

СИНТЕЗ 4-ЗАМЕЩЕННЫХ ПЕРВИЧНЫХ АЛИФАТИЧЕСКИХ АМИНОАНТРАХИНОНОВ И ИХ *in silico* ИССЛЕДОВАНИЯ

© 2021 г. В. И. Шупенюк^{a, *}, N. Amaladoss^b, Т. Н. Тарас^a,
О. П. Сабадах^a, Н. П. Маткивский^a

^a Прикарпатский национальный университет им. Василя Стефаника,
кафедра химии среды и химического образования, Украина, 76018 Ивано-Франковск, ул. Шевченко, 57
^b Department of Chemistry, Annai College of Arts and Science, India, 612503 Kumbakonam, Kovilacheri
*e-mail: vasyi.shupeniuk@pnu.edu.ua

Поступила в редакцию 11.01.2021 г.
После доработки 22.01.2021 г.
Принята к публикации 23.01.2021 г.

Новые 4-замещенные 9,10-антрахиноны (8 соединений) с фрагментами первичных аминопроизводных были синтезированы с помощью реакции нуклеофильного замещения Ульмана. На основе 9,10-антрахинона получены триазены, содержащие биогенный амин (моноэтанолламин) в 4-м положении антрахинонового кольца. Структуры синтезированных соединений определяли при помощи LC-MS и ¹³C ¹H-ЯМР-спектроскопии. Синтезированные производные антрахинона оценивали на схожесть с лекарственными препаратами. Соединения с хорошими показателями сходства с лекарственными препаратами были оценены при помощи программы DIGEPred, а взаимодействие между модулированными белками оценивали при помощи STRING. Расшифровка путей их биологического действия была осуществлена при помощи базы данных Киотской энциклопедии генов и геномов.

Ключевые слова: броламиновая кислота, реакция Ульмана, LC-MS, 4-замещенные 9,10-антрахинона, триазены, гены

DOI: 10.31857/S0514749221040121

ВВЕДЕНИЕ

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

Достаточно большое количество синтезированных производных AQ имеют сульфонатную группу в положении 2. Их получают из натриевой соли броламиновой кислоты **1** (рис. 2). Это соединение базовый исходный материал для синтеза

биологически активных производных AQ, а также множества красителей [4–6]. На самом деле, броламиновая кислота и ее соли наиболее часто используются как промежуточные продукты для синтеза производных AQ, включая кислотные красители, путем замены атома брома в 4-м положении на (арил)алкиламино производные [7–9].

Литературные данные о химических свойствах триазенантрахинонов практически отсутствуют [10–11]. Для моделирования молекулы антрахинона и ввода в ее структуру триазеновой группы, которая выступает известной алкилирующей канцеролитической группой, нами была проведена реакция *N*-азосочетания катиона диазония (**13**) с различными алифатическими и ароматическими аминами.

