

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

**ДУМАНСЬКА ЮЛІЯ АНДРІЇВНА**



УДК 547.655.6 + 547.368.3

**«Синтез, хімічні та біологічні властивості  
конденсованих гетероциклічних похідних хінонів»**

02.00.03 - органічна хімія

**АВТОРЕФЕРАТ**

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата хімічних наук

**Львів-2017**

## Дисертацією є рукопис

Робота виконана у Національному університеті “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  
**Вовк Михайло Володимирович**,  
Інститут органічної хімії НАН України,  
заступник директора з наукової роботи,  
завідувач відділу механізмів органічних реакцій

доктор хімічних наук, професор  
**Харченко Олександр Васильович**,  
ДВНЗ “Український державний  
хіміко-технологічний університет”,  
проректор з наукової роботи,  
завідувач кафедри технології органічних  
речовин та фармацевтичних препаратів

**Захист відбудеться 22 травня 2017 р. о 14:00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 35.052.01 у Національному університеті “Львівська політехніка” (79013, м. Львів, пл. Св. Юра 3/4, корпус 8, аудиторія 240)**

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Національного університету “Львівська політехніка” (79013, Львів-13, вул. Професорська, 1)

Автореферат розісланий “21” квітня 2017 р.

Учений секретар спеціалізованої  
вченої ради Д 35.052.01

Будішевська О.Г.

# ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

## ВСТУП

**Актуальність роботи.** Хінони та їх похідні становлять неабиякий інтерес для фармакологів, оскільки відома група хіміотерапевтичних препаратів, які містять ядро хінону. Тим не менш, через відмінності у структурі та різноманітність фармакологічних ефектів, які вони проявляють, хінони недостатньо вивчені. Різноманітні природні хінони з системою ароматичних та гетероциклічних кілець були знайдені і виділені з природної сировини: мікроорганізмів, грибів, вищих рослин і тварин. Це вагомий клас сполук які діють як потужні антибіотики, протипухлинні, протигрибкові та протимікробні засоби. Зокрема, природні гетероциклічні похідні юглону, 1,4-нафтохінону та 9,10-дигідроксиантрацен-1,4-діону належать до біоредуктивних алкілюючих агентів та інтеркаляторів. Вважається, що сполуки такої форми можуть алкілювати ДНК та РНК або інші біомолекули та зв'язуються із ДНК шляхом інтеркаляції (речовини, які містять ароматичні або гетероароматичні системи “вставляються” між сусідніми комплементарними парами основ). В результаті цього вони стають потенційно біоактивними молекулами, що можуть бути використані для гальмування поділу клітин злоякісних пухлин. Широкий спектр їх біологічної активності змушує розробляти нові методи синтезу вищевказаних систем та їх синтетичних аналогів.

Інтерес до синтезу нових сполук з широким спектром дії зумовлений великою кількістю наявних препаратів зі значними побічними ефектами, які потрібно мінімізувати. Отож, актуальним видається синтез речовин, що проявляють виражену фармакологічну дію і незначні побічні явища, які є синтетичними аналогами природних біологічно активних сполук.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Подана робота є частиною фундаментальних досліджень кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка» та науково-дослідних тем: «Розробка основ технологій одержання та застосування нових сульфуро- і нітрогеновмісних гетероциклічних сполук» (№ держреєстрації 0111U001214), «Розробка теоретичних основ синтезу нових нітрогено- та сульфуровмісних сполук – потенційних субстанцій різної біологічної дії» (№ держреєстрації 0113U003187), грант Президента для підтримки молодих вчених Ф/49-2013.

**Мета та завдання дослідження.** Метою роботи є розроблення нових методів та ефективних препаративних методик синтезу нових карбо- та гетероциклічних похідних на основі похідних 1,4-нафтохінону та пошук серед них ефективних біологічно активних сполук.

Для досягнення цієї мети необхідно було виконати такі завдання:

- розробити нові методи та методики синтезу конденсованих полікарбоциклічних похідних на основі 5-заміщених 1,4-нафтохінонів шляхом взаємодії з 2,3-диметилбутадієном та 1-ацетокси-1,3-бутадієном;
- розробити препаративно зручні методики синтезу конденсованих полігетероциклічних похідних на основі 5-заміщених 1,4-нафтохінонів шляхом взаємодії з 2-бутеналь-N,N-диметилгідразоном;

- дослідити продукти та встановити закономірності умов перебігу взаємодії 5-заміщених 1,4-нафтохінонів з 1-метил-1*H*-піридин-2-оном та 5-арилметиліден-4-тіоксотіазол-2-оном;

- вивчити біологічну дію одержаних полікарбо- та полігетероциклічних похідних 5-заміщених 1,4-нафтохінонів та встановити залежність «структура-активність».

**Об'єкт дослідження:** реакції циклоприєднання, методи і методики синтезу, квантово-хімічні результати, фізико-хімічні та біологічні властивості нових карбо- та гетероциклічних похідних 1,4-хінонів.

**Предмет дослідження:** 5-*R*-1,4-нафтохінони та нові трикарбоциклічні, тетрациклічні тіопіранові, тiazолідонові, піридазинові похідні на їх основі.

**Методи дослідження** - органічний синтез, тонкошарова та препаративна хроматографія, елементний аналіз, спектральні методи (ЯМР, ІЧ- спектроскопія), віртуальний і експериментальний біологічний скринінг, квантово-хімічні розрахунки.

**Наукова новизна одержаних результатів.** При проведенні досліджень було вперше:

- запропоновано та досліджено нові підходи до синтезу полікарбо- та гетероциклічних похідних хінонів;

- взаємодією 2,3-диметилбутадієну та 1-ацетокси-1,3-бутадієну із рядом 5-заміщених 1,4-нафтохінонів отримано, ряд нових полікарбоциклічних сполук;

- встановлено можливість перебігу реакції внутрішньомолекулярного окиснення отриманих полікарбоциклічних похідних;

- взаємодією наступних гетеродієнів 2-бутеналь-*N,N*-диметилгідразону, 1-метил-1*H*-піридин-2-ону та 5-арилметиліден-4-тіоксотіазол-2-ону із рядом 5-*R*-1,4-нафтохінонів, отримано ряд нових полігетероциклічних сполук;

- встановлено закономірності перебігу та регіоспрямованість реакцій Дільса-Альдера 5-заміщених 1,4-нафтохінонів з 1-ацетокси-1,3-бутадієном, 2-бутеналь-*N,N*-диметилгідразоном, 1-метил-1*H*-піридин-2-оном та 5-арилметиліден-4-тіоксотіазол-2-оном;

- досліджено біологічну активність нових похідних хінонів *in vitro*.

**Практичне значення одержаних результатів.**

Наведений у роботі експериментальний матеріал є новим у галузі синтезу гетероциклічних похідних 1,4-хінонів. Розроблено зручні і препаративно прості методики одержання гетероциклічних похідних 1,4-хінонів з різними біологічно активними фрагментами, що дає можливість здійснити цілеспрямований дизайн нових біологічно активних сполук. Експериментальним біологічним скринінгом виявлено низку перспективних, з точки зору практичного застосування, нових біологічно активних сполук, які проявляють антимикробну, протиракову активності, що прогнозувалося віртуальним скринінгом за програмою PASS.

Фрагменти роботи впроваджено у навчальний та науковий процес Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (акт впров. від 11.05.2016), Запорізького державного медичного університету (акт впров. від 16.06.2016), Відділення фізико-хімії горючих копалин Інституту фізико-органічної

хімії і вуглехімії ім. Л.М. Литвиненка НАН України (акт впров. від 27.07.2016), Національного університету “Львівська політехніка”(акт впров. від 02.09.2016).

**Особистий внесок здобувача** полягає у проведенні літературного пошуку та аналітичного огляду наукової літератури, плануванні та здійсненні експериментальної частини роботи, інтерпретації фізико-хімічних даних для встановлення будови синтезованих сполук, обробці результатів біологічних досліджень.

Постановка завдань, планування, аналіз та обговорення результатів дослідження, формування основних положень та висновків роботи здійснювались разом з науковим керівником – д.х.н, проф. В.П. Новіковим. Дослідження можливостей практичного застосування отриманих сполук вивчалось сумісно з працівниками кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології під керівництвом доц. О.З. Комаровської-Порохнявець та із працівниками Інституту біології клітини НАН України під керівництвом проф., д-ра. біол. наук, чл.-кор. НАН України Р.С. Стойки.

**Апробація результатів дисертації.** Основні матеріали роботи доповідались та обговорювались на:

- V Всеукраїнській науковій конференції «Домбровські хімічні читання – 2012» (Ніжин, 2012 р.);
- I Міжнародній науково-практичній конференції «Химия, био- и нанотехнологии, экология и экономика в пищевой и косметической промышленности» (Щёлкино, 2013 р.);
- Національній науково-технічній інтернет-конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми синтезу і створення нових біологічно активних сполук та фармацевтичних препаратів» (Львів, 2013 р.);
- XXIII українській конференції з органічної хімії (Чернівці, 2013 р.);
- 5-ій науково-практичній конференції з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (Тернопіль, 2013 р.);
- VI Всеукраїнській науковій конференції студентів та аспірантів "Хімічні Каразінські читання - 2014" (Харків, 2014 р.);
- IV науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології» (Харків, 2014 р.).

**Публікації.** Основні матеріали дисертаційної роботи опубліковано у 15 наукових працях, з яких 7 статей у фахових виданнях (з них 3 статті в іноземних виданнях, що входять до науково-метричних баз), 8 – у матеріалах і тезах конференцій.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертаційна робота складається із вступу, чотирьох розділів, висновків, списку використаних джерел та додатків. Робота викладена на 145 сторінках (без списку літератури), містить 13 таблиць та 20 рисунків. Список використаних джерел нараховує 138 найменувань.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

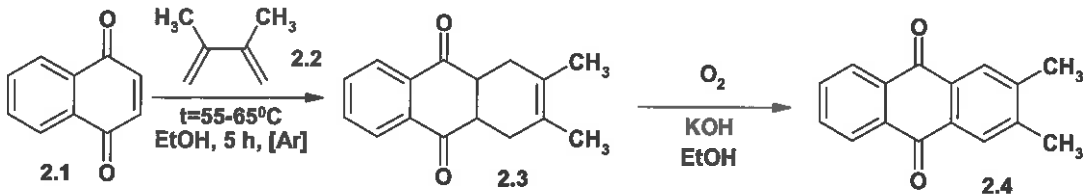
У літературному огляді узагальнено та систематизовано матеріал, який стосується синтезу, модифікації та біологічної активності похідних хінонів. Значна увага приділена дослідженням із використанням реакції Дільса-Альдера.

