

Міністерство освіти та науки України  
Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**Тростяню Павло Вікторович**

УДК 544.7+541.6+547.8 + 544.47 + 547-316 + 541.62 + 577.29

## **ДИСЕРТАЦІЯ**

**Молекулярний дизайн та синтез нових похідних кумарину та 2-  
оксохіноліну з регульованими фотофізичними та фармакологічними  
властивостями**

Спеціальність 102 Хімія

Галузь знань 10 Природничі науки

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,  
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

\_\_\_\_\_ П.В. Тростяню

Науковий керівник: Коваленко Сергій Миколайович, доктор хімічних наук,  
професор

Харків 2025

## АНОТАЦІЯ

Тростянюк П. В. Молекулярний дизайн та синтез нових похідних кумарину та 2-оксохіноліну з регульованими фотофізичними та фармакологічними властивостями.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата наук (доктора філософії) за спеціальністю 102 Хімія (Галузь знань 10 Природничі науки). – Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, Харків, 2025.

На сьогоднішній день триває інтенсивний пошук альтернативних джерел енергії. Так, сонячна енергія і її використання є перспективним альтернативним напрямом дослідження. Серед можливих підходів, що використовують сонячну енергію значні зусилля направлені на розробку пристроїв що базуються на використанні органічних барвників як основних (робочих) компонентів перетворення сонячної енергії в електричну. Ідея таких пристроїв була сформульована і експериментально реалізована ще у 1991 році (Гретцель).

Такі перетворювачі сонячної енергії зазвичай позначаються аббревіатурою DSSC (dye-sensitized solar cell – сонячні комірки сенсibilізовані барвниками).

Ансамблі циклів, що містять кумаринові ланки, викликають підвищений інтерес дослідників у зв'язку з тим, що в таких системах можливий ефективний внутрішньомолекулярний перенос енергії електронного збудження. Ця обставина дозволяє використовувати ансамблі циклів як активні середовища для лазерів та фотосенсибілізатори для сонячних елементів DSSC.

Протеази SARS-CoV-2 відіграють важливу роль у життєвому циклі коронавірусу, що робить їх важливою мішенню для розробки противірусних

препаратів проти COVID-19. Розробка нових противірусних препаратів, здатних впливати на кілька білків-мішеней вірусу одночасно, є нині пріоритетним завданням. Аналіз молекулярних механізмів ліганд-рецепторної взаємодії для ряду нековалентних інгібіторів основної протеази (M<sub>pro</sub>) та папаїн-подібної (PL<sub>pro</sub>) протеази SARS-CoV-2 використовувався для розробки алгоритму комп'ютерного пошуку молекул, що мають подвійний механізм інгібування M<sub>pro</sub> та PL<sub>pro</sub>.

Отже, метою дисертаційної роботи було синтез та спектральне дослідження нових похідних кумарину як барвників-сенсibilізаторів DSSC, а також виявлення та синтез похідних хіноліну, як потенційних інгібіторів проти SARS-COV-2.

У роботі наведено ефективні методи синтезу похідних 3-(1,3,4-оксодіазол-2-іл)кумарину та фенілзаміщених кумарин-3-карбонових кислот та естерів. Проведено спектральні дослідження продуктів та квантово-хімічні розрахунки напівемпіричними методами, методами DFT та TD-DFT.

Проведено пошук активних інгібіторів проти SARS-COV-2 методами фармакофорного скринінгу та докінгу. Використано розроблену регресійну модель для пошуку молекул-хітів потенційних інгібіторів подвійної дії проти протеаз M<sub>pro</sub> та PL<sub>pro</sub>.

**Для проведення експерименту та обробки результатів використано наступні методи та підходи:**

1. Новизна одержаних результатів: Спектрофотометрія в УФ- та видимому діапазонах та флуороскопія.
2. Квантово-хімічні розрахунки методами DFT та TD-DFT.
3. <sup>1</sup>H-, <sup>13</sup>C-ЯМР та LC-MS для доведення структури синтезованих сполук.
4. Фармакологічний скринінг та докінг для пошуку біологічно активних сполук.

**Новизна одержаних результатів:**

1. Досліджено проблему квантово-хімічних розрахунків спектральних властивостей методом DFT.

Кількісні оцінки таких параметрів як довжина хвилі поглинання і відповідні інтенсивності ще далекі від ідеальних з ряду причин. Представлені у статті дані вказують, що стандартний на теперішній час підхід до опису спектральних переходів, який оснований на теорії функціоналу густини, не на багато кращій, а часом і гірший, ніж добре відомі напівемпіричні методи.

2. Синтезовано серію барвників 3-(1,3,4-оксодіазол-2-іл)кумаринового ряду, оптимізовано методику синтезу за допомогою термогравіметричного аналізу та наведено альтернативний реакторний метод.

3. Запропоновано ефективний метод синтезу моно- та дифенілсаліцилових альдегідів за реакцією крос-сполучення Судзукі-Міяури реакторним методом, з дотриманням принципів зеленої хімії.

Насьогодні актуальна розробка методів синтезу сполук з дотриманням принципів зеленої хімії. Автором було розроблено методи проведення високотемпературної реакції рециклізації з використанням “зеленого” розчинника бутанолу, та реакції крос-сполучення Судзукі-Міяури в екологічно-чистих умовах.

4. Проведено синтез серії флуоресцентних моно- та дифенілзаміщених 3-кумаринкарбонових кислот та їх етилових естерів, серед яких виявлено, що 7-фенілзаміщені 3-кумаринкарбонові кислоти становлять перспективну платформу для створення інноваційних флуоресцентних матеріалів, барвників-сенсibilізаторів DSSC тощо.

5. Виявлено та розроблено метод синтезу похідних 8-((феніламіно)метил)-2,3-дигідро-[1,4]діоксина[2,3-g]хінолін-7(6H)-ону, як потенційних інгібіторів подвійної дії протеаз Mpro та PLpro SARS-COV-2.

**Практичне використання одержаних результатів:**

1. Результати дослідження сполук кумаринового ряду можуть бути використані для подальшої розробки оптоелектричних функціональних матеріалів, зокрема для лазерних барвників, барвників-сенсibiliзаторів для сонячних комірок, оптоелектроніки та інших галузей.

2. Наведені методи синтезу можуть бути використані для отримання як флуоресцентних, так і біологічно активних сполук.

3. Результати дослідження біологічної активності сполук можуть бути використані для розробки фармацевтичних препаратів для боротьби проти COVID-19.

Дисертаційна робота викладена на 166 сторінках машинописного тексту, складається з 19 таблиць, 41 рисунку та має 139 посилань на літературні джерела.

**Ключові слова:** кумарин, 2-оксохінолін, органічні барвники, сонячна батарея з барвниковою сенсibiliзацією (DSSC), спектрофотометрія, теорія функціоналу густини (DFT), фармакофор, протеаза Mpro, протеаза PLpro, SARS-CoV-2, дуальні інгібітори, віртуальний фармакофорний скринінг, докінг, логістична регресія.

## ANNOTATION

Trostianko P. V. Molecular design and synthesis of novel derivatives of coumarin and 2-oxoquinoline with regulated photophysical and pharmacological properties.

Dissertation for the degree of Candidate of Sciences (Doctor of Philosophy) in specialty 102 Chemistry (10 Natural sciences). - V. N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, 2025.

Today, an intensive search for alternative energy sources continues. Thus, solar energy and its use are a promising alternative direction of research. Among the possible approaches that use solar energy, significant efforts are directed at the development of devices based on the use of organic dyes as the main (working) components of the conversion of solar energy into electricity. The idea of such devices was formulated and experimentally implemented back in 1991 (Gretzel).

Such solar energy converters are usually denoted by the abbreviation DSSC (dye-sensitized solar cell).

Ensembles of cycles containing coumarin units are of increased interest to researchers due to the fact that in such systems efficient intramolecular transfer of electronic excitation energy is possible. This circumstance allows the use of ensembles of cycles as active media for lasers and photosensitizers for DSSC solar cells.

SARS-CoV-2 proteases play an important role in the life cycle of the coronavirus, which makes them an important target for the development of antiviral drugs against COVID-19. The development of new antiviral drugs capable of affecting several target proteins of the virus simultaneously is currently a priority task. Analysis of molecular mechanisms of ligand-receptor interaction for a number of non-covalent inhibitors of the main protease (M<sub>pro</sub>) and papain-like (PL<sub>pro</sub>) protease of SARS-CoV-2 was used to develop an algorithm for

computer search for molecules with a dual mechanism of inhibition of Mpro and PLpro.

Therefore, **the aim of the dissertation** work was the synthesis and spectral study of new coumarin derivatives as dyes-sensitizers of DSSC, as well as the identification and synthesis of quinoline derivatives as potential inhibitors against SARS-COV-2.

The work presents effective methods for the synthesis of 3-(1,3,4-oxodiazol-2-yl)coumarin derivatives and phenyl-substituted coumarin-3-carboxylic acids and esters. Spectral studies of the products and quantum-chemical calculations using semi-empirical methods, DFT and TD-DFT methods were performed.

Active inhibitors against SARS-COV-2 were searched for using pharmacophore screening and docking methods. The developed regression model was used to search for hit molecules of potential dual-action inhibitors against Mpro and PLpro proteases.

The following methods and approaches were used to conduct the experiment and process the results:

1. Novelty of the obtained results: Spectrophotometry in the UV and visible ranges and fluoroscopy.
2. Quantum-chemical calculations using DFT and TD-DFT methods.
3.  $^1\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}$ -NMR and LC-MS to prove the structure of the synthesized compounds.
4. Pharmacological screening and docking to search for biologically active compounds.

**Novelty of the obtained results:**

1. The problem of quantum-chemical calculations of spectral properties using the DFT method was investigated.

Quantitative estimates of such parameters as the absorption wavelength and the corresponding intensities are still far from ideal for a number of reasons. The

data presented in the article indicate that the current standard approach to the description of spectral transitions, which is based on the density functional theory, is not much better, and sometimes worse, than the well-known semi-empirical methods.

2. A series of dyes of the 3-(1,3,4-oxodiazol-2-yl)coumarin series was synthesized, the synthesis method was optimized using thermogravimetric analysis, and an alternative reactor method was presented.

3. An effective method for the synthesis of mono- and diphenylsalicylic aldehydes by the Suzuki-Miyauri cross-coupling reaction by the reactor method, in compliance with the principles of green chemistry, is proposed.

Today, the development of methods for the synthesis of compounds in compliance with the principles of green chemistry is relevant. The author developed methods for conducting a high-temperature recyclization reaction using the “green” solvent butanol, and the Suzuki-Miyauri cross-coupling reaction under environmentally friendly conditions.

4. A series of fluorescent mono- and diphenyl-substituted 3-coumarincarboxylic acids and their ethyl esters were synthesized, among which it was found that 7-phenyl-substituted 3-coumarincarboxylic acids constitute a promising platform for the creation of innovative fluorescent materials, dyes-sensitizers for DSSC, etc.

5. A method for the synthesis of 8-((phenylamino)methyl)-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-g]quinolin-7(6H)-one derivatives was discovered and developed, as potential dual-action inhibitors of the Mpro and PLpro proteases of SARS-CoV-2.

#### **Practical use of the obtained results:**

1. The results of the study of coumarin compounds can be used for the further development of optoelectric functional materials, in particular for laser dyes, sensitizing dyes for solar cells, optoelectronics and other industries.

2. The above synthesis methods can be used to obtain both fluorescent and biologically active compounds.

3. The results of the study of the biological activity of the compounds can be used for the development of pharmaceuticals to combat COVID-19.

The dissertation is presented on 166 pages of typewritten text, consists of 19 tables, 41 figures and has 139 references to literary sources.

Keywords: coumarin, 2-oxoquinoline, organic dyes, dye-sensitized solar cell (DSSC), spectrophotometry, density functional theory (DFT), pharmacophore, Mpro protease, PLpro protease, SARS-CoV-2, dual inhibitors, virtual pharmacophore screening, docking, logistic regression.

## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

**Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації, у періодичних наукових виданнях держав, що входять до міжнародних наукометричних баз Scopus або Web of Science:**

1. Yevsieieva, L., Trostianko, P., Kyrychenko, A., Ivanov, V., Kovalenko, S., Kalugin, O. Design of non-covalent dual-acting inhibitors for proteases MPRO and PLPRO of coronavirus SARS-CoV-2 through evolutionary library generation, pharmacophore profile matching, and molecular docking calculations. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, **2024**, 6(52), 15–26. DOI: <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2024.313808> (Scopus, Web of Science, Q3)

**Статті у наукових фахових виданнях України:**

2. Ivanov, V., Trostianko, P., Kovalenko, S., Volodchenko, A., Chernozhuk, T., Stepaniuk, D., Kalugin, O. Quantum-chemical calculations of electronic spectra absorption: ab initio or semiempirical methods?. *Kharkiv University Bulletin. Chemical Series*, **2021**, 36, 33-43.

3. Trostianko, P., Pashko, V., Kovalenko, S. Synthesis of Mono- and Diphenyl Substituted Salicylic Aldehydes, Important Building Blocks for the Synthesis of Fluorescent Dyes and Dyes-Sensitizers for DSSC. *Kharkiv University Bulletin. Chemical Series*, **2024**, 43, 56-62.

4. Anokhin, D., Kovalenko, S., Trostianko, P., Kyrychenko, A., Zakharov, A., Zubatiuk, T., Ivanov, V., Kalugin, O. Towards the discovery of molecules with anti-COVID-19 activity: Relationships between screening and docking results. *Kharkiv University Bulletin. Chemical Series*, **2024**, 42, 6-14.

**Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:**

5. Тростянюк П.В., Коваленко С.М., Калугін О.М. Застосування реакції крос-сполучення Судзукі-Міяури для синтезу флуоресцентних

барвників кумаринового ряду. *XIV Всеукраїнська конференція молодих вчених, студентів та аспірантів з актуальних питань хімії*, **2023**, с. 35.

6. Тростянюк П. В., Володченко А. С., Коваленко С. М., Черножук Т. В., Калугін О. М. Синтез та дослідження спектральних властивостей спряжених ансамблів гетероциклів з кумариною ланкою. *XIII Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів «Хімічні Каразінські читання - 2021»*, **2021**, с. 92.

7. Kovalenko S.M., Vashchenko O.V., Trostianko P. V., Sviechnikova L.V., Lisetski L.N. Molecular aspects of recyclization of N-substituted 2-iminocoumarines. *7th International conference "NANOBIOPHYSICS. Fundamental and applied aspects"*, **2021**, p. 100.

8. Тростянюк П.В., Коваленко С.Н. Использование реакции Сузуки для увеличения длины  $\pi$ -сопряженной цепи в сенсбилизаторах, содержащих кумариновое ядро. *XI Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів «Хімічні Каразінські читання - 2019»*, **2019**, с. 105.

9. Степанюк Д. С., Лановая М. А., Тростянюк П. В., Коваленко С. Н., Калугін О. Н., Иванов В. В. Виртуальный скриннинг и квантовохимическое моделирование спектральных свойств  $\pi$ -сопряженных цепей. *XI Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів «Хімічні Каразінські читання - 2019»*, **2019**, с. 166.

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	14
ВСТУП.....	15
РОЗДІЛ 1 ПОХІДНІ КУМАРИНУ ТА 2-ОКСОХІНОЛІНУ (огляд літератури) .....	18
1.1. Барвники-сенсibiliзатори для сонячних комірок.....	18
1.1.1. Барвники-сенсibiliзатори на основі кумарину.....	21
1.1.2. Барвники-сенсibiliзатори на основі хіноліну.....	23
1.2. Антикоровірусна активність похідних хіноліну.....	28
Висновки до розділу 1.....	33
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	34
2.1. Матеріали та методи для синтетичних досліджень.....	34
2.2. Спектральні методи дослідження.....	35
2.3. Методи TD-DFT розрахунків спектральних властивостей.....	35
2.4. Дослідження біологічної активності.....	36
РОЗДІЛ 3 СИНТЕЗ, МОЛЕКУЛЯРНИЙ ДИЗАЙН ТА ДОСЛІДЖЕННЯ СПЕКТРАЛЬНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ БАРВНИКІВ НА ОСНОВІ КУМАРИНУ.....	37
3.1. Квантово-хімічні розрахунки спектрів поглинання 3-(1,3,4-оксадіазол-2-іл)кумаринів.....	37
3.2. Методологія одержання похідних 3-гетаріл кумаринів.....	45
3.2.1. Синтез похідних 3-(1,3,4-оксадіазол-2-іл)кумаринів, термогравіметричний аналізуюю.....	46
3.2.2. Модифікація 3-гетаріл кумаринів за реакцією крос-сполучення Судзукі-Міяури.....	56
3.2.3. Синтез похідних 3-(1,2,4-триазол-2-іл)кумаринів.....	60

3.3. Синтез моно- та дифеніл заміщених саліцилових альдегідів .....	61
3.4. Синтез моно- та дифеніл заміщених кумарин-3-карбонових кислот та їх етилових естерів.....	66
3.5. Дослідження спектральних властивостей похідних 3-(1,3,4-оксадіазол-2-іл)кумарину.....	70
3.6. Спектральні властивості та TD-DFT розрахунки флуоресцентних моно- та дифеніл заміщених 3-кумаринкарбонових кислот та їх етилових естерів...	72
3.6.1. Спектри поглинання та флуоресценції моно- та дифеніл заміщених 3-кумаринкарбонових кислот та їх етилових естерів.....	72
3.6.2. TD-DFT розрахунки спектральних властивостей.....	75
Експериментальна частина.....	79
Висновки до розділу 3.....	89
РОЗДІЛ 4 МОЛЕКУЛЯРНИЙ ДИЗАЙН ТА СИНТЕЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН НА ОСНОВІ 2-ОКСОХІНОЛІНУ.....	91
4.1. Прогноз біологічної активності.....	91
4.2. Дослідження похідних 2-оксохіноліна як потенційних нековалентних інгібіторів подвійної дії для протеаз MPro та PLPro коронавірусу SARS-COV-2 .....	110
4.3. Синтез ряду похідних N-алкіл-3-(феніламінометил)-2-оксохінолінів...	113
Експериментальна частина.....	114
Висновки до розділу 4.....	120
ВИСНОВКИ.....	122
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	124
ДОДАТКИ.....	145

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ**

ЕСП	Електронний спектр поглинання
д	Дублет
м	Мультиплет
с	Синглет
т	Триплет
ЯМР	Ядерний магнітний резонанс
DFT	Теорія функціоналу густини
DSSC	Сенсибілізовані барвниками сонячні елементи
HOMO	Найвища окупована молекулярна орбіталь
LC-MS	Рідинна хроматографія – мас спектрометрія
LUMO	Найнижчої незайнята молекулярна орбіталь
M <sup>Pro</sup>	Основна протеаза
PCE	ефективність перетворення енергії
PDB	Protein Data Bank (Банк даних білків)
PL <sup>Pro</sup>	Папаїн-подібна протеаза
TD-DFT	Залежна від часу теорія функціоналу густини

## ВСТУП

**Обґрунтування вибору теми дослідження.** На сьогоднішній день триває інтенсивний пошук альтернативних джерел енергії. Так сонячна енергія і її використання має є перспективним альтернативним напрямом дослідження. Серед можливих підходів, що використовують сонячну енергію значні зусилля направлені на розробку пристроїв що базуються на використанні органічних барвників як основних (робочих) компонентів перетворення сонячної енергії в електричну - сонячних елементів сенсibilізованих барвниками (DSSC) [1]. Вони мають ряд переваг: виготовляються з дешевих і екологічно чистих матеріалів і не вимагають складної апаратури при виробництві.

Ансамблі циклів, що містять кумаринові ланки, викликають підвищений інтерес дослідників у зв'язку з тим, що в таких системах можливий ефективний внутрішньомолекулярний перенос енергії електронного збудження. Як одні з високоефективних флуоресцентних барвників з довгохвильовим поглинанням та високим квантовим виходом в якості сенсibilізаторів використовуються 3-гетарілкумаріни.

Розробка нових противірусних препаратів, здатних впливати на кілька білків-мішеней вірусу одночасно, є нині пріоритетним завданням. Аналіз молекулярних механізмів ліганд-рецепторної взаємодії для ряду нековалентних інгібіторів основної протеази (M<sub>pro</sub>) та папаїн-подібної (P<sub>Lpro</sub>) протеази SARS-CoV-2 використовувався для розробки алгоритму комп'ютерного пошуку молекул, що мають подвійний механізм інгібування M<sub>pro</sub> та P<sub>Lpro</sub>.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами.** Дисертаційну роботу виконано згідно плану науково-дослідних робіт на виконання завдань перспективного плану розвитку наукового

напряму "Математичні науки та природничі науки" Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна (№ державної реєстрації 0121U112886) та «Молекулярний дизайн, синтез та скринінг нових потенційних противірусних фармацевтичних інгредієнтів для терапії інфекційного захворювання COVID-19» НФДУ (№ державної реєстрації 0123U102849).

**Мета і завдання дослідження.** Метою роботи є синтез ансамблів гетероциклів з кумариновим ланкою, вивчення будови синтезованих сполук за допомогою інструментальних методів ( $^1\text{H}$  та  $^{13}\text{C}$ -ЯМР, LCMS); Дослідження реакції рециклізації в різних середовищах та розширення меж її використання; Дослідження спектральних властивостей синтезованих сполук, молекулярний дизайн.

Аналіз молекулярної взаємодії ліганд-мішень для існуючих нековалентних інгібіторів основної (M<sub>pro</sub>) та папаїн-подібної (P<sub>L</sub>pro) протеаз SARS-CoV-2 з метою ідентифікації загального скаффолду, що дозволяє *in silico* пошук нових інгібіторів подвійної дії. Розробка методів синтезу похідних молекул хітів похідних 3-амінометил-2-оксохіноліну.

**Наукова новизна отриманих результатів.** З метою створення нових барвників – сенсibilізаторів комірок сонячних батарей нами було запропоновано, розроблено методи синтезу та синтезовано системний ряд 3-(1,3,4-оксодіазоліл-2)-кумаринів, оскільки вони є перспективними для застосування в якості барвників в системах DSSC. Також кумарини є потенційними флуоресцентними мітками в біологічних дослідженнях. За результатами спектральних досліджень та TD-DFD розрахунків встановлено, що 7-фенілзаміщені 3-кумаринкарбонові кислоти становлять перспективну платформу для створення інноваційних флуоресцентних матеріалів, барвників-сенсibilізаторів DSSC тощо. Синтезовані похідні N-алкіл-3-

(феніламінометил)-2-оксохінолінів виявили потенціал подвійної інгібуючої дії протеаз M<sub>pro</sub> та PL<sub>pro</sub> SARS-CoV-2.

**Практичне значення отриманих результатів.** Запропоновані оптимальні методи синтезу похідних 3-(1,3,4-оксодіазоліл-2)-кумаринів, фенілзаміщених саліцилових альдегідів, кумарин-3-карбонових кислот та естерів, придатних для розробки інноваційних флуоресцентних матеріалів, зокрема для лазерних барвників, барвників-сенсibilізаторів для сонячних комірок, оптоелектроніки та інших галузей. Розроблені методи логістичної регресії та синтезу похідних молекул-хітів можуть бути використані в розробці інгібіторів подвійної дії протеаз M<sub>pro</sub> та PL<sub>pro</sub> SARS-CoV-2.

**Особистий внесок здобувача.** Особисто автором проведено аналіз літературних джерел щодо сучасного асортименту барвників-сенсibilізаторів DSSC на основі кумарину, використання похідних хінолінів в оптичних приладах та їх фармакологічні властивості в боротьбі проти SARS-COV-2. Синтезовано серію барвників кумаринового ряду, досліджено їх спектральні властивості та проаналізовано за допомогою квантово-хімічних розрахунків. Розроблено метод синтезу похідних N-алкіл-3-(феніламінометил)-2-оксохінолінів.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 166 сторінках машинописного тексту, складається з 19 таблиць, 41 рисунку та має 139 посилань на літературні джерела.

## РОЗДІЛ І

### ПОХІДНІ КУМАРИНУ ТА 2-ОКСОХІНОЛІНУ

#### (Огляд літератури)

Сонячна енергетика - одна з найбільш перспективних і актуальних секторів альтернативної енергетики, розробка якої ведеться з 1954 року.

Перспективними у цьому сенсі є сенсibilізовані барвником сонячні батареї (комірки Гретцеля), що мають ряд важливих переваг. По-перше, вони дешеві у виробництві. По-друге, вони є більш термічно і хімічно стійкими. Принцип роботи цих батарей полягає в наступному: сонячне світло поглинається барвником, енергія цього сонячного світла збуджує електрон молекули барвника, збуджений електрон переходить на  $\text{TiO}_2$ -шар, де дифундує через  $\text{TiO}_2$ -плівку і далі по провіднику стікає в протилежний електрод. Молекула барвника спочатку окислюється і потім відновлюється йодид-іоном. Сам йодид-іон окислюється до йоду, дифундує до протилежного електрода, отримує електрон і знову стає йодид-іоном. Таким чином, сонячна енергія перетворюється в електричний струм, що протікає по зовнішньому провіднику.

#### 1.1 Барвники-сенсibilізатори для сонячних комірок

Барвники-сенсibilізатори - ключовий компонент DSSC, який поглинає світло та перетворює його в електричний струм. Барвник має наступні вимоги [2]:

- а) барвник має бути люмінісцентним;
- б) мати спектр поглинання в УФ та видимій області (500 - 700 нм), з високим молярним коефіцієнтом поглинання;
- в) мати НОМО нижче окисно-відновного потенціалу електроліту та значно нижче зони провідності напівпровідника, а LUMO трохи вище зони провідності;
- г) бути хемо-, термо-, та фотостійким;

д) мати хімічно стійку окислену форму.

Сенсибілізатори поділяють на 3 типи: метал-органічні барвники, безметалеві та природні.

Об'єктом дослідження є безметалеві барвники сенсибілізатори. На рис. 1.1 приведена схематична структура барвника. Типовий органічний сенсибілізатор має загальну структуру: «донор- $\pi$ -місток-акцептор» та містить якірну групу (-COOH), через яку відбувається хемосорбція на поверхні напівпровідника, що є критично важливим для успішної фотосенсибілізації. Також при підборі барвника важливим фактором є розчинність барвника в сумішах іонних рідин (IL). [3].

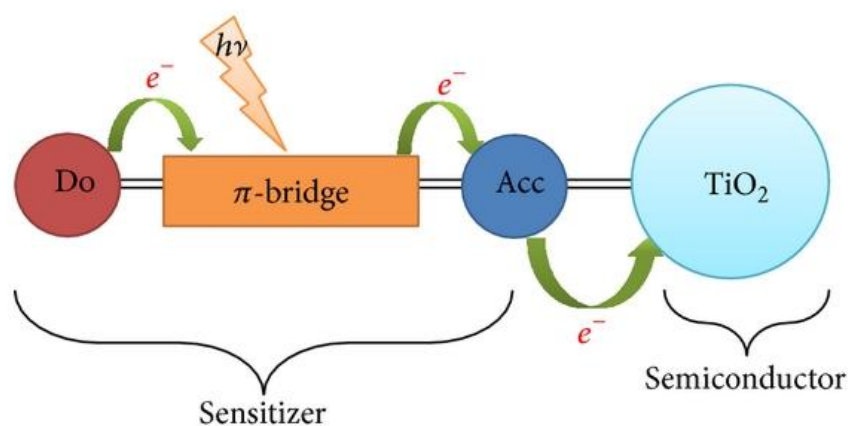


Рис. 1.1 Механізм дії органічного барвника-сенсибілізатора на носії з діоксиду титану

При поглинанні кванту світла  $h\nu$  відбувається збудження за механізмом електронного переходу з переносом заряду від донору, через мост до акцептора. Перейшовший електрон відходить на підложку з напівпровідника ( $\text{TiO}_2$ ).

Ефективними донорними замісниками для сенсибілізаторів виступають електрон-надлишкові аріламіни, такі як феніламін, амінокумарин, індолін та ін. П-Спряжений з'єднувач складається з похідних тіофену, наприклад оліготіофени, дітієнотіофен, політіофени через їх надзвичайні характеристики переносу заряду. Акцептором виступає група - лінкер, для

оксидів металів - кислотний (-COOH, -PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, -CH=C(CN)COOH, -B(OH)<sub>2</sub>) або пірокатехіновий фрагменти [3, 4].

Барвники-сенсibilізатори для сонячних комірок мають в своєму складі акцепторну групу, що виконує роль якірної [5]. з яких поширені залишки ціанакрилової та роданін-3-оцтової кислоти [6].

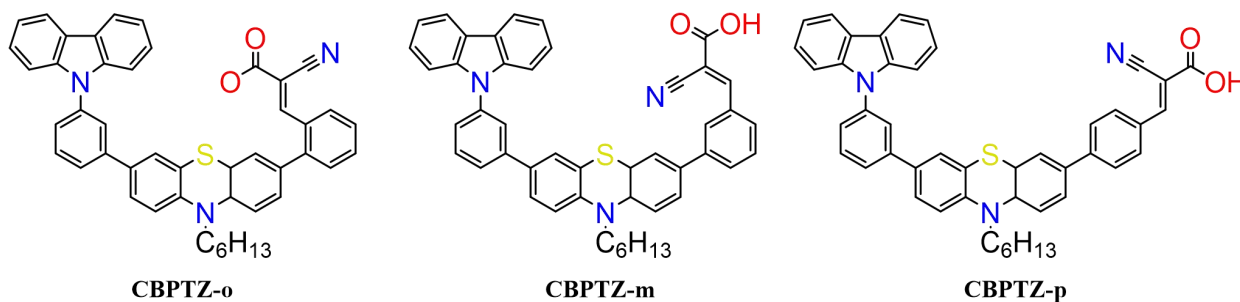


Рис. 1.2 Структура барвників-сенсibilізаторів на основі фенотіазину

В роботі [6] описано ряд із трьох барвників-сенсibilізаторів 4-(карбазол-9-іл)феніл-4а,10а-дигідро-10Н-фенотіазинового ряду (рис. 1.2) з якірною групою 2-ціанакрилової кислоти в орто- (**CBPTZ-o**), мета- (**CBPTZ-m**) та пара- (**CBPTZ-p**) положенні відносно π-спряженого ланцюга. Результати дослідження свідчать про важливість положення якірної групи. Так орто- барвник **CBPTZ-o** проявив найгіршу ефективність фотон-електронною конверсії (PCE) 2.99%, пов'язану зі стеричним затрудненням та низькою адсорбцією на TiO<sub>2</sub> фотоаноді, на відміну від **CBPTZ-p** (6.33%).

Класичним методом введення якірних груп є використання реакції крос-куплінгу Судзукі-Міяури бромпохідного **1.1** з форміларилбороною кислотою **1.2** з паладієвим каталізатором, з подальшою конденсацією Кньювенегеля з ціаноцтовою кислотою **1.3** (Рис. 1.3)[6, 7, 8].

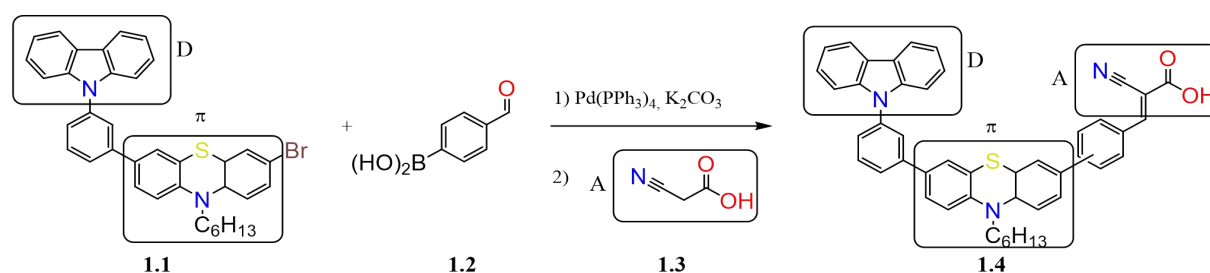


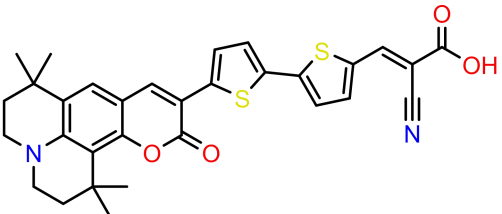
Рис. 1.3 Загальна стратегія введення якірної групи акцептору

### 1.1.1 Барвники-сенсibilізатори на основі кумарину

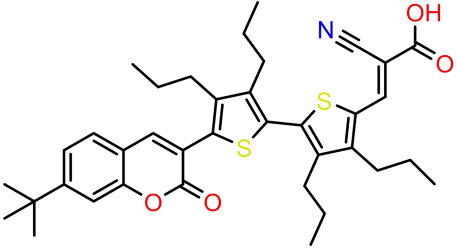
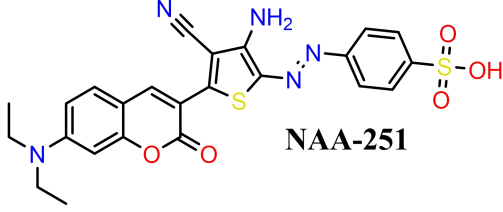
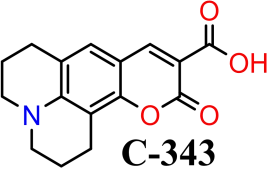
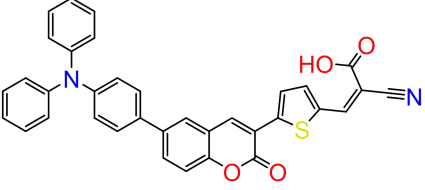
Похідні кумарину (2H-1-бензопіран-2-ону) є цікавим та дуже перспективним класом сполук із широким спектром застосування, включаючи медицину [9, 10]. Було виявлено, що 3-гетарилкумарини, що містять 1,3,4-оксадіазольне кільце, мають значну антимікробну, протитуберкульозну [11, 12, 13, 14, 15] та антиоксидантну активність [16]. Крім того, повідомляється, що деякі похідні кумарин-1,3,4-оксадіазолу виявилися потенційними кандидатами для розробки нових малих молекул для терапії раку [17], лікування хвороби Альцгеймера [18].

