

В. І. Шупенюк¹, Т. М. Тарас¹, Л. Д. Болібрух², Л. Р. Журахівська², І. І. Губицька²
¹ДВНЗ “Прикарпатський національний університет імені Василя Стефаника”,
 кафедра хімії середовища та хімічної освіти,
²Національний університет “Львівська політехніка”,
 кафедра технології біологічно активних сполук,
 фармацевції та біотехнології

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МІЖ СТРУКТУРОЮ І АКТИВНІСТЮ СИНТЕЗОВАНИХ ТРИАЗЕНІВ РЯДУ 4-ЗАМІЩЕНОГО 9,10-АНТРАХІНОНУ

© Шупенюк В. І., Тарас Т. М., Болібрух Л. Д., Журахівська Л. Р., Губицька І. І., 2018

З метою пошуку нових перспективних біологічно активних сполук було проведено моделювання структури триазенів на основі 9,10-антрахінону згідно з розрахунком їх біологічної активності із застосуванням програми PASSOnline. На основі існуючих методик підібрані умови проведення реакції діазотування 4-заміщених похідних 1-аміно-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-сульфонатної кислоти, 1-аміно-4-[(2-гідроксіетил) аміно] антрацен-9,10-діону ібромамінової кислоти та N-азосполучення 9,10-антрахінон-діазоній катіона з аліфатичними і ароматичними амінами з максимальним виходом. Склад і структуру одержаних сполук доведено методами фізико-хімічного аналізу.

Ключові слова: 4-заміщені похідні 1-аміно-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-сульфонатної кислоти, бромамінова кислота, PASS Online, триазени.

V. I. Shupeniuk, T. N. Taras, L. D. Bolibruch¹, L. R. Zhurakhivska¹, I. I. Hubytska¹

INTERACTION BETWEEN STRUCTURE AND ACTIVITY OF SYNTHESIZED TRIAZENES AT 4-SUBSTITUTED 9,10-ANTHRAQUINONE

© Shupeniuk V. I., Taras T. N., Bolibruch L. D., Zhurakhivska L. R., Hubytska I. I., 2018

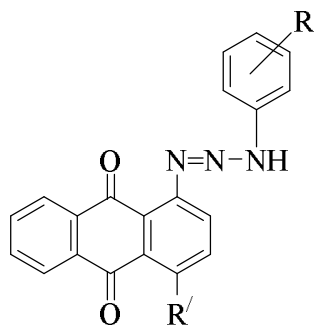
New thiosulfoesters, such as: S- (2- (1,3-dioxyisindolin-2-yl) alkyl) esters of 4-acetylamino-, 4-amino-, 4-methylbenzenetosulfonic acid by alkylation with sodium 4-acetylamino-, 4-amino-, 4- methylbenzeneisulfonates with bromalkylphthalimide derivatives, were synthesized. The development of optimal conditions for reaction of alkylation of thiosulfonates was conducted as well as investigation of influence of the reaction medium on the yield of the target products. By using the PASS program, the primary experimental and predictive screening of biological activity of synthesized compounds was carried out and the priority areas of experimental biological research were selected.

Key words: 4-substituted derivatives 1-amino-9,10-dioxo-9,10-dihydroanthracene-2-sulfanate, bromaminic acid, PASS Online, triazenes.

Постановка проблеми. Сьогодні однією із найважливіших проблем органічної та медичної хімії є синтез нових біологічно активних сполук із широким спектром дії. Також цікавим є вивчення взаємозв'язку між їх будовою, реакційною здатністю та біологічною дією цих сполук. Це викликано необхідністю створення нових ефективних лікарських препаратів. Особливе місце у таких дослідженнях посідають триазени [1]. Їх вивчають у зв'язку з протипухлинними властивостями [2–4]. Цікавим є антибактеріальний ефект різноманітних заміщених триазенів, який проявляється у їх здатності інгібувати синтез нуклеїнових кислот, утворюючи цитотоксичний йон, який може алкілувати молекулу ДНК.

Аналіз останніх досліджень і публікацій. У 1902 р. Л. Вакер [5] під час додавання розчину амоній карбонату до водного розчину антрахінонілдіазоній хлориду вперше отримав триазени, що містять антрахіноновий фрагмент. Згодом, з метою одержання барвників з антрахіноновою структурою були синтезовані 4-заміщені триазени за допомогою діазотування 4-анілінозаміщеної 1-аміноантрахінон-2-сульфонатної кислоти та N-азосполучення з аніліном, *n*-толуїдином, ксилідином у співвідношенні 1:3 за температури 0 °С. Одержані в такий спосіб триазени висолювали NaCl, відфільтровували і очищали методом препаративної хроматографії [6].

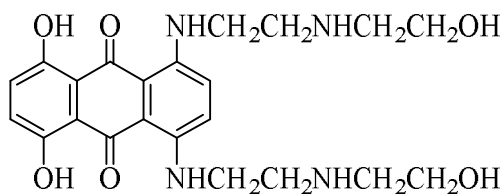
За іншим способом 1-аміно-4-арил (циклогексил) антрахінон розчиняли в оцтовій кислоті і діазотували, використовуючи ізоамілітрит як джерело нітрозоній-катиону. Утворений розчин солі діазонію під час перемішування у присутності натрій ацетату поступово додавали до розчину ариламину у співвідношенні 1:9 в диметилформаміді за 0 °С. Одержані триазени 1(a – c) висушували та перекристалізували із бензолу або етанолу [7].



