

**2-[5-(2-Бromo-4-метилфеніл)-2-фурил]-4,5-дифеніл-1H-імідазол (4e).** Вихід 59%, т. пл. 251–252°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 2.34 с (3H, CH<sub>3</sub>), 7.10 д (1H, Fu, J 3.2 Гц), 7.63–7.20 м (13H), 8.01 д (1H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, J 8.0 Гц), 12.97 с (1H, HN). Мас-спектр *m/z* (I, %): 456 (M+1, 100). Знайдено, %: С 68.32; Н 4.15; N 6.01. C<sub>26</sub>H<sub>19</sub>BrN<sub>2</sub>O. Вирахувано %: С 68.58; Н 4.21; N 6.15.

**2-[5-(4-Флуорофеніл)-2-фурил]-4,5-дифеніл-1H-імідазол (4c).** Вихід 68%, т. пл. 292–293°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 7.04 д (1H, Fu, J 3.3 Гц), 7.10 д (1H, Fu, J 3.2 Гц), 7.57–7.22 м (12H), 7.99–7.90 м (2H), 12.92 с (1H, HN). Мас-спектр *m/z* (I, %): 380 (M<sup>+</sup>, 100). Знайдено, %: С 78.81; Н 4.32; N 7.28. C<sub>25</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>2</sub>O. Вирахувано %: С 78.93; Н 4.50; N 7.36.

### РЕЗЮМЕ

5-Арил-2-фуранкарбальдегіди реагують з 1,2-дифенілетандіоном та ацетатом амонію в умовах реакції Радзішевського з утворенням 2-(5-арил-2-фурил)-4,5-діарил-1H-імідазолів. Відзначено інтенсивну люмінесценцію деяких одержаних 2-(5-арил-2-фурил)-4,5-діарил-1H-імідазолів.

### РЕЗЮМЕ

5-Aryl-2-furancarbaldehydes react with 1,2-diphenylethanedione and ammonia acetate in the Radsiszewski reaction conditions to form 2-(5-aryl-2-furyl)-4,5-diaryl-1H-imidazole. Intense luminescence for some 2-(5-aryl-2-furyl)-4,5-diaryl-1H-imidazole was observed.

### SUMMARY

5-Aryl-2-furancarbaldehydes react with 1,2-diphenylethanedione and ammonia acetate in the Radsiszewski reaction conditions to form 2-(5-aryl-2-furyl)-4,5-diaryl-1H-imidazole. Intense luminescence for some 2-(5-aryl-2-furyl)-4,5-diaryl-1H-imidazole was observed.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Арилювання похідних фурану ароматичними солями діазонію / М. Обушак, Ю. Горак, Р. Литвин [та ін.] // Праці НТШ. Хем. і біохем. – 2007. – Т. 18. – С. 69–86.
2. Mc Clure M. S. A practical one-pot synthesis of 5-aryl-2-furaldehydes / M.S. Mc Clure, F. Roschangar, S.S. Hodson [et al.] // Synthesis. – 2001. – N 11. – P. 1681–1685.
3. Lee S. (5-Arylfuran-2-ylcarbonyl)guanidines as Cardioprotectives through the Inhibition of Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> Exchanger Isoform-1 / Sunkyung Lee, Kyu Yang Yi, Sun Kyung Hwang [et. al.] // J. Med. Chem. – 2005. – V. 48, № 8. – P. 2882–2891.
4. Обушак М.Д., Куцик Р.В., Матійчук В.С., Горак Ю.І. Пат.23769 Україна, 2-(5-Арил-2-фурил)-4-хінолінкарбонові кислоти, які виявляють протимікробну активність, № U200613987; заяв. 28.12.2006; Опубл. 11.06.2007. Бюл. № 8.
5. Grimmett M. R. Imidazole and benzimidazole synthesis / M. R. Grimmett. – London: Academic Press, 1997. – 265 p.
6. Машковский М. Д. Лекарственные средства: В 2 т. / М. Д. Машковский. – М.: Новая волна, 2002. Т. 1: 540 с.; Т. 2: 608 с.
7. Арирование фурановых соединений солями арильдиазония / Н.Д. Обушак, Н.И. Ганущак, А.И. Лесюк [и др.] // Журн. орган. химии. – 1990. – Т. 26. – Вып. 4. – С. 873–880.
8. Radsiszewski B. Ueber Glyoxalin und seine Homologe / B. Radsiszewski // Chem. Ber. – 1882. – B. 15. – S. 2706–2708.
9. Wang Z. Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents / Z. Wang. – Wiley Verlag, 2009. – Vol. 3. – P. 2293.
10. Tymoshenko D. O. On the development of organic chemistry in Ukraine / D. O. Tymoshenko // ARKIVOC. – 2005. –VIII. – P. 1–3.
11. Grimmett M.R. Imidazoles: In Science of Synthesis / Neier R., ed. – Stuttgart: Thieme, 2002. – Vol. 12. – P. 325–528.
12. Grimmett, M.R. Imidazoles and their Benzo Derivatives: Synthesis and Applications. In: Comprehensive Heterocyclic Chemistry / Katritzky, A.R.; Rees, C.W., eds. – Oxford: Pergamon, 1984. – Vol. 5. – P. 457–498.
13. Marques M.V. Metal Chloride Hydrates as Lewis Acid Catalysts in Multicomponent Synthesis of 2,4,5-Triarylimidazoles or 2,4,5-Triaryloxazoles / M. V. Marques, M. M. Ruthner, L. A. M. Fontoura [et al.]// J. Braz. Chem. Soc. – 2012. – Vol. 23, № 1. – P. – 171–179.

Поступило до редакції 24.06.2014 р.

**С. В. Половкович**

**Національний університет „Львівська політехніка”**

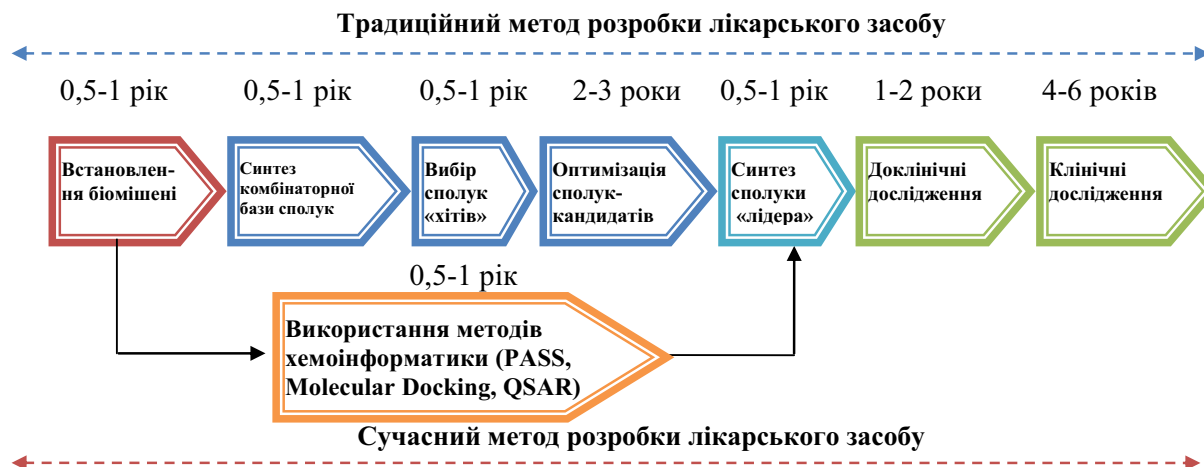
УДК 547-304.9-32-304.2

## 1,4-НАФТОХІНОНИ В РЕАКЦІЯХ [3+2]- І [4+2]-ЦИКЛОПРИЄДНАННЯ ТА QSAR-ПРОГНОЗУВАННЯ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ

Більшість сучасних лікарських речовин являють собою хімічні сполуки поліциклічної будови з багатьма гетероатомами та великою кількістю різноманітних замісників. Практично всі нові лікарські речовини одержують завдяки створенню потужних комбінаторних бібліотек. Синтез подібних молекул можливий як мікробіологічним та біотехнологічним методами, але основним надточним та високопродуктивним залишається тонкий органічний синтез. Для конструювання складних молекул і наступної реалізації їх синтезу обов'язковим є використання речовин з декількома реакційноздатними центрами. Проведення синтезу з отриманням сполук потрібної будови вимагає значної експериментальної

роботи для встановлення закономірностей перебігу реакції, тому наукові дослідження в цьому напрямку є запорукою успішного синтезу ряду сполук для подальшого вибору біологічно активних сполук, які можуть стати новими лікарськими речовинами.