Крім цього, кумарини знайшли широке застосування в практичній діяльності як оптичні відбілювачі, флуоресцентні зонди [19, 20, 21, 22, 23], а також як активні середовища для лазерів [24, 25, 26]. Флуоресцентні барвники на основі кумарину [27, 28] та 1,3,4-оксадіазолу [29, 30, 31] активно досліджують як ефективні барвники-сенсibilізатори для DSSC. Також, в цьому напрямку приділяють увагу похідним 1,2,3-триазолів [32, 33] та 1,2,4-триазолів [34, 35]. В таблиці 1.1 наведені приклади досліджених барвників-сенсibilізаторів на основі кумарину

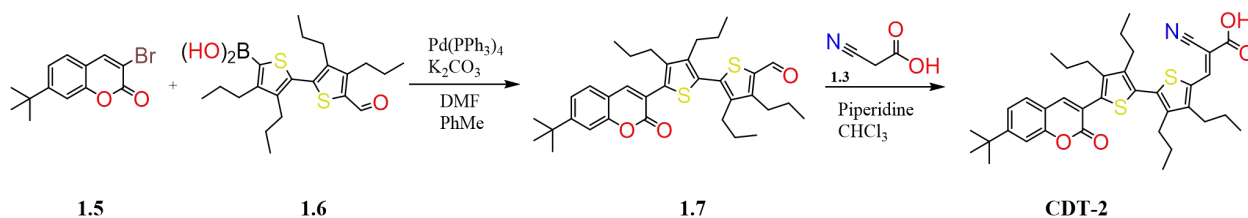
Таблиця 1.1 Відомі барвники з кумариною ланкою

Загальна формула	$\epsilon, *10^{-4}M^{-1}cm^{-1}$ ( $\lambda_{max}, nm$ )	PCE, %	Джерело інформації
 <p><b>NKX-2677</b></p>	6.43 (511)	7.7	[27]

## Продовження таблиці 1.1

 <p><b>CDT-2</b></p>	3.34 (412)	5.77	[28]
 <p><b>NAA-251</b></p>	4.88 (451) 2.42 (456)	1.6	[37]
 <p><b>C-343</b></p>	- (423)	-	[4]
 <p><b>HJ-1</b></p>	2.09 (343) 29.7 (432)	4.52	[38]

В роботі Dhar, Abhishek та ін. описан шлях синтезу барвника **CDT-2** шляхом синтезу  $\pi$ -супряженого ланцюгу з використанням реакції крос-куплінгу Судзукі-Міяури 3-бромкумарину **1.5** та похідним арил-боронової кислоти **1.6**. Якїрна група ціанакрилової кислоти введена реакцією Кьовенагеля (рис. 1.4) [28].

Рис 1.4 Шлях синтезу барвника **CDT-2**

В роботі Ayare, Nitesh N., 2020 р. для введення анкерної групи Ph-SO<sub>3</sub>H була застосована реакція азосполучення 3-тіофенілкумарину **1.8** з похідним діазонію **1.9** [37]. Отриманий барвник з сульфокислотною якірною групою **NAA-251** мав ефективність фотон-електронної конверсії 1.6%, навідміну від 4.5% у барвника з п-COOH групою, що може вказувати на низьку ефективність -SO<sub>3</sub>H групи як якоря.

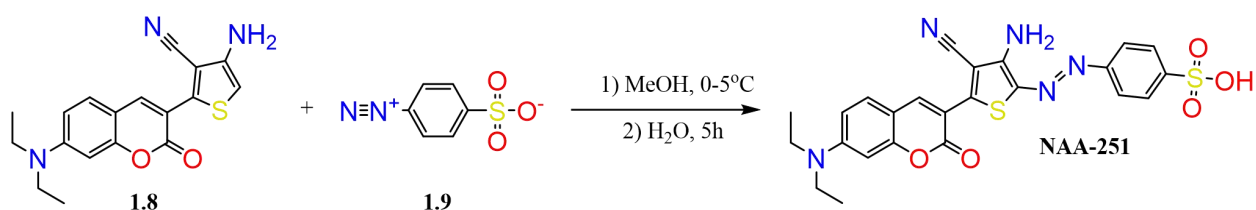


Рис 1.5 Шлях синтезу барвника **NAA-251**

В роботі He Ji та ін. авторами використано реакцію крос-куплінгу Судзукі-Міяури 3-тіофеніл-6-бромкумарину **1.10** та 4-(N,N-дифеніламіно)фенілборонової кислоти **1.11** для введення донорної трифеніламінової групи (рис. 1.6) [38]. Отримані трифеніламінокумаринові сполуки **HJ-1**, **HJ-2** та **HJ-3** проявили ефективність фотон-електронної конверсії від 4.52 до 4.99%.

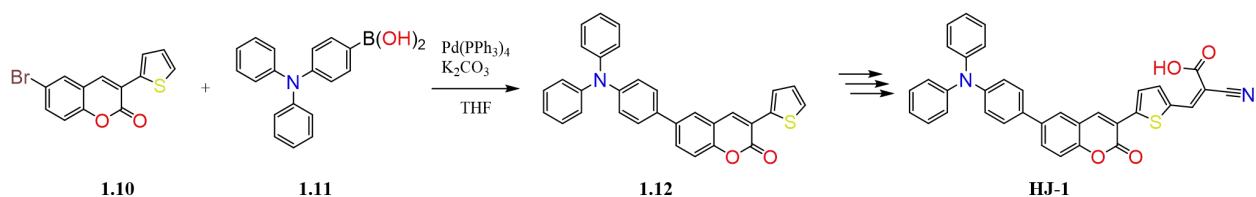


Рис 1.6 Шлях синтезу барвника **HJ-1**

### 1.1.2 Барвники-сенсibilізатори на основі хіноліну

В ході дослідження літературних джерел на предмет використання барвників на основі кумарину в DSSC, привернуло увагу використання

похідних структурних аналогів кумарину **1.13**, а саме хіноліну **1.14** та зокрема 2-оксохіноліну **1.15** (рис. 1.7)

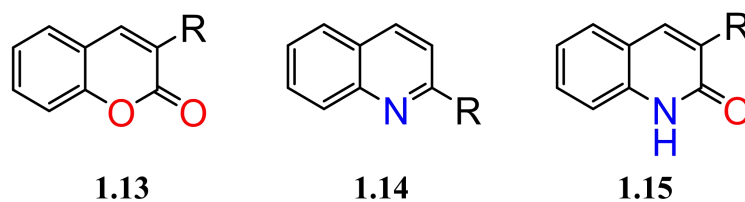


Рис. 1.7 Структура похідних кумарину та його структурних аналогів

Похідні хіноліну проявляють інтерес в якості добавок в розчин електроліту окисно-відновної пари  $I/I_3^-$ . Різноманітні похідні хіноліну підвищують фотонапругу та фактор заповнення елементів DSSC, при цьому знижуючи щільність фотоструму короткого замикання, та при цьому підвищують ефективність фотон-електронної конверсії [39].

В роботі Ронрај, Р. та ін. [40] проведено дослідження функціоналізованих донорами барвників на основі хіноліну (рис. 1.8).

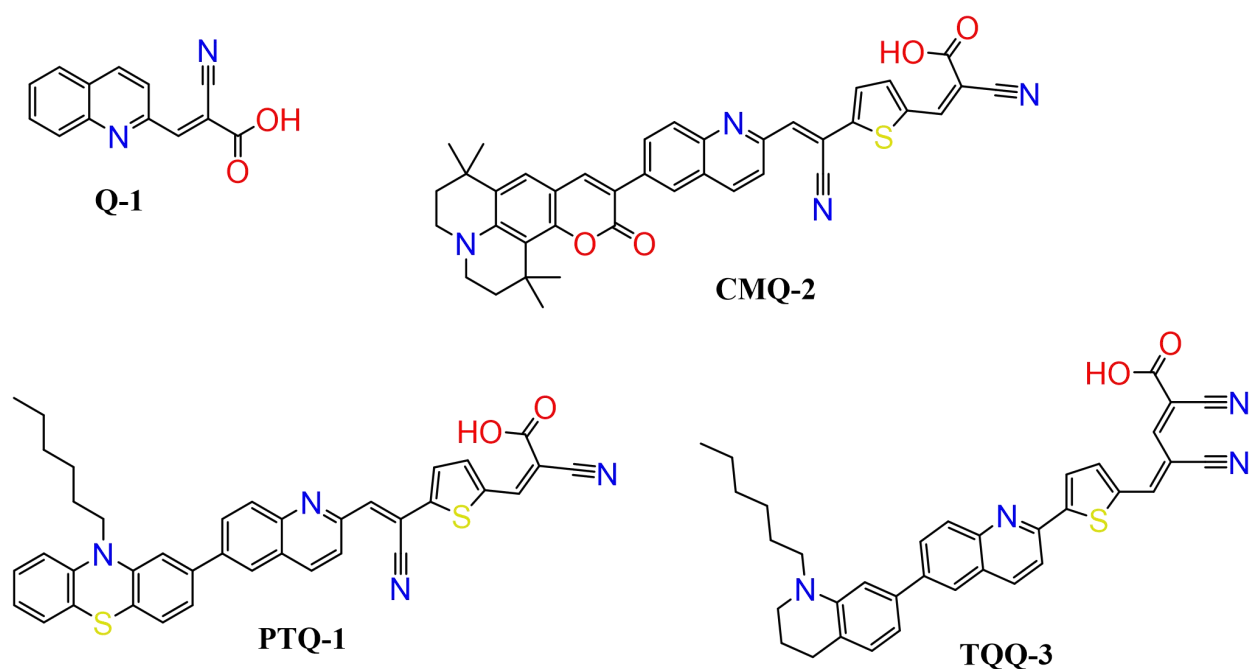


Рис. 1.8 Структури барвників на основі хіноліну **Q**, **CMQ**, **PTQ** та **TQQ**

Авторами було досліджено вплив різних донорних груп у нових сенсibilізаторах на основі хіноліну для застосування в DSSC, за допомогою теорії функціоналу густини (DFT) залежної від часу теорії функціоналу густини (TD-DFT). Результати цих досліджень показали, що:

1) Донори на основі кумарину (CMQ) та N-гексилтетрагідрохіноліну (TQQ) найбільш придатні для використання в DSSC;

2)  $\pi$ -прокладинки тіофену та ціанвінілу підвищують ефективність барвників;

3) N-гексил заміщені групи запобігають агрегації барвників, в тому числі в ході адсорбції на  $\text{TiO}_2$ .

В роботі Lewinska, G та ін. [41] наведені приклади органічних барвників-сенсibilізаторів та металевих комплексів на основі хіноліну в різноманітних оптоелектронних пристроях: DSSC, органічних світловипромінювальні діоди (OLED), органічні транзистори (OFET) тощо (рис. 1.9).

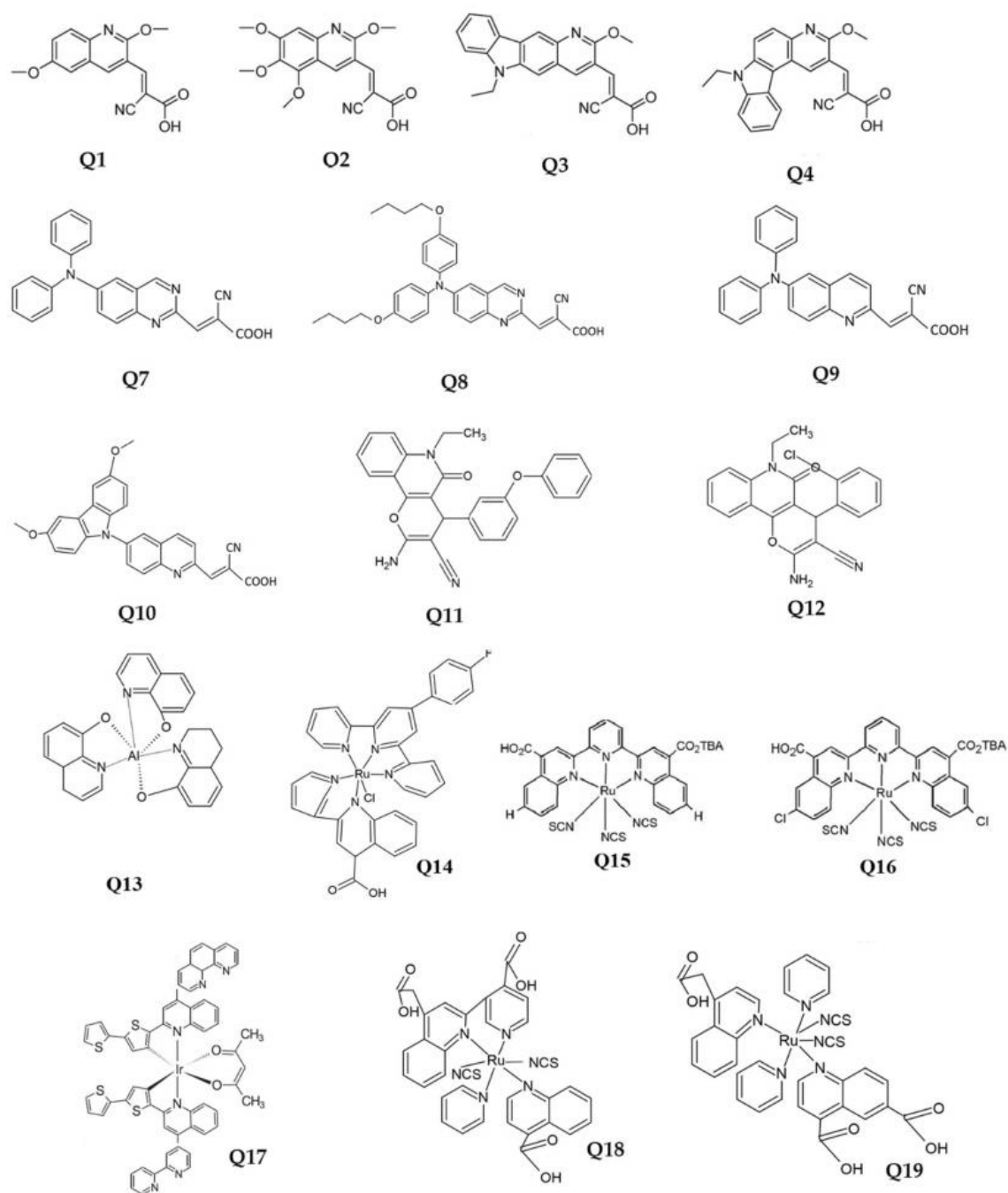


Рис 1.9 Похідні хіноліну в оптоелектронних пристроях

В роботі Arslan, B. S. та ін. [42] досліджено 3 барвника-сенсibiliзатори 2-метоксихіноліну (рис. 1.10), а також вплив використання хенодезоксихолевої кислоти (CDCA) в якості антиагрегаційного ко-сорбента на  $\text{TiO}_2$ . Зокрема сполука ВІМ2 проявила  $\text{PCE} = 5.21\%$ , з використанням ко-сорбента CDCA.

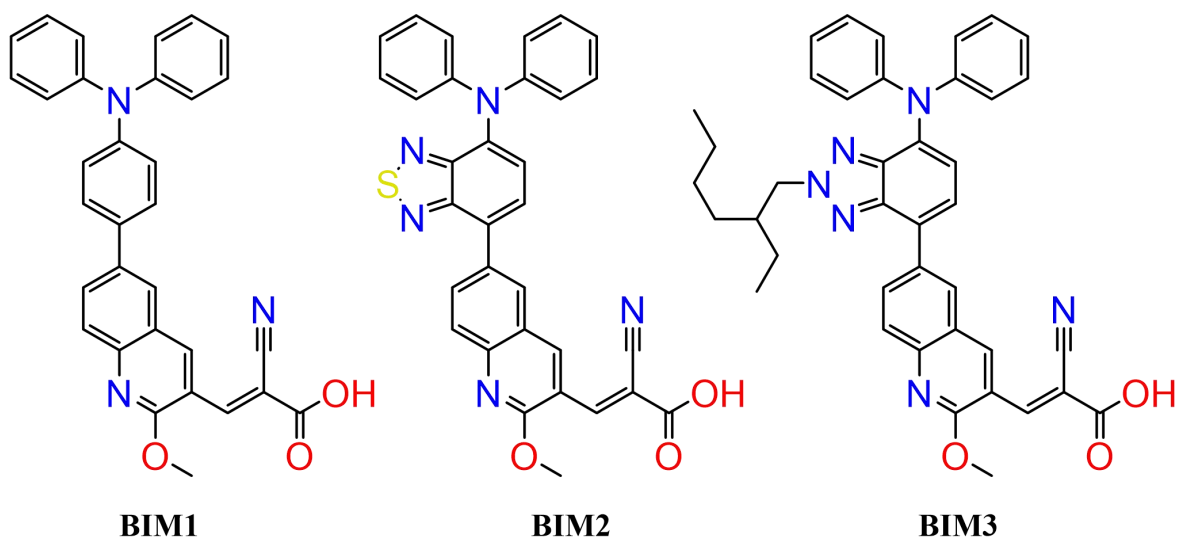


Рис. 1.10 Барвники-сенсбілізатори на основі 2-метоксихіноліну

Ключовим етапом синтезу барвників 2-метоксихінолінового ряду є синтез 2-хлорохінолін-3-карбальдегіду **1.18** за реакцією ацильованих анілінів **1.17** з реактивом Вільсмерера [43]. Атом хлору 2-хлорохінолін-3-карбальдегіду підлягає заміщенню метанолом в присутності KOH (або з використанням метаноляту натрію). Подальші перетворення включають використання реакції крос-куплінгу Судзукі-Міяури та конденсації Кньювенегеля.

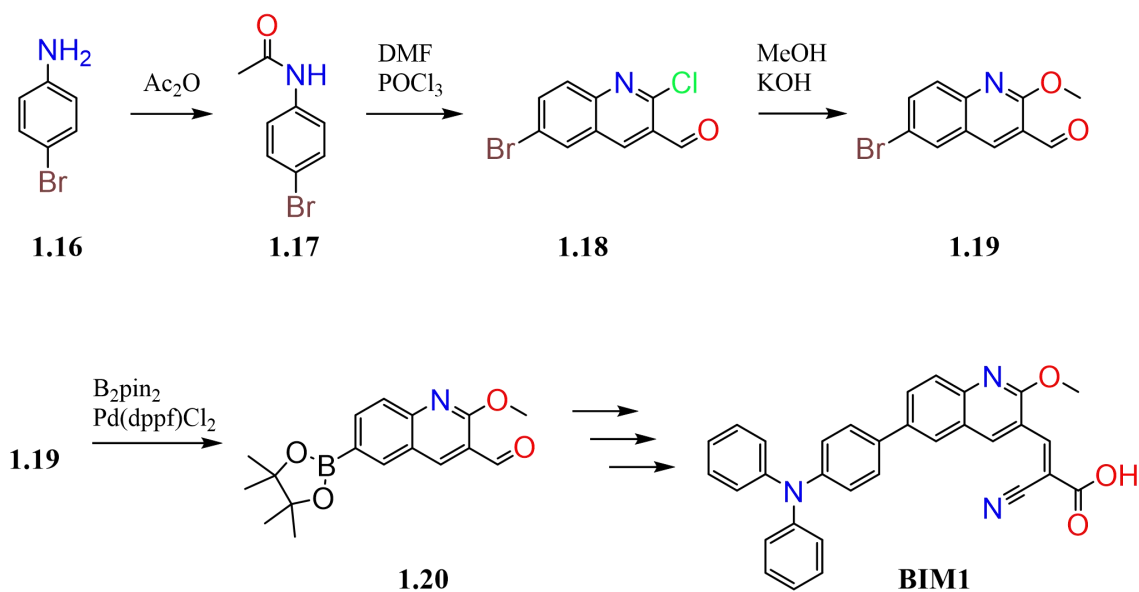
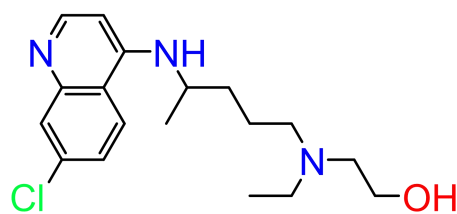


Рис. 1.11 Схема синтезу барвника **BIM1**

## 1.2 Антикороновірусна активність похідних хіноліну

Похідні хіноліну найбільш відомі своїм медичним застосуванням [44]. Вони попередньо випробувані як інгібітори для лікування діабету [45]; вони також використовуються як противірусні та протипухлинні препарати [46] та інші. Найбільш відомим є те, що хінін був першим ефективним протималарійним препаратом [47, 48]. Похідні, отримані шляхом гібридизації, вказують на протиракове застосування [49, 50]. Популярною групою препаратів на основі фрагмента хіноліну є хінолони. Вже описано понад 10000; кілька з них були зареєстровані як ліки [51]. Alq3 (рис. 1.9, Q13) також є перспективним антибіотиком проти *Staphylococcus aureus* [52]. Нещодавно похідні були типізовані для COVID-19 (рис. 1.12) [53].



Hydroxychloroquine

Рис. 1.12 Структура гідроксіхлорохіну

Головна протеаза (M<sub>pro</sub>) та папаїноподібна протеаза (P<sub>Lpro</sub>) є потенційними цілями для розробки ліків проти SARS-CoV-2. M<sub>pro</sub> відповідає за розщеплення вірусних поліпротеїнів на функціональні білки, необхідні для реплікації вірусу та складання в клітині-хазяїні. Інгібітори M<sub>pro</sub> здатні блокувати цей процес. Інгібування M<sub>pro</sub> продемонструвало перспективу як метод розробки терапевтичних засобів для COVID-19 [54]. Незважаючи на мутації, які спостерігаються в сімействі коронавірусів, M<sub>pro</sub> демонструє високу структурну подібність між різними штамми [55], що робить інгібітори M<sub>pro</sub> дієвими проти різних штамів коронавірусів.

Папаїноподібна протеаза (PLpro) також бере участь у формуванні функціональних вірусних білків, необхідних для успішної реплікації вірусу у клітинах [56]. PLpro також стала важливою біологічною мішенню для розробки протівірусних препаратів.

Поєднання кількох механізмів впливу на вірусну інфекцію чи її наслідки є наразі актуальним завданням для розробки нових лікарських засобів проти COVID-19. Подвійні інгібітори можуть одночасно впливати на кілька шляхів, залучених до реплікації вірусу. Такий комплексний підхід до боротьби з SARS-CoV-2 може знизити ймовірність резистентності до препаратів, націлених на один фермент, та підсилити ефективність протівірусного лікування [57].

Розуміння механізмів взаємодії протеаза-ліганд (інгібітор) сприяє знаходженню можливостей для моделювання молекул, що впливають на активні центри протеаз Mpro і PLpro одночасно [58]. Вивчення 3D структур Mpro та PLpro з різними інгібіторами показує специфіку та особливості взаємодії білка з лігандом-інгібітором, що відповідно має відображення у кінетичних профілях зв'язування та структурних особливостях молекул-лігандів. Інгібітори протеаз на основі їхньої кінетики зв'язування класифікують як ковалентні та нековалентні інгібітори [55].

**Ковалентні інгібітори** можуть забезпечувати більш сильне та тривале пригнічення, що робить їх ефективними в деяких сценаріях, але з підвищеним ризиком побічних ефектів, оскільки стабільні ковалентні зв'язки потенційно збільшують токсичність. Mpro має високо-специфічну каталітичну бінарну структуру Cys-His на відміну від інших хімотрипсин-подібних і багатьох серинових або цистеїнових протеаз [59]. Для ковалентних інгібіторів Mpro характерне чітке націлювання на залишок цистеїну Cys145. Зворотні ковалентні інгібітори утворюють зворотний ковалентний зв'язок з цистеїном Cys145 активного центру Mpro. До

зворотних ковалентних інгібіторів Mpro відносяться боцепревір та нірматрелвір (PF-07321332). Незворотні ковалентні інгібітори можуть інгібувати Mpro за допомогою незворотнього ковалентного зв'язування з каталітичним залишком цистеїну [55].

В даний час зростає інтерес до нековалентних інгібіторів Mpro. Японія оголосила про стандартне схвалення препарату Хосова® (ensitrelvir fumaric acid) для лікування інфекції SARS-CoV-2. Хосова® є першим противірусним препаратом для лікування COVID-19, який отримав не екстрене, а стандартне схвалення в Японії [60, 61].

**Нековалентні інгібітори** конкурентно зв'язуються з каталітичним сайтом через певні водневі зв'язки та неполярні взаємодії. Це зв'язування зрештою блокує доступ до каталітичного сайту і не дозволяє протеазі виконувати свою біологічну функцію [62, 63]. Для нековалентних інгібіторів властива менша ймовірність неспецифічних взаємодій. Це потенційно знижує побічні ефекти. Нековалентні інгібітори частіше використовуються для PLpro. Це може бути раціональним рішенням для PLpro, тому що N-кінцевий убіквітин-подібний (Ubl) домен PLpro не є специфічним і має схожість з клітинними DUBs людини. Існує думка, що розробити ковалентні інгібітори PLpro без блокування клітинних людських деубіквітинуючих ферментів (DUB) може бути складно і потребує широких досліджень безпеки [64].

Розробка нових подвійних нековалентних інгібіторів для одночасного впливу на ключові протеази Mpro та PLpro вірусу SARS-CoV-2 є актуальним підходом у пошуку ефективніших ліків для терапії COVID-19.

Нещодавно було розроблено ковалентні інгібітори подвійної дії проти протеаз Mpro та PLpro на основі похідних 3-імінометил-2-хлорохінів (рис. 1.13) [54]. Використовуючи комп'ютерне моделювання подвійного ковалентного інгібітора, автори визначили, що електрофільний іміновий вуглець та хлорований вуглець хінолінового фрагмента доступні для

нуклеофільної атаки атомом сірки активного центру цистеїнових протеаз Mpro та PLpro. В результаті досліджень три молекули проявили інгібіторну активність проти двох протеаз.

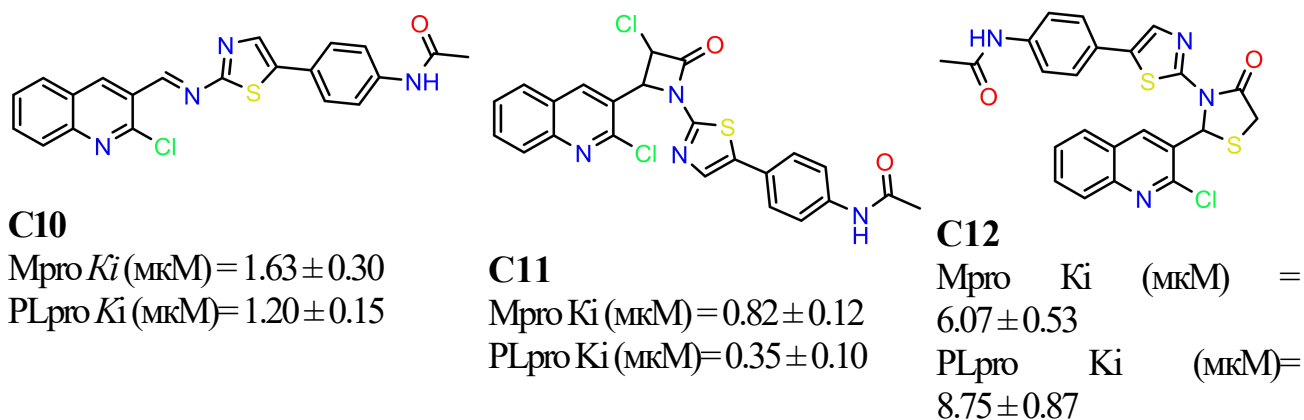


Рис. 1.13 Інгібітори подвійної дії проти протеаз Mpro та PLpro

В роботі Curreli, Francesca та ін. описано синтез та віртуальний скрінінг інгібіторів HIV-1 [55]. За результатами віртуального скрінінгу та методу пошуку подібності було знайдено хіти на основі 2-оксохіноліну (рис. 1.14).

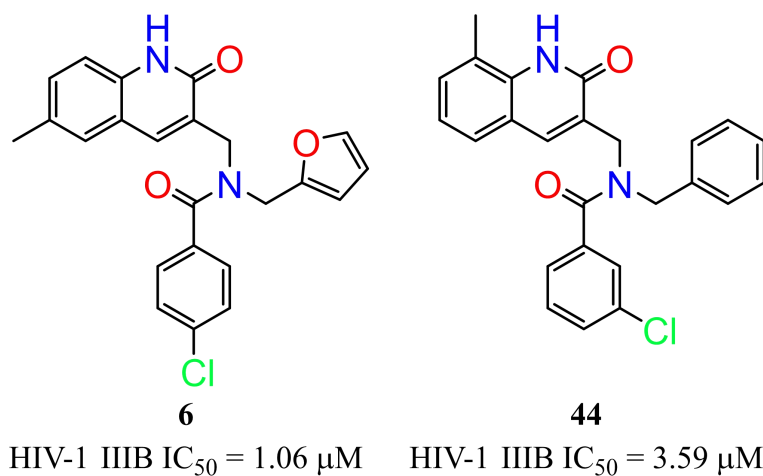


Рис. 1.14 Структура інгібіторів HIV-1

Схему синтезу похідних 2-оксохінолінів наведено на рис. 1.15. Синтез починається з отримання 2-хлорохінолін-3-карбальдегіду **1.18** за варіацією реакції формілювання Вільсмейєра-Хаака. Отримані 2-хлорохіноліни гідролізуються в кислому середовищі до 2-оксохіноліну, далі проводиться відновне амінування та ацилювання аміногрупи кислотами.

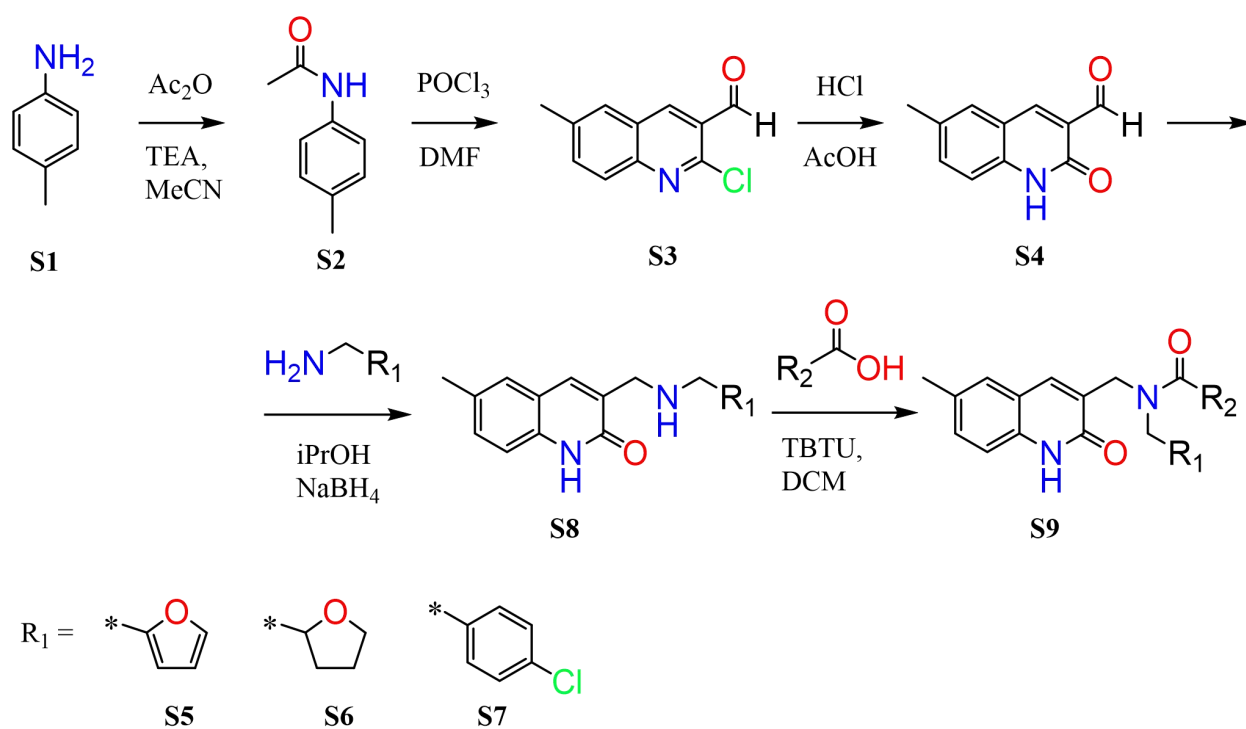


Рис. 1.15 Схема синтезу похідних 2-оксохіноліну

## ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1

1. Досліджена методологія побудови барвників-сенсibilізаторів для DSSC.
2. Похідні кумарину є актуальними в пошуку ефективних барвників-сенсibilізаторів, а похідні хіноліну струмко набувають актуальності.
3. Похідні хіноліну відомі своїм медичним застосуванням, в тому числі як інгібітори протеаз HIV-1 та SARS-COV-2. Наразі є актуальною розробка інгібіторів подвійної дії на ключові протеази M<sub>pro</sub> та PL<sub>pro</sub> вірусу SARS-CoV-2 у пошуку ефективніших ліків для терапії COVID-19.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1 Матеріали та методи для синтетичних досліджень

Синтез нових похідних здійснювали з використанням методів органічного синтезу. Будову цільових сполук встановлювали за допомогою сучасних фізико-хімічних методів: елементного аналізу,  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектроскопії, хромато-мас-спектрометрії (LC-MS).