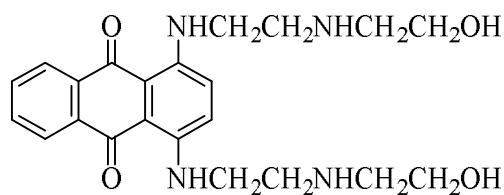
1a-c

R = H, R' = C₆H₁₁ (a); R = 4-CH₃, R' = C₆H₁₁ (b);
R = 4-CH₃, R' = 4-CH₃C₆H₄ (c)

Відомо [8], що природні та синтетичні 1,4-заміщені антрахінони типу 1,4-біс [(аміноалкіл) аміно] антрацен-9,10-діону, такі, як аметантрон (3) і мітоксантрон (2) [9–10], проявляють протипухлинну активність та широко застосовуються у клінічній практиці з 80-х років минулого століття. Основним фактором, що визначає протипухлинні властивості наведених речовин є планарна трициклічна структура антрахінону, яка здатна до інтеркаляції між парами азотистих основ молекули ДНК. В такий спосіб блокується синтез нуклеїнових кислот в онкоклітинах, інгібуючи активність топоізомерази II, і як наслідок, порушується матрична активність ДНК.



2



3

З огляду на вищевикладене, під час виконання роботи ми намагалися поєднати подібні властивості 1,4-заміщених похідних 9,10-антрахінону з метою одержання нових 4-заміщених триазен антрахінонсульфонових кислот, які б проявляли протипухлинні антинеопластичні властивості.

Мета роботи – синтез триазенів ряду 4-заміщеного 9,10-антрахінону та розрахунок їх біологічної активності із застосуванням програми PASSOnline.

Обговорення результатів.

1. Комп'ютерний прогноз біологічної активності програмою PASS

Для прогнозування біологічної активності наново синтезованих сполук використовують кілька пошукових систем, однією з яких є PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances), яка ґрунтується на аналізі залежностей “структура-активність” для речовин з навчальної вибірки і містить понад 45000 різноманітних біологічно активних сполук та постійно поповнюється новою інформацією як із публікацій у науково-технічній літературі, так і з численних баз даних [11]. Хімічна структура представлена у PASS у вигляді оригінальних MNA-дескрипторів (Multilevel Neighbourhoods of Atoms) [12], які мають універсальний характер і з достатньою точністю описують різноманітні залежності “структура-активність”.

Попередніми оцінками ймовірностей досліджуваних сполук є наявності (Pa) і відсутності кожного виду активності (Pi), які мають значення від 0 до 1 і розраховуються незалежно за підвбірку активних і неактивних сполук, і тому їхня сума не дорівнює одиниці. Що більшою є величина Pa і що меншою величина Pi, то спостерігається більший шанс для сполук виявити цю активність в експерименті.

Одержані дані комп'ютерного прогнозу показують, що протестовані сполуки, які були синтезовані, варто поділити на такі види активності, як протипухлинну (Antineoplastic), і антипротозойну (Antiprotozoal (Trypanosoma)). Також потрібно перевірити можливість використання синтезованих триазенів, як ефективних інгібіторів багатьох ферментів (табл. 3).

Враховуючи той факт, що триазенові похідні антрахінону відомі як речовини з протипухлинною дією, доцільно спрогнозувати для триазенів (6, 9c, 11b, 12b, 17a, 19) протипухлинну активність і проаналізувати *in silico* вплив замісників (табл. 1), що було зроблено комп'ютерним прогнозом за програмою PASS Online. Для порівняння ми навели результати сполуки лідера мітоксантрону (2) за цим видом активності, і як бачимо, його дані цілком узгоджуються з експериментальними [13].

Триазен **6** на основі бромамінової кислоти проявляє невисоку протипухлинну активність (Pак яйчників – 20,4 %), яка імовірно реалізується інгібуючою дією на фермент (Histidine kinase – 24,9 %), введення в 4-положення γ -аміноасляної кислоти **9c** дає змогу збільшити активність проти нон-Хочкінської лімфоми – 27,5 % імовірно шляхом інгібуючої дії на ферменти (Glucanase 2-dehydrogenase (acceptor) – 47,7 %, Membranepерmeability – 63 % Histidinekinase – 26,7 %). Наявність у положенні 4-аміноетанольного фрагмента збільшує антинеопластичну активність, зокрема, триазен **11b** – 22,2 %, **12b** – 25,7 %, також ці триазени були активними проти нон-Хочкінської лімфоми, а триазен **11bi** – проти раку яйчників – 29,5 %, механізм їх протипухлинної активності імовірно реалізується інгібуючою дією на фермент (Histidine kinase – 23,3 %). Триазени з 4-імідазольним залишком майже не проявляють протипухлинної активності, лише триазен **17a** проявляє помірну антинеопластичну активність – 23,7 %, яка імовірно реалізується інгібуючою дією на ферменти (Membranepерmeability – 33,1 %, Histidinekinase – 22,3 %).