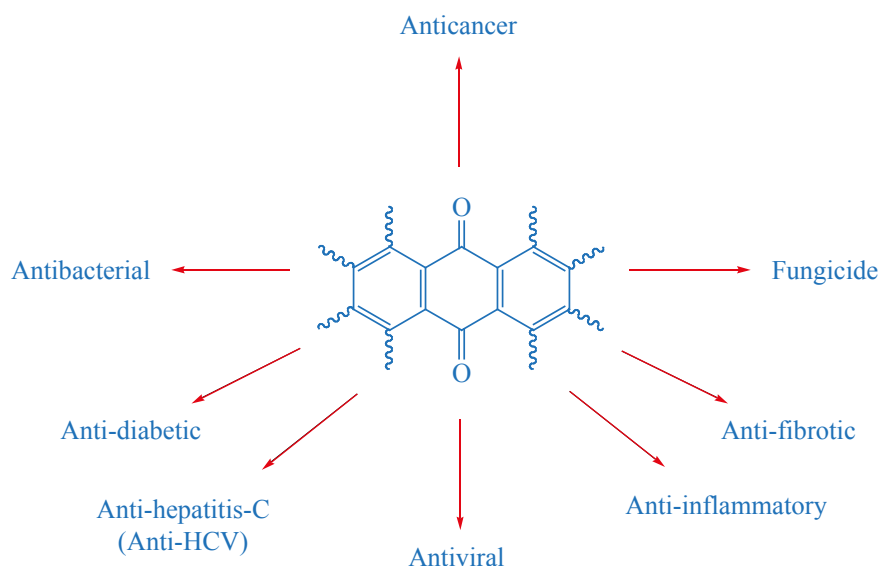


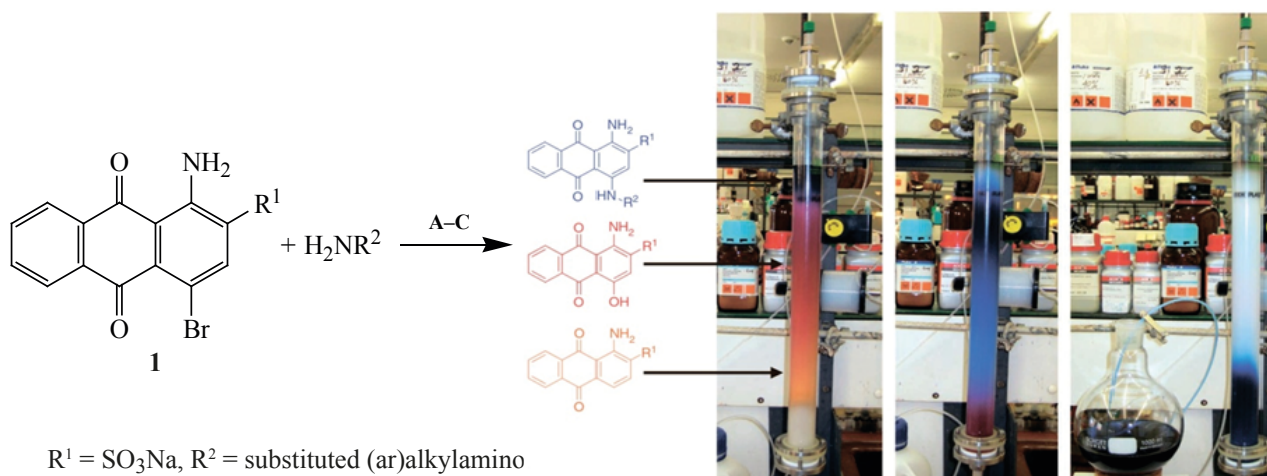
Рис. 1. Биологическое применение производных антрахинона

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При разработке оптимального метода замещения были проанализированы существующие методы замещения брома [12–13] и проведена серия синтезов с моноэтаноламином и бромаминовой кислотой **1** и ее 2-метилпроизводным **2** в различных условиях, но выходы реакции не всегда были удовлетворительными (схема 1).

Из проанализированных методов в нашем случае наиболее эффективным оказался метод получения 1-амино-4-[(2-гидроксиэтил)амино]-9,10-ди-

оксо-9,10-дигидроантрацен-2-сульфоновой кислоты в водной среде в присутствии бифункционального катализатора солей Cu (II) и Fe (II) [14]. Выход целевого продукта **5** составил 96% (m/z $[M + H]^+$ 362.0), его структура подтверждена спектрами ЯМР ^1H и ^{13}C , а состав элементным анализом. В соединении **6** (выход 65%) в спектре ЯМР ^1H наблюдаются химические сдвиги этильной группы при 3.50 и 3.67 м.д. Согласно этому методу было выполнено нуклеофильное замещение брома в бромаминовой кислоте другими первичными аминоалифатическими производными (схема 2).



$R^1 = \text{SO}_3\text{Na}$, $R^2 = \text{substituted (ar)alkylamino}$

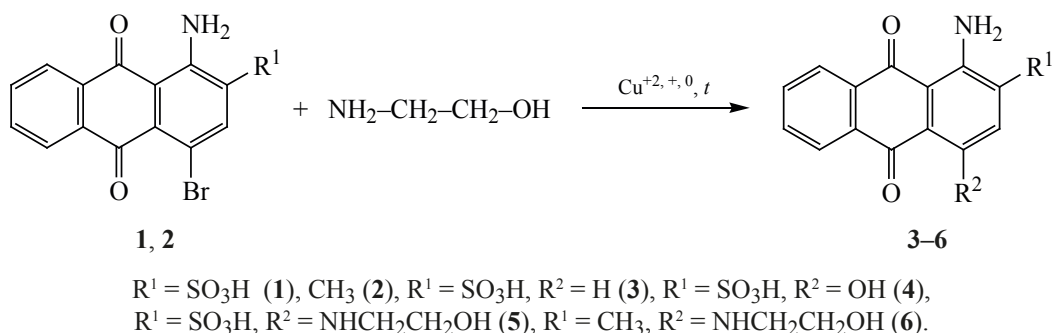
A: CuCl , Na_2CO_3 , Na_2SO_3 , H_2O , rt, 8–24 ч или 120°C , 8–10 ч.