У роботі використовували реактиви виробництва Sigma-Aldrich, США. Необхідні реагенти очищали за допомогою стандартних методик.

Температуру плавлення ( $^{\circ}\text{C}$ ) вимірювали на приладі Cole-Parmer MP-250D.

Контроль реакцій здійснювали методом тонкошарової хроматографії (елюент – етилацетат-гексан 1:2) на пластинках «Sorbfil UV-254».

Спектри  $^1\text{H}$  ЯМР і  $^{13}\text{C}$  ЯМР записували на спектрометрах Varian Gemini 400 МГц і Varian Gemini 100 МГц відповідно, в розчинах ДМСО- $d_6$ , внутрішній стандарт – ТМС, хімічні зсуви показані на шкалі в м.ч.

LC-MS-спектри записували за допомогою рідинного хроматографа PE SCIEX API 150EX, оснащеного УФ-детектором ( $\lambda_{\text{max}}$  215 і 254 нм) і з використанням колонки Luna-C18 Phenomenex (100×4 мм). Елюювання починали водою і закінчували сумішшю ацетонітрил/вода (95:5, об'єм/об'єм) з використанням лінійного градієнта зі швидкістю потоку 0,15 мл/хв і тривалістю циклу аналізу 25 хв.

Дані термогравіметричного аналізу (ТГА) проводили за допомогою термоаналітичного приладу Mettler TA 3000 (Mettler, Швейцарія). Термічне сканування проводили в діапазоні температур від 25 до 450  $^{\circ}\text{C}$  зі швидкістю сканування 5  $^{\circ}\text{C}/\text{хв}$  в атмосфері аргону (20 мл/хв) як продувального газу. Початкова маса зразка становила від 3 до 4 мг. Зразки незаміщеної сполуки

додатково досліджували при кількох швидкостях сканування від 3 до 10 °С/хв. Ці дані використовували для оцінки енергії активації рециклізації,  $E_a$ , згідно з [67, 68].

Реакції проведено з використанням реактора з підвищеним тиском і температурою Anton Paar Monowave 50 [65].

## 2.2 Спектральні методи дослідження

Спектри поглинання отримані за допомогою двопроменевого спектрофотометра Shimadzu UV-1800. Спектри флуоресценції отримані за допомогою спектрофлуориметра Shimadzu RF-5301.

## 2.3 Методи TD-DFT розрахунків спектральних властивостей

Для теоретичної інтерпретації електронних спектрів поглинання використовувалася неемпірична теорія функціоналу густини (DFT), а також напівемпіричні методи (PPP/CIS, ZINDO/S, AM1/CIS). У розрахунках DFT використовувалися функціонали B3LYP, CAM-B3LYP, M06-2x, PBE1PBE та wB97XD.

Структуру кумаринових барвників спочатку було оптимізовано за допомогою підходу теорії функціоналу густини (DFT) методом B3LYP/сс-рVDZ. Для моделювання розчинного середовища було застосовано модель поляризованого континууму (PCM) для циклогексану. Спектри поглинання в УФ-видимому діапазоні були розраховані за допомогою залежного від часу DFT (TD-DFT) з гібридним функціоналом B3LYP [66] та базисним набором сс-рVDZ [67]. Всі розрахунки DFT були виконані за допомогою програмного пакету Gaussian 16.C1 [68].

## 2.4 Дослідження біологічної активності

Аналіз ліганду та конструювання нових біологічно активних молекул проводили з використанням пакетів безкоштовного програмного забезпечення з відкритим вихідним кодом LigandScout 4.4 Програмне забезпечення DataWarrior було використано для створення еволюційної бібліотеки, розрахунку фізико-хімічних властивостей та аналізу молекулярних каркасів. Для побудови відповідних хемоінформаційних моделей ми використовували фармакофорний скринінг та докінг за допомогою програм AutoDock 4.2 та AutoDock Vina 1.1.

**РОЗДІЛ 3**  
**СИНТЕЗ, МОЛЕКУЛЯРНИЙ ДИЗАЙН ТА ДОСЛІДЖЕННЯ**  
**СПЕКТРАЛЬНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ БАРВНИКІВ НА ОСНОВІ**  
**КУМАРИНУ**

3.1 Квантово-хімічні розрахунки спектрів поглинання 3-(1,3,4-оксадіазол-2-іл)кумаринів

В роботі представлено експериментальні та розрахункові результати деяких типових  $\pi$ -систем (рис. 3.1) які, а також на основі яких, створено багато ефективних барвників і люмінофорів [69].

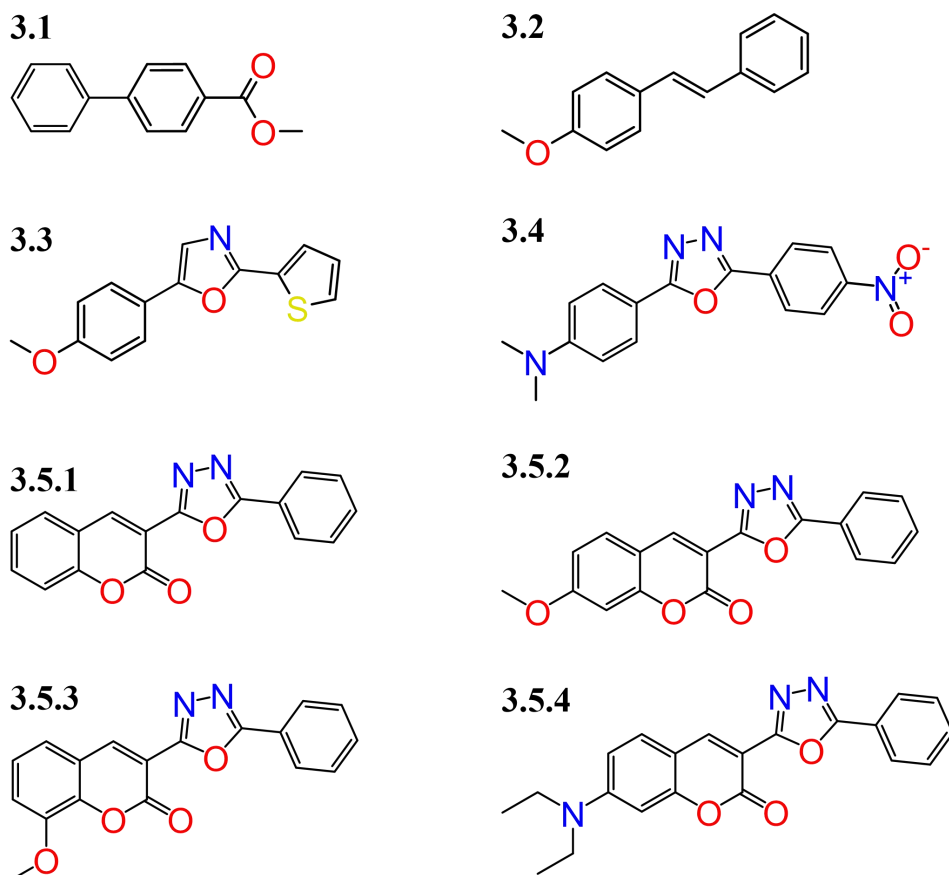


Рис. 3.1 Системи, для яких були розраховані спектри поглинання

Для з'ясування можливостей квантово-хімічних методів у питанні опису ЕСП  $\pi$ -спряжених систем нами було застосовано низку підходів, які покривають значну частину наявних наближень. Але тут потрібно підкреслити, що проблема опису спектральних властивостей спряжених систем загалом, і органічних барвників зокрема, поділяється на дві істотно різні частини. Перша з них полягає у виборі такого квантово-хімічного підходу, який здатний адекватно описати систему в вакуумі (або газовій фазі). Очевидна складність такого дослідження пов'язана із відсутністю достатньої кількості експериментальних даних. Друга проблема – це адекватний опис системи в середовищі. Слід зауважити, що поляризаційно-континуальні підходи (PCM) [70, 71], які зазвичай використовуються для опису неспецифічних ефектів сольватохромії, мають надто модельний характер, і, взагалі кажучи, не гарантують строгої відповідності якомусь реальному спектроскопічному експерименту. Більш реалістичною можна вважати модель в якій ефекти близькодії враховуються за допомогою явного включення певної кількості молекул розчинника, в рамках методу молекулярної динаміки, а ефекти далекодії – методом PCM. Така модель, втім, є надто "важкою" для широкомасштабного скринінгу молекул.

Зважаючи на вищесказане у поданій праці ми застосували низку методів, котрі складають певну ієрархію квантово-хімічних наближень, для яких впроваджено відповідні моделі врахування неспецифічних ефектів сольватохромії.

Серед них такі методи.

1) Напівемпіричний метод Попла-Парізера-Парра у сукупності з методом конфігураційної взаємодії (PPP/CIS) – досить простий підхід до опису спектрів в рамках  $\pi$ -електронного наближення [72, 73]. Для опису геометрії в PPP-розрахунку зазвичай застосовують стандартні усереднені

довжини зв'язків та кути, що характерні для спряжених систем. Електронні параметри PPP гамільтоніану є табульованими величинами [74].

2) ZINDO/S [75] всевалентний напівемпіричний метод, котрий зорієнтовано тільки на опис спектрів поглинання. Але метод не пристосований до оптимізації геометрії в основному стані. Таким чином спершу необхідно знайти геометрію основного стану наприклад методом AM1, або застосовуючи стандартні силові поля молекулярної механіки (Python модуль rdkit [76] дає змогу це зробити). Лише потім обчислювати спектр методом ZINDO/S.

3) Всевалентний напівемпіричний метод AM1 у купі з CIS (AM1/CIS) являє собою більш послідовну схему розрахунку аніж попередня. Адже і для основного і для збудженого станів застосовується єдина параметризація. AM1/CIS є певною альтернативою до методу ZINDO/S.

4) Часовозалежні DFT (TDDFT) розрахунки з характерними функціоналами, які зустрічаються в спектральних дослідженнях: B3LYP, CAM-B3LYP, M06-2x, PBE1PBE, wB97XD [77]. В роботі використовувався досить широкий базис атомних орбіталей – 6-31++G(d,p).

Розгляньмо зараз здобутки попередніх підрахунків, котрі наведені в Табл. 3.1 Тут подано вираховані довжини хвиль поглинання. Метод DFT представлено двома функціоналами – B3LYP та CAM-B3LYP, котрі, згідно з нашими попередніми дослідженнями, дають певні межі теоретичних оцінок спектрів поглинання. Підсумки підрахунків, що відповідають молекулам у вакуумі, для представлення загальної картини, зіставлено з наявними експериментальними величинами для систем у різних розчинниках. Зрозуміло, що експериментальні дані котрі здобуті в розчиннику та підрахунки систем у вакуумі не здатні бути безпосередньо зіставлені за абсолютною величиною. Але, очевидно, що ці величини мусять бути певним чином скорельовані.

Таблиця 3.1 Результати розрахунків довжини хвилі поглинання (нм, вакуум) у порівнянні із доступними експериментальними даними для цих систем . Дані для систем 1-4 були взяті з [69]

№	PPP/CIS	AM1/CIS	ZINDO/S	B3LYP	SAM- B3LYP	Експерим.
<b>3.1</b>	305	336	291	282	253	270 (ацетонітрил)
<b>3.2</b>	327	277	324	334	301	302 (гептан)
<b>3.3</b>	330	414	430	359	313	330 (толуол)
<b>3.4</b>	380, 306	418, 346	412, 313	511, 333	339, 269	390* 307 (толуол)
<b>3.5.1</b>	360	410	415	380	322	349 (ацетонітрил)
<b>3.5.2</b>	364	428	420	381	329	362 (ацетонітрил)
<b>3.5.3</b>	327	416	413	377	322	330 (ацетонітрил)
<b>3.5.4</b>	382	449	436	400	351	426 (ацетонітрил)

\*Наведено максимуми поглинання для двох виражених смуг.  
Обговорення дивись у тексті статті.

Таблиця 3.2 Коефіцієнти кореляції (R) та стандартні відхилення (SD) довжин хвиль поглинання (напівемпіричні методи – DFT – експеримент).

напівемпірика	DFT	R	SD (нм)
PPP/CIS	B3LYP	0.81	50
PPP/CIS	CAM-B3LYP	0.90	34
PPP/CIS	Експерим.	0.93	–
AM1/CIS	B3LYP	0.78	53
AM1/CIS	CAM-B3LYP	0.72	86
AM1/CIS	Експерим.	0.77	–
ZINDO/S	B3LYP	0.66	48
ZINDO/S	CAM-B3LYP	0.91	78
ZINDO/S	Експерим.	0.90	–
B3LYP	Експерим.	0.78	–
CAM-B3LYP	Експерим.	0.90	–

І дійсно, представлені дані показують, що наближені напівемпіричні схеми PPP/CIS та ZINDO/S досить непогано відповідають результатам DFT розрахунку. Так, коефіцієнти кореляції (див. табл. 3.2) виявляються досить великими для PPP/CIS – DFT.

Таблиця 3.3 Розрахунок довжини хвилі поглинання (nm)  $\pi$ -систем з урахуванням ефектів середовища в рамках LR-моделі, для функціоналів DFT/6-31++G(d,p). У дужках наведено сили осцилятора.

№	Серед	ZINDO/ S	B3LYP	CAM- B3LYP	M06- 2x	PBE1PBE	wB97X D	Експ.
3.5.1	Вакуум	415.0 (0.9837)	379.6 (0.6476)	322.4 (0.8314)	320.1 (0.8337)	346.1 (0.7191)	319.9 (0.830)	–
	CH	451.9 (1.0321)	385.6 (0.7992)	328.7 (0.9789)	322.7 (0.9753)	369.8 (0.8739)	322.2 (0.8747)	328 349
	THF	444.3 (1.0533)	380.1 (0.8087)	326.6 (0.9770)	318.8 (0.9678)	360.9 (0.8728)	313.16 (0.9294)	324 343
	AN	438.0 (1.0595)	376.3 (0.7996)	324.4 (0.9603)	318.96 (0.9560)	361.4 (0.8723)	322.4 (0.9562)	322 341
	DMSO	443.6 (1.0614)	378.1 (0.8201)	326.1 (0.9819)	317.4 (0.9688)	357.8 (0.8804)	311.2 (0.9218)	263 346
	3.5.2	Вакуум	420.0 (1.0434)	381.2 (0.846)	329.6 (1.015)	327.9 (1.022)	366.9 (0.918)	324.9 (1.011)
	CH	462.6 (1.0720)	384.91 (0.9835)	338.4 (1.165)	333.5 (1.170)	375.5 (1.097)	334.6 (1.0206)	–
	AN	450.3 (1.0944)	381.3 (0.9621)	337.7 (1.145)	331.9 (1.147)	368.3 (1.102)	331.0 (1.0112)	362
3.5.3	Вакуум	413.4 (0.8266)	376.9 (0.5538)	322.6 (0.6670)	320.9 (0.6833)	361.7 (0.6209)	320.7 (0.6390)	–
	CH	377.1 (0.9698)	381.9 (0.6898)	327.3 (0.8367)	325.7 (0.8443)	366.7 (0.7727)	325.4 (0.7992)	–
	AN	372.4 (0.9970)	374.9 (0.8020)	324.0 (0.7144)	322.3 (0.7453)	360.1 (0.8898)	306.6 (0.8228)	330

## Продовження таблиці 3.3

3.5.4 Вакуум	435.6 (1.1569)	400.0 (1.108)	351.2 (1.180)	348.3 (1.0644)	386.6 (1.1579)	346.7 (1.170)	–
CH	484.1 (1.1471)	418.0 (1.272)	367.1 (1.323)	364.9 (1.1999)	401.9 (1.1612)	359.65 (1.1865)	415 420
AN	488.6 (1.1489)	423.2 (1.231)	375.8 (1.274)	377.3 (1.313)	409.6 (1.269)	369.3 (1.296)	426

При цьому величини стандартних відхилень (Standard Deviation, SD) хоч і виявляють помітні відхилення в  $\lambda$  поглинання, однак демонструють придатність оцінок методами PPP/CIS та ZINDO/S. Метод AM1/CIS проявляє трохи гірші узгодження із результатами DFT та експериментальними даними. Загалом помітно, що методи ZINDO/S та AM1/CIS істотно завищують абсолютні величини  $\lambda$ . Оскільки дані  $\lambda$ мах поглинання відповідають системі у розчиннику, а обчислені величини – вакууму, ми не наводимо SD як характеристику абсолютного відхилення "теорія-експеримент".

Аналіз табл. 3.1 також продемонстрував певний недолік методу B3LYP для молекули 4 яка є системою із вираженим переносом заряду. Тут переоцінка довжин хвиль поглинання для двох смуг пов'язана із незбалансованим врахуванням кулонівських ефектів дальності [78]. Однак, вже було відзначено, що метод CAM-B3LYP корегує цю проблему. І дійсно, за представленими даними (табл. 3.1 та табл. 3.2), CAM-B3LYP дає найкраще узгодження із експериментальними даними і з методами PPP/CIS та ZINDO/S. При цьому найближчі за до експериментальних даних  $\lambda$  поглинання виявились у методу PPP/CIS.

Інше важливе питання полягає в РСМ оцінках сольвато- та флорохромії  $\pi$ -систем. Незважаючи на довгу історію, яка починається ще з робіт Онзагера та Кірквуда [79] і продовжується в наш час в працях Томазі,

Менуччі та ін. [70, 71], ця проблема ще далека від розв'язання. Стартуючи з РСМ оцінок рівноважної сольватації основного стану молекули, спектральні переходи можуть бути описані як процеси із нерівноважними умовами сольватації. Серед низки підходів для опису нерівноважної сольватації, на теперішній час, виділяється два основних [80]. Метод лінійного відгуку (Linear Response, LR) дозволяє дати оцінки безпосередньо енергій збудження системи. В методі заданого стану (State Specific, SS) розраховується енергія системи у певному збудженому стані з урахуванням самоузгодженого із реактивним полем зарядового розподілу. Слід зазначити, що хоч, SS розрахунок є формально й більш коректним, однак, оскільки розрахунки РСМ є модельними, який із варіантів LR чи SS виявиться ближчим до експериментальних даних є відкритим питанням. Варто зазначити також, що LR розрахунок є набагато простішим і потребує значно менше комп'ютерних ресурсів ніж метод SS. Ми вважаємо, що в процедурах пошуку бар'єрів із потрібними параметрами LR теорії має бути достатньо. Втім це питання ще потребує детального дослідження.

У поданій роботі в рамках LR за допомогою ряду DFT функціоналів було здійснено оцінки  $\lambda$  поглинання для сполук 3.5 в різних середовищах. Одержані результати, згідно відомостей для AN, загалом непогано описують методи B3LYP та CAM-B3LYP. Також можна побачити, що реалістичні результати для наведених функціоналів містяться між функціоналами B3LYP та CAM-B3LYP. Результати M06-2x доволі близькі до CAM-B3LYP. При цьому функціонал B3LYP часом дає завищену, тоді як CAM-B3LYP – дещо занижену оцінки. Отже можна сподіватися, що величини будуть в середньому ближчими до експериментальних даних. Функціонал PBE1PBE потрапляючи в цей інтервал ( – ) дає досить непогану відповідність експериментальним даним. Функціонал wB97XD дає надто занижені довжини хвиль поглинання, Цікаво, що для системи 3.5.1 розрахунки  $\lambda$  в

методі CAM-B3LYP виявляються близькими один до одного, в середньому, в межах 2 нм, що відповідає експериментальним даним (див. рис. 3.19). Метод ZINDO/S хоч і дає очевидно завищені оцінки довжин хвиль поглинання все ж непогано відтворює відносні зсуви. Так з експериментальних даних для AN:  $\lambda_{\max}(3.5.4)/\lambda_{\max}(3.5.3)=1.29$ . А для ZINDO/S:  $\lambda_{\max}(3.5.4)/\lambda_{\max}(3.5.3)=1.31$ .

### 3.2 Методологія одержання похідних 3-гетаріл кумаринів

Одним з відомих методів утворення кумаринової ланки є використання реакції Кньювенагеля між метиленактивними компонентами **3.7** та саліциловими альдегідами **3.6** (рис. 3.2).

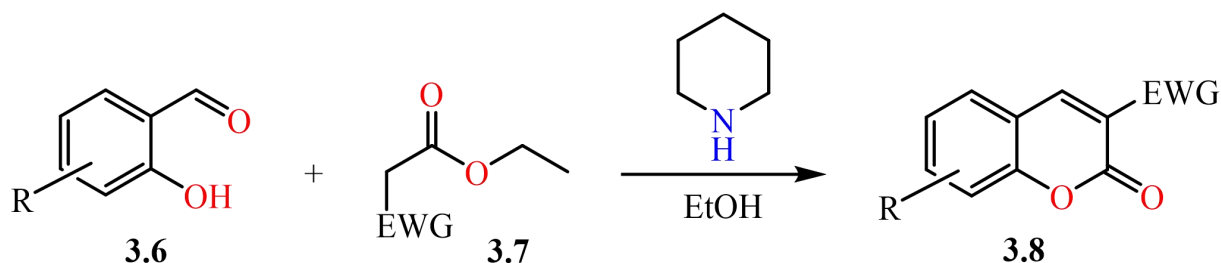


Рис. 3.2 Утворення 3-заміщених кумаринів за реакцією Кньювенагеля

Отримані таким чином 2-іміно-3-карбоксамідокумарини **15** реагують з нуклеофільними реагентами в кислому середовищі. Взаємодія з гідрозидами **3.10** приводить до утворення 2-гідрозонокумаринів **3.11**, які в умовах високих температур (250-300 °C) перетворюються в 3-(1,3,4-оксодіазоліл-2)-кумарини **3.5** [81] (рис 3.3).

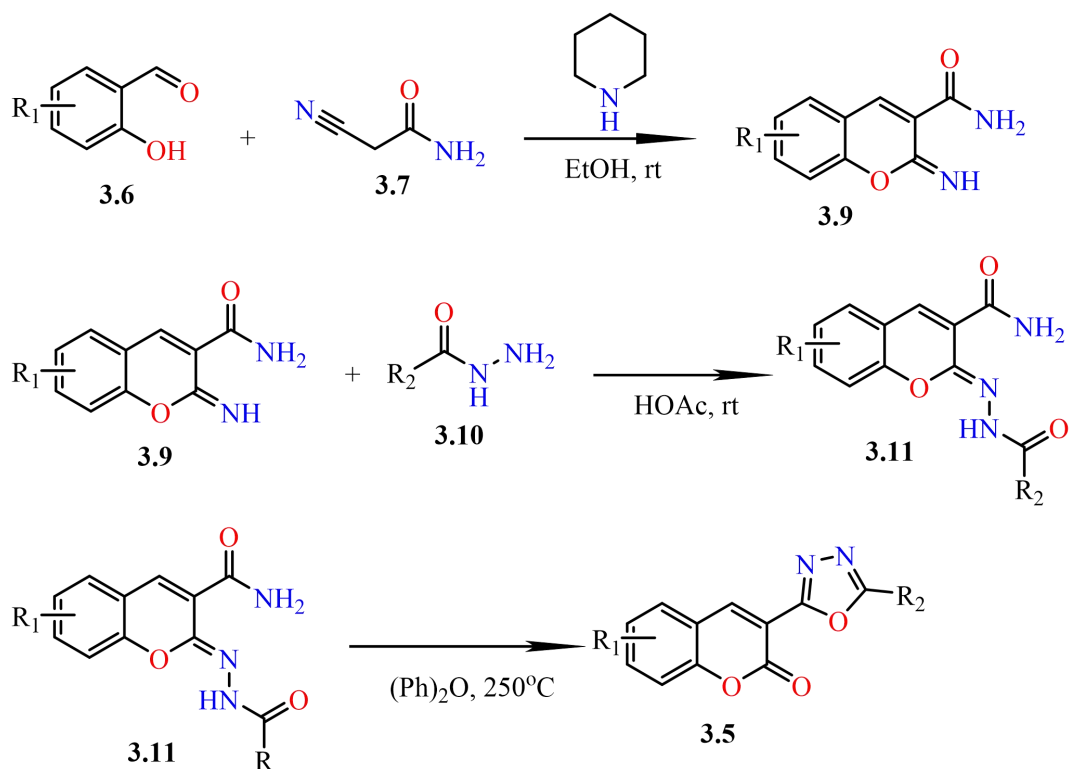


Рис. 3.3 Загальна схема реакції рециклізації

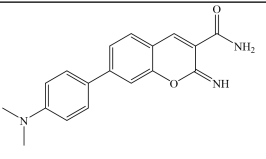
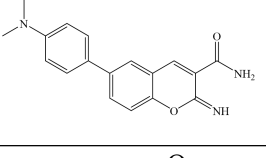
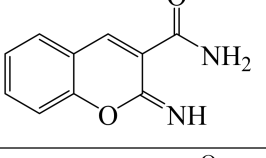
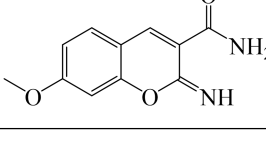
3.2.1 Синтез похідних 3-(1,3,4-оксадіазол-2-іл)кумаринів, термогравіметричний аналіз

У таблиці 3.4 наведено результати синтезу 2-іміно-3-карбоксамідокумаринів

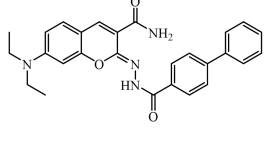
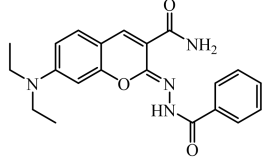
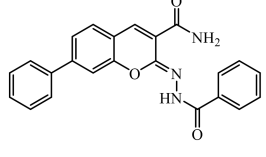
Таблиця 3.4 Результати синтезу 2-іміно-3-карбоксамідокумаринів

№	Структура	Вихід	Mw	LCMS, $[\text{M}+\text{H}]^+$	Результати ЯМР
3.9.1		70%	259.31	260.2	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i> ) $\delta$ 9.96 (s, 1H, NH), 8.34 (s, 1H, 4-H), 7.26 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.48 (dd, $J = 8.8, 2.5$ Hz, 1H), 6.29 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 5.68 (s, 1H), 3.41 (q, $J = 7.1$ Hz, 4H, CH <sub>2</sub> ), 1.22 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H, CH <sub>3</sub> ).
3.9.2		90%	264.29	265.1	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, TFA/DMSO) $\delta$ 9.27 (s, 1H), 8.14 – 8.05 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.83 – 7.76 (m, 2H), 7.60 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H).
3.9.3		82%	264.29	265.1	-

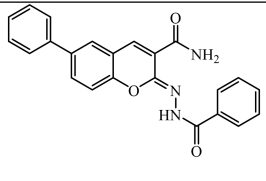
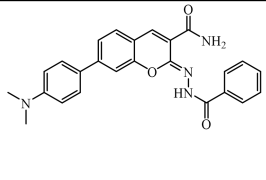
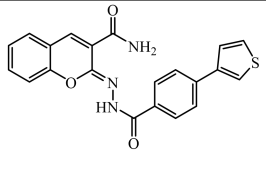
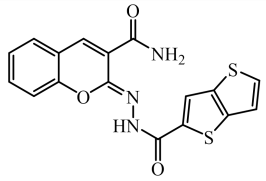
## Продовження таблиці 3.4

3.9.4		85%	307.35	308.2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, TFA/DMSO) δ 9.24 (s, 1H), 8.11 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.04 – 7.90 (m, 4H), 7.83 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 3.53 (s, 6H).
3.9.5		87%	307.35	308.2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, TFA/DMSO) δ 9.35 (s, 1H), 8.34 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.55 (s, 6H).
3.9.6		90%	188.19	189.2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 10.03 (s, 1H, NH) 8.48 (s, 1H, 4-H), 7.70 – 7.61 (m, 2H), 7.58 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.48 (td, J = 7.4, 1.5 Hz, 1H), 7.29 – 7.17 (m, 2H)
3.9.7		81%	218.21	219.2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 9.96 (s, 1H, NH), 8.28 (s, 1H, 4-H), 7.60 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.59 (s, 2H), 6.73 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.60 (dd, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ).

Таблиця 3.5 Результати синтезу 2-(ароїлгідразоно)кумарин-3-карбоксамідів

№	Структура	Вихід	Mw	LCMS, [M+H] <sup>+</sup>	Результати ЯМР
3.11.1		81%	454.53	455.2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.12 (s, 1H), 9.18 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.79 – 7.70 (m, 3H), 7.52 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.51 – 7.38 (m, 3H), 6.70 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.62 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 3.44 (t, J = 7.1 Hz, 4H), 1.15 (t, J = 7.0 Hz, 6H).
3.11.2		79%	378.43	379.2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11.06 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.89 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.59 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.65 – 6.58 (m, 1H), 3.43 (q, J = 7.0 Hz, 4H), 1.15 (t, J = 6.9 Hz, 6H)
3.11.3		92%	383.41	384.1	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, TFA/DMSO) δ 9.39 (s, 1H), 8.16 (s, 2H), 8.08 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 7.85 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.79 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 7.69 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.64 – 7.57 (m, 3H).

## Продовження таблиці 3.5

3.11.4		89%	383.41	384.1	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, TFA/DMSO) δ 9.47 (s, 1H), 8.45 – 8.39 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.10 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.94 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.87 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 7.6 Hz, 4H), 7.62 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.56 (dd, J = 13.7, 6.7 Hz, 1H).
3.11.5		66%	426.48	427,2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11.18 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.1 Hz, 3H), 7.71 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.68 – 7.59 (m, 3H), 7.56 (ddd, J = 7.3, 4.4, 2.6 Hz, 3H), 6.86 – 6.79 (m, 2H), 2.98 (s, 6H).
3.11.6		88%	389.44	390.2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, TFA/DMSO) δ 9.30 (s, 1H), 8.10 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 8.08 – 8.01 (m, 3H), 7.87 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 2H), 7.81 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 7.50 – 7.45 (m, 1H), 7.42 (d, J = 5.2 Hz, 1H).
3.11.7		86%	369.42	370.0	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, TFA/DMSO) δ 9.29 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.13 – 8.01 (m, 2H), 7.79 (dd, J = 11.1, 6.3 Hz, 3H), 7.35 (t, J = 4.4 Hz, 1H).

У цій роботі ми вивчали термічну поведінку реакції рециклізації похідних 2-(2-бензоїлгідразиніліден)-2H-хромен-3-карбоксаміду 3a-i, що призводить до утворення похідних 3-(1,3,4-оксадіазол-2-іл)-кумарину 4a-i з різними електронодонорними та електроноакцепторними замісниками на арильній бічній групі та кумариновому ядрі (рис. 3.4) [81, 82, 83].