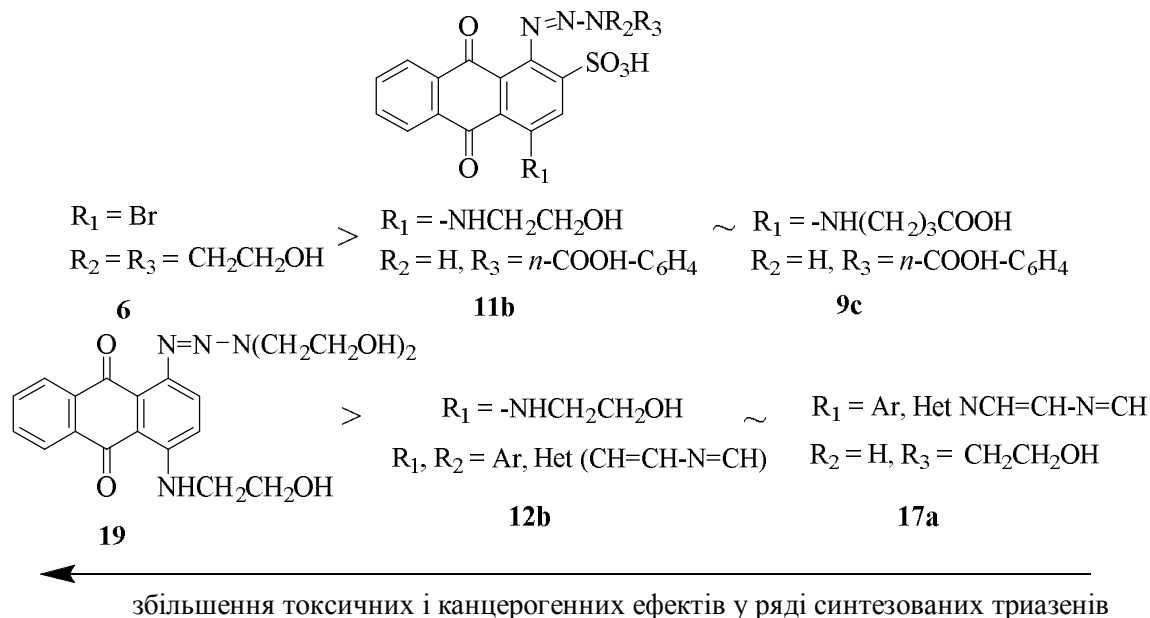
Проте лише триазени з 4-імідазольним залишком (17a) і триазен **12b**, який містить імідазол як азоскладову, не мають притаманних більшості барвникам токсичного, тератогенного, мутагенного і канцерогенного ефектів, які присутні, зокрема, в триазені **6** на основі бромамінової кислоти, та триазенів **11b** і **9c**; несприятливі ефекти за цим видом активності також є в сполуки лідера мітоксантрону **2**, який використовували для порівняння. Збільшення токсичних і канцерогенних ефектів в ряду 4-заміщених триазенів показано на схемі 1.

Спрогнозована протипухлинна активність за результатами програми PASS Online

№ сп.	Формула			Pa	Pi	Протипухлинна активність різних видів раку Pa>20 % і можливі несприятливі і токсичні ефекти Pa>70 %
	R ₁	R ₂	R ₃			
6	Br	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OH	0,204	0,039	Рак яєчників можливі несприятливі і токсичні ефекти Канцерогенний – 0,951, Мутагенний – 0,905, Ембріотоксичний – 0,801, Тератогенний – 0,785, Токсичний – 0,781.
12b	-NH-CH ₂ -CH ₂ -OH	Ar, Het (CH=CH-N=CH)		0,257	0,181	Антинеопластична
				0,345	0,165	нон-Хочкінська лімфома можливі несприятливі і токсичні ефекти
11b	-NH-CH ₂ -CH ₂ -OH	H	n-COOH-C ₆ H ₄	0,222	0,008	Антинеопластична
				0,295	0,002	Рак яєчників
				0,318	0,011	нон-Хочкінська лімфома можливі несприятливі і токсичні ефекти Канцерогенний – 0,966, Мутагенний – 0,9–0,771 Тератогенний – 0,749, Токсичний – 0,77580, Ембріотоксичний
9c	-NH-CH ₂ -CH ₂ -COOH	H	n-COOH-C ₆ H ₄	0,275	0,262	нон-Хочкінська лімфома можливі несприятливі і токсичні ефекти Мутагенний – 0,963, Канцерогенний – 0,896, Токсичний – 0,776, Ембріотоксичний – 0,756, Тератогенний – 0,749
17a	Ar, Het NCH=CH -N=CH	H	CH ₂ CH ₂ OH	0,237	0,196	Антинеопластична можливі несприятливі і токсичні ефекти –
19				0,591	0,047	Антинеопластична
				0,498	0,037	нон-Хочкінська лімфома
				0,291	0,003	плазмоцитома
				0,264	0,025	саркома
				0,232	0,039	лімфома
				0,230	0,030	рак яєчників можливі несприятливі і токсичні ефекти Мутагенний – 0,814, Канцерогенний – 0,807.
2				0,798	0,012	Антинеопластична
				0,671	0,005	нон-Хочкінська лімфома
				0,536	0,008	плазмоцитома
				0,428	0,006	Рак прямої кишки
				0,470	0,003	Рак кишківника
				0,410	0,011	Рак яєчників
				0,332	0,012	Саркома
				0,343	0,013	Nonilymphocytic leukemia можливі несприятливі і токсичні ефекти Репродуктивна дисфункція – 0,801, Брадікардія – 0,768

Триазен **19** за своєю структурою найбільш наближений до 1,4-заміщених 9,10-антрахінонів, які є сполуками-лідерами протипухлинної активності, і проявляє антинеопластичну активність – 59,1 %, а також активність проти нон-Хочкінської лімфоми – 27,5 %, плазмоцитоми – 29,1 %, саркоми – 26,4 % лімфоми – 23,2 % і раку яєчників – 23 %, за ймовірного мутагенного (81,4 %) і канцерогенного (80,7 %) ефектів. Для порівняння у табл. 1 були наведені дані мітоксантрону (**2**), який є протипухлинним препаратом і проявляє клінічну ефективність під час лікування лейкемії, лімфоми і раку молочної залози, схвалений FDA для лікування гострої noniumphocytic leukemia [13].

Схема 1



Потенційна антинеопластична активність триазену **19** і сполуки порівняння мітоксантрону **2** імовірно реалізується інгібуючою дією на ряд ферментів (Glucanate 2- dehydrogenase (acceptor), NAD (P)+-arginine ADP-ribosyltransferase, Histidine kinase, Membrane permeability) та зв'язуванням з субстратами (CYP2C12, CYP2J, CYP2B, UGT1A9). Отже, визначена імовірність прояву антинеопластичної активності вказує на доцільність вивчення та проведення модифікації синтезованих сполук з метою підвищення біологічної дії.