B: CuSO_4 , Na_2CO_3 , H_2O , 120°C , 12–48 ч.

C: phosphate buffer, pH 6–7, Cu^0 , microwave, $100\text{--}120^\circ\text{C}$, 5–24 мин.

Рис. 2. Общий синтез 4-замещенных производных антрахинона

Схема 1



Основным нежелательным продуктом, выявленным почти во всех реакциях, был 1-амино-4-гидрокси-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-сульфонат (4), образующийся в результате атаки конкурентного гидрокси нуклеофила (табл. 1).

Кроме этого, существовала четкая зависимость между рKa и степени чистоты полученных продуктов.

Синтез триазенов. Следующим этапом процесса стала реакция диазотирования ароматического амина 5 (схема 3), проводимая в водной среде с нитритом натрия при кислом рН и температуре 0–5°C [15–16]. Заключительная стадия реакция присоединения аминопроизводных, в результате которой были получены триазены (схема 4).

Синтез триазенов по реакции *N*-азосочетания не всегда проходит легко и зависит от активности

исходных солей диазония, свойств амина с которым происходит реакция соединения и стабильности получаемых продуктов.

Структура триазенов 14–17 полностью подтверждена. В спектрах ¹H-ЯМР этих триазенов сдвиги в ароматической области характерны для структуры ароматического антрахинона и наблюдаются при 7.50–8.70 м.д.

Биоактивность и их показатель сходства с лекарственными препаратами. Среди 12 различных соединений были идентифицированы триазены с хорошими показателями лекарственного сходства. Среди них продукт 17 с молекулярной массой 510.08 получил наивысшую оценку сходства с лекарственным средством +0.06. Детали оценки лекарственного сходства каждого соединения приведены в табл. 2.

Схема 2

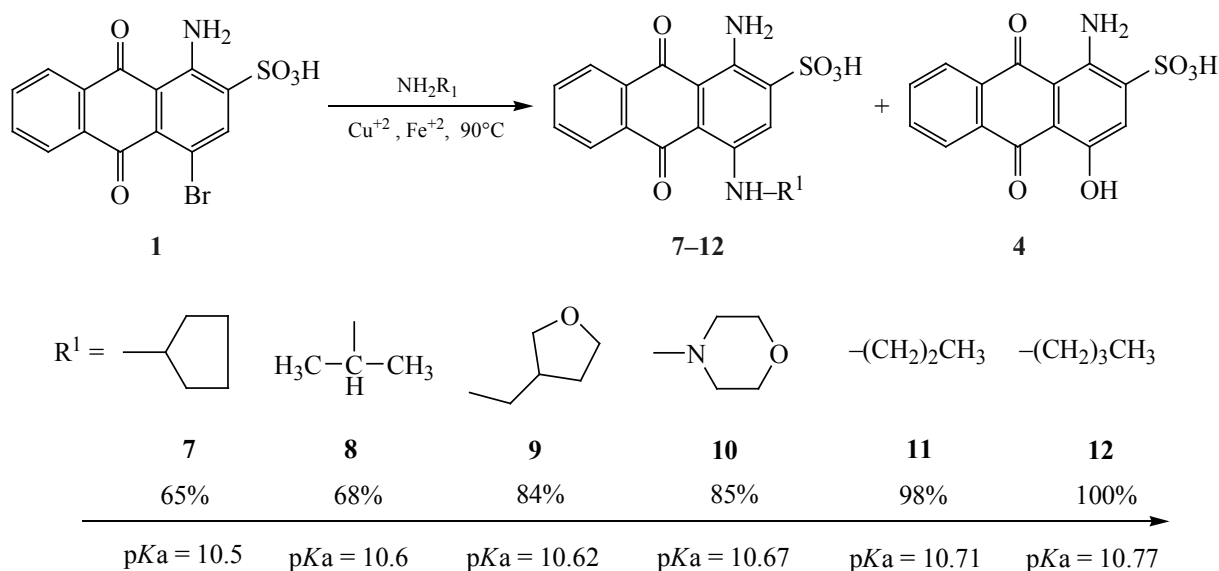
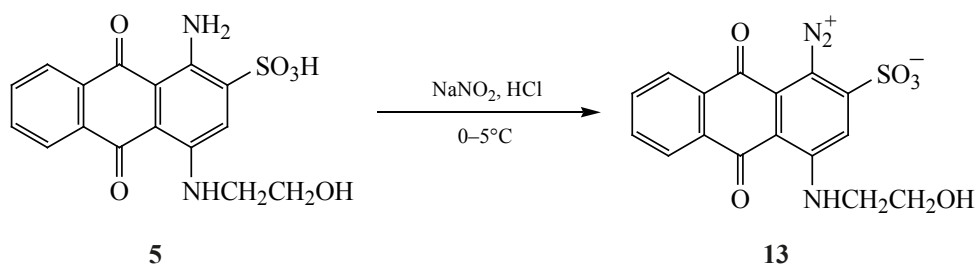