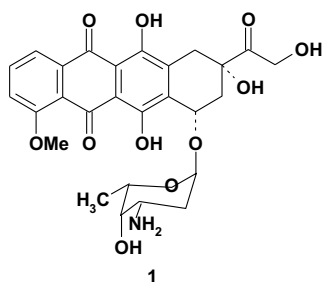
Згідно літературних даних, впродовж останніх 10-ти років міжнародні фармацевтичні корпорації для того, щоб розробити, вивчити, дослідити, провести доклінічні та клінічні випробування, зареєструвати і в кінцевому результаті вивести на ринок новий оригінальний препарат затрачають в часовому вимірі близько 10 років та фінансового ресурсу в розмірі 1 млрд. доларів США. Проте за словами одного з президентів корпорації MSD/Merck Кевіна Алі тепер затрачається до 15 років та до 10 млрд. доларів США [1].



На сьогодні розробка нових лікарських препаратів є надзвичайно важливою та необхідною для того, щоб скоротити затрати часу та фінансових ресурсів з метою досягнення основного результату — здоров'я людей. Такий процес містить у своєму фундаменті процес синтезу лікарських речовин і вибору серед них найбільш ефективної. Подеколи він вимагає синтезу з багатотисячних комбінаторних бібліотек до 600 сполук, які є потенційними лікарськими речовинами, виходячи з яких створюють 10-12 готових лікарських препаратів і після проведення усіх випробувань лише один з них може стати новим оригінальним лікарським засобом. З вищенаведеного слідує, що робота по створенню нових лікарських засобів є трудоемким процесом і для досягнення максимально ефективних результатів в короткий час вимагає об'єднаної та зкоординованої роботи не лише декількох науковців, а багатьох лабораторій. *In silico* методи дають можливість вдосконалити пошук та розробку нових лікарських препаратів. За приблизними оцінками використання технології *in silico* (хемоінформатики) скорочує розробку нових фармпрепаратів на декілька років та фінансові витрати, а відповідно і ресурси, у розмірі близько 0,5 млрд. доларів США. Такі методи вже виявились особливо корисними і їх інтегрування в сучасний процес виготовлення ліків проходить досить легко.

Одним з класів органічних сполук, що проявляють широкий спектр біологічної активності являються похідні хіноїдних сполук. Серед лікарських засобів відомими є Мепрон (антипротозойна активність), Мітоміцин (протипухлинна активність), Мітоксантрон (антинеопластична активність), Доксорубіцин, Даунорубіцин (цитостатична активність) та інші.

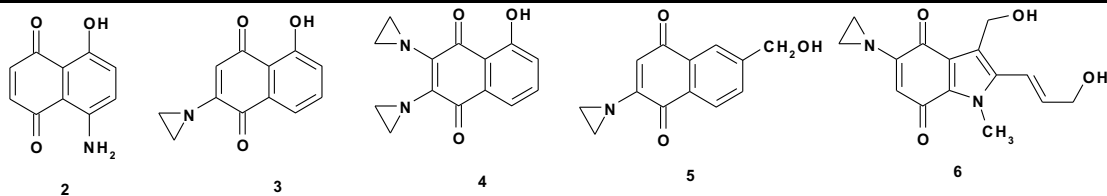
Науково-дослідна робота з пошуку, синтезу та вивчення властивостей 5-заміщених 1,4-нафтохінонів та їх похідних ведеться вже більше ніж півстоліття і підтверджується численними працями науковців [2-9].



Серед вже відомих лікарських речовин 5-заміщений 1,4-нафтохінон складає основу молекули антибіотика адріаміцину **1**, який характеризується протипухлинною активністю [5].

Р.М. Філіпсом та співробітниками було досліджено ряд похідних 1,4-нафтохінону на лініях ракових клітин і частина сполук **2-5** проявила високу протипухлинну активність. Ці дослідження були продовженням вивчення біоредуктивної лікарської речовини індолхінону **6** [8].

Також багато відомих похідних 1,4-нафтохінону проявляють протигрибкову, протибактеріальну та противірусну активності [10-19]. Багато з них є перспективними об'єктами по дослідженню їх протиракової активності через механізм інтеркаляції ДНК [20-22].



Відома велика кількість природних похідних 1,4-хінонів, які були виділені з мікроорганізмів, грибів, вищих рослин і тварин. Це значний клас сполук, що діють як потужні антибіотики, протипухлинні, протигрибкові та протимікробні засоби. Широкий спектр біологічної активності, яку вони проявляють, змушує розробляти нові методи одержання їх синтетичних аналогів та близьких структур. Також актуальним залишається завдання щодо синтезу як простих, так і складних молекул похідних 1,4-нафтохінону з метою пошуку серед них ефективних лікарських речовин з різносторонньою біологічною активністю [23-26].

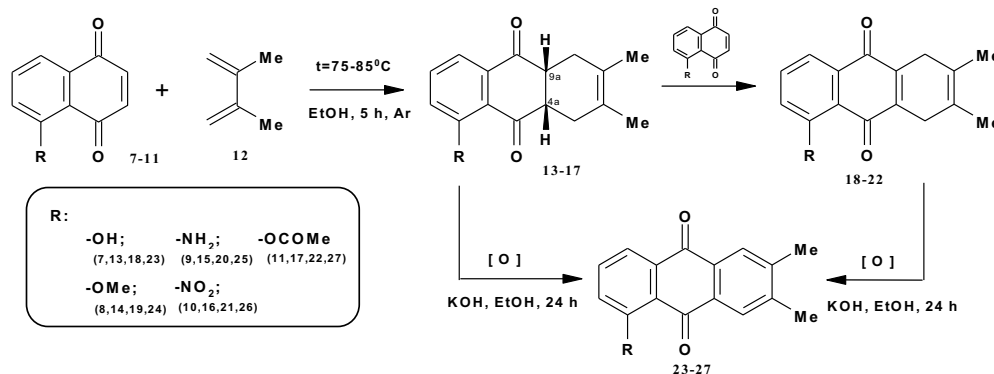
Таким чином, у плануванні синтезу нових біологічно активних сполук вирішальним та ключовим може слугувати вдале поєднання фармакофорних фрагментів та функціональних груп, які безпосередньо впливають на такі параметри молекули як розчинність, токсичність, зв'язування з біологічною мішенню та ін.

Метою роботи є синтез нових аліциклічних та ароматичних, карбоциклічних та гетероциклічних похідних 1,4-нафтохінону та пошук можливих шляхів їх практичного використання. Синтез нових трициклічних похідних 5-R-1,4-нафтохінону реакцією Дільса-Альдера та прогнозування їх біологічної активності методом 2D-QSAR аналізу.

Спочатку було розроблено синтетичний шлях одержання аліциклічних та ароматичних трикарбоциклічних хіноїдних систем. Таким чином однією з цілей було одержання трициклічних конденсованих хіноїдних систем, як вихідних будівельних блоків для подальшого конструювання на їх основі лікоподібних молекул, шляхом реакції між 5-R-заміщеними похідними 1,4-нафтохінону і 2,3-диметилбутадієном. Синтез сполук був проведений реакцією Дільса-Альдера між дієнофілами, в якості яких було використано 5-гідрокси- (7), 5-метокси- (8), 5-аміно- (9), 5-нітро- (10), 5-ацетокси-1,4-нафтохінон (11) і дієном — 2,3-диметилбутадієном (12).

