



Journal of Chemistry and Technologies

pISSN 2663-2934 (Print), ISSN 2663-2942 (Online)

journal homepage: <http://chemistry.dnu.dp.ua>



UDC 547.673

SYNTHESIS OF NITROGEN-CONTAINING HETEROCYCLIC COMPOUNDS BASED ON 9,10-ANTHRAQUINONE DERIVATIVES

Vasyl I. Shupeniuk, Tetyana N. Taras, Oksana P. Sabadakh, Evgeny R. Luchkevich, Nikolay P. Matkivsky

Precarpathian National University. V. Stefanyk, st. Shevchenko, 57, Ivano-Frankivsk, 76018, Ukraine

Received 17 August 2020; accepted 23 September 2020; available online 4 November 2020

Abstract

A simple glance at FDA databases reveals the structural significance of nitrogen-based heterocycles in the drug design and engineering of pharmaceuticals, with nearly 60 % of unique small-molecule drugs containing a nitrogen heterocycle. Many heterocyclic scaffolds can be considered as privilege structures. According to statistics, more than 85 % of all biologically-active chemical entities contain a heterocycle. The application of anthraquinone heterocycles provides a useful tool for modification of solubility, lipophilicity, polarity, and hydrogen bonding capacity of biologically active agents, which results in the optimization of the ADME/Tox properties of drugs or drug candidates. The review is devoted to the synthesis of heterocyclic compounds, derivatives of anthraquinone, obtained by reactions of nucleophilic substitution, diazotization, cycloaddition, isomerization and rearrangement, published over the past 20 years. Aminoanthraquinones and their diazo derivatives were most often used as starting materials for the production of nitrogen-containing heterocycles based on anthraquinone. The collected material shows that the the structure dynamics involved in anthraquinone nitrogen-based heterocycles, alongside with fundamental aspects such as ring size and aromaticity, translates into a vast array of chemical structures by which their molecular mechanisms of action can vary significantly.

Keywords: triazene; heterocyclization; nucleophilic substitution; condensation; cycloaddition; 9,10-anthraquinones.

СИНТЕЗ АЗОТОВМІСНИХ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ ПОХІДНИХ НА ОСНОВІ 9,10-АНТРАХІНОНУ

Василь І. Шупенюк, Тетяна М. Тарас, Оксана П. Сабадах, Євген Р. Лучкевич, Микола П. Матківський

Прикарпатський національний університет ім. В. Стефаника, вул. Шевченка, 57, Івано-Франківськ, 76018, Україна

Анотація

Простий огляд баз даних FDA показує структурну значимість гетероциклів на основі азоту у синтезі лікарських препаратів, оскільки майже 60 % унікальних маломолекулярних препаратів містять гетероцикл азоту. Згідно статистичних даних, понад 85 % усіх біологічно активних хімічних речовин містять гетероцикл. Огляд присвячений синтезу гетероциклічних сполук, похідних антрахінону, отриманих реакціями нуклеофільного заміщення, діазотування, циклоприєднання, ізомеризації і перегрупування, опублікованих в останні 20 років. Як вихідні речовини для отримання азотовмісних гетероциклів на основі антрахінону найчастіше використовувались аміноантрахінони, та їх діазо похідні.

Ключові слова: триазени; гетероциклізація; нуклеофільне заміщення; конденсація; циклоприєднання; 9,10-антрахінони.

**Corresponding author: tel.: (068)882-99-16; e-mail: vasyi.shupeniuk@pnu.edu.ua*

© 2020 Oles Honchar Dnipro National University

doi: 10.15421/082013

СИНТЕЗ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНЫХ 9,10-АНТРАХИНОНА

Василий И. Шупенюк, Тетяна Н. Тарас, Оксана П. Сабадах, Евгений Р. Лучкевич,
Николай П. Маткивский

Прикарпатский национальный университет им. В. Стефаника, ул. Шевченка, 57, Ивано-Франковск, 76018, Украина

Аннотация

Аналитический обзор базы данных FDA показывает структурное значение гетероциклов на основе азота в разработке лекарств и разработке фармацевтических препаратов, при этом почти 60 % уникальных низкомолекулярных препаратов содержат гетероцикл азота. Многие гетероциклические каркасы можно рассматривать как привилегированные структуры. По статистике, более 85 % всех биологически активных химических соединений содержат гетероцикл. Обзор посвящен синтезу гетероциклических соединений, производных антрахинона, полученных реакциями нуклеофильного замещения, диазотирования, циклоприсоединения, изомеризации и перегруппировок, опубликованных за последние 20 лет. Как исходные вещества для получения азотсодержащих гетероциклов на основе антрахинона чаще всего использовались аминокантрахиноны, и их диазопроизводные.

Ключевые слова: триазены; гетероциклизация; нуклеофильное замещение; конденсация; циклоприсоединение; 9,10-антрахиноны.

Введение

Изначально антрахиноны были исторически важными натуральными красителями. Позже было установлено, что трициклическая плоская кольцевая система антрахинонов проявляет довольно широкий спектр важных фармацевтических свойств (Рис. 1) [1]. В настоящее время они интенсивно изучаются в терапевтических целях как средство против COVID-19 и новых коронавирусов 3CLpro, PLpro [2; 3].

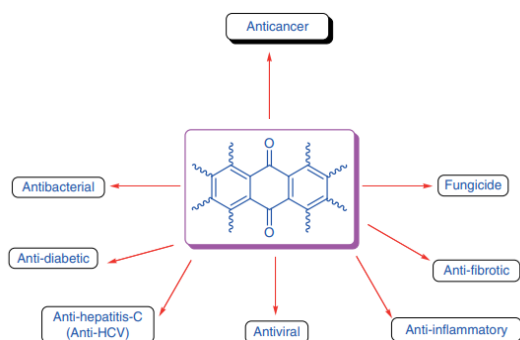


Fig. 1. Therapeutic use of anthraquinone derivatives
Рис. 1. Терапевтическое применение производных антрахинона

Обзор литературы указывает на то, что на базе антрахиноновых производных синтезировано и исследовано ограниченное количество азотсодержащих гетероциклических производных. С учетом их относительной доступности развитие этого направления оказывается перспективным.

Получение гетероциклов на основе производных аминокантрахинона. Аминокантрахиноны важны как промежуточные соединения для синтеза новых азотсодержащих гетероциклических

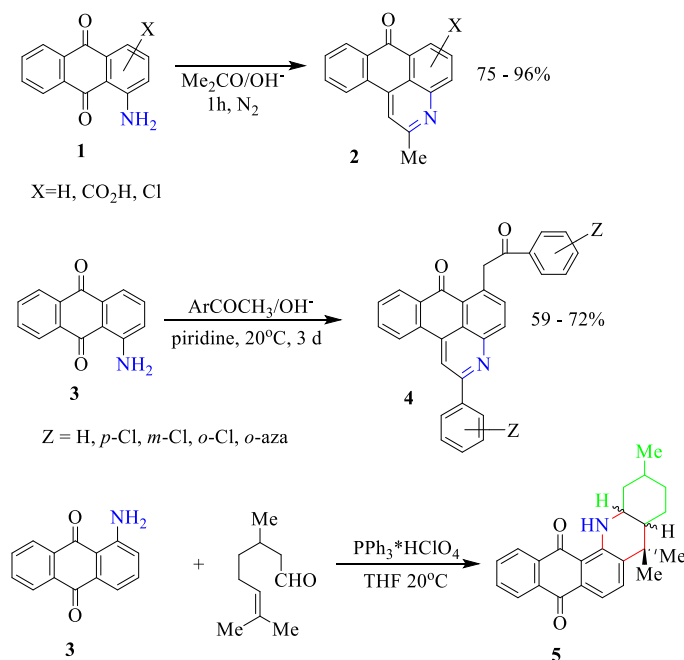
систем. 9,10-антрахиноновые структуры с гетероциклическими конденсированными кольцами выступают важными компонентами многих пигментов, а также дисперсных и кубовых красителей [4–6].

