5.2 г (0,02 моль) 1-аміноантрацендіону-9,10 впродовж 1-2 год. Після завершення придачі аміну приливали ще 3 мл конц H_2SO_4 . Отриману реакційну масу нагрівали до 60°C і витримували за цієї температури впродовж 2 год. до завершення реакції діазотування. Отриманий розчин виливали на 40 г льоду, після танення льоду фільтрували. Промивали невеликою кількістю льодяної води, висушували на повітрі. Вихід 1-антрахіноіл-9,10-діазоній сульфату становив 4.6 г (87% від теоретичного).

Синтез антрахіноіл-1-діазоній тетрафлуорборату 3.1b. 5.9 г (0,03 моль) 1-аміноантрацендіону-9,10 розчиняли в 50 мл концентрованої сульфатної кислоти при нагріванні і перемішуванні до отриманого розчину додавали 15 г льоду. Після переосадження з кислоти до отриманої пасти додавали 50 мл 40% тетрафлуороборатної кислоти. Діазотували за $35\text{--}40^\circ\text{C}$ 40% водним розчином нітриту натрію (≈ 3.5 г, 0,09 моль). Після закінчення діазотування реакційну масу охолоджували до $2\text{--}4^\circ\text{C}$, фільтрували, осад що випав (тетрафлуорборит діазонію) двічі промивали 50 мл ефіру і висушували на повітрі. Вихід світло-коричневого кристалічного порошку 1-антрахіноілдіазоній-9,10 тетрафлуорборату 7.75 г (90% від теоретичного) [117].

Синтез антрахіноіл-1-діазоній хлориду 3.1с. 5 г (0,02 моль) 1-аміноантрацендіону-9,10 за нагрівання на водяній ванні розчиняли у 50 мл концентрованої сульфатної кислоти. Отриманий розчин виливали у 250 мл холодної води, осад відфільтровували і промивали водою до нейтральної реакції промивних вод. Отриману пасту змішували із 12 мл концентрованої хлоридної кислоти і 90 мл води. Утворену суспензію, охолоджену до 10–15°C, діазотували 10%-ним водним розчином натрій нітриту (≈ 1.5 г, 0,04 моль) до позитивної проби на йод-крохмальному папері. У процесі діазотування діазосполука випадає у формі пластинчатих кристалів. Вихід світло-коричневого кристалічного порошку 1-антрахіноіл-9,10-діазоній хлориду 4.6 г (90% від теоретичного).

Синтез 4-[(2-гідроксиетил)аміно]-9,10-діоксо-2-сульфо-9,10-дигідроантрацен-1-діазонію хлориду 3.2. До розчину 4-заміщеної 9,10-антрацендіон-2-сульфо кислоти **2.8** (0.01 моль) в воді при перемішуванні додавали 0.5 мл (0.015 моль) хлоридної кислоти, охолоджували до 0–5°C і порціями протягом 5 хв. при вказаній температурі додавали розчин 1 г (0.015 моль) NaNO_2 у 8 мл води. Після 1 години перемішування при 0–5°C осад солі діазонію відфільтровували. Вихід світло-червоного кристалічного порошку **3.2** – 92%.

Синтез 4-бромо-1-діазоніоантрацендіону-2-сульфонату 3.3. Розчиняли 8.8 г (0,02 моль) бромамінової кислоти у 500 мл води і нагрівали при перемішуванні до 40-45°C. Після повного розчинення кристалів бромамінової кислоти, розчин поміщали у ванну з льодом і охолоджували реакційну масу до 10°C. В охолоджений розчин поволі приливали 16 мл концентрованої хлоридної кислоти і 5 мл 30%-го NaNO_2 . Осад відфільтровували, промивали водою та висушували. Вихід продукту **3.3**, склав 7.5 г (80% від теоретичного).

Для визначення використовували колориметр КФК-2-УХЛ, попередньо відкалібрований (по довжині хвилі і світлопропусканню або оптичній густині) та рН-метр. Вибір довжини хвилі для визначення рК здійснювали, вимірюючи оптичну густину розчинів на різних довжинах хвилі. Вимірювання проводили за

температури 20°C. У кювету наливали розчин порівняння і встановлювали у фотоколориметрі КФК-2. В іншу кювету наливали по черзі різні буферні розчини з різними значеннями рН, поміщали у ФЕК, закривали його. Через невеликий отвір шприцом вприскували розчин досліджуваної речовини і вимірювали оптичну густину або світлопропускання діазорозчинів. Товщину кювети досліджуваного розчину визначали за умови роботи в діапазоні світлопропускання 20–80%. Аналогічні операції проводили, використовуючи буферні розчини з іншими значеннями рН. У кислому (рН $\approx 1 \div 2$) та в лужному (рН > 12.5) середовищах дослід повторювали кілька разів для визначення крайніх точок.

Сталість рН розчину під час проведення досліду забезпечували використанням буферних розчинів. Для виконання подальшої роботи приготували розчини бури, HCl, NaOH.

Для приготування 0.1 н розчину бури, з іонною силою 0.25 потрібно: $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ – 19.07 г; KCl – 7.45 г; H_2O до 1 л.

Для приготування 0.1 н розчину NaOH, з іонною силою 0.25 потрібно: NaOH – 4 г; KCl – 11.17 г; H_2O до 1 л.

Для приготування 0.1 н розчину HCl з іонною силою 0.25 потрібно: HCl (конц. 36%) – 8.55 мл; KCl – 11.17 г; H_2O до 1 л.

Розчин Р-солі готувався з використанням 2%-го розчину кальцинованої соди. Для приготування вихідного розчину діазосполуки наважку масою 0,05 г розчиняли у мірній колбі на 25 мл у 0,1 н розчині HCl. 1 мл отриманого розчину переносили в мірну колбу на 50 мл і доводили до мітки необхідним буферним розчином. Для визначення швидкості розкладу готували серію мірних колб на 25 мл, куди попередньо вносили розчин соди та 1 мл розчину Р-солі. У мірну колбу вносили 1 мл контрольного розчин діазосполуки (1 мл вихідного розчину розбавляли до 50 мл розчином HCl) і доводили розчином соди до мітки. У колби 2, 3 і т.д. вносили через певні проміжки часу по 1 мл розчину діазосполуки у буферному розчині з певним значенням рН і доводили розчином соди до мітки. Під час вимірювання в часі спостерігалось помутніння робочого розчину

діазосполуки аж до повного осадження. Аналогічно проводили вимірювання швидкості реакції розкладу в робочих розчинах з різним значенням рН. Вимірювання проводилися за температури 20°C; довжина хвилі $\lambda=490$ нм була вибрана згідно спектральних характеристик азосполуки; товщина шару розчину $L=50$ мм.

Висновки до розділу 3:

Досліджено кислотно-основні перетворення діазопохідних амінів антрацендіонового ряду у слабкислому середовищі.

1. Визначено стабільність діазосполук на основі 9,10-антрацендіону за різних значень рН середовища, показано що швидкість реакції розкладу повільно зростає до рН ~ 9 , стрімко зростає за рН ~ 10 і зменшується за рН понад 11.

2. Визначено швидкість реакції С-азосполучення з 1-гідроксинафтален-3,6-дисульфоною кислотою. С-сполучення має максимальну швидкість в зоні рН 9.5 – 10.5 аналогічно до зростання швидкості розкладу.

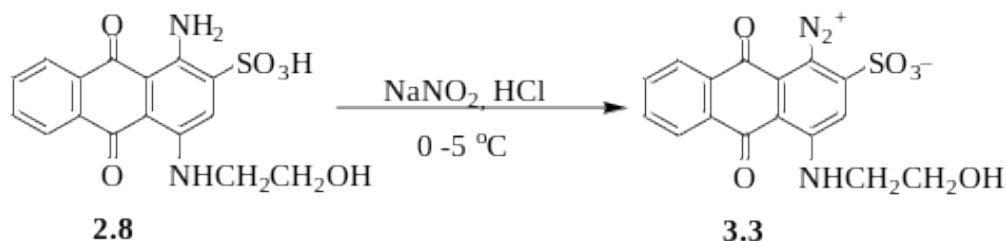
3. На основі отриманих результатів визначення констант кислотності ряду антрахінондіазоній катіонів, констант швидкості азосполучення можна спрогнозувати, що реакцію N-азосполучення із отриманням триазенів з аліфатичними первинними та вторинними амінами слід проводити в слабкислому середовищі.

РОЗДІЛ 4

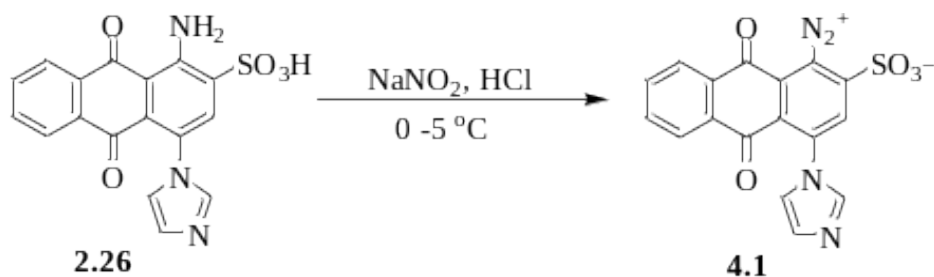
НОВІ ТРИАЗЕНИ РЯДУ 4-ЗАМІЩЕНОГО 9,10-АНТРАЦЕНДІОНУ ТА ЇХ ВЛАСТИВОСТІ

4.1. Синтез триазенів на основі 4-заміщених 9,10-антрацендіонів

Заміщена гідроксиетильна група в сполуці **2.8**, що знаходиться в *p*-положенні має позитивний мезомерний ефект і здійснює сильний вплив на аміногрупу у положенні 1 антрацендіонового ядра, про що свідчать дані кислотних перетворень, та сприяє проведенню діазотування в класичних умовах, а саме, у водному середовищі за наявності надлишку хлоридної кислоти, рН в межах 1.5–2.0 та охолодженні до 0–5 °С, було оптимальним. В якості діазотуючого агента було використано натрій нітрит, який у вигляді 20%-го водного розчину додавали по краплях до реакційної суміші. Осад діазосолі **3.3** відфільтровували і одразу використовували для реакції N-азосполучення. Для успішного проведення реакції азосполучення слід її проводити за оптимального значення рН середовища. Це зумовлене тим, що у реакцію азосполучення вступає тільки вільний амін та вільний діазоній-катион [60].

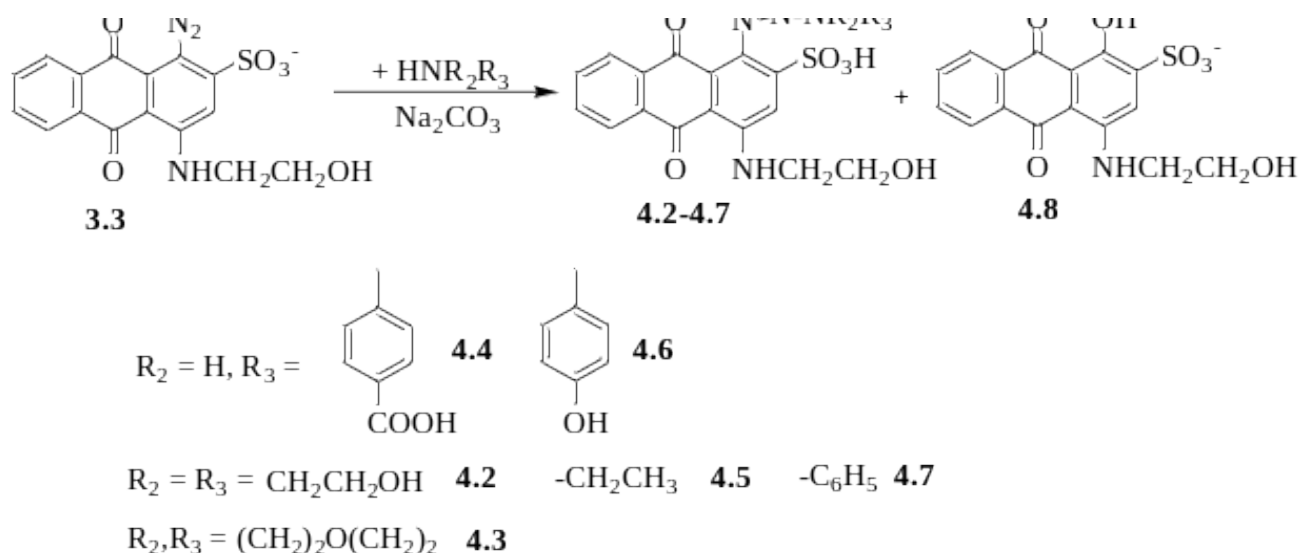


Одержували триазени на основі **2.26**, за методикою наведеною вище, проте діазотування та N-азосполучення проводили у присутності поліетеленгліколю, який прискорює реакцію діазотування, а також сприяє виділенню утворених триазенів з реакційної маси. Одержане діазопохідне **4.1** одразу ж використовували в реакції N-азосполучення.



Синтез тразенів шляхом реакції N-азосполучення не завжди проходить легко, залежить як від активностей взятих солей діазонію, так і від властивостей аміну, з яким проходить сполучення та від стійкості утворених продуктів. Реакцію проводили не тільки у водному середовищі, але і в інших розчинниках (які описані в літературі) – спирт, льодяна оцтова кислота, бензен, диметилсульфоксид, ацетон, петролейний ефір, гексан і інші [119]. У нашому випадку найефективнішим вивилось проведення реакції N-азосполучення у водному середовищі в етиловому спирті через високу розчинність в них 4-заміщених діазоантрацендіонів.

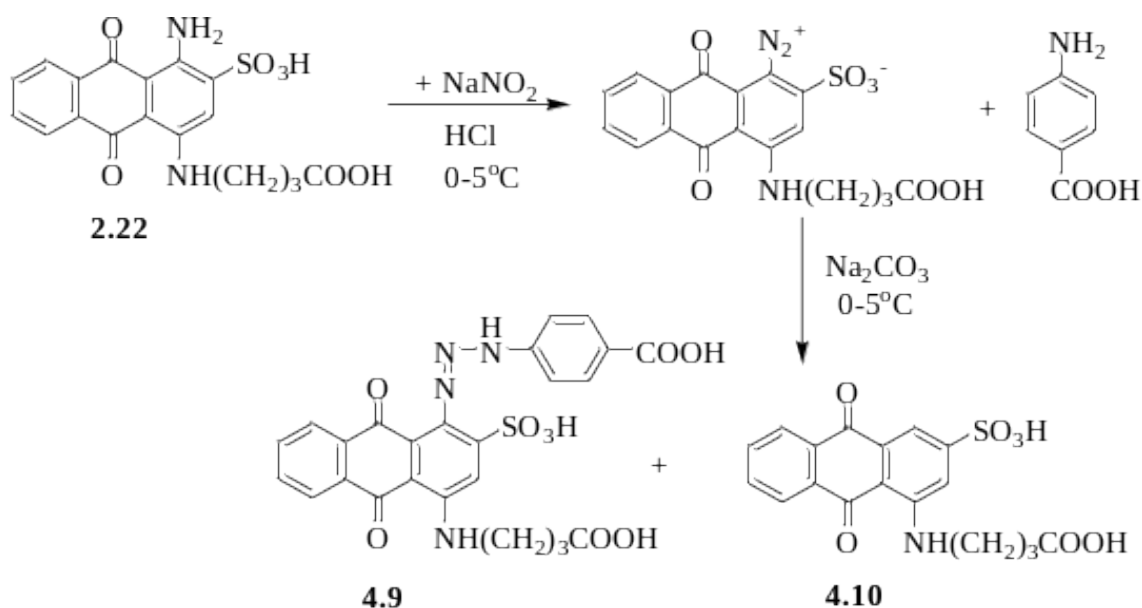
Через наявність сульфогрупи було дуже складно виділити триазени з водного реакційного середовища для подальшого аналізу. Триазени **4.2–4.7** (які в своєму складі містили як ароматичні, так і аліфатичні похідні) виділяли випаровуванням, проте метод не у всіх випадках був ефективний, оскільки разом із триазеном ми одержували домішки гідроксипохідного **4.8** або твердих амінів, що не прореагували. Вихід триазену **4.7** склав 19 %, а гідроксипохідного **4.8** – 73% (m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ 363.0). Утворення гідроксипохідного **4.8** доведено порівнянням ІЧ-спектрів вихідного продукту **2.8** та утвореного **4.8**. В спектрах чітко видно зникнення валентних коливань аміногрупи в ділянці 3400 cm^{-1} – 3500 cm^{-1} і появи характерної смуги валентних коливань в ділянці 3350 cm^{-1} , що притаманна ОН-групі.



Вихід триазену **4.6** склав 21 %, в спектрі ^1H -ЯМР наявний широкий синглет протонів метиленових груп, хімічний зсув при 3.76 м.ч. Низькі виходи триазенів **4.6–4.7** можуть бути пояснені високими $\text{pK}_b > 5.50$ їх ароматичних амінопохідних у порівнянні з *n*-амінобензойною кислотою pK_b якої 2.97. Тому повністю вдалося підтвердити тільки структуру триазенів **4.2–4.5**. Так у спектрах ^1H -ЯМР даних триазенів спостерігаються характерні для ароматичної антрахінонової структури зсуви в ароматичній області при 7.50–8.70 м.ч. У триазена **4.5** в спектрі ^1H -ЯМР наявний триплет протонів групи CH_3 при 1.18 м.ч., а також протонів метиленових груп (хімічний зсув при 2.86 та 3.40 м.ч.) і широкий синглет протона NH при 9.01 м.ч. У триазена **4.4** хімічні зсуви протонів метиленових груп при 3.46 м.ч., а хімічний зсув протонів заміщеного *n*-амінобензолу – при 7.20 м.ч.

Для підтвердження утворення сполук **4.2** та **4.3**, які містять в своїх молекулах два фрагменти аліфатичних амінопохідних використовувалися розрахункові дані ^1H -ЯМР, які одержувалися за допомогою пакету GAUSSIAN 09W. Порівняння даних повністю узгоджується з структурою одержаних триазенів **4.2** і **4.3**, відповідно. Цікавою для моделювання біологічної активності була б наявність у триазені амінокислоти, проте у випадку триазена **4.9**, що містить у положенні 4-у-аміномаляну кислоту вихід склав 14 % (m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$

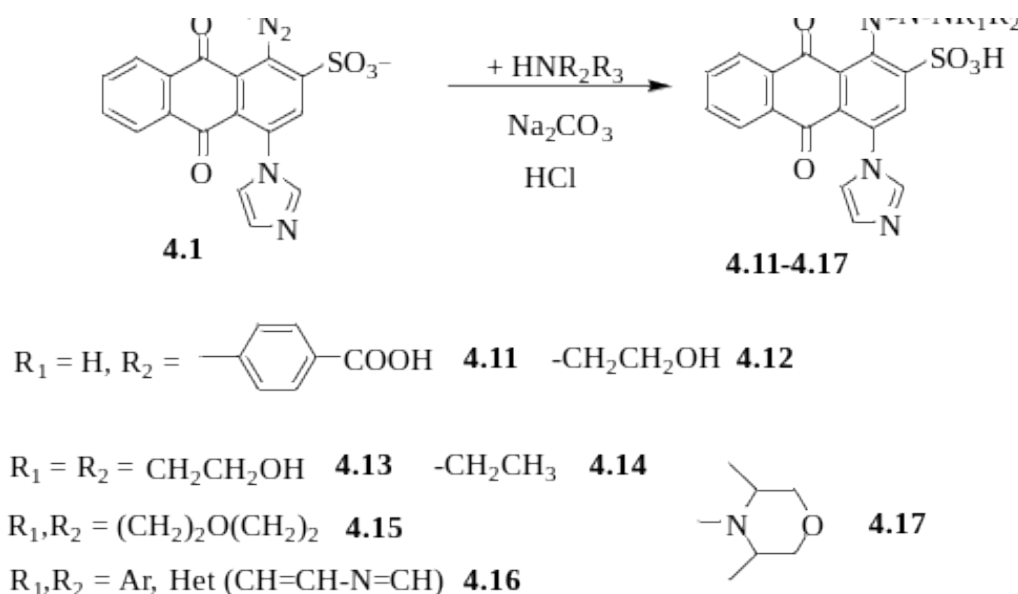
582.0), на хромато-мас-спектрі також було ідентифіковано продукт дезамінування **4.10** з виходом 32 % (m/z $[M + H]^+$ 390.0).



Хороших результатів вдалося добитися при синтезі 4-імідазолзаміщених триазинів, які виділяли хлоридною кислотою при рН 1-2. Триазени **4.11–4.17** містять в своєму складі біогенні аміни різної природи. На хромато-мас-спектрі триазена **4.15** не реєструється пік молекулярного йона, який відповідав би брутто-формулі $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_5\text{SO}_6$, проте фіксується йон з m/z 355 $[\text{M} - \text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{O}_5\text{SN}_3]^+$ та m/z 88.2 $[\text{M} - \text{C}_4\text{H}_9\text{NO}]^+$. Це свідчить про нестійкість молекули 4-(1H-імідазол-1-ол)-1-[(E)-(морфолін-4-ол)діазеніл]-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-сульфонової кислоти **4.15**, що під дією електронного удару одразу ж розщеплюється. Подібний факт спостерігався і в триазенів **4.16**, **4.14**, **4.12**, а саме утворення йону з m/z 371 $[\text{M} - \text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{O}_5\text{SN}_3]^+$. Будову одержаних триазенів достовірно підтверджено даними ^1H та ^{13}C ЯМР – спектрометрії. Зокрема в триазена **4.13** в ^1H -ЯМР-спектрі наявні сигнали протонів двох метиленових груп при 2.99 м.ч. та 3.65 м.ч., а також сигнали з хімічним зсувом в ароматичній області 7.88–8.68 м.ч. 8-ми ароматичних протонів. У ^{13}C ЯМР спектрі присутні відповідні сигнали: заміщеного діетаноламіну 49.49 (CH_2) і 56.81 ($\text{CH}_2\text{-OH}$), також атомів карбону антрахінонового та імідазольного ядер в межах 113.37–

149.82 м.ч. В ІЧ-спектрі цієї сполуки **4.13** містяться смуги поглинання при 1680 cm^{-1} (C=O, антрацендіон) та $\text{N}\equiv\text{N}$ -зв'язку триазену в області 1450 cm^{-1} .

Схема 4.1

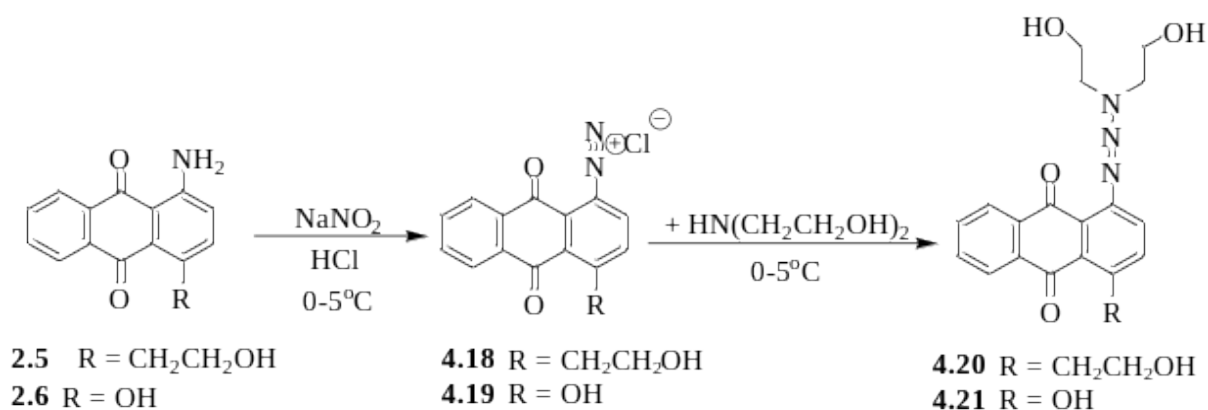


У триазені **4.11** в ^1H -ЯМР-спектрі наявні характерні сигнали з хімічним зсувом при 7.62 м.ч., що відповідають протонам заміщеної *n*-амінобензойної кислоти, і широкий синглет протона гідроксильної групи при 9.34 м.ч., на ^{13}C ЯМР спектрі є присутні сигнали атомів карбону ароматичного ядра в межах 124.13–152.84 м.ч., також спостерігається резонанс сигналів карбонів трьох карбонільних груп при 167.95 і 182.58, 184.59 м.ч. (два карбони C=O груп антрахінонового кільця).

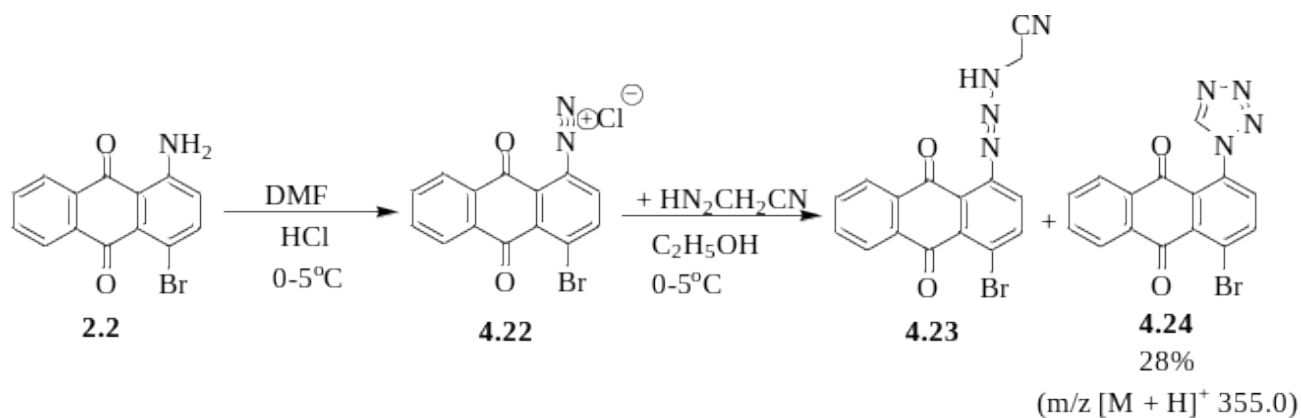
Триазен **4.12** у спектрі ^1H -ЯМР містить характерні сигнали протонів двох метиленових груп при 2.83 та 3.58 м.ч. і протона гідроксильної групи при 9.33 м.ч., а сигнали ароматичних протонів – при 7.92–8.20 м.ч. На наявність заміщеного фрагменту морфоліну в триазенах **4.15** і **4.17** (схема 4.1) у ^1H -ЯМР-спектрі вказує мультиплет аліфатичних протонів при 3.07–3.77 м.ч. в **4.15**, та 2.50–2.70 м.ч. у **4.17**. Триазен **4.14** у спектрі ^1H -ЯМР (DMSO- d_6) містить характерні сигнали протонів двох метильних групи при 1.17 м.ч., та двох метиленових груп при 3.57 м.ч., сигнали ароматичних протонів в межах 7.83–8.17 м.ч. В (DMSO- d_6 + CCl_4) спостерігаються сигнали метильних протонів при

1.25 м.ч., метиленових – при 3.62 м.ч. та сигнали ароматичних протонів в межах 7.86–8.19 м.ч.

Для дослідження біологічної активності 4-заміщених антрацендіонових триазенів, які не містять сульфогрупи, було проведено їхній синтез. Як вихідні сполуки були вибрані синтезовані реакцією де сульфування сполуки **2.2** і **2.5** та **2.6**. Діазотування їх проводили класичним методом [60]. N-азосполучення проводили додаванням діазо **4.18–4.19** до водного розчину діетаноламіну, а діазо **4.22** до диметилформагідного розчину амінометилацетонітрилу. Вихід триазену **4.21** склав 61% (m/z $[M + H]^+$ 488.0).



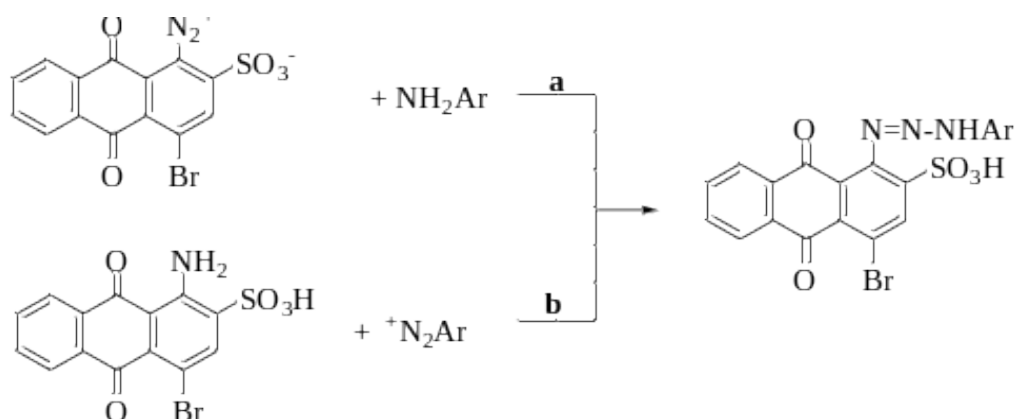
Будова одержаних триазенів підтверджена даними ^1H ЯМР – спектрів. Зокрема, в триазена **4.21** в ^1H -ЯМР-спектрі ($\text{DMSO-d}_6 + \text{CCl}_4$) наявні сигнали протонів двох метиленових груп при 2.10 м.ч. та 3.20 м.ч., а також зсуви в ароматичній області 7.60–8.50 м.ч. 6-х ароматичних протонів і широкий синглет протонів гідроксильних груп при 9.50 м.ч. А в триазена **4.20** в ^1H -ЯМР-спектрі (DMSO-d_6) наявні сигнали протонів метиленових груп мультиплет при 3.68–3.84 м.ч., також зсуви в ароматичній області 7.25–8.10 м.ч. 8-х ароматичних протонів і широкий синглет протонів NH -групи при 9.80 м.ч. Вихід триазену **4.23** склав 44% (m/z $[M + H]^+$ 368.0), а на хромато-мас-спектрі був присутній антрацендіоновмісний тетразол **4.24**.



4.2. Триазени на основі бромамінової кислоти

Щоб отримати повну картину біологічної дії антрацендіонових триазенів ми залишили бром у 9,10-діоксоантраценільному кільці і синтезували ряд триазенів на основі бромамінової кислоти.

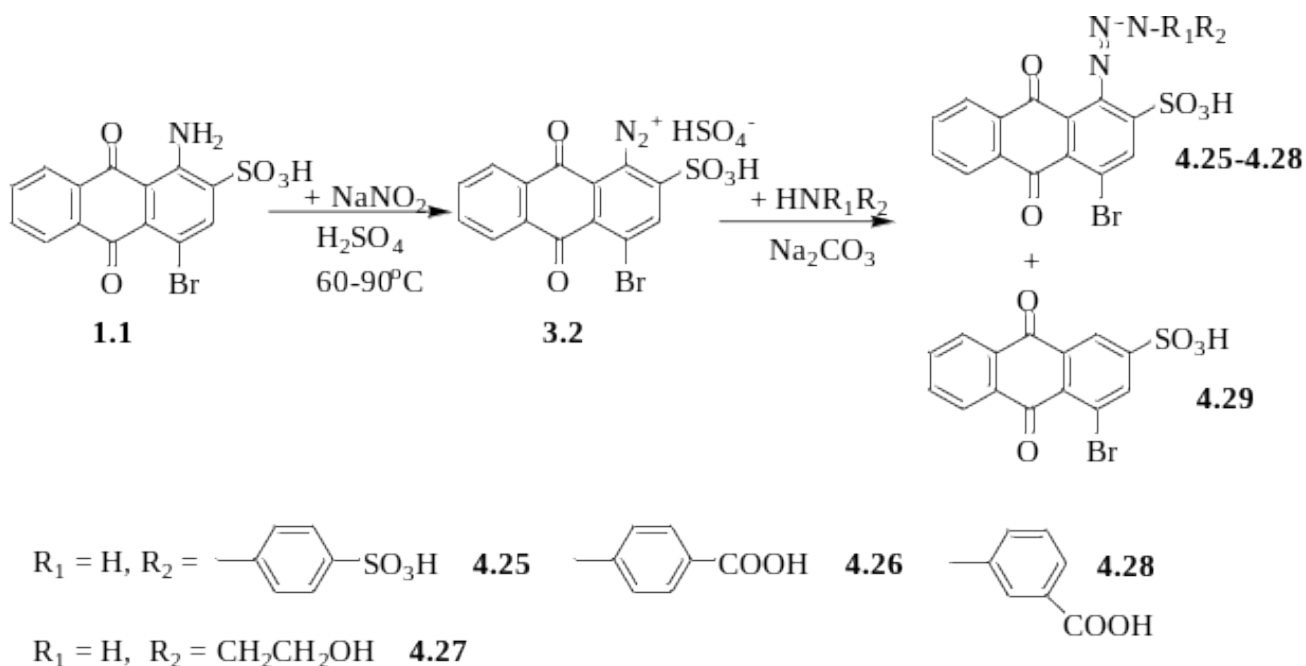
Схема 4.2



Згідно досліджень кислото-основних перетворень у бромамінової кислоті атом бром, який знаходиться у *n*-положенні до аміногрупи і негативний індуктивний ефект якого за абсолютною величиною перебільшує позитивний мезомерний ефект, тому він слабо впливає на реакційну здатність аміногрупи. У зв'язку з цим було перевірено доцільність синтезу триазенів виходячи з бромамінової кислоти і діазопохідних амінів ароматичного і гетероароматичного ряду (схема 4.2, b). Отримані дані показують, що для синтезу арилантрацендіонових похідних триазенів доцільно використовувати вільні

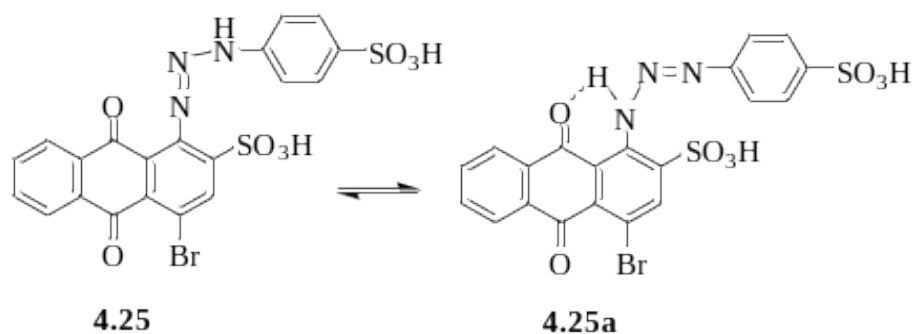
аміни ароматичного ряду і продіазотовані похідні аміноантрацендіону (схема 4.2, а).

Реакцію N-азосполучення ми проводили додаванням до спиртового розчину амінопохідних (ароматичної і аліфатичної природи) гідросульфату 9,10-діоксоантраценілдіазонію **3.2**. Для утворення триазенів згідно кислотно-основних перетворень необхідно слаболужне середовище, значення рН якого досягали, додаючи до реакційної суміші розчин соди. Проте виходи потрібних триазенів не завжди були високі. Триазен **4.27** був одержаний з виходом – 20 % (m/z $[M+H]^+$ 452, 454), аналіз хромато-мас-спектрограми показує утворення продукту дезамінування **4.29** з виходом 42 % (m/z $[M + H]^+$ 365.0). Вихід триазену **4.26** склав 31 % (m/z $[M + Na]^+$ 394).



Триазен **4.28** був одержаний з виходом 24 % (m/z $[M + H]^+$ 528, 530), аналіз хромато-мас-спектрограми показує утворення продукту дезамінування **4.29** з виходом 52 % (m/z $[M + H]^+$ 364, 366). Достовірно встановити вдалося структуру триазену **4.25**, який може існувати в таутомерній формі **4.25а**, що підтверджено даними ^1H та ^{13}C ЯМР-спектрометрії. Зокрема, в спектрі ^1H ЯМР в (DMSO- d_6) наявний мультиплет протонів заміщеного *n*-аміносульфобензолу хімічний зсув при 7.95–8.00 м.ч. і сигнал ^3H -протона антрацендіону при 7.27 м.ч. та мультиплет 4-х ароматичних протонів антрацендіону в межах 8.10–8.12 м.ч. В

(DMSO-d₆ + CCl₄) теж наявний мультиплет протонів заміщеної *n*-аміносульфанілової кислоти при 7.96–8.00 м.ч. і сигнал ³H-протона антрацендіону при 7.47 м.ч. та сигнали 4-х ароматичних протонів антрацендіону в межах 8.17–8.25 м.ч. В ¹³C ЯМР спектрі присутні сигнали атомів карбону ароматичного ядра в межах 122.58–152.98 м.ч., також спостерігається сигнал карбонів двох карбонільних груп при 180.82, 181.09 м.ч.

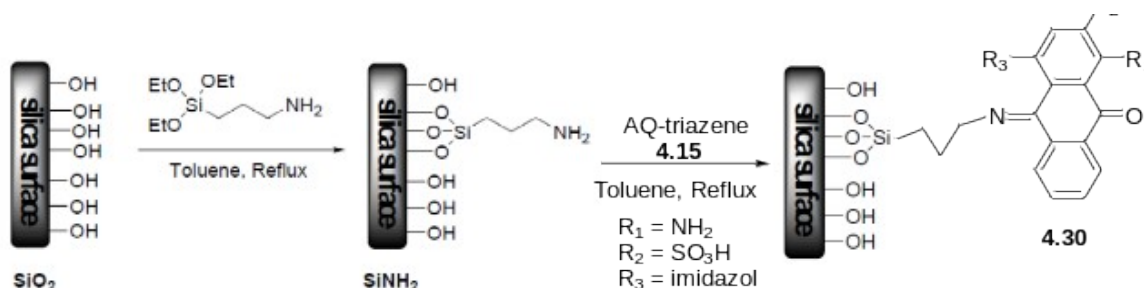


Утворення таутомерних форм підтверджується наявністю в спектрах ¹H ЯМР зсувів NH-протона в (DMSO-d₆) при 14.66 м.ч., а в (DMSO-d₆ + CCl₄ 1:2) при 14.53 м.ч., в (DMSO-d₆ + CCl₄ 1:1) при 14.61 м.ч., що свідчить про утворення водневого зв'язку NH-протона з карбонільною групою антрацендіону.