Взаємодію еквімолярних кількостей 5-R-1,4-нафтохінонів 7-11 з 2,3-диметилбутадієном 12 проводили при 75-85 °С в етанолі під аргоном впродовж 5 год. (Схема 1). Трициклічні продукти [4+2]-циклоприєднання 13-17 характеризуються на спектрах ПМР сигналами мультиплетів CH<sub>2</sub> груп в діапазоні 2.20-2.27 м.ч. зони сильного поля. Далі було встановлено, що під дією надлишку 5-R-1,4-нафтохінону трициклічні адукти 13-17 піддаються дегідрогенуванню з утворенням сполук 18-22. Таке перетворення підтверджується відсутністю на спектрах ПМР протонів двох СН груп в положенні 4a та 9a. Подальше окиснення сполук 13-17 та 18-22 киснем повітря в спиртовому розчині KOH приводило до утворення похідних 9,10-антрахінону 23-27, що супроводжується появою на спектрах характерних сигналів подвоєних дублетів ароматичних СН груп в діапазоні 7.57-8.01 м.ч.

Схема 1

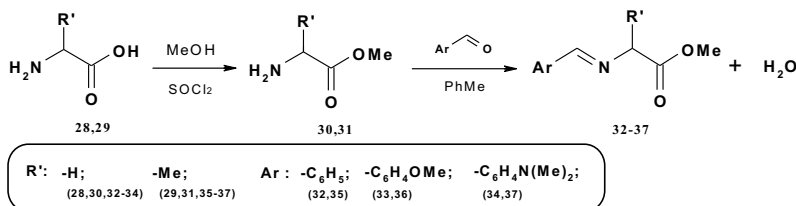


У другій частині роботи було поставлено завдання отримати гетероциклічні хіноїдні системи. Здійснити це завдання вдалось за реакцією 1,3-диполярного [3+2]-циклоприєднання, шляхом взаємодії відповідних азометинів α-амінокислот з молекулами 1,4-нафтохінону в толуені, в присутності аргентум ацетату та основи. Цільовий продукт одержували трьома стадіями.

Першою стадією було одержання метилових естерів α-амінокислот 30, 31 у метанолі, в присутності тіоніл хлориду (використовується як водовідбірний агент). Естери дозволяють уникнути полімеризації α-амінокислот при синтезі азометинів.

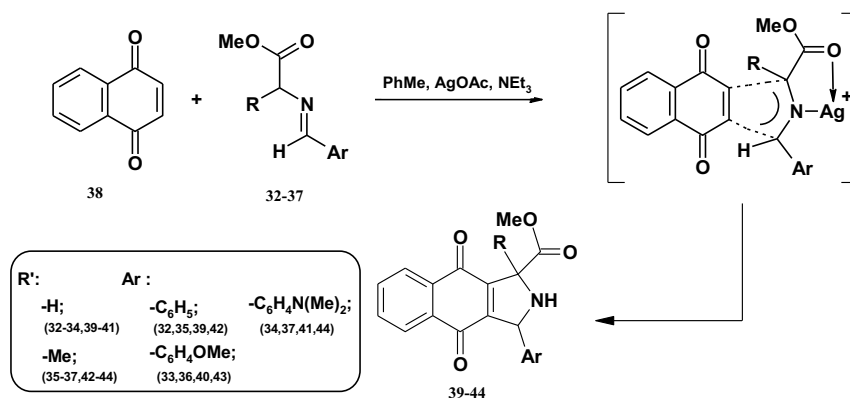
Наступною стадією був синтез азометинів **32-37**, що проводився в толуені з азеотропною відгонкою води, що утворюється в результаті реакції.

Схема 2



На третій стадії, шляхом реакції 1,3-диполярного циклоприєднання одержаних з попередньої стадії азометинів α-амінокислот **32-37** з молекулами 1,4-нафтохінону в середовищі толуену, в присутності аргентум ацетату та триетиламіну, проводили одержання цільового продукту. В ході роботи було одержано ряд хінонвмісних конденсованих гетероциклічних сполук з фрагментом заміщеного піролу.

Схема 3



З метою прогнозування біологічної активності створена комбінаторна бібліотека похідних 1,4-хінонів, що дає можливість підібрати біологічні мішені шляхом 2D-QSAR ліганд-спрямованого віртуального скринінгу за допомогою програми PASS [27-31].

Таблиця 1

Список біологічних активностей спрогнозований за програмою PASS			
№	Pa	Pi	ACTIVITIES
16	0,929	0,006	CYP2C12 substrate
	0,874	0,010	Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor
	0,848	0,011	CYP2J substrate
	0,734	0,020	Antineoplastic
17	0,883	0,016	CYP2C12 substrate
	0,815	0,013	Gluconate 2-dehydrogenase (acceptor) inhibitor
	0,824	0,025	Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor
	0,824	0,027	Aspulvinone dimethylallyltransferase inhibitor
	0,752	0,034	CYP2J substrate
	0,716	0,023	Antineoplastic
18	0,842	0,026	CYP2C12 substrate
	0,811	0,018	CYP2J substrate
	0,777	0,023	Gluconate 2-dehydrogenase (acceptor) inhibitor
	0,737	0,011	Oxidoreductase inhibitor
	0,744	0,019	Antineoplastic
	0,743	0,053	Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor
19	0,788	0,007	CYP2B substrate
	0,801	0,021	CYP2J substrate
	0,726	0,007	CYP1A1 substrate
	0,738	0,020	Antineoplastic
	0,737	0,043	Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP+) inhibitor
	0,719	0,062	Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor
20	0,703	0,057	CYP2C12 substrate
	0,856	0,015	Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor

## ОРГАНІЧНА ХІМІЯ

	0,781	0,026	CYP2J substrate
	0,759	0,008	CYP2B substrate
	0,741	0,006	CYP1A1 substrate
	0,709	0,052	Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP+) inhibitor
	0,926	0,007	CYP2C12 substrate
	0,896	0,012	Membrane integrity agonist
	0,886	0,008	Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor
	0,871	0,015	Aspulvinone dimethylallyltransferase inhibitor
	0,838	0,006	NAD(P)+-arginine ADP-ribosyltransferase inhibitor
<b>21</b>	0,834	0,003	Histidine kinase inhibitor
	0,840	0,012	CYP2J substrate
	0,819	0,021	Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP+) inhibitor
	0,778	0,014	Membrane permeability inhibitor
	0,766	0,005	UGT1A9 substrate
	0,775	0,015	Antineoplastic
	0,876	0,017	CYP2C12 substrate
<b>22</b>	0,841	0,019	Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor
	0,813	0,014	Gluconate 2-dehydrogenase (acceptor) inhibitor
	0,759	0,017	Antineoplastic
	0,832	0,028	CYP2C12 substrate
<b>23</b>	0,803	0,020	CYP2J substrate
	0,780	0,014	Antineoplastic
	0,792	0,023	CYP2J substrate
<b>24</b>	0,777	0,015	Antineoplastic
	0,746	0,052	Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor
<b>25</b>	0,870	0,011	Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor
	0,772	0,028	CYP2J substrate
	0,830	0,002	Antibiotic Glycopeptide-like
<b>39</b>	0,765	0,023	CYP2H substrate
	0,717	0,023	Antineoplastic
<b>40</b>	0,799	0,036	CYP2C12 substrate
	0,756	0,019	Membrane permeability inhibitor
	0,731	0,004	Antibiotic Glycopeptide-like
<b>41</b>	0,758	0,019	Membrane permeability inhibitor
	0,771	0,043	CYP2C12 substrate
<b>42</b>	0,757	0,024	CYP2H substrate
	0,708	0,035	Membrane permeability inhibitor
<b>43</b>	0,733	0,039	Gluconate 2-dehydrogenase (acceptor)inhibitor
	0,710	0,035	Membrane permeability inhibitor
	0,708	0,034	CYP2H substrate
<b>44</b>	0,820	0,007	Membrane permeability inhibitor
	0,730	0,007	Cholesterol antagonist
	0,719	0,054	CYP2C12 substrate

У результаті проведеного скринінгу було встановлено, що частина сполук показала високу ймовірність прояву протибактеріальної активності (сполуки **39** і **40** належать до класу глікопептидних антибіотиків, дія яких полягає у пригніченні пептидоглікану – основного складника клітинної стінки бактерії, що є життєво важливим для їх виживання). Сполуки **41**, **42**, **43**, **44** можуть мати кардіопротекторні властивості (при реперфузійних порушеннях патологічних станах серця (таких як ішемічна хвороба серця, інфаркт міокарда та за інших серцево-судинних захворюваннях), в мітохондріях утворюються пори (MPTP – mitochondria permeability transition pore), що сприяє розбуханню мітохондрій і веде до деенергізації серцевої тканини, що є причиною порушень скоротливої активності міокарда)).

