

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ „ЛЬВІВСЬКА ПОЛІТЕХНІКА”

ЛЕНЬ ЮЛІЯ ТИМОФІЇВНА

УДК: 574.655.6 + 547.368.3

**СИНТЕЗ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ S- ТА N-ВМІСНИХ
ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ ПОХІДНИХ 1,4-НАФТОХІНОНУ**

02.00.03 - органічна хімія

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата хімічних наук

Львів – 2016

Дисертацією є рукопис.

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

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

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

доктор хімічних наук, професор
Харченко Олександр Васильович,
Державний вищий навчальний заклад
«Український державний хіміко-технологічний університет»,
завідувач кафедри технології органічних речовин
та фармацевтичних препаратів

Захист відбудеться «30» травня 2016 р. о 16⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 35.052.01 у Національному університеті “Львівська політехніка” (79013, Львів, пл. Св. Юра 3/4, корпус 8, аудиторія 240).

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

Автореферат розісланий «29» квітня 2016 р.

Учений секретар спеціалізованої
вченої ради Д 35.052.01.

Будішевська О.Г.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Синтез нових гетероциклічних систем на основі 1,4-нафтохінону та подальша їх модифікація є перспективним напрямком пошуку потенційних біологічно активних речовин, оскільки добре відомо, що значна кількість похідних 1,4-нафтохінону проявляє фізіологічну активність різного типу. Особливо актуальним є синтез три- і тетрациклічних конденсованих систем планарної будови на основі 1,4-нафтохінону, оскільки сполуки такого типу є ефективними протипухлинними агентами. Так, на даний час хіноїдні сполуки становлять другий великий клас протипухлинних засобів, багато представників якого знаходяться на різних стадіях клінічного і доклінічного дослідження. В останні роки у науковому співтоваристві добре помітна нова хвиля зацікавленості класом хіноїдних сполук. Завдяки своїм унікальним властивостям хіноїдні сполуки знайшли широке застосування в різних галузях науки і техніки — в медицині, сільському господарстві, молекулярній електроніці, органічних напівпровідниках, комунікаційних пристроях тощо. Постійне зростання наукового інтересу до похідних 1,4-нафтохінону викликано їх високою реакційною здатністю і можливістю синтезу на їх основі нових різноманітних сполук з широким спектром біологічної активності. Останнім часом також різко зросла кількість досліджень стосовно різних аспектів хімії тіофену та його похідних. Важливе місце серед них посідають аміни тіофенового ряду і конденсовані системи на їх основі, оскільки багато похідних амініотіофенів знайшли застосування як лікарські препарати, хімічні засоби захисту рослин, напівпродукти синтезу барвників, у тонкому органічному синтезі.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Тема дисертаційної роботи відповідає науковому напрямку кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології, є частиною фундаментальних досліджень кафедри і науково-дослідних тем „Скринінг” (№ держреєстрації 0102U001199), „Хінон” (№ держреєстрації 0104U002315) та «Синтез та біологічна активність конденсованих та неконденсованих гетероциклічних похідних на основі хіноїдних сполук» (№ держреєстрації 0107U009418), що виконувалися в Національному університеті „Львівська політехніка” у 2007-2015рр.

Мета роботи. Розробка нових методів і ефективних препаративних методик синтезу гетероциклічних похідних 2-аміно-3-карбетоксинафто[2,3-*b*]тіофен-4,9-діону та похідних 6,11-діоксо-6,11-дигідробензо[*f*]піридо[1,2-*a*]індол-12-карбонової кислоти і пошук серед них речовин з біологічною активністю.

Об'єкти дослідження: реакції нуклеофільного заміщення, реакції гетероциклізації та біологічні властивості в ряду похідних 1,4-нафтохінону.

Предмет дослідження: нові похідні 2-аміно-3-карбетоксинафто[2,3-*b*]тіофен-4,9-діону та 6,11-діоксо-6,11-дигідробензо[*f*]піридо[1,2-*a*]індол-12-карбонової кислоти.

Методи дослідження: органічний синтез, спектральні методи (ІЧ- і ЯМР-спектроскопії та мас-спектрометрії), елементний аналіз, ТШХ, біологічний скринінг.

Наукова новизна отриманих результатів. У результаті проведених досліджень було вперше:

- розроблено методи синтезу нових похідних S- та N-вмісних гетероциклічних хіноїдних похідних;
- проведено цілеспрямований синтез нових конденсованих гетероциклічних похідних 2-аміно-3-карбетоксинафто[2,3-b]тіофен-4,9-діону та 6,11-діоксо-6,11-дигідробензо[f]піридо[1,2-a]індол-12-карбонової кислоти;
- спрогнозовано біологічну активність синтезованих гетероциклів;
- показано експериментально наявність у одержаних нових речовин різноманітної біологічної активності;
- проведено *in silico* молекулярний докінг гетероциклічного похідного нафтохінону на протипухлинну активність;
- встановлена залежність між структурою синтезованих речовин та величиною активності їх біологічної дії.

Практичне значення отриманих результатів. Розроблено препаративно зручні і надійні методи синтезу 2-аміно-3-карбетоксинафто[2,3-b]тіофен-4,9-діону та 6,11-діоксо-6,11-дигідробензо[f]-піридо[1,2-a]індол-12-карбонової кислоти та доведена можливість їх використання як сполук-лідерів для одержання нових гетероциклічних похідних 1,4-нафтохінону.

Виявлено ряд біологічно активних S- та N-гетероциклічних похідних на основі 1,4-нафтохінону, серед яких є потенційні фунгіциди, бактерициди, регулятори росту рослин з вищою активністю та нижчою токсичністю порівняно з еталонами.

Особистий внесок здобувача. Автором дисертаційної роботи здійснено літературний пошук та аналіз літературних даних, планування та виконання експериментів, аналіз спектральних даних, квантово-хімічні розрахунки. Постановка задачі, обговорення результатів дослідження та формулювання висновків проводились спільно з науковим керівником – д.х.н., проф. Новіковим В.П. та к.х.н, доц. Мусяновичем Р.Я. Дослідження протимікробної активності виконано сумісно з к.х.н., доц. О.З. Комаровською-Порохнявець. Аналіз результатів прогнозованих фармакологічних активностей програмою *PASS Online* проведені спільно із д.б.н., проф. В.В. Поройковим та к.б.н., н.с. Тарасовою О.О. (Федеральна державна бюджетна наукова установа «Науково-дослідний інститут біомедичної хімії імені В.Н. Ореховича» РАМН, Москва, Росія).

Апробація результатів дисертації. Основні результати роботи було представлено на III Всеукраїнській науково-практичній конференції «Хімія природних сполук» (Тернопіль, 2012); Національній науково-технічній конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми синтезу і створення нових біологічно активних сполук та фармацевтичних препаратів», присвяченій 90-річчю кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка» (м. Львів, 2013); Міжнародній конференції «Літні наукові читання» (м. Київ, 2013), XXIII Українській конференції з органічної хімії (м. Чернівці, 2013); міжнародній конференції «Здобутки науки у 2014 році» (м. Київ, 2014); IV Українській конференції «Домбровські хімічні читання – 2015» (м. Чернівці, 2015); International Scientific Congress «Modern Directions in Chemistry, Biology, Pharmacy and Biotechnology» (м. Львів, 2015); XI міжнародній науково-практичній конференції da Rostim 2015 «Теорія, практика и перспективи применения биологически активных соединений в сельском хозяйстве (г.

Сыктывкар, Россия, 2015); Міжнародному науковому конгресі «Сучасні напрямки в хімії, біології, фармації і біотехнології» (Львів, 2015).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 16 наукових праць, з яких 3 статті - у фахових виданнях України, 3 статті - в іноземних наукометричних виданнях, 1 – у збірнику статей, 9 робіт - у матеріалах і тезах українських та міжнародних конференцій.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація складається з переліку умовних позначень, вступу, п'яти розділів, висновків, списку використаних джерел, що складається з 255 найменувань, та 3 додатків. Робота викладена на 116 сторінках друкованого тексту (без списку літератури), містить 18 таблиць та 9 рисунків.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

В огляді літератури проаналізовано і узагальнено відомі методи синтезу, перетворення та біологічні властивості гетероциклічних похідних хінону.

Синтез 2-аміно-4,9-діоксонафто[2,3-b]тіофен-3-карбонової кислоти та її похідних

Враховуючи попередні науково-дослідницькі напрацювання кафедри в галузі синтезу гетероциклічних похідних хінону, і, зважаючи на відсутність у літературі відомостей про нафтохінони з двома і більше конденсованими гетероциклічними фрагментами, було поставлено завдання розробити нові методи створення похідних 1,4-нафтохінону з двома конденсованими S, N, O-вмісними гетероциклічними кільцями.

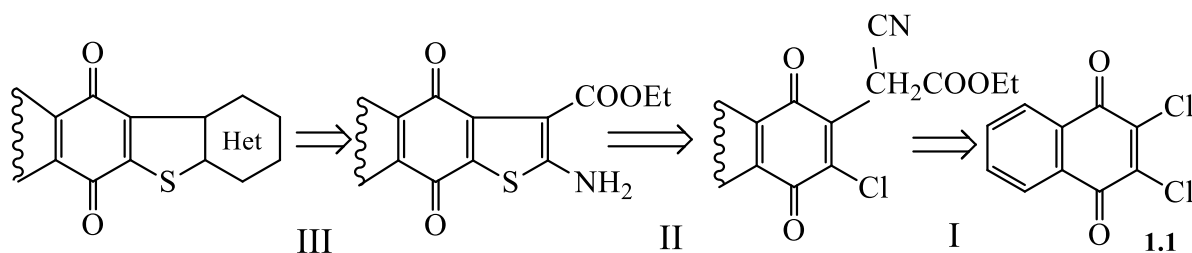
Ретросинтетичний аналіз таких нафтохінонів був проведений нами на основі 2,3-дихлоро-1,4-нафтохінону **1.1** - вихідної речовини, що є доступною сировиною і випускається хімічною промисловістю України (Схема 1)

I стадія – включає реакцію нуклеофільного заміщення одного з атомів хлору в 2,3-дихлоро-1,4-нафтохіноні **1.1** ціанацетильним угрупованням, яке є зручним для внутрішньомолекулярної циклізації;

II стадія – утворення першого S – вмісного гетероциклічного фрагменту шляхом нуклеофільного заміщення другого атома хлору на сульфуровмісний замісник з подальшою гетероциклізацією;

III стадія – створення другого конденсованого N, O-вмісного гетероциклічного кільця взаємодією з дихлоротрифенілфосфораном або з ізоціанатом за участю естерної та аміногрупи.