Таблица 1. LC-MS данные полученных продуктов 7–12

№ соединения	Выход, % (чистота полученного продукта)	Примеси гидроксипроизводного 4, %
7	65	25
8	68	20
9	84	15
10	85	5
11	98	1
12	100	–

Схема 3

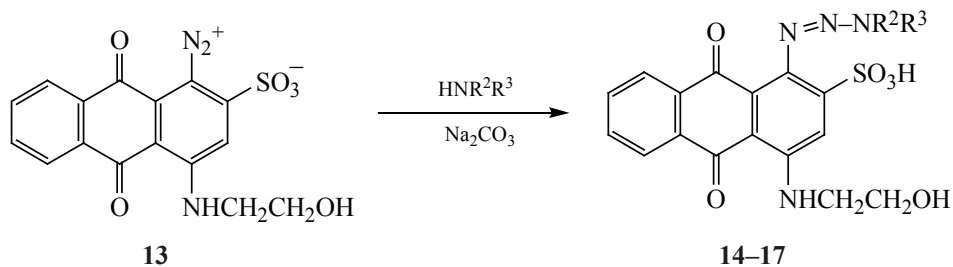


Триазен **14** модулирует наибольшее количество генов – 10. Выявлено влияние на ген (CHEK1), ответственный за сигнальный путь p53, непосредственно участвующей в укреплении иммунной системы. Кроме этого, анализ результатов показал модуляцию 15 различных биологических путей в которых действие на рак в основном модулируются посредством регулирования 3-х генов (SP1, IL23A и NFE2L2). В табл. 3 приведен анализ обогащения генов модулированных белков производными антрахинона с их соответствующими генными кодами. Белок-белковое взаимодействие модулированных белков представлено на рис. 3.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Все материалы приобретены из коммерческих источников и использовались без дополнительной очистки. Температуры плавления измерены в открытых капиллярных трубках. Спектры ЯМР ^1H записаны на спектрометре Varian 400, работающем на частоте 400 МГц. Хромато-масс-спектры регистрировались высокоэффективным жидкостным хроматографом Agilent серии 1100, оснащенный диодной матрицей с масс-селективным детектором Agilent LC/MS, позволяющим быстро переключать режимы положительной/отрицательной ионизации. За ходом реакции следили методом

Схема 4



$\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ (**14**), $\text{R}^2, \text{R}^3 = (\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$ (**15**), $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{CH}_2\text{CH}_3$ (**16**),

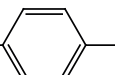
$\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{HOOC}$ —— (**17**)