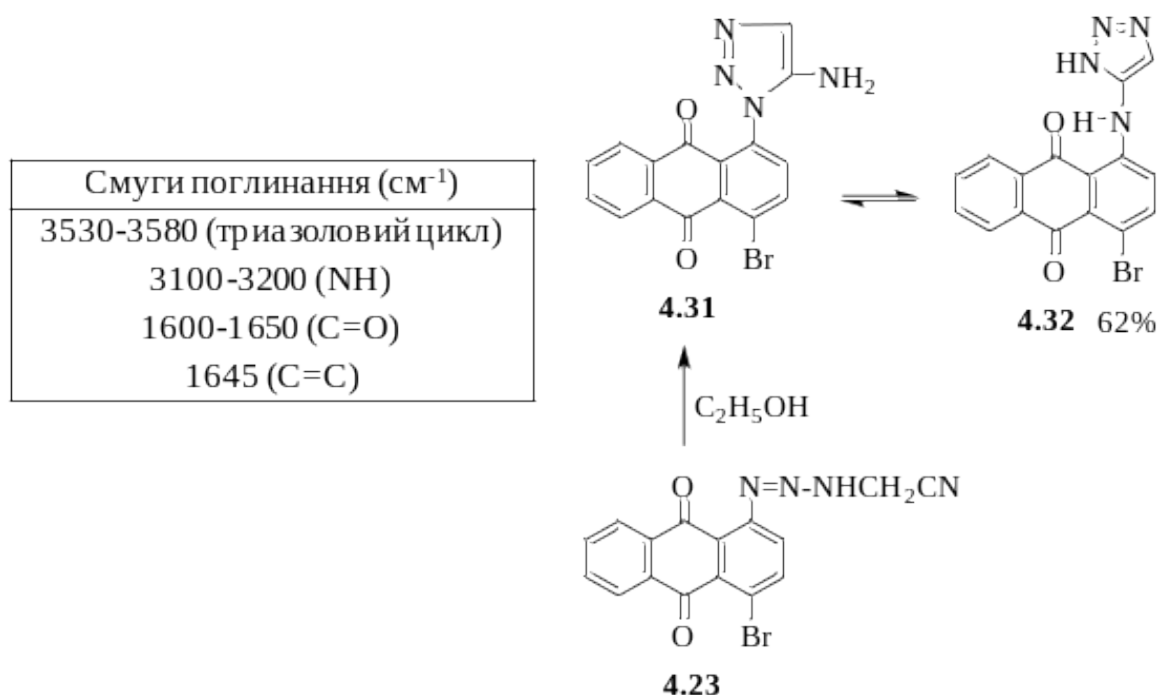
4.3. Дослідження хімічних властивостей синтезованих триазенів

З метою дослідження сорбційних властивостей антрацендіонів, досліджуваний 4-заміщений антрацендіоновий триазен **4.15** був успішно зв'язаний з поверхнею оболонки кремнезему з утворенням продукту **4.30**, після модифікації 3-амінопропілтриметоксисиланом, який вступав в реакцію з триазеновою групою антрацендіону. Про це свідчать дані ІЧ-спектрів, в яких спостерігаються піки смуги поглинання 1418 см⁻¹, що відповідають N=N, та характерний широкий пік на 1095 см⁻¹, викликаний збудженням коливань силанол–ОН та Si–O–Si. Модифікація SiO₂ 3-амінопропілтриметоксисиланом в безводних умовах була проведена за методикою описаною в [120]. Процес іммобілізації триазену **4.15** описаний на схемі 4.3:

Схема 4.3



Важливою є внутрішня циклізація ціанометилантрацендіонових триазенів в присутності етанолу, яка дозволила отримати триазоли, тоді як в апротонних розчинниках (ацетонітрилі, бензені) циклізація не спостерігалась. Перетворення триазенів до триазолів **4.32** і **4.35** було досягнуто при перемішування триазенів в абсолютному етанолі протягом 1–2 годин до зникнення слідів ізомерних триазолів на ЯМР та ІЧ спектрах продуктів реакції.

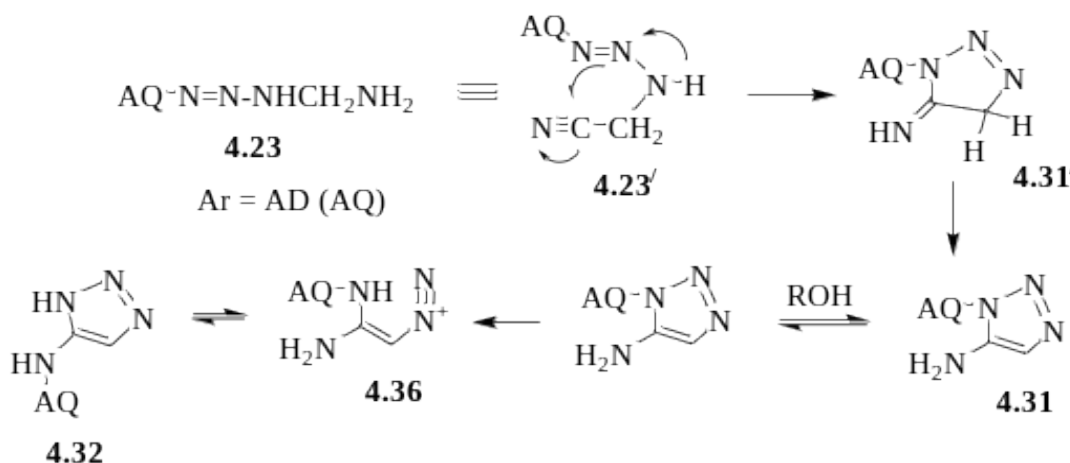


На схемі 4.4 проілюстровано ймовірний механізм перетворення на прикладі модельного триазену **4.23** в триазол **4.32**. Триазени типу **4.23** існують як суміші таутомерів ($\text{AQN}=\text{NNHCH}_2\text{CN} \leftrightarrow \text{AQNHN}=\text{NCH}_2\text{CN}$) в розчині при кімнатній температурі. Початкова циклізація, швидше за все, відбувається з антиізомеру (**4.24'**) кон'югованого таутомеру шляхом внутрішньомолекулярної нуклеофільної атаки ціаногрупи з утворенням спочатку 5-імінотриазолу **4.31'**,

який одразу таутомеризується до більш стійкого антрацендіоновмісного 5-амінотриазолу **4.31**.

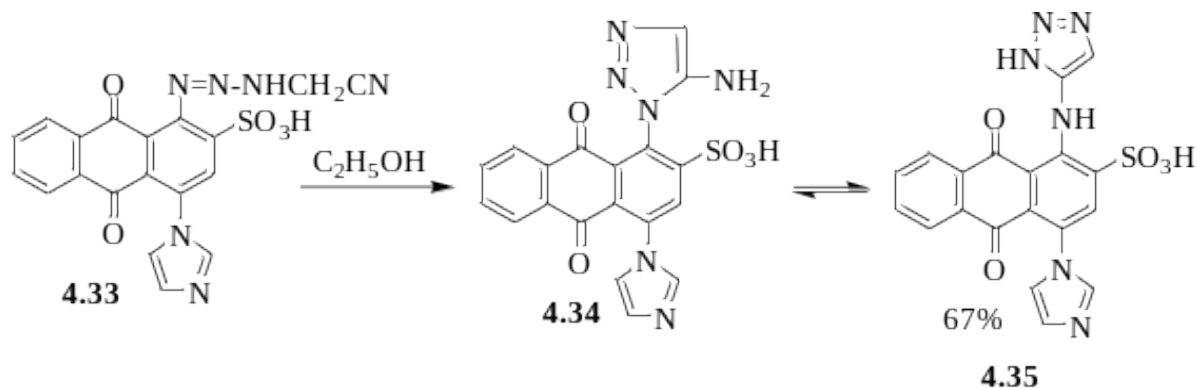
Перегрупування похідного **4.31**, яке каталізується протонними розчинниками, ймовірно, включає протонування розчинником положення N-1 із наступним відкриттям кільця та утворенням проміжного діазонію **4.36**, кінцева циклізація по амінному азоту дає ізомер Дімрота **4.32**. В нашому випадку перегрупування Дімрота антрацендіоновмісних 5-амінотриазолів **4.31** шляхом ізомеризації з утворенням похідного **4.32** у протонному розчиннику без участі каталізатора виявилась куди більш простішим, ніж описаних в літературі для бензеновмісних 5-амінотриазолів [135].

Схема 4.4



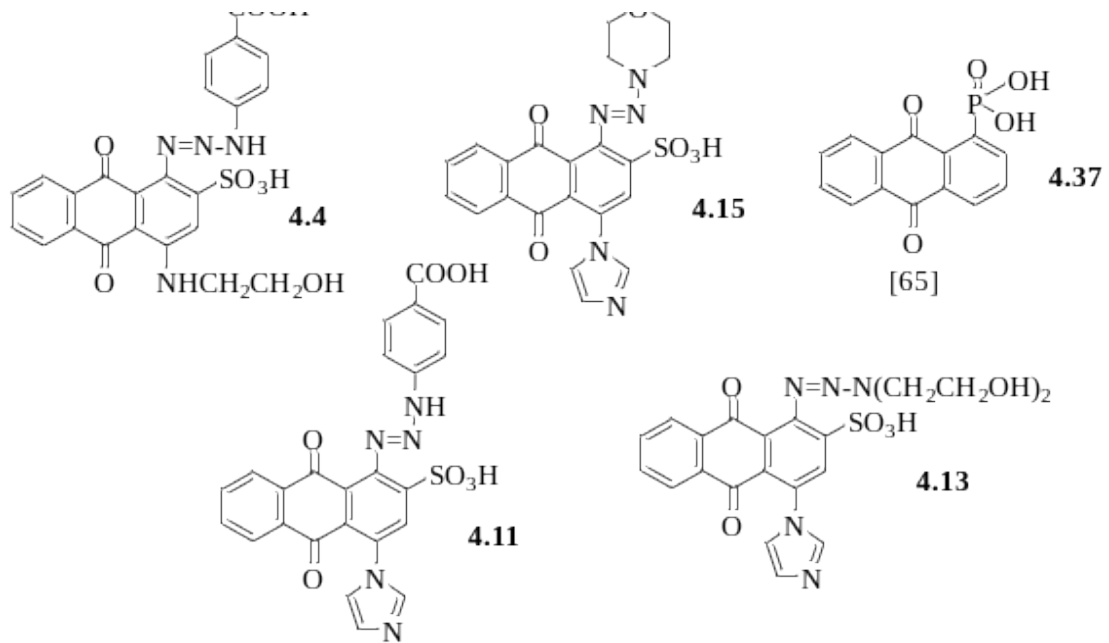
Проведено структурне віднесення триазолів **4.32**, **4.35** і **4.31**, **4.34** на основі ІЧ, ЯМР та мас-спектральних даних. ІЧ-спектри ізомерів є діагностично різними в області поглинання NH. Загалом, триазол **4.35** містить три смуги поглинання NH на 3410, 3320 і 3180–3240 cm^{-1} , тоді як смуги NH триазолу **4.31** прогнозовано з'являються при 3360–3310, 3240–3180 і 3200–3100 cm^{-1} . Стійкість триазолів **4.32** і **4.35** можна обґрунтувати наявністю в молекулі водневого зв'язку, тоді як у випадку 2-аміноантрацендіону ситуація буде протилежною через відсутність стабілізуючого фактору. Крім того, ІЧ-спектри утворених триазолів мають смугу середньої інтенсивності приблизно 1645 cm^{-1} ймовірно, викликану коливанням зв'язку C=C в триазольному кільці. Присутність

кристалізаційної води в триазолах **4.32** і **4.35** діагностували через наявність смуги в ІЧ спектрах вище 3500 см^{-1} (спектри наведені в додатках). За допомогою ^1H ЯМР спектрів визначено наявність екзоциклічного протону NH в триазолах, який спостерігається широким синглетом в діапазоні 9.30–9.70 м.ч., тоді як NH протон у кільці спостерігається в слабшій області при 14.50–14.80 м.ч.



4.4. Структура та морфологія плівок з наночаром 4-заміщених 9,10-антрацендіоновмісних триазенів і дослідження їх електропровідності

Проведений літературний пошук не виявив раніше описаних способів отримання плівок нанометрового розміру на основі антрацендіонових триазенів, які можуть бути використані як діелектричні буферні шари при виготовленні фотовольтаїчних пристроїв. Об'єктами дослідження були вибрані плівки з наночаром 4-заміщених антрацендіоновмісних триазенів, а з метою доведення ефективності триазенової групи (N=N-N), як порівняння використали 1-антрацендіонфосфонову кислоту **4.37**. Плівки отримували з насиченого розчину ацетону в 1 мл якого розчиняли 10 мг зразків (схема 4.5). Значний вплив мала підготовка поверхні, зокрема збільшення гідрофільності (окиснення кремнію) покращує умови осадження 4-заміщених антрацендіоновмісних триазенів і дозволяє збільшити товщину плівок до 30 нм, що значно полегшує їх оптичні дослідження.



Взаємодія присутньої в молекулі антрацендіону триазенової групи з поверхнею SiO_2 сприяє утворенню первинних центрів осадження, що покращує ріст зародків на поверхні підкладки. Для покращення змочуваності поверхні підкладки і, як наслідок, адгезії плівок до поверхні, пластини Si n -(100), $\text{K}\epsilon\Phi \sim 0.5 \text{ Ohm} \cdot \text{cm}$ ($\sim 1 \cdot 10^{16} \text{ cm}^{-3}$), були гідротермально окиснені при $T=500^\circ\text{C}$ на протязі кількох годин. Товщина плівки SiO_2 дещо відрізнялась від підкладки до підкладки і визначалась для кожної окремо. Потім підкладки окисненого кремнію частково занурювали в насичені розчини триазенів в ацетоні з наступним повільним витягуванням з розчину.

Таблиця 4.1

Товщини плівок SiO_2 та триазенів на підкладках Si .

Зразок	Товщина SiO_2 , nm			Товщина плівки, nm		
	Точка 1	Точка 2	Точка 3	Точка 1	Точка 2	Точка 3
4.13	24.2	21.8	24.2	2.1	0.37	3.4
4.4	26.0	26.3	21.1	6.4	6.4	8.1
4.15	18.5	18.5	18.7	0.12	2.1	7.8
4.37	35.0	-	-	1.2	-	-
4.11	24.5	23.7	24.5	24.6	11.8	30.7

Оцінка рівномірності нанесення плівки та їх товщини визначалась в трьох точках на зразку методом спектральної еліпсометрії в рамках оптичної моделі. Перша точка ближче до вільної від плівки поверхні (знизу), друга по центру, третя – ближче до верхнього краю, товщини приведені в таблиці 4.1.

Аналіз морфології поверхні плівок

Структуру плівок досліджено за допомогою оптичного мікроскопа мікротвердоміра NEXUS A412 зі збільшенням в 100 та 400 разів. При масштабі $\times 100$ картинка по горизонталі становить 450×450 мкм, а при $\times 400$ складає 110×110 мкм. Мікрофотографії зразків плівок з різним збільшенням наведені на рис. 4.1–4.4.

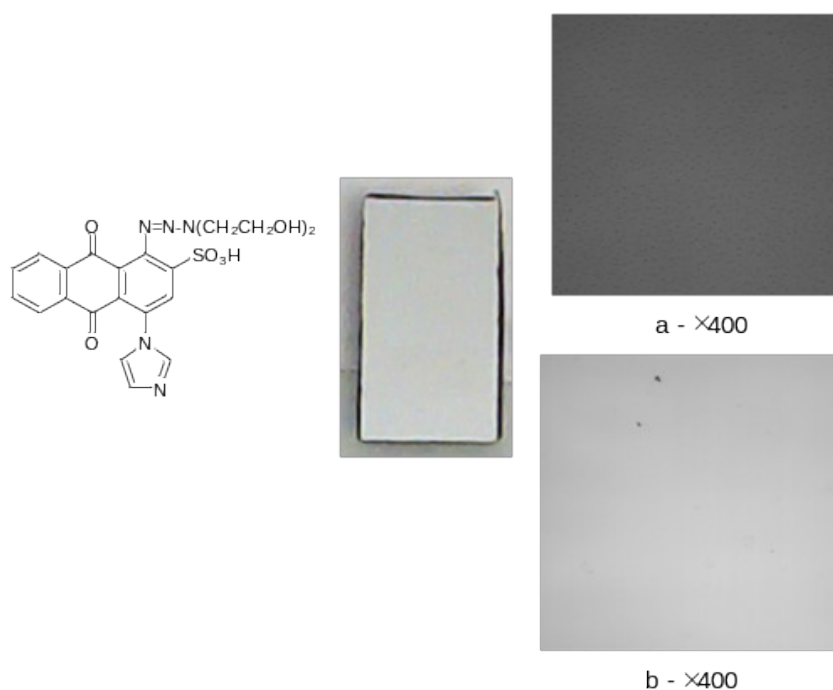


Рисунок 4.1. Мікрофотографії поверхні плівки **4.13**: *a* – сферичні вкраплення триазена; *b* – зображення плівки перед нанесенням.

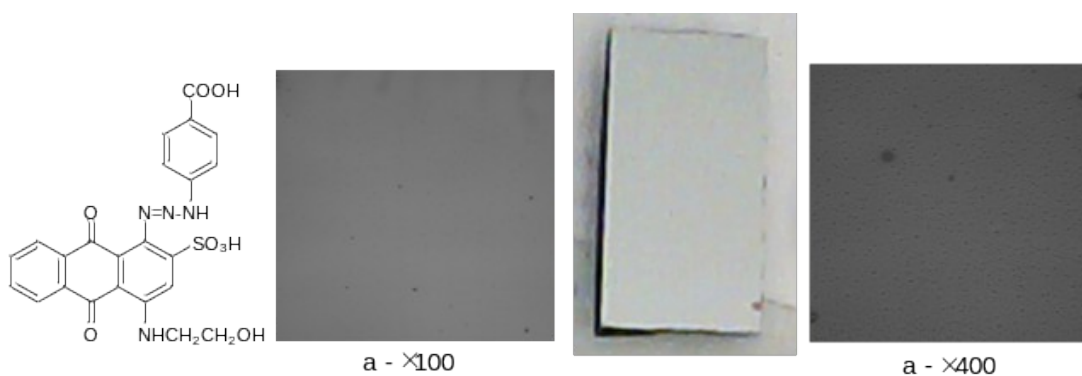


Рисунок 4.2. Мікрофотографії поверхні плівки **4.4**: а – сферичні вкраплення з поодинокими агломераціями.

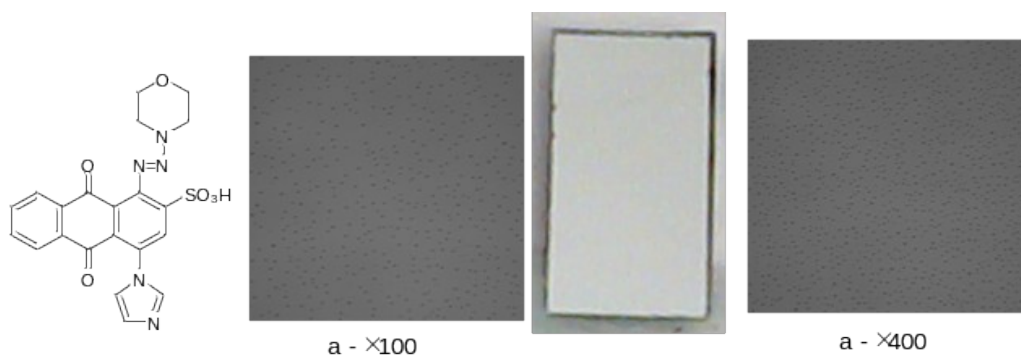


Рисунок 4.3. Мікрофотографії поверхні плівки **4.15**: а – сферичні вкраплення агломератів.

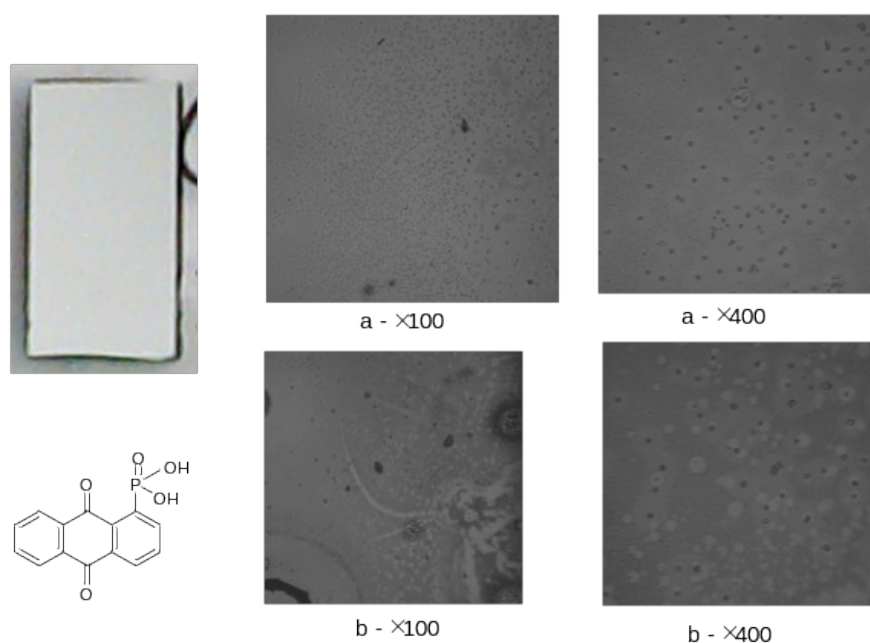


Рисунок 4.4. Мікрофотографії поверхні плівки **4.37**: *a* – сферичні вкраплення частинок внизу плівки; *b* – зародки з різною орієнтацією та порядком.

На мікрофотографіях поверхні плівок спостерігаються чітко виражені сферичні частинки різного розміру, що вказує на нерівномірний ріст зародків на поверхні підкладки, що пов'язано, на нашу думку, з кількома факторами як: відсутність стабільного зв'язку між підкладкою та макромолекулами деяких досліджуваних антрацендіонів; дефектами упакування, які виникають за коалесценції зародків. Причиною їх виникнення є порушення порядку чергування молекулярних площин під час злиття стабільних зародків. Дефекти упакування можуть виникати і в місцях контакту зародка та підкладки.

Даний факт дозволив нам припустити, що ріст плівок на гідротермально окиснену ($>500^{\circ}\text{C}$) підкладку починається внаслідок абсорбції іонів триазенової групи ($-\text{N}^1=\text{N}^2-\text{N}^3< \leftrightarrow ^-\text{N}-\text{N}=\text{N}^+<$), які вступають у взаємодію з SiO_2 , утворюючи первинні центри осадження. Даний резонанс структур (схема 4.6) був зафіксований в полярних апротонних розчинниках [122], який здійснюється завдяки перехідному стану sp гібридизованого нітрогену і зменшенням порядку $\text{N}^1=\text{N}^2$ зв'язку. Тому нами в якості розчинника для вирощування плівок був обраний ацетон.

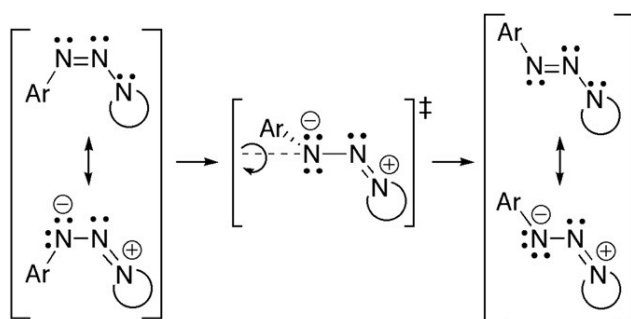


Схема 4.6. Механізм інверсії.

Наявність ароматичного замісника з гідрогеном біля нітрогену (N^+), зокрема в триазені 4.4, може привести до утворення ізомерних форм, які будуть перешкоджати інверсії заряду між атомами нітрогену (схема 4.7), внаслідок чого відбуватиметься нерівномірне нанесення триазену на підкладку з виникненням коалесценції зародків (приклад рис. 4.2).

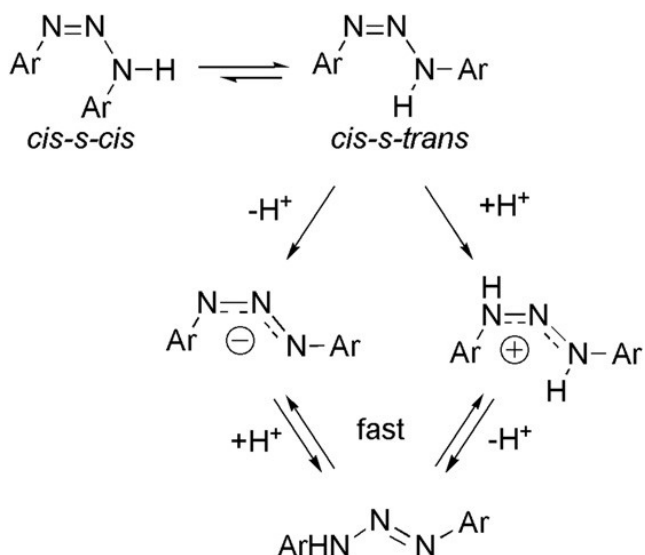


Схема 4.7. Цис-транс ізомеризація 1,3-ароматичних триазенів в апротонних полярних розчинниках [123].

Наявність ароматичних гетероциклічних сполук, зокрема імідазолу в 4 положенні в зразках **4.13** і **4.15**, додатково зменшує товщину плівки (0.12–7.80 нм), наростання спостерігалось тільки в триазена **4.11**, що, на нашу думку, пов'язано з різною орієнтацією молекулярних площин антрахінону і імідазольного залишку. Натомість 1-антрацендіонфосфонова кислота (**4.42**) практично не створила плівки на поверхні підкладки через відсутність триазенової групи, тільки на межі нанесення плівки спостерігалися зародки з розміром ~ 1 нм.

Досліджено електропровідність і комплексний показник заломлення отриманих плівок антрацендіонових триазенів при кімнатній температурі методом змінної кутової спектроскопічної еліпсометрії. Отримані спектри оптичних параметрів з допомогою спектрального еліпсометра в області 0.5–5.0 eV представлені в додатках. Еліпсометричні спектри ψ і Δ розшифровані, а результати цієї обробки наведені на рис. 4.5 та рис. 4.6.

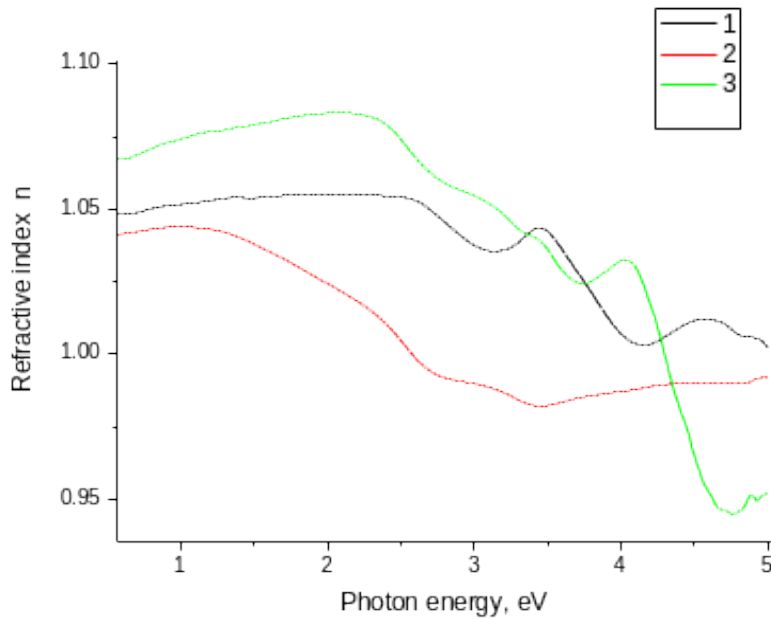


Рисунок 4.5. Спектри показника заломлення n триазенів (1–4.11, 2–4.15, 3–4.4) на підкладці SiO_2 .

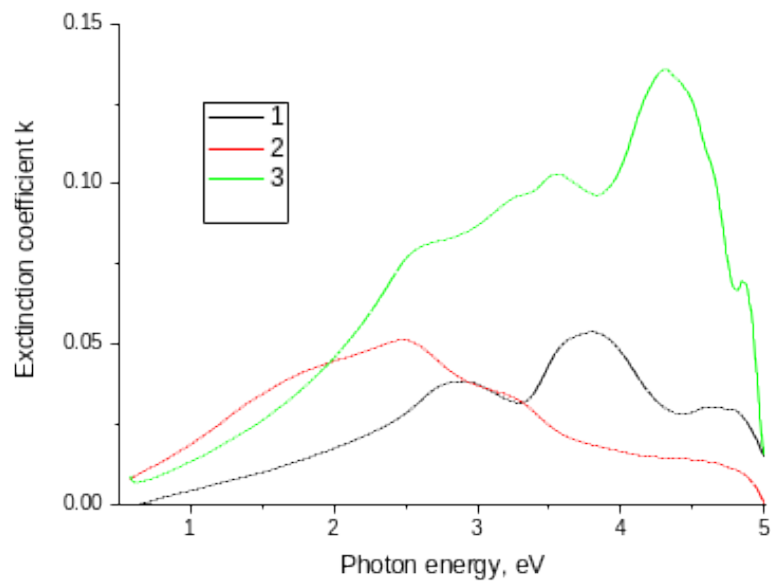


Рисунок 4.6. Спектри коефіцієнта екстинкції k триазенів (1–4.11, 2–4.15, 3–4.4) на підкладці SiO_2 .

Проаналізувавши спектри показника заломлення (рис. 4.5) і коефіцієнта екстинкції k (рис. 4.6), визначили питомий опір плівок, виготовлених із зразків, який склав $\rho \sim 10^6 \text{ Ом} \cdot \text{см}$. Спектри (k) додатково розклали на смуги поглинання

(набір гаусівських кривих) і показали коливанням яких груп в молекулі триазенів відповідають ці смуги. Порівнявши їх з літературними даними, можна зробити висновок, що ці плівки виявились малопровідними і не підходять для цілей фотовольтаїки, але можуть застосовуватись як діелектрики. Матеріали цього розділу опубліковано у роботах автора [124–127].

Висновки до розділу 4:

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

Досліджено морфологію і особливості осадження на кремнієві полімерні плівки 4-заміщених антрацендіоновмісних триазенів. Методом оптичної мікроскопії виявлено залежність товщини плівки і її морфології від типу триазену. Дослідження електропровідності плівок приведеної структури 4-зондовим методом показали дуже високий питомий опір і, відповідно, діелектричні властивості.

4.5. Методики синтезу та експериментальна частина

Спектри ^1H та ^{13}C ЯМР синтезованих сполук отримані на спектрометрі Varian Mercury-400 (400 та 100 МГц відповідно) у розчинах ДМСО-*d*6 та суміші ДМСО-*d*6 + CCl_4 , внутрішній стандарт ТМС. Дані хромато-мас-спектрометрії

отримано на високоефективному рідинному хроматографі Agilent 1100 Series, обладнаному діодною матрицею з мас-селективним детектором Agilent LC\MSD SL, метод іонізації – хімічна іонізація при атмосферному тиску (APCI). Елементний аналіз проведено на приладі PerkinElmer CHN-Analyzer серії 2400. Індивідуальність сполук контролювалась методом ТШХ на пластинках (DC-Fertigfolien ALUGRAM Xtra SIL G/UV254, Germany) в системі розчинників ацетон:о-ксилол (6:4, 7:3). ІЧ спектри отримані на спектрофотометрі «Specord M-80» в таблетках КВг.

Загальна методика одержання триазенів

1-[3,3-Біс(2-гідроксиетил)триаз-1-ен-1-ол]-4-[(2-гідроксиетил)аміно]-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-сульфонатна кислота (4.2). Моноетаноламін (0.015 моль) розчиняли в воді або спирті (20 мл), охолоджували до 0–5°C у льодяній ванні. При перемішуванні додавали сіль діоксоантраценілдіазонію **3.3** (0.01 моль), протягом 10–15 хвилин, для підтримання рН 7.5–8.0 додавали Na₂CO₃ (10%). N-азосполучення проводили у присутності поліетиленгліколю–400 за молярного співвідношення вихідний амін – поліетиленгліколь: 20:1. Температуру реакційної суміші піднімали до 60°C протягом 1 години і фільтрували. Вихід – 80 %. *T*_{пл.} > 300 °C. ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ, м.ч.: 2.99–3.10 м (4H, CH₂), 3.40–3.52 м (4H, CH₂ діетаноламін), 3.65–3.70 м (4H, CH₂ діетаноламін), 5.08 ш.с (1H, OH), 5.25 д (2H, OH), 7.66 с (1H, H³), 7.85–7.90 м (2H, H^{6,7}), 8.15–8.20 м (2H, H^{5,8}), 9.87 с (1H, NH). Елементний аналіз (C₂₀H₂₂N₄O₈S),%: Обчислено: С 51.2, Н 4.03, N 11.41, S 6.7. Знайдено, %: С 51.13, Н 3.97, N 11.35, S 6.65.

4-[(2-Гідроксиетил)аміно]-1-[(E)-(морфолін-4-ол)діазеніл]-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-сульфонатна кислота (4.3) отримували аналогічно сполучі **4.2** із (0,01 моль) похідного **3.3** та (0,015 моль) морфоліну. Вихід – 90 %. *T*_{пл.} > 300 °C. ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ, м.ч.: 3.37–3.70 м (7H, CH₂), 4.95–5.03 м (5H, CH₂), 7.62 с (1H, H³), 7.86 т (1H, H⁶), 7.92 т (1H, H⁷, J 8 Гц), 8.17 д (1H, H⁵, J 6.4 Гц), 8.23 д (1H, H⁸, J 7.6 Гц), 9.89 с (1H, NH); MS, *m/z* = 460 [M+H]⁺.

1-[3-(Бензойна кислота)триаз-1-ен-1-ол]-4-[(2-гідроксиетил)аміно]-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-сульфонатна кислота (4.4) отримували аналогічно сполуці 4.2 із (0,01 моль) похідного 3.3 та (0,015 моль) амінобензойної кислоти. Вихід – 65 %. $T_{пл.} > 300$ °C. 1H ЯМР (DMSO-d6) δ , м.ч.: 3.46–3.57 м (4H, CH₂), 7.20–7.32 м (5H, H_{ар.}), 7.80–7.92 м (4H, H_{ар.}, J 7.6 Гц), 8.81–8.90 м (4H, NH, OH); MS, $m/z = 466 [M+H]^+$.

1-(3,3-Диетилтриаз-1-ен-1-ол)-4-[(2-гідроксиетил)аміно]-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-сульфонатна кислота (4.5) отримували аналогічно сполуці 4.2 із (0,01 моль) похідного 3.3 та (0,015 моль) диетиламіну. Вихід – 52%. $T_{пл.} > 300$ °C. Спектр 1H ЯМР (DMSO-d6) δ , м.ч.: 1.18 т (3H, CH₃), 2.86–2.95 м (4H, CH₂), 3.40 д (2H, CH₂), 5.19 с (1H, OH), 7.40 с (1H, H³), 8.04–8.15 м (4H, H_{ар.}), 9.01 с (1H, NH).

4-((2-Гідроксиетил)аміно)-1-(3-(4-гідроксифеніл)триаз-1-ен-1-іл)-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-сульфонатна кислота (4.6) отримували аналогічно сполуці 4.2 із (0,01 моль) похідного 3.3 та (0,015 моль) *n*-амінофенолу. Вихід – 21%. $T_{пл.} > 300$ °C. Елементний аналіз (C₂₂H₁₈N₄O₇S), %: Обчислено: С 54.77; Н 3.76; N 11.61; S 6.65. Знайдено, %: С 54.67; Н 3.63; N 11.57; S 6.75. MS, $m/z = 483 [M+H]^+$.

1-(3,3-Дифенілтриаз-1-ен-1-іл)-4-((2-гідроксиетил)аміно)-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-сульфонатна кислота (4.7) отримували аналогічно сполуці 4.2 із (0,01 моль) похідного 3.3 та (0,015 моль) дифеніламіну. Вихід – 19%. $T_{пл.} > 300$ °C. Елементний аналіз (C₂₈H₂₂N₄O₆S), %: Обчислено: С 61.98; Н 4.09; N 10.33; S 5.91. Знайдено, %: С 61.77; Н 4.83; N 10.57; S 5.75. MS, $m/z = 543 [M+H]^+$.

4-(3-(4-((3-Карбоксипропіл)аміно)-9,10-діоксо-2-сульфо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)триаз-2-ен-1-іл)бензойна кислота (4.9) отримували аналогічно сполуці 4.2 із (0,01 моль) похідного 2.23 та (0,015 моль) *n*-амінобензойної кислоти. Вихід – 14%. $T_{пл.} > 300$ °C. Елементний аналіз (C₂₅H₂₀N₄O₉S), %: Обчислено: С 54.35; Н 3.65; N 10.14; S 5.80. Знайдено, %: С 54.47; Н 3.63; N 10.27; S 5.65. MS, $m/z = 553 [M+H]^+$.

1-[3-(Бензойна кислота)триаз-1-ен-1-ол]-4-[1H-імідазол-1-іл]-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-сульфонатна кислота (4.11) отримували аналогічно сполуці **4.2** із (0,01 моль) похідного **4.1** та (0,015 моль) *n*-амінобензойної кислоти. Вихід – 74 %. Червоні кристали з $T_{пл.}$ 275 – 276 °С. ^1H ЯМР (DMSO-d6) δ , м.ч.: 7.22–7.30 м (3H, $H_{ар.}$ імідазол), 7.58–7.62 м (4H, $H_{ар.}$), 7.90–8.22 м (5H, $H_{ар.}$), 9.69 с (1H, OH); ^{13}C ЯМР, δ , м.ч.: 124.13, 124.18, 124.21, 126.69, 126.74, 131.61, 131.68, 135.06, 135.11, 135.20, 137.04, 137.12, 137.89, 138.00, 149.79, 149.84, 152.73, 152.84 ($C_{ар.}$); 167.95, 182.58, 184.59 (C=O). MS, m/z = 493 [$M+H$] $^+$.