Поруч з дослідженням механізмів проникності мітохондріальних мембран, залежних від утворення MPTP, увагу привертають специфічні білки родини UCP (uncoupling proteins), що знаходяться у внутрішній мембрані мітохондрій і опосередковують протонну проникність мітохондріальних мембран. Існують припущення, що білки UCP здійснюють захисну роль від вільних радикалів, які є дуже шкідливими і прискорюють процеси старіння.

Сполуки **39**, **41**, **42**, **43**, **44** також можуть володіти антималярійними, протираковими та гепатопротекторними властивостями. Феномен індукції цитохромів P-450 є найважливішою складовою адаптивної відповіді на чужорідні з'єднання, що попадають у клітину. Це приводить до посилення детоксифікаційної функції організму із наступним виведенням ксенобіотика.

Як видно з наведених вище даних таблиці 1, деякі прогнозовані активності притаманні для більшості синтезованих сполук. Поява таких залежностей може свідчити про те, що їх викликає не наявність певної окремої групи, а загальна будова сполуки.

Проведений аналіз попередньої біологічної активності виділив ряд потенційних антибактеріальних, протизапальних, антиоксидантних та інших засобів. Окремо варто зазначити потенційну протипухлинну активність речовин.

Отже, отримані результати ґрунтовно доводять змістовність синтезу отриманих сполук, а також необхідність подальшого вивчення кожного класу синтезованих речовин.

Згідно з результатами *in silico* прогнозування біологічної активності за програмою PASS ряду синтезованих речовин можна зробити висновок, що загальною, практично для всіх сполук (за винятком **18**, **22**), 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)+-arginine ADP-ribosyltransferase, Histidine kinase, Membrane permeability) та зв'язуванням з субстратами (CYP2C12, CYP2J, CYP2B, CYP1A1, UGT1A9).

Визначена ймовірність прояву антинеопластичної активності робить можливим проводити модифікацію синтезованих сполук з метою підвищення біологічної дії.

Таким чином, шляхом аналізу літературних джерел нами визначено основні будівельні блоки для дизайну нових біологічно активних гетероциклічних сполук. Створено комбінаторну бібліотеку нових гетероциклічних похідних 1,4-нафтохінону. Розроблено методи одержання нових гетероциклічних похідних на основі 1,4-нафтохінону. Синтезовано нові пірольмісні похідні 1,4-нафтохінону реакцію 1,3-диполярного циклоприєднання. Встановлено основні шляхи синтезу потенційно біологічно активних сполук на основі 5-R-1,4-нафтохінонів. Проведено реакцію Дільса-Альдера між 5-заміщеними похідними 1,4-нафтохінону і 2,3-диметилбутадієном. Встановлено, що продукти реакції Дільса-Альдера містять подвійний зв'язок між C<sup>2</sup>-C<sup>3</sup> атомами Карбону в боковому кільці антрацендіону. Виявлено, що при дії надлишку 5-R-1,4-нафтохінону на продукти [4+2]-циклоприєднання відбувається дегідрогенування зв'язку між атомами Карбону в 4a та 9a положеннях, а у випадку окиснення відбувається дегідрогенування в боковому кільці з утворенням ароматичної системи похідних 9,10-антрахінону. Дослідженнями *in silico* встановлено можливість прояву біологічної активності синтезованими сполуками за допомогою програми PASS.

#### Експериментальна частина

Спектри ЯМР <sup>1</sup>H записані на спектрометрі "Varian VXR" (300 МГц, внутрішній стандарт - TMC). Елементний аналіз виконаний на стандартній апаратурі для мікроаналізу. Контроль за ходом реакції та індивідуальністю речовин проводили методом ТШХ на пластинках „Silufol UV-254”. При визначенні температури плавлення сполук поправка на виступаючий стовпчик ртуті не проводилася.

**(4aS,9aR)-5-Гідрокси-2,3-диметил-1,4,4a,9a-тетрагідроантрацен-9,10-діон (13)**. До 0.68 г ( 0.0039 моль) 5-гідрокси-1,4-нафтохінону **7** розчиненого в 10 мл етанолу додавали 0.32 г (0.0039 моль) 2,3-диметилбутадієну **12**. Реакційну масу нагрівали протягом 5 годин при 75<sup>0</sup>-85<sup>0</sup>С і перемішували зі зворотнім холодильником в середовищі аргону. Потім реакційну масу охолоджували і виморожували впродовж 10-12 год. Продукт у формі білих кристалів відфільтровували і промивали етанолом, сушили [32].

ГЧ (KBr), см<sup>-1</sup>: 1720, 1680 (C=O), 1230 (OH). ЯМР <sup>1</sup>H (300 МГц, ДМСО-d6) δ, м.ч.: 7.63 (т, J=7.80; 7.71 Гц, 1H, СН-аром.); 7.56 (м, 1H, СН-аром.); 7.17 (д. д, J=7.71; 1.44 Гц, 1H, СН-аром.); 3.36 (м, 1H, СН); 3.26 (м, 1H, СН); 2.21 (м, 4H, 2CH<sub>2</sub>); 1.65 (с, 6H, 2CH<sub>3</sub>). Вихід 81%, T<sub>пл.</sub> – 192-193<sup>0</sup>С. Обчислено C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>, %: C=74.98, H=6.29. Знайдено C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>, %: C=75.15, H=6.41.

За аналогічною методикою були одержані:

**(4aS,9aR)-5-Метокси-2,3-диметил-1,4,4a,9a-тетрагідроантрацен-9,10-діон (14)**. ГЧ (KBr), см<sup>-1</sup>: 2830 (OCH<sub>3</sub>), 1720, 1680 (C=O). ЯМР <sup>1</sup>H (300 МГц, ДМСО-d6) δ, м.ч.: 7.69 (м, 1H, СН-аром.); 7.64 (т, J=8.14; 7.80 Гц, 1H, СН-аром.); 7.40 (д. д, J=8.14; 1.44 Гц, 1H, СН-аром.); 3.94 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.37 (м, 1H, СН); 3.29 (м, 1H, СН); 2.21 (м, 4H, 2CH<sub>2</sub>); 1.65 (с, 6H, 2CH<sub>3</sub>). Вихід 82%, T<sub>пл.</sub> – 200-201<sup>0</sup>С. Обчислено C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>, %: C=75.53, H=6.71. Знайдено C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>, %: C=75.35, H=6.40.

**(4aS,9aR)-5-Аміно-2,3-диметил-1,4,4a,9a-тетрагідроантрацен-9,10-діон (15)**. ГЧ (KBr), см<sup>-1</sup>: 3400 (NH<sub>2</sub>), 1700, 1690 (C=O). ЯМР <sup>1</sup>H (300 МГц, ДМСО-d6) δ, м.ч.: 7.87 (с, 2H, NH<sub>2</sub>); 7.52 (м, 1H, СН-аром.); 7.47 (т, J=7.87; 7.73 Гц, 1H, СН-аром.); 6.96 (д. д, J=7.87; 1.60 Гц, 1H, СН-аром.); 3.32 (м, 1H, СН); 3.04 (м, 10

1H, CH); 2.22 (м, 4H, 2CH<sub>2</sub>); 1.65 (с, 6H, 2CH<sub>3</sub>). Вихід 85%, T<sub>пл.</sub> - 197-198<sup>0</sup>С. Обчислено C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>, %: C=75.27, H=6.71, N=5.49. Знайдено C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>, %: C=75.14, H=6.39, N=5.36.