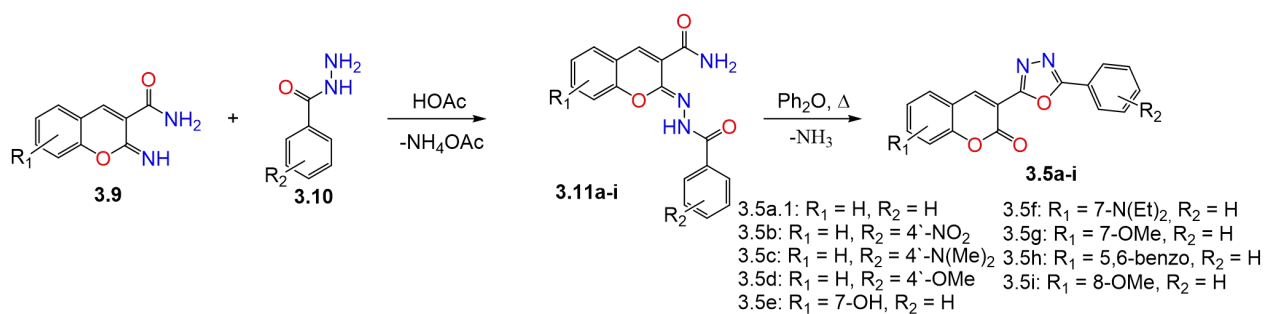


Рис. 3.4 Синтез похідних 3-(1,3,4-оксадіазол-2-іл)-кумарину 4a-i

Похідні 2-(2-бензоїлгідразиніліден)-2H-хромен-3-карбоксаміду 3.11a-i були отримані шляхом нуклеофільного заміщення заміщених 2-імінокумаринів 3.9 [84] бензогідразидами 3.10 у крижаній оцтовій кислоті [81,

82, 83]. Кип'ятіння сполук **3.11a-i** у  $\text{Ph}_2\text{O}$  дає 3-(1,3,4-оксадіазол-2-іл)-кумарини **3.5a-i** [81, 83].

Дані ТГА свідчать про те, що кожна сполука відповідає двоступеневому термічному шаблону. Типова форма кривих ТГА/ДТГ зображена на рис. 3.5 для незаміщеної сполуки **3.11a**. Перша подія (максимум  $279\text{ }^\circ\text{C}$ , втрата маси  $6,8\%$ ) пояснюється процесом рециклізації, тоді як інша відповідає термічному розкладу зразка (максимум  $401\text{ }^\circ\text{C}$ , втрата маси  $91,5\%$ ). Відповідні дані для всіх досліджених речовин зібрані в таблиці 1. Вони включають температурні параметри рециклізації ( $T_{\text{onset}}$ ,  $T_{\text{max}}$ ,  $T_{\text{endset}}$ ), а також втрату маси та відповідну молярну частку  $\text{NH}_3$  ( $\omega(\text{NH}_3)$ ). Тут слід зробити деякі зауваження. По-перше, в деяких випадках пік розкладу в досліджуваному діапазоні температур (до  $450\text{ }^\circ\text{C}$ ) виявився незавершеним, що спричиняє великий розкид відповідних значень втрати маси та відсутність даних про температуру піку розкладу ( $T_{\text{max}}^*$ ). Отже, процес розкладу головним чином представлений температурою початку ( $T_{\text{onset}}^*$ ). Ми вважаємо це можливим, оскільки в попередньому дослідженні розглядалися лише процеси рециклізації, а не розкладання. Наступне зауваження стосується значень втрат  $\text{NH}_3$ . Теоретично, значення  $\omega(\text{NH}_3)$  має становити  $0,5$ , згідно з рівнянням реакції рециклізації 2-(2-бензоїлгідразиніліден)-2Н-хромен-3-карбоксаміду **3.5a** (рис. 3.4). Однак на практиці воно досягає значення  $0,78$ , що здається просто неймовірним. Ми припустили, що розбіжність між теоретичними та експериментальними значеннями  $\omega(\text{NH}_3)$  викликана частковим суперпозицією процесів рециклізації та розкладання. Ця ідея добре підтверджується оберненою залежністю між  $\omega(\text{NH}_3)$  та температурним простором ( $T_{\text{початок}}^* - T_{\text{max}}$ ), як показано на рис. 3.5. Як бачимо, якщо температурний простір вище  $50\text{ }^\circ\text{C}$ , значення  $\omega(\text{NH}_3)$  стає приблизно  $0,5$ .

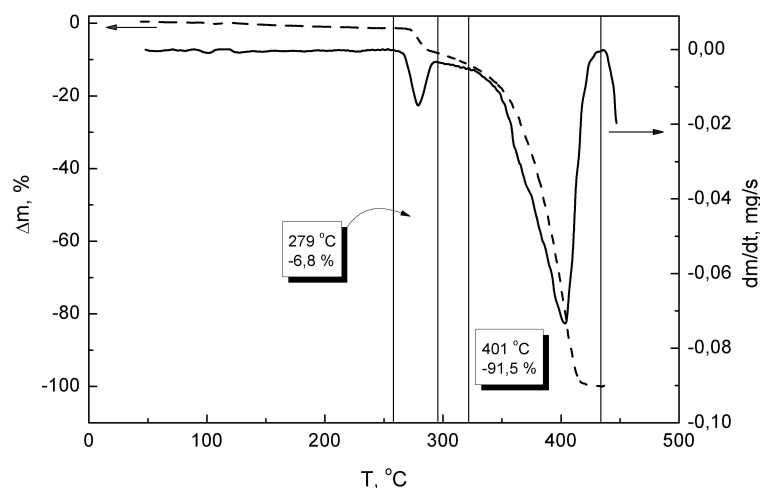


Рис. 3.5 Термограми для незаміщеного 2-(2-бензоїлгідразиніліден)-2Н-хромен-3-карбоксаміду **3.11a**: TGA – пунктирна лінія; DTG – суцільна лінія. Для кожної теплової події вказані максимуми піків та значення втрати маси.

Таблиця 3.6 Параметри рециклізації та розкладу похідних 2-(2-бензоїлгідразиніліден)-2Н-хромен-3-карбоксаміду **3.11a-i**: за даними методу ТГА.

№	Сполука	Рециклізація					Розклад		
		$T_{\text{onset}}, ^\circ\text{C}$	$T_{\text{max}}, ^\circ\text{C}$	$T_{\text{endset}}, ^\circ\text{C}$	mass loss, %	$\omega(\text{NH}_3)$	$T_{\text{onset}}^*, ^\circ\text{C}$	$T_{\text{max}}^*, ^\circ\text{C}$	mass loss, %
1.	<b>3.11b</b>	279	356	337	14.4	0.78	383	–	–
2.	<b>3.11f</b>	243	271	296	4.5	0.51	332	416	38.0
3.	<b>3.11c</b>	266	302	328	7.9	0.64	345	395	–
4.	<b>3.11d</b>	245	285	324	7.5	0.62	325	418	–
5.	<b>3.11e</b>	252	284	312	5.4	0.52	341	405	–
6.	<b>3.11a</b>	258	279	296	6.8	0.57	320	401	91.5
7.	<b>3.11g</b>	233	264	301	7.2	0.61	300	370	39.6
8.	<b>3.11i</b>	223	254	287	7.3	0.61	288	367	59.2
9.	<b>3.11h</b>	237	262	283	5.0	0.53	315	–	–

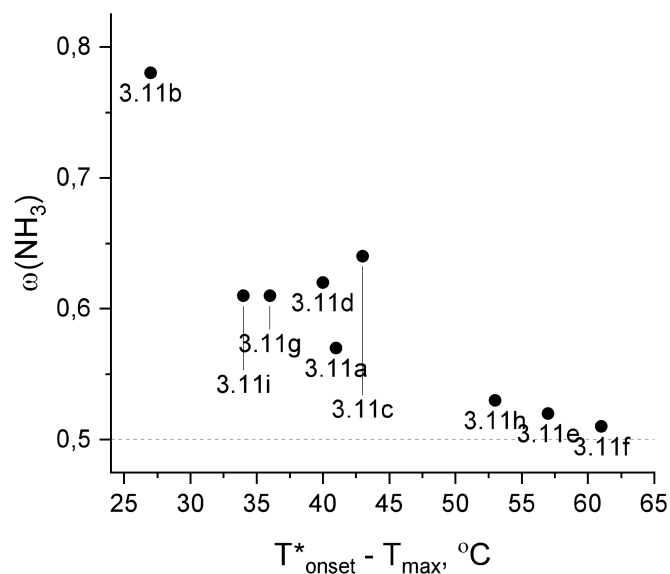


Рис. 3.6 Втрата ваги під час рециклізації,  $\omega(\text{NH}_3)$ , залежно від температурного інтервалу між подіями рециклізації та розкладання,  $T^*$ початок –  $T_{\text{max}}$ , для сполук **3.11a-i**.

Найцікавішим результатом термічного аналізу є значне зміщення піку рециклізації ( $\Delta T_{\text{max}}$ ) при зміні природи бічної групи. Як бачимо,  $\Delta T_{\text{max}}$  може бути позитивним або негативним у сильній залежності від електродонорних або електроноакцепторних властивостей бічної групи, а також від її положення. Загальна різниця  $T_{\text{max}}$  у наборі досліджуваних сполук досягає  $100\text{ }^\circ\text{C}$ .

Енергію активації рециклізації для **3.11a** було оцінено експериментально на основі даних ТГА. Для цього було використано графік Кіссінджера (рис. 3.8) для лінеаризації рівняння (1) [85].

$$\ln \frac{\beta}{T_{\text{max}}^2} = -\frac{E_a}{RT_{\text{max}}} + \text{const}, \quad (1)$$

Значення  $E_a$  було розраховано за допомогою лінійної апроксимації зі значення перетину з віссю  $-E_a/R$  і становило приблизно  $170\text{ кДж/моль}$ , що еквівалентно  $40\text{ ккал/моль}$ .

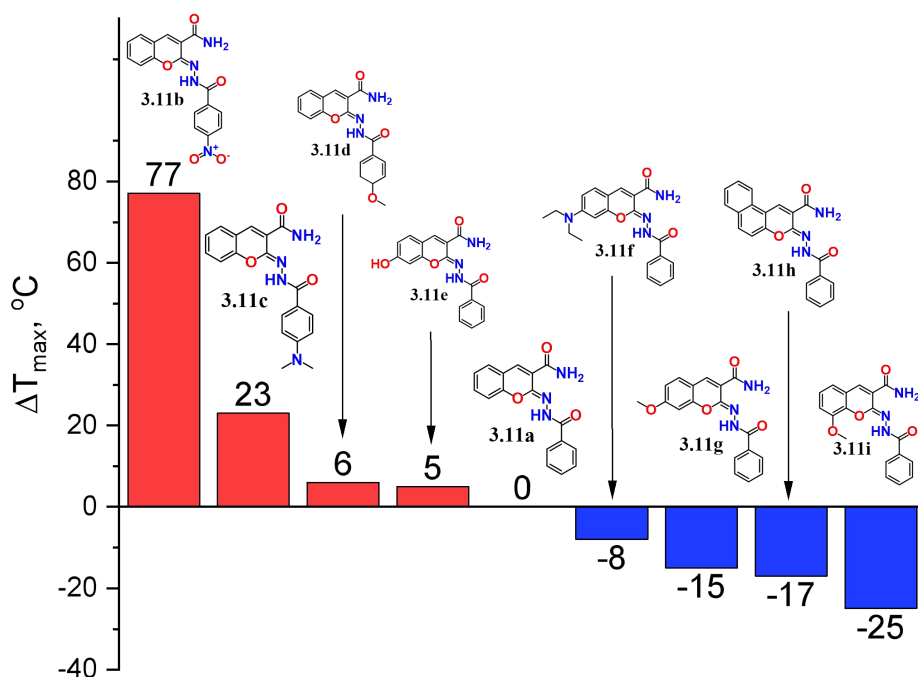


Рис. 3.7 Температурні зміщення максимуму піку рециклізації для похідних 2-(2-бензоїлгідразиніліден)-2H-хромен-3-карбоксаміду **3.11b-i**. За точку відліку було взято незаміщену сполуку **3.11a**.

Для подальшого вивчення реакції рециклізації за різних температурних та розчинникових умов, а також для розробки оптимального методу синтезу, ми провели серію експериментів з рециклізації 2-(2-бензоїлгідразиніліден)-2H-хромен-3-карбоксаміду **3a** за нормальних умов та умов герметичного розчину, використовуючи реактор кондуктивного нагрівання для синтезу в умовах герметичного розчину Anton Paar Monowave 50 [65]. Реактор Monowave 50 порівнюється зі стандартним одномодовим мікрохвильовим приладом у герметичному розчині, з максимальною температурою 250°C та тиском 20 бар. Використані умови та результати представлені в таблиці 3.7.

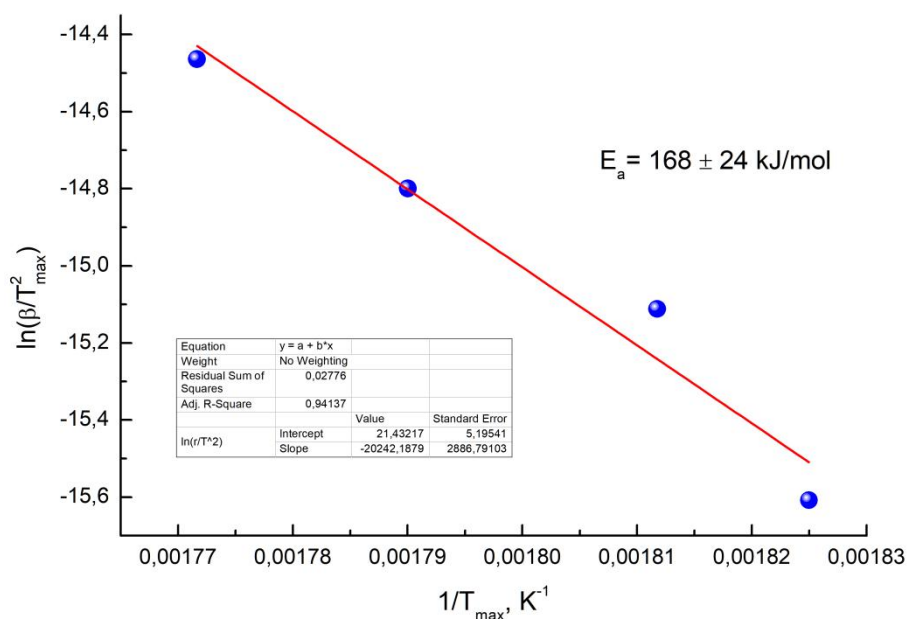


Рис. 3.8 Графік Кіссінджера та енергія активації для процесу рециклізації **3.11a**. Параметри лінійної апроксимації наведено в таблиці.

Таблиця 3.7 Експериментальні результати рециклізації 2-(2-бензоїлгідразиніліден)-2Н-хромен-3-карбоксаміду **3.11a** (100 мг). Чистоту продукту визначали за допомогою LC-MS спектроскопії ізольованого зразка перед подальшим очищенням.

№.	Solvent	V, ml	T <sub>max</sub> , °C	t, min	Yield, %	Purity, %
1.*	Ph <sub>2</sub> O	-	reflux	10	71	92
2.	Toluene	2	240	5	82	94
3.	o-Xylene	2	250	5	87	97
4.	Ethyl acetate	4	200	15	67	97
5.	EtOH	3	180	20	74	100
6.	n-BuOH	3	225	10	81	100
7.	iPrOH	3	190	20	77	100

\* - експеримент порівняння за нормальних умов.

Загалом, реакцію рециклізації проводять шляхом кип'ятіння 2-(2-бензоїлгідразиніліден)-2Н-хромен-3-карбоксамідів у відносно інертних розчинниках з високою температурою кипіння, таких як Ph<sub>2</sub>O або Dowtherm

А. Ми обрали кілька стандартних розчинників різної природи, таких як ароматичні розчинники толуол та о-ксилол, подібні до  $\text{Ph}_2\text{O}$ , етилацетат та три спирти: EtOH, n-BuOH та iPrOH. Вибрані температури базуються на максимальній робочій температурі даного розчинника в межах можливостей реактора (приблизно 90% від  $T_{\text{max}}$  як міра безпеки).

Процедура синтезу передбачає двоетапне нагрівання: підвищення температури до  $100^\circ\text{C}$  для повного або часткового розчинення зразка та утворення однорідної суміші, подальше підвищення температури до цільової та витримка протягом заданого періоду часу, а потім охолодження зразка до  $50^\circ\text{C}$ , як показано на рис. 3.9. Незначний перегрів зразків у толуолі та о-ксилолі, ймовірно, спричинений низькою розчинністю 2-(2-бензоїлгідразиніліден)-2Н-хромен-3-карбоксаміду 3а у цих розчинниках, що призводить до неефективного перемішування та теплопередачі. Утворення локальних максимумів на графіках тиску при досягненні цільової температури узгоджується з гіпотезою швидкого виділення  $\text{NH}_3$ , з подальшою стабілізацією тиску по мірі завершення реакції.

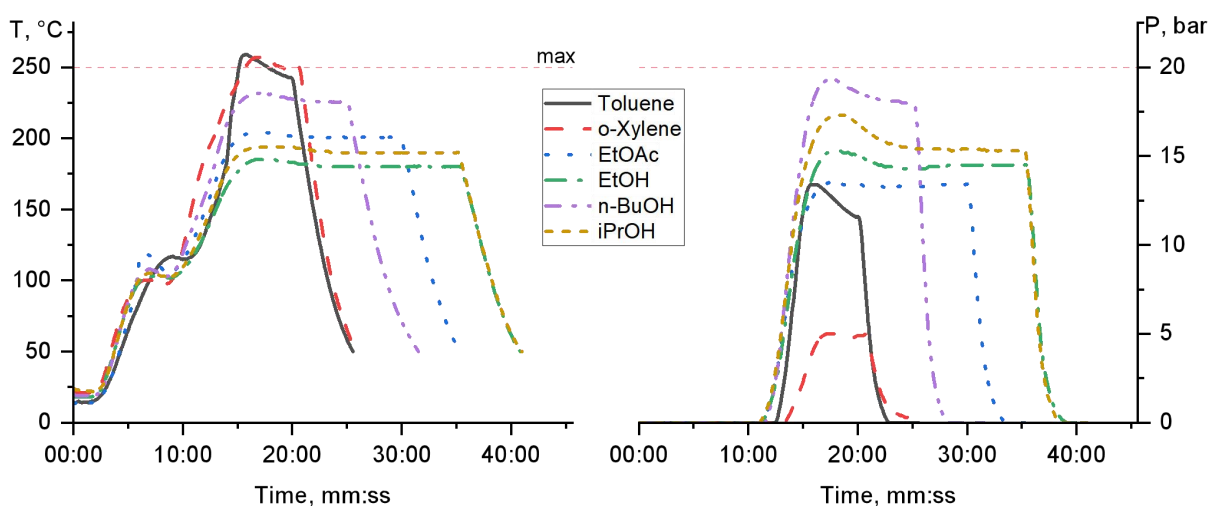


Рис. 3.9 Профілі температури та тиску експериментів в умовах герметичного резервуару. Горизонтальна пунктирна лінія вказує на робочу межу реактора.

Використання толуолу та о-ксилолу призводить до кращого виходу продукту з подібною чистотою, але більш контрольована операція скорочує час, необхідний для повного перетворення 2-(2-бензоїлгідразиніліден)-2Н-хромен-3-карбоксаміду **3.11a**. Однак використання етилацетату забезпечує менший вихід за більшого часу, оскільки його робоча температура 200°C значно нижча за середню температуру процесу рециклізації, визначену за допомогою термогравіметричного аналізу **3.11a** ( $T_{\text{onset}} = 258^\circ\text{C}$ ). З іншого боку, експерименти зі спиртами, враховуючи їх нижчі робочі температури, забезпечили набагато кращі виходи, ніж очікувалося, зі 100% чистотою зразка. Це вказує на можливий сильний вплив властивостей розчинника, таких як полярність або водневі зв'язки, на термічну поведінку реакції рециклізації похідних 2-(2-бензоїлгідразиніліден)-2Н-хромен-3-карбоксаміду **3.11a-i**. Вплив розчинників на реакцію рециклізації раніше не був задокументований у літературі та становить інтерес для подальших досліджень. Крім того, ми припустили, що вища чистота продуктів у випадках використання спиртів як розчинників зумовлена нижчою температурою реакції, оскільки вона не досягає початкової точки процесу розкладання.

Ми дійшли висновку, що рециклізація 2-(2-бензоїлгідразиніліден)-2Н-хромен-3-карбоксаміду **3.11a-i** в n-BuOH як розчиннику є оптимальним методом синтезу з наступних причин: найкращі результати щодо виходу та чистоти з прийнятним часом повної конверсії; відносно висока робоча температура, враховуючи вплив різних електродонорних та електроноакцепторних замісників; відповідність n-BuOH принципам зеленої хімії.

### 3.2.2 Модифікація 3-гетаріл кумаринів за реакцією крос-сполучення Судзукі-Міяури

Метою нашого дослідження була розробка ефективних методів синтезу нових флуоресцентних барвників на основі 3-(1,3,4-оксадіазол-2-іл)кумарину **3.5**, з їх подальшою модифікацією з використанням реакції крос-сполучення Судзукі-Міяури.

Синтез 3-(5-(4-бромфеніл-1,3,4-оксадіазол-2-іл)кумарину **3.5.5** виконано за розробленою нами раніше схемою з використанням реакції рециклізації (Z)-2-(2-(4-бромбензоїл)гідразиніліден)кумарин-3-карбоксаміду **3.11.8** (рис. 3.10) [81, 82, 83].

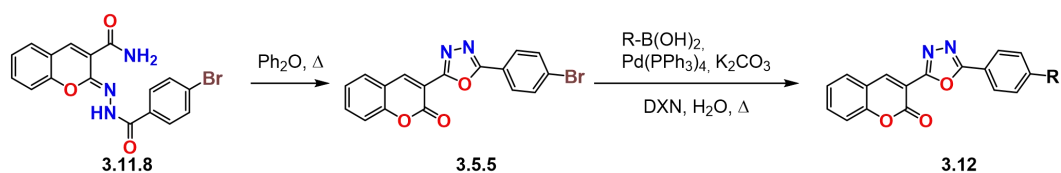


Рис. 3.10 Загальна схема синтезу арильних похідних 3-(5-феніл-1,3,4-оксадіазол-2-іл)кумаринів **3.12**.

З метою покращення властивостей барвників-сенсibilізаторів, зокрема подовження π-спряженої системи та інтеграції якірної групи ми провели реакцію крос-куплінгу Судзукі-Міяури бромпохідного 3-(1,3,4-оксадіазол-2-іл)кумарину **3.5.5** з фенілбороною кислотою **3.13** з використанням каталізатора Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (рис. 3.11).

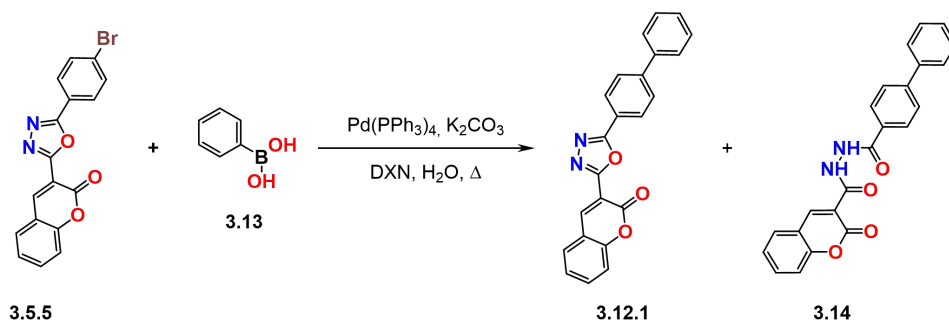


Рис. 3.11 Схема синтезу 3-(5-([1,1'-біфеніл]-4-іл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл)кумарину **3.12.1**.

Проведення реакції крос-сполучення при 80°C привело до низької конверсії вихідного бромпохідного з незадовільним виходом продукту, що вказано в таблиці 1. Заміна розчинника та збільшення часу реакції не суттєво вплинули на результат синтезу, тому було вирішено провести серію експериментів з використанням реактора кондуктивного нагріву з герметичним резервуаром Anton Paar Monowave 50.

Таблиця 3.8 Результати синтезу 3-(5-([1,1'-біфеніл]-4-іл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл)кумарину **3.12.1**.

№	Розчинник	T, °C	t	Вихід*, %		
				2	3	5
1	DXN-H <sub>2</sub> O 10:1	80	12 г	78	20	—
2	DXN-H <sub>2</sub> O 10:1	80	24 г	68	32	—
3	EtOH-H <sub>2</sub> O 5:1	80	12 г	81	19	—
4	H <sub>2</sub> O	80	10 хв	100	—	—
5	DXN-H <sub>2</sub> O 10:1	120	20 хв	23	3	74
6	DXN-H <sub>2</sub> O 10:1	150	20 хв	4	6	90
7	H <sub>2</sub> O	120	20 хв	100	—	—

\* вихід реакції визначали як співвідношення продуктів за результатом LC-MS спектрометрії без очистки

Підвищення температури реакції привело до високої конверсії вихідної сполуки, але мажорним продуктом реакції виявився продукт гідролізу 1,3,4-оксадіазольного циклу N'-([1,1'-біфеніл]-4-карбоніл)кумарин-3-карбогідразид **3.14** (рис. 3.11). Гіпотетичну структуру продукту встановлено за

результатами LC-MS спектроскопії, отримати якісний  $^1\text{H}$ -ЯМР спектр сполуки не вдалось через її дуже низьку розчинність.

З метою порівняння результату, отримано стандартний зразок 3-(5-([1,1'-біфеніл]-4-іл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл)кумарину **3** за реакцією рециклізації відповідного 2-(2-([1,1'-біфеніл]-4-карбоніл)гідразиніліден)кумарин-3-карбоксаміду **3.11.9**, отриманого реакцією нуклеофільного заміщення 2-імінокумарин-3-карбоксаміду **3.9.6** з (1,1'-біфеніл)-4-карбогідразидом **7** в крижаній оцтовій кислоті (рис. 3.11). Проте термічна реакція рециклізації обмежує введення певних функціональних груп, в тому числі альдегідної, необхідної для подальшого синтезу функціональних барвників-сенсibilізаторів для DSSC.

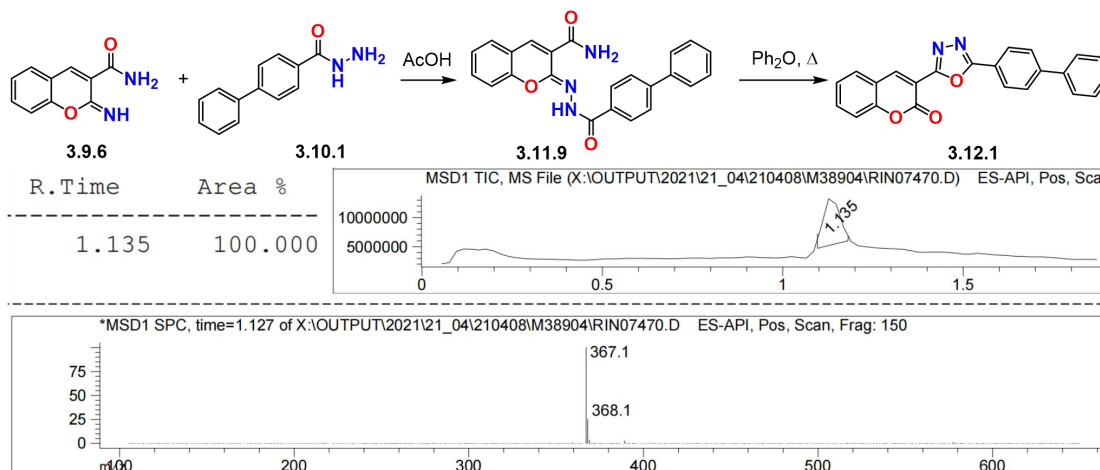


Рис. 3.11 LC-MS спектр продукту реакції рециклізації 2-(2-([1,1'-біфеніл]-4-карбоніл)гідразиніліден)кумарин-3-карбоксаміду **3.11.9**.

В таблиці 3.9 наведено дані LC-MS спектроскопії продуктів реакції крос-сполучення 3-(5-(4-бромфеніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл)кумарину **3.5.5**.

Таблиця 3.9 Результати LC-MS спектроскопії.

№	Сполука	Час утримання	$[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z	Вихід, %
1	<b>3.5.5</b>	1.367	368.0	4
	<b>3.14</b>	1.191	385.0	90

## Продовження таблиці 3.9

1	<b>3.12.1</b>	1.137	367.0	6
2	<b>3.11.9</b>	1.085	384.2	0
	<b>3.12.1</b>	1.135	367.1	100

В роботі [86] описано процес гідролізу 1,3,4-оксадіазольного остову при значеннях рН 1.0 та 13.0, що є значно жорсткішими умовами за розчин карбонату калію. Ми провели серію експериментів з гідролізу стандартного зразка 3-(5-([1,1'-біфеніл]-4-іл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл)кумарину **3.12.1** в умовах різних основ (1 екв.) і температури (рис. 3.12).

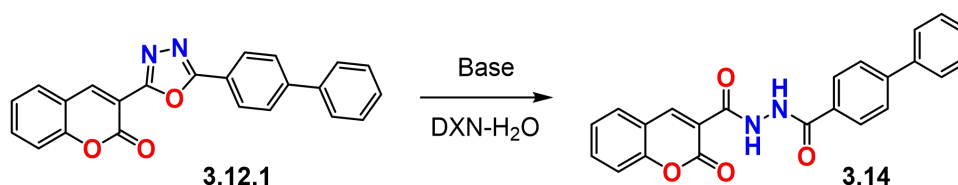


Рис. 3.12 Схема експерименту з гідролізу 3-(5-([1,1'-біфеніл]-4-іл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл)кумарину **3**.

Результати експерименту, наведені в таблиці 3 вказують на чутливість 1,3,4-оксадіазольного циклу до наявності в реакційному середовищі саме паладієвого каталізатора, а не природи використаної основи.

Таблиця 3.10 Результати експерименту з гідролізу 3-(5-([1,1'-біфеніл]-4-іл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл)кумарину **3**.

№	Основа	Т, °С	t	Вихід, %	
				<b>3</b>	<b>5</b>
1	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	80	12 г	100	—

Продовження таблиці 3.10

2	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	120	20 хв	100	—
3	NaOH	120	20 хв	100	—
4	DBU	120	20 хв	100	—
10*	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	120	20 хв	13	87

\* з додаванням каталізатора Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>

В роботах [87, 88] описано метод циклізації діацилгідразидів **5** з використанням P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, POCl<sub>3</sub> та інших водовіднімаючих реактивів, з утворенням відповідних 1,3,4-оксадіазолів **3.15** (рис. 3.13). Але, з огляду на низький вихід (приблизно 20%) зворотної циклізації отриманих продуктів реакції крос-куплінгу Судзукі-Міяури, допускаємо можливість подальшого руйнування продукту.

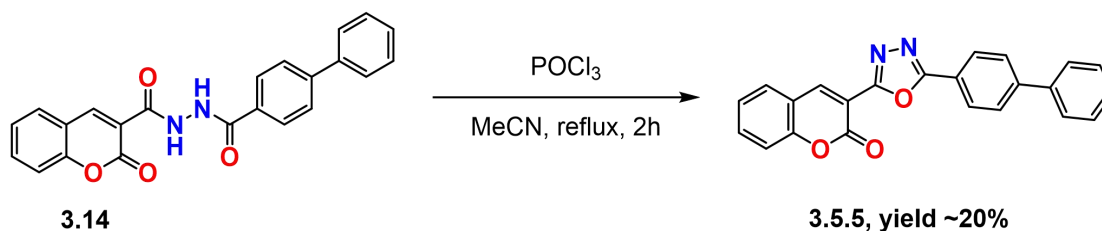


Рис. 3.13 Схема циклізації N'-([1,1'-біфеніл]-4-карбоніл)кумарин-3-карбогідразиду **3.14**.

### 3.2.3 Синтез похідних 3-(1,2,4-триазол-2-іл)кумаринів

Виходячи з отриманих результатів ми вирішили, що модифікація похідних 3-(1,3,4-оксадіазол-2-іл)кумарину **3.5** не є ефективною, а пошуки розв'язання проблеми з використанням безводних умов реакції крос-сполучення Судзукі-Міяури [89] чи зворотної циклізації N'-([1,1'-біфеніл]-4-карбоніл)кумарин-3-карбогідразиду **3.14** не є доцільними.

Отже, було прийнято рішення замінити досліджені сполуки на похідні 3-(3-феніл-1,2,4-тріазол-5-іл)кумарину **3.16a-b**, отриманих термічною циклізацією N'-(іміно(2-оксо-2H-хромен-3-іл)метил)бензогідразидів **3.15a-b** [83].