### Реакції [4+2]-циклоприєднання 1,4-нафтохінону

1,4-Хінон та його похідні є ефективними субстратами у реакціях Дільса-Альдера. Подвійний зв'язок між C<sup>2</sup>-C<sup>3</sup> атомами Карбону у нафтохіноні є електронодефіцитним, в силу чого вони належать до дієнофілів.

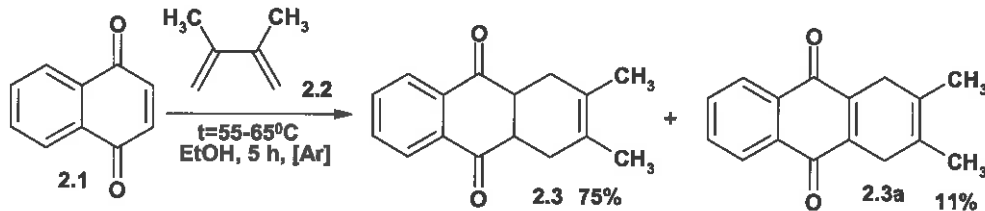
У літературі описана\* постадійна реакція 1,4-нафтохінону із 2,3-диметилбутадієном, яка перебігає через продукт приєднання **2.3**, окиснення якого приводить до антрахінону **2.4**.

Схема 1



При спробі відтворення приведених вище перетворень нами було встановлено ряд особливостей, які не були виявлені авторами. При проведенні реакції 1,4-нафтохінону із 2,3-диметилбутадієном нам вдалося зафіксувати та виділити ще один продукт **2.3а**.

Схема 2



Так при аналізі спектра ПМР було встановлено, що ним є нафтохіноїдна система з новим ендациклічним подвійним зв'язком, який, найвірогідніше, може утворюватися за рахунок елімінування двох протонів і є можливим продуктом реакції окиснення надлишковою кількістю 1,4-нафтохінону.

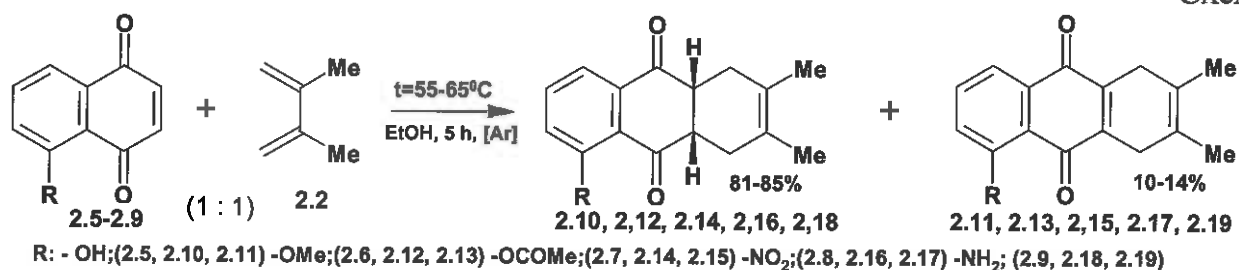
### Синтез карбоциклічних похідних 5-R-1,4-нафтохінонів

Наступним етапом роботи був синтез нових трициклічних сполук, що містять хіноїдну систему, взаємодією 5-R-заміщених похідних 1,4-нафтохінону із 2,3-диметилбутадієном **2.2**. У ролі дієнофілів були використані 5-гідрокси- **2.5**, 5-метокси- **2.6**, 5-аміно- **2.7**, 5-нітро- **2.8**, 5-ацетокси-1,4-нафтохінони **2.9**.

У результаті реакції еквімолярних кількостей 5-R-1,4-нафтохінонів **2.5-2.9** з 2,3-диметилбутадієном **2.2** в етанолі утворюється суміш продуктів циклоприєднання, серед яких були виділені трикарбоциклічні сполуки **2.10**, **2.12**, **2.14**, **2.16**, **2.18** з виходами від 81 до 85% та в мінорних кількостях (10-14%) сполуки **2.11**, **2.13**, **2.15**, **2.17**, **2.19**, які були зафіксовані. Продукти [4+2]-циклоприєднання **2.10**, **2.12**, **2.14**, **2.16**, **2.18** характеризуються в спектрах ПМР сигналами двох дублетів двох груп CH<sub>2</sub> у діапазоні 2,40-2,00 м.ч.. Встановлено, що під дією надлишку 5-R-1,4-нафтохінону адукти **2.10**, **2.12**, **2.14**, **2.16**, **2.18** зазнають дегідрогенування з утворенням мінорних кількостей сполук **2.11**, **2.13**, **2.15**, **2.17**, **2.19**. Таке перетворення підтверджується відсутністю в їх спектрах ПМР протонів двох груп CH.

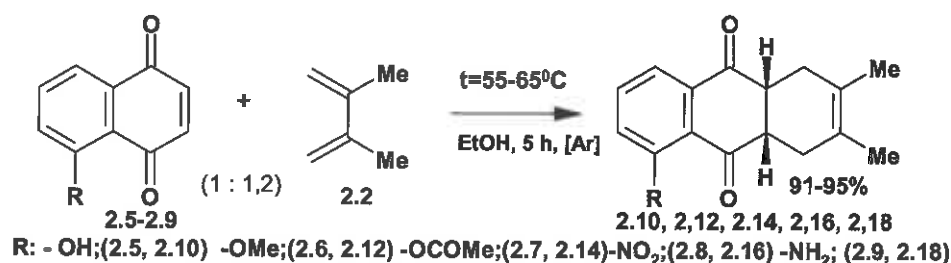
\*C. F. H. Allen and Alan Bell. // Organic Syntheses, Coll. -1955 -V. 3,-P.310

Схема 3



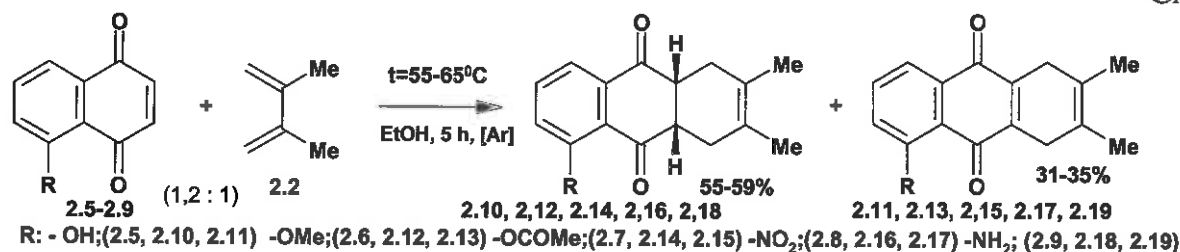
У випадку взаємодії 5-заміщених 1,4-нафтохінонів **2.5-2.9** з 2,3-диметилбутадієном **2.2** в співвідношенні 1:1,2 у наведених вище умовах, спостерігається утворення тільки сполук **2.10, 2.12, 2.14, 2.16, 2.18** з виходами 91-95%. Цей факт обумовлений надлишком 2,3-диметилбутадієну, який виводив із сфери реакції нафтохінони **2.5-2.9**, що, в свою чергу, унеможливило дегідрування сполук **2.10, 2.12, 2.14, 2.16, 2.18**.

Схема 4



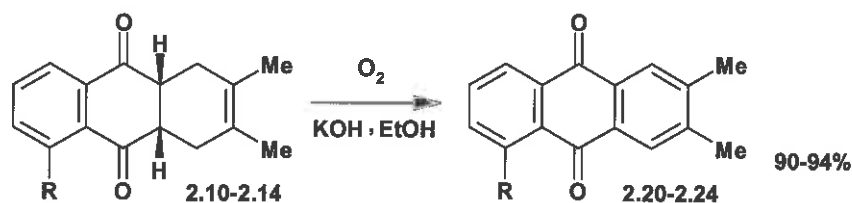
Натомість, взаємодія 5-R-1,4-нафтохінонів з 2,3-диметилбутадієном **2.2**, при співвідношенні 1,2 : 1,0 проходила з переважаючим утворенням продуктів **2.10, 2.12, 2.14, 2.16, 2.18** та мінорними продуктами циклоприєднання **2.11, 2.13, 2.15, 2.17, 2.19**.

Схема 5



Окисненням трициклічних сполук **2.10-2.14** киснем повітря в середовищі спиртового KOH були отримані антрахінони **2.20-2.24**.

Схема 6



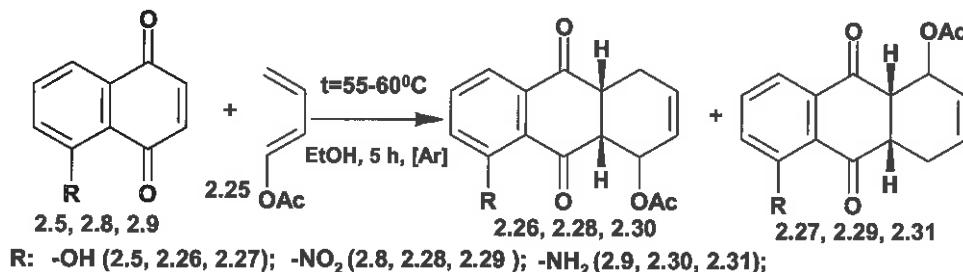
### Синтез карбоциклічних похідних взаємодією 5-заміщених 1,4-нафтохінонів з 1-ацетокси-1,3-бутадієном

У літературі недостатньо описані реакції 5-заміщених 1,4-нафтохінонів. При використанні несиметричних дієнів, а також гетеродієнів, реакція Дільса-Альдера може проходити з утворенням двох регіоізомерів. З точки зору пошуку біологічно активних сполук перспективними є регіоселективні реакції [4+2]-циклоприєднання.