**(4aS,9aR)-2,3-Диметил-5-нітро-1,4,4a,9a-тетрагідроантрацен-9,10-діон (16).** ІЧ (KBr), см<sup>-1</sup>: 1705, 1685 (C=O), 1490 (NO<sub>2</sub>). ЯМР <sup>1</sup>H (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ, м. ч.: 8.16 (д. д, J=7.50; 2.00 Гц, 1H, СН-аром.); 8.02 (м, 1H, СН-аром.); 7.47 (т, J=7.50; 7.73 Hz, 1H, СН-аром.); 3.38 (м, 1H, СН); 3.33 (м, 1H, СН); 2.27 (м, 4H, 2CH<sub>2</sub>); 1.65 (с, 6H, 2CH<sub>3</sub>). Вихід 74%, T<sub>пл.</sub> - 219-220<sup>0</sup>С. Обчислено C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub>, %: C=67.36, H=5.30, N=4.91. Знайдено C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub>, %: C=67.16, H=5.19, N=4.75.

**(8aS,10aR)-6,7-Диметил-9,10-діоксо-5,8,8a,9,10,10a-гексагідроантрацен-1-іл ацетат (17).** ІЧ (KBr), см<sup>-1</sup>: 1710, 1685 (C=O), 1370 (СОСН<sub>3</sub>). ЯМР <sup>1</sup>H (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ, м. ч.: 7.75 (м, 1H, СН-аром.); 7.71 (т, J=7.90; 7.80 Гц, 1H, СН-аром.); 7.53 (д. д, J=7.90; 1.44 Гц, 1H, СН-аром.); 3.40 (м, 1H, СН); 3.08 (м, 1H, СН); 2.44 (с, 3H, СОСН<sub>3</sub>); 2.25 (м, 4H, 2CH<sub>2</sub>); 1.65 (с, 6H, 2CH<sub>3</sub>). Вихід 80%, T<sub>пл.</sub> - 210-211<sup>0</sup>С. Обчислено C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>, %: C=72.47, H=6.08. Знайдено C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>, %: C=72.35, H=6.38.

**5-Гідрокси-2,3-диметил-1,4-дигідроантрацен-9,10-діон (18).** До 0.99 г (0.0039 моль) (4aS,9aR)-5-гідрокси-2,3-диметил-1,4,4a,9a-тетрагідроантрацен-9,10-діону **13**, розчиненого в 10 мл етанолу, додавали 0.68 г (0.0039 моль) 5-гідрокси-1,4-нафтохінону. Реакційну масу нагрівали впродовж 1 год. при перемішуванні зі зворотнім холодильником. Потім реакційну масу охолоджували і виморожували впродовж 10-12 год. Продукт у формі білих кристалів відфільтровували і промивали етанолом, сушили.

ІЧ (KBr), см<sup>-1</sup>: 1730, 1690 (C=O), 1240 (ОН). ЯМР <sup>1</sup>H (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ, м.ч.: 7.75 (д. д, J=7.13; 2.07 Гц, 1H, СН-аром.); 7.64 (т, J=7.13; 7.71 Гц, 1H, СН-аром.); 7.19 (д. д, J=7.71; 2.07 Гц, 1H, СН-аром.); 3.30 (м, 2H, CH<sub>2</sub>); 3.22 (м, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.56 (м, 6H, 2CH<sub>3</sub>). Вихід 85%, T<sub>пл.</sub> - 242-243<sup>0</sup>С. Обчислено C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>, %: C=75.57, H=5.55. Знайдено C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>, %: C=75.34, H=5.18.

За аналогічною методикою були одержані:

**5-Метокси-2,3-диметил-1,4-дигідроантрацен-9,10-діон (19).** ІЧ (KBr), см<sup>-1</sup>: 2840 (ОСН<sub>3</sub>), 1710, 1680 (C=O). ЯМР <sup>1</sup>H (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ, м.ч: 7.82 (д. д, J=7.13; 1.36 Гц, 1H, СН-аром.); 7.72 (т, J=7.13; 8.14 Гц, 1H, СН-аром.); 7.43 (д. д, J=8.14; 1.36 Гц, 1H, СН-аром.); 3.98 (с, 3H, ОСН<sub>3</sub>); 3.28 (м, 2H, CH<sub>2</sub>); 3.24 (м, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.56 (с, 6H, 2CH<sub>3</sub>). Вихід 82%, T<sub>пл.</sub> - 248-249<sup>0</sup>С. Обчислено C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>, %: C=76.10, H=6.01. Знайдено C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>, %: C=76.21, H=6.22.

**5-Аміно-2,3-диметил-1,4-дигідроантрацен-9,10-діон (20).** ІЧ (KBr), см<sup>-1</sup>: 3410 (NH<sub>2</sub>), 1700, 1680 (C=O). ЯМР <sup>1</sup>H (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ, м. ч: 7.87 (с, 2H, NH<sub>2</sub>); 7.66 (д. д, J=7.52; 1.37 Гц, 1H, СН-аром.); 7.50 (т, J=7.52; 7.87 Гц, 1H, СН-аром.); 7.18 (д. д, J=7.87; 1.37 Гц, 1H, СН-аром.); 3.32 (м, 2H, CH<sub>2</sub>); 3.11 (м, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.56 (с, 6H, 2CH<sub>3</sub>). Вихід 83%, T<sub>пл.</sub> - 247-248<sup>0</sup>С. Обчислено C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>, %: C=75.87, H=5.97, N=5.53. Знайдено C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>, %: C=75.70, H=6.09, N=5.43.

**2,3-Диметил-5-нітро-1,4-дигідроантрацен-9,10-діон (21).** ІЧ (KBr), см<sup>-1</sup>: 1720, 1690 (C=O), 1500 (NO<sub>2</sub>). ЯМР <sup>1</sup>H (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ, м. ч: 8.26 (д. д, J=7.50; 1.40 Гц, 1H, СН-аром.); 8.19 (д. д, J=7.50; 1.40 Гц, 1H, СН-аром.); 7.44 (т, J=7.52; 7.50 Гц, 1H, СН-аром.); 3.47 (м, 2H, CH<sub>2</sub>); 3.28 (м, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.56 (с, 6H, 2CH<sub>3</sub>). Вихід 80%, T<sub>пл.</sub> > 250<sup>0</sup>С. Обчислено C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub>, %: C=67.84, H=4.63, N=4.94. Знайдено C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub>, %: C=67.75, H=4.73, N=4.85.

**6,7-Диметил-9,10-діоксо-5,8,9,10-тетрагідроантрацен-1-іл ацетат (22).** ІЧ (KBr), см<sup>-1</sup>: 1720, 1680 (C=O), 1380 (СОСН<sub>3</sub>). ЯМР <sup>1</sup>H (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ, м. ч: 7.92 (т, J=7.13; 7.90 Гц, 1H, СН-аром.); 7.84 (д. д, J=7.13; 1.00 Гц, 1H, СН-аром.); 7.56 (д. д, J=7.90; 1.00 Гц, 1H, СН-аром.); 3.34 (м, 2H, CH<sub>2</sub>); 3.17 (м, 2H, CH<sub>2</sub>); 2.44 (с, 3H, СОСН<sub>3</sub>); 1.56 (с, 6H, 2CH<sub>3</sub>). Вихід 84%, T<sub>пл.</sub> > 250<sup>0</sup>С. Обчислено C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>, %: C=72.96, H=5.44. Знайдено C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>, %: C=72.80, H=5.32.

**5-Гідрокси-2,3-диметил-1,4-дигідроантрацен-9,10-діон (23).** Для проведення реакції дегідратування 1.02 г (0.0040 моль) отриманого продукту (4aS,9aR)-5-гідрокси-2,3-диметил-1,4,4a,9a-тетрагідроантрацен-9,10-діону **13** розчиняли в 12 мл 5% спиртового розчину КОН в трьохгорлій колбі зі зворотнім холодильником і пропускали повітря впродовж 24 год. Продукт жовтого кольору відфільтровували і промивали 4 мл води, 2 мл етанолу і 1 мл ефіру, сушили [31].