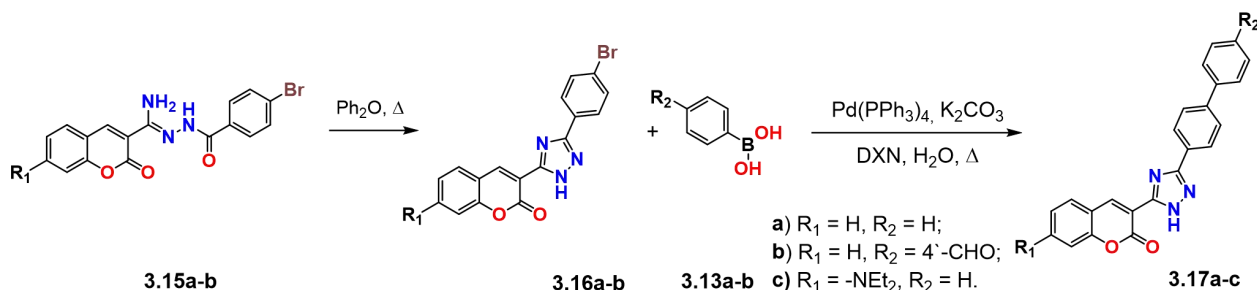


Рис. 3.14 Схема синтезу арильних похідних 3-(3-(4-бромфеніл)-1,2,4-тріазол-5-іл)кумарину **3.16a-b** за реакцією крос-сполучення Судзукі-Міяури.

Похідні 3-(3-феніл-1,2,4-тріазол-5-іл)кумарину **3.16a-b** виявились стійкими до умов реакції крос-сполучення Судзукі-Міяури, завдяки чому було отримано 3-(3-([1,1'-біфеніл]-4-іл)-1,2,4-тріазол-5-іл)кумарин **3.17a**, 3-(3-([1,1'-біфеніл]-4-іл)-1,2,4-тріазол-5-іл)-7-(диетиламіно)-кумарин **3.17c** та формільне похідне 4'-(5-(2-оксо-2H-хромен-3-іл)-1,2,4-тріазол-3-іл)-[1,1'-біфеніл]-4-карбальдегід **3.17b**, придатний до подальшого модифікування для отримання функціональних барвників-сенсibilізаторів для DSSC.

### 3.3 Синтез моно- та дифеніл заміщених саліцилових альдегідів

Саліцилові альдегіди є відомими білдинг-блоками з великим синтетичним потенціалом, що використовують в синтезі флуоресцентних барвників [90], лігандів комплексоутворювачів [91], флуоресцентних зондів [92], металевих комплексів барвників-сенсibilізаторів для DSSC [93, 94], як вихідні сполуки в синтезі різноманітних похідних кумаринів [95] тощо.

Ефективність барвників-сенсibilізаторів для DSSC тісно пов'язана з довжиною  $\pi$ -спряженого ланцюга. Так, одним з найпоширеніших методів

подовження ланцюга  $\pi$ -спряження органічних молекул є використання реакції крос-сполучення Судзукі-Міяури [38]. З метою оптимізації синтетичного шляху, нами було проведено дослідження методів синтезу та модифікації саліцилових альдегідів, як вихідних білдинг-блоків для барвників, що містять кумаринову ланку.

В роботі [96] описано синтез фенілсаліцилових альдегідів за класичною реакцією Судзукі-Міяури, з використанням ацетату паладію та лігандів трифенілфосфіну для каталізу реакції. Відомий також синтез похідних 4-фенілсаліцилового альдегіду, через крос-сполучення проміжної алільної похідної з використанням каталізатора  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  та подальшим її окисненням до альдегіду [97].

Для синтезу цільових продуктів була використана реакція крос-сполучення Судзукі-Міяури бромпохідних саліцилового альдегіду **3.18a-e** з фенілбороною кислотою, в присутності паладієвого каталізатора та основи  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (рис. 3.15) [96].

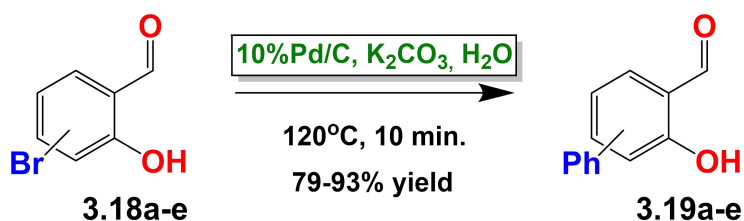


Рис. 3.15 Схема синтезу моно- та дифеніл заміщених саліцилових альдегідів.

Нами було проведено серію експериментів з оптимізації умов реакції крос-сполучення, починаючи з підбору параметрів роботи реактора, розчинників для реакційного середовища, каталізатора та температури проведення реакції.

Було обрано три температурні програми для застосування в реакторі – повільний нагрів до заданої температури ( $T_{\text{макс}}$  = а) 100°C; б) 120°C; в) 150°C) протягом 5 хв та утримання при цій температурі ще 10 хв. На рис. 3.16

наведено відповідні профілі температури (червоний графік) та тиску (синій графік). Реактор забезпечує рівномірний нагрів та підтримання температури та тиску без значних стрибків параметрів (незначний перегрів на початку реакції пов'язаний з процесом розчинення/розплавлення реагентів у суміші).

Результати експерименту наведено на рис. 3 та в таблиці 1.

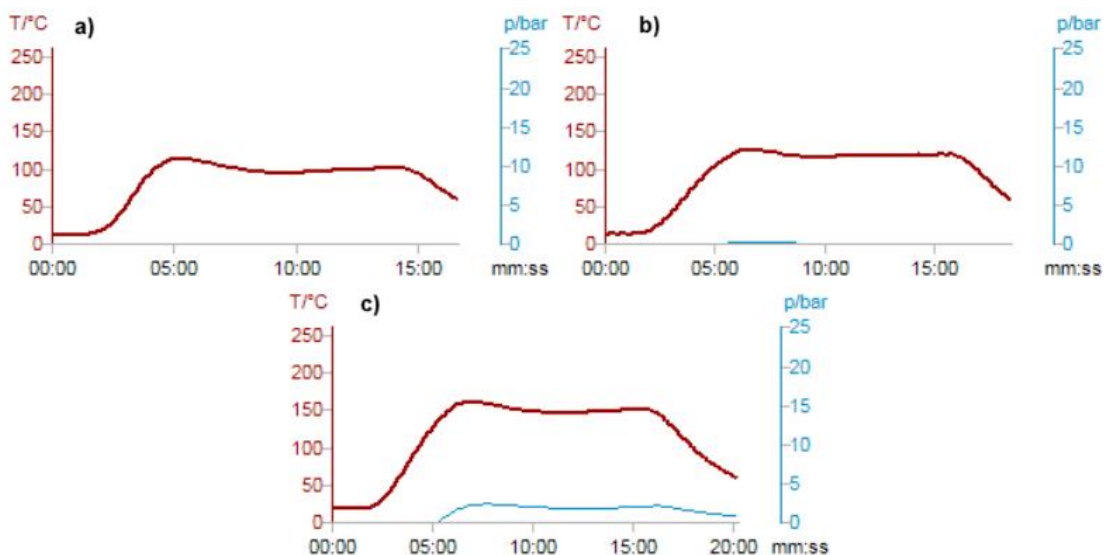


Рис. 3.16 Профіль температури та тиску зразка реакції у воді а)  $T_{\text{макс}} = 100^{\circ}\text{C}$ ,  $t$  утримання = 10 хв; б)  $T_{\text{макс}} = 120^{\circ}\text{C}$ ,  $t$  утримання = 10 хв; в)  $T_{\text{макс}} = 150^{\circ}\text{C}$ ,  $t$  утримання = 10 хв.

Таблиця 3.11 Результати експерименту з синтезу 5-фенілсаліцилового альдегіду **3.19a**.

№	Розчинник	Каталізатор <sup>a*</sup>	T, °C	t	Вихід, %	Чистота, % <sup>б*</sup>
1	DXN-H <sub>2</sub> O 10:1	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	80	12 г	76	99
2	EtOH-H <sub>2</sub> O 2:1	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	60	12 г	82	100
3	EtOH-H <sub>2</sub> O 2:1	10% Pd/C	60	12 г	80	100
4	H <sub>2</sub> O	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	80	12 г	74	96
5	H <sub>2</sub> O	10% Pd/C	80	12 г	71	93

Продовження таблиці 3.11

6	H <sub>2</sub> O	10% Pd/C	к.т.	24 г	60	94
7	DXN-H <sub>2</sub> O 10:1	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	120	10 хв	84	99
8	EtOH-H <sub>2</sub> O 2:1	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	120	10 хв	94	100
9	H <sub>2</sub> O	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	100	10 хв	89	100
10	H <sub>2</sub> O	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	120	10 хв	<b>96</b>	100
11	H <sub>2</sub> O	10% Pd/C	120	10 хв	<b>92</b>	100
12	H <sub>2</sub> O	10% Pd/C	150	10 хв	90	100

а\* кількість використаного каталізатора – 1мг на 500мг вихідної сполуки, що відповідає  $7,57 \cdot 10^{-3}$  % mol. Pd(0) для Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, та  $3,78 \cdot 10^{-2}$  % mol. для 10% Pd/C.

б\* чистоту зразка визначали за результатом LC-MS спектрометрії після очистки методом флеш-хроматографії, елюент хлороформ.

За результатами проведеної серії експериментів, було визначено, що при проведенні реакції в класичних умовах використання каталізатора Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> дає дещо кращий результат за 10% Pd/C, але в надкритичних умовах ця різниця майже нівелюється, що надає значну перевагу останньому в зв'язку з екологічною безпечністю, значно нижчою коштовністю, придатністю до переробки та повторного використання.

Підвищена температура реакції дозволяє ефективно використовувати воду як розчинник через часткову розчинність у ній саліцилових альдегідів у воді та їх відносно низьку температуру плавлення (36 – 102°C).

В свою чергу підвищення температури вище 120°C не покращує результати синтезу, окрім теоретичної можливості скоротити тривалість реакції, втім це не значно зменшує загальні витрати часу на проведення експерименту.

Запропонований нами варіант реакції крос-сполучення фенілсаліцилових альдегідів не потребує використання каталізаторів міжфазного переносу, наприклад, таких як додецилсульфат натрію [98], тетра-н-бутиламоній броміду [99] тощо, що суттєво покращує екологічність процесу та відповідає принципам зеленої хімії.

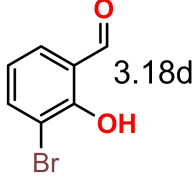
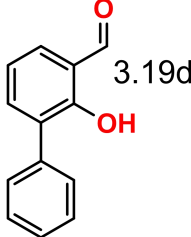
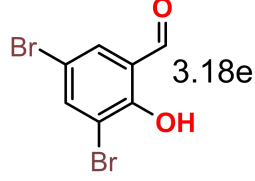
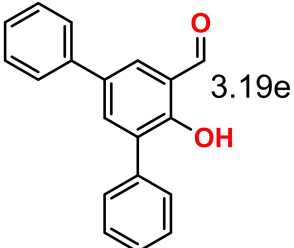
Каталізатор 10% Pd/C, в протилежність від фосфінових комплексів Pd(II) та Pd(0), є достатньо стійким до умов реакційного середовища, що дозволяє не використовувати прийняту для реакції Судзукі-Міяури атмосферу аргону, отримуючи покращені результати виходу та чистоти.

Подальший синтез сполук **3.19a-e** було проведено за умов, наведених в п.11 таблиці 3.11, визначеними нами як оптимальних (таблиця 3.12).

Таблиця 3.12. Результати синтезу моно- та дифеніл заміщених саліцилових альдегідів **3.19a-e**.

№	Вихідна сполука	Продукт	Вихід, %	Чистота, %
<b>3.19a</b>			92	100
<b>3.19b</b>			93	98
<b>3.19c</b>			83	92

## Продовження таблиці 3.12

3.19d			79	90
3.19e			89	97

Умови реакції: 10% Pd/C (1 мг), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (**3.19a-d**: 1.5 екв., **3.19e**: 3 екв.), PhB(OH)<sub>2</sub> (**3.19a-d**: 1.2 екв., **3.19e**: 2.4 екв.), H<sub>2</sub>O, 120°C, 10 хв.

#### 3.4 Синтез моно- та дифеніл заміщених кумарин-3-карбонових кислот та їх етилових естерів

Кумаринові барвники відомі своїм різноманітним спектральним застосуванням завдяки своїм регульованим фотофізичним властивостям, таким як високі квантові виходи, сольватохромія та чутливість до факторів навколишнього середовища [100]. Зокрема, 7-діетиламіно-3-карбоксихумаринові барвники демонструють варіації інтенсивності флуоресценції залежно від розчинника або полімерної матриці, що використовується. Наприклад, вищі квантові виходи спостерігалися в хлороформі та полівінілхлориді, що пояснюється зниженим внутрішньомолекулярним гасінням у середовищах з низькою полярністю [101]. Ці характеристики роблять кумаринові барвники цінними для дослідження мікросередовищ у полімерах та біологічних системах.

Похідні кумарину, такі як кумарин 120 (який є 7-амінозаміщеним), демонструють посилену флуоресценцію та знижені втрати триплетних станів

(TSL). Ці характеристики є важливими для ефективної роботи лазера [102, 103]. Крім того, барвники на основі кумарину, що мають структури D- $\pi$ -A (донор- $\pi$  місток-акцептор), включаючи ті, що містять ціанооцтову кислоту або роданіоцтову кислоту, є перспективними органічними фотосенсибілізаторами для сонячних елементів, сенсибілізованих барвниками (DSSC). Вони досягають широких спектрів поглинання та сприяють ефективній інжекції електронів у TiO<sub>2</sub> [104].

Замісники в 3-му, 4-му та 7-му положеннях кумаринових ядер впливають на оптоелектронні властивості. Наприклад, електродонорні групи, такі як аміногрупа в положенні 7, призводять до поглинання та випромінювання в червону область, що розширює їх застосування в лазерах на барвниках та сонячних елементах [102].

У цьому дослідженні ми синтезували серію моно- та дифенілзаміщених кумарин-3-карбонових кислот (сполуки **3.22a-f**) та їхніх відповідних естерів (сполуки **3.21a-f**). Потім ми дослідили спектральні властивості їхніх розчинів у циклогексані ( $\epsilon_0 = 2,02$ ) та ацетонітрилі ( $\epsilon_0 = 36,64$ ), порівнюючи їх з властивостями їх незаміщених аналогів.

Кумарин-3-карбонові кислоти **3.22a-f** були синтезовані шляхом лужного гідролізу етилових естерів **3.21a-f** (див. рис. 3.17). Етилкумарин-3-карбоксилати були отримані за допомогою реакції конденсації Кневенагеля, яка включала відповідні саліцилові альдегіди **3.19a-f**. Ці альдегіди були спочатку отримані за допомогою реакції крос-сполучення Судзукі-Міяури разом з діетилмалонатом 2, використовуючи піперидиновий каталізатор [105-107].

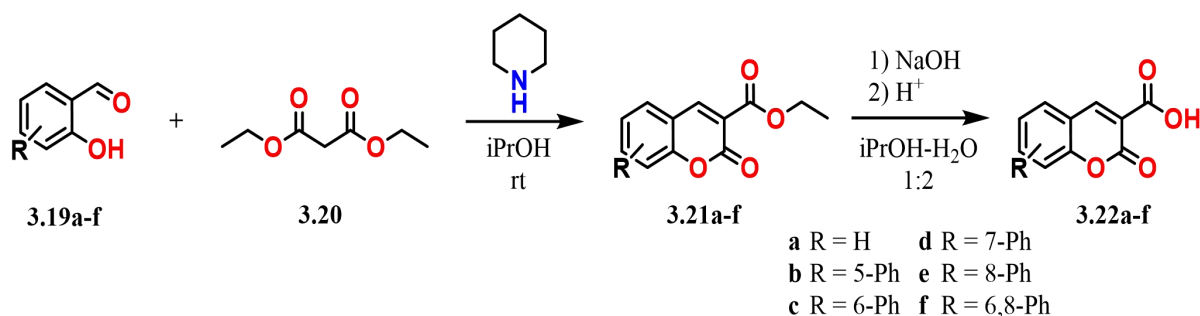


Рисунок 3.17. Схема синтезу кумарин-3-карбонових кислот **3.22a-f** та їх естерів **3.21a-f**.

У деяких попередніх роботах [108, 109] описано одностадійний метод синтезу кумарин-3-карбонових кислот **3.22a-f** шляхом конденсації відповідних саліцилових альдегідів **3.19a-f** з кислотою Мельдрума **3.23** у присутності азиду натрію та триетиламіну як каталізатора (рис. 3.18).

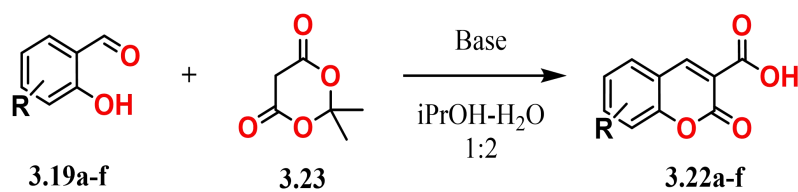


Рисунок 3.18. Схема синтезу кумарин-3-карбонових кислот **3.22a-f** однореакторним методом.

Таблиця 3.13 Синтез кумарин-3-карбонових кислот **3.22a-f** та їх естерів **3.21a-f**.

Comp.	Catalyst (mol. %)	T, °C	time, h	yield, %
<b>3.21a</b>	Піперидин (1% mol)	rt	2	97
<b>3.21b</b>	Піперидин (1% mol)	rt	2	93
<b>3.21c</b>	Піперидин (1% mol)	rt	2	92
<b>3.21d</b>	Піперидин (1% mol)	rt	2	94
<b>3.21e</b>	Піперидин (1% mol)	rt	2	89
<b>3.21f</b>	Піперидин (1% mol)	rt	2	83
<b>3.22a</b>	NaOH (150 mol%)	reflux	2	94
	NaN <sub>3</sub> (50 mol%)	rt	20	81
	NEt <sub>3</sub> (30 mol%)	70	6	88
<b>3.22b</b>	NaOH (150 mol%)	reflux	2	86
	NaN <sub>3</sub> (50 mol%)	rt	20	90
	NEt <sub>3</sub> (30 mol%)	70	6	91

Продовження таблиці 3.13

<b>3.22c</b>	NaOH (150 mol%)	reflux	2	82
	NaN <sub>3</sub> (50 mol%)	rt	20	84
	NEt <sub>3</sub> (30 mol%)	70	6	86
<b>3.22d</b>	NaOH (150 mol%)	reflux	2	92
	NaN <sub>3</sub> (50 mol%)	rt	20	89
	NEt <sub>3</sub> (30 mol%)	70	6	80
<b>3.22e</b>	NaOH (150 mol%)	reflux	2	81
	NaN <sub>3</sub> (50 mol%)	rt	20	86
	NEt <sub>3</sub> (30 mol%)	70	6	92
<b>3.22f</b>	NaOH (150 mol%)	reflux	2	83
	NaN <sub>3</sub> (50 mol%)	rt	20	60
	NEt <sub>3</sub> (30 mol%)	70	6	74

У таблиці 3.13 представлені результати синтезу естерів **3.21a-f** за допомогою реакції Кневенагеля, а також кислот **3.22a-f** з використанням трьох різних методів. Однореакторний метод є зручним і дає результати, що відповідають раніше опублікованим високим виходам для цієї реакції. Однак відбувається неповне перетворення вихідного альдегіду через його низьку розчинність у водній суміші розчинників. В результаті отримані продукти потребують додаткового очищення хроматографічними методами для досягнення спектральної чистоти.

Двоетапний метод синтезу кумарин-3-карбонових кислот **3.22a-f** дає чисті продукти. У деяких рідкісних випадках естери може знадобитися перекристалізації з ізопропанолу, тоді як кислоти можна ефективно очистити, екстрагуючи домішки хлороформом перед виділенням кінцевого продукту. Цей спрощений процес отримання чистих сполук, придатних для подальшої спектральної характеристики, є значною перевагою двоетапного методу.

### 3.5 Дослідження спектральних властивостей похідних 3-(1,3,4-оксадіазол-2-іл)кумарину

Синтез та спектральні властивості молекул **3.1-4** раніше були описані в літературі (див. [110,111] та посилання), тому в представленій роботі ми обмежимося лише даними щодо синтезу та експериментальних електронних спектрів поглинання для структур **3.5.1-4**. Нами було синтезовано ряд модельних похідних кумарину, та виміряні їх ЕСП в різних розчинниках. Синтез похідних кумарину було виконано за схемою з використанням реакції рециклізації, розробленою нами раніше [81-83] (рис. 3.3).

Вимірювання ЕСП синтезованих модельних кумаринів було проведено в розчинниках різної полярності (діелектричної сталої,  $\epsilon$ ), а саме: циклогексан (СН,  $\epsilon = 2.02$ ), діметоксиетан (DME,  $\epsilon = 7.20$ ), тетрагідрофуран (THF,  $\epsilon = 7.52$ ), метанол (MeOH,  $\epsilon = 33$ ), ацетонітрил (AN,  $\epsilon = 36.64$ ) та диметилсульфоксид (ДМСО,  $\epsilon = 47.24$ ). На рис. 3.19 представлено ЕСП сполук **3.5.1-4** в AN. Згідно отриманих даних введення замісників в кумаринове ядро призводить до бато- та гіперхромного зсувів. При порівнянні ЕСП сполук **3.5.1**, **3.5.2** та **3.5.4**, можна побачити, що замісник в положенні **3.5.2** викликає бато- та гіперхромний зсуви довгохвильової смуги поглинання. Ефективність замісника – ауксохромної групи зростає в ряду 7-NEt<sub>2</sub> ( $\Delta\lambda_{\max} = 91$  нм,  $\Delta\nu_{\max} = 6150$  см<sup>-1</sup>,  $\Delta\epsilon = 33 \cdot 10^3$  л·моль<sup>-1</sup>·см<sup>-1</sup>) > 7-OMe ( $\Delta\lambda_{\max} = 24$  нм,  $\Delta\nu_{\max} = 1900$  см<sup>-1</sup>,  $\Delta\epsilon = 11 \cdot 10^3$  л·моль<sup>-1</sup>·см<sup>-1</sup>) > H. Порівняння спектрів сполук **3.5.1**, **3.5.2** та **3.5.3** показує що введення аналогічного замісника у положення **3.5.4** кумаринового фрагменту не має відповідного ефекту, а навпаки викликає незначний гіпсохромний зсув довгохвильової смуги поглинання. Актуальною проблемою є прогноз впливу розчинника на положення та інтенсивність електронних переходів в органічних молекулах. Для можливості порівняння експериментальних і розрахункових спектрів було досліджено спектральні властивості кумаринових барвників в розчинниках різної природи, з метою

чого були виміряні ЕСП сполуки **3.5.1** в таких розчинниках, як: СН, DME, THF, MeOH, AN, та DMSO. Відповідні дані щодо ЕСП представлено на рис. 3.20. На рис 3.19 та 3.20 можна бачити, що при переході до більш полярного розчинника хоч і не спостерігається значних змін  $\lambda_{\max}$  довгохвильової смуги поглинання, однак помітна тенденція до суттєвого зростання інтенсивності поглинання. Цікаво також, що цей ріст не є простою монотонною функцією від діелектричної сталої розчинника. Це ще раз підкреслює складність проблеми опису впливу розчинника на спектральні властивості розчиненого барвника.

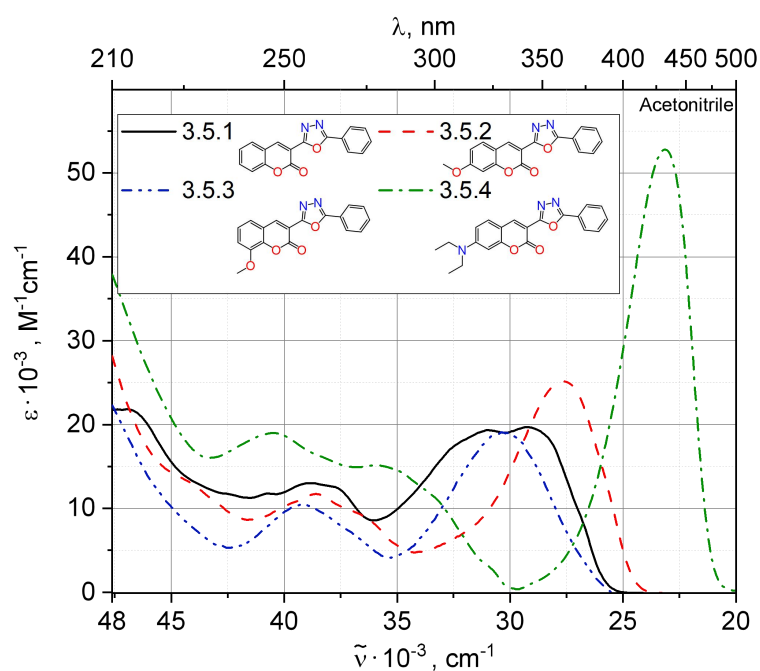


Рис. 3.19 ЕСП структур **3.5.1-4** в ацетонітрилі

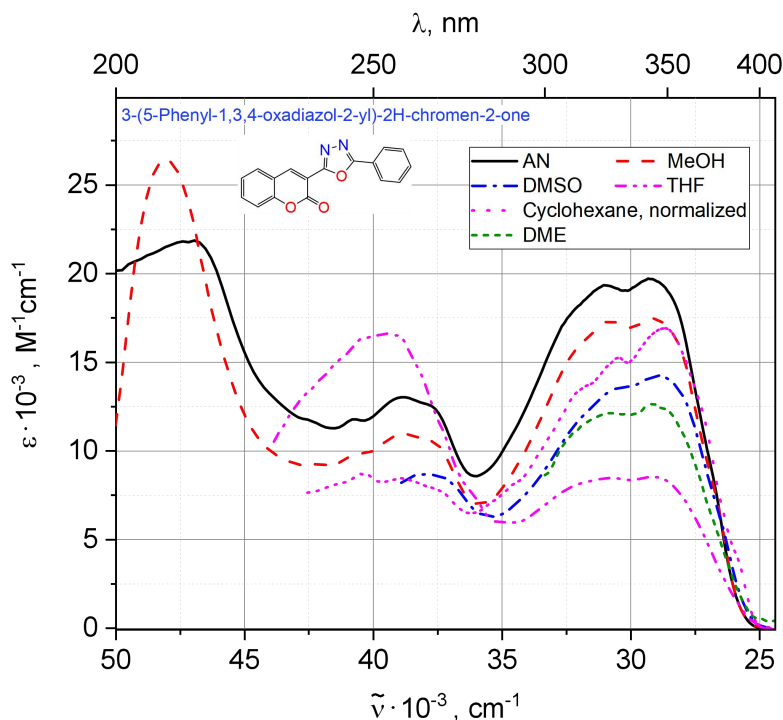


Рис. 3.20 ЕСП структури **3.5.1** в різних розчинниках

3.6. Спектральні властивості та TD-DFT розрахунки флуоресцентних моно- та дифеніл заміщених 3-кумаринкарбонових кислот та їх етилових естерів

3.6.1. Спектри поглинання та флуоресценції моно- та дифеніл заміщених 3-кумаринкарбонових кислот та їх етилових естерів

Спектри УФ-видимого поглинання та флуоресценції кумаринів **3.21a-f** та **3.22a-f** вимірювали в неполярному розчиннику циклогексані та апротонно-полярному ацетонітрилі (рис. 3.21-22).

У таблиці 2 представлені досліджувані спектральні властивості, включаючи довжини хвиль максимумів поглинання ( $\lambda^a_{\max}$ ) та флуоресценції ( $\lambda^f_{\max}$ ), а також стоксів зсув ( $\Delta\nu_{\text{ST}}$ ) для двох розчинів сполук **3.21a-f** та **3.22a-f**.

Таблиця 3.14 Спектральні властивості розчинів кумарин-3-карбонових кислот **3.22a-f** та їх етилових естерів **3.21a-f** у циклогексані та ацетонітрилі.

Сполуки	Циклогексан			Ацетонітрил		
	$\lambda^a_{\max}$ , nm	$\lambda^f_{\max}$ , nm	$\Delta\nu_{\text{ST}}$ , $\text{cm}^{-1}$	$\lambda^a_{\max}$ , nm	$\lambda^f_{\max}$ , nm	$\Delta\nu_{\text{ST}}$ , $\text{cm}^{-1}$
<b>3.21a</b>	331 287	400	5200	330 290	418	6400
<b>3.21b</b>	340 302	443	6850	351* 303	460	6750
<b>3.21c</b>	353 295	444	5800	354 294	447	5900
<b>3.21d</b>	346 316	408	4400	346 322	417	4900
<b>3.21e</b>	348* 308	417	4760	350* 312	443	6000
<b>3.21f</b>	362 304	464	6070	360 304	482	7000
<b>3.22a</b>	332 326	398	5000	335 299	408	5300
<b>3.22b</b>	351 319	409	4100	352 245	470	7100
<b>3.22c</b>	351 313	424	4900	358 301	486	7400
<b>3.22d</b>	354 323*	404	3500	355 317*	427	4800
<b>3.22e</b>	347* 312	427	5400	354* 306	472	7000
<b>3.22f</b>	—**	—	—	356 308	486	7500

\* - оцінено піком першої похідної

\*\* - сполуки майже не розчиняються в циклогексані

Спочатку ми дослідили фотофізичні властивості кумаринів **3.21b-f** та **3.22b-e**, які є позиційними ізомерами, що відрізняються лише розташуванням фенільної групи на кумариновому каркасі (див. рис. 3.21). У розчині циклогексану піки поглинання **3.22b-e** виникають при 351, 354 та 347 нм відповідно. Відповідні піки випромінювання були виміряні при 409, 424, 404

та 427 нм. Ці результати вказують на те, що перша смуга поглинання в спектрі УФ-видимого поглинання всіх фенілзаміщених кумаринів розташована на довших довжинах хвиль порівняно з незаміщеним кумарином **3.22a**, хоча й з різним ступенем червоного зсуву (див. рис. 3.21C). Подібні тенденції спостерігалися в спектрах флуоресценції, як показано на рис. 3.21D. Найбільші стоксові зсуви  $4900$  та  $5400\text{ см}^{-1}$ , разом із червоним зміщенням випромінювання, спостерігалися для кумаринів **3.22c** та **3.22e**, у яких фенільний замісник розташований у положеннях 6 та 8 відповідно.

У полярному ацетонітрилі як смуги поглинання, так і смуги флуоресценції кумаринів **3.22a-f** та їх етилових естерів **3.21a-f** демонстрували червоні спектральні зсуви, як показано на рис. 3.22 та в таблиці 3.14.

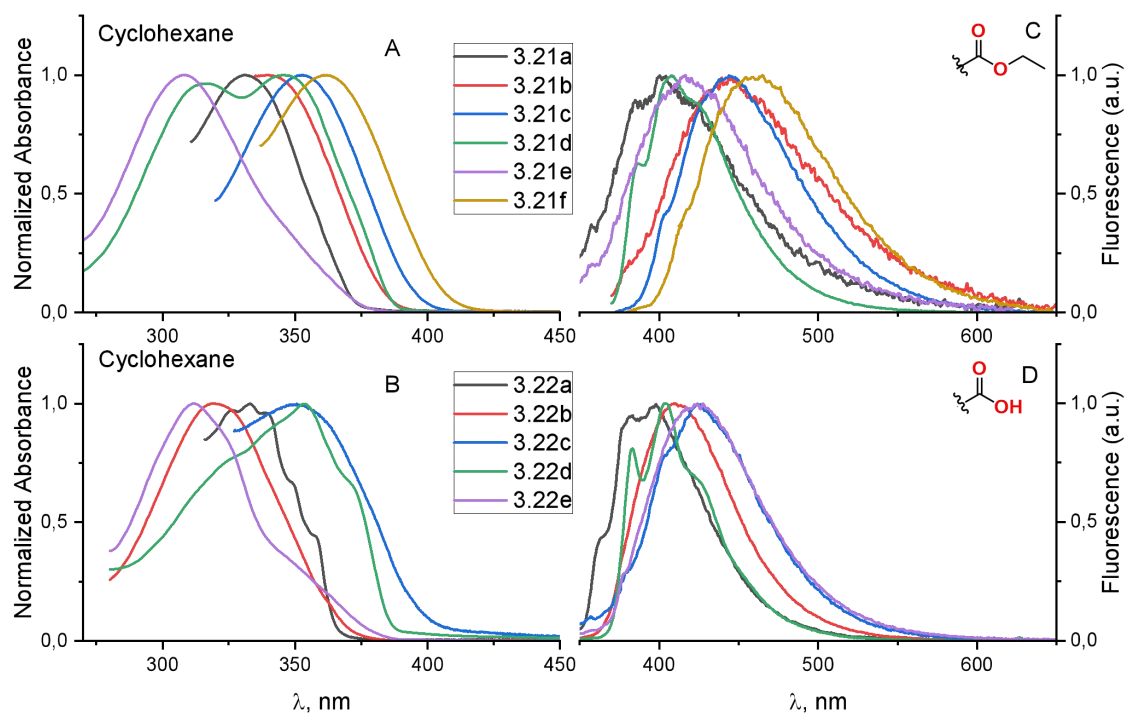


Рис. 3. Спектри поглинання та флуоресценції кумаринів **3.21a-f** (A, C) та **3.22a-e** (B, D) у циклогексані.