При аналізі продуктів взаємодії сполук **2.5, 2.8, 2.9** з 1-ацетокси-1,3-бутадієном **2.25**

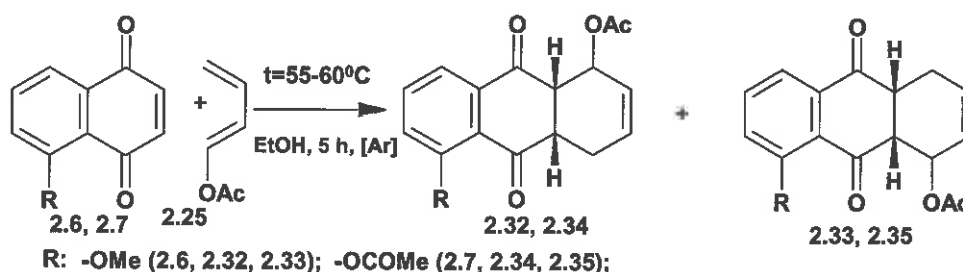
було встановлено, що вона перебігає регіоселективно. В результаті було виділено по два регіоізомери з переважанням сполук **2.26**, **2.28**, **2.30** (виходи 55%, 61%, 54%) та сполук **2.27**, **2.29**, **2.31** у мінорних кількостях (25%, 19%, 25%). Такий перебіг реакції ми пояснюємо електроноакцепторним впливом замісників у 5 положенні 1,4-нафтохінонів та відповідною орієнтацією несиметричного 1-ацетокси-1,3-бутадієну **2.25**.

Схема 7

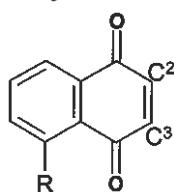


При наявності в 5 положенні 1,4-нафтохінону електронодонорних груп (R = -OMe, -OCOMe), реакція проходить із оберненим співвідношенням регіоізомерів. Так, взаємодію 1,4-нафтохінонів **2.6**, **2.7** з 1-ацетокси-1,3-бутадієном **2.25** було отримано продукти **2.32** і **2.34** з виходами 65% та 55% та продукти **2.33**, **2.35** з - 25% та 37% відповідно.

Схема 8



Для пояснення регіоселективності знайденої реакції нами був використаний розрахунок атомних індексів Фукуї. Обрані для досліджень дієнофіли були розраховані з допомогою пакету B3LYP/6-31G(d,p) рівня теорії в PBF моделі розчинника (етанол) із застосуванням програмного забезпечення Jaguar.



Локальні індекси Фукуї корисні в пошуку відмінностей в реакційній здатності деяких атомів в рядах молекул, що і дало можливість передбачити регіоселективність реакції Дільса-Альдера у нашому випадку. Розраховані індекси реагуючих атомів дієнофілів наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Розраховані атомні індекси Фукуї атомів дієнофілів

Замісники у молекулі хінону	5-OAc		5-NH <sub>2</sub>		5-NO <sub>2</sub>		5-OH		5-OCN <sub>3</sub>	
	C-3	C-2	C-3	C-2	C-3	C-2	C-3	C-2	C-3	C-2
f <sub>NN</sub> ВЗМО	0,02	0,01	0,00	0,01	0,02	0,03	0,00	0,00	0,03	0,01
f <sub>NN</sub> НВМО	0,11	0,11	0,12	0,10	0,10	0,11	0,11	0,11	0,12	0,11

При порівнянні значень НВМО f<sub>NN</sub> сполуки **2.6** встановлено, що (НВМО f<sub>NN</sub> C<sup>3</sup> 0,12) > (НВМО f<sub>NN</sub> C<sup>2</sup> 0,11). Така картина свідчить про сильні електрофільні властивості C<sup>3</sup> реакційного атома. Для сполуки **2.7** (НВМО f<sub>NN</sub> C<sup>3</sup> 0,11) > (НВМО



f<sub>NN\_C<sup>2</sup></sub> 0,11), що свідчить про еквівалентні електрофільні властивості C<sup>2</sup> та C<sup>3</sup> реакційних атомів. При аналізі продуктів реакції було встановлено, що вона протікає з утворенням двох регіоізомерів, практично у рівних кількостях. Так, вихід продукту **2.34** (Ф1) (55%), а продукту **2.35** (Ф2) (37%). Експериментальні дані у загальному корелюються з результатами, отриманими розрахунковим методом. Це дає право припустити, що використання значень індексів Фукуї для оцінки можливих продуктів реакції у подальших експериментах, є виправданим.

Складним завданням виявилось встановлення структури продуктів. З метою віднесення одержаних сполук до відповідних структур був проведений їх DFT розрахунок <sup>1</sup>H-ЯМР спектрів для обох можливих форм утворених продуктів з допомогою програмного пакетом GAUSSIAN 09 використовуючи метод GIAO V3LYP/6-311+G(2d,p)//6-31G(d,p) у моделі розчинника PCM (DMSO).

Основними відмінностями між розрахованими ЯМР спектрами CA\_C<sup>2</sup> та CA\_C<sup>3</sup> форм є зміна зсувів сигналів протонів H<sup>6</sup>, H<sup>7</sup>, H<sup>8</sup> ароматичного ядра хіноїдного фрагмента, що пояснюється впливом атомів з різною нуклеофільністю, які з'єднані із атомами у C<sup>2</sup> чи C<sup>3</sup> положеннях. Порівняння значень розрахованих та експериментальних спектральних даних <sup>1</sup>H-ЯМР для **2.26**, **2.27** наведені в таблиці 2.

Таблиця 2. Розраховані та експериментальні спектральні дані <sup>1</sup>H-ЯМР продуктів **2.26**, **2.27**

Номер протона	Хімічний зсув, м.ч.				Взаємне розташування в спектрі сигналів протонів H <sup>6</sup> та H <sup>8</sup> по відношенню до сигналу протона H <sup>7</sup> , що прописується триплетом, дозволяє віднести одержані спектри виділених сполук Ф1 та Ф2 до розрахованих структур
	GIAO <sup>1</sup> H-ЯМР		<sup>1</sup> H-ЯМР в DMSO-d <sub>6</sub>		
	CA C <sup>2</sup>	CA C <sup>3</sup>	Форма 1	Форма 2	
6	7.21	7.41	7.15 (d)	7.20 (d)	
7	7.74	7.74	7.64 (t)	7.56 (t)	
8	7.58	7.84	7.48 (d)	7.72 (d)	

можливих утворених продуктів циклоприєднання нуклеофільним центром дієну до C<sup>2</sup> (CA\_C<sup>2</sup>) чи C<sup>3</sup> (CA\_C<sup>3</sup>) атомах. Для оцінки результатів нами було обрано величину зміни зсувів сигналів протонів бензоїльного фрагмента Δδ, м.ч. і було проведено порівняння значень отриманих аналізом розрахованих та експериментальних спектрів <sup>1</sup>H-ЯМР продуктів **2.26**, **2.27**(Табл.3)

Таблиця 3

Порівняння значень Δδ, м.ч., GIAO обчислена / знайдена для продуктів **2.26**, **2.27**

Номер протона	Δδ, м.ч.,			
	GIAO обчислена / знайдена зі спектру			
	Форма 1		Форма 2	
	CA C <sup>2</sup>	CA C <sup>3</sup>	CA C <sup>2</sup>	CA C <sup>3</sup>
H <sup>6</sup> -H <sup>7</sup>	0.53/0.51	0.33/0.51	0.53/0.36	0.33/0.36
H <sup>7</sup> -H <sup>8</sup>	0.16/0.16	0.12/0.16	0.16/0.16	0.12/0.16
H <sup>6</sup> -H <sup>8</sup>	0.37/0.33	0.43/0.33	0.37/0.52	0.43/0.52

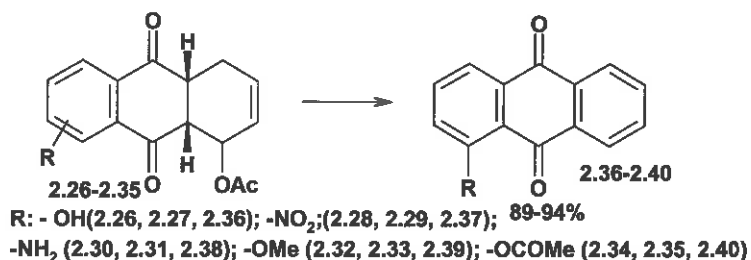
Характер взаємного розташування сигналів протонів ароматичного ядра хіноїдного фрагмента для **2.26** (Ф1) відповідає розрахованому регіоізомеру CA\_C<sup>2</sup> та

прописується на спектрі комбінацією сигналів t, H<sup>7</sup>; d, H<sup>8</sup>; d, H<sup>6</sup>. У свою чергу для сполуки **2.27** (Ф2) розташування сигналів на спектрі dd, H<sup>8</sup>; t, H<sup>7</sup>; dd, H<sup>6</sup> відповідає розрахованому регіоізомеру CA<sub>3</sub>.

Порівняння розрахованих значень взаємного розташування протонів H<sub>6</sub>, H<sub>7</sub>, H<sub>8</sub> з експериментально отриманими даними (Δδ, м.ч., GIAO обчислена/знайдена зі спектру) дозволило підтвердити однозначність віднесення одержаних сполук відповідним структурам.

Отримані дигідроантрацендіони **2.26-2.35** під дією оксиду мангану були переведені у відповідні антрахінони **2.36 - 2.40**.