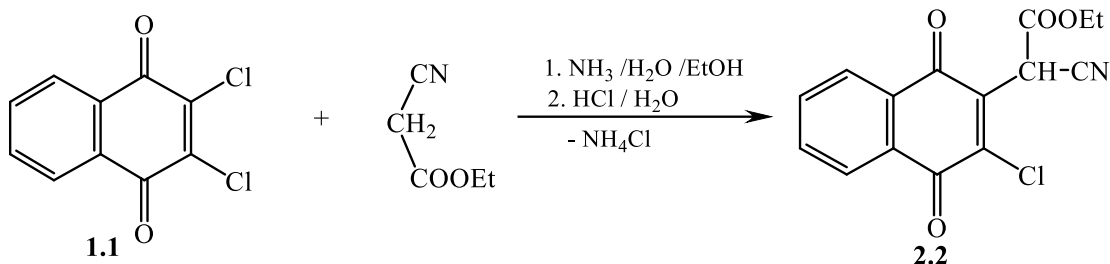
Схема 1



Синтез 2-хлоро-3-(α -ціано- α -карбетокси)метил-1,4-нафтохінону

В рамках розробленої стратегії першою стадією є синтез 2-хлоро-3-(α -ціано- α -карбетокси)метил-1,4-нафтохінону **2.2**, для чого був використаний технічний 2,3-дихлоро-1,4-нафтохінон **1.1**.

Схема 2



Синтез здійснювали шляхом взаємодії 2,3-дихлоронафтохінону **1.1** з 25% надлишком етилового естеру ціанацетатної кислоти **2.1** при кімнатній температурі в етанолі (схема 2). Як основу використовували 25%-ний водний розчин аміаку. Після перекристалізації з метанолу отримували світло-жовті кристали 2-хлоро-3-(α -ціано- α -карбетокси)метил-1,4-нафтохінону **2.2** з виходом 64 %.

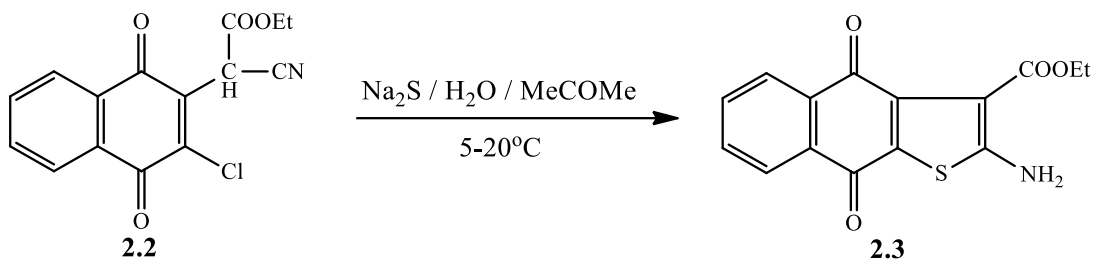
Були здійснені спроби отримати 2-хлоро-3-(α -ціано- α -карбетокси)метил-1,4-нафтохінон **2.2** і в інших реакційних умовах, але вони не дали бажаного результату. Так, при взаємодії 2,3-дихлоро-1,4-нафтохінону **1.1** з натрій етилціаноацетатом в етанолі при нагріванні і за наявності NaOEt як основи, було одержано сполуку невизначеного складу з температурою плавлення $> 300^{\circ}\text{C}$.

Синтез 2-хлоро-3-(α -ціано- α -карбетокси)метил-1,4-нафтохінону **2.2** є прикладом реакції 1,4-приєднання нуклеofilів за Міхаелем. Ця реакція досить широко використовується в органічному синтезі і є ефективним способом збільшення карбонового ланцюга електроfilів на три і більше атоми карбону. В класичному варіанті цієї реакції як нуклеофили використовують стабілізовані карбаніони — похідні активних метиленових сполук, які генеруються під дією слабких основ безпосередньо у реакційному середовищі за наявності акцепторів Міхаеля, у тому числі хінонів.

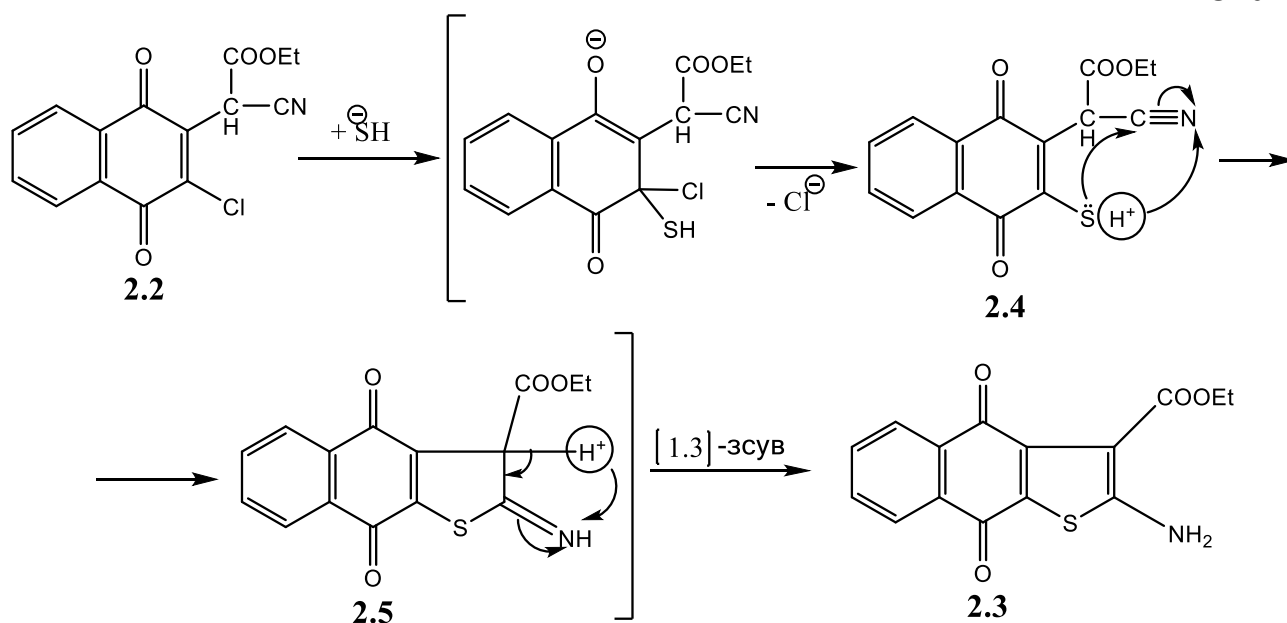
Синтез 2-аміно-4,9-діоксонафто[2,3-*b*]тіофен-3-карбонової кислоти та її естеру

Дотепер описано небагато конденсованих хіноїдних систем, до структури яких входять нітрогеновмісні або оксигеновмісні гетероцикли. Ще менше відомостей про такі сполуки з сульфуровмісними гетероциклами, зокрема з тіофеновим ядром. Перспективним реагентом для конструювання таких систем є 2-аміно-3-карбетоксинафто-[2,3-*b*]тіофен-4,9-діон **2.3**, але його синтетичні можливості практично не вивчені.

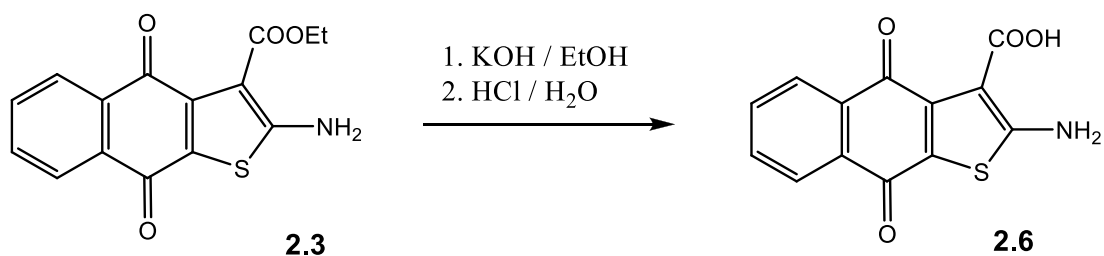
Ми одержували цю сполуку взаємодією ацетонового розчину 2-хлоро-3-(α -ціано- α -карбетокси)метил-1,4-нафтохінону **2.2** з водним розчином натрію сульфіді при температурі не вищій 20°C (схема 3). Після перекристалізації з диметилформаміду отримували темно-червоні кристали з температурою плавлення $180\text{-}182^{\circ}\text{C}$.