Реакция производных аминокантрахинона **1** с ацетоном в щелочном водном растворе позволяла получить замещенные 2-метил-7Н-дибензо[*f,i*]изохинолин-7-оны **2** (схема 1) [7]. Реакция ацетофенонов (Н, *o*-, *m*-, *p*-Cl, *o*-аза) с аминокантрахиноном **3** в пиридине в присутствии гидроксида натрия приводила к образованию 6-(арилкарбонил)метил-2-арил-7Н-нафто[1,2,3-*de*]хинолин-7-онов **4** [8].

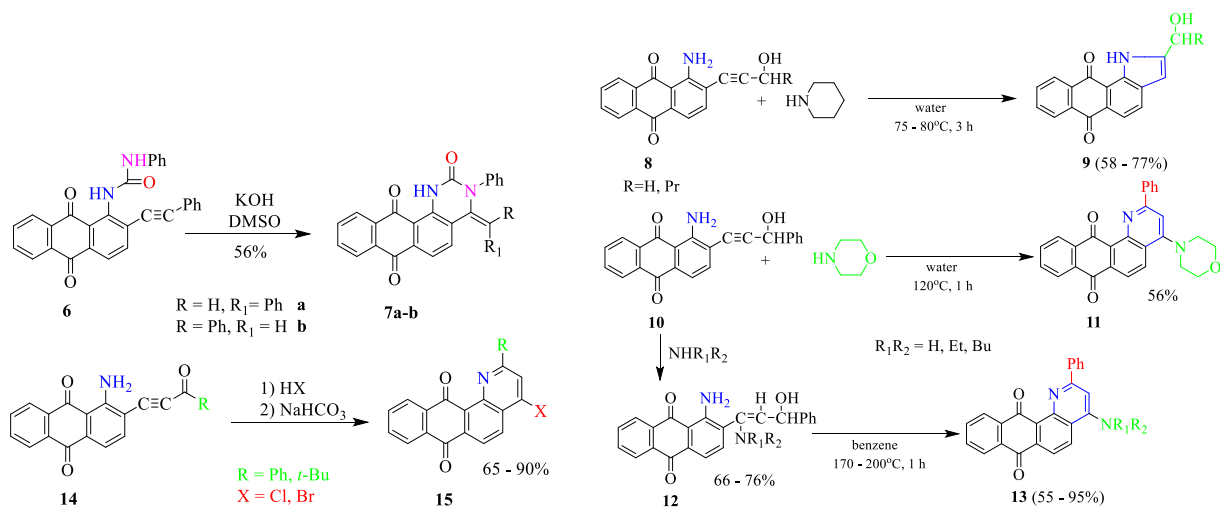
Ацетилирование и дальнейшее замыкание кольца может быть проведено путем нагревания аминокантрахинона **3** с ацетангидридом в присутствии ацетатов щелочных металлов [9]. Использование 3,7-диметил-6-октеналя или *O*-замещенных салициловых альдегидов при наличии катализатора трифенилфосфоний перхлората (20% моль) приводит к производному акридина **5** (схема 1) [10].

Внутримолекулярная реакция присоединения с участием фрагмента мочевины и *орто*-алкильных групп в соединениях **6** протекала путем 6-*exo-dig* циклизации с получением смеси *E*- и *Z*-нафтохиназолинов **7** (*E*:*Z* = 7:2) (схема 2) [11]. Нагревание 1-амино-2-(3-гидроксиалкил-1-ил)-9,10-антрахинонов **8** с пиперидином позволило провести циклизацию с образованием 2-(1-гидроксиалкил)нафто[2,3-*g*]индол-6,11-дионов **9**. А 1-амино-2-(3-гидрокси-3-фенилпропил)-9,10-антрахинон **10** (который при наличии фенильной группы превращается в **11**) реагирует с первичными

и вторичными аминами, что дает соответствующие 1-амино-2-(1-амино-2-бензолвинил)-9,10-антрахиноны **12**, которые циклизируют в 4-диалкил или 4-алкиламино-2-фенилнафто[2,3-*h*]хинолин-7,12-дионы **13** с выходом 55 - 95 % (схема 2) [12].



Scheme 1. Obtaining heterocycles based on aminoanthraquinone
Схема 1. Получение гетероциклов на основе аминоантрахинона



Scheme 2. Obtaining heterocycles by C≡C-bond addition
Схема 2. Получение гетероциклов присоединениями по C≡C-связи

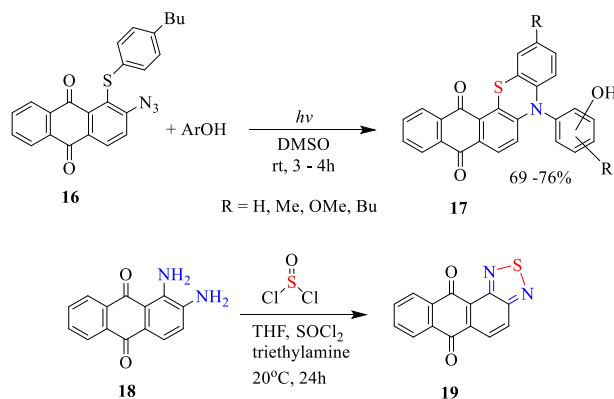
Вышеупомянутые реакции представляют собой примеры внутримолекулярного нуклеофильного присоединения по $-C\equiv C-$ связи, что позволяет получить азотсодержащие гетероциклы. Другие важные внутримолекулярные электрофильные заместители вицинальных функционализированных этилиаренов (гетаренов) также часто используются для целевого синтеза аннелированных гетероциклов, некоторые из них проявляют биологическую активность [13]. Например,

циклизация *vic*-аминоалкинилантрахинонов **14** привела к аннелированию пиридинового кольца с получением соединения **15** [14].

Гетероциклические серо- и азотсодержащие производные хинонов привлекают внимание химиков-синтетиков из-за возможности их применения в различных сферах. Они используются как красители в носителях для записи, хранения и повторного воспроизведения информации [15]. Фотолиз 1-арилтио-2-азидоантрахинона

16 в ДМСО в присутствии фенолов приводил к образованию 5*H*-нафто[2,3-*c*]фенотиазин-8,13-дионов **17**, в которых атом азота ковалентно связан с фенольным кольцом введенного фенола (схема 3) [16].

Синтезированный одностадийной циклизацией антра[1,2-*c*][1,2,5]-тиадиазол-6,11-дион **19** (с 1,2-диаминоантрахинона **18**), проявляет противоканцерогенную активность [17].

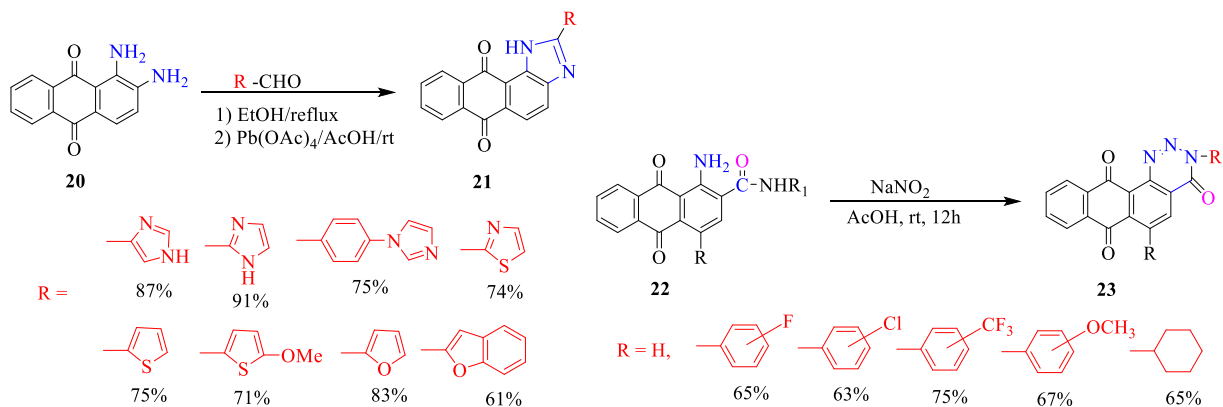


Scheme 3. Obtaining sulfur and nitrogen-containing heterocycles
Схема 3. Получение серо- и азотсодержащих гетероциклов

Синтезированы новые рецепторы на основе имидазо-антрахиноновой системы, содержащей гетероциклы тиазола, (бензо)фурана, тиофена и имидазола в положении 2. Гетероциклические альдегиды и 1,2-диаминоантрахинон **20** нагревали в течение 12 ч в этаноле при кипячении с использованием муравьиной кислоты в качестве катализатора для получения соответствующих иминов. Впоследствии эти промежуточные соединения циклизировали в имидазо-антрахиноны **21** в присутствии тетраацетата свинца в уксусной кислоте при

комнатной температуре (схема 4). Перекристаллизация неочищенных продуктов из диэтилового эфира/хлороформа дала хорошие выходы 61 – 91 % [18].