Таблица 2. Сродство синтезированных соединений к лекарственным средствам

№	Молекулярная формула	Молекулярный вес	NHBA	NHBD	Mol LogP	Mol PSA (Å ²)	MolVol (Å ³)	DLS
5	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₆ S	362.06	6	5	-0.57	114.29	307.29	-0.73
6	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₃	296.12	3	4	2.76	71.87	288.83	-0.16
7	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₅ S	386.09	5	5	1.40	97.61	340.44	-0.19
8	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₅ S	360.08	5	4	0.72	96.76	317.25	-0.66
9	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₆ S	402.09	6	4	0.24	106.48	355.56	-0.17
10	C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O ₆ S	403.08	7	4	-0.53	110.07	353.50	-0.27
11	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₅ S	360.08	5	4	0.82	97.63	317.22	-0.57
12	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₅ S	374.09	5	4	1.34	97.63	335.12	-0.69
14	C ₁₈ H ₁₈ N ₄ O ₈ S	450.08	10	5	-0.74	150.24	380.77	-0.79
15	C ₂₀ H ₂₂ N ₄ O ₆ S	446.13	8	3	1.18	117.64	399.55	-0.60
16	C ₂₀ H ₂₀ N ₄ O ₇ S	460.11	9	3	0.04	126.10	402.62	-0.23
17	C ₂₃ H ₁₈ N ₄ O ₈ S	510.08	10	5	1.01	155.40	434.50	0.06

ТШХ на пластинах с силикагелем (DC-Fertigfolien ALUGRAM Xtra SILG/UV254, Германия).

Производные антрахинона с хорошими показателями лекарственного сходства были протестированы в DIGEP-Pred [17] для определения «белковых мишеней» (белки с повышенной/пониженной регуляцией) при вероятной активности 0.4. Перечень регулируемых белков был внесен в

Таблица 3. Анализ модулированных белков производными антрахинона

ID путей	Описание	Количество генов	Сопоставление белков в сети
hsa05200	Pathways in cancer	3	SP1, IL23A, NFE2L2
hsa05164	Influenza A	2	NXT2, SP1
hsa05133	Pertussis	2	SP1, IL23A
ko04625	C-type lectin receptor signaling pathway	2	SP1, IL23A
hsa05166	HTLV-I infection	1	CHEK1
hsa05014	Amyotrophic lateral sclerosis (ALS)	1	SP1
hsa05152	Tuberculosis	1	IL23A
hsa05224	Breast cancer	1	SP1
hsa05204	Chemical carcinogenesis	1	CBR1
hsa05225	Hepatocellular carcinoma	1	NFE2L2
hsa05203	Viral carcinogenesis	1	CHEK1
hsa04216	Ferroptosis	1	GSS
hsa05323	Rheumatoid arthritis	1	IL23A
hsa01524	Platinum drug resistance	1	TOP2A
hsa04115	p53 signaling pathway	1	CHEK1

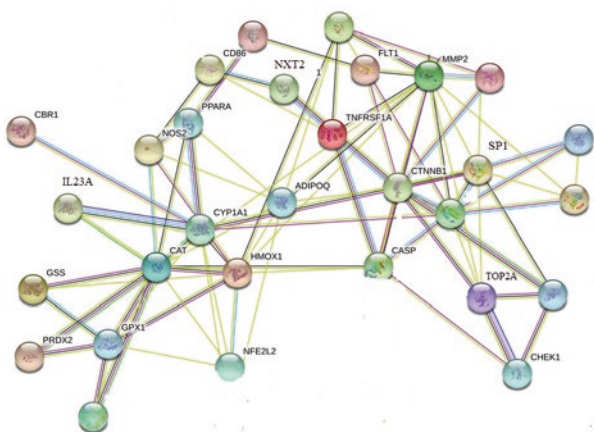


Рис. 3. Белок-белковое взаимодействие регулируемых белков

STRING [18] для идентификации биологического процесса, клеточной функции и молекулярных процессов комбинированного набора генов. Кроме этого, возможные модулированные пути также были идентифицированы в базе данных Киотской энциклопедии генов и геномов.

Общая методика получения 4-замещенных 9,10-антрахинонов 5–12. Бромаминовую кислоту (4.04 г, 0.01 моль), растворяли в 40 мл горячей воды (70–80°C), поочередно добавляли аминопроизводное (0.015 моль), кислотосвязывающий агент натрия бикарбонат (0.02 моль), затем к раствору прибавляли катализаторы сульфат меди (0.05 г) и сульфат железа (0.05 г). Реакционную смесь перемешивали и нагревали до 90°C, поддерживая температуру в течение 4 ч. Течение реакции и ее окончание контролировали методом ТШХ до исчезновения следов бромаминовой кислоты на пластинке (элюент *o*-ксилол–ацетон, 4:6). Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, подкисляли концентрированной HCl и фильтровали выпавший осадок, промывая раствором натрия хлорида (20%, 60 мл). Влажный продукт был в основном синего цвета, его растворяли в горячей воде (50 мл) и осаждали концентрированной HCl (3 мл).