ІЧ (KBr), см<sup>-1</sup>: 1730, 1690 (C=O), 1240 (ОН). ЯМР <sup>1</sup>H (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ, м. ч: 8.17 (с, 1H, СН-аром.); 8.12 (с, 1H, СН-аром.); 7.82 (т, J=7.71; 7.76 Гц, 1H, СН-аром.); 7.75 (д. д, J=7.76; 1.18 Гц, 1H, СН-аром.); 7.41 (д. д, J=7.71; 1.18 Hz, 1H, СН-аром.); 2.40 (с, 6H, 2CH<sub>3</sub>). Вихід 85%, T<sub>пл.</sub> - 242-243<sup>0</sup>С. Обчислено C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>, %: C=76.18, H=4.79. Знайдено C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>, %: C=76.03, H=4.65.

За аналогічною методикою були одержані:

**5-Метокси-2,3-диметил-1,4-дигідроантрацен-9,10-діон (24).** ІЧ (KBr), см<sup>-1</sup>: 2840 (ОСН<sub>3</sub>), 1710, 1680 (C=O). ЯМР <sup>1</sup>H (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ, м. ч: 8.07 (с, 2H, 2СН-аром.); 7.81 (т, J=8.14; 7.76 Гц, 1H, СН-аром.); 7.74 (д. д, J=7.76; 1.04 Гц, 1H, СН-аром.); 7.58 (д. д, J=8.14; 1.04 Гц, 1H, СН-аром.); 3.98 (с, 3H, ОСН<sub>3</sub>); 2.40 (с, 6H, 2CH<sub>3</sub>). Вихід 82%, T<sub>пл.</sub> - 247-248<sup>0</sup>С. Обчислено C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>, %: C=76.68, H=5.30. Знайдено C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>, %: C=76.51, H=5.22.

**5-Аміно-2,3-диметил-1,4-дигідроантрацен-9,10-діон (25).** ІЧ (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 3410 ( $\text{NH}_2$ ), 1700, 1680 ( $\text{C}=\text{O}$ ). ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$ , м. ч: 8.11 (с, 1H,  $\text{CH-аром.}$ ); 8.07 (с, 1H,  $\text{CH-аром.}$ ); 7.72 (с, 2H,  $\text{NH}_2$ ); 7.61 (т,  $J=7.87$ ; 7.60 Гц, 1H,  $\text{CH-аром.}$ ); 7.54 (д. д,  $J=7.60$ ; 1.60 Гц, 1H,  $\text{CH-аром.}$ ); 7.18 (д. д,  $J=7.87$ ; 1.60 Гц, 1H,  $\text{CH-аром.}$ ); 2.40 (с, 6H,  $2\text{CH}_3$ ). Вихід 80%,  $T_{\text{пл.}} - 244-245^\circ\text{C}$ . Обчислено  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ , %: C=76.48, H=5.21, N=5.57. Знайдено  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ , %: C=76.70, H=5.19, N=5.53.

**2,3-Диметил-5-нітро-1,4-дигідроантрацен-9,10-діон (26).** ІЧ (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 1720, 1690 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1500 ( $\text{NO}_2$ ). ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$ , м. ч: 8.28 (д. д,  $J=7.50$ ; 2.00 Гц, 1H,  $\text{CH-аром.}$ ); 8.12 (д. д,  $J=7.50$ ; 2.00 Гц, 1H,  $\text{CH-аром.}$ ); 8.05 (с, 1H,  $\text{CH-аром.}$ ); 8.01 (с, 1H,  $\text{CH-аром.}$ ); 7.51 (т,  $J=7.50$ ; 7.50 Гц, 1H,  $\text{CH-аром.}$ ); 2.40 (с, 6H,  $2\text{CH}_3$ ). Вихід 81%,  $T_{\text{пл.}} > 250^\circ\text{C}$ . Обчислено  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{NO}_4$ , %: C=68.32, H=3.94, N=4.98. Знайдено  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{NO}_4$ , %: C=68.20, H=3.97, N=4.95.

**6,7-Диметил-9,10-діоксо-5,8,9,10-тетрагідроантрацен-1-іл ацетат (27).** ІЧ (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 1720, 1680 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1380 ( $\text{OSCOCH}_3$ ). ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$ , м. ч: 8.25 (д. д,  $J=7.76$ ; 1.20 Гц, 1H,  $\text{CH-аром.}$ ); 8.13 (с, 1H,  $\text{CH-аром.}$ ); 8.07 (с, 1H,  $\text{CH-аром.}$ ); 7.99 (т,  $J=7.90$ ; 7.76 Гц, 1H,  $\text{CH-аром.}$ ); 7.67 (д. д,  $J=7.90$ ; 1.20 Гц, 1H,  $\text{CH-аром.}$ ); 2.45 (с, 3H,  $\text{COCH}_3$ ); 2.40 (с, 6H,  $2\text{CH}_3$ ). Вихід 82%,  $T_{\text{пл.}} > 250^\circ\text{C}$ . Обчислено  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{O}_4$ , %: C=73.46, H=4.79. Знайдено  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{O}_4$ , %: C=73.60, H=4.72.

**4,9-Діоксо-3-феніл-2,3,4,9-тетрагідро-1H-бензоізоіндоліл-1-карбонової кислоти метиловий естер (39).** В 5 мл толуену розчиняємо 0.5 г (0.0056 моль) метилового естеру гліцину і 0.6 мл (0.6249 г; 0.0059 моль) бензальдегіду. Нагріваємо суміш і кип'ятимо впродовж 1 год. з насадкою Діна-Старка. Суміш охолоджуємо, далі, без виділення продукту, додаємо по краплях триетиламін, 0.4716 г (0.003 моль) 1,4-нафтохінону та каталітичну кількість аргентум ацетату. Нагріваємо і кип'ятимо впродовж 3 год. Утворюється суміш буро-коричневого кольору. Далі суміш охолоджуємо, відфільтруємо і промиваємо водою. Одержаний осад висушуємо, кристалізуємо з толуену.

ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$ , м. ч: 8.01-7.91 (м, 2H,  $2\text{CH-аром.}$ ); 7.84-7.76 (м, 2H,  $2\text{CH-аром.}$ ); 7.56-7.51 (м, 2H,  $2\text{CH-аром.}$ ); 7.29 (т,  $J=7.43$ ; 7.68 Гц, 2H,  $2\text{CH-аром.}$ ); 7.25-7.19 (м, 1H,  $\text{CH-аром.}$ ); 5.82 (д,  $J=4.05$  Гц, 1H,  $\text{CH}$ ); 5.34 (д,  $J=4.05$  Hz, 1H,  $\text{CH}$ ); 3.94 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 4.17 (с, 1H,  $\text{NH}$ ); 3.70 (с, 1H,  $\text{OCH}_3$ ). Вихід: 75%.  $T_{\text{пл.}} - 195-196^\circ\text{C}$ . Обчислено  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ , %: C=71.63; H=5.11; N=4.18; O=19.08. Знайдено  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ , %: C=71.4; H=5.4; N=4.3.

За аналогічною методикою були одержані:

**3-(4-Метилфеніл)-4,9-діоксо-2,3,4,9-тетрагідро-1H-бензоізоіндоліл-1-карбонової кислоти метиловий естер (40).** ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$ , м. ч: 8.01-7.91 (м, 2H,  $2\text{CH-аром.}$ ); 7.83-7.77 (м, 2H,  $2\text{CH-аром.}$ ); 7.21 (д,  $J=8.42$  Гц, 2H,  $2\text{CH-аром.}$ ); 6.82 (д,  $J=8.42$  Гц, 2H,  $2\text{CH-аром.}$ ); 5.76 (д,  $J=4.05$  Гц, 1H,  $\text{CH-аром.}$ ); 5.34 (д,  $J=4.05$  Гц, 1H,  $\text{CH-аром.}$ ); 4.17 (с, 1H,  $\text{NH}$ ); 3.71 (д,  $J=7.30$  Гц, 6H,  $2\text{OCH}_3$ ). Вихід: 64%.  $T_{\text{пл.}} - 221-222^\circ\text{C}$ . Обчислено  $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ , %: C=72.61; H=4.93; N=4.03; O=18.42. Знайдено  $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ , %: C=72.41; H=4.89; N=4.02.