Целевые соединения **23** были синтезированы с помощью реакции внутримолекулярной циклизации амидов **22**, образующейся *in situ* в уксусной кислоте при комнатной температуре с выходами 63–75 % (схема 4). Следует отметить, что использование *t*-BuONO в качестве диазотирующего агента в реакциях при 20–65 °C дала низкую конверсию амидов **22** [19].

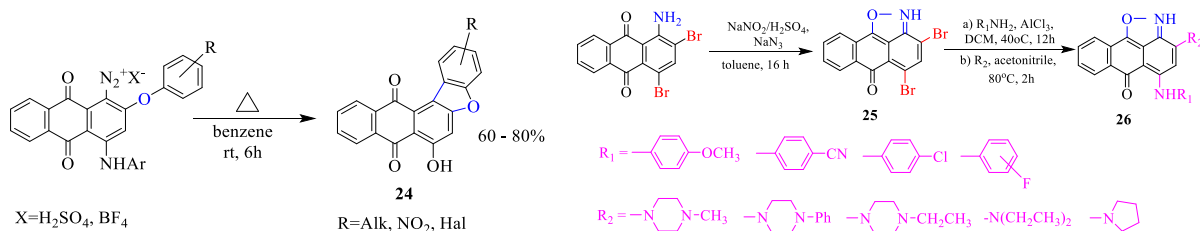


Scheme 4. Preparation of heterocycles using aldehydes
Схема 4. Получение гетероциклов с помощью альдегидов

Синтез гетероциклических соединений реакцией диазотирования. В литературе приведено относительно небольшое количество работ по получению конденсированных производных 9,10-антрахинона с использованием реакций диазотирования. В частности, описан способ получения фурановых производных в

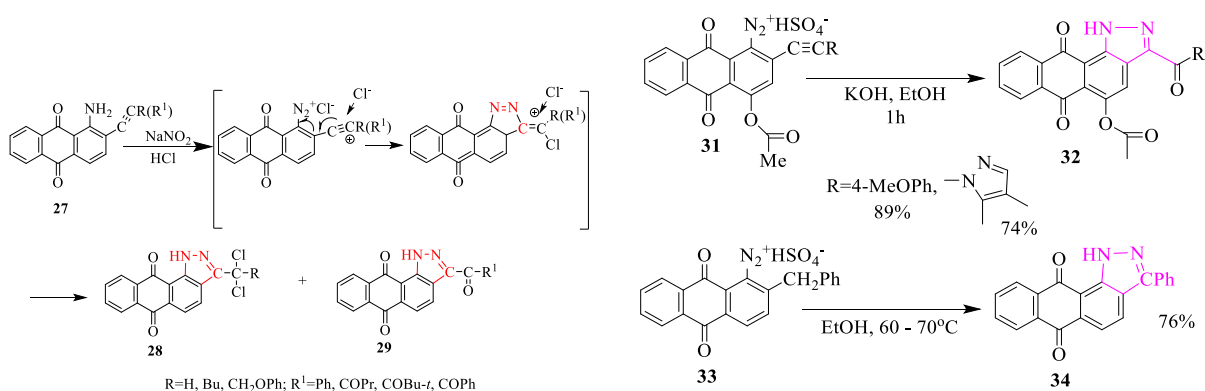
положениях 1 и 2 – 7-гидроксиантра[2,1-*b*]бензо[*d*]фуран-8,13-дионов **24** с выходами 60-80 % [20]. Синтез 3,5-дигидро-6*H*-антра[1,9-*cd*]изоксазол-6-она **25** совершенно с помощью реакции диазотирования (схема 5). Полученный продукт **25** был модифицирован различными ароматическими аминами, полученные производные **26** проявляли

противораковую активность [21].



Scheme 5. Obtaining heterocycles by diazotization
Схема 5. Получение гетероциклов с помощью диазотирования

Л. Феденко и соавторы изучили циклизации вицинальных алкинилзамещенных диазониевых солей 9,10-антрахинона **27**, и на основе экспериментальных данных и результатов квантово-химических расчетов предложили механизм данной гетероциклизации (схема 6) [22]. Циклизация 2-алкинил-9,10-антрахинон-1-диазоний хлорида **27** не приводит к образованию шестичленного цикла, а дает пиразольный цикл. В зависимости от алкинильных заместителей продуктами реакции являются 1,1-дихлороалкил-1H-нафтол[2,3-*g*]индазол-дионы **28** или ацил-1H-нафтол[2,3-*g*] индазолдионы **29**.



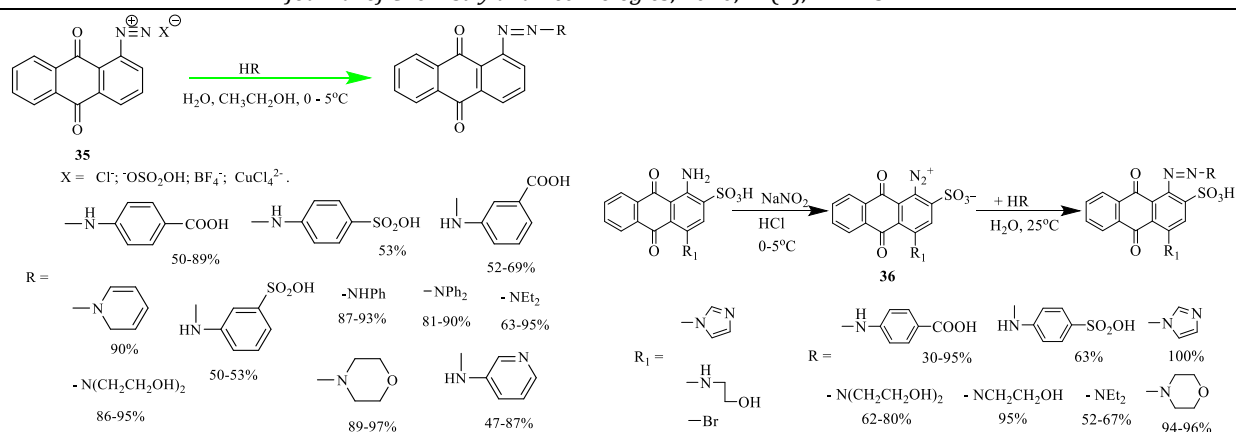
Scheme 6. Preparation of heterocycles by diazotization and addition at the C≡C bond
Схема 6. Получение гетероциклов с помощью диазотирования и присоединения по C≡C-связи

Синтез и реакции циклоприсоединения триазенов. Триазены на основе 9,10-антрахинона выступают удобными промежуточными продуктами для синтеза новых гетероциклических соединений. Их обычно синтезируют реакциями диазотирования и N-азосочетания диазопроизводных антрахинонов **35-36** с аминами (схема 7) [24-26].

Химия триазенов демонстрирует тенденцию к образованию новых

А. Степанов с сотрудниками развили это направление и исследовали влияние заместителей в алкинильном и антрахиноновом фрагментах на образование пятичленных циклов [23]. В частности, ими установлено, что электрофильные экзоциклизации с образованием пиразолов **32** с выходами 74-89% наблюдаются при комбинации донорных заместителей в арилалкинильном фрагменте и ацетильной группы в положении 4 соединения **31** (схема 6). В случае 1-амино-2-бензилантрацендиона **33** при нагревании в этаноле имеет место образование 3-фенил-6,11-дигидроантра[2,1-*d*]пиразол-6,11-диона **34** с выходом 76%.