1-Амино-4-[(2-гидроксиэтил)амино]-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-сульфоновая кислота (5). Синее твердое вещество, выход 96%, т.пл. 287–289°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.49 д (2H, CH₂), 3.69 д (2H, CH₂), 7.73 с (1H, H³), 7.85 т (2H_{аром}, J 7.7 Гц), 8.25 д (2H_{аром}, J

8.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 45.29 (CH₂), 60.24 (CH₂OH), 109.38, 109.67, 121.16, 126.19, 126.36, 132.88, 133.03, 134.43, 134.47, 143.5, 143.79, 145.84 (C_{аром}), 181.17, 182.12 (C=O). Масс-спектр (LC/MS), m/z : 364.0 [$M + \text{H}$]⁺. Найдено, %: C 53.10; H 4.40; N 6.90; S 7.80. C₁₈H₁₈N₂O₇S. Вычислено, %: C 53.07; H 4.42; N 6.87; S 7.86. M 364.

1-Амино-4-[(2-гидроксиэтил)амино]-2-метилантрацен-9,10-дион (6). Синее твердое вещество, выход 59%, т.пл. 300°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.30 с (3H, CH₃), 3.50–3.60 м (2H, CH₂), 3.67 д (2H, CH₂, J 5.2 Гц), 7.34 с (1H, H³), 7.68–7.86 м (4H_{аром}). Масс-спектр (LC/MS), m/z : 297.0 [$M + \text{H}$]⁺. C₁₇H₁₇N₂O₃. M 297.

1-Амино-4-[(пропан-2-ил)амино]-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-сульфоновая кислота (8). Синее твердое вещество, выход 68%, т.пл. 260–262°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.10 с (3H, CH₃), 2.20–2.25 м (6H, CH₂), 7.70 т (3H_{аром}), 8.00 с (2H_{аром}), 10.50 с (1H, NH). Масс-спектр (LC/MS), m/z : 361.2 [$M + \text{H}$]⁺. C₁₇H₁₆N₂O₅S. M 361.

1-Амино-4-[(морфолин-2-ил)амино]-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-сульфоновая кислота (10). Синее твердое вещество, выход 85%, т.пл. 282°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.00–2.10 м (4H, CH₂), 3.30–4.00 м (4H, CH₂), 7.70 с (3H_{аром}), 8.20 с (3H, H_{аром}, NH). Масс-спектр (LC/MS), m/z : 406 [$M + \text{H}$]⁺. C₁₈H₁₇N₃O₆S. M 402.

1-Амино-4-(пропиламино)-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-сульфоновая кислота (11). Синее твердое вещество, выход 98%, т.пл. 262°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.00 с (3H, CH₃), 1.30–1.35 м (6H, CH₂), 7.80 т (3H_{аром}), 8.20 с (2H_{аром}), 10.80 с (1H, NH). Масс-спектр (LC/MS), m/z : 362.2 [$M + \text{H}$]⁺. C₁₇H₁₆N₂O₅S. M 361.

1-Амино-4-(бутиламино)-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-сульфоновая кислота (12). Синее твердое вещество, выход 100%, т.пл. 290–292°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.00 с (3H, CH₃), 1.60 с (2H, CH₂), 7.80 с (3H_{аром}), 8.20 с (2H_{аром}), 10.70 с (1H, NH). Масс-спектр (LC/MS), m/z : 375.5 [$M + \text{H}$]⁺. C₁₈H₁₈N₂O₅S. M 375.

Методика синтеза продукта 13. В круглодонную колбу на 50 мл, оснащенную магнитной мешалкой, добавляли 4-замещенный 9,10-антрахинон **5** (0.1 ммоль), растворенный в 1М HCl (5.0 мл), затем охлаждали до 0–5°C на ледяной бане с последующим добавлением по каплям NaNO₂ (0.2 ммоль, 2 экв), растворенного в 0.5 мл дистиллированной воды при поддержании температуры в течение 5 мин.

Общая методика синтеза продуктов 14–17. В последующем смеси нагревали до комнатной температуры и добавляли аминокпроизводное (0.15 ммоль) вместе с 5 мл этанола, реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре около 30 с. За реакцией следили за изменением цвета, которое наблюдается в ходе реакции – исходный синий цвет реакции становится красным после диазотирования, а конечный продукт имеет пурпурный цвет. За реакцией также следили с помощью RP-TLC с использованием элюента ацетон–вода, 2:3. Затем продукт очищали колоночной хроматографией, используя силикагель с обращенной фазой (RP-18) и воду.