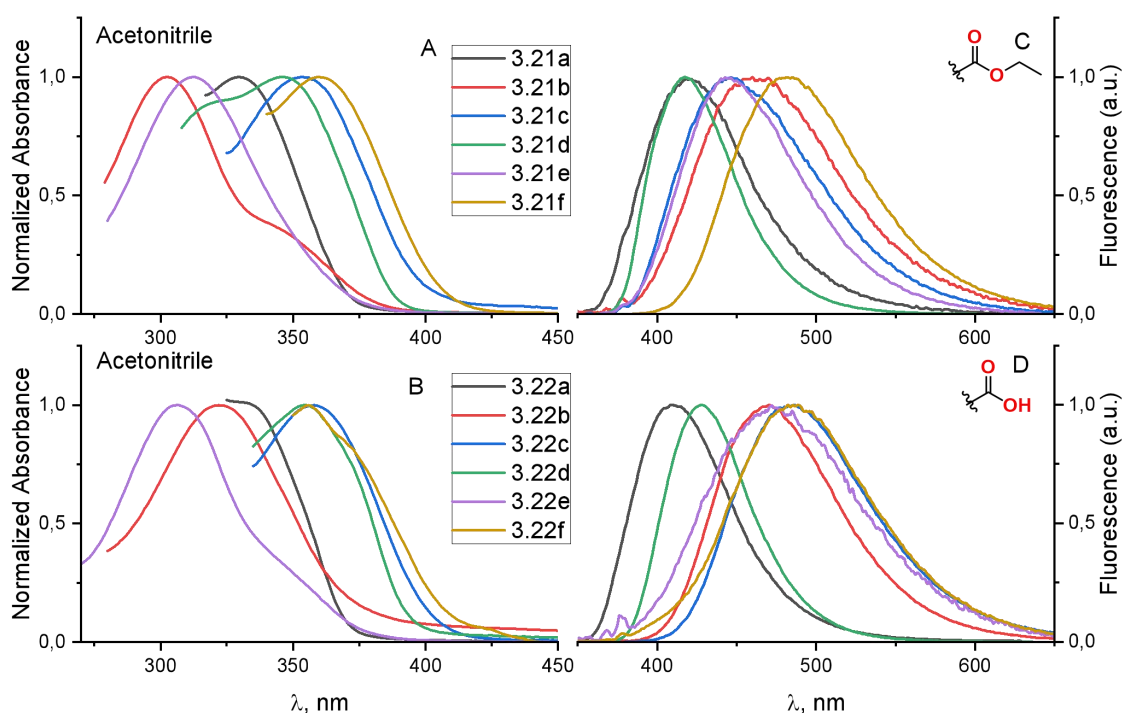


Рис. 4. Спектри поглинання та флуоресценції кумаринів 3a-f (A, C) та 4a-f (B, D) в ацетонітрилі.

### 3.6.2. TD-DFT розрахунки спектральних властивостей моно- та дифеніл заміщених кумарин-3-карбонових кислот та їх етилових естерів

Розрахунки TD-DFT стали зручним інструментом для вивчення електронної структури та спектрів кумаринів та інших барвників [100, 112-115].

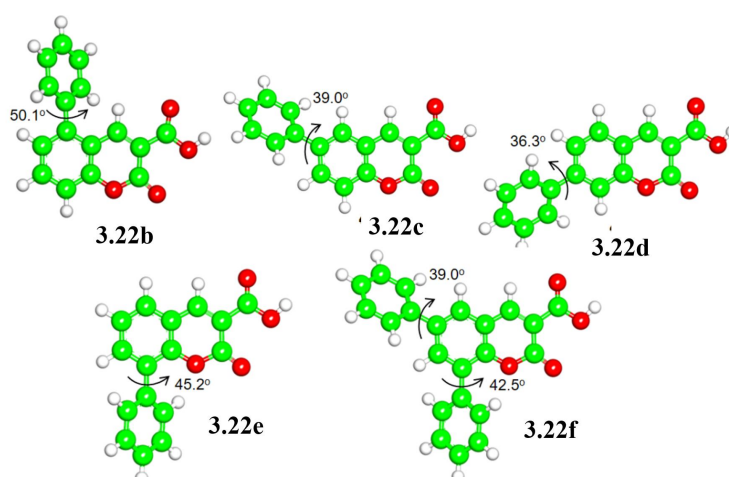


Рис. 5. Геометрія основного стану кумаринів 4b-f, оптимізована методом B3LYP/cc-pVDZ (PCM=циклогексан).

Для кращого розуміння молекулярного походження різних фотофізичних властивостей фенілзаміщених кумаринів ми провели розрахунки DFT та TD-DFT. Ми оптимізували геометрію основного стану досліджуваних кумаринів на теоретичному рівні B3LYP/сс-pVDZ (PCM=циклогексан). Наші результати показують, що для всіх досліджуваних похідних фенільний фрагмент, який є  $\pi$ -спряженим з хромофором кумарину, не має спільної площинної структури. Натомість, фенільна група скручена під кутом від 36 до 50 градусів залежно від положення заміщення, як показано на рисунку 3.23.

Таблиця 3.15 Перші три вертикальні електронні переходи збудженого стану  $S_0 \rightarrow S_n$  (де  $n=1-3$ ), їхня сила осцилятора  $f$  та електронна конфігурація, розраховані на рівні TD-B3LYP/сс-pVDZ (PCM=циклогексан).

Сполуки	$\lambda_{\max}^a$ , нм	Сила осцилятора, $f$	Порівняння з експериментом, $\text{nm}^a$	Електронні конфігурації
<b>3.21a</b>	331.3	0.2151	0.3	H-L 0.67566
	291.7	0.3301		H-1-L 0.66489
	251.7	0.0003		H-L+1 0.66067
<b>3.21b</b>	346.5	0.0826	6.5	H-L 0.69605
	326.2	0.4033		H-1-L 0.68949
	302.5	0.0008		H-3-L 0.59769
<b>3.21c</b>	369.5	0.1124	16.5	H-L 0.69720
	298.4	0.0001		H-2-L -0.16528
	297.7	0.4560		H-1-L 0.67596
			H-2-L -0.12353	
<b>3.21d</b>	355.5	0.8034	9.5	H-L 0.69489
	321.2	0.0926		H-1-L 0.68387
	300.8	0.0020		H-3-L 0.18272

Продовження таблиці 3.15

<b>3.21e</b>	363.7	0.0594	19.3	H-L	0.69651
	318.0	0.4082		H-1-L	0.68859
	309.5	0.0022		H-3-L	0.69028
				H-2-L	-0.13591
<b>3.21f</b>	383.7	0.0791	21.7	H-L	0.69816
	332.9	0.1948		H-1-L	0.69275
	309.9	0.0004		H-3-L	0.69180
				H-5-L	0.13271
<b>3.22a</b>	333.9	0.1824	0.9	H-L	0.69246
	293.2	0.3068		H-1-L	0.66187
				H-L	0.18763
	290.6	0.0001		H-3-L	0.66827
				H-2-L	-0.19406
<b>3.22b</b>	373.7	0.0745	22.7	H-L	0.70003
	341.8	0.3009		H-1-L	0.67561
				H-3-L	0.14773
	333.7	0.0244		H-2-L	-0.25922
				H-4-L	0.62577
<b>3.22c</b>	374.3	0.0956	23.3	H-L	0.69777
	301.2	0.0091		H-2-L	0.67237
				H-1-L	0.20558
	298.8	0.4278		H-2-L	-0.19902
				H-1-L	0.65694
<b>3.22d</b>	358.0	0.7461	4.0	H-L	0.69455
	324.5	0.0844		H-1-L	0.66797
	301.2	0.0062		H-2-L	0.69146
<b>3.22e</b>	369.5	0.0528	22.5	H-L	0.69726
	320.0	0.3573		H-1-L	0.68681
	314.6	0.0043		H-2-L	0.69756
<b>3.22f</b>	389.4	0.0689	-	H-L	0.69885
	337.8	0.1606		H-1-L	0.69345
	315.2	0.0004		H-2-L	0.70058

a – порівняння з експериментальними спектрами, виміряними в циклогексані, було розраховано як  $\lambda^a_{\max}(\text{TD-DFT}) - \lambda^a_{\max}(\text{експериментальний})$ , де  $\lambda^a_{\max}(\text{експериментальний})$  відповідає максимуму найдовгохвильової смуги поглинання.

Вертикальні переходи збудженого стану  $S_0 \rightarrow S_n$  були розраховані для десяти найнижчих синглетних збуджених станів на рівні TD-B3LYP/cc-pVDZ(PCM=циклогексан). Характеристики збудженого стану та електронні конфігурації для трьох найнижчих переходів наведено в таблиці 3.15.

Властивості поглинання в УФ-видимому діапазоні, змодельовані за допомогою TD-DFT, вказують на те, що заміщення кумарину одним або двома фенілами, які мають електродонорний характер, призводить до червоного зсуву в довгохвильовій смузі. Розраховані спектри поглинання кумаринів **3.22a-f** добре узгоджувалися з експериментом (див. таблицю 3.15 та рис. 3.21).

Дані TD-DFT можна раціоналізувати за допомогою розрахунків молекулярних орбіталей (МО), показаних на рисунку 3.24 для НОМО та LUMO, а також інших граничних орбіталей. Аналіз електронних переходів та їх орбітальних конфігурацій (див. таблицю 3.15) показав, що при збудженні феніл- та дифенілзаміщені кумарини зазнають структурної та електронної реорганізації, що призводить до перерозподілу електронної густини від фенільного кільця до хромофору кумаринів. Для всіх досліджених кумаринів найнижчий вертикальний перехід  $S_0 \rightarrow S_1$  характеризується переходом з однією конфігурацією НОМО-LUMO та високою силою осцилятора. У випадку **3.22c**, **3.22e** та **3.22f** такий перехід НОМО-LUMO має певний характер переносу заряду (СТ), що видно з майже повного перерозподілу електронної густини від фенільних груп до фрагмента кумаринів.

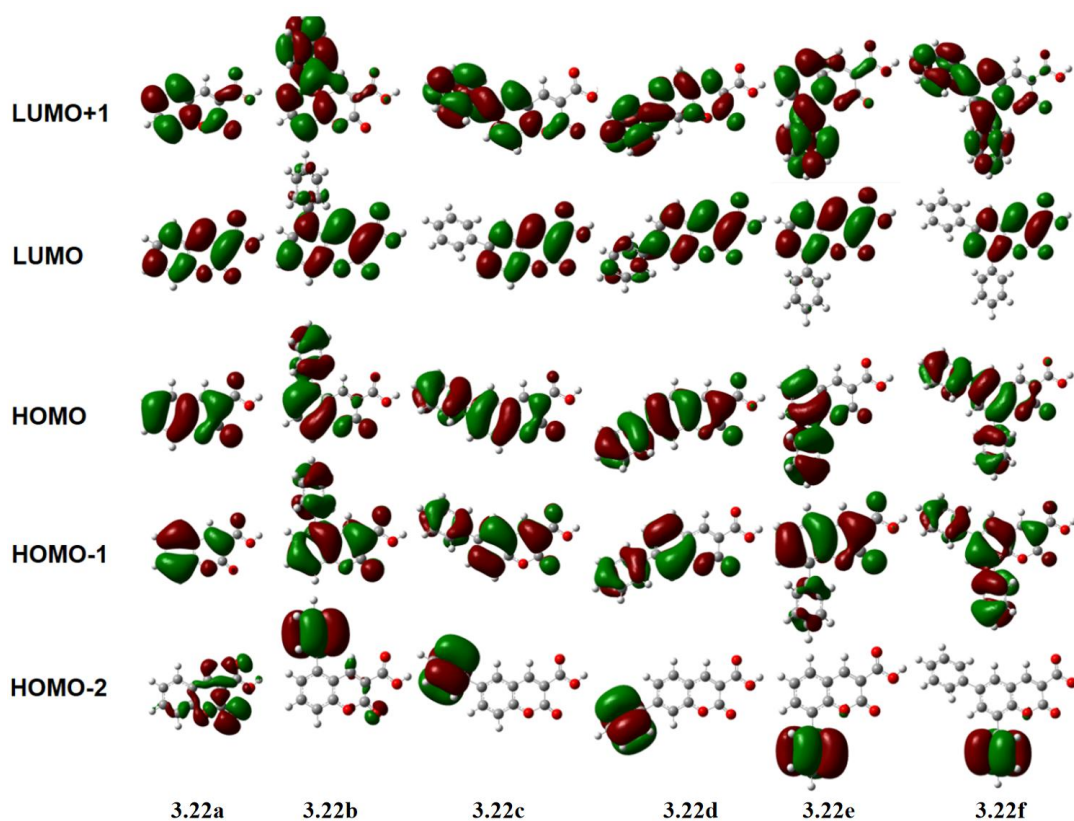


Рис. 3.24 Прикордонні молекулярні орбіталі сполук **3.22a-f**, розраховані методом TD-B3LYP/cc-pVDZ (PCM=циклогексан).

Порівняльний спектральний аналіз і теоретичне вивчення взаємозв'язку структура–флуоресценція вказують на те, що 7-фенілзаміщені кумарин-3-карбонові кислоти серед досліджених похідних становлять перспективну платформу для створення інноваційних флуоресцентних матеріалів, зокрема для лазерних барвників, барвників-сенсibilізаторів для сонячних комірок, оптоелектроніки та інших галузей.

### *Експериментальна частина*

#### *Загальна методика синтезу 2-іміно-3-карбоксамідокумаринів 3.9*

Еквімолярні кількості саліцилового альдегіду (0.01 моль) **3.6** і амід ціаноцтової кислоти (0.84 г, 0.01 моль) **3.7** розчинили в невеликій кількості етанолу і добавили каталітичну кількість піперидину. Розчин інтенсивно

перемішували протягом доби при кімнатній температурі. Осад відфільтрувати, промили етанолом. Перекристаллізували з підходящого розчинника (ацетонітрил, ТГФ). Вихід 70-90%.

*Загальна методика синтезу 2-(ароїлгідразоно)кумарин-3-карбоксамідів*

### **3.11**

Гідразид (1 ммоль) **3.10** розчинили в 5 мл оцтової кислоти, додали 2-імінокумарин (1 ммоль) **3.9** однією порцією. Через 2 години відфільтрували осад, промили метанолом (3x10 мл). Вихід 2-(ароїлгідразоно)кумарин-3-карбоксамідів **3.11** до 90%.

*Загальна методика синтезу заміщених 3-(1,3,4-оксадіазол-2-іл)-2Н-хромен-2-онів 3.5 за нормальних умов*

2-(2-Бензоїлгідразиніліден)-2Н-хромен-3-карбоксамід **3.11** (0,001 моль) додали до 5 мл Ph<sub>2</sub>O, попередньо нагрітого до 250°C. Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 10 хвилин, потім охолоджували до кімнатної температури та поміщали в морозильну камеру. Затверділу суміш розтирали з гексаном (20 мл), фільтрували та промивали гексаном (3 x 15 мл). Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюенти: градієнт CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH) з отриманням чистих продуктів 4a-i.

**3-(5-Феніл-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-2Н-хромен-2-он 3.5a.** Біла тверда речовина, вихід 95%. <sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,06 (с, 1H), 8,17 – 8,09 (м, 2H), 7,98 (дд, J = 7,8, 1,6 Гц, 1H), 7,78 (ддд, J = 8,7, 7,3, 1,6 Гц, 1H), 7,73 – 7,61 (м, 3H), 7,56 – 7,43 (м, 2H). РХ-МС m/z [MH]<sup>+</sup> = 291,1.

**3-(5-(4-Нітрофеніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-2Н-хромен-2-он 3.5b.** Коричнева тверда речовина, вихід 89%. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, tfa) δ 9,32 (с, 1H),

8,66 (д, J = 8,5 Гц, 2H), 8,57 (д, J = 8,6 Гц, 2H), 8,07 (кв, J = 7,8 Гц, 2H), 7,77 – 7,67 (м, 2H). LC-MS m/z [MH]<sup>+</sup> = 336,0.

**3-(5-(4-(Диметиламіно)феніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-2H-хромен-2-он**

**3.5с.** Біла тверда речовина, вихід 87%. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, tfa) δ 9,37 (с, 1H), 8,64 (дт, J = 4,8, 0,8 Гц, 2H), 8,15 – 8,03 (м, 4H), 7,78 – 7,70 (м, 2H), 3,65 (с, 6H). LC-MS m/z [MH]<sup>+</sup> = 334,0.

**3-(5-(4-Метоксифеніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-2H-хромен-2-он 3.5d.**

Біла тверда речовина, вихід 89%. <sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,02 (с, 1H), 8,09 – 8,01 (м, 2H), 7,98 (дд, J = 8, 1,6 Гц, 1H), 7,80 – 7,75 (м, 1H), 7,74 – 7,44 (м, 2H), 7,22 – 7,18 (м, 2H), 3,88 (с, 1H). LC-MS m/z [MH]<sup>+</sup> = 321,0.

**7-Гідрокси-3-(5-феніл-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-2H-хромен-2-он 3.5е.**

Біла тверда речовина, вихід 82%. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, tfa) δ 9,30 (с, 1H), 8,31 (д, J = 7,8 Гц, 2H), 8,01 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,91 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 7,78 (т, J = 7,7 Гц, 2H), 7,37 – 7,30 (м, 1H), 7,23 (д, J = 2,2 Гц, 1H). LC-MS m/z [MH]<sup>+</sup> = 307,1.

**7-(Діетиламіно)-3-(5-феніл-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-2H-хромен-2-он**

**3.5f.** Жовта тверда речовина, вихід 75%. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,76 (с, 1H), 8,12–8,05 (м, 2H), 7,68 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 7,64 (дд, J = 5,2, 2,0 Гц, 3H), 6,83 (дд, J = 9,0, 2,4 Гц, 1H), 6,63 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 3,50 (кв, J = 7,0 Гц, 4H), 1,15 (т, J = 7,0 Гц, 6H). LC-MS m/z [MH]<sup>+</sup> = 362,2.

**7-Метокси-3-(5-феніл-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-2H-хромен-2-он 3.5g.**

Біла тверда речовина, вихід 90%. <sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,97 (с, 1H), 8,11 (дд, J = 7,4, 2,2 Гц, 2H), 7,90 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,66 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 7,14 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,08 (дд, J = 8,7, 2,5 Гц, 1H), 3,93 (с, 3H). LC-MS m/z [MH]<sup>+</sup> = 321,0.

**2-(5-Феніл-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-3H-бензо[f]хромен-3-он 3.5h.**

Жовта тверда речовина, вихід 91%. <sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,62 (с, 1H), 8,79 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,35 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 8,23 (д, J = 6 Гц, 2H), 8,1 (д, J = 8, 1H), 7,82 (т, J = 6 Гц, 2H), 7,72 – 7,60 (м, 5H). PX-MS m/z [MH]<sup>+</sup> = 341,2.

**8-Метокси-3-(5-феніл-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-2Н-хромен-2-он 3.5i.**

Біла тверда речовина, вихід 83%.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,03 (с, 1H), 8,17 – 8,10 (м, 2H), 7,73 – 7,61 (м, 3H), 7,52 (д,  $J = 7,4$  Гц, 1H), 7,46 (д,  $J = 7,9$  Гц, 1H), 7,40 (т,  $J = 7,9$  Гц, 1H), 3,96 (с, 3H). РХ-МС  $m/z$   $[\text{MH}]^+ = 321,2$ .

**3-(3-(4-Бромфеніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл)кумарин 3.5.5.** Вихід 91%, білий аморфний осад,  $T_{\text{пл}} = 291\text{-}292^\circ\text{C}$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, dms $o$ - $d_6$ )  $\delta$  9.06 (s, 1H), 8.09 – 8.02 (m, 2H), 7.98 (dd,  $J = 7.8, 1.6$  Hz, 1H), 7.91 – 7.84 (m, 2H), 7.78 (ddd,  $J = 8.7, 7.2, 1.6$  Hz, 1H), 7.56 – 7.43 (m, 2H).  $[\text{MH}]^+ m/z = 369.0$ .

**3-(5-([1,1'-Біфеніл]-4-іл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл)кумарин 3.12.1.** Вихід 78%, жовтий аморфний осад,  $T_{\text{пл}} = 282\text{-}284^\circ\text{C}$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, dms $o$ - $d_6$ )  $\delta$  9.08 (s, 1H), 8.24 – 8.17 (m, 2H), 8.03 – 7.94 (m, 3H), 7.84 – 7.74 (m, 3H), 7.58 – 7.41 (m, 5H).  $[\text{MH}]^+ m/z = 441.0$ .

*Загальна методика синтезу 3-(3-феніл-1,2,4-триазол-2-іл)кумарин 3.16*

$\text{N}'$ -(іміно(2-оксо-2Н-хромен-3-іл)метил)бензогідразид **3.15** (1 ммоль) додали до 5 мл Dowtherm А, попередньо нагрітого до  $250^\circ\text{C}$ . Реакційну суміш утримали при цій температурі протягом 30 хв, потім охолодили до кімнатної температури і помістили в морозильну камеру. Затверділу суміш розтерли з гексаном (20 мл), фільтрували і промили гексаном ( $3 \times 15$  мл). Продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюент: градієнт  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ).

**3-(3-(4-Бромфеніл)-1,2,4-триазол-2-іл)кумарин 3.15a.** Вихід 81%, білий аморфний осад,  $T_{\text{пл}} = 317\text{-}319^\circ\text{C}$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, dms $o$ - $d_6$ )  $\delta$  14.29 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.07 – 7.99 (m, 3H), 7.72 (t,  $J = 6.3$  Hz, 3H), 7.53 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.46 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H).  $[\text{MH}]^+ m/z = 368.0$ .

**3-(3-(4-Бромфеніл)-1,2,4-триазол-2-іл)-7-(диетиламіно)-кумарин 3.15b.** Вихід 88%, жовтий кристалічний осад,  $T_{\text{пл}} = 305\text{-}307^\circ\text{C}$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, dms $o$ - $d_6$ )  $\delta$  13.90 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.02 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.71 (dd,  $J$

= 10.9, 8.6 Hz, 3H), 6.85 – 6.78 (m, 1H), 6.65 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.49 (q, J = 7.0 Hz, 4H), 1.15 (t, J = 7.0 Hz, 6H). [MH]<sup>+</sup> m/z = 439.2.

*Загальна методика реакції крос-сполучення 3-(3-(4-Бромфеніл)-1,2,4-триазол-2-іл)кумаринів 3.17a-c*

Бромпохідне **3.16a-b** (1 ммоль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.5 ммоль), боронова кислота **3.13a-b** (1.2 ммоль), 4 мл діоксану та 1 мл дистильованої H<sub>2</sub>O внесли у віалу на 10 мл G10, спорядили комплектним магнітним PTFE якорем, додали каталізатор Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (1 мг), та закрили силіконовою кришкою з PTFE септою. Віалу поставили у нагрівальний пристрій реактора. Реакційну суміш повільно нагріли до 120°C протягом 5 хв та утримували при цій температурі протягом 10 хв. По закінченню реакції провели контрольний аналіз методом ТШХ. Реакційну суміш екстрагували три рази по 10 мл етилацетату. Органічний шар поєднали, екстрагували один раз 50 мл дистильованою водою та 30 мл насиченим розчином хлориду натрію. Органічний шар посушили над безводним сульфатом натрію та концентрували на роторному випаровувачі. Очистку проводили методом флеш-хроматографії, елюент — градієнт EtOAc/MeOH.

**3-(3-([1,1'-Біфеніл]-4-іл)-1,2,4-триазол-5-іл)кумарин 3.17a.** Вихід 76%, білий аморфний осад, T<sub>пл</sub> = 288-289°C. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>) δ 14.29 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.22 – 8.16 (m, 2H), 8.02 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.86 – 7.80 (m, 2H), 7.73 (ddd, J = 15.2, 7.6, 1.6 Hz, 3H), 7.56 – 7.47 (m, 3H), 7.47 – 7.36 (m, 2H). [MH]<sup>+</sup> m/z = 366.2.

**4'-(5-(2-Оксо-2H-хромен-3-іл)-1,2,4-триазол-3-іл)-[1,1'-біфеніл]-4-карбальдегід 3.17b.** Вихід 68%, білий кристалічний осад, T<sub>пл</sub> = 312-314°C. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, dms<sub>o</sub>-d<sub>6</sub>) δ 14.30 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.23 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.07 – 7.91 (m, 8H), 7.72 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.56 – 7.42 (m, 3H). [MH]<sup>+</sup> m/z = 394.2.

**(3-([1,1'-Біфеніл]-4-іл)-1,2,4-тріазол-5-іл)-7-(диетиламіно)-кумарин**

**3.17с.** Вихід 64%, жовті кристали,  $T_{пл} = 298-300^{\circ}\text{C}$ .  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{dms}\text{-}d_6$ )  $\delta$  13.84 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.17 (d,  $J = 8$  Hz, 2H), 7.78 (dd,  $J = 25.7, 7.8$  Hz, 3H), 7.50 (t,  $J = 7.8$  Hz, 3H), 6.83 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 3.53 – 3.36 (m, 4H), 1.31 – 1.00 (m, 6H).  $[\text{MH}]^+ m/z = 437.0$ .

*Загальна процедура синтезу заміщених 3-(1,3,4-оксадіазол-2-іл)-2H-хромен-2-онів 3.11 в умовах герметичної посудини*

У 10-мл технологічну пробірку, оснащену мішалкою, помістили 2-(2-бензоїлгідразинілден)-2H-хромен-3-карбоксамід **3.11** (0,5 ммоль) та 2,5 мл н-бутанолу (від 2 до 6 мл, залежно від розчинності **3.11**). Пробірку закрили, і реакційну суміш нагрівали при  $225^{\circ}\text{C}$  протягом 10 хвилин зі швидкістю перемішування 1000 об/хв. Після охолодження осад виділяли фільтруванням та промивали метанолом (3 x 5 мл). За необхідності проводили перекристалізацію з використанням реактора EtOH (від 3 до 6 мл) при  $180^{\circ}\text{C}$  протягом 3 хвилин, отримуючи чисті продукти 4a-і.

*Загальна методика синтезу фенілсаліцилових альдегідів 3.19*

Бромсаліциловий альдегід **3.18** (500 мг),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2a-d: 1.5 екв., 2e: 3 екв.),  $\text{PhB}(\text{OH})_2$  (2a-d: 1.2 екв., 2e: 2.4 екв.) та 4 мл дистильованої  $\text{H}_2\text{O}$  внесли у віалу на 10 мл G10, спорядили комплектним магнітним PTFE якорем, додали каталізатор 10% Pd/C (1 мг), та закрили силіконовою кришкою з PTFE септою. Віалу поставили у нагрівальний пристрій реактора. Реакційну суміш повільно нагріли до  $120^{\circ}\text{C}$  протягом 5 хв та утримували при цій температурі протягом 10 хв. По закінченню реакції провели контрольний аналіз методом ТШХ. Реакційну суміш перенесли в ділильну лійку, нейтралізували оцтовою кислотою до нейтрального середовища та екстрагували три рази по 10 мл хлороформу. Органічний шар поєднали,

екстрагували один раз 50 мл дистильованою водою та 30 мл насиченим розчином хлориду натрію. Органічний шар посушили над безводним сульфатом натрію та концентрували на роторному випаровувачі. Очистку проводили методом флеш-хроматографії, елюент — градієнт н-гексан-хлороформ.

**3-Гідрокси-[1,1'-біфеніл]-4-карбальдегід 3.19a.** Вихід 92%, білі гольчаті кристали,  $T_{\text{пл}} = 71\text{-}72^\circ\text{C}$ .  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.87 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 7.75 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.72 – 7.64 (m, 2H), 7.55 – 7.46 (m, 2H), 7.46 – 7.40 (m, 1H), 7.31 – 7.22 (m, 2H).  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  193.07, 162.05, 143.98, 139.20, 131.71, 128.81, 127.73, 126.79, 121.64, 120.64, 114.66.  $[\text{MH}]^+ m/z = 199.1$ .

**4-Гідрокси-[1,1'-біфеніл]-3-карбальдегід 3.19b.** Вихід 93%, жовтий порошок,  $T_{\text{пл}} = 72\text{-}73^\circ\text{C}$ .  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.70 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 7.92 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.84 (dd,  $J = 8.6, 2.5$  Hz, 1H), 7.69 – 7.50 (m, 2H), 7.45 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.34 (t,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 7.09 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  194.37, 162.41, 142.58, 132.94, 131.59, 131.44, 128.81, 127.73, 127.54, 120.63, 118.61.  $[\text{MH}]^+ m/z = 199.0$ .

**3-Гідрокси-[1,1'-біфеніл]-2-карбальдегід 3.19c.** Вихід 83%, світло-жовтий смолистий осад,  $T_{\text{пл}} = 35\text{-}36^\circ\text{C}$ .  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.65 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 9.81 (s, 1H), 7.68 – 7.59 (m, 1H), 7.54 – 7.41 (m, 5H), 7.02 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.93 (dd,  $J = 7.5, 1.1$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  192.77, 162.33, 139.68, 137.38, 133.50, 128.97, 128.75, 128.00, 122.26, 118.97, 117.28.  $[\text{MH}]^+ m/z = 199.0$ .

**2-Гідрокси-[1,1'-біфеніл]-3-карбальдегід 3.19d.** Вихід 79%, жовтий смолистий осад,  $T_{\text{пл}} = 37\text{-}38^\circ\text{C}$ .  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.36 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 7.81 (dd,  $J = 7.7, 1.7$  Hz, 1H), 7.68 (dd,  $J = 7.5, 1.8$  Hz, 1H), 7.60 – 7.53 (m, 2H), 7.49 – 7.41 (m, 2H), 7.40 – 7.34 (m, 1H), 7.18 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  193.23, 157.68, 139.37, 132.80, 132.25, 129.51, 128.07, 127.95, 127.75, 121.38, 121.02.  $[\text{M}]^+ m/z = 199.0$ .

**4'-Гідрокси-[1,1':3',1''-терфеніл]-5'-карбальдегід 3.19e.** Вихід 89%, жовтий порошок,  $T_{\text{пл}} = 101\text{-}102^\circ\text{C}$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.33 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 8.14 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.93 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.78 – 7.73 (m, 2H), 7.70 – 7.64 (m, 2H), 7.48 (td,  $J = 7.7, 2.3$  Hz, 4H), 7.44 – 7.34 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  195.27, 158.09, 141.33, 139.44, 134.57, 133.63, 131.70, 129.37, 129.18, 128.79, 128.06, 128.04, 127.86, 127.11, 120.73.  $[\text{M}]^+ m/z = 275.0$ .

#### *Загальна процедура синтезу етилкумарин-3-карбоксилатів 3.21a-f*

Діетилмалонат **3.20** (160 мг, 1 ммоль) додали до розчину саліцилового альдегіду **3.19** (1 ммоль) у 10 мл ізопропанолу. Потім додали піперидин (0,85 мг, 0,01 ммоль) та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Після завершення реакції (контроль за допомогою тонкошарової хроматографії) утворений осад відфільтрували, промили ізопропанолом та висушили.

**Етилкумарин-3-карбоксилат 3.21a.** Вихід: 210 мг (97%), біла тверда речовина,  $t. \text{пл.} = 94\text{-}95^\circ\text{C}$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,76 (д,  $J = 0,7$  Гц, 1H), 7,92 (дд,  $J = 7,7, 1,6$  Гц, 1H), 7,74 (ддд,  $J = 8,4, 7,3, 1,7$  Гц, 1H), 7,47 – 7,37 (м, 2H), 4,30 (кв,  $J = 7,1$  Гц, 2H), 1,31 (т,  $J = 7,1$  Гц, 3H). РХ/МС  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 219,1$ .

**Етил 5-фенілкумарин-3-карбоксилат 3.21b.** Вихід: 274 мг (93%), біла тверда речовина,  $t. \text{пл.} = 131\text{-}132^\circ\text{C}$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,81 (с, 1H), 7,93 (дд,  $J = 7,8, 1,6$  Гц, 1H), 7,77 (дд,  $J = 7,6, 1,6$  Гц, 1H), 7,65 – 7,58 (м, 2H), 7,56 – 7,41 (м, 4H), 4,31 (кв,  $J = 7,6$  Гц, 2H), 1,32 (т,  $J = 7,1$  Гц, 3H). РХ/МС  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 295,2$ .

**Етил 6-фенілкумарин-3-карбоксилат 3.21c.** Вихід: 271 мг (92%), біла тверда речовина, т. пл. = 150-151°C. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,80 (с, 1H), 8,24 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 8,03 (дд, J = 8,7, 2,3 Гц, 1H), 7,75 – 7,67 (м, 2H), 7,54 – 7,46 (м, 3H), 7,45 – 7,36 (м, 1H), 4,30 (кв, J = 7,1 Гц, 2H), 1,32 (т, J = 7,1 Гц, 3H). РХ/МС [M+H]<sup>+</sup> = 295,0.