2. Синтез триазенів

4-Бromo-1-аміно-9,10-антрахінон-2-сульфонатна кислота (технічна назва – бромамінова кислота) **4** може вступати у реакцію діазотування як ароматичний амін за методикою, описаною у [15]. У бромаміновій кислоті атом бром у 4-положенні проявляє негативний індуктивний ефект, абсолютна величина якого збільшує позитивний мезомерний ефект і тому слабо впливає на здатність до діазотування аміногрупи.

Реакцію N-азосполучення ми проводили додаванням до водного розчину діетаноламіну розчину діазокатіону 9,10-антрахінону **5**. Для утворення триазену необхідне слабкокисле середовище, значення рН якого досягали під час додавання до реакційної суміші розчину соди (схема 2). Вихід бажаної похідної **6** був низьким – 19,81 % (m/z [M + H]⁺ 500.8), аналіз хромато-мас-спектрограми показує утворення продукту дезамінування 4-бромо-антрахінон-2-сульфонатної кислоти з виходом 41,91 % (m/z [M + H]⁺ 365.0).

Заміщення бром у бромаміновій кислоті [16] на імідазольний чи аміновмісний залишок значно полегшує реакцію діазотування, що зумовлено позитивним мезомерним ефектом замісника у *n*-положенні, який сприяє збільшенню реакційної здатності аміногрупи, що знаходиться у першому положенні антрахінонового ядра [17]. Отже, діазотування 4-NR-1-аміно-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-сульфонатної кислоти **7a-c** ми проводили у класичних умовах (Схема 3), а саме: у водному середовищі за надлишку хлоридної кислоти, рН у межах 1,5 – 2 та охолодженні до 0–5 °С [18]. Як діазотуючий агент використовували натрій нітрит, який у вигляді 20 %-го водного розчину додавали по краплях до реакційної суміші. Осад діазосоли **8a-c** відфільтровували і одразу використовували для реакції N-азосполучення.

Схема 2

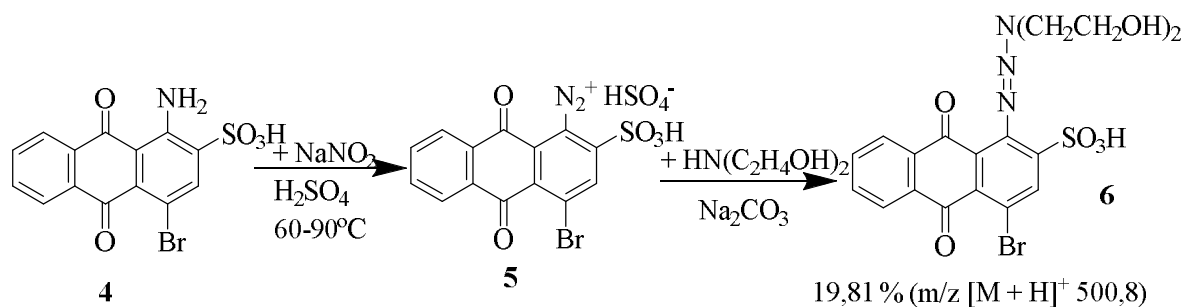
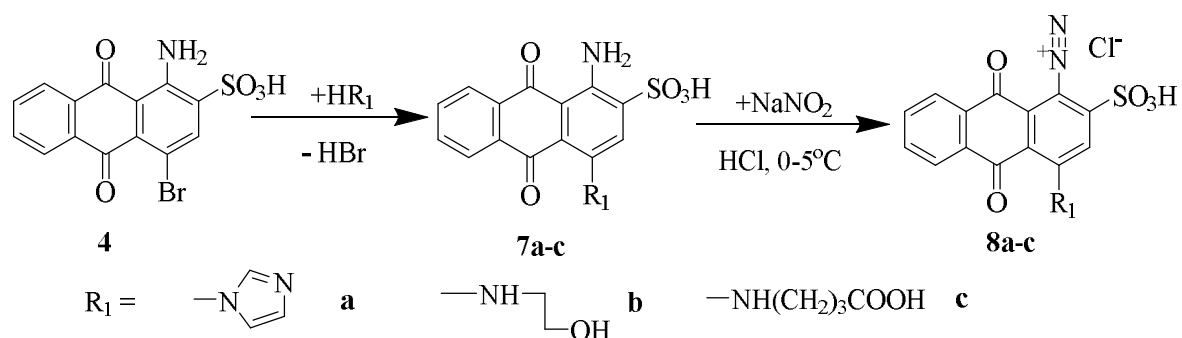
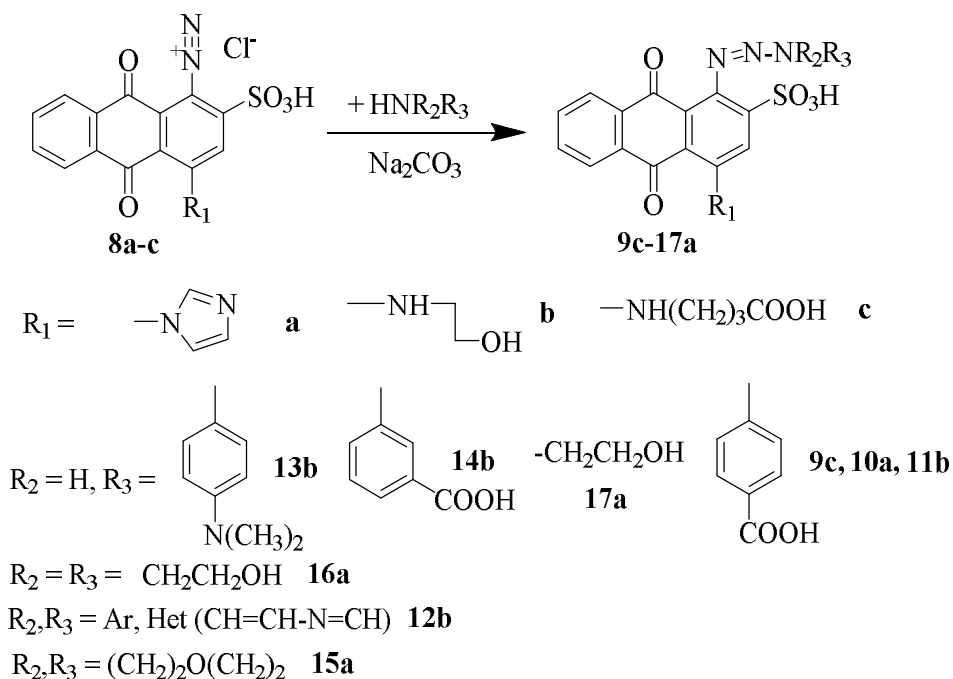