1-[3,3-Бис(2-гидроксиэтил)триаз-1-ен-1-ол]-4-[(2-гидроксиэтил)амино]-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-сульфонат кислота (14). Выход 80%. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 2.99 с (4H, CH₂), 3.40 д (4H, CH₂, диэтанол-амин, *J* 11.2 Гц), 3.65 с (4H, CH₂, диэтанол-амин), 5.08 с (ОН), 5.25 с (2H, ОН, диэтанол-амин), 7.85 с (2H_{аром}), 8.15–8.20 м (2H_{аром}), 8.69 с (2H_{аром}), 9.87 с (1H, NH). Масс-спектр (LC/MS), *m/z*: 360.9 [*M* + H]⁺. C₁₆H₁₂N₂O₆S. *M* 361.

4-[(2-Гидроксиэтил)амино]-1-[(E)-(морфолин-4-ол)диазенил]-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-сульфоновая кислота (15). Выход 90%. т.пл. > 300°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 3.37 т (1H, CH₂, морфолин), 3.43 т (2H, CH₂, морфолин), 3.70–3.75 м (3H, CH₂, морфолин), 4.95 с (5H, CH₂), 7.62 с (1H, H³), 7.86 с (1H_{аром}), 7.92 т (1H_{аром}, *J* 8.0 Гц), 8.17 д (1H_{аром}, *J* 6.4 Гц), 8.23 д (1H_{аром}, *J* 7.6 Гц), 9.89 с (1H, ОН). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆ + CCl₄), δ, м.д.: 3.46 с (2H, CH₂), 3.73 с (1H, CH₂), 7.67 д (1H, H³, *J* 6.8 Гц), 7.87–7.90 м (2H_{аром}), 8.18 т (1H_{аром}, *J* 6.0 Гц), 8.28 д (1H_{аром}, *J* 4.8 Гц), 9.90 с (1H, ОН). Хромато-масс-спектр: *m/z* 460 [*M*]⁺.

1-[3-(Бензойная кислота)триаз-1-ен-1-ол]-4-[(2-гидроксиэтил)амино]-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-сульфоновая кислота (16). Выход 95%, т.пл. > 300°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.10 с (1H, CH₂), 3.46–3.50 м (2H, CH₂, *J* 16.0 Гц), 7.20 д (8H_{аром}, *J* 7.6 Гц), 7.80 д (3H_{аром}, *J* 7.6 Гц), 7.90 с (4H, NH, ОН). Хромато-масс-спектр, *m/z*: 466 [*M* – C₂₂H₁₇O₆SN₄]⁺.

1-(3,3-Диэтилтриаз-1-ен-1-ол)-4-[(2-гидроксиэтил)амино]-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-сульфоновая кислота (17). Выход 52%. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.18 с (3H, CH₃), 2.86 д (3H, CH₃ диэтил, *J* 4.8 Гц), 3.40 с (2H, CH₂), 7.66–7.70 м (1H, H³), 8.04–8.30 м (8H_{аром}), 9.01 с (1H, ОН). Хромато-масс-спектр, *m/z*: 425.9 [*M*]⁺.

ВЫВОДЫ

Полученные результаты указывают на возможный терапевтический эффект синтезированных 4-замещенных производных антрахинона, базирующихся на компьютерном моделировании, что в будущем требует дальнейшей проверки с использованием разработанных экспериментальных протоколов исследований.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки Украины (проект № 0119U103131).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Дополнительные материалы доступны на <https://www.elibrary.ru>.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Hussain H., Al-Harrasi A., Al-Rawahi A., Green I., Csuk R., Ahmed I., Shan A., Abbas G., Rehman N., Ullah R. *Expert Opin. Ther. Patents*. **2015**, 25, 1053–1064. doi 10.1517/13543776.2015.1050793
- Malik E., Muller C. *Med. Res. Rev.* **2016**, 36, 705–748. doi 10.1002/med.21391
- Khanal P., Patil B.M., Chand J., Naaz Y. *Nat. Prod. Bioprospect.* **2020**, 10, 325–335. doi 10.1007/s13659-020-00260-2