Ймовірний механізм цієї реакції наведено на схемі 4. Спочатку тіолят-йон взаємодіє з молекулою 2-хлоро-3-(α -ціано- α -карбетокси)метил-1,4-нафтохінону **2.2**. Після відщеплення хлорид-йону утворюється інтермедіат **2.4**, який циклізується. Відбувається нуклеофільна атака тіолят-аніону на атом карбону нітрильної групи і в результаті замикання циклу, утворюється імінопохідне **2.5**. Подальша [1,3]-сигматропна міграція протону на атом нітрогену приводить до стабільнішого ароматичного циклу (сполука **2.3**):



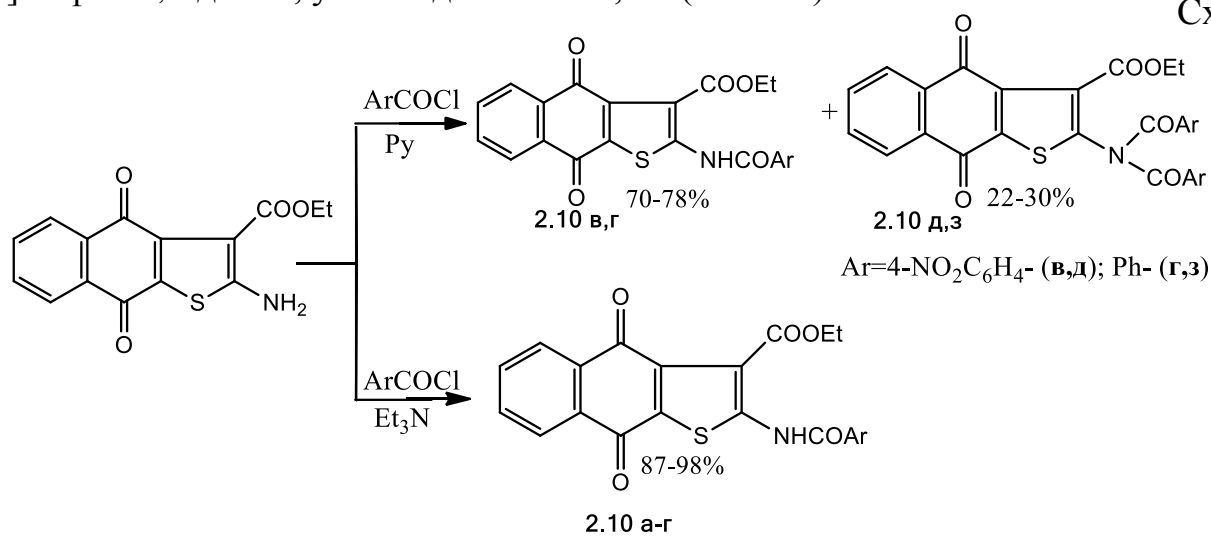
2-Аміно-4,9-діоксонафто[2,3-*b*]тіофен-3-карбонову кислоту **2.6** одержали гідролізом 2-аміно-3-карбетоксиафто[2,3-*b*]тіофен-4,9-діону **2.3** (схема 5). Отримали світло-коричневі кристали 2-аміно-4,9-діоксонафто[2,3-*b*]тіофен-3-карбонової кислоти **2.6**.



Синтези на основі 2-аміно-3-карбетоксиафто-[2,3-*b*]тіофен-4,9-діону

Згідно з розробленою стратегією синтезу аелювання другого гетероциклічного кільця базується на участі у цьому процесі естерної та аміногруп.

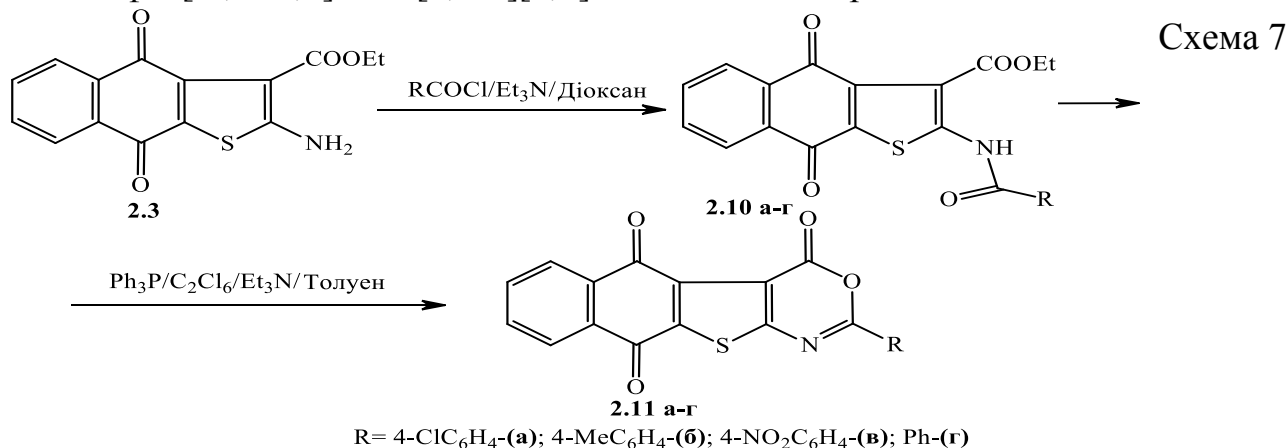
Відомо, що в енаміоестерах нуклеофільність аміногрупи невисока і потрібен реагент з високоелектофільним центром для отримання цільових продуктів з високими виходами. Враховуючи це, ми дослідили взаємодію 2-аміно-3-карбетоксиафто[2,3-*b*]тіофен-4,9-діону **2.6** з хлорангідрідами ароматичних карбонових кислот у різних умовах. У першому випадку реакцію проводили у піридині при 70°C протягом 5-7 год. У результаті реакції утворюється суміш 2-ариламіно- **2.10в,г** та 2,2-діариламінозаміщених- **2.10д,з** 3-карбетоксиафто[2,3-*b*]тіофен-4,9-діонів, у співвідношенні 2,5:1 (схема 6).



Ar = 4-ClC₆H₄-(**а**); 4-MeC₆H₄-(**б**); 4-NO₂C₆H₄-(**в**); Ph-(**г**)

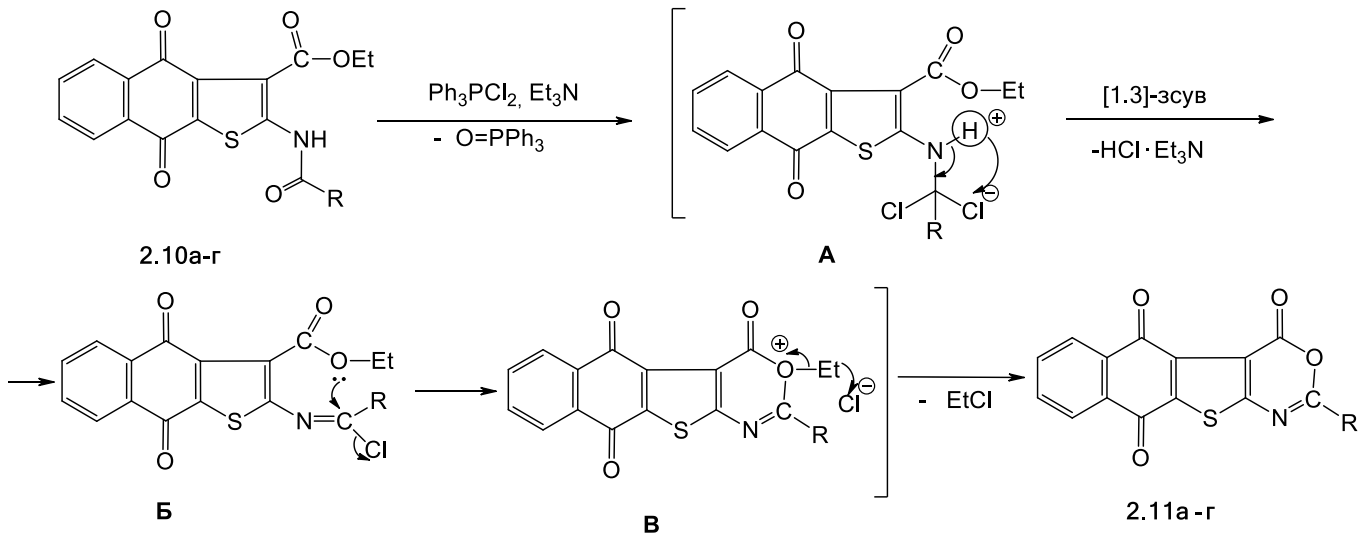
При проведенні реакції у діоксані з еквімолярною кількістю триетиламіну (70-80°C, 5 год) отримали виключно 2-ариламіно-3-карбетоксиафто-[2,3-*b*]тіофен-4,9-діони **2.10а-г** з виходами 87-98%. Утворення діариламінозаміщених похідних типу **2.10д,з** у цьому випадку не спостерігається.

У реакції 2-ариламіно-3-карбетоксиафто[2,3-*b*]тіофен-4,9-діонів **2.10а-г** з дихлоротрифенілфосфораном (схема 7), який утворюється при взаємодії трифенілфосфіну з гексахлоретаном, відбувається утворення раніше неописаних 2-арил-4*H*-нафто[2',3':4,5]тієно[2,3-*d*][1,3]оксазин-4,5,10-трионів **2.11а-г**:



Найімовірніший механізм утворення гетероциклічних сполук **2.11a-г** наведено на схемі 8.