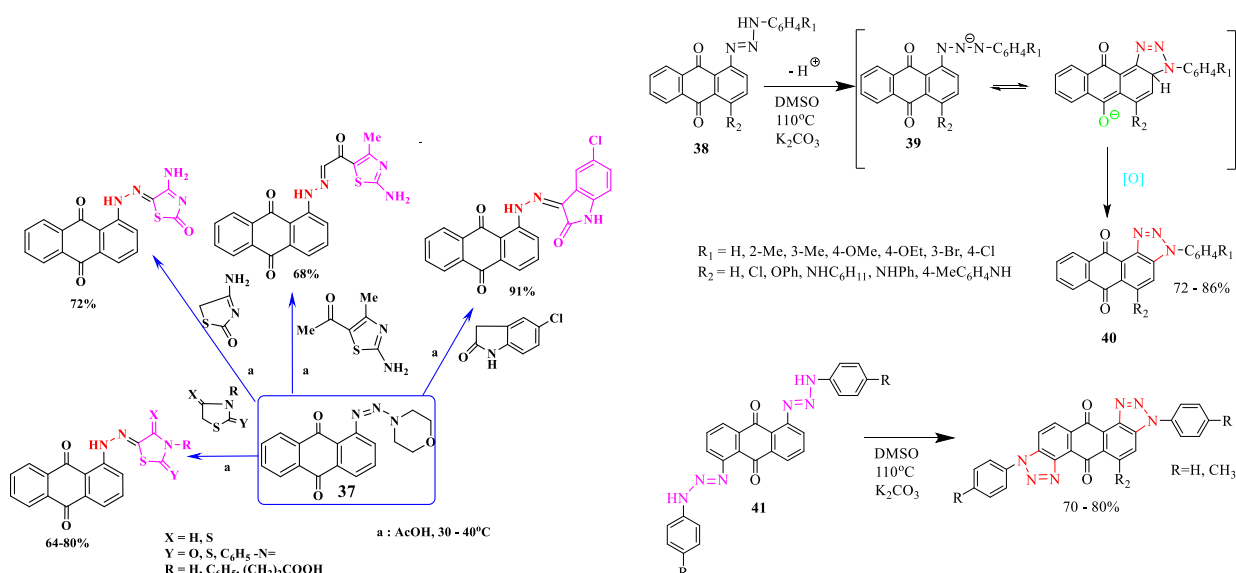
гетероциклов при разных условиях. Несмотря на то, что они иногда выступают как промежуточные продукты, триазены довольно часто используются как исходные материалы для гетероциклов, которые недоступны для синтеза другими методами. Было установлено, что морфолинотриазенантрахинон **37** взаимодействует с соединениями с активной метиленовой группой с замещением аминфрагмента триазена на остаток СН-кислот (схема 8) [27].



Scheme 7. Obtaining triazenes
Схема 7. Получение триазенов

При нагревании триазенов 9,10-антрахинона **38** в ДМСО в присутствии карбоната калия происходит внутримолекулярное ароматическое нуклеофильное замещение с образованием нуклеофильного интермедиата **39** и

циклизацией в соответствующие 3-арилантра[1,2-d]триазол-6,11-дионы **40** (схема 8). Аналогичная картина имеет место и для бис(арилтриазено)-9,10-антрахинонов **41** [28].



Scheme 8. Reactions of triazenes
Схема 8. Реакции триазенов

При исследовании морфологии наноразмерных пленок триазенов антрахинонового ряда было выявлено глобулярное микрообразование гетероциклической антрахиноновой макромолекулы **42** (рис. 2) как следствие образования сопряжения с подложкой Si/SiO₂ [29].

Синтез гетероциклических соединений реакцией нуклеофильного замещения. Реакцией нуклеофильного замещения брома в молекулу антрахинона можно ввести ароматические азотсодержащие гетероциклы. Конденсацией бромаминовой кислоты **43** с гетероароматическими аминами, такими как

2-аминопиридин (b), имидазол (a), 1,2,4-триазол (c), получали 4-замещенные производные 9,10-антрахинона **44a-c**, которые диазотировали и сочетали с различными нафталеновыми кислотами.

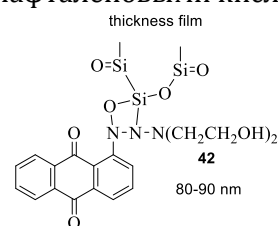
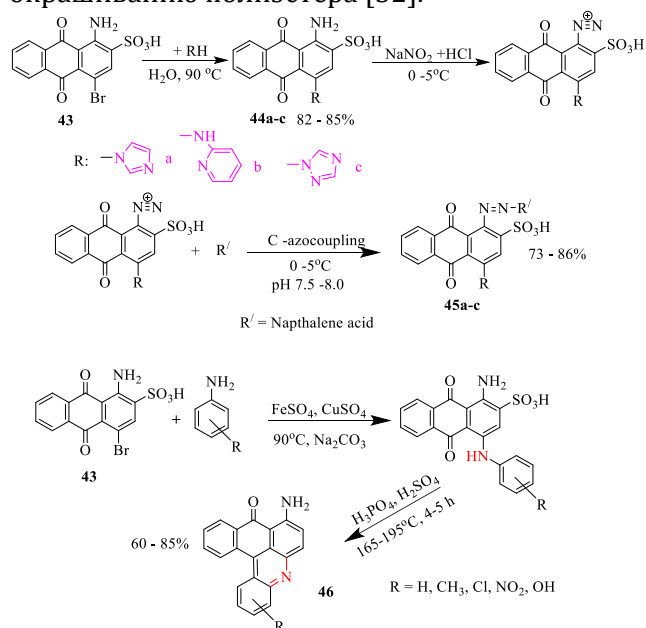


Fig. 2. Formation of a heterocyclic compound on Si/SiO₂ films.

Рис. 2. Образование гетероциклического соединения на пленках Si/SiO₂.

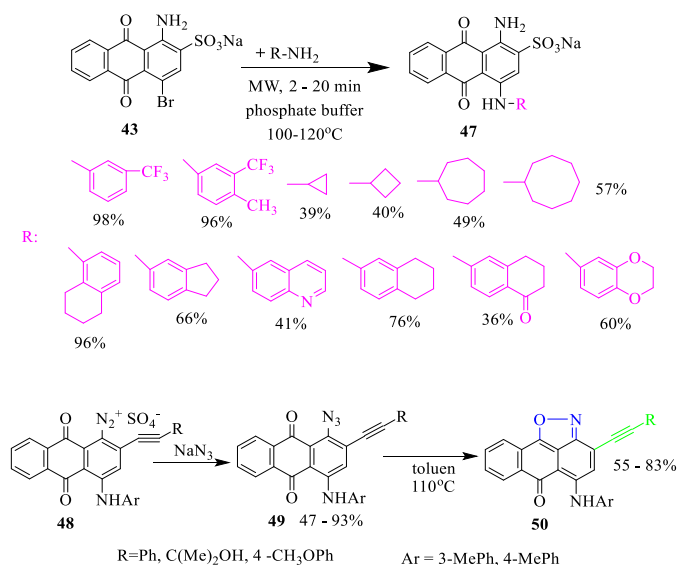
Выходы продуктов С-азосочетания **45a-c** составляли 78–86 % (схема 9). Полученные красители проявляли противобактериальную активность [30–31]. Равал (A. Raval) и Чаухан (B. Chauhan) синтезировали дисперсные красители - производные 8-аминокерамидона **46** конденсацией бромаминовой кислоты **43** с различными ариламинами с последующим десульфированием и циклизацией в смеси концентрированных сульфатной и ортофосфатной кислот (схема 9). Продукты (красители) проявляли способность к окрашиванию полиэстера [32].