Схема 9

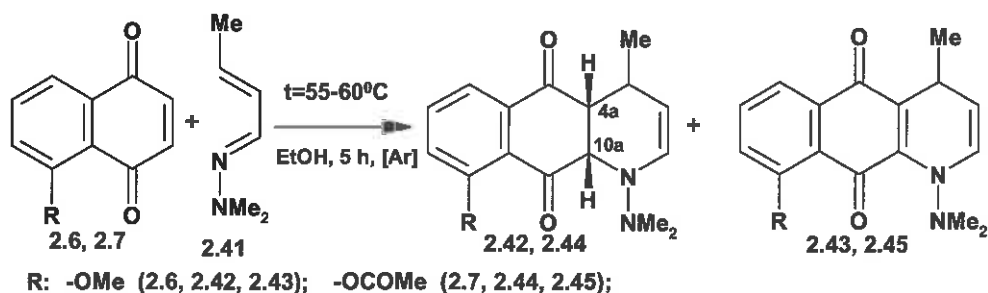


### Взаємодія 5 заміщених 1,4-нафтохінонів з 2-бутеналь-*N,N*-диметилгідрозоном

Регіоселективна реакція Дільса-Альдера є важливою для розширення бази потенційно біологічно активних сполук. Вище вже було показано, що визначальним фактором регіоселективного перебігу реакції є вплив замісника в 5 положенні хінону. Розрахунок атомних індексів Фукуї пояснює регіоселективність реакції Дільса-Альдера. Високі позитивні значення НВМО  $f_{NN}$  яких свідчать про електрофільні властивості атомів C<sup>2</sup> та C<sup>3</sup> і саме тому можна допустити, що ці електрофільні центри будуть реагувати з нуклеофільним Нітрогеном 2-бутеналь-*N,N*-диметилгідрозону **2.41**.

В результаті взаємодії *N,N*-диметилгідрозону кротональдегіду **2.41** із 5-метокси-**2.6** та 5-ацетокси-**2.7** 1,4-нафтохінонами в середовищі етанолу при температурі 55-60°C утворюється суміш продуктів, які вдалося розділити колонковою хроматографією. В обох випадках переважали регіоізомери **2.42**, **2.44**, які утворювалися із виходами 53 % та 54 %. Сполуки **2.43**, **2.45** були виділені із виходом 15% та 13%.

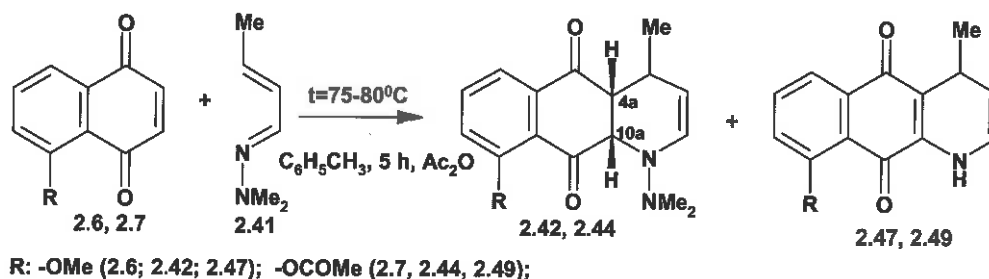
Схема 10



В свою чергу заємодія **2.6** та **2.7** із *N,N*-диметилгідрозоном кротональдегіду **2.41** у середовищі толуолу із добавкою оцтового ангідриду приводила з виходами 54% та 59% до похідних дигідробензохіноліндіонів **2.42**, **2.44** – нової структури, яка не була зафіксована в попередніх реакціях. Сполуки **2.47** та **2.49**, вихід яких становив 24% та 19%, є результатом відщеплення двох атомів водню з положень 4а та 10а, а також

елімінування фрагмента диметиламіну.

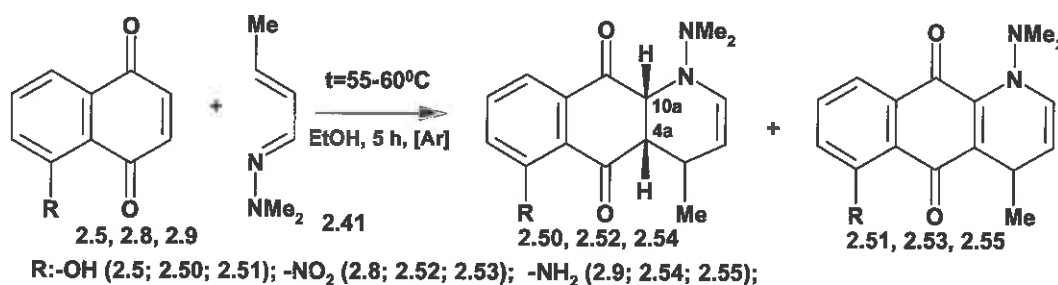
Схема 11



В спектрі  $^1\text{H}$  ЯМР сполуки **2.47** відсутній характерний шестипротонний синглет диметильної гідразинної групи при 2,59 м.ч.. В області слабого поля спостерігаються сигнали ароматичних протонів, відсутні сигнали протонів 4a та 10a.

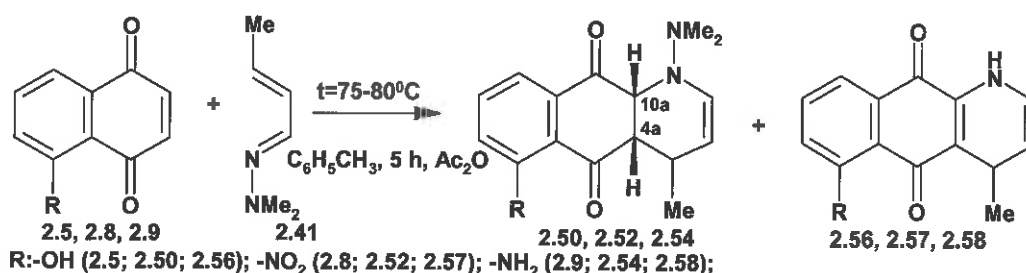
Із суміші продуктів реакції 1,4-нафтохінонів **2.5**, **2.8**, **2.9**, в яких замісник у 5 положенні проявляє електроноакцепторні властивості, з N,N-диметилгідрозом кротоноальдегіду **2.41** було виділено пару регіоізомерів: сполуки **2.50**, **2.52**, **2.54** з виходами 54%, 52%, 55%, та сполуки **2.51**, **2.53**, **2.55** із виходом 15%, 17%, 14% відповідно.

Схема 12



Основними продуктами взаємодії **2.5**, **2.8**, **2.9** із **2.41** в середовищі толуолу в присутності оцтового ангідриду були сполуки **2.50**, **2.52**, **2.54**, вихід яких становив 58%, 76% та 59%. В меншій кількості було виділено сполуки **2.56**, **2.57**, **2.58**, утворені внаслідок елімінування двох атомів водню з положень 10a та 4a та фрагмента диметиламіну з виходами 12%, 19% та 11% відповідно.

Схема 13

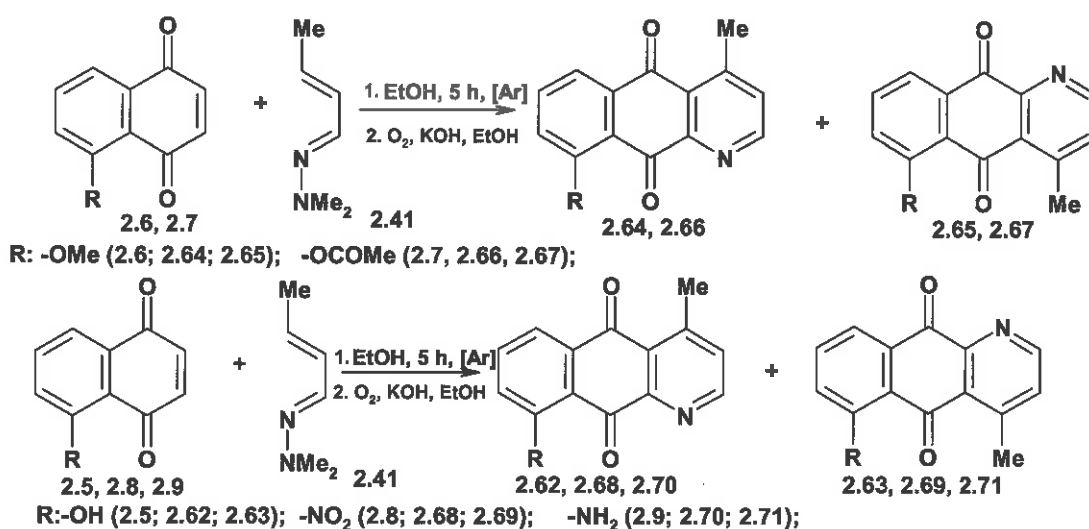


Реакцію окиснення проміжних продуктів взаємодії сполук **2.5-2.9** з N,N-диметилгідрозом кротоноальдегіду **2.41** проводили в лужному етанолі пропускаючи кисень повітря впродовж 24 год. Було виділено сполуки **2.62**, **2.64**, **2.66**, **2.68**, **2.70** з виходами 59-71% та **2.63**, **2.65**, **2.67**, **2.69**, **2.71** з виходами 11-18%, які за структурою є піридиновмісними 1,4-хінонами.

В спектрах ПМР сполуки **2.71** чітко видно сигнали ароматичних протонів: 8,83 (d, J=4,90, 1H, CH); 7,81 (dd, J=7,60, 1,60, 1H, CH); 7,73 (t, J=7,87, 7,60, 1H, CH); та протонів піридинового кільця, що прописуються при 7,55 (d, J=4,90, 1H, CH); 6,81 (dd, J=7,87,

1,60, 1H, CH); 2,57 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). Протони аміногрупи резонують широким синглетом при 7,67 (bs, 2H, NH<sub>2</sub>), що можна пояснити утворенням водневого зв'язку. Останній в ІЧ-спектрі проявляється двома смугами поглинання в області 3290 та 3370 см<sup>-1</sup>, що належать до валентних коливань водневого зв'язаних та вільних NH-груп 2.62, 2.63. В свою чергу сполуки 2.70, 2.71 характеризуються валентними коливаннями асоційованих OH-груп при 3120-2855 см<sup>-1</sup> та інтенсивними смугами при 2997-2510 см<sup>-1</sup>, коливаннями CO-групи при 1733-1635 см<sup>-1</sup> та (OH...O)-фрагмента при 995-955 см<sup>-1</sup>. В спектрі також спостерігаються смуги поглинання піридинового кільця в області 1570-1630 см<sup>-1</sup>, C=C-зв'язку при 1643-1468 см<sup>-1</sup> та інтенсивні коливання СН-зв'язків ароматичних кілець при 846-771 см<sup>-1</sup>.