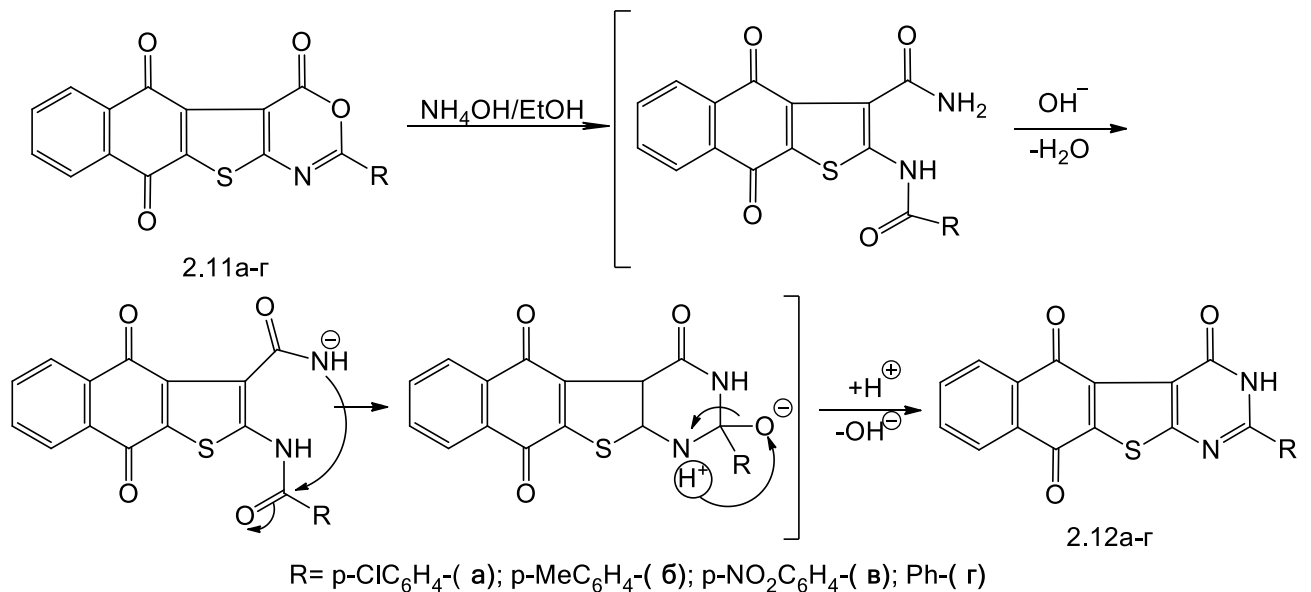
Схема 8



2-Ариламино-3-карбетоксинафто[2,3-*b*]тіюфен-4,9-діони **2.10a-г** при взаємодії з дихлортрифенілфосфораном в присутності триетиламіну утворює гемінальний дихлорид **A**, який елімінує HCl з отриманням інтермедиату у вигляді імідоїлхлориду **B**. Новоутворений електрофільний вуглецевий центр атакується вільною електронною парою атома оксигену естерної групи, утворюючи шестичленний циклічний інтермедіат **B**. Елімінування етилхлориду з останнього призводить до стабільних сполук **2.11a-г** з двома конденсованими гетероциклічними кільцями.

Арил-4*H*-нафто[2',3':4,5]тієно[2,3-*d*][1,3]оксазин-4,5,10-триони **2.11a-г** при взаємодії з аміаком в етанолі при кипінні і наступною дією 5 % розчину KOH дозволяють легко одержати 2-арилнафто[2',3':4,5]тієно[2,3-*d*][1,3]піримідин-4,5,10(3*H*)-триони **2.12a-г** з виходами 72-78% (схема 9).

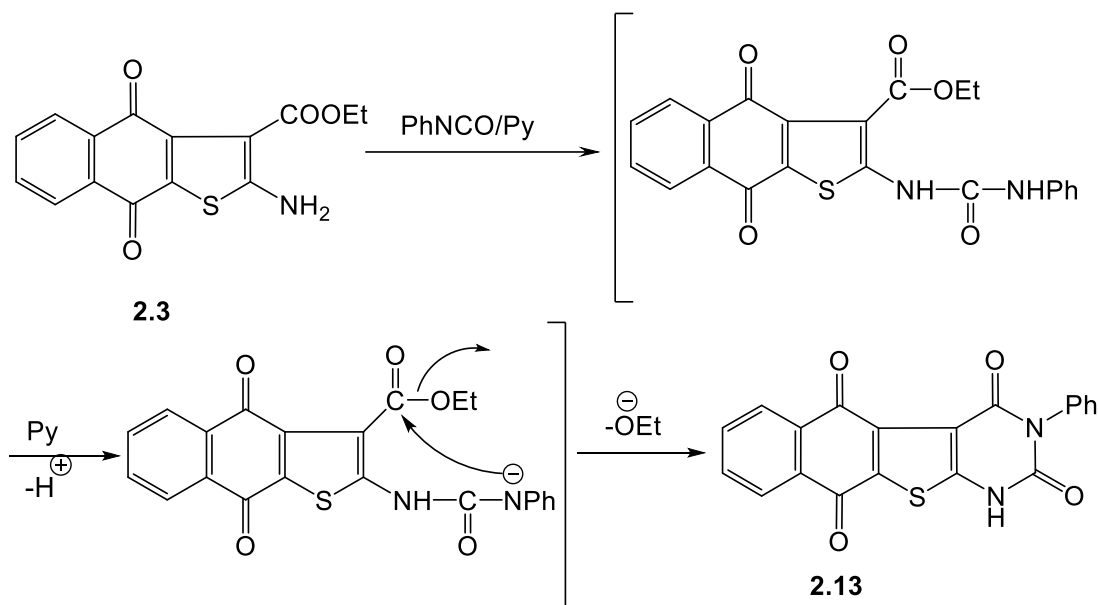
Схема 9



Згідно з розробленою стратегією утворення другого конденсованого кільця можливе за участю ізоціанатів. Як приклад, була проведена взаємодія 2-аміно-3-

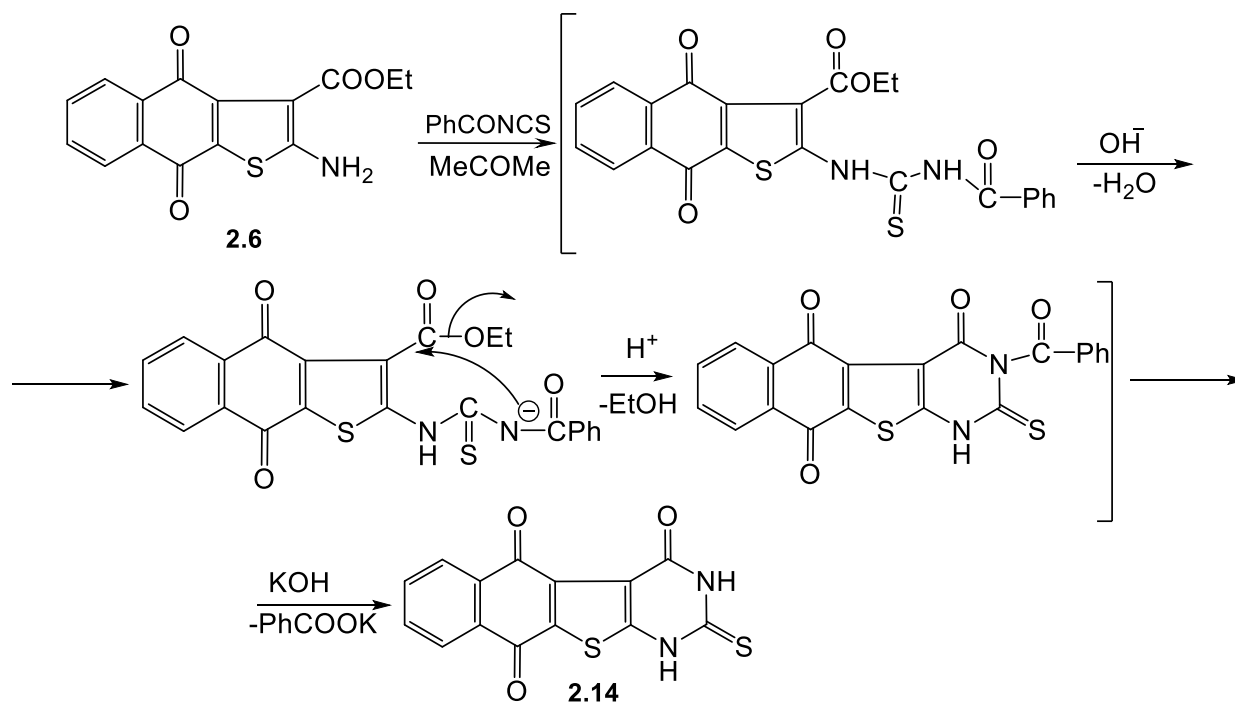
карбетоксинафто[2,3-*b*]тіофен-4,9-діону **2.3** з фенолізоціанатом за наявності піридину. З'ясовано, що при цьому утворюється 3-фенілнафто[2',3':4,5]тієно[2,3-*d*][1,3]піримідин-2,4,5,10(1*H*, 3*H*)-тетраон **2.13** з виходом 73%. Імовірний механізм цього процесу представлено нижче (схема 10).

Схема 10



При взаємодії амінотіофену **2.3** з бензоїлізоціанатом в ацетоні при нагріванні з подальшим лужним гідролізом утворюється 2-тіоксо-2,3-дигідронафто[2',3':4,5]тієно[2,3-*d*]4,5,10(1*H*)-трион **2.14** з виходом 63%. Імовірний механізм цього перетворення наведено на схемі 11.

Схема 11



Для 2-арил-4*H*-нафто[2',3':4,5]тієно[2,3-*d*][1,3]оксазин-4,5,10-трионів **2.11а-г**, 2-арилнафто[2',3':4,5]тієно[2,3-*d*][1,3]піримідин-4,5,10(3*H*)-трионів **2.12а-г**, 3-фенілнафто[2',3':4,5]тієно[2,3-*d*][1,3]піримідин-2,4,5,10(1*H*,3*H*)-тетраону **2.13** та 2-тіоксо-2,3-дигідронафто[2',3':4,5]тієно[2,3-*d*]піримідин-4,5,10(1*H*)-триону **2.14** були

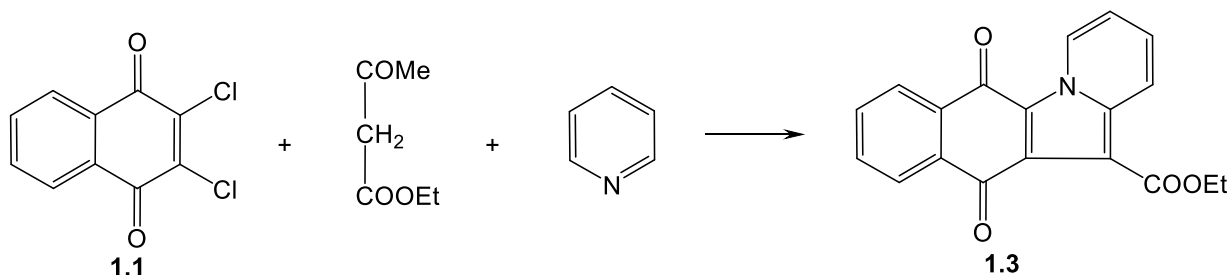
проведені квантово-хімічні розрахунки за методом PM3 програми *HyperChem 7*, на основі яких встановлені оптимальна просторова будова даних сполук та часткові заряди на атомах, що дозволяє прогнозувати в подальшому напрямки реакцій цих сполук з нуклеофільними та електрофільними реагентами і прогнозувати механізми їхньої біологічної дії. Крім того, використання сучасних комп'ютерних технологій для прогнозування біологічної активності за програмою *PASS* дозволяє цілеспрямовано синтезувати саме ті сполуки, що відповідають певним критеріям за даними комп'ютерного прогнозування.