**Етил 7-фенілкумарин-3-карбоксилат 3.21d.** Вихід: 277 мг (94%), білі кристали, т. пл. = 150-151°C. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,79 (с, 1H), 7,99 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,83 (дд, J = 7,1, 1,8 Гц, 2H), 7,79 – 7,72 (м, 2H), 7,52 (дд, J = 8,3, 6,5 Гц, 2H), 7,49 – 7,42 (м, 1H), 4,31 (кв, J = 7,1 Гц, 2H), 1,32 (т, J = 7,1 Гц, 3H). РХ/МС [M+H]<sup>+</sup> = 295,0.

**Етил 8-фенілкумарин-3-карбоксилат 3.21e.** Вихід: 262 мг (89%), біла тверда речовина, т. пл. = 159-160°C. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,40 (с, 1H), 7,82 (ддд, J = 8,3, 7,5, 0,7 Гц, 1H), 7,62–7,54 (м, 2H), 7,54–7,50 (м, 1H), 7,50–7,44 (м, 3H), 7,40 (дт, J = 7,6, 0,9 Гц, 1H), 4,23 (кд, J = 7,1, 0,7 Гц, 2H), 1,23 (тд, J = 7,1, 0,7 Гц, 3H). РХ/МС [M+H]<sup>+</sup> = 295,0.

**Етил-6,8-дифенілкумарин-3-карбоксилат 3.21f.** Вихід: 307 мг (83%), жовта тверда речовина, т. пл. = 197-199°C. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,86 (с, 1H), 8,27 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 8,00 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,83–7,76 (м, 2H), 7,75–7,68 (м, 2H), 7,58–7,45 (м, 5H), 7,45–7,37 (м, 1H), 4,32 (кв, J = 7,1 Гц, 2H), 1,33 (т, J = 7,1 Гц, 3H). РХ/МС [M+H]<sup>+</sup> = 371,0.

#### *Загальна процедура синтезу кумарин-3-карбонових кислот 3.22a-f*

Розчин NaOH (30 мг, 0,75 ммоль) у 5 мл дистильованої H<sub>2</sub>O додали до суспензії **3.21a-f** (0,5 ммоль) у 15 мл iPrOH-H<sub>2</sub>O 1:2 (об./об.). Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2 годин, а потім дали охолонути до кімнатної температури. Після завершення реакції (контроль за допомогою тонкошарової хроматографії) реакційну суміш екстрагували 3x10

мл  $\text{CHCl}_3$ . Водну фазу підкислювали охолодженою 0,1 N  $\text{HCl}$  до утворення осаду. Осад фільтрували, промивали 5 мл  $i\text{PrOH-H}_2\text{O}$  1:2 (об./об.) та сушили.

**Кумарин-3-карбонова кислота 3.22a.** Вихід: 89 мг (94%), білі кристали, т. пл. = 188-189°C.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  13,24 (с, 1H), 8,74 (с, 1H), 7,91 (дд,  $J = 7,7, 1,7$  Гц, 1H), 7,73 (ддд,  $J = 8,7, 7,3, 1,6$  Гц, 1H), 7,47 – 7,36 (м, 2H). РХ/МС  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 191,0$ .

**5-Фенілкумарин-3-карбонова кислота 3.22b.** Вихід: 114 мг (86%), біла тверда речовина, т. пл. = 203-204°C.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  13,25 (с, 1H), 8,39 (д,  $J = 0,7$  Гц, 1H), 7,80 (дд,  $J = 8,4, 7,6$  Гц, 1H), 7,68 – 7,27 (м, 7H). РХ/МС  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 267,0$ .

**6-Фенілкумарин-3-карбонова кислота 3.22c.** Вихід: 109 мг (82%), жовті кристали, т. пл. = 218-220°C.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  13,29 (с, 1H), 8,80 (с, 1H), 8,24 (д,  $J = 2,3$  Гц, 1H), 8,03 (дд,  $J = 8,7, 2,3$  Гц, 1H), 7,72 (д,  $J = 7,4$  Гц, 2H), 7,51 (т,  $J = 8,9$  Гц, 3H), 7,41 (т,  $J = 7,4$  Гц, 1H). РХ/МС  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 267,0$ .

**7-Фенілкумарин-3-карбонова кислота 3.22d.** Вихід: 122 мг (92%), бежева тверда речовина, т. пл. = 249-251°C.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  13,19 (с, 1H), 8,78 (с, 1H), 7,98 (д,  $J = 8,5$  Гц, 1H), 7,86–7,79 (м, 2H), 7,75 (тд,  $J = 4,3, 1,8$  Гц, 2H), 7,52 (дд,  $J = 8,3, 6,5$  Гц, 2H), 7,49–7,42 (м, 1H). РХ/МС  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 267,0$ .

**8-Фенілкумарин-3-карбонова кислота 3.22e.** Вихід: 108 мг (81%), білі кристали, т. пл. = 219-220°C.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  13,33 (с, 1H), 8,81 (с, 1H), 7,92 (дд,  $J = 7,8, 1,6$  Гц, 1H), 7,76 (дд,  $J = 7,6, 1,6$  Гц, 1H), 7,65 – 7,58 (м, 2H), 7,57 – 7,41 (м, 4H). РХ/МС  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 267,0$ .

**6,8-Дифенілкумарин-3-карбонова кислота 3.22f.** Вихід: 110 мг (83%), жовта тверда речовина, т. пл. = 214-215°C.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  8,85 (с, 1H), 8,25 (д,  $J = 2,3$  Гц, 1H), 8,00 (д,  $J = 2,3$  Гц, 1H), 7,84–7,77 (м, 2H), 7,76–7,69 (м, 2H), 7,59–7,50 (м, 4H), 7,50–7,38 (м, 3H). РХ/МС  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 343,0$ .

### ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3

1. Проведено квантово-хімічні розрахунки спектральних властивостей 3-(1,3,4-оксодіазоліл-2)-кумаринів в порівнянні з експериментальними даними.

2. Нами було синтезовано системний ряд 3-(1,3,4-оксодіазоліл-2)-кумаринів за реакцією рециклізації та проведено термогравіметричне дослідження реакції рециклізації. Запропоновано альтернативну методику синтезу реакторним методом.

3. Досліджено проблематику модифікації 3-(1,3,4-оксодіазол-2-іл)-кумаринів реакцією крос-сполучення Судзукі-Міяури та наведено приклади успішних реакцій з використанням 3-(1,2,4-триазол-2-іл)кумаринів.

4. Запропоновано ефективний метод синтезу моно- та дифенілсаліцилових альдегідів для синтезу флуоресцентних барвників та барвників-сенсibilізаторів для DSSC за реакцією крос-сполучення Судзукі-Міяури реакторним методом, з утриманням принципів зеленої хімії.

5. Проведено синтез, спектральні властивості, та TD-DFT розрахунки серії флуоресцентних моно- та дифенілзаміщених 3-кумаринкарбонових кислот та їх етилових естерів, серед яких виявлено, що 7-фенілзаміщені 3-кумаринкарбонові кислоти становлять перспективну платформу для створення інноваційних флуоресцентних матеріалів, барвників-сенсibilізаторів DSSC тощо.

*Результати експериментальних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:*

1. Ivanov, V., Trostianko, P., Kovalenko, S., Volodchenko, A., Chernozhuk, T., Stepaniuk, D., Kalugin, O. Quantum-chemical calculations of electronic spectra

absorption: ab initio or semiempirical methods?. *Kharkiv University Bulletin. Chemical Series*, **2021**, 36, 33-43.

2. Trostianko, P., Pashko, V., Kovalenko, S. Synthesis of Mono- and Diphenyl Substituted Salicylic Aldehydes, Important Building Blocks for the Synthesis of Fluorescent Dyes and Dyes-Sensitizers for DSSC. *Kharkiv University Bulletin. Chemical Series*, **2024**, 43, 56-62.

3. Тростянко П.В., Коваленко С.М., Калугін О.М. Застосування реакції крос-сполучення Судзукі-Міяури для синтезу флуоресцентних барвників кумаринового ряду. *XIV Всеукраїнська конференції молодих вчених, студентів та аспірантів з актуальних питань хімії*, **2023**, с. 35.

4. Тростянко П. В., Володченко А. С., Коваленко С. М., Черножук Т. В., Калугін О. М. Синтез та дослідження спектральних властивостей спряжених ансамблів гетероциклів з кумариною ланкою. *XIII Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів «Хімічні Каразінські читання - 2021»*, **2021**, с. 92.

5. Kovalenko S.M., Vashchenko O.V., Trostianko P. V., Sviechnikova L.V., Lisetski L.N. Molecular aspects of recyclization of N-substituted 2-iminocoumarines. *7th International conference "NANOBIOPHYSICS. Fundamental and applied aspects"*, **2021**, p. 100.

6. Тростянко П.В., Коваленко С.Н. Использование реакции Сузуки для увеличения длины  $\pi$ -сопряженной цепи в сенсбилизаторах, содержащих кумариновое ядро. *XI Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів «Хімічні Каразінські читання - 2019»*, **2019**, с. 105.

7. Степанюк Д. С., Лановая М. А., Тростянко П. В., Коваленко С. Н., Калугін О. Н., Иванов В. В. Виртуальный скриннинг и квантовохимическое моделирование спектральных свойств  $\pi$ -сопряженных цепей. *XI Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів «Хімічні Каразінські читання - 2019»*, **2019**, с. 166.

## РОЗДІЛ 4

### МОЛЕКУЛЯРНИЙ ДИЗАЙН ТА СИНТЕЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН НА ОСНОВІ 2-ОКСОХІНОЛІНУ

#### 4.1. Прогноз біологічної активності

Проблема розробки ліків проти COVID-19 залишається актуальною. Експериментальна оцінка терапевтичних сполук для оцінки ефективності протівірусної терапії COVID-19 *in vivo* базується на досягненні високої селективності, якої можна досягти за допомогою передових методів аналізу даних та розробки ліків.

Обчислювальна хімія пропонує набір підходів, реалізованих у відповідному програмному коді, для цієї мети. Серед них є хемоінформатичні методи в загальних рамках машинного навчання, а також підходи молекулярного моделювання, які включають молекулярно-динамічне моделювання та докінг.

Перш за все, ці методи можна застосовувати до бази даних перспективних сполук. Попередня оцінка включає підготовку лігандів та білків, генерацію набору фармакофорів, який характеризує генерацію основних ознак для сайту зв'язування білок-ліганд, та скринінг фармакофорів великої бази даних. Отже, вибрані молекули будуть використані для прямого докінгу для оцінки ефективності взаємодії ліганд-білок. Ідентифікація хітів та генерація лідів є наступними етапами комп'ютерного моделювання під час розробки ліків.

Важливе питання виникає на етапі скринінгу фармакофорів. Зазвичай інформація про можливі ліганди обмежена доступними експериментальними даними (рентгенівська спектроскопія, ЯМР). Саме тому структура набору фармакофорів, яка утворена обмеженою кількістю активних лігандів, не може повністю описати можливі взаємодії в межах сайту зв'язування. У цій

статті ми розглянули відповідність результатів скринінгу фармакофорів та результатів докінгу. По суті, нас цікавить можлива статистична якісна модель, яка може дати додаткову інформацію про прогностичні можливості моделі фармакофору.

Як об'єкти нашого дослідження ми використовували основну протеазу SARS-CoV-2 (Mpro). Mpro SARS-CoV-2 є ключовим ферментом коронавірусів, який має функцію опосередкування реплікації та транскрипції ДНК. Інгібітори Mpro SARS-CoV-2 досліджуються в численних статтях (див., наприклад, [116-121]). Через важливість у реплікації вірусу, цей білок є поширеною мішенню для розробки ліків.

Для побудови відповідних хемоінформаційних моделей ми використовували фармакофорний скринінг та докінг за допомогою програм AutoDock 4.2 та AutoDock Vina 1.1. Всі згадані програми інтегровані в програмний пакет LigandScout [122]. Всі ілюстрації білків, комплексів та фармакофорних структур були виконані в LigandScout. Для представлення формул лігандів використовувалася програма BIOVIA Draw 2018 [123].

Всі розрахунки були виконані для досить маломасштабного та великомасштабного скринінгу *in vitro*. Щоб максимізувати ймовірність успішного скринінгу, було проведено імпотабазу, що складається з 424 похідних 5-(фенілсульфоніл)-4-пірімідону. Було проведено фармакофорний скринінг та подальше докінг відповідно до всіх трьох досліджуваних комплексів.

Структури комплексів білок-інгібітор основної протеази SARS-CoV-2 Mpro (PDB-код комплексів 6lu7 та 7vh8) представлені на рис. 4.1 А та В. Структура відповідних інгібіторів N3/PRD\_002214 (6lu7), PF-07321332/нірматрелвір (7vh8) представлена на рис. 4.2 Інгібіторами основних протеаз є олігопептиди. PDB-структури білкових комплексів були взяті з бази даних RCSB [124].

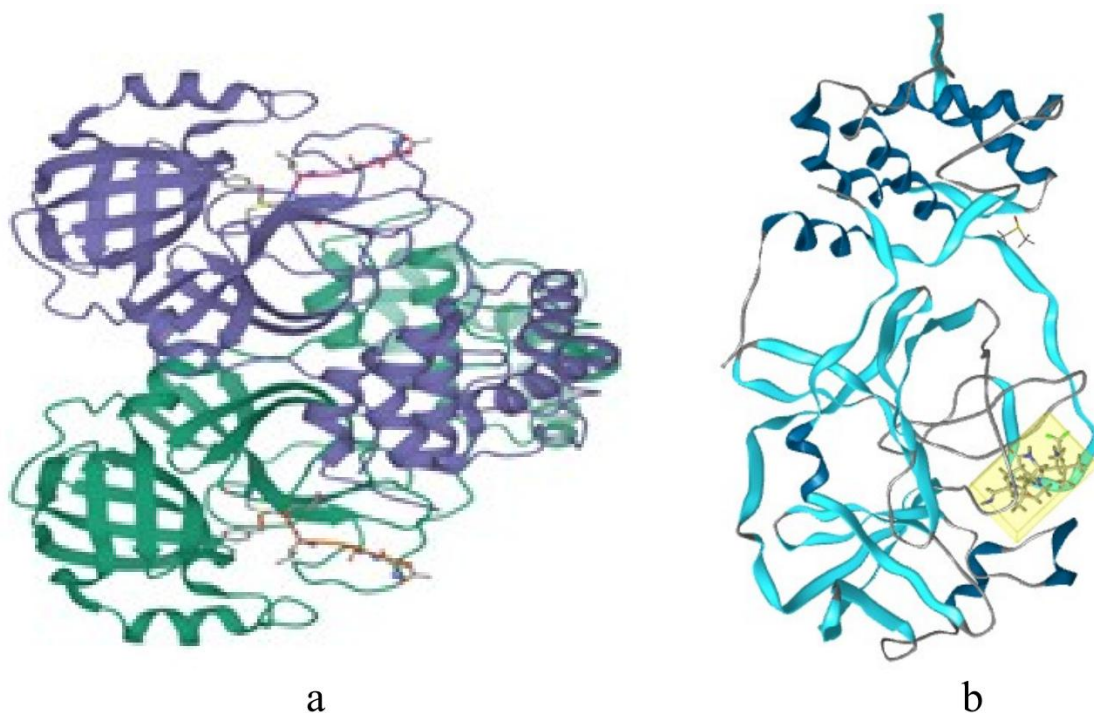


Рис. 4.1 Схематична структура основної протеази SARS-CoV-2 6lu7 (a) та 7vh8 (b).

Ми використали пакет програм LigandScout для створення фармакофорних структур білків 6lu7 та 7vh8, показаних на рис. 4.4 Тут червоні стрілки відповідають акцептору водневого зв'язку, зелені стрілки - донорам водневого зв'язку, а жовті області - гідрофобним фрагментам. Амінокислоти, які дають домінуючий внесок у взаємодії ліганд-білок, позначені разом із нумерацією у відповідному білковому зв'язку.

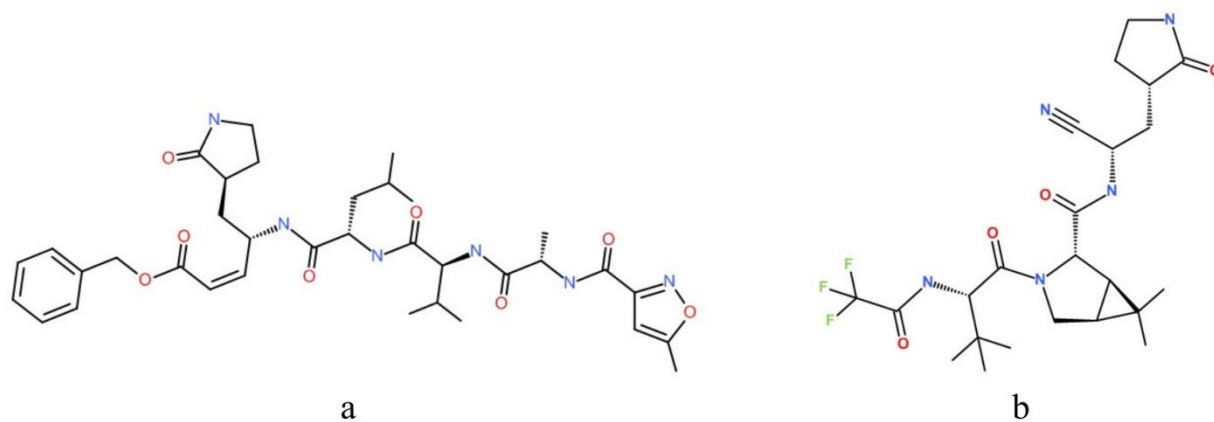


Рис. 4.2 Структурні формули інгібіторів: N3 (a) та PF-07321332 (b).

Нами було використано бібліотеку з 424 молекул, які є похідними 2-(5-арилсульфоніл-4-оксо-3,4-дигідро-2-піримідинтіо)ацетаміду (див. рис. 4.3). Тут Ar відповідає арильному заміснику, що містить алкіл-, галоген-, метоксигрупи тощо. Замісник R може бути простим арилом, бензилом, N-арил-N'-піперидилом тощо. Різноманітність полярних та неполярних груп, донорів та акцепторів водневих зв'язків, гідрофобних центрів та низки обортових зв'язків роблять ці молекули потенційно біологічно активними.

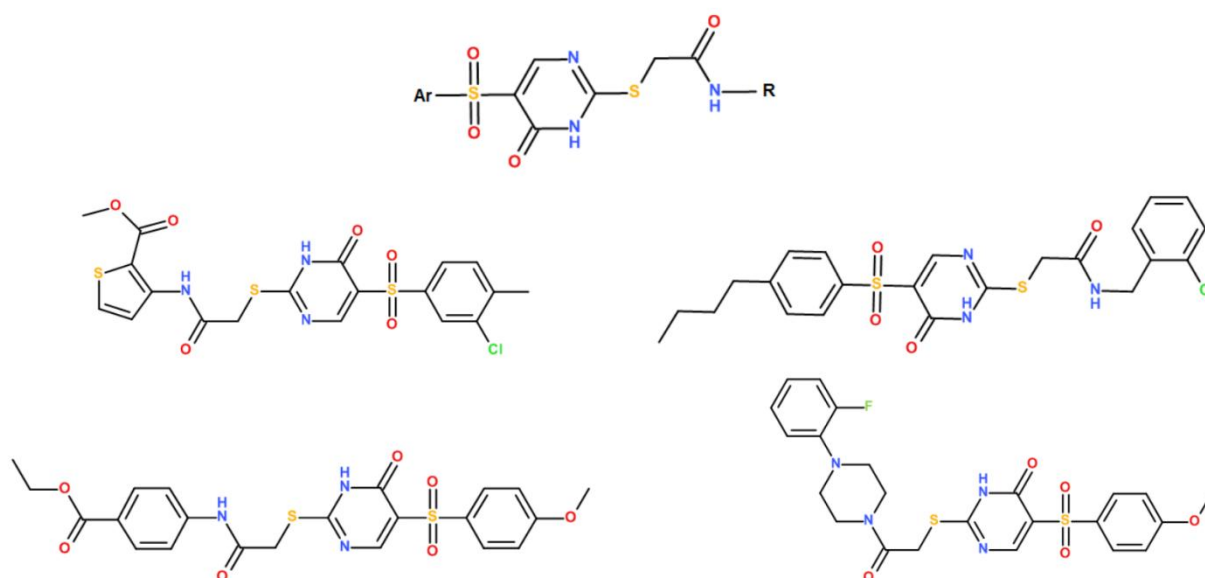


Рис. 4.3 Загальна структурна формула досліджуваних лігандів, приклади типових систем.

Ми використали пакет LigandScout для створення фармакофорних структур білків 6lu7 та 7vh8, показаних на рис. 4.4 Тут червоні стрілки відповідають акцептору водневого зв'язку, зелені стрілки – донорам водневого зв'язку, а жовті області – гідрофобним фрагментам. Амінокислоти, які дають домінуючий внесок у взаємодії ліганд-білок, позначені разом із нумерацією у відповідному білковому зв'язку.

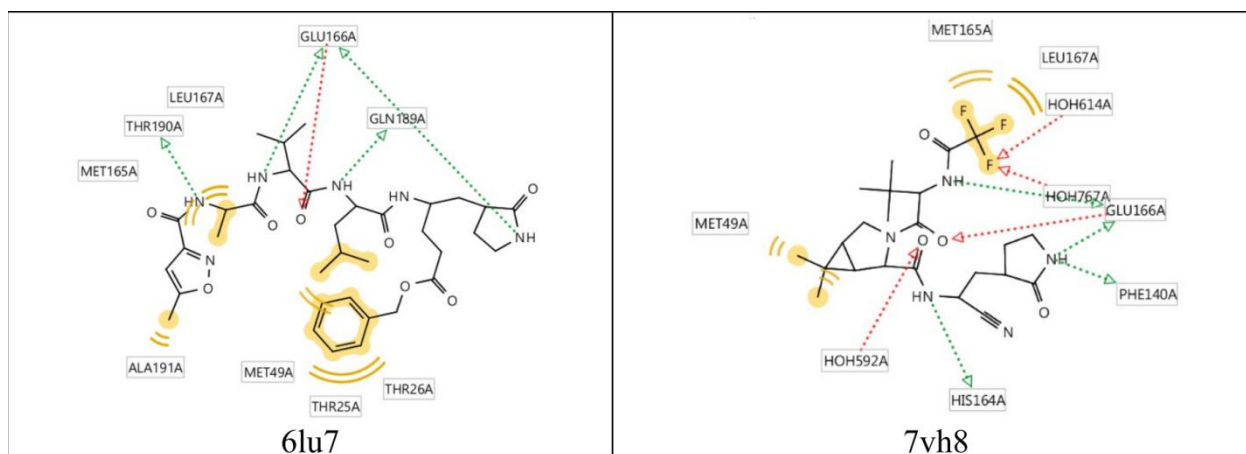


Рис. 4.4 2D структура фармакофорів.

Рисунок 4.5 показує результати скринінгу фармакофорів для нашої молекулярної бібліотеки порівняно з отриманим фармакофором для всіх двох комплексів. Згідно з діаграмами, можна розділити молекули на низькоактивні ( $PFS < 39$ , тобто 3 або менше фармакофорних збігів); середньоактивні ( $40 < PFS < 49$ , тобто молекули мають 4 фармакофорні збіги); та високоактивні ( $PFS > 50$ , молекули з 5 або більше фармакофорними збігами). З іншого боку, молекулу з  $PFS > 50$  можна вважати подібною до еталонної лише умовно, оскільки еталонна молекула містить десять фармакофорних ознак. Всі представлені результати базуються на структурах, показаних на рис. 4.4

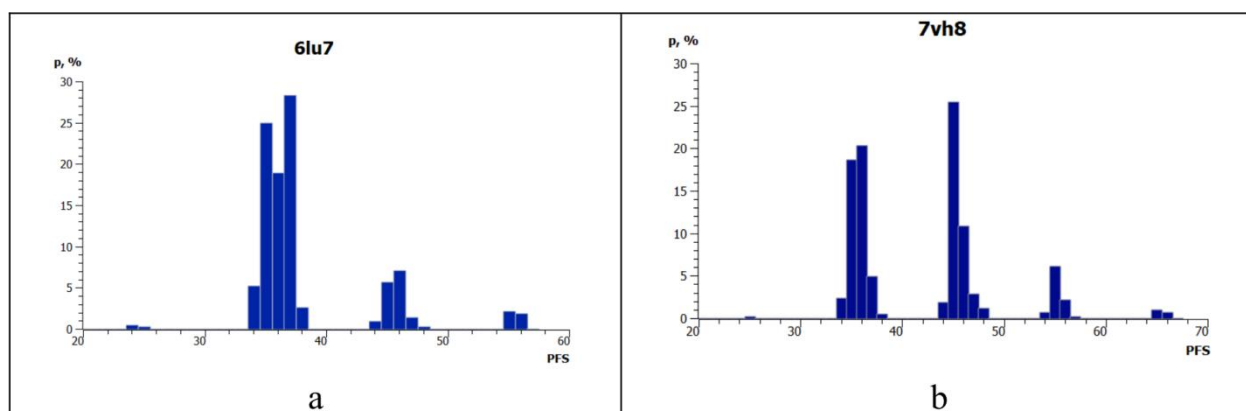


Рис. 4.5 Розподіл PFS для трьох досліджуваних комплексів.  $p$  – ймовірність певного PFS ( $p_i = (N_i/N_{total}) \cdot 100\%$ )

Деякі приклади вирівнювання фармакофорів нашого зразка представлені на рис. 4.6. Перший випадок (рис. 4.6, а) відповідає значенню PFS = 56,59, тобто 5 фармакофорним збігам, таким як два донори водневих зв'язків, один акцептор водневих зв'язків та дві гідрофобні взаємодії. Другий випадок (рис. 4.6, б) відповідає PFS = 24,91. У цьому випадку збігаються лише дві ознаки: акцептор водневих зв'язків та гідрофобність. Очікується, що ця молекула продемонструє нижчу активність порівняно з першою.

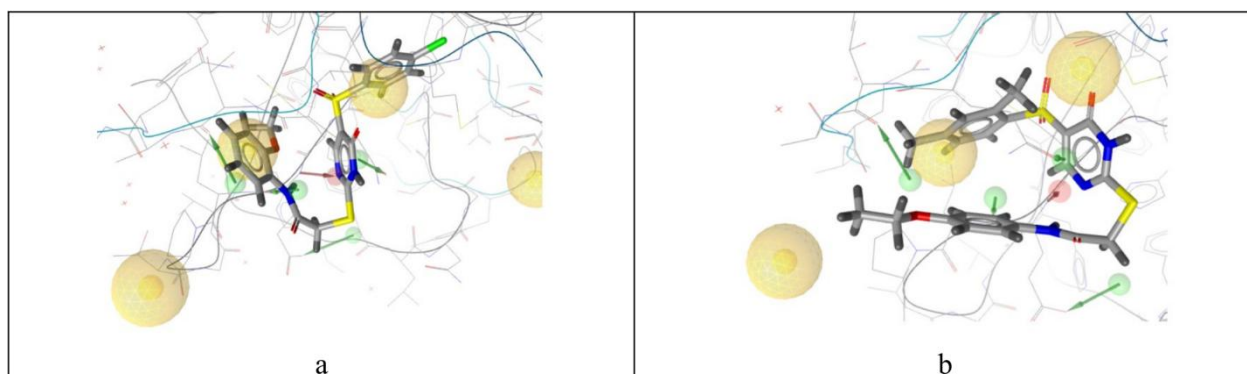


Рисунок 4.6 Вирівнювання фармакофорів (комплекс blu7) з PFS = 56,6 (а) та 24,9 (б). Жовті сфери позначають гідрофобні ознаки, зелені стрілки позначають донори водневих зв'язків, а червоні стрілки – акцептори водневих зв'язків.

Докінг референсного ліганду PRD\_002214 (або N3 в іншому позначенні) з параметром вичерпності, що дорівнює 8 ( $ex = 8$ ), дав середньозважений бал спорідненості зв'язування -25,97. Було ідентифіковано дев'ять лігандів з більшою активністю, ніж N3 (рис. 4.7). Ми називаємо ці молекули активними.

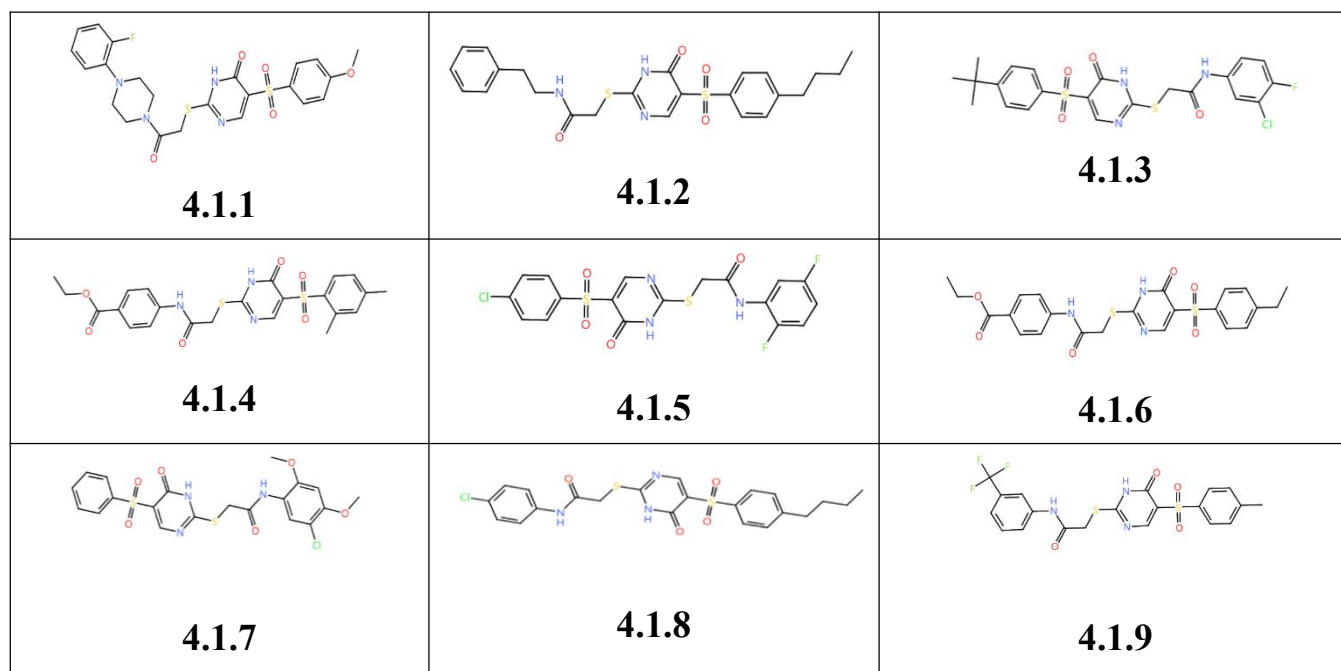


Рис. 4.7 Структурні формули лігандів з вищою активністю, ніж референсні ліганди N3, проти SARS-CoV-2 M<sup>pro</sup> (6lu7).

Ці дев'ять молекул були повторно доковані за допомогою AutoDock Vina з параметром вичерпності (ex), що дорівнює 32, та AutoDock 4. Зважені суми конформаційних спорідненостей зв'язування, розрахованих за рівнянням (2), наведено в таблиці 1. У цій таблиці значення у стовпці «Середне» є середньозваженим за Больцманом значенням спорідненості зв'язування згідно з рівнянням (2).

Слід зазначити, що не було виявлено чіткого зв'язку чи кореляції між певними структурними особливостями молекул та їхньою активністю. Це також може бути підтверджено відсутністю значущої кореляції між молекулярними дескрипторами, отриманими за допомогою PaDEL-Descriptor, та молекулярною активністю. Дійсно, з Таблиці 1 видно, що немає помітних кореляцій між виживаністю без прогресування (PFS) та різними варіантами BAS ( $R^2 \sim 0,02$ )!

Таблиця 4.1 ВБП та показник спорідненості зв'язування активних молекул.

Молекула	PFS	Binding Affinity Score (BAS)			
		Vina, ex = 8	Vina, ex = 32	AutoDock 4	Boltz
<b>4.1.1</b>	36.55	-31.01	-25.90	-30.27	-30.34
<b>4.1.2</b>	35.96	-29.14	-19.76	-19.27	-28.70
<b>4.1.3</b>	35.84	-28.94	-21.56	-19.69	-28.32
<b>4.1.4</b>	37.22	-28.21	-20.56	-18.24	-27.65
<b>4.1.5</b>	45.59	-28.11	-17.87	-21.47	-27.47
<b>4.1.6</b>	35.63	-27.97	-8.33	-16.22	-27.83
<b>4.1.7</b>	44.70	-27.29	-17.43	-19.05	-26.77
<b>4.1.8</b>	36.53	-26.85	-20.23	-19.27	-26.04
<b>4.1.9</b>	35.68	-26.15	-18.43	-18.47	-25.44
<b>N3</b>	–	<b>-25.97</b>	<b>-27.47</b>	<b>-19.43</b>	<b>-26.72</b>

У таблиці 4.1 показано добру кореляцію між різними BAS, незважаючи на стохастичну природу алгоритмів. Найкраща відповідність отримана між середнім значенням та Vina, ex = 8. Коефіцієнт детермінації, який можна розрахувати з відповідних стовпців, дорівнює  $R^2 = 0,99$ . Результати, отримані за допомогою програми Vina (ex=8), також показали добру відповідність з результатами, отриманими за допомогою програми AutoDock.