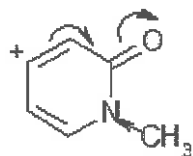
Схема 14



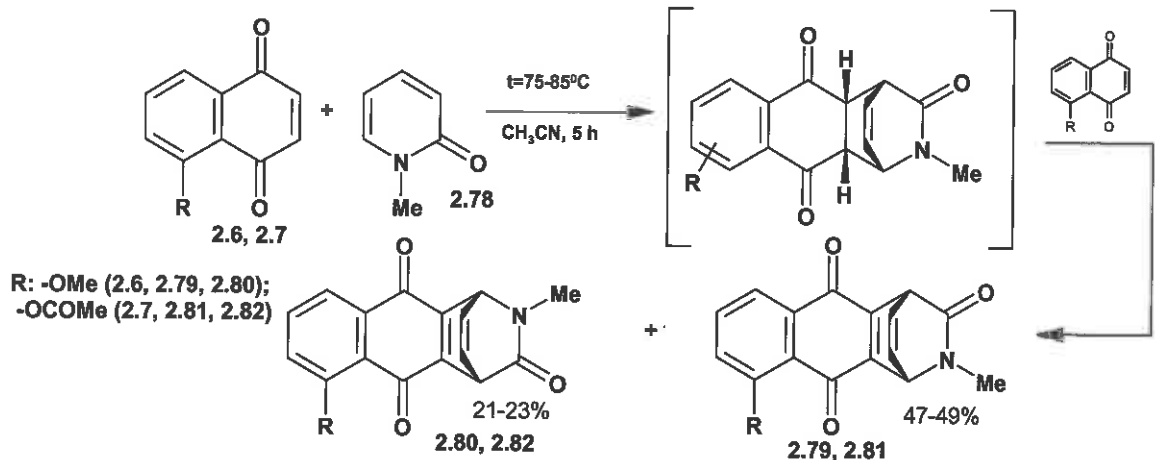
### Синтез гетероциклічних похідних 5-R-1,4-нафтохінонів при взаємодії з 1-метил-1H-піридин-2-оном

Взаємодія 5-метокси- 2.6 та 5-ацетокси- 2.7 1,4-нафтохінонів з метилпіридоном 2.78 в середовищі ацетонітрилу проходила з утворенням суміші регіоізомерів, основним із яких були сполуки 2.79, 2.81 з виходом 47-49% та сполуки 2.80, 2.82 з виходом 21-23%.

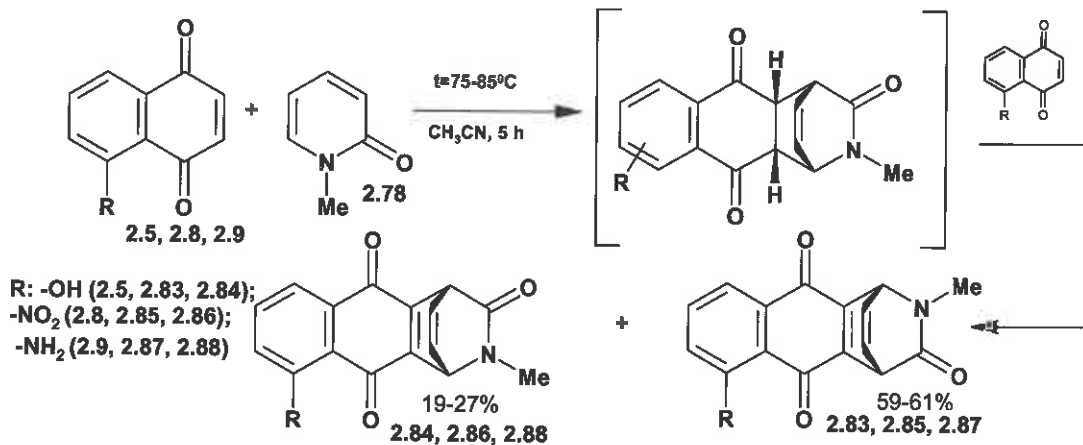
Такий перебіг реакції можна пояснити внутрішньомолекулярним перерозподілом електронної густини як в молекулі дієнофілу, так і в молекулі дієну. Так, при введенні в 5 положення 1,4-нафтохінону електродонорної групи (метокси- та ацетокси-) відбувається безпосередній вплив на карбонільні групи, які стягують на себе електронну густину, що позначається на електронодефіцитності



атомів в С<sup>2</sup> та С<sup>3</sup> положеннях. Карбонільна група в четвертому положенні отримує додаткову електронну густину, що, в свою чергу, створює частковий позитивний заряд на С<sup>3</sup> атомі. В молекулі 2-метилпіридонон також наявні особливості, внаслідок яких реакція Дільса-Альдера з 5-заміщеними 1,4-нафтохінонами проходить регіоселективно. Зокрема, метильна група, яка є донором електронів за рахунок позитивного індукційного ефекту надає електронну густину електроноакцепторній карбонільній групі. З іншої сторони карбонільна група стягує на себе електронну густину сусіднього СН-зв'язку, що приводить до утворення часткового позитивного заряду на атомі С<sup>5</sup>.



При взаємодії 5-R-1,4-нафтохінонів **2.5**, **2.8**, **2.9** з 2-метилпіридоном **2.78** в ацетонітрилі були виділені регіоізмери **2.83**, **2.85**, **2.87** з виходами 59-61% та **2.84**, **2.86**, **2.88** (вихід 19-27%).



Одержана суміш регіоізомерів **2.79-2.88** була розділена методом препаративної тонкошарової хроматографії на скляних пластинках Stratocrom SI 200мм×200мм×3мм.

З метою віднесення одержаних сполук до відповідних структур за отриманими ПМР спектрами були виконано їх DFT розрахунки для обох можливих форм із використанням програмного пакету GAUSSIAN 09 за допомогою методу GIAO V3LYP/6-311+G(2d,p)//6-31G(d,p) у моделі розчинника PCM (DMSO).

Основні відмінності між розрахованими ЯМР спектрами CA C<sup>2</sup> та CA C<sup>3</sup> форм полягали у зміні зсувів сигналів протонів H<sup>6</sup>, H<sup>7</sup>, H<sup>8</sup> ароматичного ядра хіноїдного фрагмента. Порівняння значень розрахованих та експериментальних спектральних даних <sup>1</sup>H-ЯМР для **2.83**, **2.84** наведені в таблиці 2.11.

Таблиця 4

Розраховані та експериментальні спектральні дані <sup>1</sup>H-ЯМР продуктів **2.83**, **2.84**

Номер протона	Хімічний зсув, м.ч.			
	GIAO <sup>1</sup> H-ЯМР		<sup>1</sup> H-ЯМР в DMSO-d <sub>6</sub>	
	CA C <sup>2</sup>	CA C <sup>3</sup>	Форма 1	Форма 2
6	7.31	7.39	7.23 (dd)	7.22 (dd)
7	7.82	7.78	7.72 (t)	7.65 (t)
8	7.71	7.90	7.65 (dd)	7.75 (dd)

Взаємне розташування в спектрі сигналів протонів  $H^6$  та  $H^8$  по відношенню до сигналу протона  $H^7$ , що прописується триплетом, дозволяє віднести одержані спектри виділених сполук  $\Phi 1$  (59%) та  $\Phi 2$  (19%) до розрахованих структур продуктів циклоприсоединення нуклеофільним центром дієну до  $C^2$  ( $CA\_C^2$ ) чи  $C^3$  ( $CA\_C^3$ ) атомів. Для оцінки результатів нами було обрано величину зміни зсувів сигналів протонів бензоїльного фрагмента  $\Delta\delta$ , м.ч. і проведено порівняння значень отриманих аналізом розрахованих та експериментальних спектрів  $^1H$ -ЯМР продуктів **2.83**, **2.84**.

Таблиця 5

Значення  $\Delta\delta$ , м.ч., GIAO обчислена / знайдена для продуктів **2.83**, **2.84**

Номер протона	$\Delta\delta$ , м.ч., GIAO обчислена / знайдена зі спектру			
	Форма 1		Форма 2	
	CA C <sup>2</sup>	CA C <sup>3</sup>	CA C <sup>2</sup>	CA C <sup>3</sup>
H <sub>6</sub> -H <sub>7</sub>	0.51/0.49	0.39/0.49	0.51/0.43	0.39/0.43
H <sub>7</sub> -H <sub>8</sub>	0.11/0.07	0.12/0.07	0.11/0.10	0.12/0.10
H <sub>6</sub> -H <sub>8</sub>	0.40/0.42	0.51/0.42	0.40/0.53	0.51/0.53

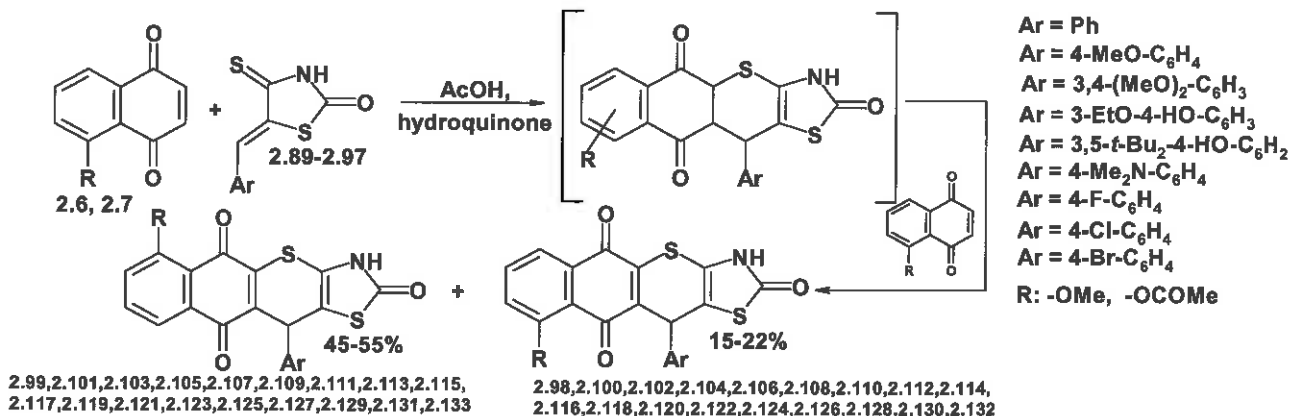
Встановлено, що характер взаємного розташування сигналів протонів ароматичного ядра хіноїдного фрагмента для сполуки **2.83** ( $\Phi 1$ ) відповідає розрахованому регіоізомеру  $CA\_C^2$  та прописується комбінацією сигналів t,  $H^7$ ; d,  $H^8$ ; d,  $H^6$ . У свою чергу для сполуки **2.84** ( $\Phi 2$ ) розташування сигналів d,  $H^8$ ; t,  $H^7$ ; d,  $H^6$  відповідає розрахованому регіоізомеру  $CA\_C^3$ .