1-[(1E)-3-(2-Гідроксиетил)триаз-1-ен-1-ол]-4-(1H-імідазол-1-ол)-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-сульфонатна кислота (4.12) отримували аналогічно сполуці **4.2** із (0,01 моль) похідного **4.1** та (0,015 моль) моноетаноламіну. Вихід – 95 %. $T_{пл.}$ 250 – 251 °С. ^1H ЯМР (DMSO-d6) δ , м.ч.: 2.83 т (2H, CH_2), 3.58 т (3H, CH_2 , OH), 7.89–8.20 м (8H, $H_{ар.}$), 9.33 с (1H, NH). Елементний аналіз ($\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_6\text{S}$),%: Обчислено: С 51.53; Н 3.77; N 15.63; S 7.05. Знайдено, %: С 51.70; Н 3.63; N 15.87; S 7.25.

1-[(1E)-3,3-Біс(2-гідроксиетил)триаз-1-ен-1-ол]-4-(1H-імідазол-1-ол)-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-сульфонатна кислота (4.13) отримували аналогічно сполуці **4.2** із (0,01 моль) похідного **4.1** та (0,015 моль) диетаноламіну. Вихід – 62 %. Жовті кристали з $T_{пл.}$ 265 °С. ^1H ЯМР (DMSO-d6) δ , м.ч.: 2.82–2.99 м (4H, CH_2), 3.51–3.65 м (4H, CH_2), 7.88–8.17 м (7H, $H_{ар.}$), 8.68 с (1H, $H_{ар.}$); ^{13}C ЯМР, δ , м.ч.: 49.49 (CH_2); 56.81 ($\text{CH}_2\text{-OH}$); 113.37, 120.16, 121.03, 124.12, 124.21, 126.65, 126.93, 132.90, 133.11, 133.73, 134.42, 135.15, 135.24, 137.04, 137.83 ($C_{ар.}$); 182.58, 184.60 (C=O). ІЧ-спектр (KBr, cm^{-1}): 1450 (N=N), 1600 (C=N), 1660 (C=O).

1-(3,3-Диетилтриаз-1-ен-1-ол)-4-(1H-імідазол-1-ол)-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-сульфонатна кислота (4.14) отримували аналогічно сполуці **4.2** із (0,01 моль) похідного **4.1** та (0,015 моль) диетиламіну. Вихід – 67 %. $T_{пл.}$ > 300 °С. ^1H ЯМР (DMSO-d6) δ , м.ч.: 1.17–1.28 м (6H, CH_3), 3.42–3.57 м (4H, CH_2), 7.83–7.92 м (6H, $H_{ар.}$, J 6.4 Гц), 8.17 с (2H, $H_{ар.}$), 9.36 с (1H, OH); ^1H -ЯМР (DMSO-d6 + CCl_4) δ , м.ч.: 1.25 ш.т (6H, CH_3), 2.89 т (4H, CH_2), 7.86–7.90 м (6H, $H_{ар.}$), 8.19

д (2H, $H_{ар.}$, J 6 Гц), 9.37 с (1H, OH). ^{13}C ЯМР, δ , м.ч.: 10.84 (CH_3); 39.50 (CH_2); 112.8, 120.16, 119.51, 120.49, 123.55, 126.17, 126.22, 129.37, 132.31, 132.58, 133.19, 133.81, 134.65, 136.37, 137.35, 149.26 ($C_{ар.}$); 182.0, 184.06 ($C=O$).

4-(1H-Імідазол-1-ол)-1-[(E)-(морфолін-4-ол)діазеніл]-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-сульфонатна кислота (4.15) отримували аналогічно сполуці **4.2** із (0,01 моль) похідного **4.1** та (0,015 моль) морфоліну. Вихід – 84 %. $T_{пл.}$ 270 – 271 °С. 1H ЯМР (DMSO- d_6) δ , м.ч.: 3.07–3.77 м (8H, CH_2), 7.70–7.89 м (6H, $H_{ар.}$), 8.20 т (2H, $H_{ар.}$, J 6.4 Гц).

4-(1H-Імідазол-1-іл)-1-[(1H-імідазол-1-іл)діазеніл]-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-сульфонатна кислота (4.16) отримували аналогічно сполуці **4.2** із (0,01 моль) похідного **4.1** та (0,015 моль) імідазолу. Вихід – 80 %. $T_{пл.}$ 263 – 265 °С. 1H ЯМР (DMSO- d_6) δ , м.ч.: 7.52–7.67 м (4H, $H_{ар.}$), 7.77–7.85 м (4H, $H_{ар.}$), 8.17 с (2H, $H_{ар.}$), 9.66 с (1H, OH); 1H -ЯМР (DMSO- d_6 + CCl_4) δ , м.ч.: 7.58–7.63 м (4H, $H_{ар.}$), 7.73 т (2H, $H_{ар.}$), 7.87–8.17 м (5H, $H_{ар.}$), 9.68 с (1H, OH). ІЧ-спектр (KBr, cm^{-1}): 1470 (N=N), 1640 (C=N), 1700 (C=O).

4-(1H-Імідазол-1-ол)-1-[1,6-диметил-(морфолін-4-ол)діазеніл]-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-сульфонатна кислота (4.17) отримували аналогічно сполуці **4.2** із (0,01 моль) похідного **4.1** та (0,015 моль) 1,6-диметиламіноморфоліну. Вихід – 60 %. Жовті кристали з $T_{пл.}$ 290 °С. 1H ЯМР (DMSO- d_6) δ , м.ч.: 1.07 ш.т (6H, CH_3), 2.50–2.70 м (4H, CH_2), 3.70 д (2H, CH), 7.01–8.02 м (8H, $H_{ар.}$). MS, $m/z = 496 [M + H]^+$.

1-[(1E)-3,3-Біс(2-гідроксиетил)триаз-1-ен-1-ол]-4-[(2-гідроксиетил)аміно]антрацен-9,10-діон (4.20) отримували аналогічно сполуці **4.2** із (0,01 моль) похідного **4.19** та (0,015 моль) диетаноламіну. Вихід – 70%. $T_{пл.}$ 228–230 °С. 1H ЯМР (DMSO- d_6) δ , м.ч.: 3.68–3.84 м (12H, CH_2), 4.89 ш.т (3H, OH), 7.25 д (1H, H^3 , J 8.8 Гц), 7.39 д (1H, H^2 J 7.2 Гц), 7.79–8.10 м (4H, $H_{ар.}$), 9.80 с (1H, NH). MS, $m/z = 401 [M + H]^+$.

1-[(1E)-3,3-Біс(2-гідроксиетил)триаз-1-ен-1-ол]-4-гідроксиантрацен-9,10-діон (4.21) отримували аналогічно сполуці **4.2** із (0,01 моль) похідного **4.20** та (0,015 моль) диетаноламіну. Вихід – 61%. Жовті кристали з $T_{пл.}$ 260 °С. 1H

ЯМР (DMSO-d6) δ , м.ч.: 2.10 т (4Н, CH₂), 3.20 т (4Н, CH₂), 7.60–8.50 м (6Н, Н_{ар.}), 9.50 с (1Н, ОН).

1-[(1E)-Ціанометил)триаз-1-ен-1-ол]-4-бромантрацен-9,10-діон (4.23)

отримували аналогічно сполуці 4.2 із (0,01 моль) похідного 4.22 та (0,015 моль) аміноацетонітрилу. Вихід – 44%. Т._{пл.} 280 °С. ¹Н ЯМР (DMSO-d6) δ , м.ч.: 4.10 д (2Н, CH₂), 7.70–8.20 м (6Н, Н_{ар.}), 8.80 с (1Н, NH).

8-Бromo-9,10-діоксо-5-(1H-тетразол-1-іл)-9,10-дигідроантрацен-2-іл

(4.24) отримували з похідного 4.22 та (0,015 моль) аміноацетонітрилу. Вихід – 28%. Т._{пл.} > 300 °С. Елементний аналіз (C₁₅H₆N₄O₂Br), %: Обчислено: С 50.87; Н 1.71; N 15.82; Br 22.56. Знайдено, %: С 50.77; Н 1.63; N 15.77; Br 22.65. MS, *m/z* = 352, 354 [M+H]⁺.

1-[3-(Сульфаміновакислота)триаз-1-ен-1-ол]-4-бromo-9,10-діоксо-9,10-

дигідроантрацен-2-сульфонатна кислота (4.25) отримували аналогічно сполуці 4.2 із (0,01 моль) похідного 3.2 та (0,015 моль) сульфамінової кислоти. Вихід – 60%. Жовті кристали з Т._{пл.} > 300 °С. ¹Н ЯМР (DMSO-d6) δ , м.ч.: 7.27 с (1Н, Н³), 7.95–8.00 м (4Н, Н_{ар.} сульфамінова кислота), 8.10–8.12 м (4Н, Н_{ар.}), 14.66 с (1Н, NH); ¹Н-ЯМР (DMSO-d6 + CCl₄) δ , м.ч.: 7.47 д (1Н, Н³, J 5.6 Гц), 7.96–8.00 м (4Н, Н_{ар.} сульфамінова кислота), 8.17 т (2Н, Н^{6,7}, J 6.8 Гц), 8.25 д (2Н, Н^{5,8}, J 6.6 Гц), 14.53 с (1Н, NH). ¹³С ЯМР, δ , м.ч.: 122.58, 124.42, 127.11, 127.21, 127.40, 131.71, 133.22, 134.83, 135.58, 136.29, 140.89, 152.98 (C_{ар.}); 173.58 (C-Br); 180.82, 181.09 (C=O).

1-[3-(Бензойнакислота)триаз-1-ен-1-ол]-4-бromo-9,10-діоксо-9,10-ди-

гідроантрацен-2-сульфонатна кислота (4.26) отримували аналогічно сполуці 4.2 із (0,01 моль) похідного 3.2 та (0,015 моль) *n*-амінобензойної кислоти. Вихід – 30%. Жовті кристали з Т._{пл.} > 300 °С. ¹Н ЯМР (DMSO-d6) δ , м.ч.: 7.03 с (1Н, Н³), 7.78 д (1Н, Н_{ар.}), 7.89–7.95 м (3Н, Н_{ар.}), 8.04–8.12 м (4Н, Н_{ар.}), 10.23 с (2Н, NH). MS, *m/z* = 538, 540 [M+H]⁺.

4-Бromo-1-(3-(2-гідроксиетил)триаз-1-ен-1-іл)-9,10-діоксо-9,10-дигідро-

антрацен-2-сульфонатна кислота (4.27) отримували аналогічно сполуці 4.2 із (0,01 моль) похідного 3.2 та (0,015 моль) моноетаноламіну. Вихід – 20%. Жовті

кристали з $T_{\text{пл.}} > 300$ °C. Елементний аналіз ($C_{16}H_{12}BrN_3O_6S$), %: Обчислено: C 42.31; H 2.66; Br 17.59; N 9.25; S 7.06. Знайдено, %: C 42.41; H 2.75; Br 17.65; N 9.35; S 7.16. MS, $m/z = 452, 454 [M+H]^+$.

3-(3-(4-Бromo-9,10-діоксо-2-сульфо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)триаз-2-ен-1-іл)бензойна кислота (**4.28**) отримували аналогічно сполуці **4.2** із (0,01 моль) похідного **3.2** та (0,015 моль) *n*-амінобензойної кислоти. Вихід – 24%. Жовті кристали з $T_{\text{пл.}} > 300$ °C. Елементний аналіз ($C_{21}H_{12}BrN_3O_7S$), %: Обчислено: C 47.56; H 2.28; Br 15.07; N 7.92; S 6.06. Знайдено, %: C 47.41; H 2.55; Br 15.35; N 7.65; S 6.16. MS, $m/z = 527, 529 [M+H]^+$.

Методика іммобілізації

Силікагель (50 г) суспендували в толуолі (200 мл) при перемішуванні в атмосфері нітрогену 2 години. До суспензії додавали 20 мл амінопропілтриметоксисилану по краплях і перемішували 24 години. Тверду фазу відфільтровували і промивали етанолом. Іммобілізований силікагель сушили у вакуумі. Потім у колбу на 250 мл суспендували 25 г амінопропілу, 150 мл толуолу і 0.25 г триазену **4.15**. Перемішували і нагрівали до 100°C у атмосфері нітрогену впродовж 24 годин. Суспензію охолоджували до кімнатної температури. Цю речовину фільтрували і промивали дихлорметаном (400 мл), метанолом (400 мл).

ІЧ-спектр: 1418 cm^{-1} (N=N), 1095 cm^{-1} (Si-O-Si).

Одержання триазолів.

1-(5-аміно-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-4-бромантрацен-9,10-діон (**4.31**).

Ціанометилтриазен **4.23** (0.005 моль) кип'ятили зі зворотним холодильником в абсолютному етанолі (50–100 мл) протягом 1 год. Розчин упарювали насухо у вакуумі виділений залишок очищали і аналізували. Вихід сполуки **4.31** – 32%. Жовті кристали з $T_{\text{пл.}} > 300$ °C. ^1H ЯМР (DMSO- d_6) δ , м.ч.: 6.30 с (1H, CH), 6.60 ш.с (2H, NH), 7.10–7.52 м (6H, $H_{\text{ар.}}$). ІЧ-спектр (KBr, cm^{-1}): 1650 (C=O), 1660 (C=N), 3360–3310, 3240–3180, 3200–3100 (NH). MS, $m/z = 368 [M + H]^+$.

1-((1H-1,2,3-триазол-5-іл)аміно)-4-бромантрацен-9,10-діон (**4.32**).

Ціанометилтриазен **4.23** (0.005 моль) кип'ятили зі зворотним холодильником в

абсолютному етанолі (50–100 мл) протягом 2 год, до зникнення слідів триазолу **4.31**. Розчин упарювали насухо у вакуумі і залишок очищали. Вихід – 62%. Жовті кристали з $T_{\text{пл.}} > 300^{\circ}\text{C}$. ^1H ЯМР (DMSO-d6) δ , м.ч.: 6.00 с (1H, CH), 7.01–8.02 м (6H, $\text{H}_{\text{ар.}}$), 9.30 ш.с (1H, NH), 14.50 ш.с (1H, NH). ІЧ-спектр (KBr, cm^{-1}): 1630 (C=O), 1650 (C=N), 3150 (NH), 3550 (триазольне кільце). MS, $m/z = 368$ [M + H]⁺.

1-(5-аміно-1H-1,2,3-триазол-1-іл)-4-(1H-імідазол-1-іл)-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-сульфонова кислота (4.34) отримували аналогічно сполуці **4.31** із (0,005 моль) похідного **4.33** протягом години. Вихід – 50 %. Жовті кристали з $T_{\text{пл.}} > 300^{\circ}\text{C}$. ^1H ЯМР (DMSO-d6) δ , м.ч.: 6.20 с (1H, CH), 6.50–7.00 м (2H, NH), 7.20–7.40 м (8H, $\text{H}_{\text{ар.}}$). MS, $m/z = 436$ [M + H]⁺. Елементний аналіз (C₁₉H₁₂N₆O₅S), %: Обчислено: C 52.31; H 2.76; N 19.25; S 7.46. Знайдено, %: C 52.29; H 2.77; N 19.26; S 7.35.

5-Аміно(4-імідазолантрацендіон-2-сульфо)-1,2,3-триазол (4.35) отримували аналогічно сполуці **4.32** із (0,005 моль) похідного **4.33**. Вихід – 50 %. Жовті кристали з $T_{\text{пл.}} > 300^{\circ}\text{C}$. ^1H ЯМР (DMSO-d6) δ , м.ч.: 6.50 с (1H, CH), 7.30–8.20 м (8H, $\text{H}_{\text{ар.}}$), 9.30–9.70 ш.с (1H, NH), 14.50–14.80 ш.с (1H, NH). ІЧ-спектр (KBr, cm^{-1}): 1630 (C=O), 1640 (C=N), 3150 (NH), 3550 (триазольне кільце). MS, $m/z = 436$ [M + H]⁺.

РОЗДІЛ 5. БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ СИНТЕЗОВАНИХ 4-ЗАМІЩЕНИХ ПОХІДНИХ 9,10-АНТРАЦЕНДІОНУ

Похідні антрахінону демонструють широкий спектр фармакологічної активності, включаючи проносну [128], протиракову [129–131], протипухлинну [83–84, 132], протизапальну, протигрибкову [133], антибактеріальну [134], протівірусну [135], протитромбоцитну [47, 136–137] і нейрозахисну [138]. Крім того, у них є потенціал у лікуванні малярії і розсіяного склерозу [85, 139] та існує постійний інтерес до розробки нових похідних антрацендіону з біологічною активністю [140]. В даний час вони інтенсивно вивчаються в терапевтичних цілях як засіб проти COVID-19 та нових коронавірусів 3CLpro, PLpro [141–142].

5.1. Прогнозована фармакологічна активність

Досить перспективним напрямком для реалізації поставлених завдань є використання комп'ютерного прогнозування біологічної активності сполук за допомогою програми PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) [135]. Хімічна структура представлена в *PASS Online* у вигляді оригінальних MNA дескрипторів (Multilevel Neighbourhoods of Atoms). MNA дескриптори мають універсальний характер і з достатньою точністю описують різноманітні залежності «структура-властивість». Математичний алгоритм, який використовується в *PASS Online*, був відібраний шляхом цілеспрямованого аналізу та порівняння ефективності для вирішення подібних завдань великого числа різних методів. Показано, що даний алгоритм забезпечує отримання стійких в статистичному сенсі залежностей «структура-активність» і, відповідно, результатів прогнозу [136].

Попередніми оцінками ймовірностей наявності (P_a) і відсутності кожного виду активності (P_i), які мають значення від 0 до 1 і розраховуються незалежно за підвибірками активних і неактивних сполук, тому їх сума не дорівнює одиниці. Що більшою є величина P_a і що меншою є величина P_i , то більший шанс виявити цю активність в експерименті. У разі співпадіння результатів

біологічних випробувань з даними комп'ютерного прогнозування є можливість застосування сполук-лідерів для створення віртуальних бібліотек потенційних біологічно активних речовин [136].

Враховуючи попередні результати верифікації практичних та спрогнозованих властивостей відомих протипухлинних препаратів Аметантрон, Мітоксантрон, об'єктами дослідження *in silico* з метою виявлення нових потенційних фармакологічних субстанцій стали 4-заміщені похідні антрахінону – **2.5-2.8**, та **2.12-2.18**. Результати прогнозованої фармакологічної активності за програмою *PASS Online* показали, що для переважної більшості структур найбільш вираженими є такі види активності, як антипротозойна (Antiprotozoal), противірусна (Antiviral), протиінфекційна (Antiinfective), протитуберкульозна (Antituberculosic), протипухлинна активність (Antineoplastic) та ін. (табл. 5.1). Для всіх сполук (окрім 2.17-2.18) слід було перевірити доцільність лікувального ефекту гострих неврологічних розладів (Acute neurologic disorders treatment), а сполуки (2.12, 2.14-2.18) можуть використовуватись як потенційні Р2Т пуринові рецептори (Purinergic P2T antagonist) [135].

Таблиця 5.1

Прогнозована фармакологічна активність 4-заміщених похідних **2.5-2.8** та **2.12-2.18** за умови $P_a > 40\%$

Сполука	2.5	2.7	2.8	2.12	2.13	2.14	2.15	2.16	2.17	2.18
Активність P_a										
Antiviral (Influenza A)	-	-	-	84.0	-	82.1	82.5	71.6	81.6	-
Antiviral (Influenza)	48.3	46	-	73.4	40	69.0	78.6	43.5	64.6	47.2
Antiprotozoal (Amoeba)	-	-	-	66.1	40	57.9	51.7	-	48.0	65.4
Antiprotozoal (Trypanosoma)	41.8	51	-	66.2	44	57.3	70.8	49.2	49.5	48.4
Antiviral (Picornavirus)	-	-	-	52.2	41	55.6	53.1	59.4	47.5	43.3
Antiinfective	-	41	41	48.9	-	45.3	58.3	-	-	55.6
Alopecia treatment	43.1	58	53	42.6	47	43.5	46.1	-	-	-
Acute neurologic disorders treatment	43.3	49	47	56.5	50	49.9	53.8	64.7	-	-
Antituberculosic	-	-	-	43.6	-	-	45.6	-	42.0	-
Antineoplastic (non-	56.1	56	50	45.4	56	40.2	42.3	-	-	-

Hodgkin's lymphoma)										
Antineoplastic	61.4	79	74	-	65	-	-	-	-	-
Purinerig P2T antagonist	-	-	-	69.9	-	68.6	68.3	64.8	71.3	-

«-» – дана активність не спостерігається при умові $P_a > 40\%$

Для триазенів **4.2-4.5, 4.22** прогноз PASS ($P_a > 0.3$) (табл. 5.2) показав перспективність експериментальних досліджень у першу чергу на такі види активності як протипухлинна (Antineoplastic), антипротозойна (Antiprotozoal), противірусна (Antiviral), кровоспинна (Hemostatic) і (Antihemorrhagic), протиінфекційна (Antiinfective), протидіабетична тип 2 (Antidiabetic type 2) та ін. Сумарні результати прогнозу спектру ймовірної фармакологічної активності представлені в табл. 5.2.

Таблиця 5.2

Прогнозована фармакологічна активність триазенів **4.2-4.5, 4.22** за умови $P_a > 0.3$

Сполука	4.2	4.3	4.4	4.5	4.22
Активність P_a					
Antiviral (Influenza A)	0.545	0.500	0.507	0.520	0.467
Antiviral (Influenza)	0.408	0.413	0.431	0.392	0.523
Antiprotozoal (Amoeba)	0.435	0.456	0.382	0.472	0.312
Antiprotozoal (Trypanosoma)	0.561	0.301	0.749	0.451	0.561
Antihemorrhagic	0.387	0.373	0.318	0.364	0.359
Antiviral (Rhinovirus)	0.306	-	0.315	-	-
Antiinfective	0.334	0.319	0.321	-	0.423
Antiprotozoal	0.555	0.645	0.365	0.501	0.420
Antidiabetic (type 2)	0.432	0.384	0.409	0.406	0.407
Antineoplastic (non-Hodgkin's lymphoma)	0.338	0.300	0.318	0.354	-
Hemostatic	0.382	-	0.391	0.409	-
Antineoplastic	0.362	-	-	0.338	-
Vasoprotector	0.503	0.501	0.324	0.459	-

«-» – дана активність не спостерігається при умові $P_a > 0.3$

Триазени **4.11-4.16** в структурі яких міститься імідазол в положенні 4 антрахінонового кільця через свою новизну мали занижені значення P_a , тому при їх прогнозуванні фармакологічної активності, дані які наведені у таблиці 5.3,

були використані значення ($P_a > 0.2$). Для переважної більшості структур найбільш вираженими є такі види активності, як антипротозойна (Antiprotozoal), противірусна (Antiviral), кровоспинна (Hemostatic) і (Antihemorrhagic), протиінфекційна (Antiinfective), протидіабетична тип 2 (Antidiabetic type 2) та ін. (табл. 5.3). Також для всіх сполук (окрім 4.15-4.16) слід перевірити доцільність лікувального ефекту гострих неврологічних розладів (Acute neurologic disorders treatment) і можливість використання їх як потенційних P2X3 пуринових рецепторів (Purinergic P2X3 antagonist).

Таблиця 5.3

Прогнозована фармакологічна активність триазенів **4.11-4.16** за умови $P_a > 0.2$

Сполука	4.11	4.12	4.13	4.14	4.15	4.16
Активність P_a						
Antiviral (Influenza A)	0.409	0.399	0.409	0.409	0.433	0.394
Antiprotozoal (Amoeba)	-	0.254	0.254	0.244	0.227	0.234
Antiprotozoal (Trypanosoma)	0.562	0.334	0.381	0.288	0.245	-
Antihemorrhagic	0.289	0.296	0.309	0.323	0.361	0.339
Antiviral (Picornavirus)	0.339	0.341	0.303	0.314	0.399	0.324
Antiinfective	0.249	0.233	0.280	-	-	0.222
Antiprotozoal	0.277	-	0.419	0.406	0.455	0.592
Antidiabetic (type 2)	0.375	0.305	0.358	0.356	0.404	0.340
Antiprotozoal (Trichomonas)	-	-	0.233	0.252	0.234	0.279
Hemostatic	0.208	0.238	0.219	0.207	-	-
Vasoprotector	-	0.489	0.390	0.277	0.313	0.315
Platelet aggregation stimulant	-	0.405	0.384	0.436	0.392	0.343
Acute neurologic disorders treatment	0.462	0.404	0.382	0.331	-	-
Purinergic P2X3 antagonist	0.296	0.279	0.299	0.306	0.333	0.283

«-» – дана активність не спостерігається при умові $P_a > 0.2$

5.2. Прогнозована та експериментальна токсичність

З метою визначення канцерогенного впливу синтезованих нових триазинів були досліджені методи SAR, які впроваджуються *in silico* для зменшення кількості експериментів на тваринах. Проте дані методи ігнорують інформацію про органоспецифічність пухлиногенезу. За допомогою онлайн програми *ROSC-Pred* (web-service for rodent organ-specific carcinogenicity

prediction) [143], прогнозували канцерогенез у гризунів з урахуванням виду (щурі, миші), статі та тканинної специфічності від структурної формули сполук. Був оцінений канцерогенний вплив синтезованих триазенів **4.2–4.4**, **4.11–4.16** у порівнянні з відомим протипухлинним препаратом мітоксантроном (1.75). Дані прогнозу програми *ROSC-Pred* наведені в таблиці 5.4 (щурі) і таблиці 5.5 (миші). Слід зазначити, що канцерогенний вплив **1.75** визначений *in silico*, узгоджуються з експериментальними даними [144–145].

Таблиця 5.4

Прогнозування канцерогенного впливу триазенів **4.2–4.4**, **4.11–4.16** і **1.75** на внутрішні органи щурів за умови $P_a > 0.3$

Сполука	Чоловічі			Жіночі		
	P_a	P_i	Органи	P_a	P_i	Органи
4.2	0.454	0.085	судинна система	0.352	0.173	пухлинні клітини в органах
	0.328	0.145	товста кишка	0.311	0.137	судинна система
4.3	0.407	0.115	судинна система	0.584	0.062	пухлинні клітини в органах
				0.445	0.077	судинна система
4.4	0.344	0.180	судинна система			-
4.11			-			-
4.12	0.348	0.174	судинна система	0.352	0.324	вухо Зімбальної залози
4.13	0.412	0.111	судинна система			-
	0.324	0.148	товста кишка			
4.14	0.404	0.117	судинна система	0.343	0.167	тонка кишка
	0.305	0.170	товста кишка			
4.15	0.312	0.216	селезінка	0.379	0.291	вухо Зімбальної залози
	0.307	0.266	судинна система			
4.16	0.317	0.242	судинна система	0.495	0.086	судинна система
				0.329	0.199	пухлинні клітини в органах
1.75	0.555	0.100	сечовий міхур	0.490	0.158	сечовий міхур
	0.640	0.244	нирки	0.499	0.172	нирки
	0.428	0.075	товста кишка	0.482	0.311	матка
	0.407	0.097	шкіра	0.357	0.265	Печінка
	0.394	0.208	пухлинні клітини	0.322	0.207	пухлинні клітини

			в органах			в органах
	0.353	0.168	судинна система	0.357	0.318	вуха Зімбальної залози
	0.427	0.207	печінка			

Згідно з прогнозом *ROSC-Pred* триазени **4.2–4.4, 4.11–4.16** володіють вузьким спектром токсичності на чоловічі особини щурів (судинна система, товста кишка) на відміну від сполуки порівняння **1.75**, яка була токсичною не тільки для клітин пухлин, але і для нирок, сечового міхура, печінки, шкіри, шлунку, судинної система самців щурів (табл. 5.4). Ймовірний спектр *in silico* токсичного впливу сполук на самок щурів був невисоким (матка, судинна система, тонка кишка), окрім аметантрону, проте яскраво виражена токсичність на пухлини в органах самок сполуки (4.2, 4.3, 4.16, 1.75).

Таблиця 5.5

Прогнозування канцерогенного впливу триазенів **4.2–4.4, 4.11–4.16** і **1.75** на внутрішні органи мишей за умови $P_a > 0.3$

Сполука	Чоловічі			Жіночі		
	P_a	P_i	Органи	P_a	P_i	Органи
4.2	0.338	0.302	щитовидна залоза	0.443	0.266	кров'яна система
4.3	0.339	0.301	щитовидна залоза			-
4.4			-			-
4.11			-			-
4.12			-	0.425	0.283	кров'яна система
4.13			-	0.552	0.164	кров'яна система
			-	0.402	0.279	легені
4.14			-	0.577	0.145	кров'яна система
			-	0.364	0.339	легені
4.15			-	0.482	0.230	кров'яна система
4.16			-	0.448	0.260	кров'яна система
1.75	0.533	0.171	щитовидна залоза	0.484	0.288	кров'яна система
	0.399	0.263	нирки	0.337	0.304	печінка

Комп'ютерне прогнозування ймовірного токсичного впливу на внутрішні органи мишей синтезованих триазенів та мітоксантрону, показало помірний токсичний вплив більшості сполук на кров'яну систему (37.5–57.7%), печінку і

легені самок мишей та щитовидну залозу (33.8–53.3%), нирки самців мишей (табл. 5.5).

Гостра токсичність синтезованих сполук

Для синтезованих сполук та відомого протипухлинного препарату мітоксантрон був проведений прогноз гострої токсичності ЛД₅₀ онлайн ресурсом *Acute Rat Toxicity* програми *GUSAR* для чотирьох різних шляхів введення: внутрішньоочеревинного, внутрішньовенного, перорального та підшкірного (табл. 5.6). Одержані результати показали, що синтезовані 4-заміщені похідні 9,10-антрацендіону можна віднести в більшості до мало- та нетоксичних, проте є також речовини, які відносяться до середньотоксичних за класифікацією Організації економічного співробітництва та розвитку (OECD). Здійснений порівняльний аналіз експериментальних та прогнозованих даних гострої токсичності для мітоксантрон показав кореляцію щодо віднесення цього препарату до класу токсичності [146].

Таблиця 5.6

Прогнозована токсичність ЛД₅₀, мг/кг для відомих протипухлинних препаратів та синтезованих сполук

Сполука	ЛД ₅₀ , мг/кг / клас токсичності			
	Внутрішньо-очеревинний шлях введення	Внутрішньовенний шлях введення	Пероральний шлях введення	Дошкірний шлях введення
Мітоксантрон	33.4 / 2	12.2 / 1	411 / 4	1046 / 5
	8* / 2	4.8* / 1	682* / 4	1640* / 5
2.5	1220 / 5	155 / 4	3549 / 5	4498 / нт
2.6	1481 / нт	501 / 5	7127 / нт	3104 / нт
2.7	1406 / нт	473 / 5	9113 / нт	2788 / нт
2.12	1048 / 5	378 / 5	5999 / нт	1396 / 5
2.13	1519 / нт	382 / 5	4496 / 5	826 / 4
2.14	1560 / нт	366 / 5	3644 / 5	2667 / нт
2.15	919 / 5	128 / 4	3334 / 5	1393 / 5
4.2	1475 / нт	529 / 5	3545 / 5	1230 / 5
4.3	589 / 5	285 / 4	2010 / 5	470 / 4
4.4	421 / 4	746 / нт	4772 / 5	1050 / 5
4.11	1476 / нт	429 / 5	2537 / 4	1095 / 5
4.12	1003 / 5	611 / 5	3103 / 5	658 / 4

4.13	1406 / нт	546 / 5	2717 / 5	930 / 4
4.14	911 / 5	198 / 4	1255 / 4	182 / 4
4.15	1233 / 5	331 / 5	2872 / 4	297 / 4
4.16	1018 / 5	258 / 4	912 / 4	81 / 3

нт – нетоксична, * – експериментальні дані токсичності ЛД₅₀ (мг/кг)

Таким чином, результати прогнозу гострої токсичності, одержані онлайн ресурсом *Acute Rat Toxicity* програми *GUSAR*, можуть свідчити про те, що проведена функціоналізація бромамінової кислоти шляхом нуклеофільного заміщення бром амінопохідними та діазотуванням аміногрупи в положенні 1 з введенням реакцією N-азосполучення амінопохідних ймовірно веде до зменшення токсичності синтезованих сполук у порівнянні з відомим препаратом, що слугуватиме підґрунтям для подальших поглиблених досліджень цих сполук.

Експериментальна токсичність

Параметри гострої токсичності препарату 1-[3,3-біс(2-гідроксиетил)-1-триазеніл]-4-[(2-гідроксиетил)аміно]-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-сульфо кислоти **4.2** досліджували на білих мишах 2–3-місячного віку, масою 19–23 г та білих щурах віком 2–3 місяці і масою 180–200 г. Препарат вводили внутрішньошлунково, одноразово. Для встановлення токсичної дії препарату **4.2** на білих мишей і щурів було взято дози 50, 500 та 5000 мг/кг маси тіла тварини. на кожен дозу було використано по 5 лабораторних тварин. дозу 5000 мг/кг маси тіла тварини було введено подвійній кількості тварин. після введення препарату спостереження за лабораторними тваринами вели протягом 14 діб. При цьому враховували такі показники: зовнішній вигляд, поведінку тварин, стан шерсті, видимих слизових оболонок, відношення до корму, ритм, частоту дихання, час виникнення та характер інтоксикації, її важкість, перебіг [124].

Таблиця 5.7

Результати гострої токсичності при внутрішньошлунковому введенні білим мишам препарату **4.2**

Кількість тварин у групі	Доза препарату, мг/кг	Число загиблих тварин		
		всього	у %	середній час загибелі
5	50	0	0	0
5	500	0	0	0
5	5000	0	0	0
10	5000	0	0	0

В результаті досліджень встановлено, що після введення препарату **4.2** в дозах 50, 500 і 5000 мг/кг всі тварини залишалися живими. Результати досліджень подано в Таблицях 5.7 і 5.8.

Таблиця 5.8

Результати гострої токсичності при внутрішньошлунковому введенні білим щурам препарату **4.2**

Кількість тварин у групі	Доза препарату, мг/кг	Число загиблих тварин		
		всього	у %	середній час загибелі
5	1000	0	0	0
5	2500	0	0	0
5	5000	0	0	0
10	5000	0	0	0

Таким чином, ЛД₅₀ препарату **4.2** є більшою за 5000 мг/кг. У проведених дослідженнях загибелі тварин не виявлено. Згідно з методикою визначення гострої токсичності (СОУ 85.2-37-736:2011) препарат відноситься до 4 класу токсичності (малотоксичні речовини).

5.3. Антимікробна активність

Дослідження антимікробної активності синтезованих 4-заміщених похідних 9,10-антрацендіону проводили методом дифузії в агар за загальноприйнятою методикою із визначенням діаметрів зон затримки росту [147]. Робочі розчини сполук готували у 12.5% водному розчині DMSO

(концентрація 20 мг/мл). В експериментах використовували однодобові культури мікроорганізмів. В товщі агару на чашці Петрі готували лунки діаметром 4.0 мм та здійснювали інокуляцію чашок стандартизованими суспензіями тест-культур (посівна доза складала 1×10^7 КУО/мл). В усі лунки вносили по 20 мкл розчинів досліджуваних сполук, у контрольні лунки – 12.5 % водний розчин DMSO. Чашки інкубували впродовж 24 год при (36 ± 1) °C. Для визначення діаметрів зон затримки росту мікроорганізмів цифрові зображення посівів на чашках аналізували за допомогою комп'ютерної програми UTHSCSA ImageTool 3.0 (The University of Texas Health Science Center in San Antonio, ©1995-2002). Одержані результати обробляли методами варіаційної статистики.

В якості тест-штамів використовували клінічні ізоляти мікроорганізмів, виділені від пацієнтів з гнійно-септичними захворюваннями (*Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Providencia stuartii*, *Pseudomonas aeruginosa*) та кандидозними стоматитами (*Candida spp.*). Клінічні штами бактерій ідентифікували за морфологічними, культуральними властивостями відповідно до [148] та за допомогою біохімічних мікротестів «STAPHYtest 16», «ENTEROtest 24», «NEFERMtest 24» (Lachema, Чехія). Ідентифікацію грибів здійснювали за допомогою системи VITEK 2 з використанням VITEK 2 YST ID card (bioMérieux, Франція). Тест-штами стафілоkokів включали штам *S. aureus*, чутливий до усіх груп антибіотиків, *S. aureus* та *S. haemolyticus*, резистентні до метициліну, макролідів, тетрациклінів і фторхінолонів. Серед грам-негативних бактерій були продуценти β -лактамази розширеного спектру (ES β L). Культури дріжджоподібних грибів роду *Candida* проявляли помірну чутливість до полієнів (ністатину, амфотерицину В), резистентність або помірну дозозалежну чутливість до імідазолів (кетоконазолу) і триазолів (флуконазолу, ітраконазолу, воріконазолу).

Результати антибактеріальної активності

Оцінка антимікробної активності 14-ти синтезованих нітрогеновмісних 4-заміщених похідних 9,10-антрацендіону показала, що до дії сполук більш чутливими є грам-позитивні мікроорганізми (табл. 5.9). Найбільш виразну

активність щодо грам-позитивних бактерій виявляє сполука **4.11** із замісником бензойною кислотою в положенні 1 триазенової групи та імідазольним фрагментом у положенні 4 сульфоантрахінонового каркасу. Показано, що зона затримки росту штаму *S. aureus* (MSSA) за дії сполуки **4.11** становить $(8,98 \pm 1,09)$ мм ($p < 0,01$ порівняно з контролем), *S. aureus* (MRSA) – $(8,41 \pm 0,43)$ мм ($p < 0,05$), *S. haemolyticus* (MS) – $(11,50 \pm 0,64)$ мм ($p < 0,01$), *S. epidermidis* (MS) – $(9,36 \pm 0,22)$ мм ($p < 0,01$).