**3-[4-(Диметиламіно)феніл]-4,9-діоксо-2,3,4,9-тетрагідро-1H-бензоізоіндоліл-1-карбонової кислоти метиловий естер (41).** ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$ , м. ч: 8.01-7.92 (м, 2H,  $2\text{CH-аром.}$ ); 7.84-7.76 (м, 2H,  $2\text{CH-аром.}$ ); 7.68 (д,  $J=5.57$  Гц, 2H,  $2\text{CH-аром.}$ ); 7.16 (д,  $J=5.57$  Гц, 2H,  $2\text{CH-аром.}$ ); 5.80 (д,  $J=4.05$  Гц, 1H,  $\text{CH-аром.}$ ); 5.32 (д,  $J=4.05$  Гц, 1H,  $\text{CH-аром.}$ ); 4.17 (с, 1H,  $\text{NH}$ ); 3.70 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 3.49 (с, 6H,  $2\text{CH}_3$ ). Вихід: 69 %.  $T_{\text{пл.}} - 220-221^\circ\text{C}$ . Обчислено  $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ , %: C=72.61; H=4.93; N=4.03; O=18.42. Знайдено  $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ , %: C=72.61; H=4.88; N=4.10.

**1-Метил-4,9-діоксо-3-феніл-2,3,4,9-тетрагідро-1H-бензоізоіндоліл-1-карбонової кислоти метиловий естер (42).** ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$ , м. ч: 8.02-7.89 (м, 2H,  $2\text{CH-аром.}$ ); 7.83-7.73 (м, 2H,  $2\text{CH-аром.}$ ); 7.47 (д. д,  $J=2.07$ ; 7.68 Гц, 2H,  $2\text{CH-аром.}$ ); 7.30-7.19 (м, 3H,  $3\text{CH-аром.}$ ); 5.63 (с, 1H,  $\text{CH}$ ); 4.23 (с, 1H,  $\text{NH}$ ); 3.70 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 1.67 (д,  $J=11.72$  Гц, 3H,  $\text{CH}_3$ ). Вихід: 67%.  $T_{\text{пл.}} - 197-198^\circ\text{C}$ . Обчислено  $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{NO}_4$ , %: C=72.06; H=4.54; N=4.20; O=19.20. Знайдено  $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{NO}_4$ , %: C=72.01; H=4.74; N=4.25.

**1-Метил-3-(4-метилфеніл)-4,9-діоксо-2,3,4,9-тетрагідро-1H-бензоізоіндоліл-1-карбонової кислоти метиловий естер (43).** ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$ , м. ч: 8.00-7.89 (м, 2H,  $2\text{CH-аром.}$ ); 7.83-7.73 (м, 2H,  $2\text{CH-аром.}$ ); 7.36 (д,  $J=8.42$  Гц, 2H,  $2\text{CH-аром.}$ ); 6.79 (д,  $J=8.42$  Гц, 2H,  $2\text{CH-аром.}$ ); 5.56 (с, 1H,  $\text{CH-аром.}$ ); 4.23 (с, 1H,  $\text{NH}$ ); 3.71 (д,  $J=7.30$  Гц, 6H,  $2\text{OCH}_3$ ); 1.67 (д,  $J=11.72$  Гц, 3H,  $\text{CH}_3$ ). Вихід: 68%.  $T_{\text{пл.}} - 200-201^\circ\text{C}$ . Обчислено  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ , %: C=73.12; H=5.30; N=3.88; O=17.71. Знайдено  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ , %: C=73.14; H=5.20; N=3.86.

**3-[4-(Диметиламіно)феніл]-1-метил-4,9-діоксо-2,3,4,9-тетрагідро-1H-бензоізоіндоліл-1-карбонової кислоти метиловий естер (44).** ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$ , м. ч: 8.00-7.91 (м, 2H,  $2\text{CH-аром.}$ ); 7.83-7.73 (м, 2H,  $2\text{CH-аром.}$ ); 7.67 (д,  $J=5.57$  Гц, 2H,  $2\text{CH-аром.}$ ); 7.28 (д,  $J=5.57$  Гц, 2H,  $2\text{CH-аром.}$ ); 5.60 (с, 1H,  $\text{CH-аром.}$ ); 4.23 (с, 1H,  $\text{NH}$ ); 3.70 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 3.49 (с, 6H,  $2\text{CH}_3$ ); 1.67 (д,  $J=11.72$  Гц, 3H,  $\text{CH}_3$ ). Вихід: 70 %.  $T_{\text{пл.}} - 224-225^\circ\text{C}$ . Обчислено  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ , %: C=73.12; H=5.30; N=3.88; O=17.71. Знайдено  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ , %: C 73.15; H 5.35; N 3.79.



**РЕЗЮМЕ**

Проведено реакцію 1,3-диполярного циклоприсднання між похідними 1,4-нафтохінону та азометинами  $\alpha$ -амінокислот і було встановлено ряд нових гетероциклічних сполук. Реакцією Дільса-Альдера між 5-заміщеними похідними 1,4-нафтохінону та 2,3-диметилбутадієном синтезовано нові сполуки 9,10-антрацендіону. Визначена імовірність прояву біологічної активності синтезованих сполук за допомогою програми PASS.

**РЕЗЮМЕ**

Проведено реакцію 1,3-диполярного циклоприсоединения между производными 1,4-нафтохинона и азометинов  $\alpha$ -аминокислот и было установлено ряд новых гетероциклических соединений. Реакцией Дильса-Альдера между 5-замещенными производными 1,4-нафтохинона и 2,3-диметилбутадиеном синтезированы новые соединения 9,10-антрацендиона. Определена вероятность проявления биологической активности синтезированных соединений с помощью программы PASS.