Порівняння розрахованих значень взаємного розташування протонів  $H^6$ ,  $H^7$ ,  $H^8$  експериментально отриманими даними ( $\Delta\delta$ , м.ч., GIAO обчислена/знайдена зі спектру) дозволило підтвердити віднесення одержаних сполук відповідним структурам.

#### Синтез тіопіранових похідних 5-R-1,4-нафтохінонів

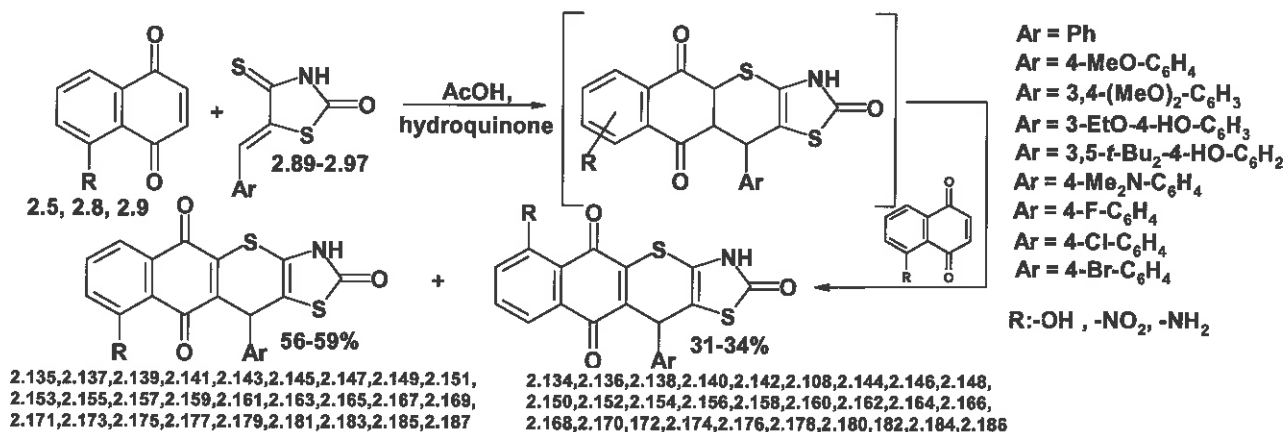
В результаті реакції Дільса-Альдера 1,4-нафтохінонів **2.5-2.9** з арилметилідентіоксотіазолідонами **2.42-2.50** виявлено ряд закономірностей, зокрема в регіоселективності перебігу процесу. Виявлена чітка перевага одного із регіоізомерів в залежності від природи замісника в 5 положенні відповідного 1,4-нафтохінону. Так, взаємодія 1,4-нафтохінонів **2.6**, **2.7**, в яких у 5 положенні присутня електродонорна метокси- або ацетоксигрупа, з рядом арилметилідентіоксотіазолідонів **2.89-2.97** проходила з утворенням в переважній більшості 6-R похідних з виходами 48-55% та менших кількостях 9-R похідних.

Схема 17



Реакція 1,4-нафтохінонів **2.5, 2.8, 2.9** з низкою арилметилідентіоксотіазолідонів **2.89-2.97** приводила до отримання двох регіоізомерів: 9-R похідних з виходом 56-59% та 6-R похідних із виходом 31-34% відповідно.

Схема 18



Одержана суміш регіоізомерів **2.134-2.187** була розділена методом препаративної тонкошарової хроматографії на скляних пластинках Stratocrom SI 200мм×200мм×3мм.

В спектрі ПМР сполуки **1.136** наявні два дублети сигналів чотирьох протонів ароматичного замісника в області 6.99 та 6.81 м.ч., синглет трьох протонів метоксигрупи в області 3.73 м.ч.. В області слабого поля наявний синглет протона амінової групи тіазолідону в області 10.79 м.ч.. Сигнали протонів хіноїдного фрагмента в ароматичній частині спектру прописуються дублетом дублетів при 7.78 м.ч., триплетом при 7.37 м.ч. та дублетом дублетів при 7.23 м.ч.

### Дослідження біологічної активності синтезованих сполук.

**Віртуальний біологічний скринінг** був проведений з допомогою комп'ютерної системи PASS та молекулярного докінгу. Згідно з результатами *in silico* прогнозування біологічної активності за програмою PASS ряду синтезованих речовин можна зробити висновок, що загальною практично для всіх сполук є потенційна антинеопластична активність, яка, імовірно, реалізується інгібуючою дією на ряд ферментів (Ubiquinol-cytochrome-c reductase, Gluconate 2-dehydrogenase (acceptor), Aspulvinone dimethylallyltransferase, Oxidoreductase, Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP+), NAD(P)<sup>+</sup>-arginine ADP-ribosyltransferase, Histidine kinase, Membrane permeability) та зв'язуванням з субстратами (CYP2C12, CYP2J, CYP2B, CYP1A1, UGT1A9). Таким чином, визначена імовірність прояву антинеопластичної активності, дає можливість вивчати та проводити модифікацію синтезованих сполук з метою підвищення біологічної дії.

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

Докінгові дослідження проводили серед сімейства Vcr-Abl тирозинкіназних білків. Інгібітори Vcr-Abl тирозинкіназ – перша лінія у терапії більшості пацієнтів з хронічною мієлоїдною лейкемією (CML). В присутності інгібітора тирозинкінази зв'язування АТФ блокується, запобігається фосфорилування і Vcr-Abl експресує клітини чи селективно не дає їм зростати, або клітини зазнають апоптозу. Так, стандартним лігандом було

обрано препарат Іматиніб. Першою біологічною мішенню було обрано білок сімейства тирозинкіназ Vcr-Abl з кодом 2ABL.

Сполука **2.110** згідно з результатами докінгових досліджень, а саме підсумовуючою функцією GScore показала найкращий результат на рівні -8,9. Таке значення скорингової функції прогнозує високий рівень зв'язування цієї сполуки-хіта з активною зоною білка 2ABL. Такий рівень утримування в активній зоні мішені 2ABL можна пояснити щільним оточенням гідрофобними залишками ILE 249, LEU 255, LEU 353, ILE 281, CYS 285, LEU 340, LEU 330, VAL 339, ILE 341, ILE 262, LEU 270 та PRO 269, а також негативно зарядженим залишком GLU 259, позитивно зарядженим фрагментом амінокислоти ARG 288, за рахунок яких утримується боковий ароматичний фрагмент антрахінону. Оточення полярними фрагментами доповнюється амінокислотними залишками SER 34 та THR 268. Утворений водневий зв'язок з поліпептидним скелетом між атомом Оксигену та залишком SER 342 вносить свій вклад в утримування речовини та імітує аналогічну взаємодію молекули стандартного ліганда. Впливу ефекту розчинника піддається метокси-група антрахінону.

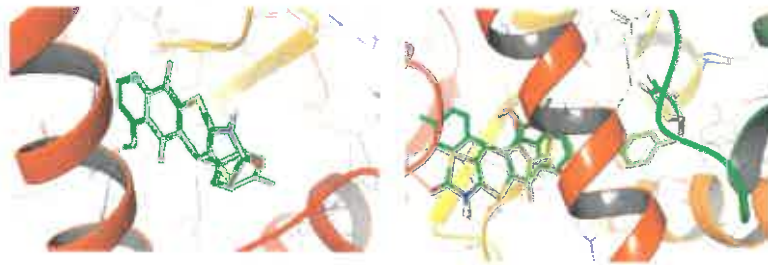


Рис. 1. Візуалізація зв'язування сполуки-хіта **2.110** (зліва) та в накладанні зі стандартним лігандом (справа) з активною зоною білка 2ABL

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

При аналізі результатів протимікробної активності карбоциклічних похідних 1,4-нафтохінону **2.10-2.24** встановлено, що культури бактерій *E.coli*, *S.aureus*, *M.luteum* практично не чутливі даних сполук, проте проявили середні та високі значення активності до культури грибів *Aspergillus niger* і *Candida tenuis*.

В ході досліджень та аналізу отриманих результатів було показано, що полікарбоциклічні похідні 1,4-нафтохінону з ацетильним фрагментом **2.26-2.40** проявляють ширший спектр та вищі значення дії на штами досліджуваних мікроорганізмів. Досліджувані штами бактерій *Staphylococcus aureus* та *Mycobacterium luteum* виявились високочутливими до похідних 1,4-нафтохінону **2.26-2.40**. Штам культури *Aspergillus niger* виявився більш чутливим.

**Протипухлинну активність** досліджували *in vitro* на 2 лініях клітин: Jurkat лейкемічних Т-лімфоцитів.

Протипухлинну дію досліджуваних речовин визначали для їх розчинів у концентраціях 0.002, 0.02, 0.2, 2.0 та 20.0 мг/мл, як препарат порівняння використовували розчин Доксорубіцину в концентраціях 0.002, 0.02, 0.2, 2.0 мг/мл. Підрахунок кількості клітин здійснювали через 24, 48, 72 години після додавання препаратів. Кількість мертвих клітин визначали після їх фарбування 0,1% розчином



трипанового синього (при цьому мертві клітини мали синій колір, а живі залишалися незабарвленими).

Аналіз результатів протипухлинної активності сполук **2.79-2.88** дозволив виділити лише три речовини з яскраво вираженою протираковою активністю, решта досліджуваних речовин проявили помірну протипухлинну дію.