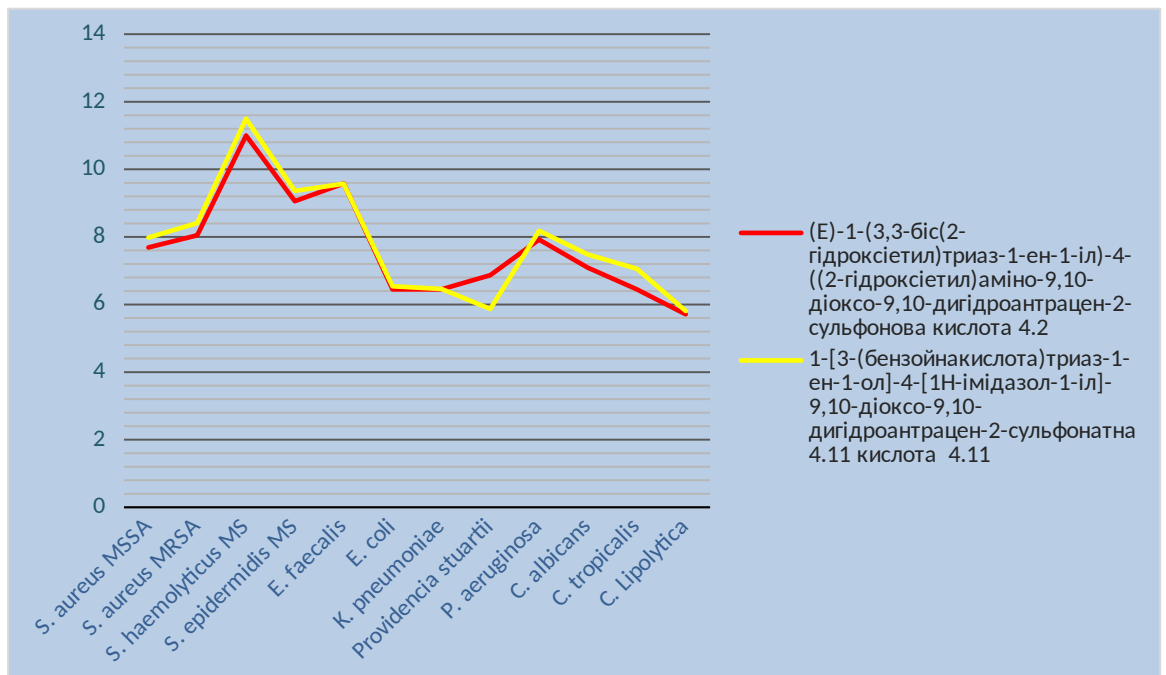


Рис 5.1. Антимікробна активність сполук–лідерів (діаметри зон затримки росту мікроорганізмів, мм)

Таблиця 5.9

Протимікробна активність синтезованих сполук (діаметри зон затримки росту мікроорганізмів, мм)

№	<i>S. aureus</i> MSSA	<i>S. aureus</i> MRSA	<i>S.</i> <i>haemolyticus</i> MS	<i>S.</i> <i>epidermidis</i> MS	<i>E. faecalis</i>	<i>E. coli</i>	<i>K.</i> <i>pneumonia</i> <i>e</i>	<i>Providenci</i> <i>a stuartii</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>C. albicans</i>	<i>C.</i> <i>tropicalis</i>	<i>C.</i> <i>lipolytica</i>
к	4,70±0,18	6,66±0,35	-*	4,80±0,32	5,16±0,17	5,03±0,18	-	4,46±0,47	6,84±0,57	5,80±0,31	5,45±0,60	5,27±0,29
4.14	-	-	-	5,22±0,58	-	5,16±0,35	-	-	-	-	-	-
4.13	6,07±0,40 [†]	5,63±0,38	-	5,60±0,21	5,00±0,59	4,61±0,37	-	5,11±0,21	-	5,57±0,49	-	-
4.15	-	5,75±0,44	-	-	-	-	-	4,80±0,40	-	5,13±0,73	-	-
4.2	7,69±0,09 ^{††}	8,05±0,33 [†]	11,0±0,64 ^{††}	9,06±0,52	9,58±1,44 ^{††}	6,45±0,37 [†]	6,45±0,22 [†]	7,87±0,58 [†]	7,92±0,10 [†]	7,09±0,49 [†]	7,45±0,33 [†]	6,81±0,51
2.8	-	-	-	-	-	5,69±0,51	-	-	5,91±0,52	5,79±0,52	-	-
2.24	4,67±0,38	6,11±0,39	-	4,49±0,65	5,13±0,29	5,28±0,28	-	-	-	5,00±0,12	-	-
2.9	-	5,33±0,49	-	4,64±0,38	-	5,74±0,67	-	-	5,06±0,29	-	-	-
4.11	7,98±1,09 ^{††}	8,41±0,43 [†]	11,50±0,64 ^{††}	9,36±0,22	9,57±1,28 ^{††}	6,54±0,37 [†]	6,46±0,22 [†]	5,87±0,48 [†]	8,18±0,19 [†]	7,48±0,17 [†]	7,06±0,69 [†]	5,81±0,51
2.15	-	-	-	6,11±0,32 [†]	-	4,53±0,27	-	-	-	5,54±0,63	5,01±0,37	4,96±0,39
2.29	-	-	-	5,90±0,34 [†]	6,06±0,27 [†]	5,31±0,14	4,53±0,37	-	-	4,61±0,57	4,93±0,46	6,04±0,16
2.16	-	5,92±0,43	5,10±0,47	5,73±0,25 [†]	-	5,36±0,32	5,31±0,30	-	5,09±0,80	4,88±0,54	4,54±0,28	-
2.11	-	5,16±0,17	-	4,96±0,40	5,46±0,65	5,34±0,20	5,11±0,18	5,35±0,35	-	-	4,68±0,46	-
2.13	5,81±0,66 [†]	4,97±0,36	5,43±0,41	4,86±0,16	4,91±0,31	7,10±0,35 [†]	5,66±0,35 [†]	4,97±0,32	-	5,63±0,46	-	-
2.12	-	-	4,51±0,64	-	-	-	5,12±0,22	5,03±0,42	-	-	-	4,80±0,36

Примітки: * – зони пригнічення росту відсутні ; [†] – p<0,05, ^{††} – p<0,01 порівняно з контролем.

Введення в положення 1 триазенової групи замісника діетаноламіну (сполука **4.13**) призводило до незначного зниження антистафілокової активності щодо *S. aureus* (MSSA), а при введенні в триазенову групу диетилу (**4.14**), морфоліну (**4.15**) антимікробна дія не спостерігалась. Метицилінрезистентний епідермальний стафілокок проявляє чутливість до дії сполук з аміногрупою в положенні 1 сульфоантрахінонового каркасу (**2.15**, **2.16**) та метилантрахінонового каркасу (**2.29**) ($p < 0,05$).

Результати проведених експериментів свідчать (табл. 5.9), що досліджувані сполуки є малоактивними щодо грам-негативних бактерій, лише сполуки **4.11** та **4.2** пригнічують ріст планктонних мікроорганізмів *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. stuartii*, *P. aeruginosa*, значення діаметрів зон затримки росту становлять (6.45–6.54) мм, (6.45–6.46) мм, (5.87–6.87) мм та (7.92–8.18) мм відповідно ($p < 0,05$). Введення у положення 4 сульфоантрахінонового каркасу замісника аміноморфоліну (**2.13**) не впливає на вираженість антибактеріальної дії щодо тест-штамів *E. coli* ($7,10 \pm 0,35$ мм) та *K. pneumoniae* ($5,66 \pm 0,35$ мм), $p < 0,05$ порівняно з контролем. Сполука **4.2** з замісником діетаноламіном у положенні 1 триазенової групи та фрагментом етаноламіну в положенні 4 сульфоантрахінонового каркасу виявляє незначну активність щодо планктонних клітин кишкової палички. Цей результат може становити певний інтерес у зв'язку з встановленою достатньо високою протигрибковою активністю сполуки **4.2** (рис. 5.1).

Фунгіцидну активність сполук визначали методом оцінки відсотка пригнічення росту колоній міцелію грибів *in vitro*. Для цього розливали картопляно-декстрозне агаризоване поживне середовище в чашки Петрі, в які попередньо внесли розчин досліджуваної речовини з розрахунку отримання в середовищі концентрації 0,003 %. Через 24 год. після випаровування розчинника проводили посів тест-культур грибів (навантаження 10⁵ спор/мл). Засіяні чашки ставили на інкубацію в термостат при температурі 22-25 °С.

З метою встановлення чутливості тестових культур бактерій до дії речовин використовували метод серійних розведень [148]. Як середовище

використовували м'ясо-пептонний бульйон (МПБ). Мікробне навантаження становило $5 \cdot 10^6$ клітин в 1 мл середовища. Тривалість інкубації бактерій – 24 год при 37 °С. Результати по встановленню показників мінімальної бактерицидної концентрації синтезованих сполук представлені в табл. 5.9 та 5.10.

Таблиця 5.10.

Фунгіцидна активність синтезованих сполук проти
Candida albicans, *Candida tropicalis*, *Candida lipolytica*

№ сполуки в тесті	<i>C. albicans</i>	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. lipolytica</i>
DMS	5,80±0,31	5,45±0,60	5,27±0,29
4.14	-	-	-
4.13	5,57±0,49	-	-
4.15	5,13±0,73	-	-
4.2	7,09±0,49 [†]	6,45±0,33 [†]	5,71±0,51
2.8	5,79±0,52	-	-
2.24	5,00±0,12	-	-
2.9	-	-	-
4.11	7,48±0,17 [†]	7,06±0,69 [†]	5,81±0,51
2.15	5,54±0,63	5,01±0,37	4,96±0,39
2.29	4,61±0,57	4,93±0,46	6,04±0,16
2.16	4,88±0,54	4,54±0,28	-
2.11	-	4,68±0,46	-
2.3	4,97±0,45	4,96±0,68	-
2.12	-	-	4,80±0,36

Фунгіцидні властивості виявлено лише у сполук **4.2** і **4.11** (табл. 5.10), діаметри зон затримки росту збільшилися на 2.0–2.5 мм (*C. albicans*) та 1.0–1.6 мм (*C. tropicalis*) порівняно з контролем ($p < 0,05$). З аналізу отриманих результатів, виникає певна залежність між будовою молекули і її антимікробною активністю, що в свою чергу дозволяє визначити напрямки цілеспрямованого синтезу більш активних фунгіцидів.

5.4. Застосування віртуального скринінгу, докінгу у прогнозуванні впливу синтезованих сполук на коронавірус

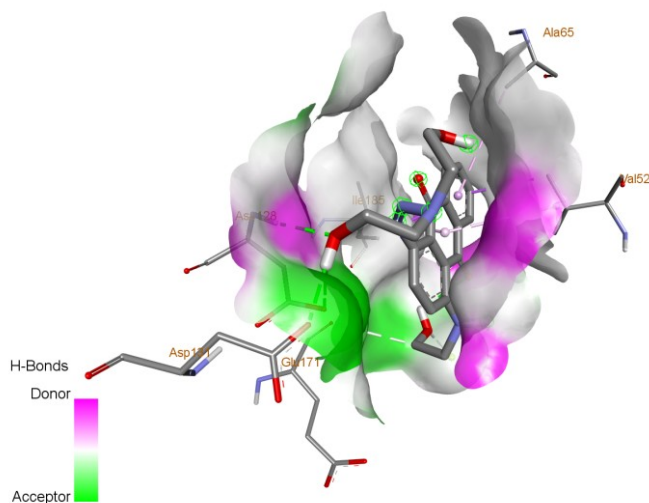
В даний час хвороба COVID-19 призвела до смерті мільйонів людей у всьому світі, починаючи з грудня 2019. Крім того, ризик ураження COVID-19

доповнюється в основному у суб'єктів із зниженим імунітетом. Хоча застосовуються підходи щодо запобігання поширення цього вірусу через соціальне дистанціювання тощо, посилення імунітету у суб'єктів може відігравати важливу роль у пригніченні передачі вірусу та його вторгненні в тіло. Техніка молекулярного докінгу в медичній хімії привела до прогресу у відкритті та дизайні ліків. Ця методика досліджує спосіб зв'язування та спорідненість невеликої молекули в місці зв'язування білка-мішені рецептора. Синтезовані сполуки ліганду були намальовані за допомогою Chem Draw Ultra версії 16.0 (Cambridge Software) з подальшою мінімізацією енергії лігандів молекулярною механікою (MM2) за допомогою ChemBio-3D Ultra версії 12.0 з інтерфейсом GAMESS шляхом забезпечення помилки з'єднання. Ці мінімізовані енергією ліганди (структури) у форматі MOL, SDF були перетворені у файл mol2 за допомогою відкритого інструменту студії Discovery, а підготовка ліганду була здійснена за допомогою програмного забезпечення Chimera, яке було використано у молекулярних докінгових дослідженнях. Кристалічну структуру 3CLpro-2 (код PDB: 6LU7) [150], було отримано через базу даних білків (Protein Data Bank) (<http://www.pdb.org>), а будь-які гетероатоми, молекули води були усунені з докінгових досліджень. Молекулярний докінг проводився за допомогою пакета Autodock Tools 1.5.4 (<http://mgltools.scripps.edu>) [151], Autodock Vina (док-програми версії 4.2) та SAMSON (розширена докінгова програма), щоб зрозуміти взаємодію синтезованих молекул з білком, потенційний режим зв'язування та енергію, також проаналізувати спорідненість зв'язування з COVID-19. Результати аналізу молекулярного докінгу були оброблені з використанням Autodock 4.2.18 [149].

Тривимірне та двовимірне графічне зображення всіх докінгових комплексів було виконано UCSF Chimera 1.10.1, Discovery Studio (2.1.0), програмним забезпеченням PyMOL та веб-сервером (<https://proteins.plus/>) [152]. Підготовка білків та сітки для віртуального скринінгу (докінгу) проводилася за допомогою інструментів Autodock та auto dock Vina 1.1.2. Результати стикування за допомогою AutoDock4 спочатку були перетворені на *.pdbqt. Стикування

проводилося за допомогою генетичного алгоритму Ламарка та параметрів за замовчуванням. Розмір сітки встановлено на рівні 40 Å для x, y та z відповідно, а центр сітки – 11.183, 10.406 та 68.139 для x, y та z відповідно, що охоплює всі амінокислоти.

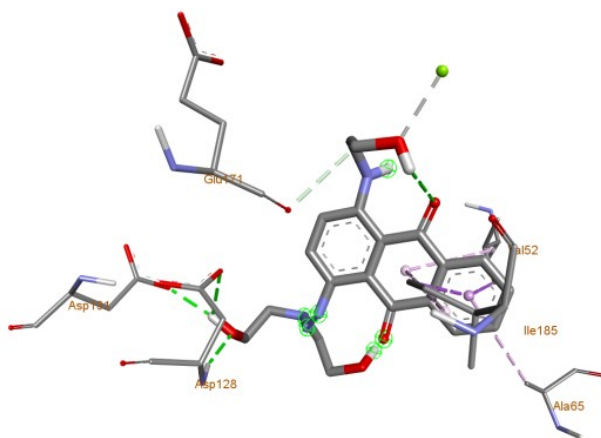
Для сполуки **4.21**, яка показала найвищу спорідненість, зроблено докінг проти основної протеази 3CLpro-2 (6LU7) для ідентифікації взаємодії ліганд-білок. Результат стикування показав, що шість водневих зв'язків, один електростатичний зв'язок та одна гідروفобна взаємодія спостерігалися у синтезованому стикуваному комплексі (сполука 4.21 Рис. 5.2 та Рис. 5.3, інші сполуки наведені у Додатку Д). За отриманими результатами було зроблено висновок, що стикуваний ліганд утворює стабільний комплекс з інгібітором COVID-19. Для триазену **4.21** було виявлено дев'ять репрезентативних режимів зв'язування зі спорідненістю зв'язування від – 8.2 до –7.2 ккал/моль (таблиця 5.11). Молекулу антрахінону можна розглядати як афінну сполуку для розробки нових ліків від COVID-19.



A



В



С

Рисунок 5.2: (А) Взаємодія ліганду **4.21** з поверхнею рецептора інгібітора COVID-19, (В) Стикований ліганд триазен **4.21** на тому ж рецепторі каталітичної ділянки, (С) 3D-Модель зв'язування сполуки **4.21** до сайту зв'язування основної протеази COVID-19.

Таблиця 5.11

Значення спорідненості зв'язування різних позицій сполуки **4.21**, передбаченим *autodock Vina*

Режим	Спорідненість (kcal/mol)	Відстань від найкращого режиму	
		RMSD 1.b.	RMSD u.b.
1	-8.2	0.000	0.000
2	-7.8	2.452	4.321
3	-7.5	3.412	6.230
4	-7.7	2.513	3.505
5	-7.4	3.337	6.074

6	-7.4	3.079	6.000
7	-7.4	2.665	5.229
8	-7.2	2.703	5.348
9	-7.2	2.312	2.901

Дослідження інгібування *in silico* синтезованих сполук, що зв'язуються з основною протеазою (6LU7), показали, що ці сполуки виявили високу спорідненість до зв'язування (-7.8 ккал/моль за допомогою AutoDock 4 та -7.0 за допомогою AutoDock Vina).

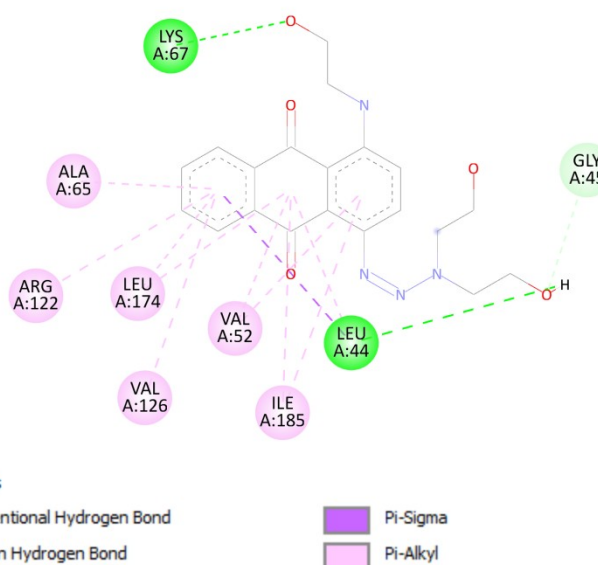


Рисунок 5.3. 2D-взаємодія ліганду **4.21** з поверхнею рецептора інгібітора COVID-19 та 2D-стикування позицій сполуки **4.21** до сайту зв'язування основної протеази COVID-19.

5.5. Цитотоксична активність

Для проведення аналізу на цитотоксичність готували та розбавляли клітинні суспензії відповідно до типу клітини та очікуваної щільності клітин-мішеней (25 000–35 000 клітин/мл) на основі характеристик росту клітин. Клітини додавали за допомогою автоматичної піпетки (30 л) в 384-лункові мікротитраційні планшети. Усі досліджувані сполуки розчиняли в 100% ДМСО та чотирикратні розведення передбачуваної тестової концентрації додавали в аліквоти по 0.15 л при нульовому часу до лунок мікротитраційного планшета ехоакустичним рідинним обробником Echo550 (Labcyte, Сан-Хосе, Каліфорнія,

США). Експерименти проводилися в технічних дублях і принаймні три біологічні повтори. Клітини інкубували з досліджуваними сполуками протягом 72 годин при 37°C, в атмосфері 5% CO₂ при вологості 99%. В кінці інкубаційного періоду, клітини аналізували за допомогою тесту MTS. Аліквоти (5 л) основного розчину MTS вносили піпеткою в кожну лунку та інкубували ще 1–4 години. Значення IC₅₀, концентрація препарату, яка смертельна для 50% пухлинних клітин, було розраховано за відповідними кривими доза-відповідь у програмному забезпеченні Dotmatics (The Old Monastery, Windhill, Bishop's Stortford, Herts, Великобританія).

Таблиця 5.12

Підсумкова цитотоксична активність IC₅₀, μM

Сполуки Клітинні лінії*	2.3	2.11	2.1 6	4.11	2.9	2.24	2.8	4.13
A549	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50
VJ	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50
VJLD	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50
CCRF- CEM	40.80 ±4.1 0	>50	>50	>50	47.68 ±4.38	>50	>50	>50
CEM- DNR	>50	>50	>50	>50	44.43 ±7.79	>50	>50	>50
HCT116	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50
HCT116 p53 -/-	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50
K562	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50
K562- TAX	>50	>50	>50	>50	48.49 ±4.27	>50	>50	>50
MRC5	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50
MRC5LD	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50
U2OS	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50

*Цитотоксичну активність визначали методом MTS після 3-денної інкубації. Значення являють собою середні значення IC₅₀, отримані в трьох незалежних експериментах із SD в діапазоні 10–25% від середніх значень. Перевірено клітинні лінії: CCRF-CEM (гострий лімфобластний лейкоз у дітей), CEM-DNR (CCRF-CEM, стійкий до даунорубіцину), K562 (хронічний мієлолейкоз), K562-Tax (K562, стійкий до паклітакселу), A549 (аденокарцинома легень), HCT116 (колоректальний рак), HCT116p53-/- (нульовий ген p53) і U2OS (остеосаркома). Нормальні клітинні лінії людини: MRC-5 і VJ (нормальні циклічні фібробласти).

Результати цитотоксичності похідних *in vitro* оцінювали за допомогою аналізу MTS на нормальні людські фібробласти крайньої плоти та легенів VJ і MRC-5 та ракові клітинні лінії інших гістогенетичних типів (табл. 5.12). Сполуки **2.11**, **2.16**, **2.24**, **2.8** і **4.13** не викликали жодного цитотоксичного ефекту у всій панелі клітинної лінії при максимальній дослідженій концентрації, ймовірно, через наявність в молекулі сульфогрупи, яка не дозволяла їм пройти через гідрофільно-ліпофільний бар'єр. Похідне **2.3** було неактивним щодо всієї панелі клітинних ліній, за винятком дії на лінії клітин лімфобластного лейкозу CCRF-CEM. Значення IC_{50} , отримане для цієї чутливої лінії клітин (CCRF-CEM), становило 40.80 μ M. Похідне **2.9** показало активність лише проти вибраних клітинних ліній. Як і очікувалося, нижча чутливість спостерігалася в стійкій сублінії CEM-DNR та у резистентній сублінії K562-Tax. Виходячи з цих даних можна спрогнозувати механізм елімінації цитотоксичних похідних.

ВИСНОВКИ

У дисертаційному дослідженні запропоновано препаративно прості та зручні методи синтезу 4-заміщених триазенів антрацендіонового ряду та досліджено їх властивості. Отримано наноплівки триазенів і функціоналізованих 1-аміноантрахінонів на кремнієвій підкладці і визначено їх морфологію і оптичні властивості.

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

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

3. Описано ефективний каталітичний процес для арилювання диетаноламіну кислотою **1.1**, що призвело до подальших перетворень продукту реакції і утворенню сполуки **2.17** з прийнятним виходом, для його підвищення необхідна оптимізація умов реакції. На основі 4-заміщених аміноантрацендіонів синтезовані нові гетероцикли (антрапіримідини, піразолантрони).

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

малоосновними амінами, ароматичними, гетероциклічними амінами слід розглядати окремо.

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

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

7. Досліджено морфологію і особливості осадження на кремнієві полімерні плівки 4-заміщених антрацендіоновмісних триазенів. Методом оптичної мікроскопії виявлено залежність товщини плівки і її морфології від типу триазену. Дослідження електропровідності плівок приведеної структури 4-зондовим методом показали дуже високий питомий опір і, відповідно, діелектричні властивості.

8. На основі даних експериментальних досліджень 4-заміщених похідних 9,10-антрацендіону визначено сполуки з антимікробною та фунгіцидною дією. Молекулярним докінгом спрогнозована достатня спорідненість антрацендіонових структур в активному сайті зв'язування з основною протеазою COVID-19, що робить синтезовані сполуки ймовірними інгібіторами

коронавірусу. Результати цитотоксичності оцінені *in vitro* за допомогою аналізу MTS на нормальні людські фібробласти крайньої плоти та легенів VJ і MRC-5 та ракові клітинні лінії інших гістогенетичних типів показали, що сполука **2.9** володіє слабким цитотоксичним ефектом, спрямованим переважно проти ракових клітинних ліній.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Пат. 1131516 США. Greenish – Blue dyes of the anthraquinone series / Herzberg W.; Wilmersdorf B.; Hoppe G.; Aniline Fabrikation. - № 848430; заявл. 01.06.1914; опубл. 09.05.1915.
2. Пат. 1935929 А США. Acid dyestuff of the antraquinone series / Zahn K.; Koch H.; Corporation of Delaware. - № 648731; заявл. 23.12.1932 ; опубл. 21.11.1933.
3. Пат. 2407704 А США. Antraquinone acid dyestuff / Kern J. G.; Allied Chemical and Dye Corporation. - № 516728 ; заявл. 01.01.1944 ; опубл. 17.09.1946.
4. Пат. 2453285 А США. Dyestuff of the antraquinone series / Allmen S.; Sandoz LTD. - № 617455; заявл. 09.19.1945 ; опубл. 11.09.1948.
5. Пат. 1735147 США. Homonuclear amino-aphylamino-anthraquinone sulphonic acids and process of making the same / Weinand K.; Corporation of Delaware. - № 130112 ; заявл. 21.08.1925; опубл. 18.08.1926.
6. Mitsuishi M. The Activities of Sodium Salts of 1-Amino-4-alkylaminoanthraquinone-2-sulfonic Acid in Aqueous Solutions / M. Mitsuishi and Y. Yamaguchi // Bulletin of the Chemical Society of Japan. - 1981. - Vol. 54, № 3. – P. 654 - 656.
7. Пат. 1688256 США. Dyestuffs of the anthraquinone series / Weinand K.; Corporation of Delaware. - № 242282; заявл. 20.12.1926; опубл. 23.12.1927.
8. Пат. 5196553 А США. Preparation process for aminoanthraquinone derivatives / John H. Brady, Peter J. Brogden, Malcolm B. Nield, Mossley; Ciba-Geigy Corporation. - № 720549; заявл. 25.06.1991; опубл. 23.03.1993.
9. Fluorinated Aminoanthraquinone Dyes / J.B. Dickey, E.B. Towne, M.S. Bloom [et. al.] // Ind. & Eng. Chem. – 1956. – Vol. 48, № 2 – P. 209 – 213.
10. Oprisan L. Bromamine acid derivated dyes / L. Oprisan, N. Slavila, I. Sabe // U. P. B. Sci. Bull., Series B. – 2007. – Vol. 69, № 2 – P. 43 – 48.
11. Raval D.A. Synthesis of 8-aminoceramidone derivatives by modified two step process / D.A. Raval and Y.B. Chauhan // Indian J. of Chem. Technology – 1997. – Vol. 4. – P. 53 – 56.

12. Simek M. Application of ionic Liquids for the Production of Bromamine Acid / M. Simek, J. Vynuchal, T. Weidich // 3-Internation Conference on Chemical Technology, 13-15 April 2015. - Mikulov Czech Republic – 2015. – P. 399 – 403.
13. Sanislav A. Investigation of two textile anthraquinone dyes purity / A. Sanislav, F. Dumitru, M. D. Stănescu // Sci. Bull., Series B. - 2013. - Vol. 75, № 4. - P. 91 - 100.
14. The marine-derived fungus *Tinctoporellus* sp. CBMAI 1061 degrades the dye Remazol Brilliant Blue R producing anthraquinones and unique tremulane sesquiterpenes / J. P. G. Rodriguez, D. E. Williams, J. D. Sabater [et. al.] // RSC Adv. – 2015. – Vol. 5. – P. 66360 – 66366. DOI: 10.1039/c5ra13580j
15. Crystal structure of NTPDase2 in complex with the sulfoanthraquinone inhibitor PSB-071 / M. Zebisch, Y. Baqi, P. Schafer [et. al.] // J. Structural Biology – 2014. – Vol. 185 – P. 336 – 341. doi.org/10.1016/j.jsb.2014.01.005
16. Malik E. Syntheses of 2-substituted 1-amino-4-bromoanthraquinones (bromaminic acid analogues) – precursors for dyes and drugs / E. M. Malik, Y. Baqi, Ch. E. Müller // Beilstein J. Org. Chem. – 2015. – Vol. 11. – P. 2326–2333. DOI: 10.3762/bioc.11.253
17. Ullmann reactions of 1-amino-4-bromoantraquinone bearing various 2-substituents furnishing novel dyes / E. M. Malik, M. Rashed, L. Wingen [et. al.] // Dyes and Pigments – 2016. – Vol. 131. – P. 33 - 40. DOI: 10.1016/j.dyepig.2016.03.023
18. Baqi Y. Rapid and efficient microwave-assisted copper (0)-catalyzed Ullmann coupling reaction / Baqi Y, Muller C.E // Org Lett. – 2007. – V. 9. - № 7. – P. 1271-1274. DOI: 10.1021/ol070102v
19. Baqi Y. Synthesis of alkyl- and aryl-amino-substituted anthraquinone derivatives by microwave-assisted copper (0)-catalyzed Ullmann coupling reactions / Younis Baqi and Christa E. Muller // Nature Protocols – 2010. - Vol. 5, № 5. - P. 387 - 390. doi:10.1038/nprot.2010.63
20. A Facile and Practical Copper Powder-Catalyzed, Organic Solvent- and Ligand-Free Ullmann Amination of Aryl Halides / J. Jiao, X.-R. Zhang, N.-H. Chang [et. al.] // J. Org. Chem. – 2011. – Vol. 76. - P. 1180–1183. DOI: 10.1021/jo102169t

21. Ma D.W. Copper/Amino Acid Catalyzed Cross-Couplings of Aryl and Vinyl Halides with Nucleophiles / D.W. Ma, Q. Cai // *Acc. Chem. Res.*, – 2008. – Vol. 41. – P. 1450-1460. DOI: 10.1021/ar8000298
22. Copper Promoted C-N and C-O Type Cross-Coupling Reactions / P. Das, P. Sharma, M. Kumar [et. al.] // *Current Organic Chemistry*, – 2010. – Vol. 14. – P. 754 – 783.
23. J. E. Gowan and T. S. Wheeler, “Name Index of Organic Reaction,” Williams Clowes & Sons, London (1962).
24. Bunnett J.F. For reviews of aromatic nucleophilic substitution / J. F. Bunnett, R. E. Zahler // *Chem. Rev.* – 1951. – Vol. 49. – P. 297.
25. Tuong D. T. Mechanism of the Ullmann Condensation. Kinetic and Thermodynamic Studies / T. D. Tuong, M. Hida // *Bulletin of the Chemical Society of Japan*. – 1970. – Vol. 43, № 6. – P. 1763 – 1768.
26. The Ullmann Condensation Reaction of Haloanthraquinone Derivatives with Amines in Aprotic Solvent. Kinetic Studies of the Condensation with Ethylenediamine / S. Arai, A. Tanaka, M. Hida, T. Yamagishi // *Bulletin of the Chemical Society of Japan*. - 1979. - Vol. 52, № 6. - P. 17631 - 1734.
27. The Ullmann Condensation Reaction of Haloanthraquinone Derivatives with Amines in Aprotic Solvent. The combination of Cu (I) and Hydroxo or alkoxo Cu (II) as Effective catalyst system / S. Arai, Y. Hashimoto, T. Yamagishi, M. Hida // *Bulletin of the Chemical Society of Japan*. - 1989. - Vol. 62. - P. 3143 - 3149.
28. The Ullmann Condensation Reaction of Haloanthraquinone Derivatives with Amines in Aprotic Solvent. The Formation Active Catalyst by the Partial Oxidation of copper (I) with molecular oxygen / S. Arai, Y. Hashimoto, N. Takayama [et. al.] // *Bulletin of the Chemical Society of Japan*. - 1983. - Vol. 56, № 1. - P. 238 - 243. Doi.org/10.1246/bcsj.56.238
29. Vrba Z. Mechanism of the Ullmann condensation / Z. Vrba // *Chem. Commun.* – 1981. – Vol. 46. P. 92 – 100.

30. Angeli P. Synthesis and analytical characterization of P2 receptor agonists and antagonists: Dottorato di ricerca in Scienze Farmaceutiche / Piero Angeli – 2006. – P. 89 – 93.
31. Prester T. Inhibition of NAD(P)H (Quinone-Acceptor) oxidoreductase by Cibacron Blue and related anthraquinone Dyes a structure-activity study / T. Prester, H.J. Prochaska, P. Talalay // *Biochemistry* – 1992. – Vol. 31, № 3. - P. 826.
32. Structure-activity relationships of novel P2-receptor antagonists structurally related to Reactive Blue 2 / M. Glanzel, R. Bultmann, K. Starke [et. al.] // *Eur. J. Med.* - 2005. – Vol. 40. – P. 1262. [Doi.org/10.1016/j.ejmech.2005.07.007](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2005.07.007)
33. Glanzel M. Synthese von P2-Rezeptor-Antagonisten in der Reihe der Reaktivblau 2 Farbstoffe und deren Struktur-Wirkung Beziehungen: dissertation zur Erlangung der Doktorwürde / Markus Glanzel – 2003. – P. 61–62, 91, 146.
34. Influence of different amino substituents in position 1 and 4 on spectroscopic and acid base properties of 9,10-anthraquinone moiety / Anna Wcisło, P. Niedzialkowski, E. Wnuk [et. al.] // *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* – 2013. – Vol. 108. – P. 82–88. doi.org/10.1016/j.saa.2013.01.085
35. Clark K.P. Photochemistry and radiation chemistry of 9,10-anthraquinone-2-sodium sulphonate in aqueous solution. Part 2.- Photochemical / K. P. Clark, H. I. Stonehill // *J. Chem. Soc., Faraday Trans. 1*, – 1972. – Vol. 68. P. 1676 – 1686. DOI: 10.1039/F19726801676
36. Photoreduction of 2-piperidinoanthraquinone by an electron transfer via the upper excited $n-\pi^*$ triplet state / H. Inoue, K. Kawabe, N. Kitamura, M. Hida // *State Chem. Lett. of Japan.* - 1977. - P. 987 - 990.
37. Nucleophilic photo-substitution reaction of sodium 1-amino-4-bromoanthraquinone-2-sulphonate / H. Inoue, T. D. Tuong, M. Hida and T. Murata // *J. Chem. Soc. D.* - 1971. - Vol. 0. - P. 1347 - 1348. DOI: 10.1039/C29710001347
38. The Nucleophilic Photo-substitution reaction of anthraquinone derivatives. I. The Photo-amination of sodium 1-amino-4-bromoanthraquinone-2-sulfate / H. Inoue, M.

- Hida, T.D. Tuong and T. Murata // *J. Chem. Soc., of Japan* – 1973. – Vol. 46. – P. 1759–1762.
39. Davies A.K. Photochemistry of the piperidinoanthraquinones / A. K. Davies, J. F. Mckellar, G. O. Phillips // *Proc. Roy. Soc. Lond. A.* – 1971. – Vol. 323. – P. 71.
40. Radical intermediates in photosubstitution reactions of anthraquinones / G. G. Wubbels, D. M. Tollefsen, R. S. Meredith // *J. Am. Chem. Soc.* – 1973. - Vol. 95, № 11. - P. 3820 - 3822. doi:10.1021/ja00792a074
41. Inoue H. Solvent Effect on the Photoamination of 1-amino-2,4-dibromanthraquinone Dual mode of the Photoamination in Ethanol via the $S_1(^1CT)$ and $T_1(^3CT)$ States / H. Inoue, T. Shinoda, M. Hida // *J. Chem. Soc., of Japan* – 1980. – Vol. 53, № 1. – P. 154.
42. Kappe C. O. Controlled microwave heating in modern organic highlights from the 2004-2008 / C. O. Kappe, D. Dallinger // *Mol. Divers* – 2009. – Vol. 13. – P. 71-193. DOI 10.1007/s11030-009-9138-8
43. Kappe C. O. Microwave dielectric heating in synthetic organic chemistry / C. O. Kappe // *Chem. Soc. Rev.* – 2008. – Vol. 37. – P. 1127. DOI 10.1039/B8030001B
44. Ju Y. Efficient and Simple Aqueous N-Heterocyclization of Aniline Derivation Microwave-Assisted Synthesis of N-Aryl Azacycloalkanes / Y. Ju, R. S. Varna // *Organic Letters* – 2005. – Vol. 7, № 1. – P. 2409 - 2411.
45. Microwaves Make Hydroformylation a Rapid and Easy Process / E. Patricci, A. Mann, A. Schoenfelder // *Org. Lett.* – 2006. – Vol. 8, № 17. – P. 3725 – 3727. DOI 10.1021/ol061312v
46. Microwave-Assisted Synthesis of N,N'-Diaryl Cyanoguanidines / S. K. Hamilton, D. E. Wilkinson, G. S. Hamilton, Y.-Q. Wu // *Org. Lett.* – 2005. – Vol. 7, № 12. – P. 2429 - 2431. DOI 10.1021/ol050728q
47. High-Affinity, Non-Nucleotide-Derived Competitive Antagonists of Platelet P2Y₁₂ Receptors / Y. Baqi, K. Alzeler, M. Kose [et. al.] // *J. Med. Chem.* – 2009. – Vol. 52, № 12. P. 3784 - 3793. DOI 10.1021/jm9003297
48. Development of GoSlo-SR-5-69, a potent activator of large conductance Ca²⁺-activated K⁺ (BK) channels / S. Roy, R. J. Large, A. M. Akande [et. al.] // *Eur. J.*

Med. Chem. – 2014. – Vol. 75. – P. 426–437.
Doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.01.035

49. Inhibitors for the bacterial ectonucleotidase Lp1NTPDase from *Legionella pneumophila* / A. Fiene, Y. Baqi, E. M. Malik [et. al.] // Bioorganic & Medical Chemistry – 2016. - Vol. 24, № 18. P. 4363 - 4371. DOI 10.1016/j.bmc.2016.07.027
50. Ligand assisted copper-catalyzed Ullmann cross coupling reaction of bromaminic acid with amines / B. Shao, H. Du, X. Hao [et. al.] // Chin. J. of Chem. Engin. – 2016. – Vol. 24, № 8. P. 1000. DOI 10.1016/j.cjche.2016.01.010
51. A novel azoanthraquinone dye made through innovative enzymatic process / E. Enaud, M. Trovaslet, F. Bruvneel [et. al.] // Dyes and Pigments – 2010. - Vol. 85, № 3. P. 102. DOI 10.1016/j.dyepig.2009.10.010
52. Patel N. B. Characterization, application and microbial study of imidazole base acid anthraquinone dyes / N.B. Patel and A.L. Patel // Oriental Journal of Chemistry – 2008. – Vol. 24 (2) – P. 551–558.
53. Patel N. B. New 2-aminopyridine containing acid anthraquinone dyes, their application and microbial studies / N.B. Patel and A.L. Patel // Indian Journal of Chemistry – 2009. - Vol. 48 B, – P. 705–711.
54. Patel N. B. Performance and microbial studies of acid anthraquinone dyes containing triazole on various fibres / N.B. Patel and A.L. Patel // Int. J. Chem. Sci. – 2009. – Vol. 7(1), – P. 155–168.
55. Yildiz E. Synthesis and Characterization of Mono- and Dinuclear Metal Complexes with Novel Azo Compound sand their dyeing Properties / E. Yildiz, T. Cetinkol, O. Serindag // Synth. React. Inorg. Met.-Org., Nano-Met. Chem. – 2010. – Vol. 40,– №. 1. – P. 19–26.
56. Yildiz E. Mononuclear Fe (III), Cr (III), Co (II) Metal Complexes Based on Azo-Anthraquinone Moieties: Synthesis, Characterizations and Antibacterial Activities / E. Yildiz, M. Keles, A. Kaya, S. Dincer // Chem. Sci. Trans. – 2013. – Vol. 2. – № 2. – P. 547–555.
57. Федорів, М. З. Порівняльна характеристика реакційної здатності похідних 9,10-антрахінону за допомогою квантово-хімічних розрахунків / М. З.