Scheme 9. Preparation of heterocycles by nucleophilic substitution reaction

Схема 9. Получение гетероциклов реакцией нуклеофильного замещения

Эффективным методом увеличения скорости реакции нуклеофильного



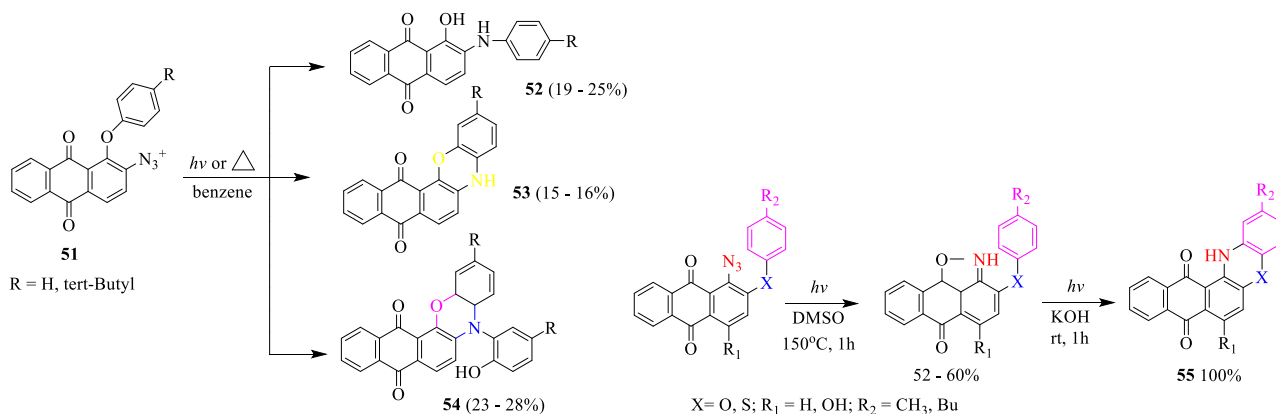
Scheme 10. Cyclization of 4-substituted anthraquinones
Схема 10. Циклизация 4-замещенных антрахинонов

замещения является фотоаминирование. Но следует заметить, что фотоаминирование бромаминовой кислоты ароматическими аминопроизводными не приводило к образованию ожидаемых продуктов [33]. Описанную ранее проблему синтеза гетероциклических соединений удалось решить благодаря использованию микроволнового излучения (μW) [34]. В ряде исследований было показано, что облучение в микроволновом диапазоне отменяет необходимость в длительном нагревании и обычно увеличивает скорость химической реакции, часто повышает выход основного продукта реакции. Ученые объяснили это каталитическим действием микроволнового излучения на формирование связей карбон-карбон, а также карбон-гетероатом [35].

С использованием микроволнового излучения (μW) был синтезирован целый ряд производных amino-9,10-антрахинона **47**, которые содержат различные циклоалкильные фрагменты, гидрофобные заместители с трифторметильными группами и производные хинолина (схема 10) [36]. Стабилизация соли диазония **48** происходит благодаря наличию в 4-м положении 9,10-антрахинона донорных заместителей (NHAr), которые замедляют электрофильную циклизацию алкинильного фрагмента в положении 2. Данный эффект авторы использовали, чтобы осуществить замену диазогруппы на азидную **49**, и в дальнейшем использовали ее для формирования изоксазольного кольца **50** с выходами 55-83 % и сохранением алкинильного фрагмента в положении 2 [23].

Другие реакции. Фотолиз 1-арилокси-2-азидоантрахинонов **51** в бензоле приводит к образованию 1-гидрокси-2-ариламиноантрахинона **52** и двух 5*H*-нафто[2,3-*c*] феноксазин-8,13-дионов **53-54** (схема 11). Термолиз продукта **51** почти количественно дает продукт **53** (90%) и примеси **52**. С другой

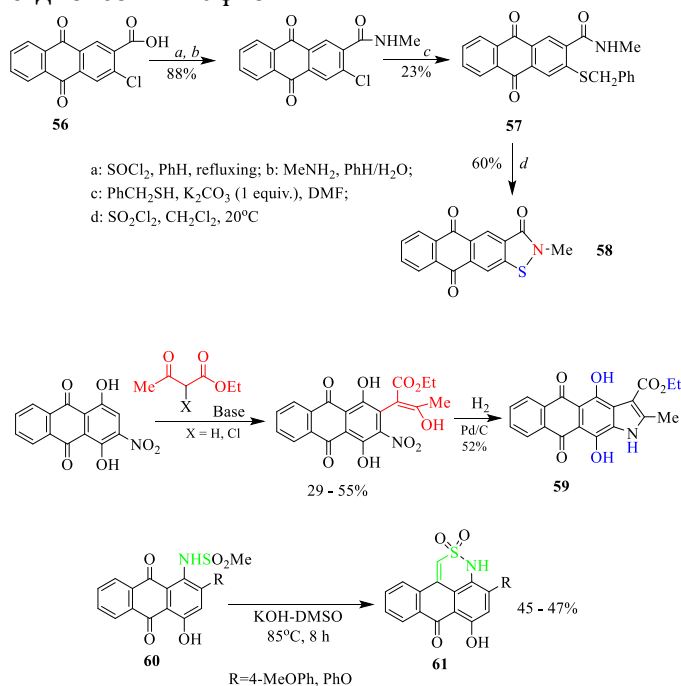
стороны, термолиз продукта **51** в присутствии фенола дает основной продукт феноксазин **54** [37]. В присутствии арилокси- или арилтио-групп в позиции 4 приводили к фотохимическому превращению в соответствующие феноксазины и феноптиазины **55** [38].



Scheme 11. Obtaining phenoxazines
Схема 11. Получение феноксазинов

2-Метилтетрагидроантра[2,3-*d*]изотиазол-3,5,10-трион **58** синтезирован реакцией 3-хлор-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-карбоксамиды **56** с алкантиолом и последующей циклизацией алкантиоламида **57** в изотиазолин при воздействии SO₂Cl₂ (схема 12) [39]. Разработана двустадийная схема синтеза этилового эфира 4,11-дигидрокси-2-метил-5,10-диоксо-1*H*-нафто

[2,3-*f*]индол-3-карбоновой кислоты **59**, основанная на реакции викариозного замещения водорода с последующей внутримолекулярной восстановительной гетероциклизацией [40]. Было обнаружено, что сульфаниламиды **60** в системе DMSO - KOH превращаются в султамы **61** с выходами 45-47 % (схема 12) [41].



Scheme 12. Preparation of heterocycles by various methods
Схема 12. Получение гетероциклов различными способами

Выводы

В данном обзоре были рассмотрены новые гетероциклизации антрахиноновых механизмы и условия реакций производных, которые позволяют получать

конденсированные азотсодержащие гетеросистемы.

Авторы выражают благодарность заведующему кафедрой химии Annai College of Arts and Science, Kumbakonam, India Dr. A Napolraj за приглашение на международный вебинар при участии Шупенюка В.И. с докладом: "Synthesis of Biologically Active Compounds Based on Nitrogen Heterosystem" на основе которого сформирован обзор.

Обзор подготовлен при финансовой поддержке Министерства образования и науки Украины (Проект № 0119U103131).