Схема 3



Одержували триазени (9c-17a) у водному середовищі. Завдяки сульфогрупі у другому положенні дуже складно було виділити триазени з водного реакційного середовища для подальшого аналізу. У випадку 4-імідазол заміщених триазенів (9a, 15a, 16a, 17a) для їх виділення використовували хлоридну кислоту, під час переходу рН від 10 до 4 триазени випадали в осад (схема 4). На хромато-мас-спектрі триазену **15a** не реєструється пік молекулярного йона, який відповідав би брутто-формулі C₂₁H₁₈N₅SO₆, проте фіксується йон з m/z 355 [M – C₁₇H₁₀O₅SN₃]⁺ та m/z 88.2 [M – C₄H₉NO]⁺. Це свідчить про нестійкість молекули 4-(1H-імідазол-1-ол)-1-[(E)-(морфолін-4-ол) діазеніл]-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-сульфонатної кислоти **15a**, що під дією електронного удару одразу ж розщеплюється.

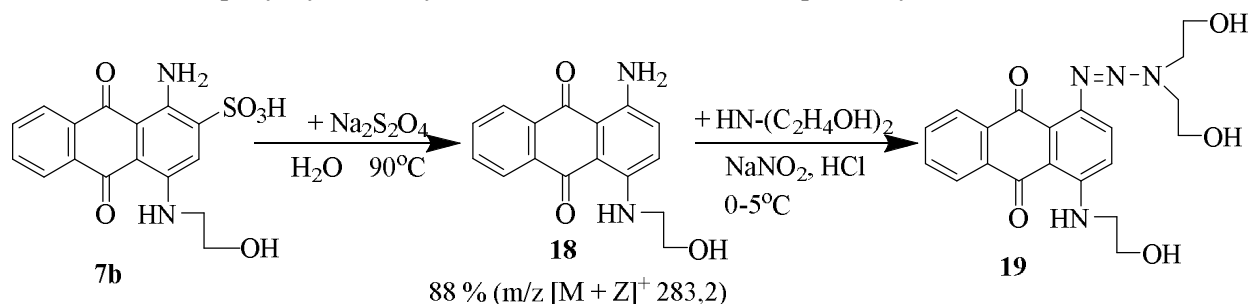
Схема 4



Триазени, що містять у положенні 4-аміноетанольний фрагмент (11b, 12b, 13b, 14b), виділяли випаровуванням водного середовища. Цей метод не у всіх випадках був ефективний через те, що разом із триазеном ми одержували домішки вихідної речовини **7b**, або твердих амінів, що не

прореагували. Так, зокрема, вихід триазену **14b** становив тільки 11 % (m/z $[M + H]^+$ 508), а домішки *m*-амінобензойної кислоти 82 % (m/z $[M + H]^+$ 139.2). Триазен **12b** містив 4 % (m/z $[M + H]^+$ 89.0) домішоквихідного імідазолу. А триазен з N, N-диметилбензен-1,4-діаміном **13b** був забруднений вихідною речовиною по спектру ^1H ЯМР, δ , м. ч.: 3.04 м (6H, CH_3 J 16 Гц), 3.43 д (2H, CH_2 J 4.8 Гц), 3.7 с (2H, CH_2 J 4.4 Гц), 7.49 с (1H, H^3), 7.51 д (4H, $\text{H}_{\text{ар}}$ J 8 Гц), 7.62 с (2H, $\text{H}_{\text{ар}}$), 7.67 с (1H, $\text{H}_{\text{ар}}$), 7.88 м (3H, $\text{H}_{\text{ар}}$ J 10 Гц), 7.9 д (4H, H^{5-8} J 7.2 Гц), 8.16 д (3H, $\text{H}_{\text{ар}}$ J 6.4 Гц), 8.2 д (3H, $\text{H}_{\text{ар}}$ J 7.6 Гц). У разі триазена **9c**, що містить у положенні 4- γ -аміномасляну кислоту, вихід становив 14,04 % (m/z $[M + H]^+$ 582.0), на експериментальному хромато-мас-спектрі також був ідентифікований продукт дезамінування 32,33 % (m/z $[M + H]^+$ 390.0).

Використовуючи сильний відновник натрій дитіонату [19], ми спробували усунути сульфогрупу з молекули, проте і в цьому випадку утворений триазен **19** за класичним способом містив домішки продукту дезамінування 4-моноетаноламіноантрахінону (m/z $[M + H]^+$ 268.0).