Таким чином, вперше були синтезовані нові гетероциклічні похідні 1,4-нафтохінону на основі 2-аміно-3-карбетоксинафто[2,3-*b*]тіофен-4,9-діону **2.3** – сполуки з нафтотієнопіримідиновим чи нафтотієнооксазиновим скелетом і запропоновані імовірні механізми їх утворення.

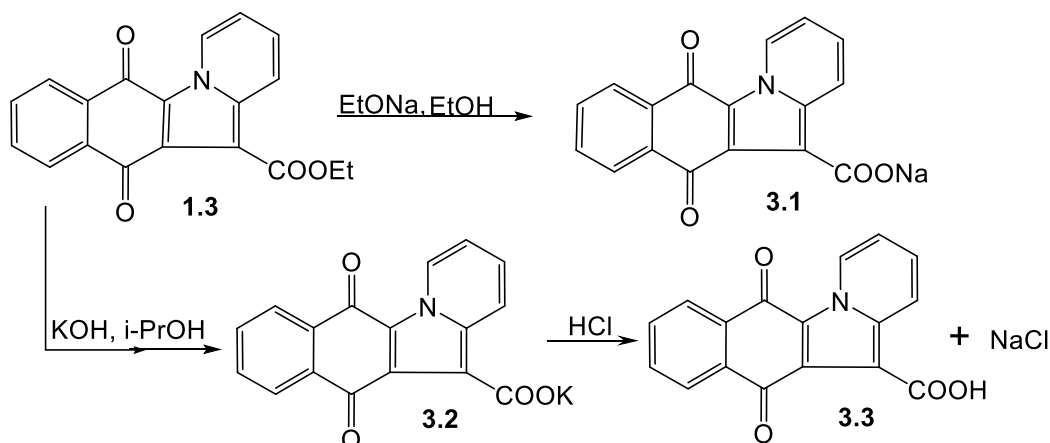
Синтез похідних 6,11-діоксо-6,11-дигідробензо[*f*]піридо[1,2-*a*]індол-12-карбоної кислоти

Синтез хлорангідриду 6,11-діоксо-6,11-дигідробензо[*f*]піридо[1,2-*a*]індол-12-карбоної кислоти

Взаємодією 2,3-дихлоро-1,4-нафтохінону **1.1** з ацетооцтовим естером і піридином в етанолі при кипінні за вдосконаленою нами методикою синтезували етиловий естер 6,11-діоксо-6,11-дигідробензо[*f*]піридо[1,2-*a*]індол-12-карбоної кислоти **1.3** (схема 12).

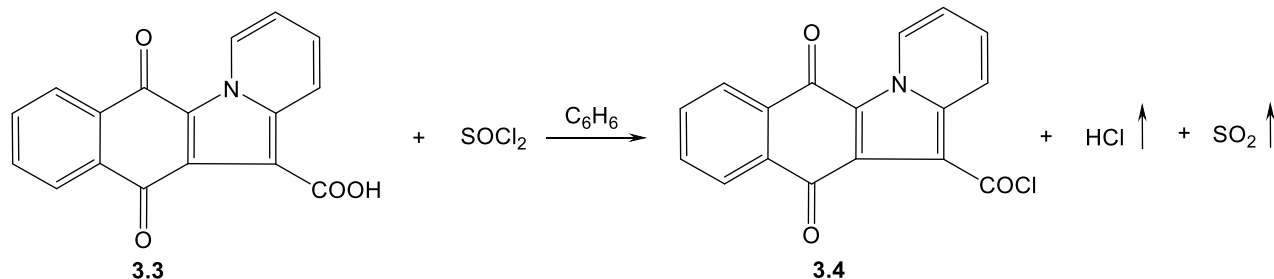


При гідролізі естеру **1.3** були отримані натрієва **3.1** та калієва **3.2** солі. Одержання цих солей зумовлено зацікавленістю у біологічних дослідженнях на протишемічну та актопротекторну дії. При підкисленні солей **3.1** та **3.2** одержали раніше неописану 6,11-діоксо-6,11-дигідробензо[*f*]піридо[1,2-*a*]індол-12-карбонову кислоту **3.3** з майже кількісним виходом (схема 13).



Найкращі результати при синтезі хлорангідриду 6,11-діоксо-6,11-дигідробензо[*f*]піридо[1,2-*a*]індол-12-карбонової кислоти **3.4** були одержані при проведенні взаємодії 6,11-діоксо-6,11-дигідробензо[*f*]піридо[1,2-*a*]індол-12-карбонової кислоти **3.3** з невеликим надлишком хлористого тіонілу (схема 14).

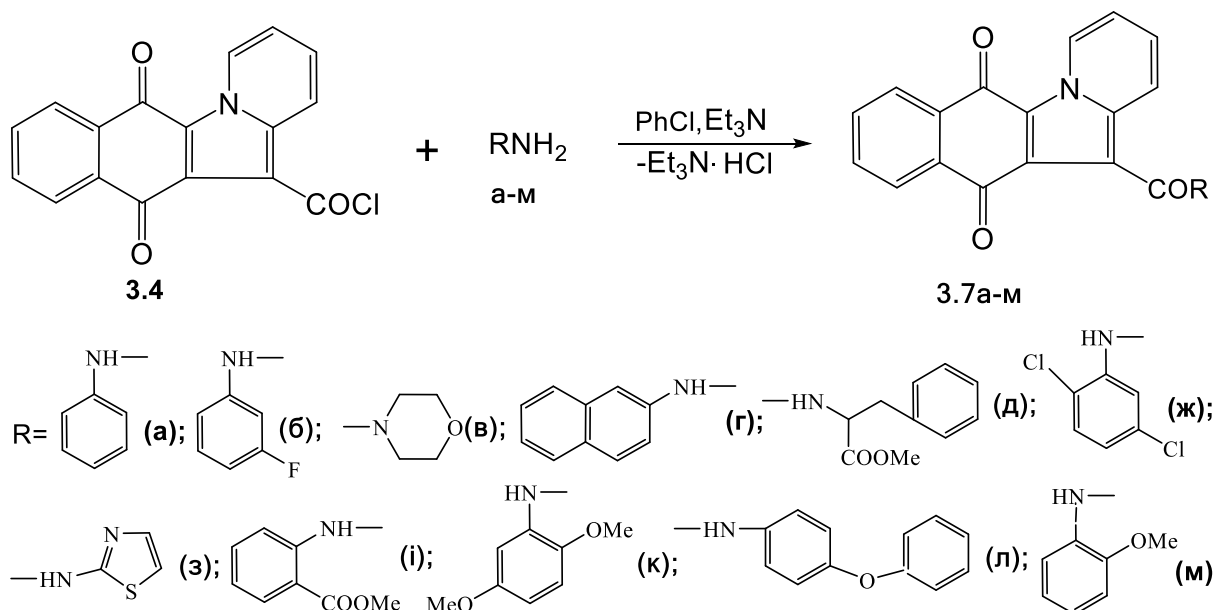
Схема 14



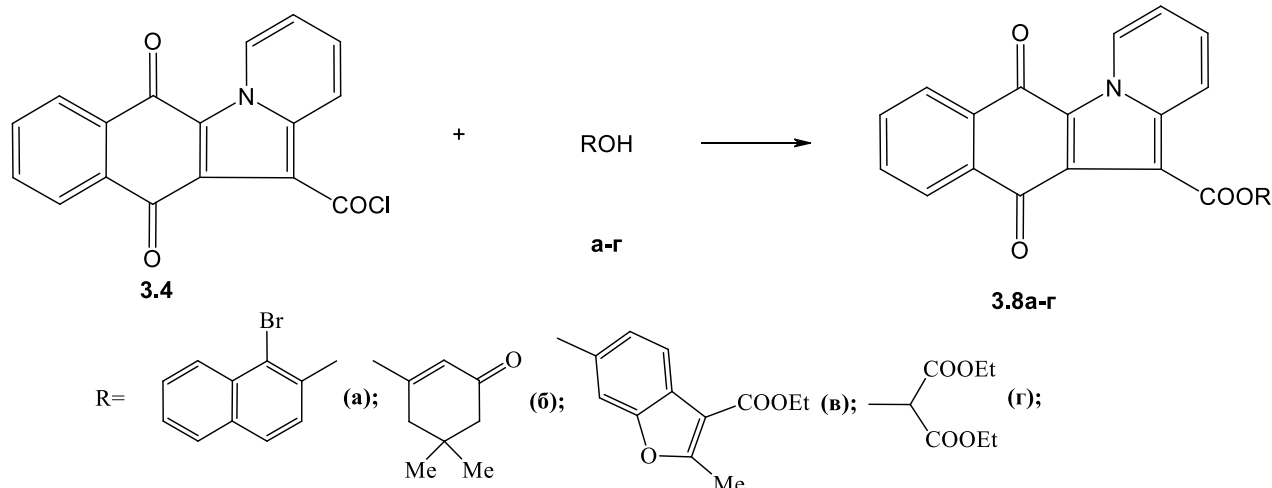
Синтез амідів та естерів 6,11-діоксо-6,11-дигідробензо[*f*]піридо[1,2-*a*]індол-12-карбонової кислоти

З хлорангідриду 6,11-діоксо-6,11-дигідробензо[*f*]піридо[1,2-*a*]індол-12-карбонової кислоти **3.4** було отримано низку раніше неописаних амідів **3.7б-м** (схема 15) та естерів **3.8а-г** (схема 16). Реакцію хлорангідриду **3.4** з амінами і амінокислотами проводили при температурі не вищій за 100⁰С в хлорбензені за наявності триетиламіну і таким чином були отримані аміді **3.7а-м**.