Bibliography

- [1] A fruitful decade from 2005 to 2014 for anthraquinone patents / H. Hussain, A. Al-Harrasi, A. Al-Rawahi [et al.] // Expert Opinion on Therapeutic Patents. – 2015. – Vol. 25, N 9. – P. 1053–1064.
- [2] Malik E. Anthraquinones As Pharmacological Tools and Drugs / E. Malik, C. Muller // Medicinal research reviews. – 2016. – Vol. 36, N 4. – P. 705–748.
- [3] Anthraquinone Derivatives as an Immune Booster and their Therapeutic Option Against COVID-19 / P. Khanal, B. M. Patil, J. Chand, Y. Naaz // Natural Products and Bioprospecting. – 2020. – Vol. 10. – P. 325–335.
- [4] Anthraquinone dyes and intermediates / H. – S. Bien, J. Stawitz, K. Wunderlich // Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry. – 2000. – 578 p.
- [5] Naemi H. Rapid, efficient and one pot synthesis of anthraquinone derivatives catalyzed by Lewis acid/methanesulfonic acid under heterogeneous conditions / H. Naeimi, R. Namdari // Dyes and Pigments. – 2009. – Vol. 81, N 3. – P. 259–263.
- [6] Solid Phase Synthesis and Biological Activity of Tuftsin Conjugates / M. Kukowska-Kaszuba, K. Dzierzbicka, M. Serocki, A. Skladanowski // J. Med. Chem. – 2011. – Vol. 54, N 7. – P. 2447–2454.
- [7] Synthesis and Cytotoxic Activity of 7-Oxo-7H-dibenz[f,i]isoquinoline and 7-Oxo-7H-benzo[e]perimidine Derivatives / X. Bu, L. W. Deady, G. J. Finlay [et al.] // J. Med. Chem. – 2001. – Vol. 44, N 12. – P. 2004–2014.
- [8] Deady L. W. Tetracycle Formation from the Reaction of Acetophenones with 1-Aminoanthraquinone, and Further Annulation of Pyridine and Diazepine Rings / L. W. Deady, C. L. Smith // Australian Journal of Chemistry. – 2003. – Vol. 56 (12). – P. 1219–1224.
- [9] Пат. 7655085 B2 США. Thermally stable anthrapyridone / G. S. Shankarling, K. Sivakumar, A. M. Dhalla ; Sabc Innovative Plastics Ip B.V. – №10/678251; заявл. 22.12.2005; опублик. 2.02.2010.
- [10] Gaddam V. Synthesis of polycyclic aminoanthraquinone, indole and pyridocarbazole derivatives through inter and intramolecular hetero Diels–Alder reaction: PhD Thesis / Gaddam Vikram. – India, University of Hyderabad, 2010. – 322 p.
- [11] Savelev V. A. Cyclization of N-(2-R-1-anthraquinonyl)ureas to anthrapyrimidine derivatives / V. A. Savelev, V. A. Loskutov // Chem. Heterocycl. Compd. – 1991. – Vol. 27. – P. 621–623.
- [12] Transformations of 1-amino-2-(3-hydroxyalk-1-ynyl)-9,10-anthraquinones in the presence of amines / I. I. Barabanov, L. G. Fedenok, N. E. Polykov, M. S. Shvartsberg // Russian Chemical Bulletin. – 2001. – Vol. 50. – P. 1663–1667.
- [13] Synthesis and properties of acetylenic derivatives of pyrazoles / S. F. Vasilevsky, E. V. Tretyakov, J. Elguero // Advances in Heterocyclic Chemistry. – 2002. – 50 p.
- [14] Shvartsberg M. S. Synthesis of 4-haloquinolines and their fused polycyclic derivatives / M. S. Shvartsberg, E. A. Kolodina // Mendeleev Communications. – 2008. – Vol. 18. – P. 109–111.
- [15] Carroll R. L. The Genesis of Molecular Electronics / R. L. Carroll, C. B. Gorman // Angew. Chem., Int. Ed. – 2002. – Vol. 41. – P. 4378.
- [16] Photochemical cyclocondensation of 1-arylthio-2-azidoanthraquinones with phenols / L. S. Klimenko, N. S. Sirazhedinova, V. A. Savelev [et al.] // Russian Chemical Bulletin. – 2016. – Vol. 65. – P. 1814–1819.
- [17] Ring fusion strategy for synthesis and lead optimization of sulfur-substituted anthra[1,2-c][1,2,5]thiadiazole-6,11-dione derivatives as promising scaffold of antitumor agents / Yu-Ru. Lee, T. C. Chen, C. C. Lee [et al.] // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2015. – Vol. 102. – P. 661–676.
- [18] Batista R. Selective colorimetric and fluorimetric detection of cyanide in aqueous solution using novel heterocyclic imidazo-anthraquinones / R. Batista, S. Costa, M. Raposo // Sensors and Actuators B. – 2014. – Vol. 191. – P. 791–799.
- [19] Anthra[1,2-d][1,2,3]triazine-4,7,12(3H)-triones as a New Class of Antistaphylococcal Agents: Synthesis and Biological Evaluation / V. Zvarych, M. Stasevych, V. Novikov [et al.] // Molecules. – 2019. – Vol. 24. – P. 4581.
- [20] Synthesis and functionalization of 7-hydroxyanthra[2,1-b]benzo[d]furan-8,13-diones / L. M. Gornostaev, E. V. Arnold, E. V. Lykova, M. V. Sadoschenko // Chem. Heterocycl. Compd. – 2010. – Vol. 46. – P. 665–669.
- [21] Discovery, design and synthesis of 6H-anthra[1,9-cd]isoxazol-6-one scaffold as G9a inhibitor through a combination of shape-based virtual screening and structure-based molecular modification / W. L. Chen, Z. H. Wang, T. T. Feng [et al.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry. – 2016. – Vol. 24, N 22. – P. 6102–6108.
- [22] Mechanism and Synthesis Potentialities of the Cyclization of vic-(Alkynyl)arene diazonium Salts / L. G. Fedenok, I. I. Barabanov, N. A. Zolnikova [et al.] // Chemistry for Sustainable Development. – 2011. – Vol. 19. – P. 647–651.
- [23] Chameleonic Reactivity of Vicinal Diazonium Salt of Acetylenyl-9,10-anthraquinones: Synthetic Application toward Two Heterocyclic Targets / A. A. Stepanov, L. M. Gornostaev, S. F. Vasilevsky [et al.] // J. Org. Chem. – 2011. – Vol. 76(21). – P. 8737–8748.
- [24] Synthesis of triazene derivatives of 9, 10-anthraquinone / O. P. Sabadakh, T. N. Taras, E. R. Luchkevich, V. P. Novikov // Russian Journal of Organic Chemistry. – 2015. – Vol. 51(2). – P. 287–288.
- [25] Триазени на основі 4-імідазол заміщеного антрахінону як імовірні інгібітори білків / В. І. Шупенюк, Т. М. Тарас, О. П. Сабадах [та ін.] // Хімія, технологія речовин та їх застосування. – 2019. – Vol. 2, № 2. – P. 135–141.
- [26] Особливості отримання триазенів антрахінонового ряду / Т. М. Тарас, Ю. І. Дейчаківський, В. І. Шупенюк [та ін.] // Хімія, технологія речовин та їх застосування. – 2019. – Vol. 2, № 1. – P. 92–96.
- [27] The application of anthraquinone -based triazenes as equivalents of diazonium salts in reaction with