Експериментальна частина. Будову і склад одержаних продуктів визначали за допомогою хромато-мас-спектроскопії на приладі Agilent 110\DAD\HSD\VLG119562 і ЯМР-спектрометрі високої роздільної здатності Varian “Mercury” з робочою частотою 400 МГц у DMSO-d₆. Хімічні зсуви наведені в м. ч. щодо внутрішнього стандарту ТМС. Комп’ютерне прогнозування біологічної активності синтезованих сполук здійснено за допомогою програми PASS [20].

Гідросульфат 4-бромо-9,10-діоксо-2-сульфо-9,10-дигідроантрацен-1-діазонію

У водяну баню поміщали круглодонну тригорлу колбу на 100 мл, яка оснащена зворотним холодильником, мішалкою, термометром. Завантажували 22 мл конц. H_2SO_4 і під час перемішування додавали порціями 3,6 г NaNO_2 із такою швидкістю, щоб температура реакційної суміші не піднімалась вище за 20 °С. Реакційну суміш витримували після завантаження усього натрій нітриту протягом години за інтенсивного перемішування за температури 90 °С, потім охолоджували до температури 50 °С і додавали невеликими кількостями протягом 1–2 год 19,1 г (0.05 моль) бромамінової кислоти **4**, приливали 6 мл конц. H_2SO_4 та витримували реакційну суміш дві години за температури 60 °С. Реакційну суміш аналізували додаванням 1–2 краплі реакційного середовища до 10 мл води. Якщо утворюється жовтий, а не червоно-коричневий розчин – реакція вважається закінченою. У протилежному випадку витримують ще 1 год. У разі досягнення позитивного результату реакційну суміш охолоджували до 20 °С.

У баню для охолодження із сумішшю льоду і кухонної солі поміщаємо склянку на 250 мл із мішалкою, крапельною лійкою і термометром. Завантажували 46 мл льодяної води і під час перемішування і охолодження додавали розчин гідросульфат 4-бромо-9,10-діоксо-2-сульфо-9,10-дигідроантрацен-1-діазонію (**5**) із такою швидкістю, щоб температура не піднімалась вище, ніж 5 °С. Реакційну суміш витримували 30 хв, осад відфільтровували на лійці Бюхнера, ретельно відтискали, промивали 10 мл 30 % розчину NaCl .

Хлорид 4-заміщених-9,10-діоксо-2-сульфо-9,10-дигідроантрацен-1-діазонію

До розчину 4-заміщеної антрахінон-2-сульфонатної кислоти **7a-c** (0,01 моль) у воді під час перемішування додавали 0,5 мл (0,015 моль) хлоридної кислоти, охолоджували до 0–5 °С і порціями протягом 5 хв за вказаної температури додавали розчин 1 г (0,015 моль) NaNO_2 у 8 мл води. Після 1 год перемішування за температури 0–5 °С осад солі діазонію відфільтровували і продукт реакції у пастоподібному вигляді швидко використовували для подальших реакцій.

Загальна методика одержання триазенів

Амінопохідну (0,015 моль) розчиняли у воді (20 мл) та охолоджували до 0–5 °С у льодяній ванні. При перемішуванні додавали сіль діазонію **5,8a-c** протягом 10–15 хв, для контролю рН 7,5–8 додавали Na₂CO₃ (10 %). Температуру реакційної суміші піднімали до 60 °С протягом 1 год, фільтрували. Продукт виділяли з фільтрату, а саме: триазени (9a, 15a, 16a, 17a) – хлоридною кислотою, при переході рН від 10 до 4 вони випадали в осад, а триазени (9c, 11b, 12b, 13b, 14b) – випарюванням фільтрату. Індивідуальність отриманих сполук контролювали методом ТШХ на пластинках Silufol UV-254 у системі розчинників ацетон: *o*-ксилол 6:4 і 7:3 і очищали колонковою хроматографією: нерухома фаза Al₂O₃ для хроматографії, елюент ацетон: вода 2:8. Дані синтезованих триазенів наведені у табл. 2.

Таблиця 2

Вихід, T_{топл.}, дані спектрів хромато-мас і¹H ЯМР синтезованих триазенів

№ сп.	Вихід, %	T _{топл.} °С	Хромато-мас-спектр m/z	¹ H ЯМР (δ, м. ч.), ДМСО-d ₆
10a	74	275-276	[M+H] ⁻ 493	6.54 д (2H, H ^{2,3} імідазол J 6.8 Гц), 7.62 д (3H, H _{ар.} <i>n</i> -Амінобензойна кислота J 7.2 Гц), 7.9 т (4H, H ^{5,8} J 8 Гц), 8.22 д (1H, H ³ J 6.8 Гц), 9.34 с (1H, H ⁵ імідазол), 9.69 с (1H, OH).
15a	94	270-271	[M+H] ⁺ 355 і [M+H] ⁺ 88.2	3.07 с (2H, CH ₂), 3.39 т (2H, CH ₂), 3.77 с (2H, CH ₂), 7.7 с (1H, CH ₂ J 2.4 Гц), 7.89 т (5H, H _{ар.} J 12.4 Гц), 8.2 д (1H, H ⁵ J 6.4 Гц), 9.2 с (1H, H ³ J 8.4 Гц), 9.33 с (1H, H ⁵ імідазол).
16a	62	265	[M+H] ⁻ 401	2.99 с (4H, CH ₂), 3.65 д (4H, CH ₂), 7.88 т (6H, H _{ар.} J 12 Гц), 8.17 с (1H, H ³), 8.68 с (1H, H ⁵ імідазол), 9.34 д (1H, OH), 14.91 с (1H, OH).
17a	95	250-251	–	2.83 с (2H, CH ₂), 3.58 с (2H, CH ₂), 7.89 т (7H, H _{ар.}), 8.2 д (1H, H ⁵ імідазол J 6.8 Гц), 9.33 с (1H, OH).
11b	95	>300	[M+H] ⁺ 466	1.1 с (1H, CH ₂), 3.46 т (2H, CH ₂ J 16 Гц), 7.2 с (8H, H _{ар.} J 7.6 Гц), 7.8 с (1H, H ³ J 7.6 Гц), 7.9 (4H, NH, OH).
12b	92	>300	[M+H] ⁺ 370	3.41 с (1H, CH ₂), 3.52 с (1H, CH ₂), 3.68 с (1H, CH ₂), 3.9 с (1H, CH ₂), 7.4 с (1H, H _{ар.} імідазол), 7.52 с (1H, H _{ар.} імідазол), 7.67 м (2H, H ^{6,7}), 8.12 д (1H, H ⁵), 8.19 м (1H, H ⁸), 9.13 с (1H, H ³), 14.63 с (1H, OH).
19	70	228-230	[M+H] ⁻ 400,2	3.68 с (4H, CH ₂), 3.84 д (2H, CH ₂ диетаноламін J 25.6 Гц), 4.89 с (2H, CH ₂ диетаноламін), 7.25 д (1H, NH J 8.8 Гц), 7.39 д (1H, H ² J 7.2 Гц), 7.79 т (2H, H ^{6,7} J 6 Гц) 7.89 д (2H, H ^{5,8} J 7.2 Гц), 8.10 д (1H, H ³ J 7.2 Гц), 8.18 д (2H, OH диетаноламін J 7.6 Гц), 9.8 с (1H, OH).