- Федорів, Т. М. Тарас, А. С. Федорів // Комп'ютерне моделювання в хімії та технологіях : тези доповідей Першої науково-практичної конференції з міжнародною участю, 12-16 травня 2008 року, м. Черкаси. – Черкаси : ЧДТУ, 2008. – С. 29.
58. Синтез потенційних біологічно активних сполук на основі похідних 9,10-антрахінону, що містять S-триазиновий фрагмент / М. З. Федорів, Т. М. Тарас, І. І. Губицька, Н. С. Леочко // Вісник Національного університету “Львівська політехніка”, серія Хімія, технологія речовин та їх застосування – 2008. № 609. С. 149.
59. Chamaleonic Reactivity of Vicinal Diazonium Salt of Acetylenyl-9,10-anthraquinones: Synthetic Application toward Two Heterocyclic Targets / A. A. Stepanov, L. M. Gornostaev, S. F. Vasilevsky // J. Org. Chem. – 2011. – Vol. 76 (21), P. 8737–8748. DOI.org/10.1021/jo2014214
60. Baqi Y. Efficient and mild deamination procedure for 1-aminoanthraquinones yielding a diverse library of novel derivatives with potential biological actives / Younis Baqi and Christa E. Muller // Tetrahedron Letters – 2012. - Vol. 53, № 50. – P. 6739-6742. doi.org/10.1016/j.tetlet.2012.09.011
61. Olubunmi A. Condensation and Cellulosic Derivatization of Bromamine Acid / A. Olubunmi, Olatunji A. Gabriel // The Pacific Journal of Science and Technology. – 2009. – Vol. 10, – № 2. – P. 788–794.
62. Wacker L. (1902). Ueber den Austausch der Diazogruppe durch die Amidogruppe // Chem. Ber. 35, 2593–2602.
63. Gatterman L. Über Azido – sowie stereoisomere Azo – und Hydrazoderivate des Anthrachinons / L. Gatterman, R. Eber // Chem. Ber. – 1916. – Bd.49. – Iss. 2. – P. 2111 – 2120.
64. Shol R. Constitution des Dibrom – 1.5 – diamido – anthrachinons / R. Shol, Kringer // Chem. Ber. – 1904. – Bd.37. – Iss. 4. – P. 4681 – 4686.
65. Сабадах, О.П. Синтез, властивості та біологічна активність триазенів 9,10-антрацендіону і його похідних. Дис. на здобуття ступеня канд. хім. наук: спеціальність 02.00.03 “Органічна хімія” Львів, 2019. — С. 202.

66. Особливості отримання триазенів антрахінонового ряду / Т.М. Тарас, Ю.І. Дейчаківський, В.І. Шупенюк, О.П. Сабадах, Л.Д. Болібрух // Хімія, технологія речовин та їх застосування. - 2019. - Vol. 2, № 1. - С. 92–96.
67. Завельский Д. З. Взаимодействие diazосоединений с сульфаминовой кислотой и ее производными. VII. О реакциях diazосоединений с незамещенной сульфаминовой кислотой / Д. З. Завельский, Л. А. Лишнеvская // Журн. общ. химии. – 1958. – Т. 28. – № 3. – С. 745 – 755.
68. Булгакова Н. А. Синтез и структура некоторых триазенов ряда 9,10-антрахинона / Н. А. Булгакова, Л. М. Горностаев, В. Т. Сакилиди. // Журн. орг. химии. – 2000. – Т. 36, Вып. 10, С. 1519–1520.
69. Lynas-Gray The Action of Dases on 1-Diazoanthraquinone-2-sulphonate and its Derivatives / J. I. Lynas-Gray, J. L. Simonsen // J. Chem. Soc. – 1943. – P. 45–47.
70. Bulgakova N.A. Cyclization of 1-Aryl-3-[4-aryl(cyclohexyl)amino-9,10-dioxo-1-anthryl]triazenes to 3-Aryl-5-aryl(cyclohexyl)-aminoanthra[1,2 d][1,2,3]triazole-6,11-diones / N.A. Bulgakova and L.M. Gornostaev // Rus. Journal of Organic Chemistry – 2001. – Vol. 37, № 9, – P. 1351-1352.
71. The application of anthraquinone-based triazenes as equivalents of diazonium salts in reaction with methylene active compounds / O.Sabadakh, A. Lozynskiy, E.Luchkevych, T.Taras, R.Vynnytska, O.Karpenko, V.Novikov, R.Lesyk // Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements. – 2018. – Vol.193, №7. P. 409 – 414.
72. Synthesis and antimicrobial of new anthraquinone derivatives incorporating pyrazole moiety / M.A. Gouda, M.A. Berghot, A.I. Shoeib, A.M. Khalil // Eur J Med Chem – 2010 – 45(5):1843-8. doi: 10.1016/j.ejmech.2010.01.021
73. Stasevich, M.V.; Zvarich, V.I.; Novikov, V.P.; Zagorodnya, S.D.; Povnitsa, O.Y.; Chaika, M.A.; Nesterkina, M.V.; Kravchenko, I.A.; Druzhilovskiy, D.S.; Poroikov, V.V. 9,10-Anthraquinone Dithiocarbamates as Potential Pharmaceutical Substances with Pleiotropic Actions: Computerized Prediction of Biological Activity and Experimental Validation. Pharm. Chem. J. 2020, 53, 905–913.

74. Synthesis and color properties of novel polymeric dyes based on grafting of anthraquinone derivatives onto *O*-carboxymethyl chitosan / D. Lv, J. Cui, Y. Wang [et. al.] // RSC Adv. – 2017. – Vol. 7. P. 33494 – 33501.
75. Пат. 4864018 A США. Anthraquinone derivatives and their use as protein absorbents / Stead C. V.; Burton S. J.; C. R. Lowe. Imperial Chem. Ind. – № 885146; заявл. 14.07.1986; опубл. 05.09.1989.
76. Prochaska H. J. Purification and crystallization of rat liver NAD(P)H:(quinone-acceptor) oxidoreductase by Cibacron Blue affinity chromatography: Identification of a new and potent inhibitor / J. H. Prochaska // Arch Biochem Biophys – 1988. – Vol. 267 (2), - P. 529. doi.org/10.1016/0003-986(88)90060-4
77. Combinatorial synthesis of anilinoanthraquinone derivatives and evaluation as non-nucleotide-derived P2Y₂ receptor antagonists / S. Weyler, Y. Baqi, P. Hillmann [et. al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2008. – Vol.18. – P. 223–227.
78. Development of 1-Amino-4-(phenylamino)anthraquinone-2- sulfonate Sodium Derivatives as a New Class of Inhibitors of RANKL-Induced Osteoclastogenesis / C.-C. Lee, C.-L. Chen, F.-L. Liu [et. al.] // Arch. Pharm. Chem. Life Sci. – 2016. – Vol. 349. – P. 342–355. DOI 10.1002/ardp.201500475
79. Anthraquinone derivatives as Potent Inhibitors of c-Met Kinase and the Extracellular Signaling Pathway / Z. Liang, J. Ai, X. Ding [et. al.] // ACS Med. Chem. Lett. – 2013. – Vol. 4. P. 408–413.
80. Crystal structure of NTPDase2 in complex with the sulfoanthraquinone inhibitor PSB-071 / M. Zebisch, Y. Baqi, P. Schafer [et. al.] // J. St. Biology – 2014. – Vol. 185. – P. 336 – 341. doi.org/10.1016/j.jsb.2014.01.005
81. Thomson Reuters Integrite Database. Available online: <https://integrite.clarivate.com/integrity/xmlxsl/> (accessed on 14 December 2019)
82. Пат. 7632682 США. Anthraquinone colorant compositions and methods for producing the same / X. M. Hong, R. L. Mahaffey, E. B. Stephens, R. A. VanDahm; Milliken & Company. – № 11/007453; заявл. 8.12.2004; опубл. 15.12.2009.

83. Docetaxel and Estramustine Compared with Mitoxantrone and Prednisone for advanced refractory Prostate Cancer / D. P. Petrylak, C. M. Tangen, M. H. A. Hussain [et. al.] // *N Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 351. P. 1513 – 1520.
84. Preobrazhenskaya M. N. Antitumor anthraquinone analogues for multidrug resistant tumor cells./ M. N. Preobrazhenskaya, A. E. Shchekotikhin, A. A. Shtil, H.-S. Huang // *J. Med. Sci.* – 2006. Vol. 26 (1), – P. 1 – 4.
85. Пат. 4617319 A США. Method of treating multiple sclerosis / S. S. Kerwar, A. E. Sloboda, S. C. Ridge; American Cyanamid Company. – № 744370; заявл. 13.06.1985; опубл. 14.10.1986.
86. Synthesis DNA binding and cytotoxicity of 1,4-bis(2-aminoethylamino)anthraquinone-amino acid conjugates / L.-W. Hsin, H.-P. Wang, P.-H. Kao [et. al.] // *Bioorganic and Med. Chem.* – 2008. – Vol. 16, № 2. – P. 1006 – 1007. doi.org/10.1016/j.bmc.2007.10.012
87. Polymerization novel methacrylated anthraquinone dyes / C. Dollendorf, S.K. Kreth, S.W. Choi and H. Ritter // *Beistein J. Org. Chem.* – 2013. – Vol. 9. – P. 453 – 459. Doi:10.3762/bjoc.9.48
88. Bis(chloroacetamido)-derived heteroarene-fused anthraquinones bind to and cause proteasomal degradation of tnox, leading to c-flip downregulation and apoptosis in oral cancer cells / J.S. Chang, C.-Y. Chen, A.S. Tikhomirov [et. al.] // *Cancers* 2022, 14, 4719. <https://doi.org/10.3390/cancers14194719>
89. S. Kumar, B. Lies, X. Zhang et al., *Polymer International* 68(8), 1391 (2019) (<https://doi.org/10.1002/pi.5834>).
90. Th. Lippert, J. Stebani, J. Ihlemann, O. Nuyken, A. Wokaun. Excimer laser ablation of novel triazene polymers: influence of structural parameters on the ablation characteristics. *J. Phys. Chem.* 1993, 97, 12296-12301
91. T. Lippert, M. Hauer, C. Phipps, A. Wokaun, High-power laser ablation, in: C.R. Phipps (Ed.), *Proc. SPIE* (2002), p. 63–71.
92. T. Lippert, M. Hauer, C.R. Phipps, A. Wokaun, *Appl. Phys. A* 77 (2003) 259 DOI: 10.1007/s00339-003-2111-y

93. E.C. Buruiana, V. Melinte, T. Buruiana, T. Lippert, H. Yoshikawa, H. Mashuhara. Synthesis and characterization of new hard polyurethanes with triazene pendants. *J. Photochem.* 171 (2005), p. 261-267. Doi:10.1016/j.jphotochem.2004.11.001
94. L. Rapp, A.K. Diallo, S. Nenon *at. all.* Laser printing of a semiconducting oligomer as active layer in organic thin film transistors: Impact of a protecting triazene layer. *Thin Solid Films* 520 (2012), p. 3043-3047. Doi:10.1016/j.tsf.2011.10.159
95. M. Ceccato, A. Bousquet, M. Hinge, S.U. Pedersen, K. Daasbjerg. Using a mediating effect in the electroreduction of aryl diazonium salts to prepare conducting organic films of high thickness. *Chem. Mater.* 2011, 23, p. 1551–1557. dx.doi.org/10.1021/cm1033244
96. A. Bousquet, M. Ceccato, M. Hinge, S.U. Pedersen, K. Daasbjerg. Redox grafting of diazotated anthraquinone as a means of forming thick conducting organic films. *Langmuir* 2012, 28, 1267-1275. dx.doi.org/10.1021/la203657n
97. Hai-ying L., Liang-cai L., *Synthetic Comm.*, 2001, **31**(1), 155. doi.org/10.1081/SCC-100000193
98. Zhang Y., Zhuang H., Yang Y. *at. al.:* *J. Phys.Chem. C*, 2012, **116**(43), 22832. dx.doi.org/10.1021/jp305556u
99. Li, H.; Li, N.J.; Gu, H.W. *at. al.:* *J. Phys. Chem. C* 2010, **114**, 6117. doi.org/10.1021/jp910772m
100. Ghaieni H. A new method for the preparation of 1-amino-2,4-dibromoanthra-9,10-quinone / H. Ghaieni, M. Sharifi, M. Fattollahy // *Dyes and Pigments* – 2006. – Vol. 71. – P. 73 – 76.
101. Пат. 4329456 А США. Process for Preparation of vat dyes / A. Tzikas; Ciba – Geigy A. G. – № 149954; заявл. 15.05.1980; опубл. 11.05.1982.
102. Шупенюк В. І. Нуклеофільне заміщення бромом в бромаміновій кислоті / В.І. Шупенюк, Т.М. Тарас, Л.Д. Болібрех // *Вісник Національного університету «Львівська політехніка»*, серія Хімія, технологія речовин та їх застосування – 2016. – № 841. – С. 268.

103. Ali Alipour Najmi, Rainer Bischoff, Hjalmar P Permentier / N-Dealkylation of Amines // *Molecules* – 2022 – Vol. 27(10):3293. doi: 10.3390/molecules27103293.
104. Павуш М. З. Синтез речовин із заданими фізіологічно активними властивостями на основі похідних 9,10-антрахінону / М. З. Павуш, Т. М. Тарас, І. І. Губицька // *Вісник Національного університету «Львівська політехніка»*, серія Хімія, технологія речовин та їх застосування – 2007. – № 590. – С. 124.
105. Синтез потенційно біологічно активних речовин на основі похідних 9,10-антрахінону / Т. М. Тарас, О. П. Сабадах, М. З. Федорів, О. З. Комаровська-Порохнявець // *Вісник Національного університету «Львівська політехніка»*, серія Хімія, технологія речовин та їх застосування – 2008. - № 609. - С. 50.
106. Effect of Modification of 6-[(Aminoalkyl)amino]-7H-benzo[e]-perimidin-7-ones on Their Cytotoxic Activity Toward Sensitive and Multidrug Resistant Tumor Cell Lines. Synthesis and Biological Evaluation / M. Dzieduszycka, S. Martelli, M. Arciemiuk, M. Bontemps-Gracz, A. Kupieca, E. Borowska // *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 10 (2002), p. 1025–1035.
107. *In-silico* study of anthraquinone derivatives as probable inhibitors of COVID-19 / V.I. Shupeniuk, A. Nepolraj, T.N. Taras, O.P. Sabadakh, M.P. Matkivskyi, E.R. Luchkevich // *Journal of Chemistry and Technologies*. – 2022. – Vol. 30(2). – P. 151–158.
108. Amine Oxidative N-Dealkylation via Cupric Hydroperoxide Cu-OOH Homolytic Cleavage Followed by Site-Specific Fenton Chemistry / Sunghee Kim, Jake W. Ginsbach, Jung Yoon Lee, Ryan L. Peterson, Jeffrey J. Liu, Maxime A. Siegler, Amy A. Sarjeant, Edward I. Solomon, and Kenneth D. Karlin // *J. Am. Chem. Soc.* 2015, 137, 8, 2867–2874. <https://doi.org/10.1021/ja508371q>
109. Порай-Кошиц Б.А., Грачев И.В., *ЖОргХ*. – 1946. Т. 16. – С. 571.
110. Zolliger H., *Helv. Chim. Acta*. – 1955. В. 38. – S. 1617.
111. Macháček V., Macháčková O., Štěrba V., *Collect. Czech. Chem. Commun.* – 1971. V. 36. – P. 3187.

112. Diener H., Gulec D., Skrabal P., Zollinger H., *Helv. Chim. Acta.* – 1989. V. 72. – P. 800.
113. Методика статистичних оцінок ступнів прийняття або відкидання нульових гіпотез відносно закону розподілу та рівності двох дисперсій і середніх при дослідженнях в біології / Г.О.Сіренко, Л.Я.Мідак, та інш. //Тези доповіді П'ятої міжнародної науково-практичної конференції «Наукові дослідження – теорія та експеримент 2009». –Полтава: Вид-во «ІнтерГрафіка», 2009. – Т.8. – С.34-47.
114. Zollinger H., *Helv. Chim. Acta.* – 1988. V 71. – P. 1661.
115. Пташник Ю.Р., Тарас Т.М., Лучкевич Є.Р., Сабадах О.П., Шупенюк В.І. Кислото-основні властивості антрахінон-1-діазонію // Збірника тез доповідей II Міжнародної (XII Української) наукової конференції студентів, аспірантів і молодих учених «Хімічні проблеми сьогодення» м. Вінниця, 19–21 березня 2019 р. – Вінниця: Донецький національний університет імені Василя Стуса - 2019 - С. 98.
116. Волосянко М.Г., Лучкевич Є.Р., Мурган Н.М., Матеріали третьої міжнародної науково-практичної конференції «Наукові дослідження – теорія та експеримент 2007».– м.Полтава,-14-16 травня 2007р.: Полтава: Вид-во «ІнтарГрафіка», 2007. – Т.6 – С.71-72.
117. Lewis E.S., Jonson N.D., *Amer. Chem. Soc.* – 1960. V. 82. – P. 5399.
118. Way 2 Drug Predictive services [Electronic Resource]. – Pass online: URL [<http://pharmaexpert.ru/passonline>].
119. Про особливості діазотування амінопохідних 9,10-антрахінону / В.І. Шупенюк, Ю.І. Дейчаківський, Т.М. Тарас, Л.Д. Болібрух, І.І. Губицька // Вісник національного ун-ту «Львівська політехніка». – 2017. - № 868. – С. 186-195.
120. Immobilization of unmodified aminoanthraquinone derivatives onto silica gel surface for solid phase extraction and preconcentration of Pb(II) / Yuwapon Uppa, Thianthan Taweetanavanich, Chatthai Kaewtong, and Noi Niamsa // *Environmental Technology.* – 2019. P. 1252-1259. DOI: 10.1080/09593330.2019.1663937

121. Synthesis some 4-substituted 9,10-anthraquinones / V.I. Shupeniuk, T.N. Taras, O.P. Sabadakh, E.R. Luchkevich, Y. Kornii // *French-Ukrainian Journal of Chemistry*. – 2020. – Vol. 8(1). – P. 58–65. DOI: <https://doi.org/10.17721/fujcV8I1P58-65>
122. R. Tabone, M. Barra, *Dyes and Pigments* 88, 180 (2011) (<https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2010.06.006>).
123. H. Zhang, M. Barra, *J. Phys. Org. Chem.* 18, 498 (2005) (<https://doi.org/10.1002/poc.900>).
124. Триазени на основі 4-імідазол заміщеного антрахінону як імовірні інгібітори білків / В.І. Шупенюк, Т.М. Тарас, О.П. Сабадах, Л.Д. Болібрух, Л.Р. Журахівська // *Хімія, технологія речовин та їх застосування*. – 2019. – Vol. 2, № 2. – С. 135–141.
125. Патент 126814 Україна, МПК 2018.01 C07C 245/00, C07D 231/22 (2006.01) Спосіб отримання триазенів ряду 4-заміщеного 9,10-антрахінону / Шупенюк В.І., Тарас Т.М., Лучкевич Є.Р., Дейчаківський Ю.І. // Прикарпатський національний університет імені Василя Стефаника. – № 126814; заявл. 04.01.2018; опубл. 10.07.2018; Бюл. № 13.
126. Tsikalyak I.V., Shupeniuk V.I., Taras T.M., Luchkevych Y.R., Matkivskyi M.P. Synthesis of triazenes based on bromaminic acid // *Book of abstracts XX International conference for students and PhD students «modern chemistry problems» Kyiv 15-17 May 2019 p.* – The Faculty of Chemistry of Taras Shevchenko National University of Kyiv – 2019 – С. 136.
127. Shupeniuk, V. I., Mamykin, S. V., Taras, T. N., Matkivskyi, M. P., Sabadakh, O. P., & Matkivskyi, O. M. (2020). Structure and Morphology of Anthraquinone Triazene Films on Silicon Substrate. *Physics and Chemistry of Solid State*, 21(1), 117–123. DOI: <https://doi.org/10.15330/pcss.21.1.117-123>
128. van Gorkom Ba, de Vries E. G, Karrenbeld A, Kleibeuker J. H. Review article: Anthranoid laxatives and their potential carcinogenic effects. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13(4):443–452.

129. Huang Q, Lu G, Shen H. M, Chung M.C.M, Choon N. O. Anti-cancer properties of anthraquinones from rhubarb. *Med Res Rev* 2007; 27(5):609–630.
130. Shrestha J. P, Fosso M. Y, Bearss J, Chang C-W. T. Synthesis and anticancer structure activity relationship investigation of cationic anthraquinone analogs. *Eur J Med Chem* 2014; 77:96–102.
131. Shrestha J. P, Subedi Y. P, Chen L, Chang C-W. T. A mode of action study of cationic anthraquinone analogs: A new class of highly potent anticancer agents. *MedChemComm* 2015; 6(11):2012–2022.
132. Khan N, Karodi R, Siddiqui A, Thube S, Rub R. Development of anti-acne gel formulation of anthraquinones rich fraction from *Rubia cordifolia* (Rubiaceae). *Int J Appl Res Nat Prod* 2011; 4(4):28–36.
133. Wuthi-udomlert M, Kupittayanant P, Gritsanapan W. In vitro evaluation of antifungal activity of anthraquinone derivatives of *Senna alata*. *J Health Res* 2010; 24(3):117–122.
134. Fosso M. Y, Chan K. Y, Gregory R, Chang C-W. T. Library synthesis and antibacterial investigation of cationic anthraquinone analogs. *ACS Comb Sci* 2012; 14(3):231–235.
135. Stasevych, M.V.; Zvarych, V.I.; Novikov, V.P.; Vovk, M.V. Synthesis and Study of Antimicrobial Activity of 2-Dithiocarbamate-N-(9,10-Dioxo-9,10-Dihydroanthracenyl)Acetamides. *Biointerface Res. Appl. Chem.* 2021, 11, 7725–7734.
136. Gan K-H, Teng C-H, Lin H-C, Chen K-T, Chen Y-C, Hsu M-F, Wang J-P, Teng C-M, Lin C-N. Antiplatelet effect and selective binding to cyclooxygenase by molecular docking analysis of 3-alkylaminopropoxy-9,10-anthraquinone derivatives. *Biol Pharm Bull* 2008; 31:1547–1551.
137. Seo E. J, Ngoc T. M, Lee S-M, Kim Y. S, Jung Y-S. Chrysophanol-8-O-glucoside, an anthraquinone derivative in rhubarb, has antiplatelet and anticoagulant activities. *J. Pharmacol. Sci.* 2012; 118:245–254.

138. Jackson T. C. Anthraquinone-2-sulfonic acid (AQ2S) is a novel neurotherapeutic agent / T. C. Jackson, J. D. Verrier, P. M. Kochanek // *Cell. Death. Dis.* – 2013. – Vol. 4(1), – P. 451. Doi:10.1038/cddis.2012.187
139. Kingwell E, Koch M, Leung B, Isserow S, Geddes J, Rieckmann P, Tremlett H. Cardiotoxicity and other adverse events associated with mitoxantrone treatment for MS. *Neurology* 2010; 74(22):1822–1826.
140. Hussain H, Al-Harrasi A, Al-Rawahi A, Green I.R, Csuk R, Ahmed I, Shah A, Abbas G, Rehman N.U, Ullah R. A fruitful decade from 2005 to 2014 for anthraquinone patents. *Expert Opin Ther Pat* 2015; 25:1053–1064.
141. Khanal, P.; Patil, B. M.; Chand, J.; Naaz, Y. (2020). Research Square. 10, 325-335. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-39093/v1>
142. Khanal, P.; Patil, B.M.; Chand, J.; Naaz, Y. (2020). Natural Products and Bioprospecting. <https://doi.org/10.1007/s13659-020-00260-2>
143. ROSC-Pred: web-service for rodent organ-specific carcinogenicity prediction / A. Lagunin, A. Rudik, D. Druzhilovsky [et. al.] // *Bioinformatics* – 2018. Vol. 34 (4), – P. 710 – 712. doi:10.1093/bioinformatics/btx678
144. Nitiss J. L. Targeting DNA topoisomerase II in cancer chemotherapy / J. L. Nitiss // *Nat. Rev. Cancer* – 2009. – Vol. 9(5), – P. 338 – 350. Doi: 10.1038/nrc2607
145. PubChem: Integrated Platform of Small Molecules and Biological Activities / E. Bolton, Y. Wang, P. A. Thiessen, S. H. Bryant // *Annual Reports in Computational Chemistry* / edited by R. A. Wheeler, D. C. Spellmeyer. – Oxford: Elsevier B.V., 2008. – Vol. 4 – P. 217–241.
146. QSAR Modelling of Rat Acute Toxicity on the Basis of PASS Prediction / A. Lagunin, A. Zakharov, D. Filimonov, V. Poroikov // *Mol. Inf.* – 2011. – № 30. – P. 241–250.
147. Калин Т.І., Мельник М.В., Куцик Р.В., Білас О.Ю. Дослідження протимікробної активності продуктів конденсації перхлоратів циклопента[с]хінолінію з саліциловим та 3,5-дибромосаліциловим альдегідом // *Sciences of Europe*. – 2018. – Vol.1, №24. – P. 7-11.

148. Bergey's Manual of Systematic Bacteriology / Editor-in-Chief G. M. Garrity. New York: Springer, 2001–2003, V. 1–5.
149. S. K. Enmozhi, K. Raja, I. Sebastine, J. Joseph. Andrographolide as a potential inhibitor of SARS- CoV-2 main protease: An in-silico approach, *J. Biomol. Struct. Dyn.*, 2020, doi: 10.1080/07391102.2020.1760136.
150. X. Y. Meng, H. X. Zhang, M. Mezei, M. Cui. Molecular docking: a powerful approach for structure- based drug discovery, *Curr. Comput Aid. Drug.*, 2011, 7, 146-157.
151. S. Forli, R. Huey, M. E. Pique, M. F. Sanner, D. S. Goodsell, A. J. Olson. Computational protein-ligand docking and virtual drug screening with the AutoDock suite, *Nature protocols*, 2016, 11, 905-919.
152. A. Saeed, S. Ur-Rehman, P. A. Channar. Jack bean urease inhibitors, and antioxidant activity based on palmitic acid derived 1-acyl-3-arylthioureas: Synthesis, kinetic mechanism and molecular docking studies, *Drug. Res.*, 2017, 67, 596-605.

Додатки

1. Додаток А. Список публікацій за темою дисертації.....162
2. Додаток В. Спектри синтезованих сполук.....168
4. Додаток С. Еліпсометричні спектри отриманих плівок триазенів186
5. Додаток D. Результати молекулярного докінгу.....189
6. Додаток Е. Акти впровадження198

ДОДАТОК А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ:

Статті у наукових фахових виданнях України

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

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

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

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

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

6. Синтез та прогнозування біологічної активності 4-заміщених похідних 9,10-антрахінону / Т.М. Тарас, Є.Р. Лучкевич, **В.І. Шупенюк**, О.П. Сабадах, Л.Д. Болібрех, Л.Р. Журахівська // Хімія, технологія речовин та їх застосування. - 2020. – Vol. 3, № 2. – С. 67–72. <https://doi.org/10.23939/ctas2020.02.067> (*Особистий внесок: виконання синтетичної частини роботи, участь у написанні статті*).

Статті у наукових періодичних виданнях України категорії А

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

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

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

10. *In-silico* study of anthraquinone derivatives as probable inhibitors of COVID-19 / V.I. Shupeniuk, A. Nepolraj, T.N. Taras, O.P. Sabadakh, M.P. Matkivskyi, E.R. Luchkevich // Journal of Chemistry and Technologies. – 2022. – Vol. 30(2). – P. 151–158. (*Особистий внесок: виконання синтетичної частини роботи,*

участь у написанні статті). DOI: <https://doi.org/10.15421/jchemtech.v30i2.244728>.
Видання входить до наукометричної бази даних Scopus Q4 IF(2022) = 0.353.

Статті у наукових періодичних виданнях іноземних держав

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

Патенти:

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

Тези та матеріали конференцій

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Додаток В

Спектри синтезованих сполук

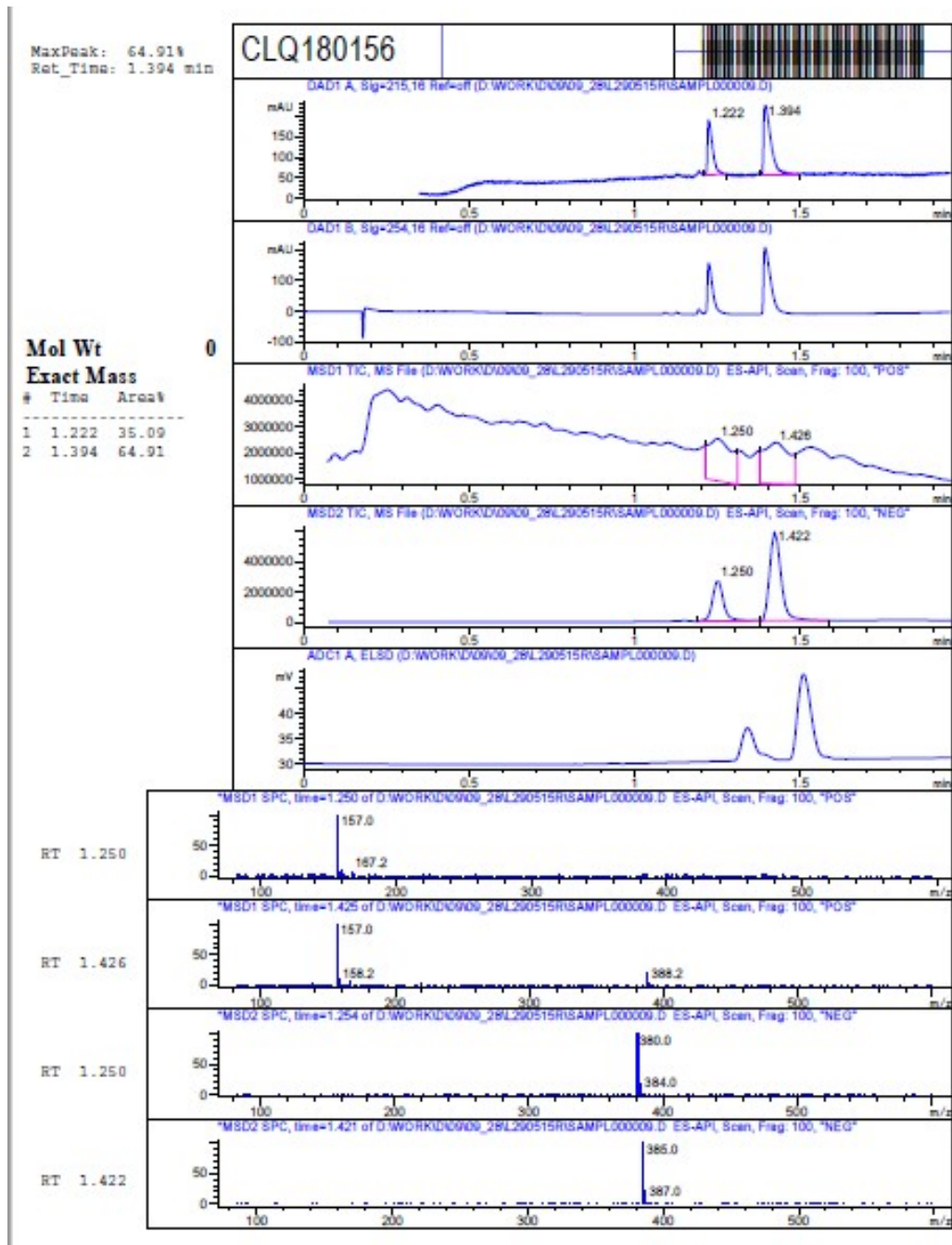


Рис. 1: LC/MS 1-Аміно-4-(циклопропанамін)-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-сульфонатної кислоти (2.10).

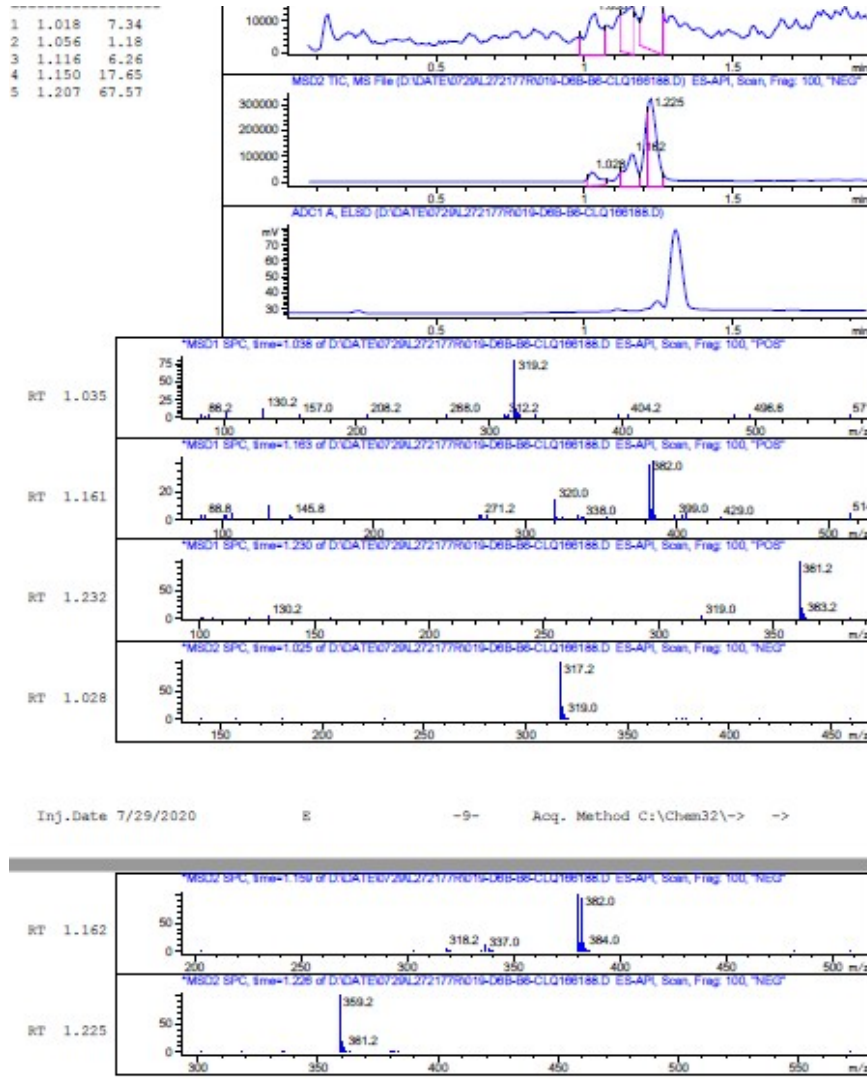


Рис. 2: LC/MS 1-Аміно-4-(ізопропіламіно)-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-сульфонатної кислоти (2.11).

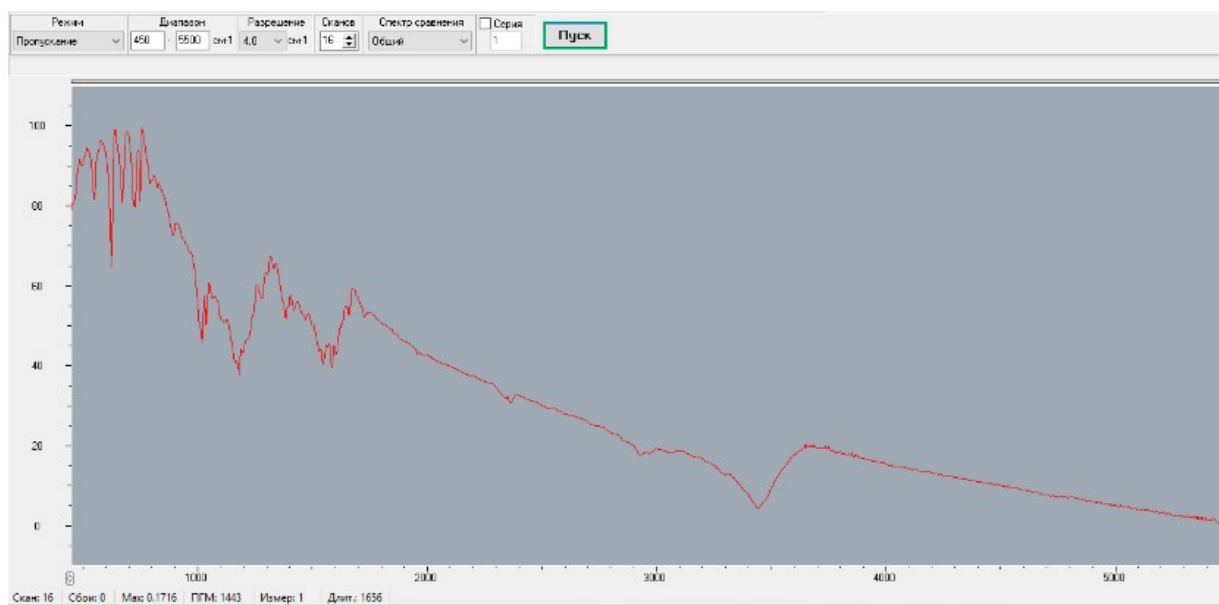


Рис. 3: ІЧ-спектр 1-Аміно-4-(ізопропіламіно)-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-сульфонатної кислоти (2.11).