**SUMMARY**

Interaction between 1,4-naphthoquinone derivatives and  $\alpha$ -amino azomethines was carried out by 1,3-dipolar cycloaddition and set a number of new heterocyclic compounds. By Diels-Alder reaction between 5-substituted derivatives of 1,4-naphthoquinone and 2,3-dimethylbutadiene new derivatives of 9,10-anthracenedione were synthesized. The opportunity of displaying biological activity of the synthesized compounds was established by using computer software PASS.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. <http://forbes.ua/business/1352766-prezident-msdmerck-razrabotka-novogo-lekarstva-stoit-ot-3-mlrd-do-10-mlrd>
2. Macleod J. W. Studies in the Juglone Series. IV. The Addition of Aniline and Toluene-p-thiol to 5-Substituted 1,4-Naphthoquinones / J. W. Macleod, R. H. Thomson // *J. Org. Chem.* – 1960. – Vol. 25, N. 1. – P. 36–42.
3. Turnbull J. D. Structure-activity relationships for N,N'-bis(dichloroacetyl) diamines and substituted naphthoquinones in the inhibition of mitochondrial electron transport / J. D. Turnbull // *Biochemistry Pharmacology.* – V. 20. – P. 1383–1391.
4. Manning W.B. Regiochemical control in the Diels-Alder reactions of substituted naphthoquinones: orientation in the synthesis of benz[a]anthraquinones / W. B. Manning // *Tetrahedron Letters.* – N. 19. – P. 1661–1664.
5. Kelly T. R. Regiochemical Control in the Diels-Alder Reactions of Substituted Naphthoquinones. Model Studies on a Regiospecific Approach to Adriamycinone / T. R. Kelly // *J. Amer. Chem. Soc.* – 1977. – V. 99. – N. 16. – P. 5513, 5514.
6. Rozeboom M. D. Molecular Orbital Theory of Substituent Effects on Regioselectivities of Nucleophilic Additions and Cycloadditions to Benzoquinones and Naphthoquinones / M. D. Rozeboom, I.-M. Tegmo-Larsson, K. N. Houk // *J. Org. Chem.* – 1981. – V. 46. – P. 2338–2345.
7. Kraus G. A. Direct Synthesis of 5-Substituted Naphthoquinones / G. A. Kraus, J. Kim // *J. Org. Chem.* – 2002. – V. 67. – P. 2358–2360.
8. Phillips R. M. Pharmacological and biological evaluation of a series of substituted 1,4-naphthoquinone bioreductive drugs / R. M. Phillips, M. Jaffar, D. J. Maitland // *Biochemical Pharmacology.* – 2004. – V. 68. – P. 2107–2116.
9. Chung Y. Dependence of Antitumor Activity on the Electrophilicity of 2-Substituted 1,4-Naphthoquinone Derivatives / Y. Chung, J. Yoo // *Bull. Korean Chem. Soc.* – 2007. – V. 28. – N. 4. – P. 691.
10. Fringuelli Francesco. The Diels-Alder Reaction: Selected Practical Methods / Francesco Fringuelli. – John Wiley & Sons, 2002. – 340 p.
11. Synthesis and  $\beta$ -amyloid binding properties of rhenium 2-phenylbenzothiazoles / K. S. Lin, M. L. Debnath, C. A. Mathis [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2009. – V. 19. – P. 2258–2262.
12. <sup>11</sup>C-labelled PIB analogues as potential tracer agents for in vivo imaging of amyloid  $\beta$  in Alzheimer's disease / K. Serdons, T. Verduyck, D. Vanderghinste [et al.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 2009. – V. 44. – P. 1415–1426.
13. Synthesis of some 2-[(benzazole-2-yl)thioacetyl]aminothiazole derivatives and their antimicrobial activity and toxicity / G. Turan-Zitouni, S. Demirayak, Z. A. Kaplancikli [et al.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 2003. – V. 39. – P. 267–272.
14. Huang S. T. Synthesis and anticancer evaluation of bis(benzimidazoles), bis(benzoxazoles), and benzothiazoles / S. T. Huang, I. J. Hsei, C. Chen // *Bioorg. Med. Chem.* – 2006. – V. 14. – P. 6106–6119.
15. Antitumor properties of fluorinated benzothiazole-substituted hydroxycyclohexa-2,5-dienones / C. J. Lion, C. S. Matthews, G. Wells [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2006. – V. 16. – P. 5005–5008.
16. Synthesis and anticonvulsant activity of sulfonamide derivatives-hydrophobic domain / N. Siddiqui, S. N. Pandeya, S. A. Khau [et al.] // *Bioorg. Med. Chem.* – 2007. – Vol. 17. – P. 255–259.
17. Synthesis of new thienopyrimidobenzothiazoles and thienopyrimidobenzoxazoles with analgesic and antiinflammatory properties / F. Russo, G. Romeo, N. A. Santagati [et al.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 1994. – Vol. 29. – P. 569–578.
18. Russo F. Synthesis and evaluation of the antibacterial activity of benzothiazole derivatives of 1,3,4-thiadiazole and imidazo[2,1-b]1,3,4-thiadiazole / F. Russo, M. Santagati // *Farmaco Ed. Sci.* – 1976. – V. 31. – P. 41–48.
19. Synthesis of 2-(2,3-dihydro-2-oxo-1,3,4-oxadiazol-5-yl) benzo heterocycles. A novel series of orally active antiallergic agents / J. H. Musser, R. E. Brown, B. Love [et al.] // *J. Med. Chem.* – 1984. – V. 27. – P. 121–125.
20. Synthetic Approaches in Obtaining Novel Biologically Active Quinones / S. Polovkovych [et al.] // *Res. J. Pharm. Biol. Chem. Sci.* – 2013. – V. 4, Is. 2. – P. 128–144.
21. Peptide nucleic acid (PNA)/DNA hybrid duplexes: intercalation by an internally linked anthraquinone / B. Armitage, T. Koch, H. Frydenlund [et al.] // *Nucleic Acids Research.* – 1998. – V. 26. – N. 3. – P. 715–720.

22. Anthraquinone Photocleavage Structure Determines Its Mode of Binding to DNA and the Cleavage Chemistry Observed / D. T. Breslin, J. E. Coury, J. R. Anderson [et al.] // J. Am. Chem. Soc. – 1997. – V. 119. – P. 5043–5044.
23. Izhaki I. Emodin – a secondary metabolite with multiple ecological function in higher plants / I. Izhaki // New Phytolog – 2002. – V.155. – P.205–217.
24. Evaluation of the antiviral activity of anthraquinones, anthrones and anthraquinone derivatives against human cytomegalovirus / D. L. Barnard, J. H. Huffman, J. L. B. Morris [et al.] // Antiviral Research. – 1992. – V.17, №1. – P.63–77.
25. Smith M. T. Quinones as mutagens, carcinogens, and anticancer agents: introduction and overview / M. T. Smith // J. Toxicol. Environ. Health. – 1985. – V.16, № 5. – P.665–672.
26. Accumulation and transformation of sulfonated aromatic compounds by Rhubarb cells (*Rheum palmatum*) / R. Duc, T. Vapek, P. Soudek [et al.] // International J. of Phytoremediation. – 1999. – V. 1, № 3. – P.255–271.
27. Computer-aided predictions for medicinal chemistry via Internet / A. Geronikaki, D. Druzhilovsky, A. Zakharov [et al.] // SAR QSAR Environ Res. – 2008. – V.19. – P.27–38.
28. Lagunin A. Multi-targeted natural products evaluation based on biological activity prediction with PASS / A. Lagunin, D. Filimonov, V. Poroikov // Curr. Pharm. Des. – 2010. – V.16. – P.1703–1717.
29. Poroikov V. V. Robustness of biological activity spectra predicting by computer program PASS for non-congeneric sets of chemical compounds / V. V. Poroikov // J. Chem. Inform. Comput. Sci. – 2000. – V.40. – P.1349–1355.
30. <http://www.pharmaexpert.ru/PASSOnline/>
31. <http://www.ibmc.msk.ru/PASS> (accessed August 2009).
32. Allen C. F. H. 2,3-Dimethylantraquinone / C. F. H. Allen, A. Bell // Org. Synth. Coll. – 1955. – V.3. – P.310.

Поступило до редакції 30.04.2014 р.

С. В. Хом'як  
Національний університет «Львівська політехніка»

УДК 547.563.4

## СИНТЕЗ АЗОМЕТИНІВ З ПРОСТОРОВО ЕКРАНОВАНИМ ФЕНОЛОМ

Незважаючи на те, що азометини (Шифові основи) відкриті достатньо давно, однак їхні похідні з просторово екранованими фенолами досліджені недостатньо [1]. Звичайно азометини одержують взаємодією еквімолярних кількостей карбонільної сполуки і первинного аміну в спиртовому розчині при помірному нагріванні [2]. В роботі було досліджено взаємодію доступних карбонільних сполук цього типу – 4-гідрокси-3,5-ди-*трет*-бутилбензальдегіду **1а**, 4-гідрокси-3,5-ди-*трет*-бутилацетофенону **1б** та (3,5-ди-*трет*-бутил-4-гідроксифеніл)-феніл-метанону **1в** – з 1,1'-дифенілгідразинном, фенілгідразинном і гідразинном.

Як виявилось, для одержання азометинів з просторово екранованим фенолом загальний метод синтезу є неприйнятний. Внаслідок проведеної оптимізації процесу конденсації було встановлено, що дані азометини можна одержати при кип'ятінні реагентів в толуені з використанням насадки Діна-Старка. Такі розбіжності в умовах проходження конденсації ймовірно пов'язані з низькою основністю вибраних гідразинів і низькою реакційною здатністю карбонільної групи внаслідок фенол-дієнольної таутомерії.