- methylene active compounds / O. Sabadakh, A. Lozynskiy, E. Luchkevych [et al.] // Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements. – 2018. – Vol. 193, №7. – P.409–414.
- [28] Cyclization of 1-Aryl-3-[4-aryl(cyclohexyl)amino-9,10-dioxo-1-anthryl]triazenes to 3-Aryl-5-aryl(cyclohexyl)-aminoanthra[1,2 d][1,2,3]triazole-6,11-diones / N. A. Bulgakova and L. M. Gornostaev // Russian Journal of Organic Chemistry – 2001. – Vol. 37, № 9. – P. 1351–1352.
- [29] Structure and Morphology of Anthraquinone Triazene Films on Silicon Substrate / V. I. Shupenyuk, S. V. Mamykin, T. N. Taras [et al.] // Physics and Chemistry of Solid State. – 2020. – Vol. 21(1). – P. 117–123.
- [30] Patel N. B. Characterization, application and microbial study of imidazole base acid anthraquinone dyes / N. B. Patel and A. L. Patel // Oriental Journal of Chemistry – 2008. – Vol. 24 (2). – P. 551–558.
- [31] Patel N. B. Performance and microbial studies of acid anthraquinone dyes containing triazole on various fibres / N. B. Patel and A. L. Patel // Int. J. Chem. Sci. – 2009. – Vol. 7 (1). – P. 155–168.
- [32] Raval D. A. Synthesis of 8-aminoceramide derivatives by modified two step process / D. A. Raval and Y.B. Chauhan // Indian J. of Chem. Technology. – 1997. – Vol. 4. – P. 53–56.
- [33] The Nucleophilic Photo-substitution reaction of anthraquinone derivatives. I. The Photo-amination of sodium 1-amino-4-bromanthraquinone-2-sulfate / H. Inoue, M. Hida, T. D. Tuong and T. Murata // J. Chem. Soc., of Japan. – 1973. – Vol. 46. – P. 1759–1762.
- [34] Kappe C. O. Controlled microwave heating in modern organic highlights from the 2004-2008 / C. O. Kappe, D. Dallinger // Mol. Divers. – 2009. – Vol. 13. – P. 71–193.
- [35] Patricci E. Microwaves Make Hydroformylation a Rapid and Easy Process / E. Patricci, A. Mann, A. Schoenfelder // Org. Lett. – 2006. – Vol. 8, № 17. – P. 3725–3727.
- [36] Development of GoSlo-SR-5-69, a potent activator of large conductance Ca²⁺-activated K⁺ (BK) channels / S. Roy, R. J. Large, A. M. Akande [et. al.] // Eur. J. Med. Chem. – 2014. – Vol. 75. – P. 426–437.
- [37] Klimenko L. S. Photochemical and Thermal Transformations of 1-Aryloxy-2- and 4-Azidoanthraquinones / L. S. Klimenko, E. A. Pritchina, N. P. Gritsan // Chem. Eur. J. – 2003. – Vol. 9. – P. 1639–1644.
- [38] Klimenko L. S. Synthesis of 5H-naphtho[2,3-c]phenothiazine-8,13-diones from 1-arylthio-2-azidoanthraquinones / L. S. Klimenko, E. A. Pritchina, N. P. Gritsan // Russian Chemical Bulletin. – 2001. – Vol. 50. – P. 678–681.
- [39] Kucherov F. A. Synthesis of linear and angular anthraquinonothiazol-3-ones, their S-oxides, and S,S-dioxides / F. A. Kucherov, S. G. Zlotin // Russian Chemical Bulletin. – 2001. – Vol. 50. – P. 1657–1662.
- [40] Heterocyclic Analogs of 5,12-Naphthacenequinone 14*. Synthesis of naphtho[2,3-f]indole-3-carboxylic Acid Derivatives / A. S. Tikhomirov, V. A. Litvinova, Y. N. Luzikov [et. al.] // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2017. – Vol. 53. – P. 1072–1079.
- [41] Beresnev V. A. Specificity of the cyclization of 1-alkyl(aryl)sulfonylamino-9,10-anthraquinones into naphtho[1,2,3-cd]indol-6(2H)-ones / V. A. Beresnev, L. M. Gornostaev // Russian Journal of Organic Chemistry. – 2008. – Vol. 44. – P. 1508–1511.
- [1] Hussain, H.; Al-Harrasi, A.; Al-Rawahi, A.; Green, I.; Csuk, R.; Ahmed, I.; Shan, A.; Abbas, G.; Rehman, N.; Ullah, R. (2015). A fruitful decade from 2005 to 2014 for anthraquinone patents. *Expert Opin. Ther. Patents*. 1053–1064. <https://doi.org/10.1517/13543776.2015.1050793>
- [2] Malik, E.; Muller, C. (2016). Anthraquinones As Pharmacological Tools and Drugs. *Medicinal research reviews*. 36(4), 705–748. <https://doi.org/10.1002/med.21391>
- [3] Khanal, P.; Patil, B. M.; Chand, J.; Naaz, Y. (2020). Anthraquinone Derivatives as an Immune Booster and their Therapeutic Option Against COVID-19. *Natural Products and Bioprospecting*. 10, 325–335. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-39093/v1>
- [4] Bien H.-S., Stawitz J., Wunderlich K. (2000). Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry / edited by H.-S. Bien, J. Stawitz, K Wunderlich. – Weinheim : Wiley-VCH, 578. https://doi.org/10.1002/14356007.a02_355
- [5] Naeimi, H.; Namdari, R. (2009). Rapid, efficient and one pot synthesis of anthraquinone derivatives catalyzed by Lewis acid/methanesulfonic acid under heterogeneous conditions. *Dyes and Pigments*. 81, 259–263. <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2008.10.019>
- [6] Kukowska-Kaszuba, M.; Dzierzbicka, K.; Serocki, M.; Skladanowski, A. (2011). Solid Phase Synthesis and Biological Activity of Tuftsin Conjugates. *J. Med. Chem.* 54, 2447–2454. <https://doi.org/10.1021/jm200002s>
- [7] Bu, X.; Deady, L. W.; Finlay, G. J.; Baguley, B. C.; Denny, W. A. (2001). Synthesis and Cytotoxic Activity of 7-Oxo-7H-dibenz[f,i]isoquinoline and 7-Oxo-7H-benzof[e]perimidine Derivatives. *J. Med. Chem.* 44, 2004–2014. <https://doi.org/10.1021/jm010041i>
- [8] Deady, L. W.; Smith, C. L. (2003). Tetracycle Formation from the Reaction of Acetophenones with 1-Aminoanthraquinone, and Further Annulation of Pyridine and Diazepine Rings. *Aust. J. Chem.* 56, 1219–1224. <https://doi.org/10.1071/CH03136>
- [9] Shankarling, G. S.; Sivakumar, K.; Dhalla A. M. (2010). *US Patent No. 7655085B2*. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office.
- [10] Gaddam V. (2010). *Synthesis of polycyclic aminoanthraquinone, indole and pyridocarbazole derivatives through inter and intramolecular hetero Diels–Alder reaction*. (PhD dissertation). <http://hdl.handle.net/10603/4211>
- [11] Savelev, V. A.; Loskutov, V. A. (1991). Cyclization of N-(2-R-1-anthraquinonyl)ureas to anthrapyrimidine derivatives. *Chem. Heterocycl. Compd.* 27, 621–623.
- [12] Barabanov, I. I.; Fedenok, L. G.; Polykov, N. E.; Shvartsberg, M. S. (2001). Transformations of 1-amino-2-(3-hydroxyalk-1-ynyl)-9,10-anthraquinones in the presence of amines. *Russ. Chem. Bull.* 50, 1663–1667.
- [13] Vasilevsky, S. F.; Tretyakov, E. V.; Elguero, J. (2002). Synthesis and properties of acetylenic derivatives of pyrazoles. *Adv. Heterocycl. Chem.* 82, 1–50.
- [14] Shvartsberg, M. S.; Kolodina, E. A. (2008). Synthesis of 4-haloquinolines and their fused polycyclic derivatives. *Mendeleev. Commun.* 18, 109–111. DOI [10.1016/j.mencom.2008.03.020](https://doi.org/10.1016/j.mencom.2008.03.020)
- [15] Carroll, R. L.; Gorman, C. B. (2002). The Genesis of Molecular Electronics. *Angew. Chem., Int. Ed.*, 41, 4378.
- [16] Klimenko, L. S.; Sirazhedinova, N. S.; Savelev, V. A.; Martyanov, T. P.; Korchagin, D. V. (2016). Photochemical cyclocondensation of 1-arylthio-2-azidoanthraquinones with phenols. *Russ. Chem. Bull.* 65, 1814–1819.