Отже, при проведенні експериментального дослідження протипухлинної активності встановлено, що сполуки **2.79** та **2.80** проявляють цитотоксичну активність, що підтверджується результатами оцінки життєздатності клітин в популяції на 72 годину проведення досліду і характеризується відсутністю живих клітин в досліджуваному середовищі. Станом на першу добу досліду, лише 7,2 % клітин лінії Jurkat лейкемічних Т-лімфоцитів миші залишились живими під дією речовини **2.79** в концентрації 20 мг/мл. Протягом наступних двох днів кількість живих клітин по відношенню до загальної кількості зменшувалася від 7,2 % до 0%, в той час як кількість мертвих збільшилася до 32,4%. У випадку сполуки **2.80** спостерігали децю іншу картину дії, що проявилася у збільшенні числа апоптозних клітин до 84,4% на другий день досліджень, та зменшенні даної кількості до 54,9% на третій день впливу досліджуваної речовини, що можна пояснити загибеллю клітин, які були в стані апоптозу. Кількість живих клітин протягом цих трьох діб зменшується від 26,5% до 0%.

Сполука **2.82** показала цитостатичну активність, що характеризується малою кількістю живих клітин у середовищі та середніми значенням клітин, які знаходяться в стані апоптозу і мертвих клітин. Аналізуючи дані результатів сполуки **2.82** ми припускаємо, що в даному випадку відбувається розвиток полірезистентності, так як кількість живих клітин протягом трьох діб збільшилася, від 5,6% до 14,5%.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі створено ефективний метод синтезу 187-ми нових конденсованих карбо- та гетероциклічних похідних 1,4-нафтохінону. Проведено *in silico* та *in vitro* дослідження біологічної активності синтезованих сполук та визначені перспективи подальших досліджень у цьому напрямку.

1. Встановлено, що продуктом реакції 1,4-нафтохінону з 2,3-диметилбутадієном окрім відомого 2,3-диметил-1,4,12-тетрагідроантрахінону також є 2,3-диметил-1,4-дигідроантрахінон, який може бути виділений з виходом 11%.
2. На основі квантово-хімічних розрахунків у пакеті V3LYP/6-31G(d,p) з'ясовано, що донорний вплив -OMe і -COMe груп у 5-му положенні 5-R-1,4-нафтохінону спрямовує атаку нуклеофільного центра дієну у 3-є положення, а -NH<sub>2</sub>, -OH і -NO<sub>2</sub> групи у 2-ге положення, що було підтверджено експериментально отриманими результатами.
3. Вперше досліджено перебіг реакції 5-R-1,4-нафтохінонів з 1-ацетокси-1,3-бутадієном, що приводить до утворення у кожному випадку двох карбоциклічних регіоізомерів. Такий перебіг реакції пояснюється електронним впливом відповідних замісників у 5 положенні 1,4-нафтохінонів та відповідним орієнтуванням несиметричного - 1-ацетокси-1,3-бутадієну. Показано, що отримані дигідроантрацендіони, можна окиснити до відповідних антрахінонів з виходом 89-94%.
4. Досліджено шляхи перебігу реакцій та розроблено оптимальні умови одержання N-

вмісних гетероциклічних похідних хінонів взаємодією 5- R -1,4-нафтохінонів з 2-бутеналь-N,N-диметилгідрозоном. За різних умов у двох випадках продуктами реакції Дільса-Альдера є похідні дигідробензохіноліндіонів. Зафіксовано утворення продуктів елімінування двох протонів, подальше окиснення яких приводить до отримання похідних 1,4-хінонів з піридиновим кільцем.

5. Показано, що при взаємодії 5-R-1,4-нафтохінонів з арилметиліден-тіоксотіазолідонами спостерігається утворення суміші двох регіоізомерів, що були розділені методом препаративної тонкошарової хроматографії та ідентифіковані.
6. Скринінгом *in silico* за програмами PASS, визначено перспективні напрямки експериментальних досліджень – антимікробної та протипухлинної активностей, що було підтверджено експериментальним шляхом.
7. Методом молекулярного докінгу 11-(4-фторфеніл)-9-метокси-3,11-дигідро-2H-бензо[2,3-*d*][1,3]тіазол-2,5,10-триону за програмою Glide показано спорідненість до фрагмента білка 2ABL, що може свідчити про імовірний механізм його протипухлинної активності.

### СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. **Думанська Ю.** Реакція Дільса-Альдера у синтезі нових гетероциклічних похідних 1,4-хіноїдних сполук / Думанська Ю., Щекун І., Шах Ю., Кудрінецька А., Сингаєвський В., Литвин Б., Кархут А., Губицька І., Болібрух Л. // Вісник Національного університету "Львівська політехніка". Хімія, технологія речовин та їх застосування.-2012.-№ 726. С.123-130 (*Особистий внесок автора полягає у оптимізації умов, синтезі та дослідженні похідних хінону і написанні статті*).
2. **Думанська Ю.А.** Синтез нових полігетероциклічних похідних 1,4-хінонів як потенційних протиракових препаратів / Шах Ю.І., Кудрінецька А.В., Думанська Ю.А., Литвин Б.Я., Ковальчук О.І., Болібрух Х.Б., Кархут А.І., Конечна Р.Т., Половкович С.В., Новіков В.П. // Ученые записки Таврического национального университета имени В. И. Вернадського. Научный журнал. Серия: Биология, химия.-2013.-Том 26.-№4.-414-427 с. (*Особистий внесок автора полягає у оптимізації умов та дослідженні синтезованих сполук S,N-бінуклеофілів з різними хіноновими фрагментами і написанні статті*)
3. **Dumanska Yu.** Synthesis of New Fused Tricyclic Quinoid Systems and Studying of Their Biological Activity *In-Silico* / **Dumanska Yu.**, Shakh Yu., Kudrinetska A., Bolibruch Kh., Karkhut A., Lytvyn B., Kovalchuk O., Marshalok O., Platonov M., Polovkovych S., Novikov V. // Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences.-2013.-Vol. 4.-№ 4.-P. 1471-1479. (*Особистий внесок автора полягає у дослідженні взаємодії 2,3-диметилбутадієну з рядом R-заміщених 1,4-нафтохінонів і написанні статті*)
4. **Думанська Ю.А.** Дослідження взаємодії похідних 5-R-1,4-нафтохінону з 2,3-диметилбутадієном та прогнозування біологічної активності продуктів реакції методом 2D-QSAR аналізу / Ю.А. Думанська, О. І. Маршалок, І.І. Щекун, Ю.І. Шах, А.В. Кудрінецька, Х.Б. Болібрух, А.І. Кархут, С.В. Половкович, В.В. Огурцов, В.П. Новіков // Вісник Національного університету "Львівська політехніка". Хімія, технологія речовин та їх застосування.-2014.-№ 787. С.192-199. (*Особистий внесок автора полягає у дослідженні взаємодії 2,3-диметилбутадієну з рядом R-заміщених 1,4-нафтохінонів і написанні статті*)

5. **Думанська Ю.А.** Синтез нових трициклічних гетероциклічних систем на основі 1,4-нафтохінонів та азометинів  $\alpha$ -амінокислот/ Ю.А. Думанська, А.В. Кудрінецька, Х.Б. Болібрех, Ю.І. Шах, М.С. Слесарчук, І.А. Паранчук, А.І. Кархут, С.В. Половкович// Вісник Національного університету "Львівська політехніка". Хімія, технологія речовин та їх застосування. -2014. -№ 787. С. 199-212.*(Особистий внесок автора полягає у дослідженні взаємодії азометинів  $\alpha$ -амінокислот з 1,4-нафтохіноном і написанні статті)*
6. **Dumanska Yu.** Influence of substituents 5-substituted 1,4-naphthoquinones on regioselectivity Diels-Alder reaction/ **Dumanska Yu.**, Yuriy Shakh, Roksolana Konechna, Mariya Kurka, Oleksiy Kovalchuk, Andriy Karkhut, Svyatoslav Polovkovych, Volodymyr Novikov // Journal of Chemical and Pharmaceutical Research, 2015, 7(8):697-702. *(Особистий внесок автора полягає у дослідженні взаємодії дієнів з рядом R-заміщених 1,4-нафтохінонів і написанні статті)*
7. **Dumanska Yu.** Chemical Reaction of 5-Substituted 1,4-Naphthoquinones with Crotonaldehyde-N,N-Dimethylhydrazone and Investigation of Derived Compounds Antimicrobial Activity *Silico* / **Dumanska Yu.**, Shakh Yu., , Roksolana Konechna, Marshalok O., Mariya Kurka, Bolibruch Kh., Karkhut A., Kovalchuk O., Marshalok O., Polovkovych S., Novikov V. // Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences.–2016.– Vol. 7.–№ 3.– P. 2125-2134. *(Особистий внесок автора полягає у дослідженні взаємодії N,N-диметилгідрозону кротонового альдегіду з рядом 5-заміщених 1,4-нафтохінонів і написанні статті)*
8. **Думанська Ю.** Дослідження перебігу реакції 2,3-диметилбутадієну з 1,4-хіноїдними сполуками / Ю. Думанська, І. Шнитко, Ю. Шах, А. Кудрінецька, В. Сингаєвський, М. Рабик, О. Ковальчук, С. Половкович, Г. Маршалок, В. Новіков // V Всеукраїнська наукова конференція «Домбровські хімічні читання – 2012», 26-28 вересня 2012 р.: тези допов.: - Ніжин, Ніжинський держ. ун-т імені М. Гоголя, 2012. – С. 87.
9. **Думанська Ю.А.** Синтез, перетворення, докінгові та *in vitro* дослідження біологічної активності нових S,N-вмісних гетероциклічних похідних 1,4-хінонів та 1,3,5-триазинів / Ю.І. Шах, А.В. Кудрінецька, Ю.А. Думанська, А.І. Кархут, М.С. Курка, І.І. Губицька, С.В. Половкович, В.П. Новіков // Международная научно-практическая конференция «Химия, био- и нанотехнологии, экология и экономика в пищевой и косметической промышленности», 10-13 июня 2013 г.: тезисы докл. – Щёлкино, 2013. – С. 63-67.
10. **Думанська Ю.** Взаємодія азометинів  $\alpha$ -амінокислот з 1,4-хіноїдними сполуками / А. Кархут, Ю. Шах, А. Кудрінецька, **Ю. Думанська**, С. Половкович, В. Новіков // Національна науково-технічна інтернет-конференція з міжнародною участю «Актуальні проблеми синтезу і створення нових біологічно активних сполук та фармацевтичних препаратів», 23-25 квітня 2013 року: тези допов. – Львів: Національний університет «Львівська політехніка», 2013.- С.64.
11. **Думанська Ю.** Синтез нових конденсованих та анельованих N,S-вмісних похідних 1,4-хінонів / С. Половкович, А. Кархут, Ю. Шах, А. Кудрінецька, **Ю. Думанська**, О. Ковальчук, Л. Болібрех, С. Коваленко, В. Новіков // XXIII українська конференція з органічної хімії, 16-20 вересня 2013 року: тези допов. – Чернівці: Чернівецький національний ун-т імені Ю.Федьковича, 2013. – С. Д-58.