Схема 15



Реакцію хлорангідриду 6,11-діоксо-6,11-дигідробензо[*f*]піридо[1,2-*a*]індол-12-карбонової кислоти **3.4** з гідроксидними сполуками **а-г** проводили при кімнатній температурі в хлорбензені. Як і у попередньому випадку, використовували триетиламін як основу і одержували естери **3.8а-г**.

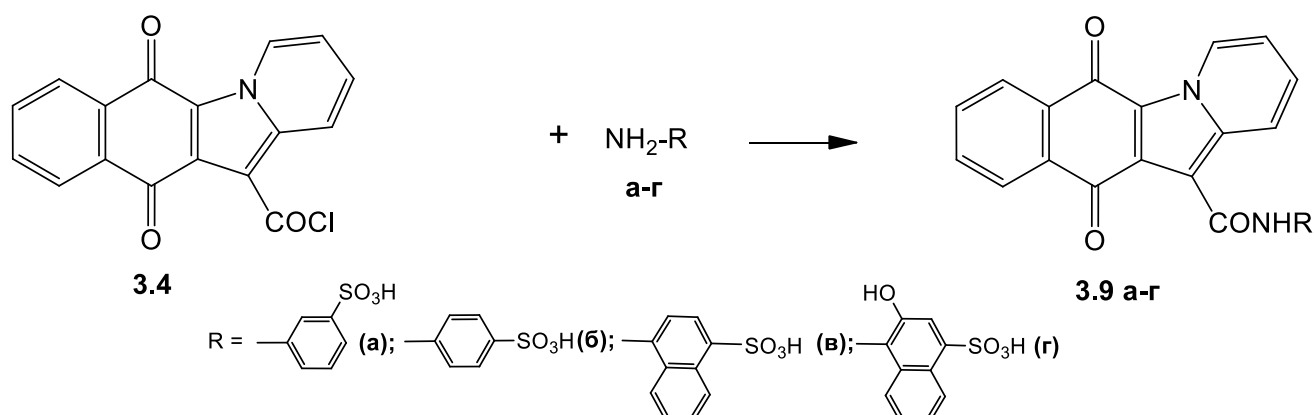


Реагенти **а-г** підбирали таким чином, щоб поєднати бензо[*f*]піридо[1,2-*a*]індольний скелет з фармакофорним фрагментом і, ймовірно, підвищити біологічну активність – фунгіцидну, антибактеріальну, інсектицидну, антиоксидантну.

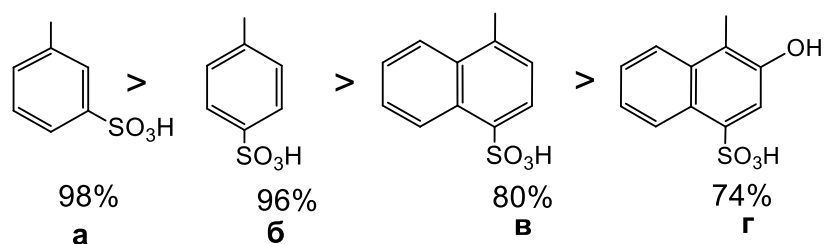
Синтез аміносольфоциклических похідних 6,11-діоксо-6,11-дигідробензо[*f*]піридо[1,2-*a*]індол-12-карбонової кислоти

Ми вперше отримали аміносольфоциклическі похідні 6,11-діоксо-6,11-дигідробензо[*f*]піридо[1,2-*a*]індол-12-карбонової кислоти взаємодією хлорангідриду 6,11-діоксо-6,11-дигідробензо[*f*]піридо[1,2-*a*]індол-12-карбонової кислоти **3.4** з ариламинами, що містять сульфогрупи в мета- чи пара-положеннях до аміногрупи (схема 17).

Вибір реагентів **а-г** зумовлений кількома причинами. По-перше, введення сульфогрупи в молекулу сприяє збільшенню гідрофільності. По-друге, наявність сульфогрупи дозволяє утворювати в реакціях з амінами сульфамідні зв'язки і, по-третє, введення сульфогрупи може сприяти появі нових видів біологічної активності.



Визначаючи виходи продуктів **3.9а-г** через певні проміжки часу, з'ясували відносні швидкості взаємодії ариламиносольфоциклических **а-г** з хлорангідридом 6,11-діоксо-6,11-дигідробензо[*f*]піридо[1,2-*a*]індол-12-карбонової кислоти **3.4**. Реакційна здатність реагентів **а-г** зменшується в ряду:



Симбатно зменшуються і виходи сполук **3.9а-г**. Очевидно, на виходи впливають і стеричні, і електронні ефекти. Слід врахувати нуклеофільність аміногрупи, що ілюструє вплив гідроксигрупи в аміноссульфоокислотному залишку **г** у порівнянні з замісником **в** (орто-ефект), а також порівняння фрагментів **а** і **б** (мета-ефект сульфогрупи). Це узгоджується з A_N-E механізмом реакції.

Таким чином, одержано нові гетероциклічні похідні 1,4-нафтохінону - сульфаміди **3.9а-г**, які є зручними реагентами для подальших синтезів, а також перспективними об'єктами для біологічних досліджень.

Біологічна активність синтезованих S- та N- гетероциклічних похідних 1,4-нафтохінону

Біологічний скринінг проводився за двома напрямками: теоретичне обґрунтування синтезу, прогнозована біологічна активність синтезованих сполук та експериментальний пошук ефективних антимікробних, фунгіцидних і рістрегулюючих сполук та встановлення зв'язку «структура - дія».

Прогнозування біологічної активності за комп'ютерною програмою *PASS Online* та встановлення залежності зв'язку «структура-дія» з використанням розрахункових методів *HyperChem 7* дозволили оцінити перспективність синтезу та досліджень гетероциклічних систем на основі 2-аміно-3-карбетоксинафто[2,3-*b*]тіофен-4,9-діону та похідних 6,11-діоксо-6,11-дигідробензо[*f*]пірідо[1,2-*a*]індол-12-карбонової кислоти.

Аналізуючи теоретично (за програмою *PASS*) та експериментально одержані дані антибактеріальної та фунгіцидної активності можна сказати, що комп'ютерний скринінг для багатьох сполук був підтверджений експериментально за цими видами біологічної активності.

Серед досліджуваних речовин були виявлені сполуки з чітко вираженою бактерицидною, фунгіцидною активністю та рістстимулюючою дією. Випробування натрієвої та калієвої солей 6,11-діоксо-6,11-дигідробензо[*f*]пірідо[1,2-*a*]індол-12-карбонової кислоти на протиішемічну та актопротекторну дії показали перспективність цих сполук для подальших ґрунтовних досліджень.

Отже, за результатами аналізу практичних даних антимікробної, фунгіцидної та рістрегулюючої активностей можна запропонувати використання синтезованих похідних 6,11-діоксо-6,11-дигідробензо[*f*]пірідо[1,2-*a*]індол-12-карбонової кислоти та похідних 2-аміно-4,9-діоксонафто[2,3-*b*]тіофен-3-карбонової кислоти для обробки насіння різних сільськогосподарських культур, що буде сприяти підвищенню їх схожості, збільшенню розміру проростків та біомаси. Також деякі з цих сполук можуть бути використані одночасно для запобігання грибовим і бактеріальним захворюванням рослин. Таким чином, синтезовані S- та N-гетероциклічні похідні нафтохінону є перспективними для подальших ґрунтовних досліджень.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичні узагальнення, експериментальні дані та вирішено науково-прикладні завдання щодо розробки методів синтезу та препаративних методик одержання нових гетероциклічних похідних 1,4-нафтохінону. Проведено дослідження біологічної активності цих сполук та з'ясовані перспективи подальших досліджень у даному напрямі.

1. З'ясовано, що при взаємодії 2-хлоро-3-(α -ціано- α -карбетокси)метил-1,4-нафтохінону з водним розчином сульфиду натрію утворюється 2-аміно-3-карбетоксинафто[2,3-*b*]тіофен-4,9-діон, що дозволило розробити оригінальний метод синтезу зручного реагенту для конструювання сполук з нафто[2,3-*b*]тіофеновим фрагментом.

2. Розроблено методи одержання 2-арил-4*H*-нафто-[2',3':4,5]тієно[2,3-*d*][1,3]оксазин-4,5,10-трионів і 2-арилнафто-[2',3':4,5]тієно[2,3-*d*][1,3]піримідин-4,5,10(3*H*)-трионів на основі взаємодії 2-аміно-3-карбетокси-нафто[2,3-*b*]тіофен-4,9-діону з дихлоротрифенілфосфораном та аміаком відповідно. Запропоновано ймовірні механізми процесів гетероциклізації.

3. Розроблена препаративна методика синтезу 2-хлоро-3-(α -ціано- α -карбетокси)метил-1,4-нафтохінону на основі реакції ціанацетооцтового естеру з 2,3-дихлоро-1,4-нафтохіноном, виявлено вплив умов проведення реакції на її перебіг.