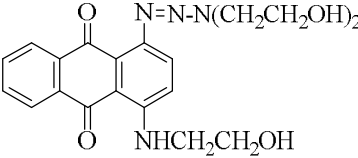
Методика десульфування з одержанням 1-аміно-4-[(2-гідроксіетил) аміно] антрацен-9,10-діону (18)

1-Аміно-4-[(2-гідроксіетил) аміно]-2-сульфоантрацен-9,10-діон **7b** (0.01 моль) розчиняли у 150 мл гарячої води і додавали Na₂S₂O₄ (0.1 моль), температуру реакційної суміші поступово піднімали до 90 °С. Реакція проходила 5 год. Вихід – 88 % (m/z [M + H]⁺ 283,2). Спектр ¹H ЯМР, δ, м. ч.: 3.5 д (2H, CH₂ J 4.8 Гц), 3.68 с (2H, CH₂), 7.38 м (2H, H^{2,4} J 8.4 Гц), 7.76 с (2H, H^{6,7}), 8.23 с (2H, H^{5,8} J 8 Гц) 10,8 с (1H, OH). Далі синтез з одержанням триазену проводили за методикою, наведеною вище.

Висновки. На основі 4-заміщених похідних 9,10-антрахінону були синтезовані нові триазени, які можуть бути використані, як потенційно біологічно активні сполуки, які проявляють протипухлинну активність з антинеопластичною дією. Проаналізовано вплив замісників *in silico* в синтезованих 4-заміщених триазенах на протипухлинну активність.

**Прогнозований скринінг біологічної активності
синтезованих сполук з використанням інтернет-сервісуPASS**

№	Формула			Pa	Pi	Активність
						
	R ₁	R ₂	R ₃			
1	2	3	4	5	6	7
10a	Ar, Het NCH=CH -N=CH	H	<i>n</i> -COOH- C ₆ H ₄	0,738	0,008	Glycerol-ethermonooxygenaseinhibitor
				0,705	0,006	4-Hydroxyphenylacetate 3-monooxygenase inhibitor
				0,702	0,011	3-Hydroxybenzoate 6-monooxygenase inhibitor
				0,701	0,016	Arylacetonitrilase inhibitor
				0,702	0,030	Benzoate-CoA ligase inhibitor
				0,670	0,007	Alcohol O-acetyltransferase inhibitor
				0,660	0,010	Gamma-guanidinobutyraldehyde-dehydrogenaseinhibitor
				0,608	0,017	Aminobutyraldehydedehydrogenaseinhibitor
15a	Ar, Het NCH=CH -N=CH	(CH ₂) ₂ O (CH ₂) ₂		0,692	0,012	Glycerol-ethermonooxygenaseinhibitor
		0,622	0,011	Alcohol O-acetyltransferase inhibitor		
16a	Ar, Het NCH=CH -N=CH	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂ OH	0,751	0,008	Glycerol-ethermonooxygenaseinhibitor
				0,651	0,008	Alcohol O-acetyltransferase inhibitor
				0,664	0,032	Mannotetraose 2-alpha-N-acetylglucosaminyltransferase inhibitor
17a	Ar, Het NCH=CH -N=CH	H	CH ₂ CH ₂ OH	0,737	0,009	Glycerol-ethermonooxygenaseinhibitor
				0,662	0,033	Mannotetraose 2-alpha-N-acetylglucosaminyltransferase inhibitor
				0,639	0,009	Alcohol O-acetyltransferase inhibitor
11b	-NH-CH ₂ - CH ₂ -OH	H	<i>n</i> -COOH- C ₆ H ₄	0,885	0,003	3-Hydroxybenzoate 6-monooxygenase inhibitor
				0,885	0,004	Arylacetonitrilase inhibitor
				0,786	0,006	Glycerol-ether monooxygenase inhibitor
				0,760	0,003	Choline-phosphate cytidyltransferase inhibitor
				0,749	0,005	Antiprotozoal (Trypanosoma)
				0,724	0,005	4-Hydroxyphenylacetate 3-monooxygenaseinhibitor
				0,721	0,007	Gamma-guanidinobutyraldehydedehydrogenaseinhibitor
				0,739	0,025	Benzoate-CoA ligase inhibitor
				0,713	0,005	Aminobutyraldehyde dehydrogenase inhibitor
				0,695	0,005	Alcohol O-acetyltransferase inhibitor
				0,628	0,004	Mannosyl-glycoprotein endo-beta-N-acetylglucosaminidase inhibitor
0,616	0,005	Alcoholdehydrogenase (NADP+) inhibitor				