References

- [17] Lee, Yu-Ru.; Chen, T. C.; Lee, C. C.; Chen, C. L.; Ali, A.; Tikhomirov, A.; Guh, J. H.; Yu, D. S.; Huang, H. S. (2015). Ring fusion strategy for synthesis and lead optimization of sulfur-substituted anthra[1,2-c][1,2,5]thiadiazole-6,11-dione derivatives as promising scaffold of antitumor agents. *Eur. J. of Med. Chem.* 102, 661-676. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.07.052>
- [18] Batista, R.; Costa, S.; Raposo, M. (2014). Selective colorimetric and fluorimetric detection of cyanide in aqueous solution using novel heterocyclic imidazo-anthraquinones. *Sensors and Actuators B.* 191, 791-799. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2013.10.030>
- [19] Zvarych, V.; Stasevych, M.; Novikov, V.; Rusanov, E.; Vovk, M.; Szweda, P.; Grecka, K.; Milewski, S. (2019). Anthra[1,2-d][1,2,3]triazine-4,7,12(3H)-triones as a New Class of Antistaphylococcal Agents: Synthesis and Biological Evaluation. *Molecules.* 24, 4581. [doi:10.3390/molecules24244581](https://doi.org/10.3390/molecules24244581)
- [20] Gornostaev, L. M.; Arnold, E.V.; Lykova, E. V.; Sadoschenko, M. V. (2010). Synthesis and functionalization of 7-hydroxyanthra[2,1-b]benzo[d]furan-8,13-diones. *Chem. Heterocycl. Compd.* 46, 665-669. [DOI:10.1007/s10593-010-0566-2](https://doi.org/10.1007/s10593-010-0566-2)
- [21] Chen, W. L.; Wang, Z. H.; Feng, T. T.; Li, D. D.; Wang, C. H.; Xu, X. L.; Zhang, X. J.; You, X. L.; Zhang, X. J.; You, Q. D.; Guo, X. K. (2016). Discovery, design and synthesis of 6H-anthra[1,9-cd]isoxazol-6-one scaffold as G9a inhibitor through a combination of shape-based virtual screening and structure-based molecular modification. *Bioorg. Med. Chem.* 24, 6102-6108. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2016.09.071>
- [22] Fedenok, L. G.; Barabanov, I. I.; Zolnikova, N. A.; Bashurova, V. S.; Bogdanchikov, G. A. (2011). Mechanism and Synthesis Potentialities of the Cyclization of vic-(Alkynyl)arene Diazonium Salts. *Chem. Sustainable Dev.* 19, 647-651.
- [23] Stepanov, A. A.; Gornostaev, L. M.; Vasilevsky, S. F.; Arnold, E. V.; Mamatyuk, V. I.; Fadeev, D. S.; Gold, B.; Alabugin, I. V. (2011). Chameleonic Reactivity of Vicinal Diazonium Salt of Acetylenyl-9,10-anthraquinones: Synthetic Application toward Two Heterocyclic Targets. *J. Org. Chem.* 76(21), 8737-8748. <https://doi.org/10.1021/jo2014214>
- [24] Sabadakh, O. P.; Taras, T. M.; Luchkevich, E. R.; Novikov, V. P. (2015). Synthesis of triazene derivatives of 9, 10-anthraquinone. *Russ. J. Org. Chem.* 51(2), 277-278. <https://doi.org/10.1134/S1070428015020244>
- [25] Shupeniuk, V. I.; Taras, T. M.; Sabadakh, O. P.; Bolibruch L.D.; Zhurakhivska L. R. (2019). [Tryazeny na osnovi 4-imidazol zamishhenogho antrakhinonu yak imovirni inhibitory bilkiv]. Lviv, Ukraine: Khimija, tekhnologhija rehovyn ta jikh zastosuvannja. 2(2). (in Ukrainian). <https://doi.org/10.23939/ctas2019.02.135>
- [26] Taras, T. M.; Dejchakivsky, Y. I.; Shupeniuk, V. I.; Sabadakh, O. P.; Bolibruch, L. D. (2019). [Osoblyvosti otrymannja tryazeniv antrakhinonovogho rjadu]. Lviv, Ukraine: Khimija, tekhnologhija rehovyn ta jikh zastosuvannja, 2(1). (in Ukrainian). <https://doi.org/10.23939/ctas2019.01.092>
- [27] Sabadakh, O.; Lozynskyi, A.; Luchkevych, E.; Taras, T.; Vynnytska, R.; Karpenko, O.; Novikov, V.; Lesyk, R. (2018). The application of anthraquinone -based triazenes as equivalents of diazonium salts in reaction with methylene active compounds. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements.* 193(7), 409-414. <https://doi.org/10.1080/10426507.2018.1452236>
- [28] Bulgakova, N. A.; Gornostaev, L. M. (2001). Cyclization of 1-Aryl-3-[4-aryl(cyclohexyl)amino-9,10-dioxo-1-anthryl]triazenes to 3-Aryl-5-aryl(cyclohexyl)-aminoanthra[1,2d][1,2,3]triazole-6,11-diones. *J. Org. Chem.* 37(9), 1351-1352. <https://doi.org/10.1023/A:1013164528653>
- [29] Shupenyuk, V. I.; Mamykin, S. V.; Taras, T. N.; Matkivskyi, M. P.; Sabadakh, O. P.; Matkivskyi, O. M. (2020). Structure and Morphology of Anthraquinone Triazene Films on Silicon Substrate. *Physics and Chemistry of Solid State.* 21(1), 117-123. [DOI: 10.15330/pccs.21.1.117-123](https://doi.org/10.15330/pccs.21.1.117-123)
- [30] Patel, N. B.; Patel, A. L. (2008). Characterization, application and microbial study of imidazole base acid anthraquinone dyes. *Oriental Journal of Chemistry.* 24(2), 551-558.
- [31] Patel, N. B.; Patel, A. L. (2009). Performance and microbial studies of acid anthraquinone dyes containing triazole on various fibres. *Int. J. Chem. Sci.* 7(1), 155-168.
- [32] Raval, D. A.; Chauhan, Y. B. (1997). Synthesis of 8-aminoceramidone derivatives by modified two step process. *Indian J. of Chem. Technology.* 4, 53-56.
- [33] Inoue, H.; Hida, M.; Tuong, T. D.; Murata, T. (1973). The Nucleophilic Photo-substitution reaction of anthraquinone derivatives. I. The Photo-amination of sodium 1-amino-4-bromanthraquinone-2-sulfate. *J. Chem. Soc., of Japan.* 46, 1759-1762.
- [34] Kappe, C. O.; Dallinger, D. (2009). Controlled microwave heating in modern organic highlights from the 2004-2008. *Mol. Divers.* 13, 171-193. <https://doi.org/10.1007/s11030-009-9138-8>
- [35] Patricci, E.; Mann, A.; Schoenfelder, A. (2006). Microwaves Make Hydroformylation a Rapid and Easy Process. *Org. Lett.* 8(17), 3725-3727.
- [36] Roy, S.; Large, J. R.; Akande, A. M.; Kshatri, A.; Webb, T. I.; Domene, C.; Sergeant, G. P.; Mchale, N. G.; Thornbury, K. D.; Hollywood M. A. (2004). Development of GoSlo-SR-5-69, a potent activator of large conductance Ca²⁺-activated K⁺ (BK) channels. *Eur. J. Med. Chem.* 75, 426-437. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.01.035>
- [37] Klimenko, L. S.; Pritchina, E. A.; Gritsan, N. P. (2003). Photochemical and Thermal Transformations of 1-Aryloxy-2- and 4-Azidoanthraquinones. *Chem. Eur. J.* 9, 1639-1644. <https://doi.org/10.1002/chem.200390188>
- [38] Klimenko, L. S.; Pritchina, E. A.; Gritsan, N. P. (2001). Synthesis of 5H-naphtho[2,3-c]phenothiazine-8,13-diones from 1-arylthio-2-azidoanthraquinones. *Russ. Chem. Bull.* 50, 678-681.
- [39] Kucherov, F. A.; Zlotin, S. G. (2001). Synthesis of linear and angular anthraquinonoisothiazol-3-ones, their S-oxides, and S,S-dioxides. *Russ. Chem. Bull.* 50, 1657-1662. [DOI: 10.1023/A:1013003122428](https://doi.org/10.1023/A:1013003122428)
- [40] Тихомиров, А. С.; Литвинова, В. А.; Лузиков, Ю. Н.; Королев, А. М.; Синкевич, Ю. Б.; Щекотихин А. Е. (2017). Heterocyclic Analogs of 5,12-Naphthacenequinone 14*. Synthesis of naphtho[2,3-f]indole-3-carboxylic Acid Derivatives. *Chem. Heterocycl. Compd.* 53(10), 1072-1079. [DOI 10.1007/s10593-017-2173-y](https://doi.org/10.1007/s10593-017-2173-y)
- [41] Beresnev V. A.; Gornostaev, L. M. (2008). Specificity of the cyclization of 1-alkyl(aryl)sulfonylamino-9,10-anthraquinones into naphtho[1,2,3-cd]indol-6(2H)-ones. *Russ. J. Org. Chem.* 44, 1508-1511. [DOI: 10.1134/S1070428008100187](https://doi.org/10.1134/S1070428008100187)