4. Baqi Y., Muller C.E. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1271–1274. doi 10.1021/ol070102v
5. Baqi Y., Muller C.E. *Nat. Protoc.* **2010**, *5*, 945–953. doi 10.1038/nprot.2010.63
6. Baqi Y., Alzeler K., Koze M., Muller C.E. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 3784–3793. doi 10.1021/jm9003297
7. Malik E.M., Baqi Y., Müller C.E. *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, *11*, 2326–2333. doi 10.3762/bioc.11.253
8. 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. *Eur. J. Med. Chem.* **2004**, *75*, 426–437. doi 10.1016/j.ejmech.2014.01.035
9. Fiene A., Baqi Y., Malik E.M., Newton P., Li W., Lee S.-Y., Hartland L.E., Muller C.E. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, *24*, 4363–4371. doi 10.1016/j.bmc.2016.07.027
10. Сабадах О.П., Тарас Т.Н., Лучкевич Е.Р., Новиков В.П. *ЖОрХ.* **2015**, *51*, 287–288. [Sabadakh O.P., Taras T.N., Luchkevich E.R., Novikov V.P. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, *51*, 277–278.] doi 10.1134/S1070428015020244
11. Bulgakova N.A., Gornostaev L.M. *J. Org. Chem.* **2001**, *37*, 1351–1352. doi 10.1023/A:1013164528653
12. Топанов П.А., Машевская И.В., Дмитриев М.В., Масливец А.Н. *ЖОрХ.* **2020**, *56*, 644–648. [Topanov A.P., Mashevskaya, I.V., Dmitriev M.V., Masli-vets A.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 719–722.] doi 10.1134/S1070428020040247
13. Kaur G., Utreja D., Jain N., Dhillon N.K. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 113–118. doi 10.1134/S1070428020010182
14. Shupenyuk V.I., Taras T.N., Sabadakh O.P., Luchkevich E.R., Kornii Y. *Fr.-Ukr. J. Chem.* **2020**, *8*, 58–65. doi 10.17721/fujcV8I1P58-65
15. Baqi Y., Muller C.E. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 6739–6742. doi 10.1016/j.tetlet.2012.09.011
16. Глушкова М.А., Попков С.В., Бурдейный М.Л. *ЖОрХ.* **2020**, *56*, 379–383. [Glushkova M.A., Popkov S.V., Burdeinyi M.L. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 390–394.] doi 10.1134/S1070428020030045
17. Lagunin A., Ivanov S., Rudik A., Filimonov D., Poroikov V. *Bioinformatics.* **2013**, *29*, 2062–2063.
18. Szklarczyk D., Morris J.H., Cook H., Kuhn M., Wyder S., Simonovic M. *Nucleic Acids Res.* **2017**, *45*, 362–368.

Synthesis of 4-Substituted Primary Aliphatic Aminoanthraquinones and *in silico* Studies

V. I. Shupeniuk^{a, *}, N. Amaladoss^b, T. N. Taras^a, O. P. Sabadakh^a, and M. P. Matkivskiy^a

^a Department of the Environment and Chemical Education, Vasyl Stefanyk Precarpathian National University, ul. Shevchenko, 57, Ivano-Frankivsk, 76018 Ukraine

^b Department of Chemistry, Annai College of Arts and Science, Kovilacheri, Kumbakonam, 612506 India
*e-mail: vasyi.shupeniuk@pnu.edu.ua

Received January 11, 2021; revised January 22, 2021; accepted January 23, 2021

New 4-substituted 9,10-anthraquinones (8 compounds) with primary amino derivations fragments were synthesized through the substitution brom of amines using the Ullmann coupling reaction. Obtained triazenes based on 9,10-anthraquinone, which in the 4-position of the anthraquinone ring contain a biogenic amine (monoethanolamine). The structures of the synthesized compounds were determined using LC-MS and 1H NMR spectroscopy. The synthesized anthraquinone derivatives were filtered based on a druglikeness score. Compounds with good druglikeness scores were predicted for their targets using DIGEPred and the interaction among modulated proteins was evaluated using STRING. Further, the associated pathways were recorded concerning the Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes pathway database.

Keywords: bromaminic acid, Ullmann reaction, LC-MS, 4-substituted 9,10-anthraquinones, triazenes, genes