4. Розроблено методи одержання 3-фенілнафто[2',3':4,5]тієно[2,3-*d*][1,3]піримідин-2,4,5,10(1*H*,3*H*)-тетраону та 2-тіоксо-2,3-дигідронафто-[2',3':4,5]тієно[2,3-*d*]піримідин-4,5,10(1*H*)-триону реакцією 2-аміно-3-карбетоксинафто[2,3-*b*]тіофен-4,9-діону з фенілізоціанатом та з бензилізотіоціанатом відповідно і запропоновані ймовірні механізми цих реакцій.

5. Запропоновані зручні препаративні методики синтезу раніше неописаних 6,11-діоксо-6,11-дигідробензо[*f*]пірідо[1,2-*a*]індол-12-карбонової кислоти, її хлорангідриду, амідів, естерів та аміноссульфоокислотних похідних.

6. Для 2-арил-4*H*-нафто[2',3':4,5]тієно[2,3-*d*][1,3]оксазин-4,5,10-трионів, 2-арилнафто[2',3':4,5]тієно[2,3-*d*][1,3]піримідин-4,5,10(3*H*)-трионів, 3-фенілнафто[2',3':4,5]тієно[2,3-*d*][1,3]піримідин-2,4,5,10(1*H*, 3*H*)-тетраону та 2-тіоксо-2,3-дигідронафто[2',3':4,5]тієно[2,3-*d*]піримідин-4,5,10(1*H*)-триону проведено квантово-хімічні розрахунки напівемпіричним методом РМЗ, на основі яких встановлені оптимальна просторова будова та часткові заряди на атомах.

7. Серед синтезованих нових гетероциклічних похідних 1,4-нафтохінону виявлено сполуки – потенційні фунгіциди, бактерициди, регулятори росту рослин з вищою активністю у порівнянні з еталонами. Проведена кореляція між квантово-хімічними розрахунками структури за програмою *HyperChem 7*, прогнозованою активністю за програмою *PASS* і експериментальними даними.

8. Молекулярним докінгом 2-тіоксо-2,3-дигідронафто[2',3':4,5]тієно[2,3-*d*]піримідин-4,5,10(1*H*)-триону за програмою *VIDA* показана спорідненість до фрагменту білка тубуліну, що може свідчити про ймовірну реалізацію механізму його протиракової активності.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Стасевич М.В. Синтез нових біологічно активних сполук з практично корисними властивостями серед S,N,O-вмісних хіноїдних похідних / М.В. Стасевич, В.І. Зварич, **Ю.Т. Лень**, Р.Я. Мусянович, В.П. Новіков // Ученые записки Таврического национального университета им. В.И. Вернадского. Научный журнал. Серия: Биология, химия. - 2013. – Том 26, № 4. – С. 391-406. *Особистий внесок автора полягає в синтезі нових гетероциклічних похідних 1,4-нафтохінону, опрацюванні результатів біологічних досліджень.*
2. **Лень Ю.Т.** Розробка методу синтезу β-амінокислоти тіофенонафтохінону / Ю.Т. Лень, О.В. Станько, М.В. Стасевич, Р.Я. Мусянович // Вісник НУ «Львівська політехніка»: Хімія, технологія речовин та їх застосування. – 2013. - № 761. – С. 96-100. *Особистий внесок автора полягає в синтезі тіофенонафтохінон β-кислоти, обробці спектральних даних, оформленні статті.*
3. **Len Yu.** One-pot synthesis of novel 2-arylnaphtho[2',3':4,5]thieno[2,3-d][1,3]pyrimidine-4,5,10(3H)-triones / Yu. Len, I. Drapak, R. Musyanovych, G. Zagorij, V. Novikov // Journal of Chemical and Pharmaceutical Research. – 2015. – Vol. 7, № 4. – P. 1470-1472. *Особистий внесок автора полягає в синтезі цільових сполук, опрацюванні спектральних даних, оформленні статті.*
4. **Len Yu.** Synthesis of New Derivatives of Benzo[f]Pyrido[1,2-a]Indole Carboxylic Acid / Yu. Len, I. Drapak, M. Kurka, G. Zagorij, M. Stasevych, V. Novikov // Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. – 2015. – Vol. 6, № 3. - P. 1749-1754. *Особистий внесок автора полягає у синтезі кислотних похідних, аналізі результатів, оформленні статті.*
5. **Len Yu.** Heterocyclization of ethyl 2-amino-4,9-dioxo-4,9-dihydronaphtho[2,3-B]thiophene-3-carboxylate with arylisocyanates / Yu. Len, I. Drapak, R. Musyanovych, G. Zagorij, V. Novikov // International Journal of Current Research in Chemistry and Pharmaceutical Sciences. – 2015. - Vol. 2, № 5. - P. 47-49. *Особистий внесок автора полягає у проведенні експериментальних досліджень, опрацюванні спектральних даних, оформленні статті.*
6. **Лень Ю.Т.** Синтез 2,3-фталоліпіроколін-1-карбонової кислоти та її нових похідних / Ю.Т. Лень, М.С. Курка, Р.Я. Мусянович // Вісник НУ «Львівська політехніка»: Хімія, технологія речовин та їх застосування. – 2015. - № 812. – С. 267-273. *Особистий внесок автора полягає у синтезі кислотних похідних, обробці результатів, оформленні статті.*
7. **Len Y.T.** Application of computer methods in the search for new biologically active quinoid compounds / Y.T. Len, V.I. Zvarych, V.V. Lunin, A.B. Krvavych, R.T. Konechna, R.Y. Musyanovych, M.V. Stasevych, O.Y. Karpenko, T.A. Gloriov, V.V. Poroykov, V.P. Novikov // Modern directions in chemistry, biology, pharmacy and biotechnology. Lviv Polytechnic Publishing House. – 2015. – P. 249-252. *Особистий внесок автора полягає в аналізі комп'ютерних розрахунків і даних експериментального біологічного скринінгу, оформленні статті.*
8. **Лень Ю.Т.** Синтез та перетворення продуктів взаємодії 2,3-дихлоро-1,4-нафтохінону та 5,6-дигідрокси-2,3-дихлоро-1,4-нафтохінону з 1,4-S,N-

- бінуклеофілами / Ю. Лень, Х. Болібрух, А. Кархут, Р. Винницька, Ю. Шах, А. Кудрінецька, С. Половкович, Н. Марінцова, І. Губицька, В. Новіков // III Всеукраїнська науково-практична конференція «Хімія природних сполук» 30-31 жовтня 2012 року: тези доп. – Тернопіль, 2012. – С. 151-152.
9. **Zvarych V.** Nev N-benzoyl-N-(9,10-dioxo-9,10-dihydro-anthracene-1-yl)-thioureas / V. Zvarych, Y. Len, R. Musyanovych, M. Stasevych, V. Novikov, M. Vovk // XXIII Українська конференція з органічної хімії, 16-20 вересня 2013 року: тези доп. – м. Чернівці: Чернівецький нац. ун-т ім. Ю. Федьковича, Буковинський держ. ун-т, 2013. – С. Д-55.
10. **Лень Ю.Т.** Хелатні комплекси 2-аміно-4,9-діоксо-нафто[2,3-В]тіофен-3-карбонової кислоти / Ю.Т. Лень, О.В. Станько, М.В. Стасевич, А.О. Милянч, Р.Я. Мусянович, В.П. Новіков // XXIII Українська конференція з органічної хімії, 16-20 вересня 2013 року: тези доп. – Чернівці: Чернівецький нац. ун-т ім. Ю. Федьковича, Буковинський держ. ун-т, 2013. – С. С-106
11. **Лень Ю.Т.** Синтез аміноссульфоокислотних похідних 2,3-фталолпіроколін-1-карбонової кислоти / Ю.Т. Лень, О.В. Станько, М.В. Стасевич, Р.Я. Мусянович, В.П. Новіков // Інтернет-конференція присвячується 90-річчю кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології НУ «Львівська політехніка», 23-25 квітня 2013 року: тези доп.– м. Львів, 2013. – С. 51.
12. **Лень Ю.Т.** Синтез нових похідних 2,3-фталолпіроколін-1-карбонової кислоти / Ю.Т. Лень, Р.Я. Мусянович, В.П. Новіков // Міжнародна конференція «Літні наукові читання», ч. II, 31 серпня 2013 року: тези доп. – м. Київ, 2013. – С. 6-9.
13. **Лень Ю.Т.** Синтез аміноссульфоокислотних похідних 2,3-фталолпіроколін-1-карбонової кислоти / Ю.Т. Лень, О.П. Бондарчук, Р.Я. Мусянович, В.П. Новіков // Міжнародна конференція «Здобутки науки у 2014 році» ч. II, 27 грудня 2014 року: тези доп. – м. Київ, 2014. – С. 15-17.
14. **Лень Ю.Т.** Новые N,S-содержащие гетероциклические хиноны, обладающие рострегуляторной активностью / Ю.Т. Лень, О.З. Комаровська-Порохнявец, М.С. Курка, В.П. Новіков // XI Международная научно-практическая конференция daRostim 2015 «Теория, практика и перспективы применения биологически активных соединений в сельском хозяйстве», 17-19 июня 2015 г.: тезисы докл. - г. Сыктывкар, Россия, 2015. – С. 88-89.
15. **Лень Ю.Т.** Синтез нових гетероциклічних похідних 1,4-нафтохінону / Ю. Лень, Р. Мусянович, Л. Журахівська, Н. Марінцова, В. Новіков // VI Українська конференція «Домбровські хімічні читання», 22-25 вересня 2015 року: тези доп. – м. Чернівці, 2015. - С. С-76.
16. **Figurka O.** Synthesis, biological activity new amino derivatives of 1,4-naphthoquinone / O. Figurka, S. Khomyak, **Yu. Len**, Z. Gubriy, V. Novikov // International Scientific Congress «Modern directions in chemistry, biology, pharmacy and biotechnology», 29 september–2 october 2015. – Lviv, 2015. – P. 29.

АНОТАЦІЯ

Лень Ю.Т. Синтез та біологічна активність похідних S- та N-вмісних гетероциклічних похідних 1,4-нафтохінону. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія. Національний університет „Львівська політехніка”, Львів, 2016.