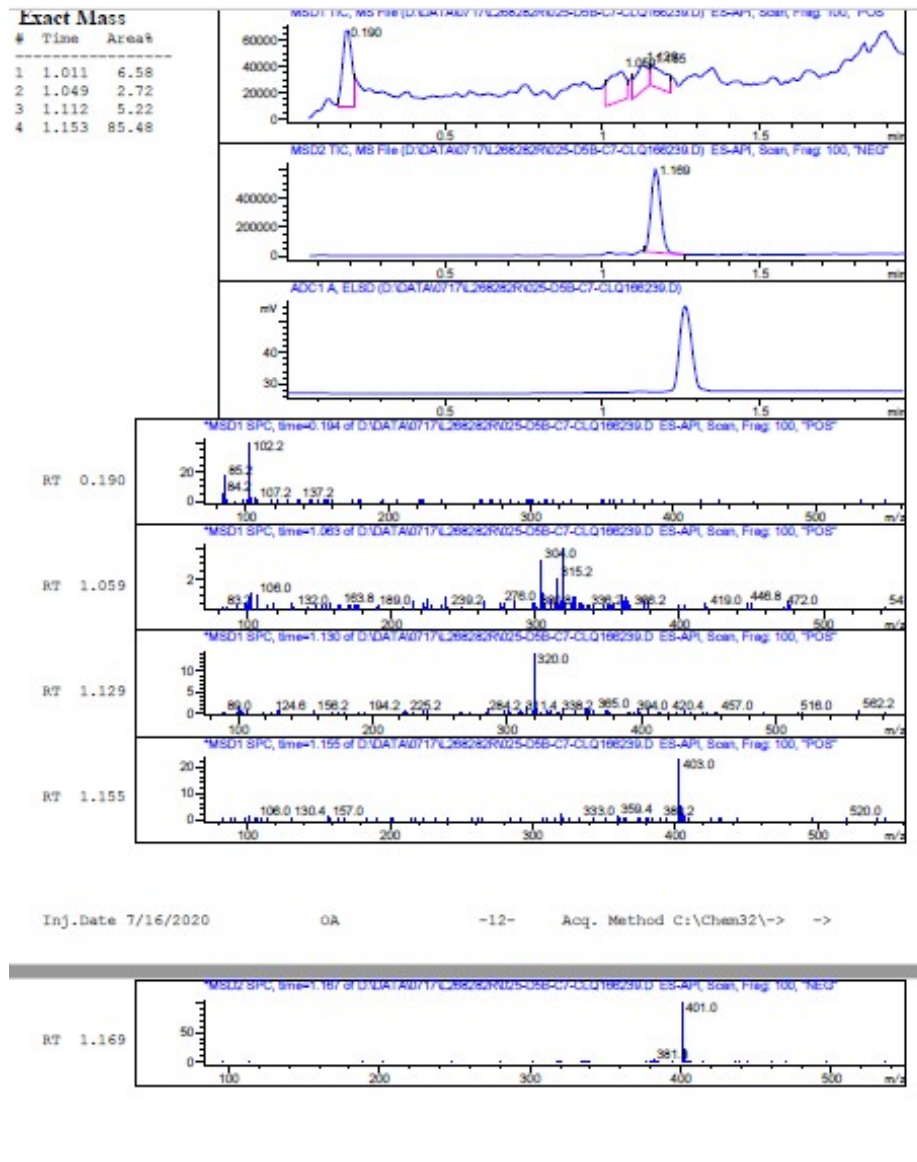


Рис. 4: LC/MS 1-Аміно-4-[(морфолін-2-іл)аміно]-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-сульфатної кислоти (2.13).

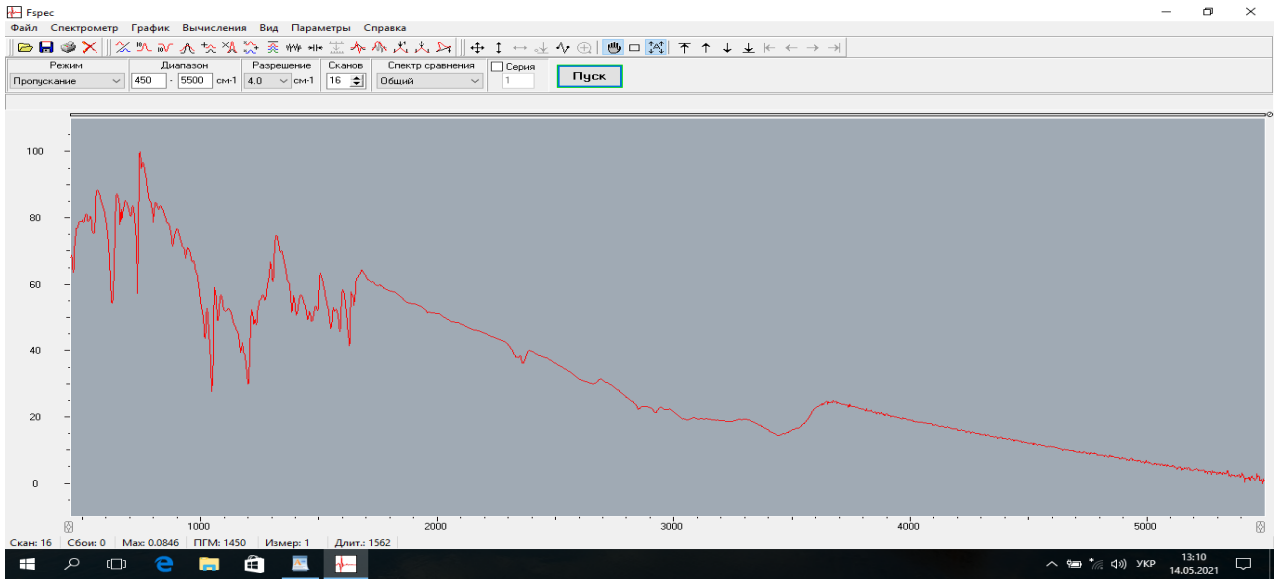


Рис. 5: ІЧ-спектр 1-Аміно-4-[(морфолін-2-іл)аміно]-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-сульфонатної кислоти (2.13).

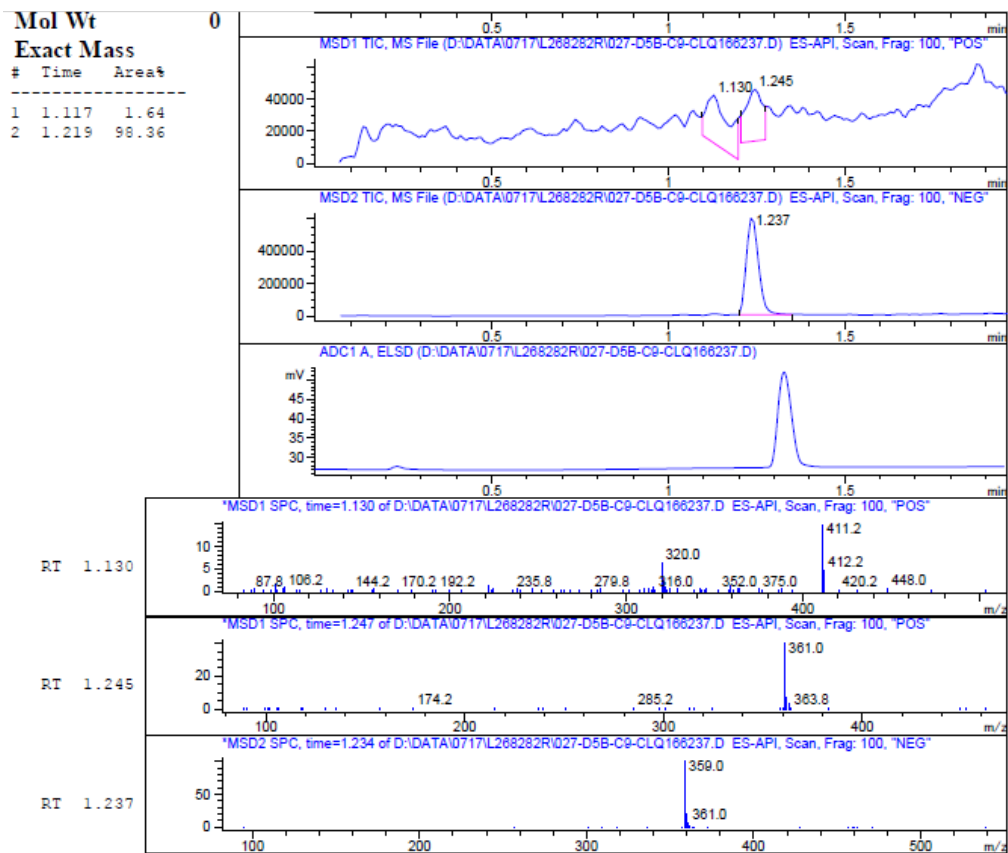


Рис. 6: LC/MS 1-Аміно-4-(пропіламіно)-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-сульфонатної кислоти (2.15).

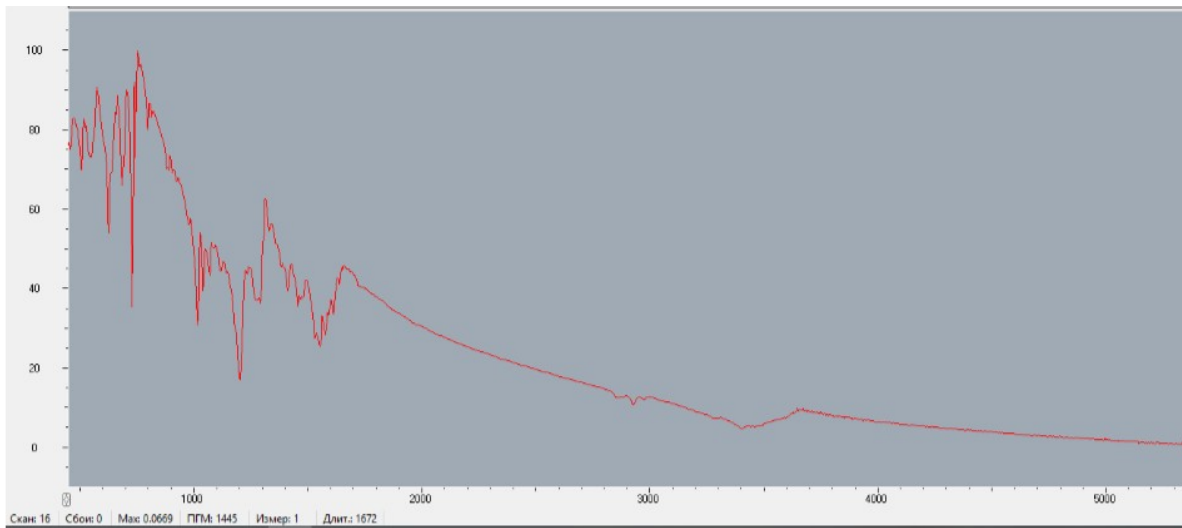


Рис. 7: ІЧ-спектр 1-Аміно-4-(пропіламіно)-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-сульфонатної кислоти (2.15).

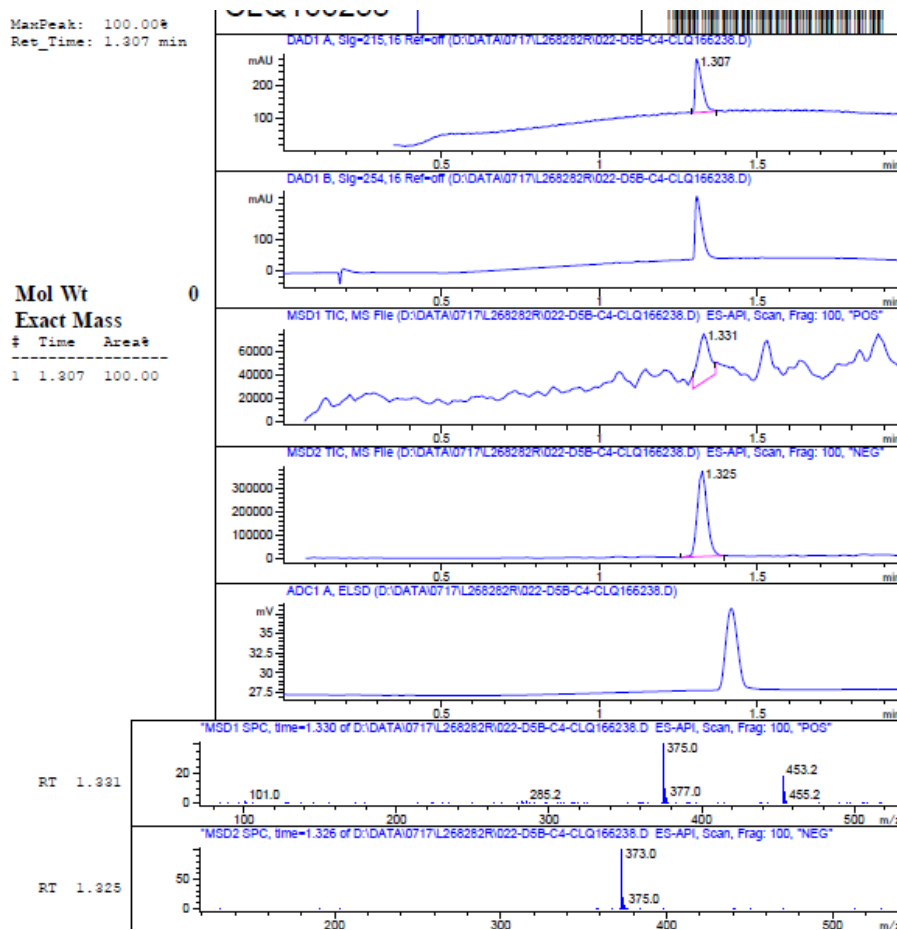


Рис. 8: LC/MS 1-Аміно-4-(бутиламіно)-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-сульфонатної кислоти (2.16).

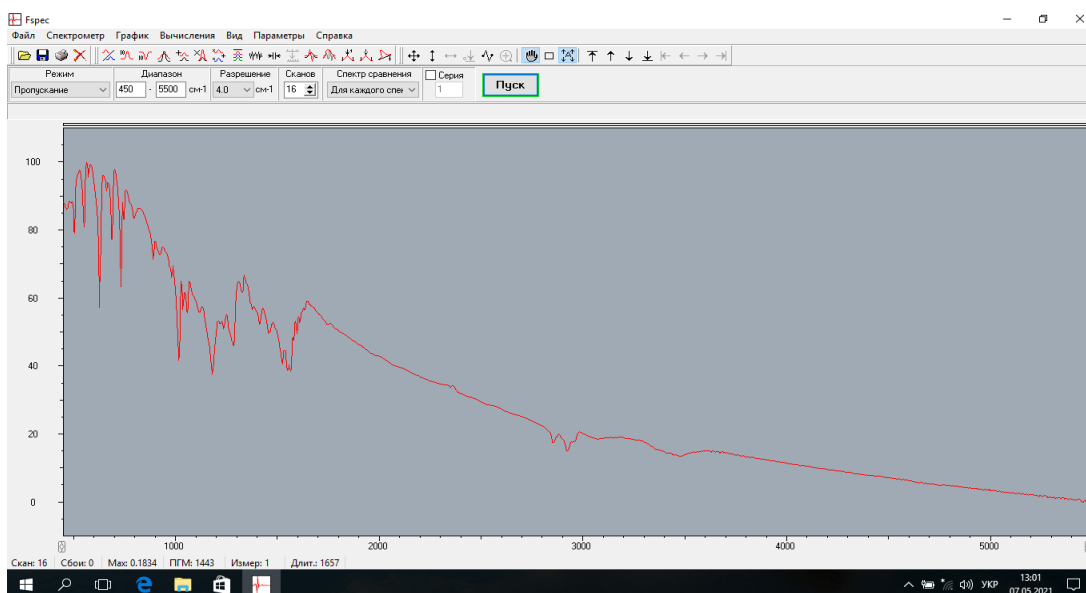


Рис. 9: ІЧ-спектр 1-Аміно-4-(бутиламіно)-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-сульфонатної кислоти (2.16).

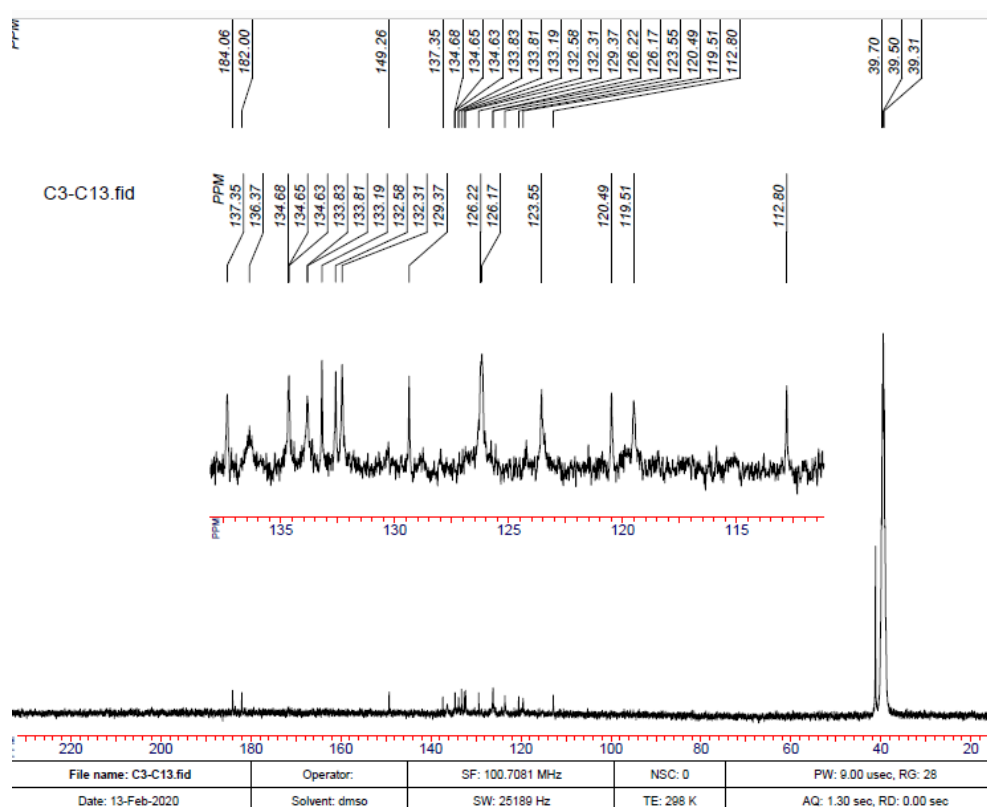


Рис. 10: 100 MHz ^{13}C NMR спектр 1-Аміно-4-[біс(2-гідроксиетил)аміно]-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-сульфонатної кислоти (2.17).

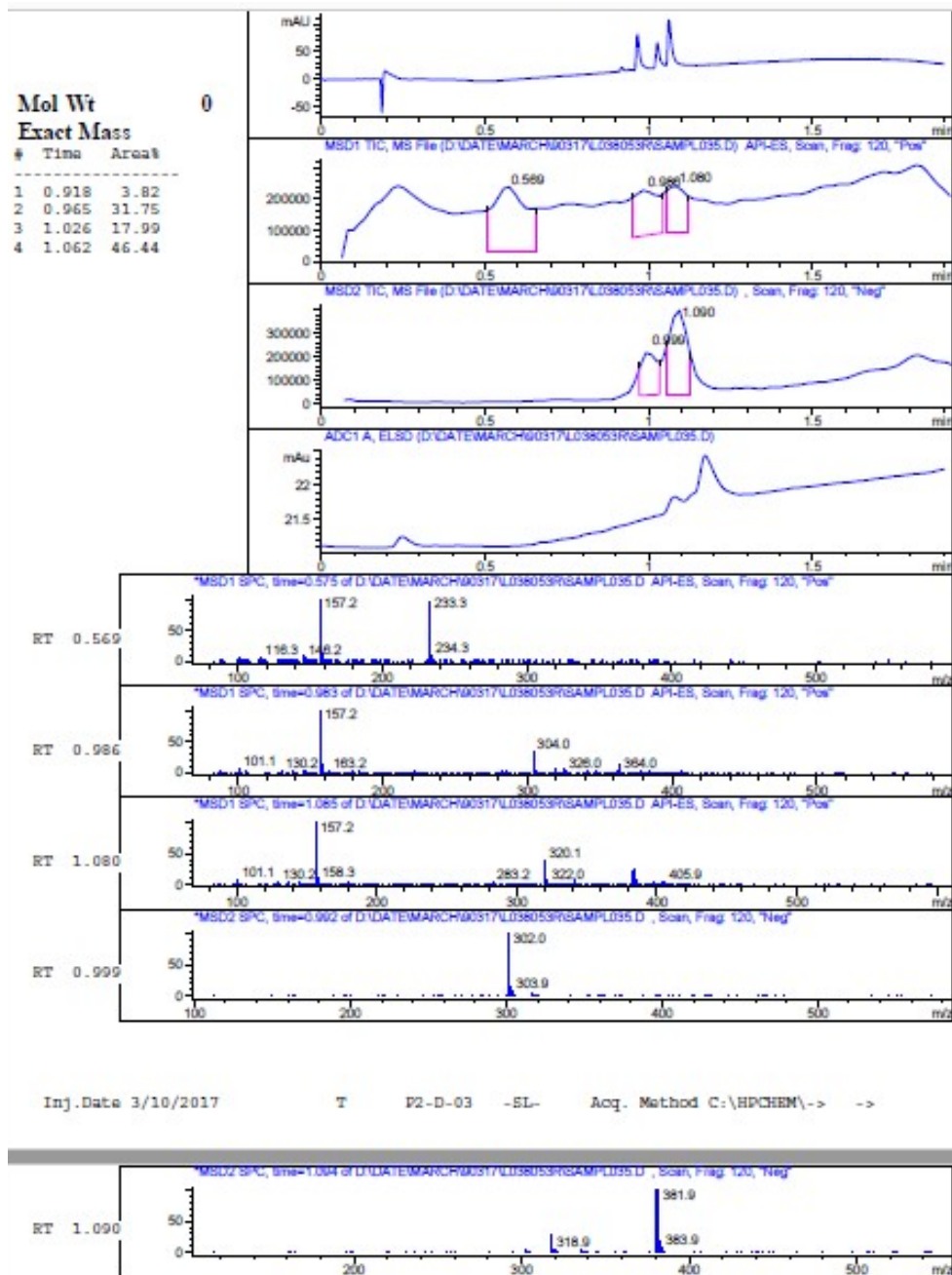


Рис. 11: LC/MS 1-Аміно-4-[біс(2-гідроксиетил)аміно]-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-сульфонатної кислоти (2.17).

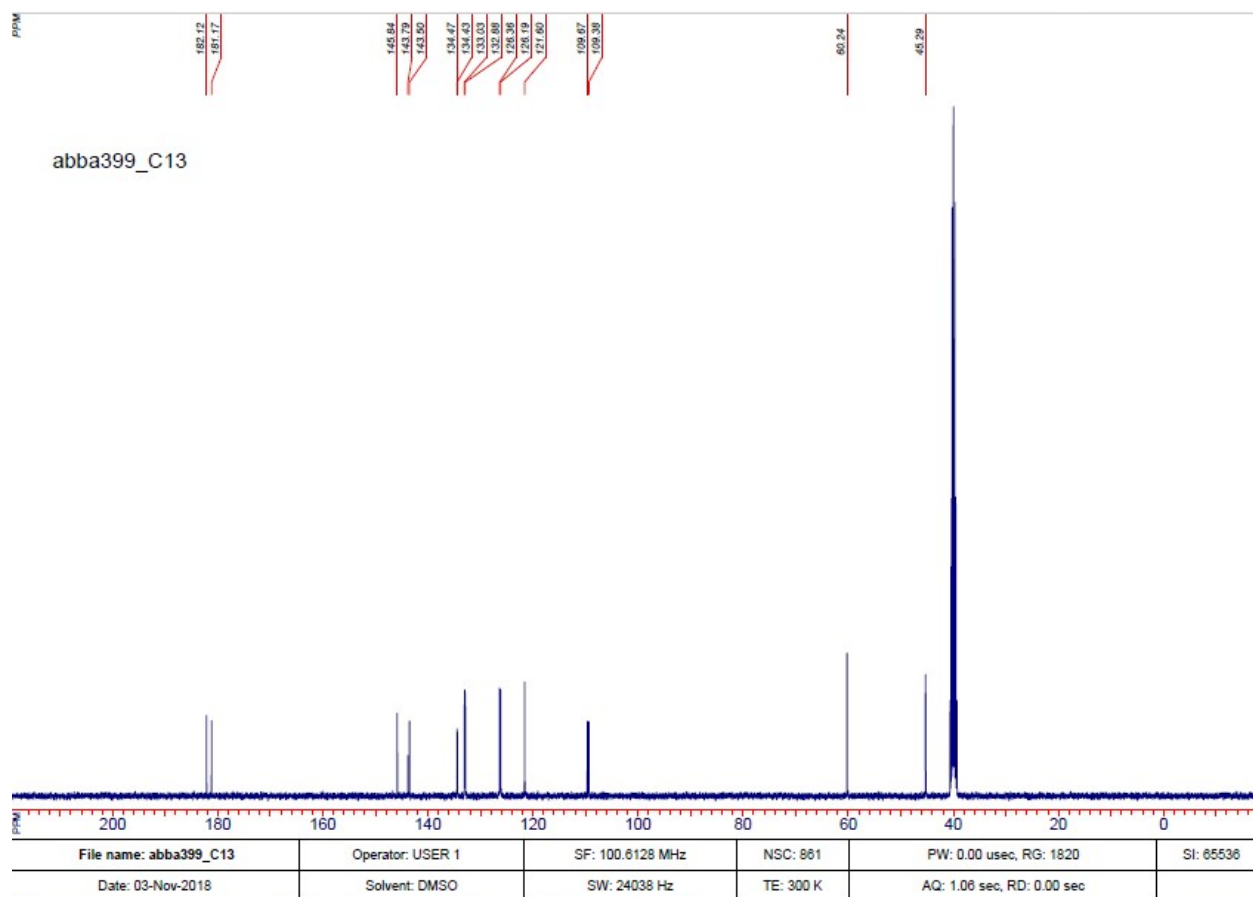


Рис. 12: 100 МНз ^{13}C NMR спектр 1-Аміно-4-[(2-гідроксиетил)аміно]-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-сульфонатної кислоти (2.8).

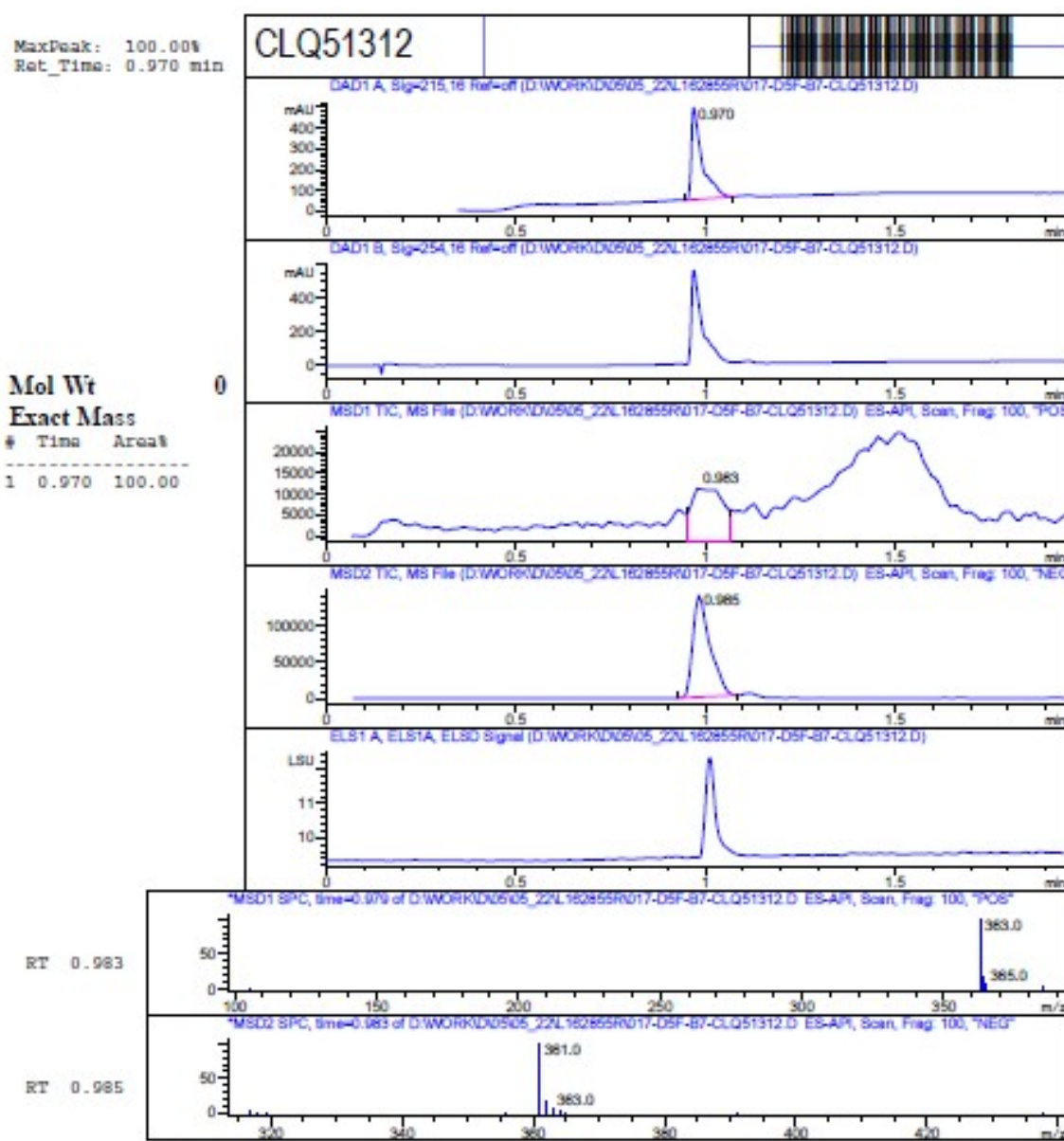


Рис. 13: LC/MS 1-Аміно-4-[(2-гідроксиетил)аміно]-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-сульфонатної кислоти (2.8).

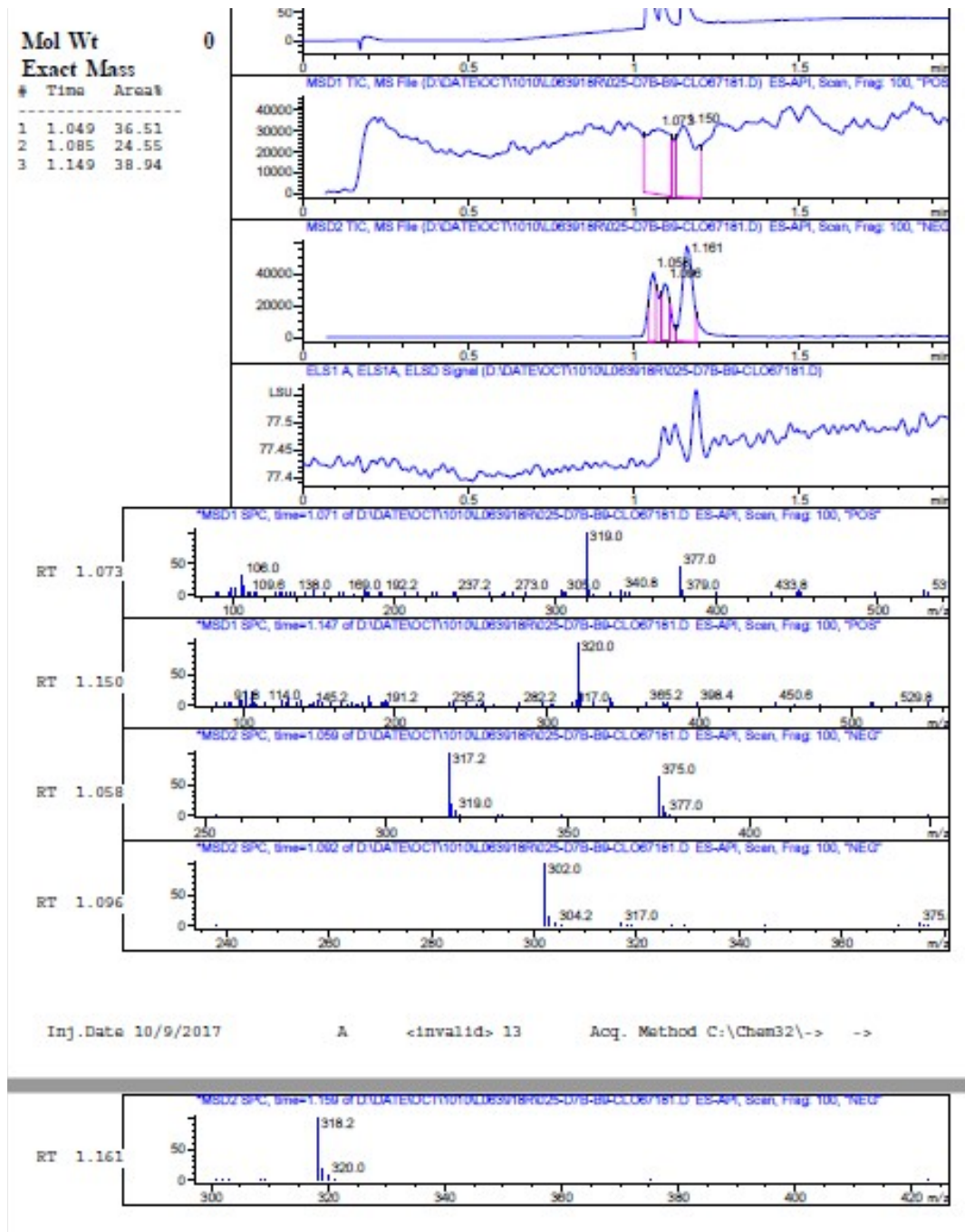


Рис. 14: LC/MS *N*-(4-аміно-9,10-діоксо-3-сульфо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)гліцин (2.21).

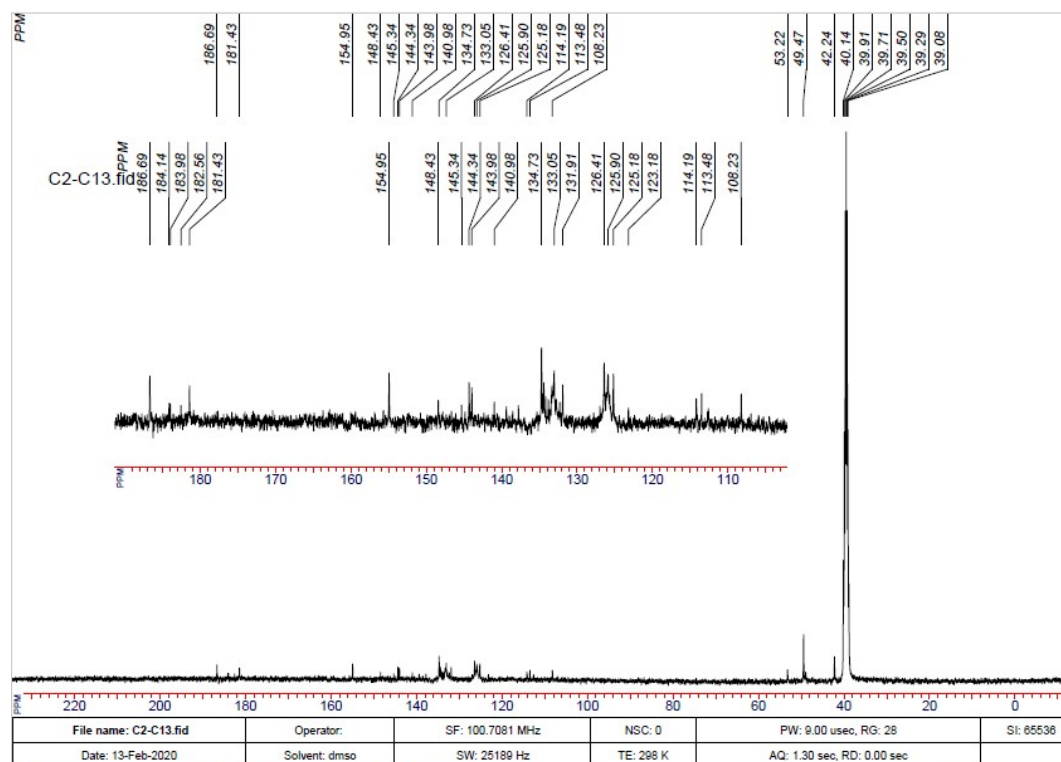


Рис. 15: 100 МНз ^{13}C NMR спектр 4-[(4-Аміно-9,10-діоксо-3-сульфо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)-аміно]бутанова кислота (2.22).