1	2	3	4	5	6
12b	-NH-CH ₂ - CH ₂ -OH	Ar, Het (CH=CH-N=CH)	0,751	0,008	Glyceryl-ether monoxygenase inhibitor
			0,678	0,004	Ferredoxinhydrogenase inhibitor
			0,688	0,029	Mannotetraose 2-alpha-N-acetylglucosaminyltransferase inhibitor
			0,644	0,009	Alcohol O-acetyltransferase inhibitor
19			0,591	0,047	Antineoplastic
			0,575	0,007	Antiprotozoal

1. Kimball D. B., Haley M. M. *Triazenes: A versatile tool in organic synthesis*// *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2002. – Vol. 1. – 3338–3351. 2. Iley J., Rucroft G. *Mechanism of the microsomal demethylation of 1-aryl-3,3-dimethyltriazenes* // *Biochem. Pharm.* – 1990. – Vol. 40, No 9. – P. 2123–2128. 3. Rouzer C. A., Sabourin M., Skinner T. L. et al. *Oxidative Metabolism of 1-(2-Chloroethyl)-3-alkyl-3- (methylcarbamoyl) triazenes: Formation of Chloroacetaldehyde and Relevance to Biological Activity* // *Chem. Res. Toxicol.* – 1996. – 25. – P. 172–178. 4. Foster B. J, Newell D. R, Carmichael J., Harris A. L., Gumbrell L. A., Jones M., Goodard P. M., Calvert A. H. *Preclinical, Phase I and pharmacokinetic studies with the dimethylphenyltriazene CB10-277* // *Br. J. Cancer.* – 1993. – Vol. 67. – P. 362–368. 5. Wacker L. *Ueber den Austausch der Diazogruppe durch die Amidogruppe* // *Chem. Ber.* – 1902. – Vol. 35. – P. 2593–2602. 6. Lynas-Gray J. I., Simonsen J. L. *The Action of Dases on 1-Diazoanthraquinone-2-sulphonate and its Derivatives* // *J. Chem. Soc.* – 1943. – P. 45–47. 7. N. A. Bulgakova and L. M. Gornostaev. *Cyclization of 1-Aryl-3-[4-aryl (cyclohexyl) amino-9,10-dioxo-1-anthryl] triazenes to 3-Aryl-5-aryl (cyclohexyl)-aminoanthra [1,2 d][1,2,3] triazole-6,11-diones*//*Russian Journal of Organic Chemistry*, Vol. 37, No. 9, 2001. – P. 1351–1352. 8. Preobrazhenskaya M. N., Shchekotikhin A. E., Shtil A. A., et al. *Antitumor anthraquinone analogues for multidrug resistant tumor cells.* *J. Med. Sci*2006;26:1-4. 9. Krapcho A. P., Shaw K. J., Landi J. J. Jr., Phinney D. G., Hacker M. P., McCormack, J. J. *J. Med. Chem.* 1986, 29, 1370. 10. Murdock K. C., Child R. G., Fabio P. F., Angier R. B., Wallace R. E., Durr F. E., Citarella R. V. *J. Med. Chem.* – 1979. – 22. – 1024. 11. Дяченко І. В., Зварич В.І, Стасевич М. В., Васькевич А. І., Вовк М. В. *Прогнозування біологічної дії екзофункціональних піридопіримідинів та їх анельованих аналогів* // *Вісник Нац. ун-ту “Львівська політехніка”*. – 2016. – № 841. – С. 154. 12. Filimonov D. *Chemical similarity assessment through multilevel neighborhoods of atoms: definition and comparison with the other descriptors* / Poroikov V., Borodina Yu., Glorizova T. // *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* – 1999. – Vol. 39. – № 4. – P. 666–670. 13. Shenkenberg T. D. *Von Hoff, D. D. Ann. Int. Med.* 1986, 105, 67. 14. Tumminello F. M., Leto G., Gebbia N., Gebbia V., Russo A., Raw L. *Cancer Treat. Rep.* 1987,71,529. 15. *Лабораторный практикум по синтезу промежуточных продуктов и красителей* / Под ред. А. В. Ельцова. – Л.: Химия, 1985. – 159 с. 16. Шупенюк В. І., Тарас Т. М., Болібрux Л. Д. *Нуклеофільне заміщення бромів в бромаміновій кислоті* // *Вісник Нац. ун-ту “Львівська політехніка”*. – 2016. – № 841. – С. 269–270. 17. Шупенюк В. І., Дейчаківський Ю. І., Тарас Т. М., Болібрux Л. Д., Губицька І. І. *Про особливості діазотування амінопохідних 9,10-антрахінону* // *Вісник Нац. ун-ту “Львівська політехніка”*. – 2017. – № 868. – С. 186–195. 18. Younis Baqi and Christa E. Muller *Efficient and mild deamination procedure for 1-aminoanthraquinones yielding a diverse library of novel derivatives with potential biological actives*; *Tetrahedron Letters* Vol. 53, issue 50, 2012, P. 6739–6742. 19. Markus Glänzel, *Structure-activity relationships of novel P2-receptor antagonists structurally related to Reactive Blue 2*; *European Journal of Medicinal Chemistry* 40 (2005). – 1262–1276. 20. *Компьютерная программа PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) [Электронный ресурс]: веб-сервис, позволяющий зарегистрированным пользователям получать прогноз спектра биологической активности на основе структурной формулы химического соединения.* – Режим доступа: <http://www.pharmaexpert.ru/passonline/>.