Дисертація присвячена синтезу нових S- та N-вмісних гетероциклів, конденсованих з 1,4-нафтохіноновим ядром - 2-аміно-3-карбетоксинафто[2,3-b]тіофен-4,9-діону та 6,11-діоксо-6,11-дигідробензо[f]піридо[1,2-a]індол-12-карбонової кислоти та їхніх похідних, для яких розроблені препаративні методи синтезу, встановлено будову та вивчені фізико-хімічні властивості.

Запропонований зручний метод синтезу нової гетероциклічної системи 2-аміно-3-карбетоксинафто[2,3-b]тіофен-4,9-діону дозволив отримати 2-аміно-4,9-діоксонафто[2,3-b]тіофен-3-карбонову кислоту, на основі якої було показано можливі шляхи її використання як реагента для створення нових конденсованих систем на її основі: 2-арил-4*H*-нафто[2',3':4,5]тієно[2,3-*d*][1,3]оксазин-4,5,10-трионів, 2-арилнафто[2',3':4,5]тієно[2,3-*d*][1,3]піримідин-4,5,10(3*H*)-трионів, 3-фенілнафто[2',3':4,5]тієно[2,3-*d*][1,3]піримідин-2,4,5,10(1*H*, 3*H*)-тетраону та 2-тіоксо-2,3-дигідронафто[2',3':4,5]тієно[2,3-*d*]піримідин-4,5,10(1*H*)-триону.

Оптимізовано процес гідролізу етилового естеру 6,11-діоксо-6,11-дигідробензо[f]піридо[1,2-a]індол-12-карбонової кислоти. Виділено та ідентифіковано хлорангідрид 6,11-діоксо-6,11-дигідробензо[f]-піридо[1,2-a]індол-12-карбонової кислоти, на основі якого вперше було отримано низку амідів та естерів 6,11-діоксо-6,11-дигідробензо[f]піридо[1,2-a]індол-12-карбонової кислоти.

Теоретичний аналіз (за програмою PASS) та експериментально одержані дані антибактеріальної та фунгіцидної активності показали, що комп'ютерний скринінг для багатьох сполук був підтверджений за цими видами біологічної активності і серед досліджуваних речовин були виявлені сполуки з чітко вираженою бактерицидною, фунгіцидною активністю та рістстимулюючою дією.

Ключові слова: нафтохінон, 2,3-дихлорнафтохінон, нафто[2,3-b]тіофен-4,9-діон, тієно[2,3-*d*][1,3]оксазини, тієно[2,3-*d*][1,3]піримідини, бензо[f]піридо[1,2-a]індол-12-карбонова кислота, комп'ютерний та біологічний скринінг.

АННОТАЦИЯ

Лень Ю.Т. Синтез и биологическая активность S- и N-содержащих гетероциклических производных 1,4-нафтохинона. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 - органическая химия. Национальный университет „Львовська політехніка”, Львов, 2016.

Диссертация посвящена синтезу новых S- та N-содержащих гетероциклов, конденсированных с 1,4-нафтохиноновым ядром - 2-амино-3-карбетоксинафто[2,3-b]тіофен-4,9-диона и 6,11-диоксо-6,11-дигидробензо[f]пиридо[1,2-a]индол-12-

карбоновой кислоты и их производных, для которых разработаны препаративные методы синтеза, установлено строение и изучены физико-химические свойства.

Предложенный удобный метод синтеза новой гетероциклической системы 2-амино-3-карбэтоксинафто[2,3-*b*]тиофен-4,9-диона позволил получить 2-амино-4,9-диоксонафто[2,3-*b*]тиофен-3-карбоновую кислоту, были показаны возможные пути ее использования в качестве реагента для синтеза новых конденсированных систем на ее основе: 2-арил-4Н-нафто[2',3':4,5]-тиено[2,3-*d*][1,3]оксазин-4,5,10-трионов, 2-арилнафто[2',3':4,5]тиено[2,3-*d*][1,3]пиримидин-4,5,10(3*H*)-трионов, 3-фенилнафто[2',3':4,5]тиено[2,3-*d*][1,3]пиримидин-2,4,5,10(1*H*,3*H*)-тетраона и 2-тиоксо-2,3-дигидронафто[2',3':4,5]тиено[2,3-*d*]пиримидин-4,5,10(1*H*)-триона.

Исследовано взаимодействие 2-амино-3-карбэтоксинафто[2,3-*b*]тиофен-4,9-диона с хлорангидридами ароматических карбоновых кислот в различных условиях. В случае проведения реакции в пиридине получена смесь 2-ариламино- и 2,2-диариламинозамещенных 3-карбэтоксинафто[2,3-*b*]тиофен-4,9-дионов в соотношении 70-78% : 30-22%. При использовании триэтиламина получены только продукты моноацилирования с выходами 87-98%.

Показано, что при взаимодействии 2-ариламино-3-карбэтоксинафто[2,3-*b*]тиофен-4,9-дионов с дихлортрифенилфосфораном в толуоле при 70°C на протяжении 2-7 ч происходит образование ранее неописанных 2-арил-4Н-нафто[2',3':4,5]тиено[2,3-*d*][1,3]оксазин-4,5,10-трионов, для которых был предложен механизм их образования в процессе данной реакции.

Оптимизирован процесс гидролиза этилового эфира 6,11-диоксо-6,11-дигидробензо[*f*]пиридо[1,2-*a*]индол-12-карбоновой кислоты. Выделен и идентифицирован хлорангидрид 6,11-диоксо-6,11-дигидробензо[*f*]пиридо[1,2-*a*]индол-12-карбоновой кислоты, на основе которого впервые получен целый ряд амидов и эфиров 6,11-диоксо-6,11-дигидробензо[*f*]пиридо[1,2-*a*]индол-12-карбоновой кислоты.

Впервые получены аминсульфоокислотные производные 6,11-диоксо-6,11-дигидробензо[*f*]пиридо[1,2-*a*]индол-12-карбоновой кислоты реакцией 6,11-диоксо-6,11-дигидробензо[*f*]пиридо[1,2-*a*]индол-12-карбоновой кислоты с ариламинами, содержащими сульфогруппу в *мета*- или *пара*-положениях к аминогруппе.

Установлена закономерность увеличения выходов продуктов реакции в ряду заместителей: нафтилсульфоокислоты медленнее реагировали по сравнению с менее объемными бензолсульфонатами, что объясняется способностью образовывать переходные состояния.

Теоретический анализ (программа *PASS*) и экспериментально полученные данные по антибактериальной и фунгицидной активности показали, что компьютерный скрининг для большинства соединений подтверждается экспериментальными данными. Среди исследуемых веществ были выявлены соединения с четко выраженной бактерицидной, фунгицидной активностью и ростстимулирующим действием.

Ключевые слова: нафтохинон, 2,3-дихлорнафтохинон, нафто[2,3-*b*]тиофен-4,9-дион, тиено[2,3-*d*][1,3]оксазины, тиено[2,3-*d*][1,3]пиримидины, бензо[*f*]пиридо[1,2-*a*]индол-12-карбоновая кислота, компьютерный и биологический скрининг.

SUMMARY

Len Yu.T. Synthesis and biological activity of S- and N-containing heterocyclic derivatives of 1,4-naphthoquinone. – Manuscript.

Thesis for Candidate Degree of Chemical Sciences in speciality 02.00.03 – organic chemistry. Lviv Polytechnic National University, Lviv, 2016.

The thesis is devoted to the synthesis of new S- and N-containing heterocycles condensed with 1,4-naphthoquinone core - 2-amino-3-carbethoxynaphtho[2,3-b]thiophene-4,9-dione and 6,11-dioxo-6,11-dihydrobenzo[*f*]pyrido[1,2-*a*]indole-12-carboxylic acid and their derivatives, for which preparative methods of synthesis were developed, structure was determined and the physical and chemical properties were studied.

The proposed convenient method of synthesis of new heterocyclic system 2-amino-3-carbethoxynaphtho[2,3-b]thiophene-4,9-dione allowed to obtain 2-amino-4,9-dioxonaphtho-[2,3-b]thiophene-3-carboxylic acid, based on which, possible ways of its use as a reagent for obtaining new condensed systems: 2-aryl-4*H*-naphtho[2',3':4,5]thieno[2,3-*d*][1,3]oxazine-4,5,10-triones, 2-arylnaphtho[2',3':4,5]-thieno[2,3-*d*][1,3]pyrimidine-4,5,10(3*H*)-triones, 3-phenylnaphtho[2',3':4,5]thieno-[2,3-*d*][1,3]pyrimidine-2,4,5,10-(1*H*,3*H*)-tetraone and 2-thioxo-2,3-dihydro-naphtho[2',3':4,5]thieno[2,3-*d*]pyrimidine-4,5,10(1*H*)-trione, was shown.

The process of hydrolysis of ethyl ester of 6,11-dioxo-6,11-dihydrobenzo[*f*]pyrido[1,2-*a*]-indole-12-carboxylic acid was optimized. Chloranhydride of 6,11-dioxo-6,11-dihydrobenzo[*f*]pyrido[1,2-*a*]-indole-12-carboxylic acid was isolated and identified, based on which, firstly, the number of amides and esters of 6,11-dioxo-6,11-dihydrobenzo[*f*]pyrido[1,2-*a*]-indole-12-carboxylic acid were obtained.

Theoretical analysis (by the program *PASS*) and obtained experimental data of antibacterial and antifungal activities showed that computer screening for most compounds was confirmed for this types of biological activity and among investigated compounds there have been found substances with bactericidic, fungicidic and growth regulative activities.

Key words: naphthoquinone, 2,3-dichloronaphthoquinone, naphtho[2,3-b]thiophene-4,9-dione, thieno[2,3-*d*][1,3]oxazines, thieno[2,3-*d*][1,3]pyrimidines, benzo[*f*]pyrido[1,2-*a*]indole-12-carboxylic acid, computer and biological screening.