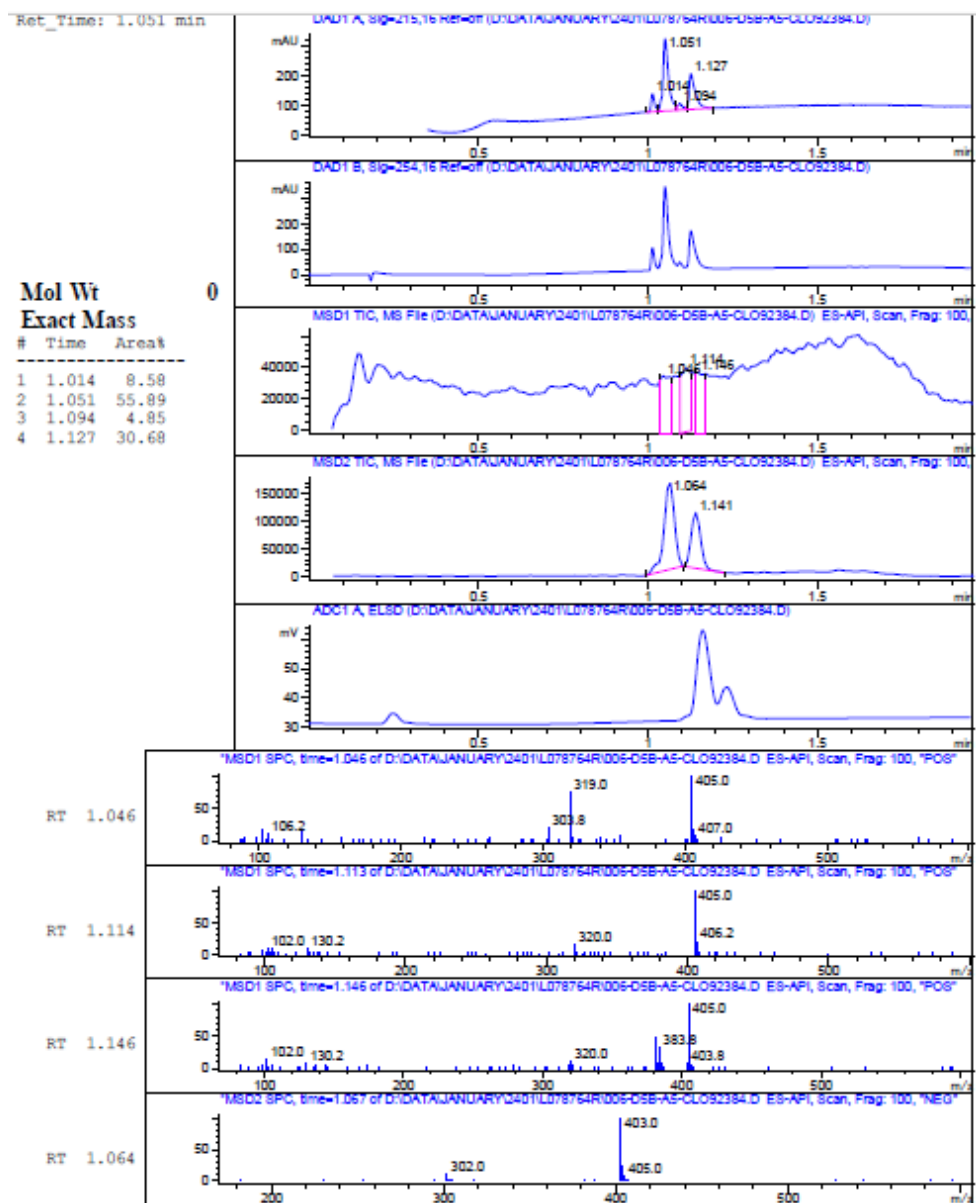


Рис. 16: LC/MS of 4-[(4-Аміно-9,10-діоксо-3-сульфо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)-аміно]бутанова кислота (2.22).

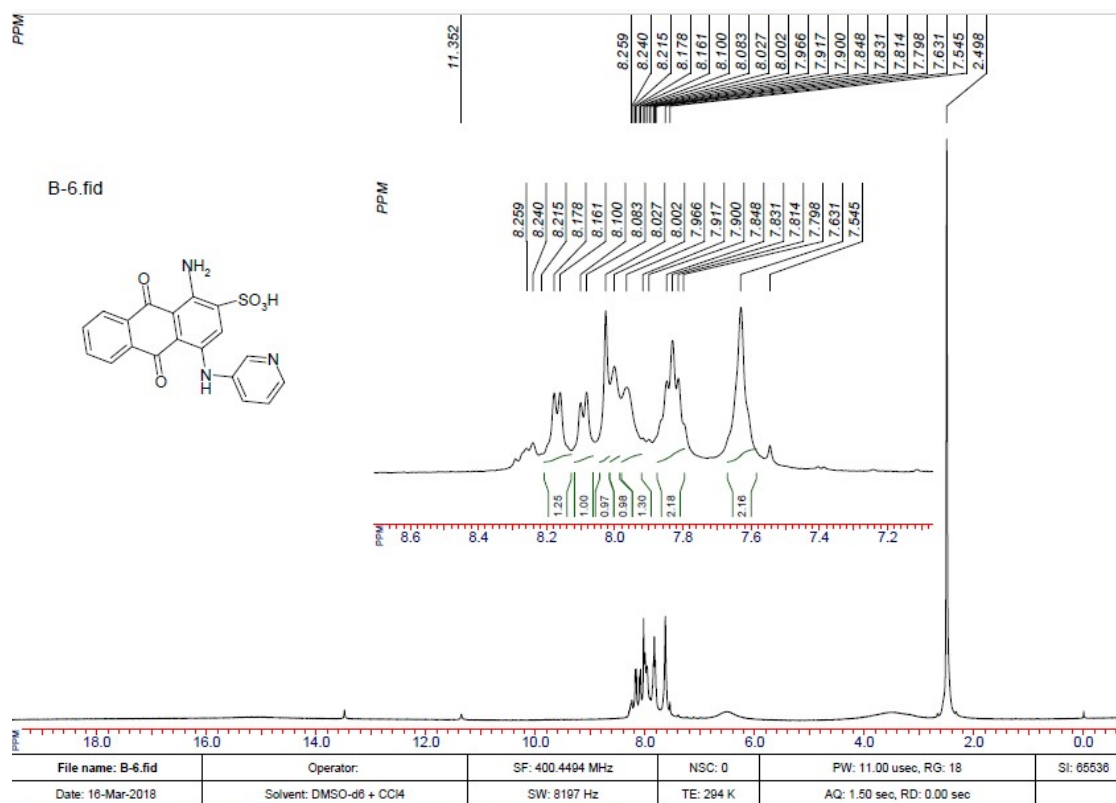


Рис. 17: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 + CCl_4) спектр 1-Аміно-4-[(піридин-3-іл)аміно]-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-сульфонатна кислота (2.25).

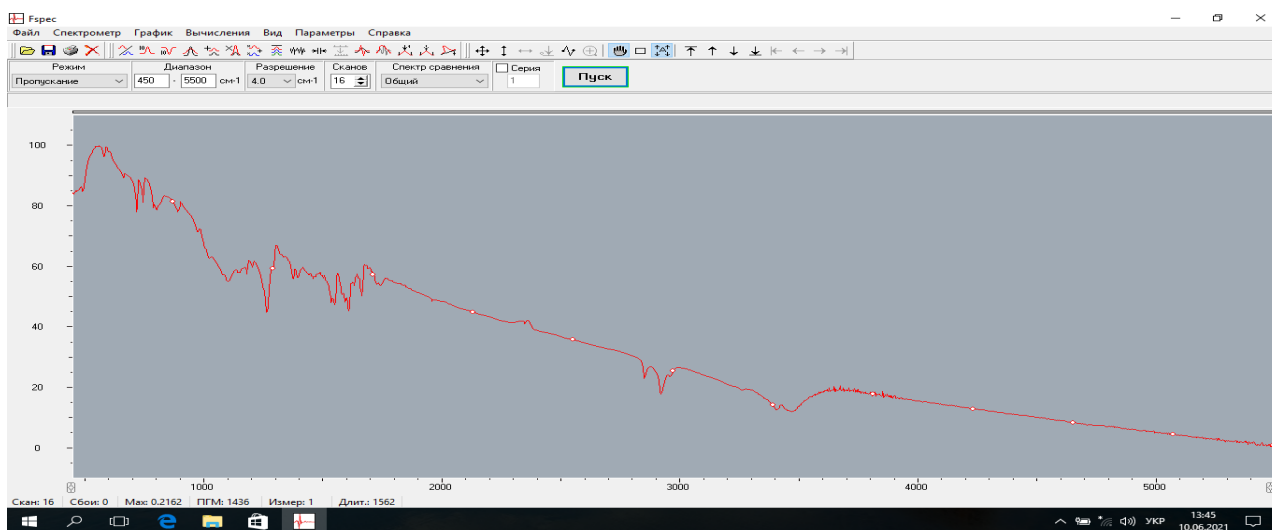


Рис. 18: ІЧ-спектр 1-Аміно-4-(фурфурилами́но)-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-сульфонатної кислоти (2.26).

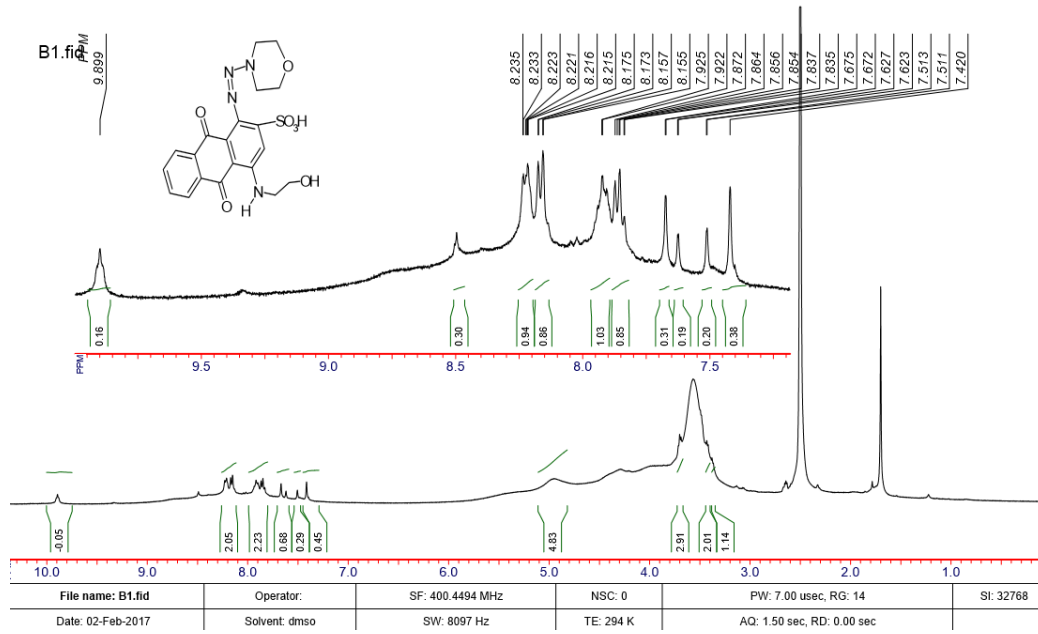


Рис. 19: ^1H NMR (400 MHz, DMSO) спектр 4-[(2-гідроксиетил)аміно]-1-[(E)-(морфолін-4-ол)діазеніл]-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-сульфонатної кислоти (**4.3**).

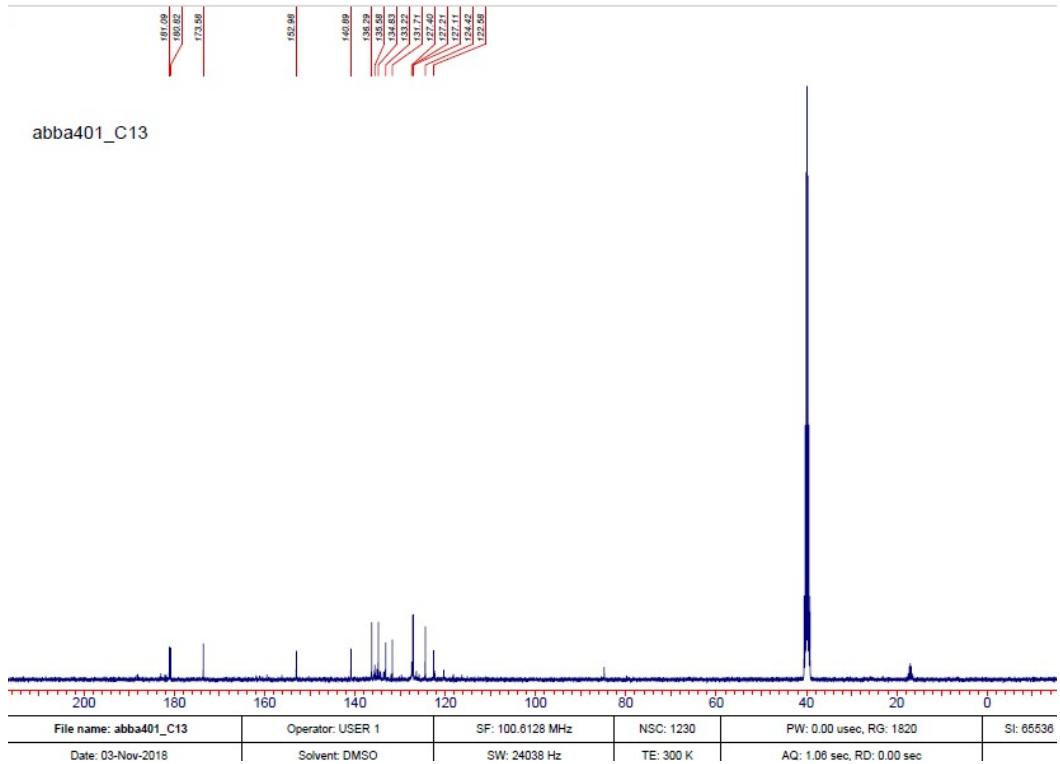


Рис. 20: ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) 1-[3-(бензойна кислота)триаз-1-ен-1-ол]-4-[(2-гідроксиетил)аміно]-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-сульфонатна кислота (4.4).

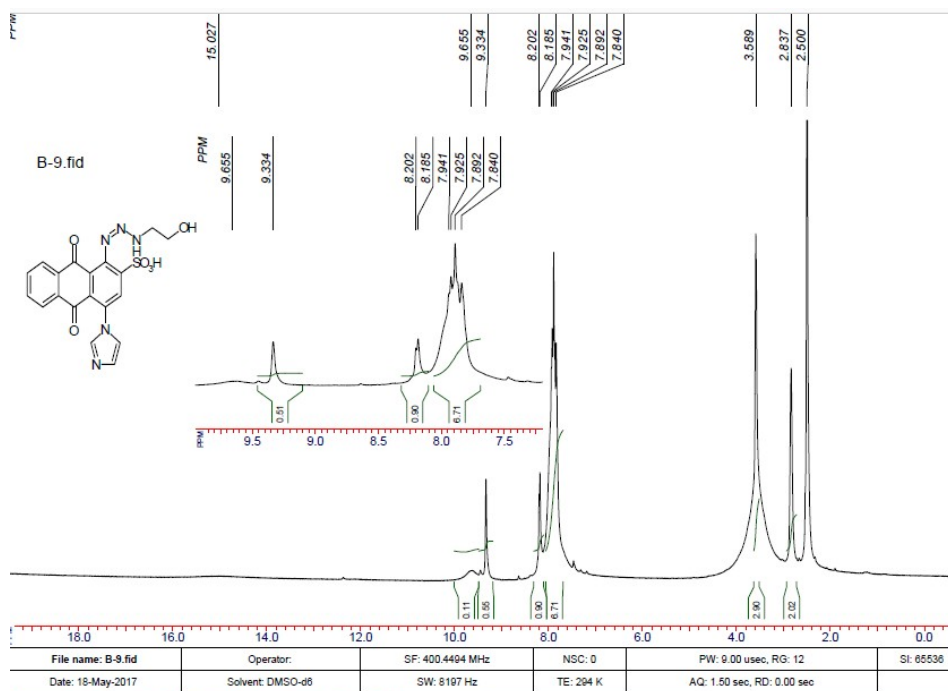


Рис. 21: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 + CCl_4) спектр 1-[(1E)-3-(2-гідроксиетил)триаз-1-ен-1-ол]-4-(1H-імідазол-1-ол)-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-сульфонатної кислоти (4.12).

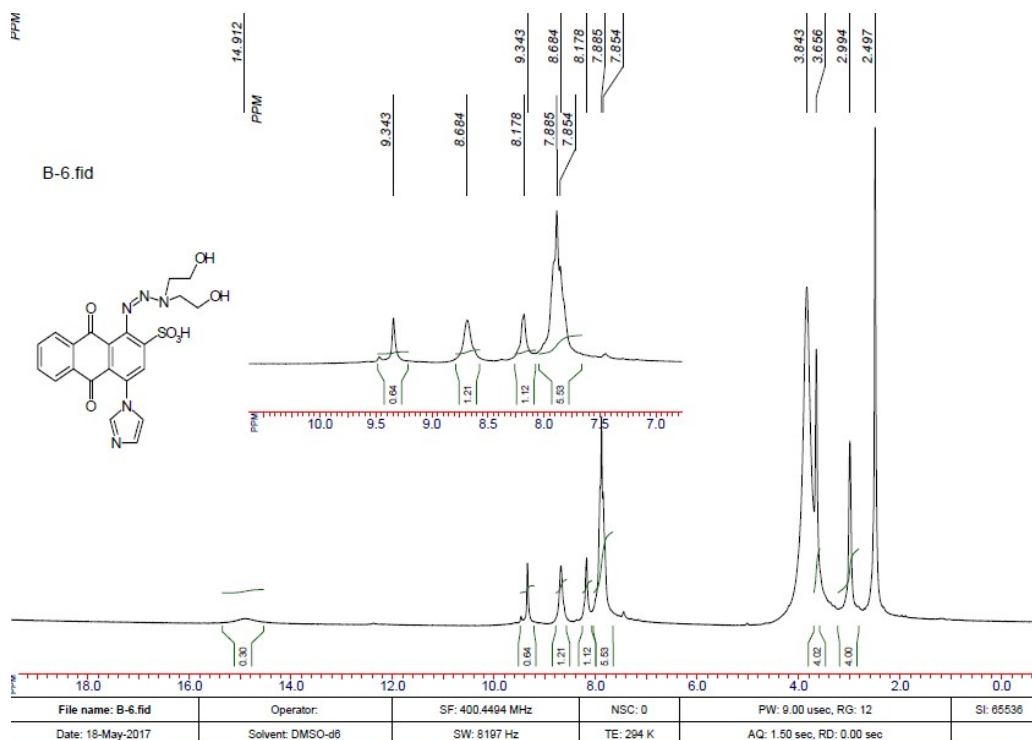


Рис. 22: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 + CCl_4) спектр 1-[(1E)-3,3-біс(2-гідроксиетил)триаз-1-ен-1-ол]-4-(1H-імідазол-1-ол)-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-сульфонатної кислоти (4.13).

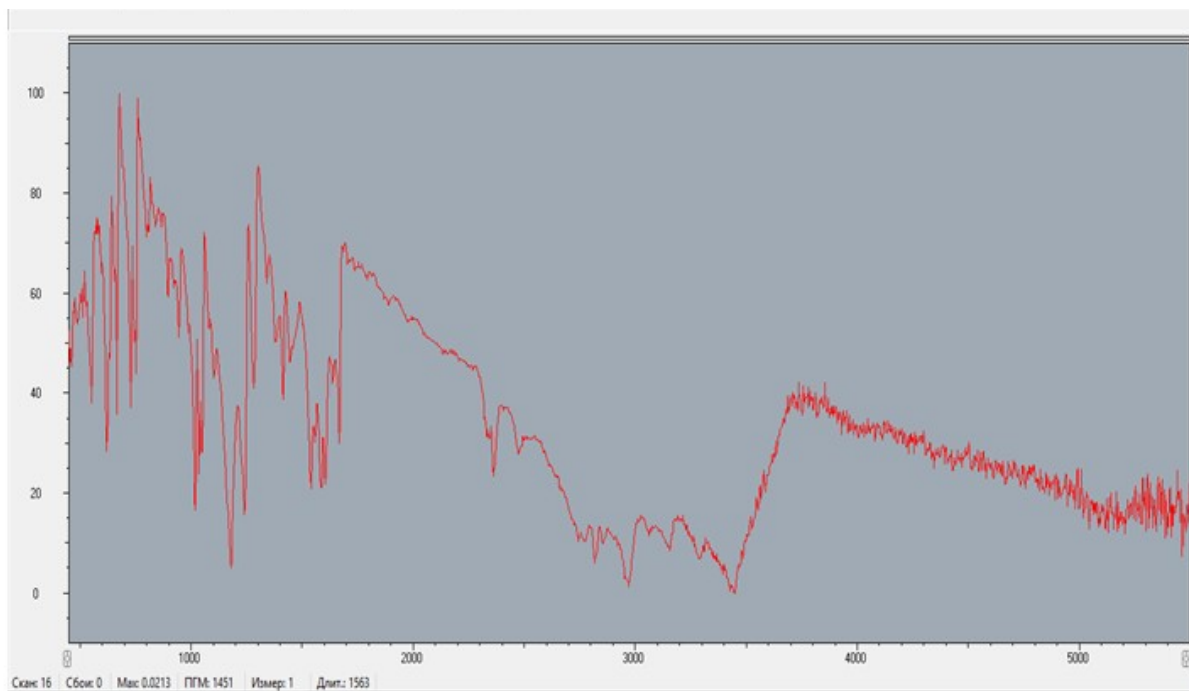


Рис. 23: ІЧ спектр 1-[(1E)-3,3-біс(2-гідроксиетил)триаз-1-ен-1-ол]-4-(1H-імідазол-1-ол)-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-сульфонатної кислоти (**4.13**).

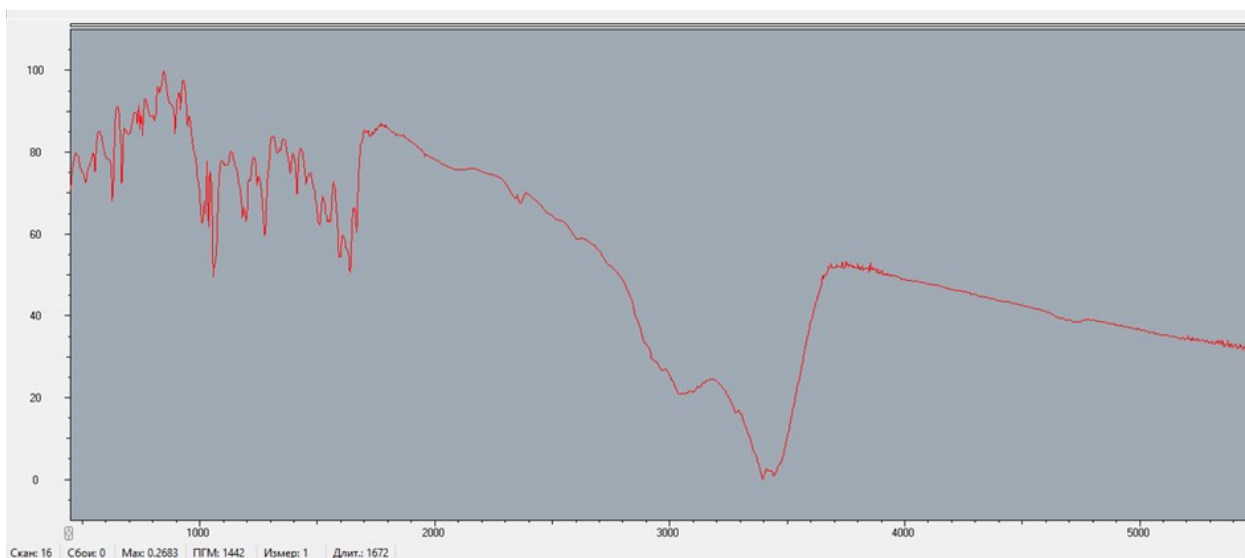


Рис. 24: ІЧ спектр 1-[(1H-імідазол-1-ол)триаз-1-ен-1-ол]-4-(1H-імідазол-1-ол)-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-сульфонатної кислоти (**4.16**).

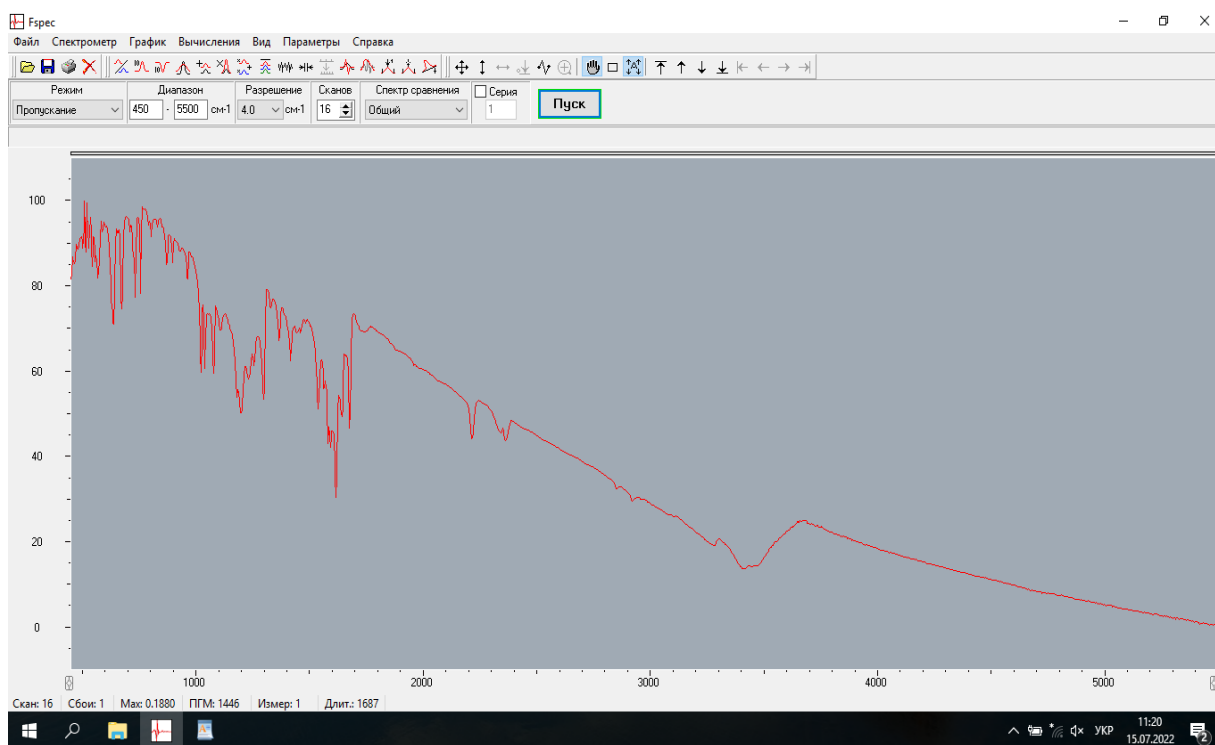


Рис. 25: ІЧ спектр 5-[(4-броматрицендіон)аміотриазолу (4.32).

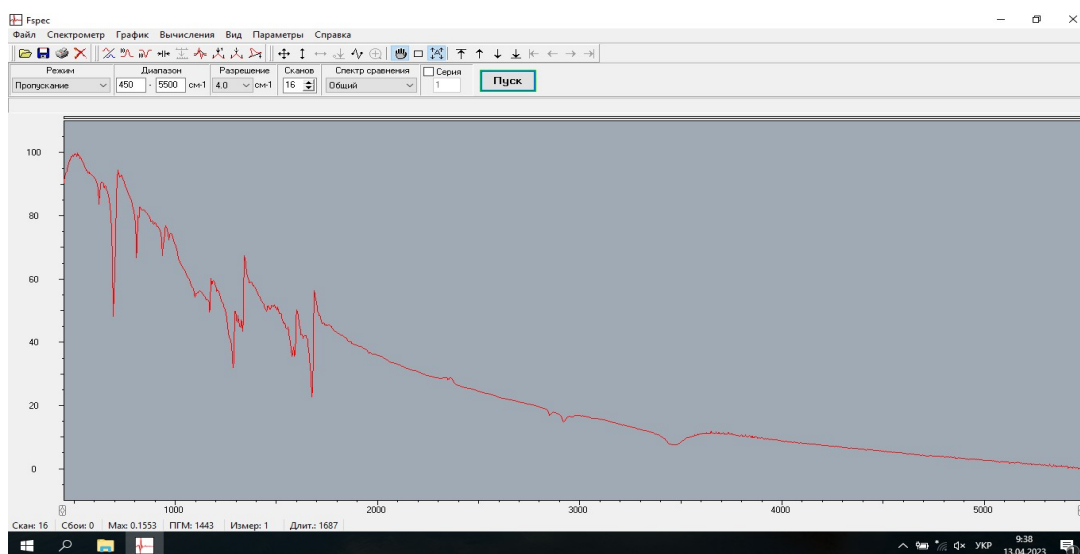


Рис. 26: ІЧ спектр 5-[(4-імідазол-2-сульфаміотрицендіон)аміотриазолу (4.34).

Додаток С

Еліпсометричні спектри отриманих плівок триазенів Generated and Experimental

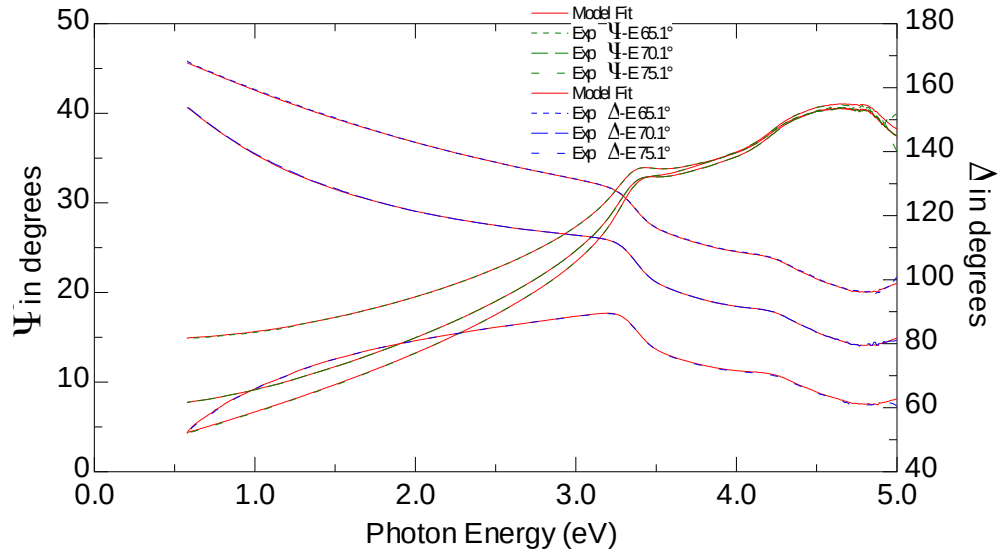


Рисунок 1. Еліпсометричні спектри підкладки окисненого кремнію з товщиною шару SiO₂ 24.8 нм. Зелені криві - Ψ , сині - Δ , червоні – розрахунок.

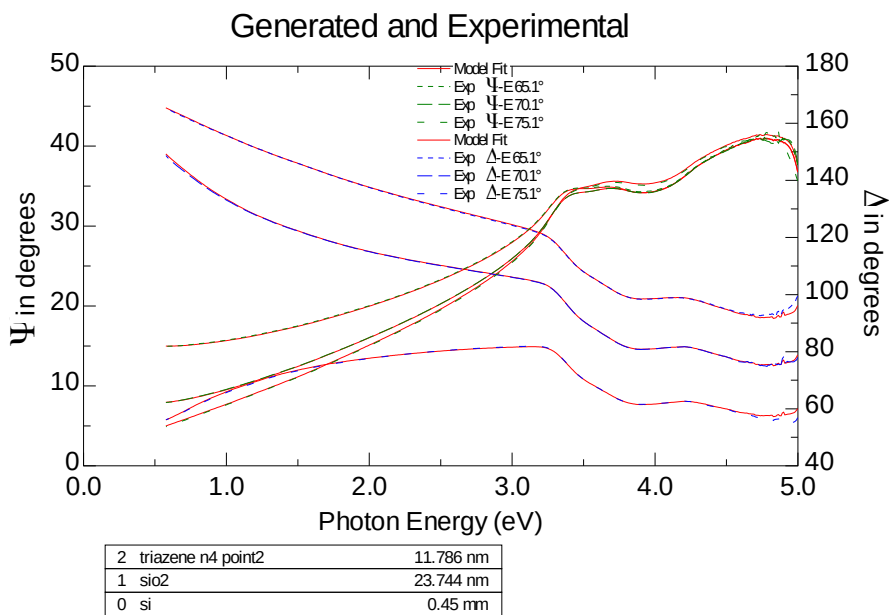


Рисунок 2. Еліпсометричні спектри триазену 4.15 (точка 2) товщиною 11.8 нм на підкладці окисненого кремнію з товщиною шару SiO₂ 23.7 нм. Зелені криві - Ψ , сині - Δ , червоні – розрахунок.

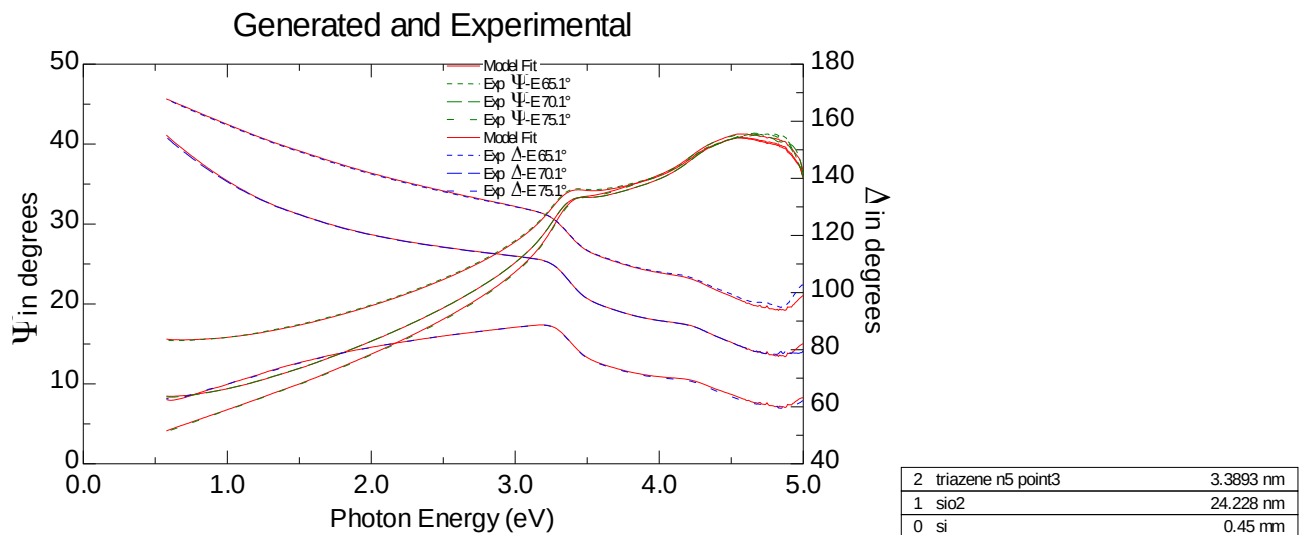


Рисунок 3. Еліпсометричні спектри триазену **4.13** (точка 3) товщиною 3,4 нм на підкладці окисленого кремнію з товщиною шару SiO_2 24,2 нм. Зелені криві - Ψ , сині - Δ , червоні – розрахунок.