12. **Думанська Ю.** Використання реакції Дільса-Альдера у синтезі нових поліциклічних хіноїдних систем / **Ю. Думанська, Ю. Шах, Б. Литвин, О. Ковальчук, О. Маршалок, С. Половкович, В. Новіков** // 5-та науково-практична конференція з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів», 27-28 вересня 2013 року: тези допов. – Тернопіль: Тернопільський держ. мед. ун-т імені І.Я. Горбачевського, 2013. – С. 10.
13. **Думанська Ю.А.** Синтез та властивості нових трициклічних 5-заміщених похідних 1,4-нафтохінону / **Ю.А. Думанська, М.С. Слесарчук, І.А. Паранчук, І.І. Щекун, Ю.І. Шах, А.В. Кудрінецька, Х.Б. Болібрух, А.І. Кархут, С.В. Половкович** // VI Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів "Хімічні Каразінські читання - 2014", 22–24 квітня 2014 року: тези допов. – Харків: Харківський нац. ун-т імені В. Н. Каразіна, 2014. - С.170-171.
14. **Думанська Ю.А.** Синтез гетероциклічних сполук на основі 5-R-1,4-нафтохінонів та азометинів  $\alpha$ -амінокислот / **А.В. Кудрінецька, Ю.А. Думанська, М.С. Слесарчук, Ю.І. Шах, Х.Б. Болібрух, А.І. Кархут, Б.Я. Литвин, С.В. Половкович** // VI Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів "Хімічні Каразінські читання - 2014", 22–24 квітня 2014 року: тези допов. – Харків: Харківський нац. ун-т імені В. Н. Каразіна, 2014. - С.187.
15. **Думанська Ю.А.** Одержання азоциклічних похідних хінонів реакцією Дільса-Альдера / **Ю.А. Думанська, Щекун І.І., А.В. Кудрінецька, Ю.І. Шах, Х.Б. Болібрух, А.І. Кархут, С.В. Половкович, В.П. Новіков** // IV науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології», 16-17 жовтня 2014 року: тези допов. – Харків: Національний фармацевтичний університет, 2014. – С. 109.

#### АНОТАЦІЯ

**Думанська Ю.** Синтез, хімічні та біологічні властивості конденсованих гетероциклічних похідних хінонів. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 - органічна хімія. – Національний університет „Львівська політехніка”, Львів, 2017.

Дисертаційна робота присвячена розробці методів синтезу, встановленню будови, дослідженню фізико-хімічних властивостей нових конденсованих похідних хінонів та пошук серед них сполук з біологічною активністю.

При проведенні реакції 1,4-нафтохінону з 2,3-диметилбутадієном вперше окрім раніше описаного продукту циклоприєднання зафіксовано та виділено ще один продукт, - систему з новим ендоциклічним подвійним зв'язком. Показано, що визначальним фактором регіоселективного перебігу реакції 1,4-нафтохінону з дієнами та гетеродієнами є вплив замісника в 5 положенні 1,4-нафтохінону. Встановлено, що донорні замісники (-OMe, -OCOMe) спрямовують атаку нуклеофільного центру дієну в 3 положення відповідного 1,4-нафтохінону, а акцепторні – в 2 положення. Винятком є гідрокси- та аміногрупа, які за рахунок утворення водневого зв'язку з атомом кисню в 4 положенні 1,4-нафтохінону, спрямовують атаку нуклеофільного центру дієну в 2 положення. Досліджено шляхи перебігу реакцій та розроблено оптимальні умови одержання нітрогеновмісних похідних хінонів взаємодією 5-R-1,4-нафтохінонів з N,N-

диметилгідразоном-2-бутеналь, 1-ацетокси-1,3-бутадиеном. Виявлено закономірності перебігу реакції Дільса-Альдера 1,4-нафтохінонів із арилметилідентіоксотіазолідонами яка контролюється природою замісника в положення 5 нафтохінона.

За результатами PASS та молекулярного докінгу виділено моделі для прогнозування біологічної активності досліджуваних сполук. На основі фармакологічних досліджень виділено ряд активних речовин з антимікробною та протипухлинною активностями.

**Ключові слова:** хінони, карбо- та гетероциклічні похідні хінонів, [4+2]-циклоприсоединения, віртуальний скринінг, біологічна активність.

## АННОТАЦИЯ

**Думанская Ю. Синтез, химические и биологические свойства конденсированных гетероциклических производных хинонов.** - На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 - органическая химия. - Национальный университет "Львовская политехника", Львов, 2017.

Диссертация посвящена разработке методов синтеза, установлению строения, исследованию физико-химических свойств новых производных 1,4-нафтохинона и поиск среди них соединений с биологической активностью.

При проведении реакции 1,4-нафтохинона с 2,3-диметилбутадиеном впервые кроме продукта циклоприсоединения, который был ранее описан, удалось зафиксировать и выделить еще один продукт - систему с новой эндоциклической двойной связью, которая может образовываться за счет элиминирования 2 протонов и возможно является продуктом реакции окисления избыточным количеством 1,4-нафтохинона в минорных количествах.

Было показано, что полученные дигидроантрацендионы окисляются под действием оксида марганца с образованием антрахиноновых систем с выходом 89-94%.

На базе квантово-химических расчетов в пакете B3LYP / 6-31G (d, p) установлено, что донорное влияние -OMe и -OCOMe групп в 5 положении 5-R-1,4-нафтохинона направляет атаку нуклеофильного центра диена в 3 положение, а -NH<sub>2</sub>, -OH и -NO<sub>2</sub> группы в 2 положение, что было подтверждено экспериментальными полученными результатами. Определяющим фактором в региоселективности протекания реакции является влияние заместителя в 5 положении 1,4-нафтохинона. Установлено, что природа заместителя, а именно донорное воздействие (-OMe, -OCOMe) направляет атаку нуклеофильного центра диена в 3 положения соответствующего 1,4-нафтохинона, а акцепторное влияние - в 2 положение. Исключение составляет гидроксильная и аминогруппа, которые хотя и являются электронно-донорными, однако за счет образования водородной связи с атомом кислорода в 4 положении 1,4-нафтохинона, направляют атаку нуклеофильного центра диена в 2 положение аналогично электроноакцепторным заместителям. Исследованы пути протекания реакций и разработаны оптимальные условия получения производных хинонов взаимодействием 5-амино-1,4-нафтохинонов с 2-бутеналь-N, N-диметилгидразоном и 1-ацетокси-1,3-бутадиеном. Показано, что при взаимодействии 5-R-1,4-нафтохинонов с арилметилідентіоксотіазолідонами наблюдается образование

смеси двух региоизомеров, которые были разделены методом препаративной тонкослойной хроматографии.

По результатам PASS и молекулярного докинга выделены модели для прогнозирования биологической активности исследуемых соединений. Определены перспективные направления экспериментальных исследований - антимикробной и противоопухолевой активностей, что было подтверждено экспериментальным путем. Методом молекулярного докинга 11-(4-фторфенил)-6-метокси-3,11-дигидро-2H-бензо [2,3-*d*] [1,3] тиазол-2,5,10-триона по программе Glide показано сродство к фрагменту белка 2ABL, что может свидетельствовать о вероятном механизме его противоопухолевой активности.

**Ключевые слова:** хиноны, карбо- и гетероциклические производные хинонов [4 + 2]-присоединение, виртуальный скрининг, биологическая активность.

### SUMMARY

**Dumanska Yu. Synthesis, chemical and biological properties of condensed heterocyclic derivatives of quinones.** - The manuscript.

Thesis for a degree in chemical sciences, specialty 02.00.03 - organic chemistry. - "Lviv Polytechnic" National University, Lviv, 2017.

The thesis is devoted to development of methods of synthesis, structure determination, the study of physical and chemical properties of new condensed quinone derivatives and search of compounds with biological activity.

In carrying out the reaction of 1,4-naphthoquinone with 2,3-dimethylbutadiene first addition to previously described cycloaddition product registered and selected another product, the new system with endocyclic double bond. It is shown that the determining factor regioselectively the reaction of 1,4-naphthoquinone with diene and heterodiene is the impact of the substituent in the 5 position of the 1,4-naphthoquinone. Found that donor substituents (-OMe, -OCOMe) direct nucleophilic attack center diene 3 of the relevant 1,4-naphthoquinone and acceptor - 2 position. The exception is hydroxy and amino, are due to the formation of hydrogen bond with the oxygen atom in the 4 position of the 1,4-naphthoquinone, direct nucleophilic attack center diene 2 position. Investigated by flow reactions and optimum conditions designed to obtain quinone derivatives of nitrogen reacting 5-R-1,4-naphthoquinones of crotonaldehyde N,N-dimethylhydrazone, 1-acetoxy-1,3-butadiene. Revealed regularities of Diels-Alder reactions of 1,4-naphthoquinones of 5-arylidene-2-thioxo-4-thiazolidinones controlled nature of the substituent in position 5 naphthoquinone.

As a result of PASS and molecular docking selected model to predict the biological activity of the compounds. On the basis of pharmacological studies highlighted a number of active substances with antimicrobial and antitumor activity.

**Keywords:** quinones, carboxylic and heterocyclic derivatives of quinone [4+2] - cycloaddition, virtual screening, biological activity.