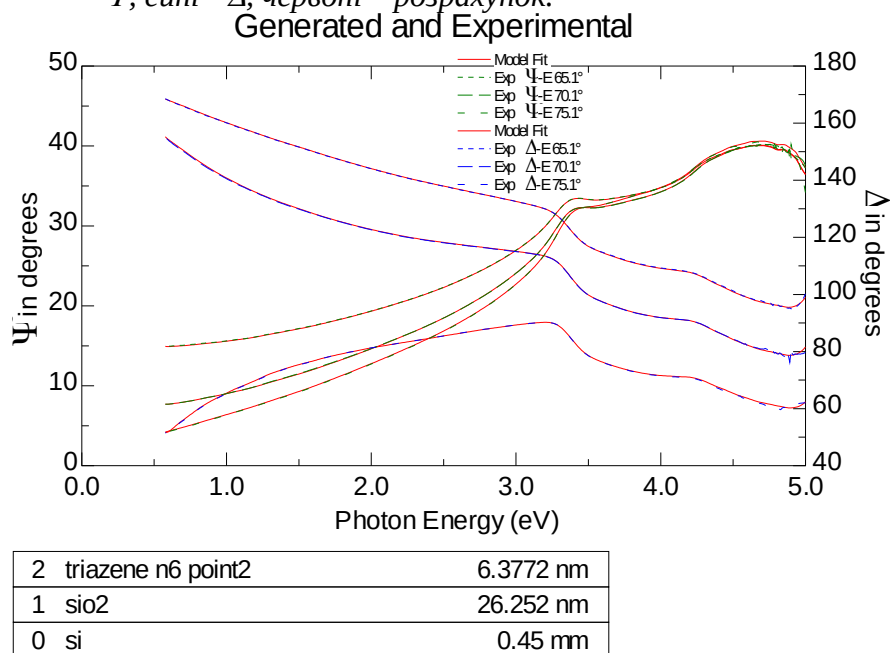
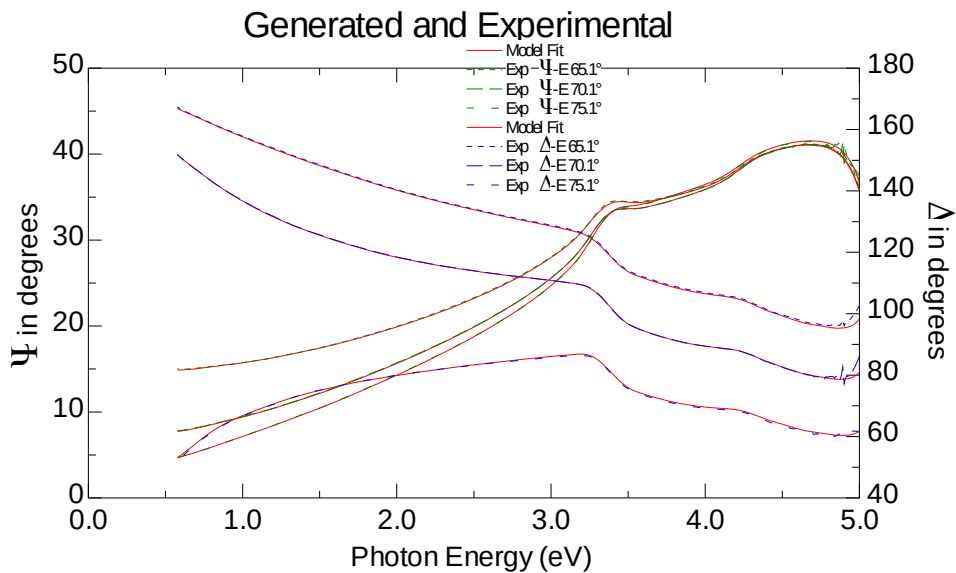
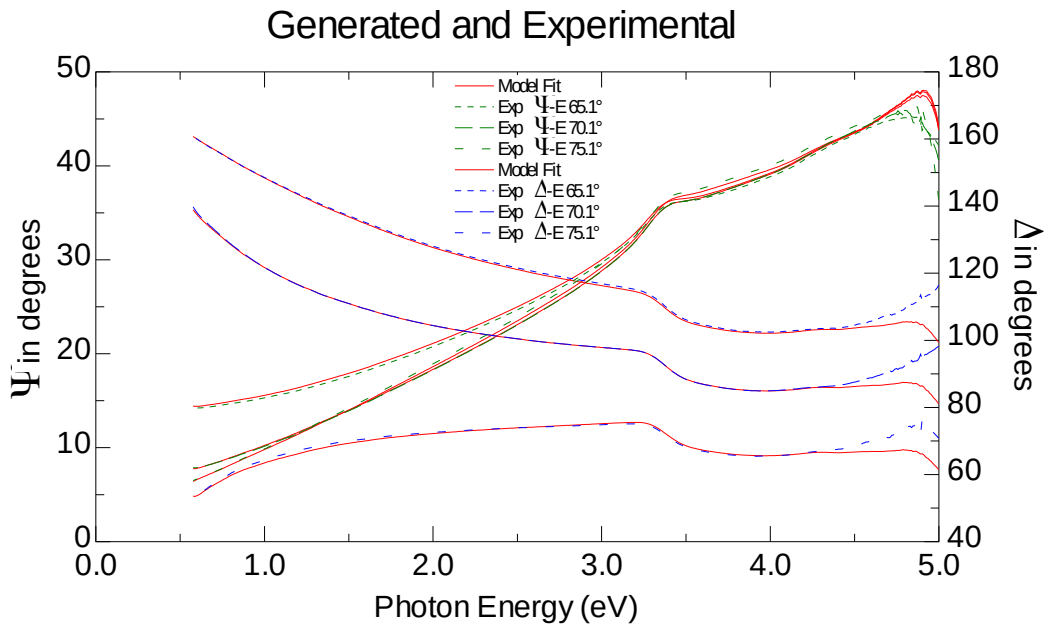


Рисунок 4. Еліпсометричні спектри триазену **4.4** (точка 2) товщиною 6,4 нм на підкладці окисленого кремнію з товщиною шару SiO_2 26,3 нм. Зелені криві - Ψ , сині - Δ , червоні – розрахунок.



2	triazene n8 point3	7.7877 nm
1	siO2	18.706 nm
0	si	0.45 mm

Рисунок 5. Еліпсометричні спектри триазену 4.23 (точка 3) товщиною 7.8 нм на підкладці окисленого кремнію з товщиною шару SiO_2 18.7 нм. Зелені криві - Ψ , сині - Δ , червоні – розрахунок.

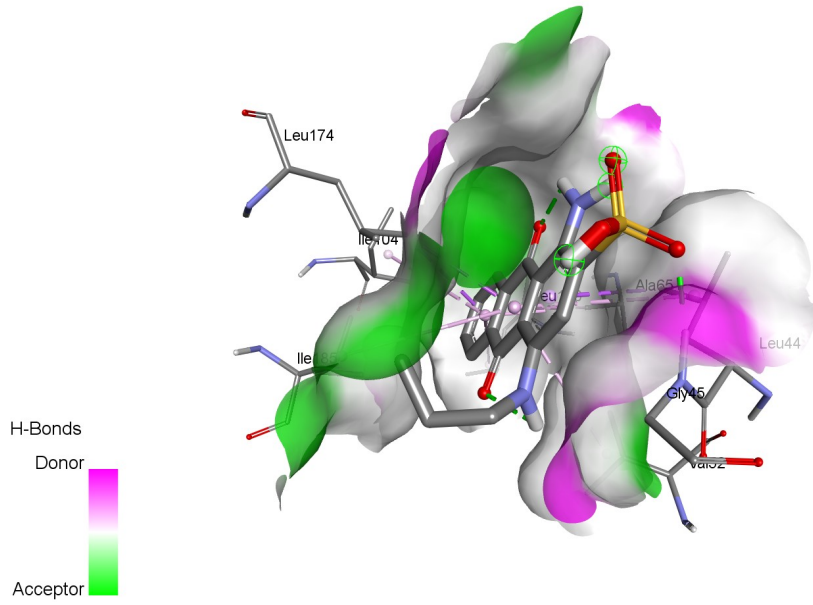


2	triazene n9 point1	1.2351 nm
1	siO2	36.193 nm
0	si	0.45 mm

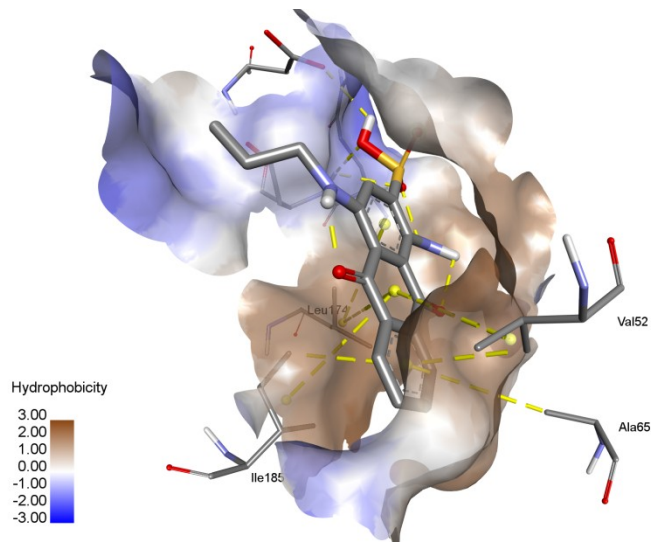
Рисунок 6. Еліпсометричні спектри 4.37 (точка 1) товщиною 1.2 нм на підкладці окисленого кремнію з товщиною шару SiO_2 36.2 нм. Зелені криві - Ψ , сині - Δ , червоні – розрахунок.

Додаток D

Результати молекулярного докінгу



A



B

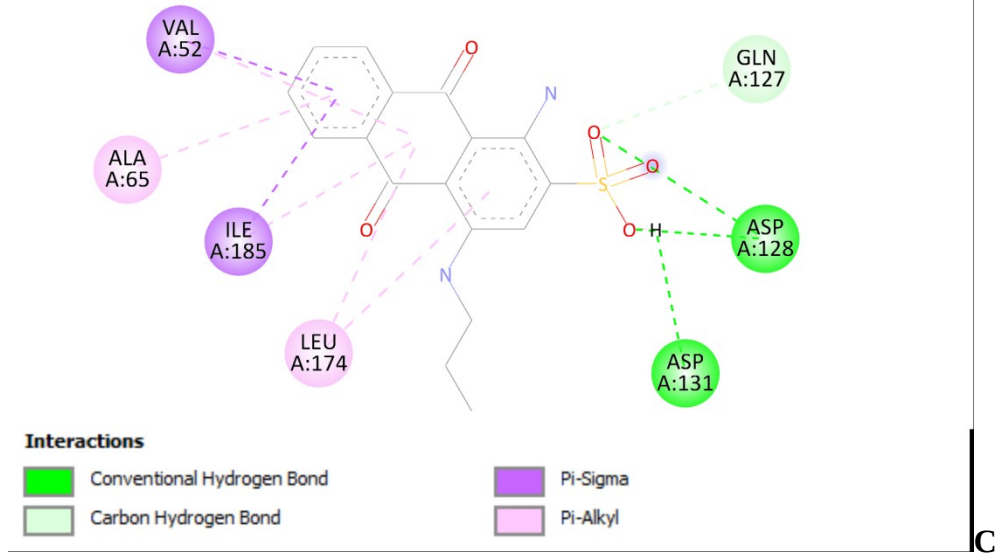
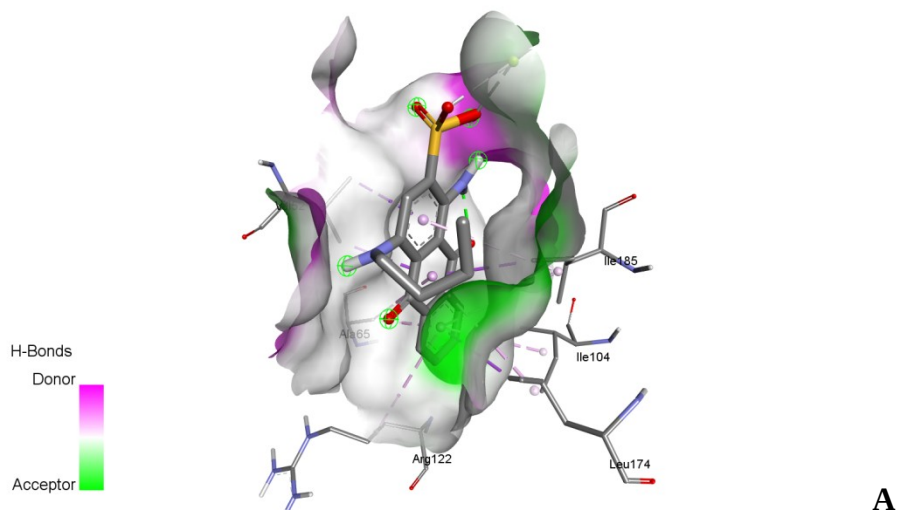
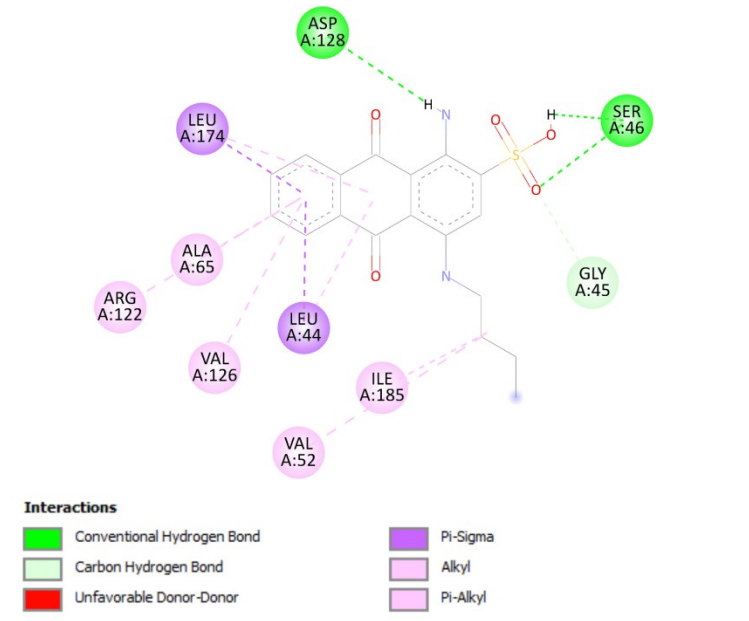


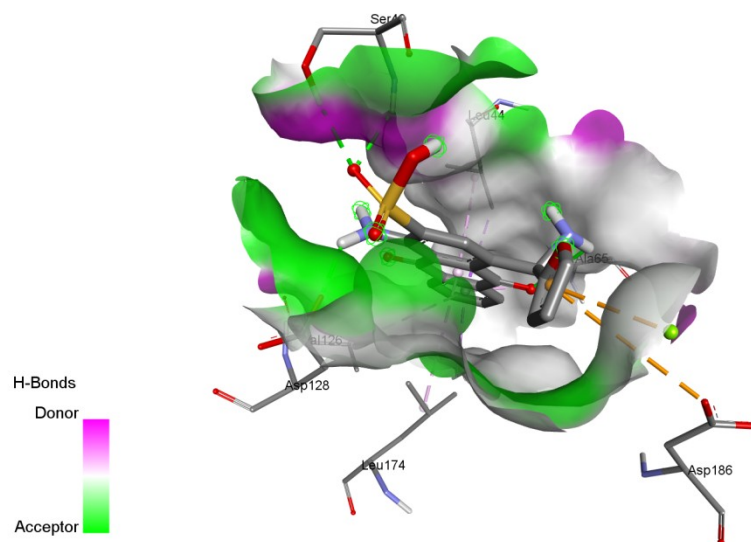
Рисунок 1. (A) Взаємодія ліганду **2.15** з поверхнею рецептора інгібітора COVID-19, (B) Стикований ліганд триазен **2.15** на тому ж рецепторі каталітичної ділянки, (C) 2D-Модель зв'язування сполуки **2.15** до сайту зв'язування основної протеази COVID-19.



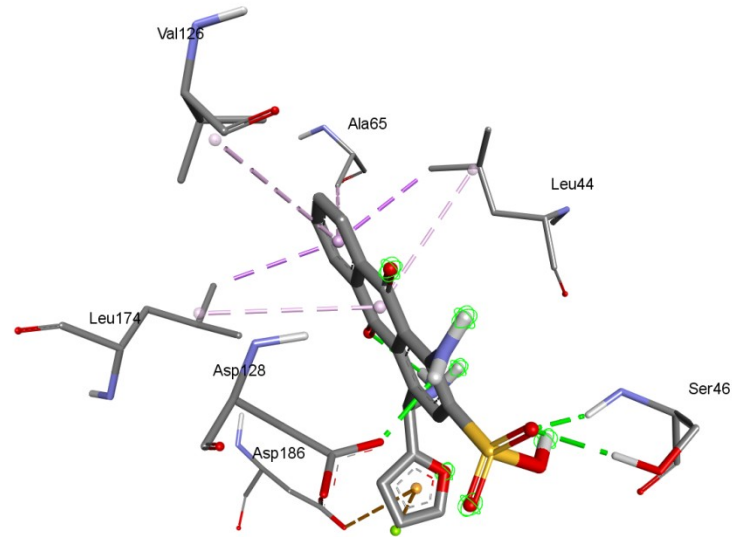


B

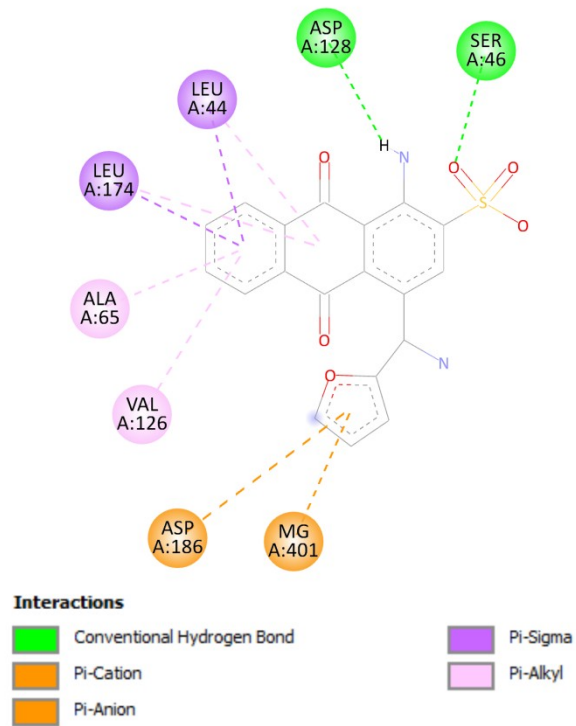
Рисунок 2. (A) Взаємодія ліганду **2.16** з поверхнею рецептора інгібітора COVID-19, (B) 2D-Модель зв'язування сполуки **2.16** до сайту зв'язування основної протеази COVID-19.



A

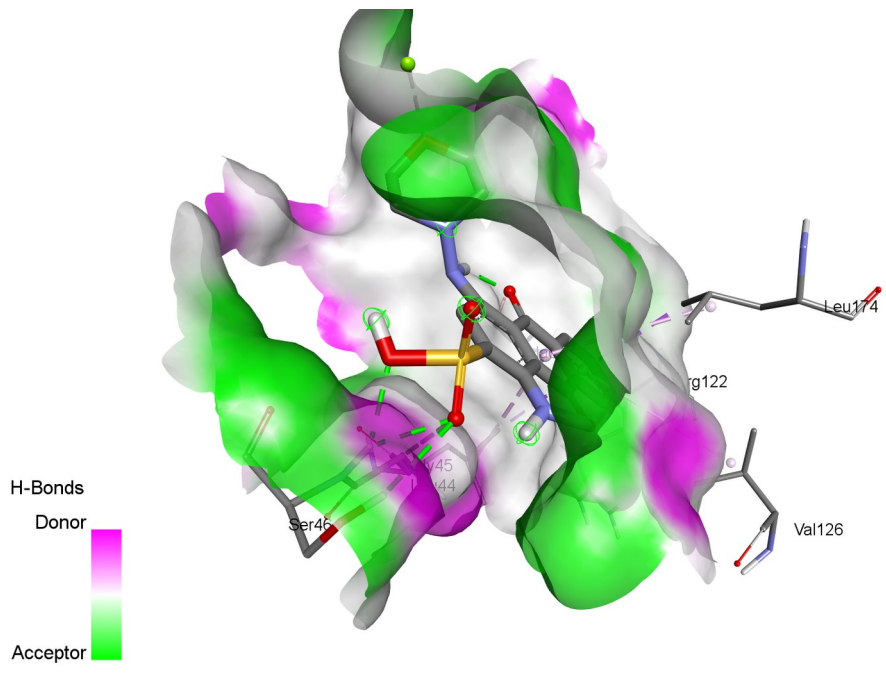


B

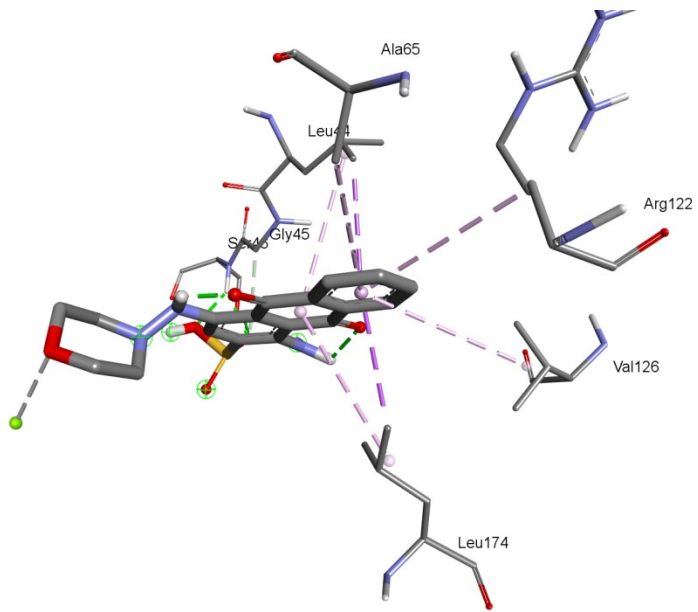


C

Рисунок 3. (A) Взаємодія ліганду **2.28** з поверхнею рецептора інгібітора COVID-19, (B) 3D-Модель зв'язування сполуки **2.28** до сайту зв'язування основної протеази COVID-19, (C) 2D-Модель зв'язування сполуки **2.28** до сайту зв'язування основної протеази COVID-19.



A



B

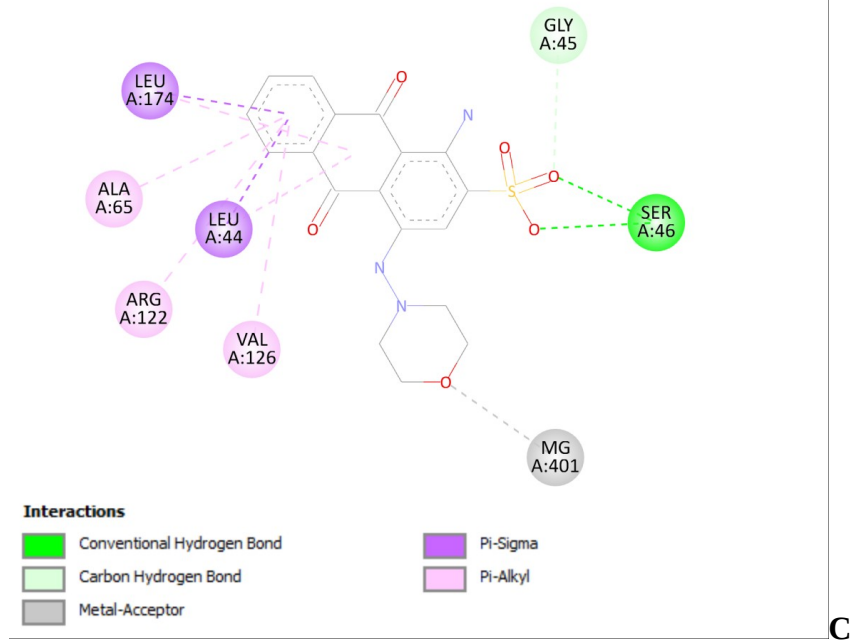
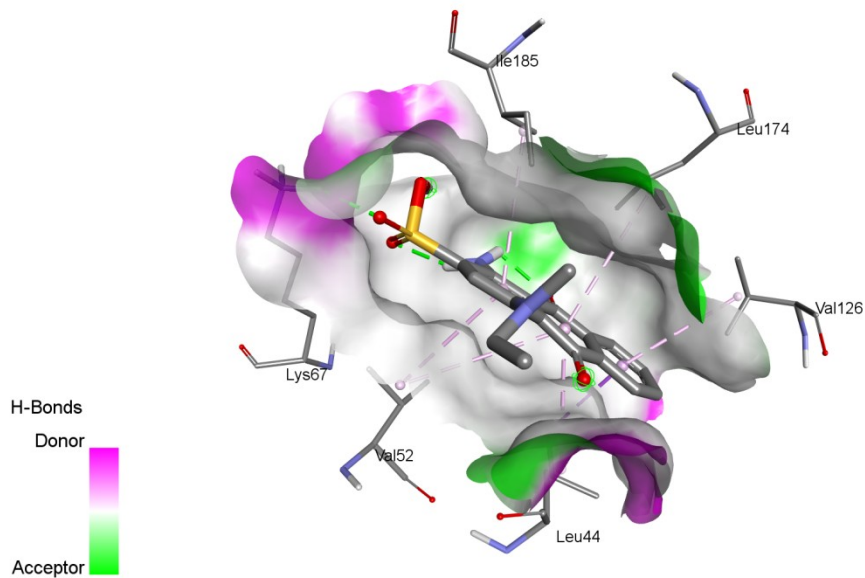
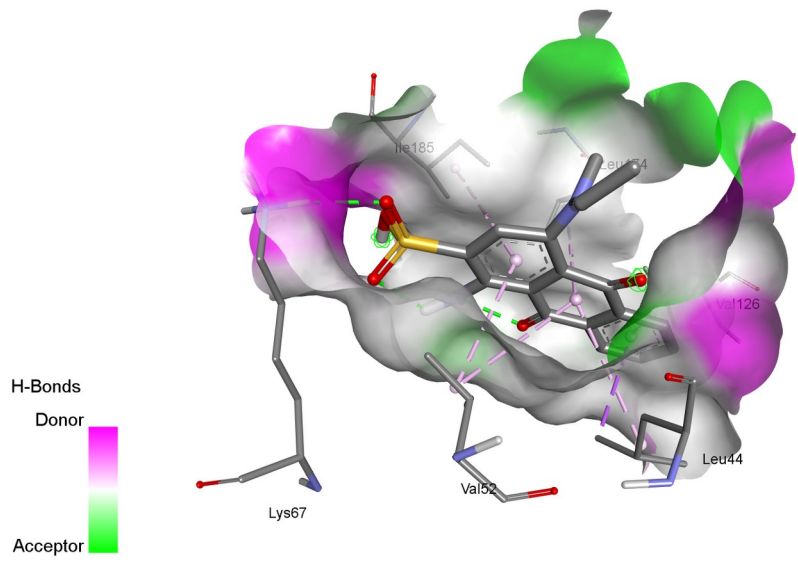


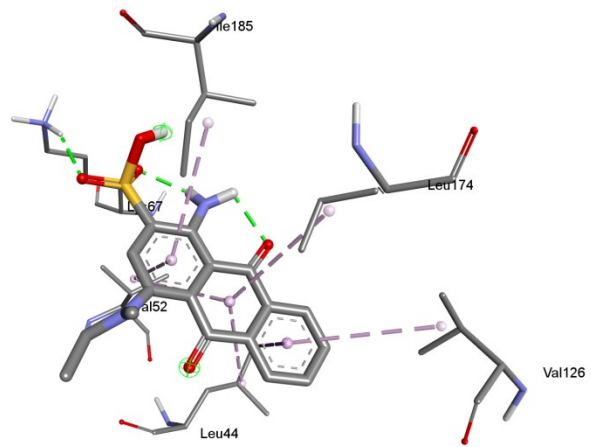
Рисунок 4. (А) Взаємодія ліганду **2.13** з поверхнею рецептора інгібітора COVID-19, (В) 3D-Модель зв'язування сполуки **2.13** до сайту зв'язування основної протеази COVID-19, (С) 2D-Модель зв'язування сполуки **2.13** до сайту зв'язування основної протеази COVID-19.



A



A



B

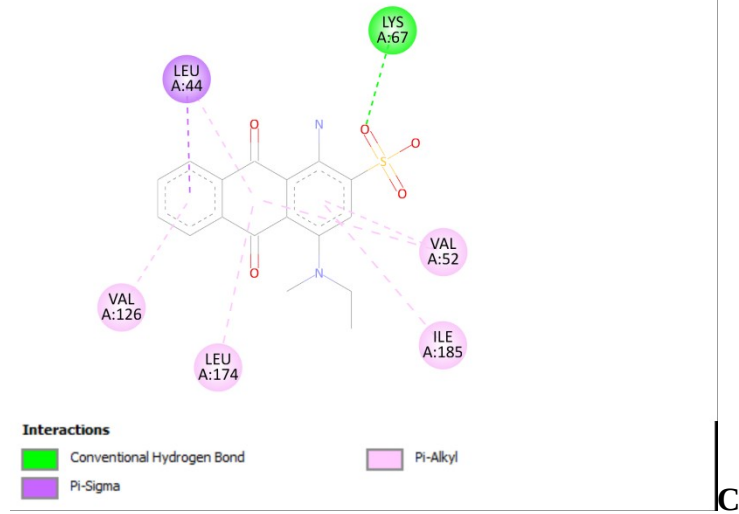
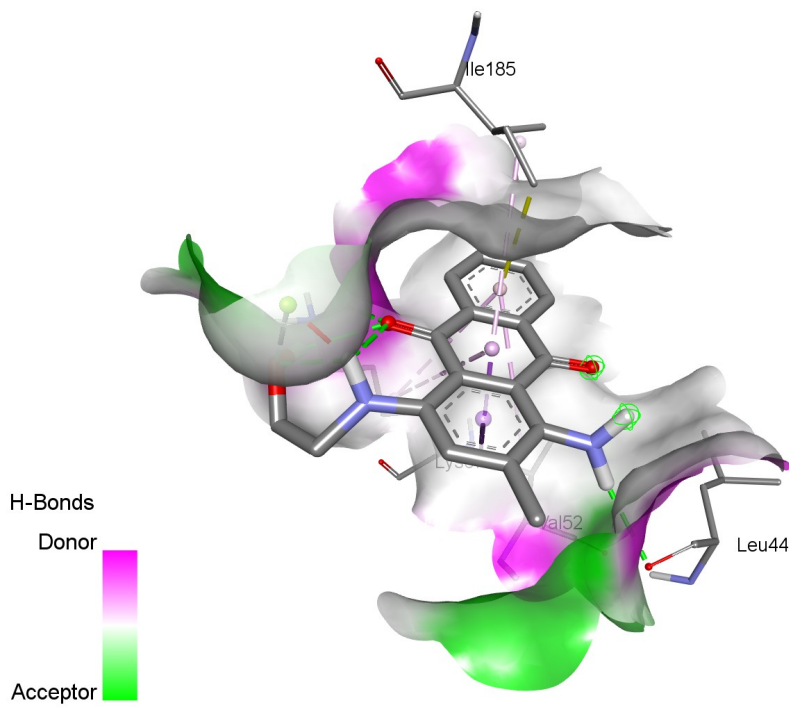
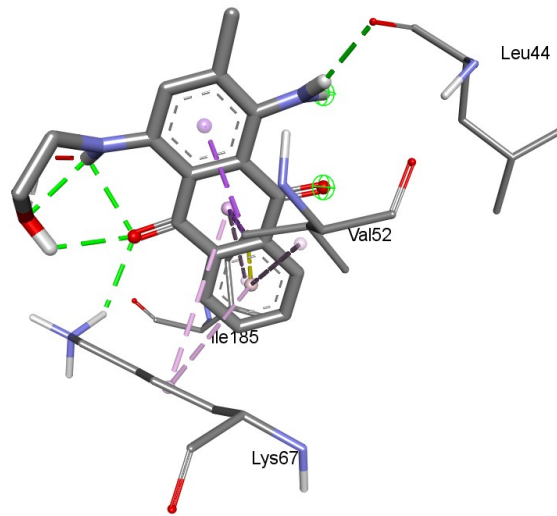


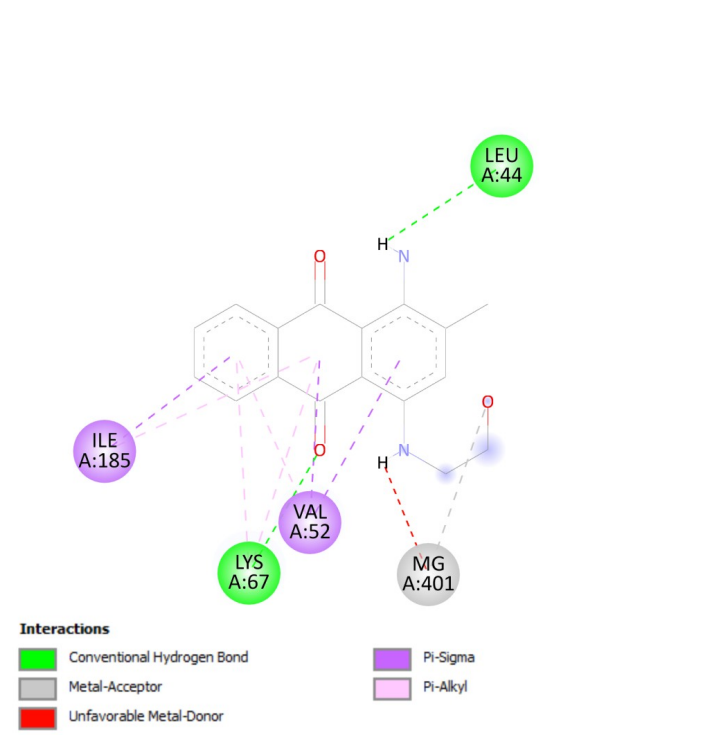
Рисунок 5. (А) Взаємодія ліганду **2.11** з поверхнею рецептора інгібітора COVID-19, (В) 3D-Модель зв'язування сполуки **2.11** до сайту зв'язування основної протеази COVID-19, (С) 2D-Модель зв'язування сполуки **2.11** до сайту зв'язування основної протеази COVID-19.



A



B



C

Рисунок 6. (A) Взаємодія ліганду **2.9** з поверхнею рецептора інгібітора COVID-19, (B) 3D-Модель зв'язування сполуки **2.9** до сайту зв'язування основної протеази COVID-19, (C) 2D-Модель зв'язування сполуки **2.9** до сайту зв'язування основної протеази COVID-19.

Додаток Е



«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Проректор з наукової роботи
Львівського національного медичного
університету ім. Д. Галицького
д.мед.н., проф. А.Й. Наконечний
" " " 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Синтез та властивості триазенів на основі похідних антрацен-9,10-діону
(назва пропозиції для впровадження)
- Прикарпатський національний університет імені Василя Стефаника
Автори: Шупенюк В.І., Тарас Т.М.
(установа-розробник, адреса П.І.Б. авторів)
- Джерело інформації:** In silico study of anthraquinone derivatives as probable inhibitors of COVID-19 / V.I. Shupeniuk, A. Nepalraj, T.N. Taras, O.P. Sabadakh, M.P. Matkivskiy, E.R. Luchkevich // Journal of Chemistry and Technologies. – 2022. – Vol. 30(2). – P. 151–158. DOI: <https://doi.org/10.15421/jchemtech.v30i2.244728>; Synthesis and antimicrobial activity of nitrogen-containing anthraquinone derivatives / V.I. Shupeniuk, T.N. Taras, O.P. Sabadakh, E.R. Luchkevich, M.P. Matkivskiy, R.V. Kutsyk // Iraqi Journal of Pharmaceutical Sciences – 2022. – Vol. 31(2). – P. 193–201. DOI: <https://doi.org/10.31351/vol31iss2pp193-201>; Патент 126814 Україна, МПК 2018.01 C07C 245/00, C07D 231/22 (2006.01) Спосіб отримання триазенів ряду 4-заміщеного 9,10 – антрахінону / Шупенюк В.І., Тарас Т.М., Лучкевич Є.Р., Дейчаківський Ю.І. // Прикарпатський національний університет імені Василя Стефаника. – № 126814; заявл. 04.01.2018; опубл. 10.07.2018; Бюл. № 13.
(назва, рік видання, вихідні дані тощо)
- Рекомендовано впровадити:** до використання у навчально-дослідницькій та науковій роботі кафедри фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького
(назва закладу)
- Термін впровадження:** з 01.04.2023 р.
- Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, що викладені в п.3

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, що впроваджують
Розроблені препаративні методи синтезу 4-заміщених 9,10-антрацендіонів та їх конденсованих систем з використанням реакцій нуклеофільного заміщення, гетероциклізації, азосполучення, реакції циклізації. Показані обмеження даних методів. Запропоновані реакції перебігають з середніми виходами проте не потребують особливих умов проведення. Використання доступних та недорогих вихідних реагентів дозволяє створювати комбінаторні бібліотеки сполук з протимікробною та цитотоксичною активністю. Дані способи застосовуються у науковій роботі кафедри та можуть бути використані у різних галузях хіміко-фармацевтичного синтезу.		

- Зауваження, пропозиції: **продовжувати роботу по розробці препаративних методів синтезу 4-заміщених 9,10-антрацендіоновмісних триазенів та по встановленню умов перебігу перегрупування Діброта в даному ряді сполук.**

Завідувач кафедри фармацевтичної,
органічної і біоорганічної хімії
Львівського національного медичного
університету ім. Д. Галицького
д.фарм.н., професор

Р.Б. Лесик

«Затверджую»
 Проректор з наукової роботи
 Дніпровського національного
 університету ім. О. Гончара
 доцент к.б.н. О. М. Маренков
 " _____ 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** «Методи синтезу та біологічна активність триазенів на основі 4-заміщених похідних 9,10-антрахінону».
2. **Установа, її адреса, виконавець:** Прикарпатський національний університет імені Василя Стефаника, здобувач наукового ступеня, к.х.н. Шупенюк В.І.
3. **Джерела інформації:** Методи синтезу похідних гідроксіантрахінону та їх біологічна активність / В.І. Шупенюк, Т.М. Тарас, О.П. Сабадах, Є.Р. Лучкевич, М.П., Матківський // *Journal of Chemistry and Technologies*. – 2021. – Vol. 29(2). – P. 219–231. <https://doi.org/10.15421/jchemtech.v29i2.225941>; In-silico study of anthraquinone derivatives as probable inhibitors of COVID-19 / V.I. Shupeniuk, A. Nepolraj, T.N. Taras, O.P. Sabadakh, M.P., Matkivskiy, E.R. Luchkevich // *Journal of Chemistry and Technologies*. – 2022. – Vol. 30(2). – P. 151–158. DOI: <https://doi.org/10.15421/jchemtech.v30i2.244728>; Synthesis and antimicrobial activity of nitrogen-containing anthraquinone derivatives / V.I. Shupeniuk, T.N. Taras, O.P. Sabadakh, E.R., Luchkevich, M.P. Matkivskiy, R.V. Kutsyk // *Iraqi Journal of Pharmaceutical Sciences* – 2022. – Vol. 31(2). – P. 193–201. DOI: <https://doi.org/10.31351/vol31iss2pp193-201>; Патент 126814 Україна, МПК 2018.01 C07C 245/00, C07D 231/22 (2006.01) Спосіб отримання триазенів ряду 4-заміщеного 9,10 – антрахінону / Шупенюк В.І., Тарас Т.М., Лучкевич Є.Р., Дейчаківський Ю.І. // Прикарпатський національний університет імені Василя Стефаника. – № 126814; заявл. 04.01.2018; опубл. 10.07.2018; Бюл. № 13.
4. **Впроваджено:** у науково-дослідну роботу Науково-дослідний інституту хімії та геології Дніпровського національного університету ім. О. Гончара
5. **Термін впровадження:** з 01.05.2023 р.
6. **Ефективність впровадження:** використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям наведеним в джерелах інформації. Результати наукових досліджень використовуються у науковій роботі Науково-дослідного інституту хімії та геології.
7. **Зауваження та пропозиції:** зауважень не має, продовжувати роботу по дослідженню реакційної здатності та біологічної активності триазенів.

Відповідальний за впровадження:

Директор
 Науково-дослідного інституту хімії та геології
 Д. хім. н., професор



Віталій Пальчиков