З таблиці 4.1 можна вважати першу молекулу активною, оскільки значення BAS високі. Тому дослідження молекули **4.1.1** (рис. 4.7) як альтернативи N3 може бути перспективним.

У зв'язку з результатами, зібраними в таблиці 1, ми проаналізували розподіл та кластеризацію результатів докінгу та фармакофорного скринінгу. Відповідні графіки представлені на рис. 4.8. Розподіл залежності BAS від ВБП (рис. 4.8a) та спорідненості від ВБП (рис. 4.8b) є подібним. Очевидно, що не лише бракує помітної кореляції між параметрами докінгу та виживанням без прогресування, але й те, що дані для чотирьох груп чітко кластеризовані. Кожен кластер містить певну кількість активних та неактивних молекул. Крім того, згідно з нашими розрахунками, існує сім активних молекул з PFS у діапазоні  $30 < PFS < 39$ , дві активні молекули з  $40 < PFS < 49$  та жодної активної молекули з  $PFS > 50$ . Отже, якщо ми вибиратимемо ліганди лише за параметром відповідності фармакофору, нам доведеться мати справу з низько- та помірно активними лігандами. У цьому випадку ліганди з найвищою спорідненістю зв'язування будуть виключені.

Додатковий та альтернативний підхід до побудови прогностичної моделі активності може базуватися на регресійному аналізі функціональної залежності результатів докінгу від набору можливих молекулярних параметрів (дескрипторів). Однак, як показав наш аналіз, неможливо побудувати просту множинну лінійну регресію для цієї вибірки навіть за допомогою методу найменших квадратів. Тому ми зосередили наш вибір на якісній логістичній регресії (2). Результати наших розрахунків для логістичних функцій, заснованих на Віні та Больці, зібрані в таблиці 4.2-3. Використовуючи ці рівняння, можна класифікувати всі молекули на дві категорії: активні та неактивні. Як міру активності ми використовували спорідненість еталонного ліганду. для кожного комплексу.

$$Y = \frac{1}{1 + \exp(-t)}, \quad t = a_0 + a_1 X_1 + a_2 X_2 + \dots \quad (2)$$

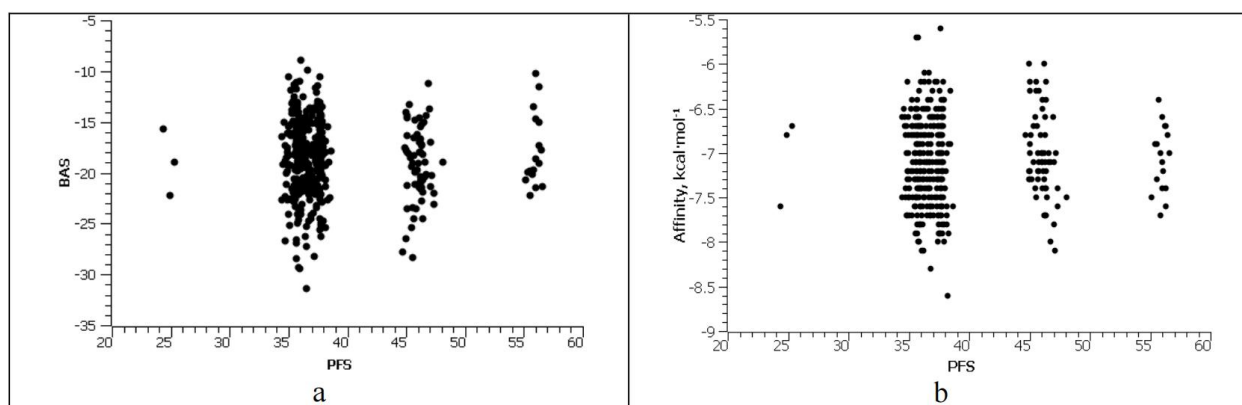


Рисунок 4.8. Результати докінгу залежності А (BAS, Affinity) від виживання без прогресування (PFS) для 6lu7.

Ми вибрали чотири параметри як дескриптори, які коротко описані в Таблиці 4.2. Серед дескрипторів тут представлена функція автокореляції Брото-Моро, також відома як автокореляція топологічної структури [125]. Дескриптори автокореляції (AATSC3v та AATS7s) описують, як властивість розподіляється вздовж топологічної структури. Для індексів AATSC3v та AATS7s параметр затримки – це топологічна відстань між парою атомів (3 та 7 відповідно в наших рівняннях).

Таблиця 4.2 Параметри логістичної регресії (рівняння 2) для досліджуваного зразка (білок 6lu7).

Параметри	Vina, ex=8	Boltz, eq. (2)	Опис
$a_0$	164.9	157.8	
ASP-1	-374.8	-352.7	Середній простий шлях, порядок 1
nRotB	-0.1975	-0.5768	Кількість обертових зв'язків, за винятком термінальних зв'язків
AATSC3v	0.0764	0.0799	Середньоцентрована автокореляція Брото-Моро, зважена за обсягами Ван-дер-Ваальса
AATS7s	0.7734	0.9828	Середньоцентрована автокореляція Брото-Моро, зважений за електронегативністю Сандерсона

Продовження таблиці 4.2

$\eta_{\text{calc}}/\eta_{\text{LOO}}$	75.9/75.7	79.2/78.3	Відсоток правильно класифікованих молекул
--	-----------	-----------	---

(%)			
TA/TI	63/259	124/212	Матриця плутанини. Істинно активний / Істинно неактивний
FA/FI	71/31	48/40	Хибно активний / Хибно неактивний
C(A)/C(I)	0.13/-1.68	0.73/-1.67	Центроїди: Активний / Неактивний

Більше інформації про використані дескриптори можна знайти в посібнику PaDEL-Descriptor [126] та в [127,128]. У таблиці можна відзначити досить хороший розділення активних/неактивних молекул як при використанні отриманих логістичних рівнянь  $\eta_{\text{calc}}$ , так і процедури Leave-One-Out [129]  $\eta_{\text{LOO}}$ . Дещо кращий результат показав підхід Больца  $\sim \eta_{\text{LOO}} \approx 73,8\%$ . Більш детальну інформацію про точність розрахованих логістичних рівнянь можна отримати з матриці плутанини (TA/TI, FA/FI у таблиці 4.2). Матриця плутанини [130] (іноді її називають матрицею помилок) надає додаткову інформацію про точність функції класифікації. А саме, ця матриця 2x2 містить інформацію про кількість активних систем (молекул), розпізнаних як активні (істинно активні, TA). Аналогічним чином були визначені істинно неактивні системи (TI). Розрахунки кількості хибних класифікацій молекул як активних (FA) та неактивних (FI) дають інформацію про загальне хибне розпізнавання. Можна зазначити, що розпізнавання активних сполук у методі Больца помітно точніше (TA=124), ніж у методі Vina, ex=8 (TA=63). Також відстань між центроїдами більша для методу Больца, що вказує на те, що метод чіткіше розділяє активні та неактивні молекули.

Для білкового комплексу 7vh8 відповідні логістичні параметри, наведені в таблиці 4.3, продемонстрували точніший відбір неактивних молекул, ніж активних (розрахунок  $\eta_{\text{calc}}/\eta_{\text{LOO}}$  (%) = 96,9/96,5 для розрахунків Vina, ex=8).

Таблиця 4.3. Параметри логістичної регресії (рівняння 4) для досліджуваного зразка (білок 7vh8)

Параметри	Vina, eq=8	Boltz, eq. (2)	Опис
$a_0$	276.3	215.5	
ASP-1	-636.2	-492.3	Середній простий шлях, порядок 1
nRotB	0.2621	-0.5857	Кількість обертових зв'язків, за винятком термінальних зв'язків
AATSC3v	0.2306	0.1389	Середньоцентрована автокореляція Брото-Моро, зважена за обсягами Ван-дер-Ваальса
AATS7s	0.4514	0.4091	Середньоцентрована автокореляція Брото-Моро, зважений за електронегативністю Сандерсона
$\eta_{\text{calc}}/\eta_{\text{Loo}}$ (%)	96.9/96.5	94.8/93.6	Відсоток правильно класифікованих молекул
TA/TA	12/399	13/389	Матриця плутанини. Істинно активний / Істинно неактивний
FA/FA	10/3	20/2	Хибно активний / Хибно неактивний
C(A)/C(I)	-0.74/-4.71	-1.00/-3.75	Центроїди: Активний / Неактивний

Для пошуку біологічно активних молекул із заданою активністю як правило використовується комбінована стратегія віртуального скринінгу (VS) і наступного докінгу. Фармакофорні моделі для VS створені на основі кристалічної структури активного центру протеазу з бази даних PDB з різними інгібіторами. Відфільтровані в результаті VS хіти піддаються процедурі молекулярного докінгу та оцінці фармакокінетичних параметрів.

У цьому дослідженні запропоновано та використано алгоритм розробки нековалентних подвійних інгібіторів Mpro та PLpro, що наведений на рис. 4.9.

Аналіз ліганду та конструювання нових біологічно активних молекул проводили з використанням пакетів безкоштовного програмного забезпечення з відкритим вихідним кодом LigandScout 4.4 [131], що дозволило провести аналіз фармакофорів і віртуальний скринінг відносно

цих фармакофорів. Інструменти LigandScout були використані для фільтрації віртуальної бібліотеки молекул відносно параметрів, які відповідають вимогам до активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) [132]. Програмне забезпечення DataWarrior [133] було використано для створення еволюційної бібліотеки, розрахунку фізико-хімічних властивостей та аналізу молекулярних каркасів. Рентгенівські кристалічні структури цільових білків були отримані з Protein Data Bank (PDB) та використані для віртуального скринінгу та молекулярного докінгу. Молекулярний докінг проводили за допомогою програми AutoDock Vina [134,135]. Веб-сервери PLIP (Protein-Ligand Interaction Profiler) [136, 137] і Pharmit [138] використані для вивчення молекулярних механізмів зв'язування.

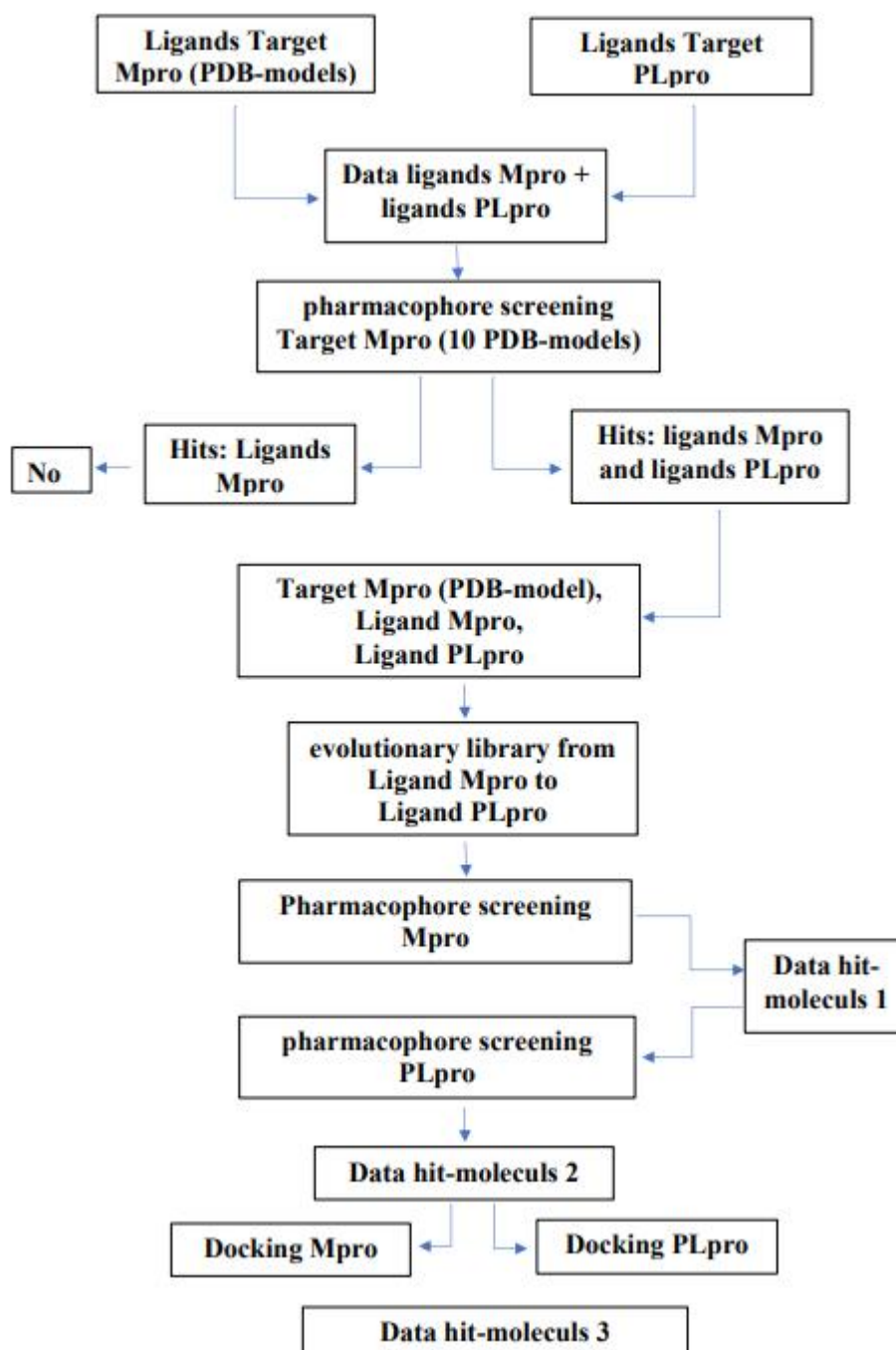


Рис. 4.9 — Алгоритм розробки нековалентних інгібіторів подвійної дії проти протеаз Mpro та PLpro SARS-CoV-2.

Щоб вивчити механізми інгібування протеаз Mpro та PLpro вірусу SARS-CoV-2, ми вибрали низку різних моделей сайтів зв'язування для кожної протеази з різними нековалентними лігандами-інгібіторами з банку даних Protein Data Bank.

На рис. 4.10 показані основні нековалентні інгібітори Mpro та сайти зв'язування Mpro, представлені в 3D структурах біологічних макромолекул (PDB).

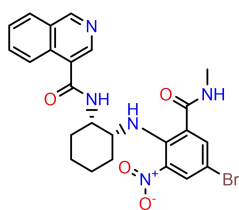
Ми визначили молекулярні механізми зв'язування нековалентних інгібіторів протеази SARS-CoV-2 Mpro та PLpro з їх мішенями за допомогою програми PLIP (Protein-Ligand Interaction Profiler) [136] та ресурсу Pharmit: interactive exploration of chemical space [138]. Вивчення молекулярних механізмів зв'язування субстрат-ліганд дозволило виявити фармакофорні особливості нековалентних інгібіторів кожної протеази SARS-CoV-2.

Нековалентні інгібітори Mpro зв'язуються з рецептором через: а) гідрофобні фрагменти, розташовані в області залишків 25 THR: 26 THR і/або 41 HIS, а також в області залишків 163HIS і 189GLN; б) взаємодії, які створюють водневий зв'язок із донором бокового ланцюга протеази в області залишків 165MET:166 GLU та 143GLY:145 SER (як показано на рис. 4.6а).

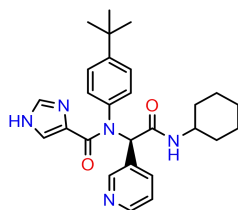
На рис. 4.11 показані основні нековалентні інгібітори PLpro і сайти зв'язування PLpro, представлені в Protein Data Bank (PDB).

Аналіз молекулярних особливостей взаємодії PLpro-ліганд показав перевагу гідрофобних взаємодій: залишки для нековалентного зв'язування включають Tyr268, Gln269, Arg167, які беруть участь у гідрофобних взаємодіях. Взаємодії, що утворюють водневий зв'язок із донором бокового ланцюга протеази, розташовані в області залишків 268TYR, 269GLN та 273TYR (рис.4.6 б).

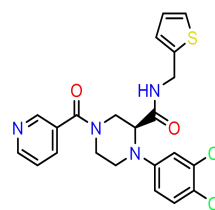
## Нековалентні інгібітори Mpro



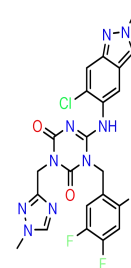
Ligand J7R  
(PDB: 7EN8)



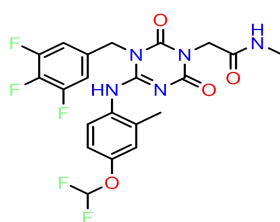
Ligand X77  
(PDB: 6W63)



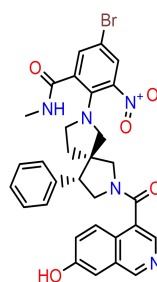
Ligand LQL  
(PDB: 8ACL)



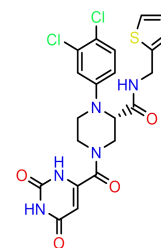
Ligand  
7YY(PDB:  
7VU6)



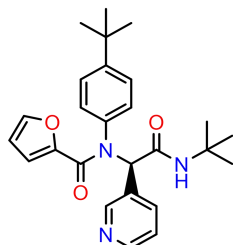
Ligand 7XB  
(PDB: 7VTH)



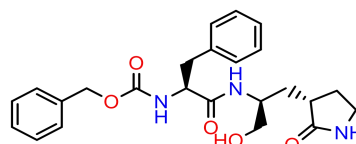
Ligand J7O  
(PDB: 7EN9)



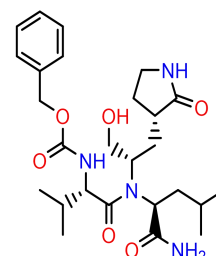
Ligand LQ6  
(PDB: 8ACD)



Ligand 0EN  
(PDB: 7L0D)



Ligand GHX  
(PDB: 7JPZ)



Ligand VHV  
(PDB: 7JQ0)

Рис. 4.10 Структури нековалентних інгібіторів-лігандів Mpro. У дужках наведено відповідні коди PDB.

## Нековалентні інгібітори PLpro

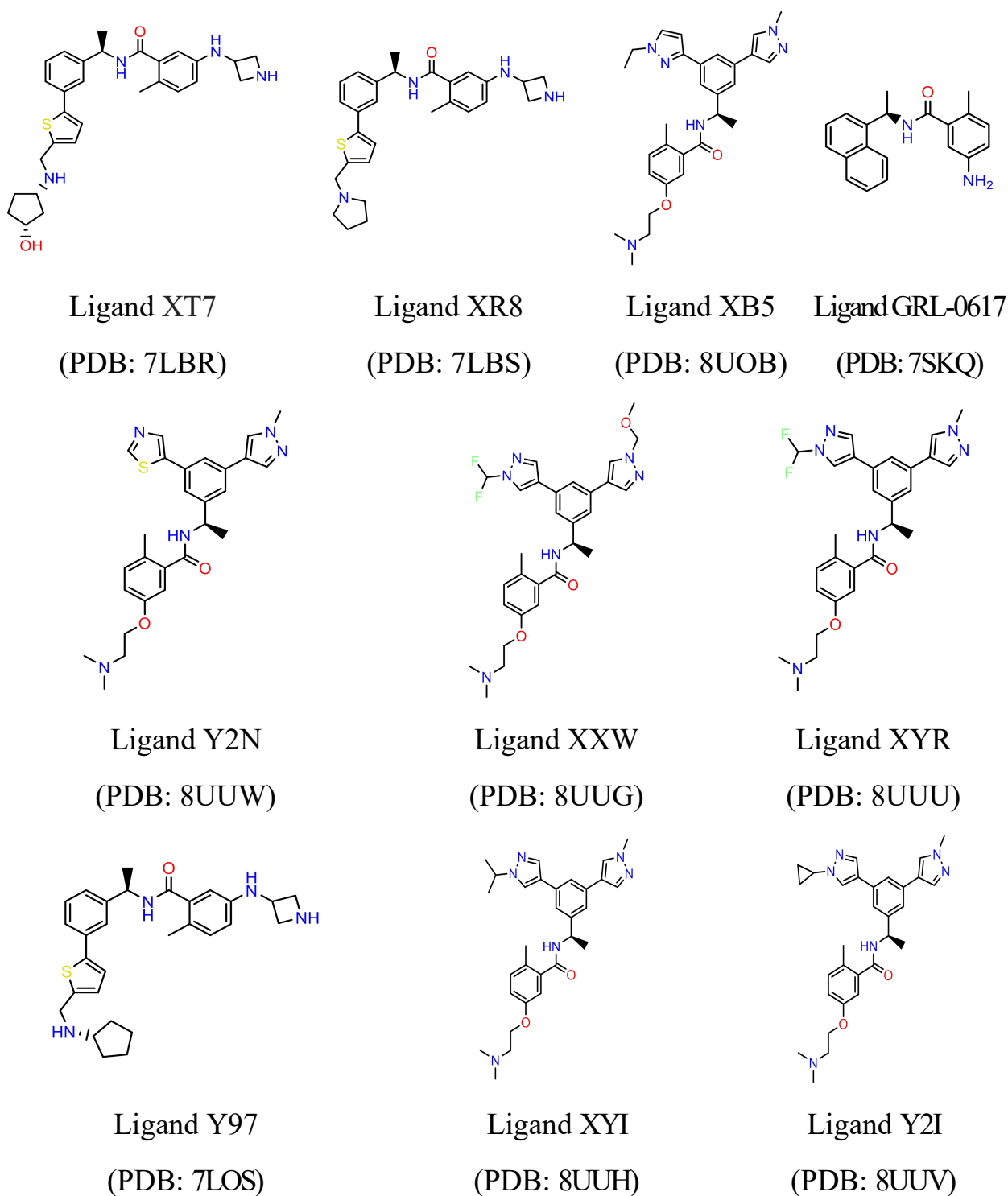


Рис. 4.11 — Структури нековалентного інгібітора PLpro. У дужках наведено відповідні коди PDB.

Скринінг *in silico* нековалентних інгібіторів двох протеаз SARS-CoV-2 Mpro та PLpro щодо 3D-фармакофорів 10 сайтів зв'язування Mpro (табл. 4.1) визначив структури Mpro, фармакофорні моделі яких виділили у якості молекул-хітів ліганди PLpro, що дозволили їх використовувати для вивчення ймовірності подвійного механізму інгібування.

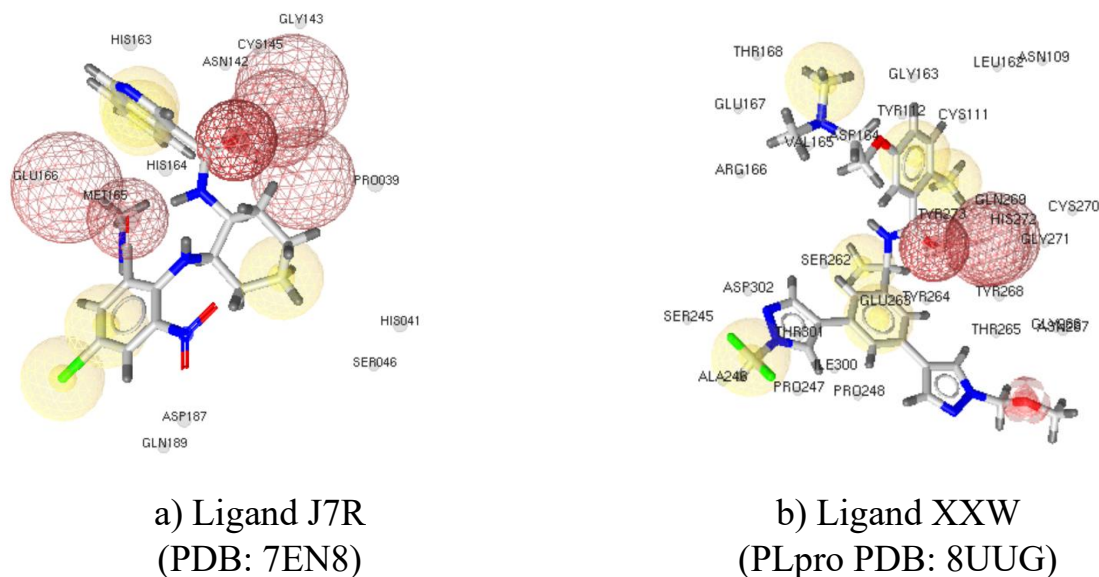


Рис. 4.12 3D-фармакофори а) Ліганд J7R (Mpro PDB: 7EN8) і б) Ліганд XXW (PLpro PDB: 8UUG), програма LigandScout 4.5 [131]

Таблиця 4.4 Результати скринінгу нековалентних інгібіторів PLpro щодо фармакофорів моделей Mpro, де 0 – відсутність результату, 1 – знайдено відповідність ліганду PLpro фармакофору Mpro

PLpro Ligand PDB	Mpro Ligand PDB	Ligand J7R	Ligand X77	Ligand LQL	Ligand 7YY	Ligand 7XB	Ligand J7O	Ligand LQ6	Ligand 0EN	Ligand GHX	Ligand VHV
		PDB: 7EN8	PDB: 6W63	PDB: 8ACL	PDB: 7VU6	PDB: 7VTH	PDB: 7EN9	PDB: 8ACD	PDB: 7L0D	PDB: 7JPZ	PDB: 7JQ0
XI7	7LBR	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
XR8	7LBS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
XB5	8UOB	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
GRL-0617	7SKQ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Y2N	8UUW	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
XXW	8UUG	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
XYR	8UUU	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Y97	7LOS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
XYI	8UUH	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Y2I	8UUV	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Наявність деяких загальних фармакофорних особливостей лігандів PLpro (ліганд XXW PDB: 8UUG) та Mpro (ligand J7R PDB: 7EN8) дозволило припустити наявність бази молекул, близьких за структурою обом лігандам з ймовірністю інгібування двох протеаз Mpro та PLpro. Для перевірки цього припущення нами створена у програмі DataWarrior [136] еволюційна бібліотека молекул на підставі ліганду J7R активного сайту Mpro (PDB: 7EN8) та ліганду XXW активного сайту PLpro (PDB: 8UUG).

Подальша фільтрація сполук за допомогою VS скринінгу спочатку щодо моделі фармакофора Mpro (PDB:7EN8), а потім PLpro (PDB:8UUG) дозволила визначити молекули з ймовірним подвійним механізмом інгібування Mpro і PLpro.

4.2. Дослідження похідних 2-оксохіноліна як потенційних нековалентних інгібіторів подвійної дії для протеаз MPro та PLPro коронавірусу SARS-COV-2

Молекулярний докінг у зв'язувальні кишені Mpro та PLpro та визначення енергетичних характеристик комплексів ліганд-протеаза дозволили ідентифікувати низку структур з хорошими енергетичними характеристиками для зв'язування з обома протеазами.

Програма DataWarrior відображає у графічному вигляді кореляцію між енергетичними показниками зв'язування лігандів та їх здатністю зв'язуватися з цільовими білками. Зокрема, він показує кореляцію між афінністю зв'язування AutoDock Vina (ккал/моль) і показником афінності зв'язування LigandScout (BAS). Менші значення на графіку вказують на більш стабільні комплекси. Ліганди з найнижчими значеннями зазвичай вважаються перспективними для подальших досліджень. Нами були відібрані молекули, які мали значення Affinity (ккал/моль) не менше 90% Affinity для референсного ліганду комплексу ліганд-протеази. Такий самий підхід використовувався і під час аналізу значень Binding Affinity Score (BAS). Результати молекулярного докінгу молекул з еволюційної бібліотеки до кишень зв'язування Mpro PDB:7EN8 та PLpro PDB:8UUG наведено на рис 4.13.

Використовуючи можливості програми DataWarrior ми здійснили фільтрацію та угруповання молекул за їх Murcko scaffold, що дозволяє виділити основну структуру молекули, яка відповідальна за її активність [134].

Розраховані енергії зв'язування для деяких досліджених молекул з еволюційної бібліотеки молекул у комплексі молекула-протеаза мали значення, близькі з енергіями нативних лігандів у моделях активних центрів двох протеаз. Це вказує на те, що ці молекули можуть мати потенціал

інгібувати як Mpro, так і PLpro протеази. Ці молекули мають загальні структурні каркаси (Murcko scaffold) (див. рис. 4.14), які можуть бути обрані для подальших досліджень.

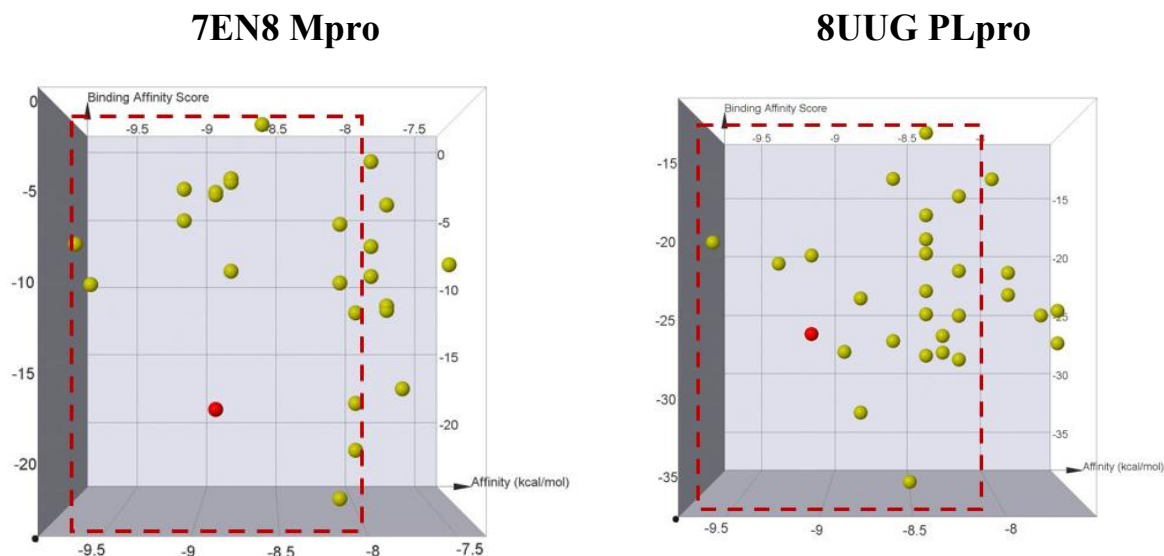
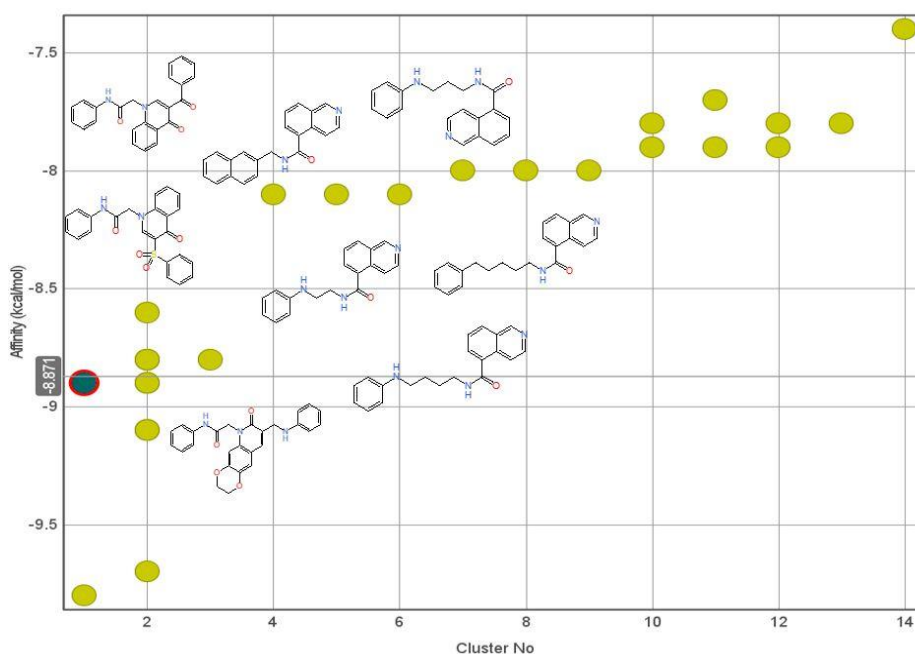


Рис. 4.13 Графічне зображення результатів докінгу: розподіл за енергіями зв'язку найбільш активних молекул з еволюційної бібліотеки в комплексах ліганд-протеаза 7EN8 Mpro та 8UUG PLpro (червоним позначено показники для відповідного ліганду моделі активного центру протеази)





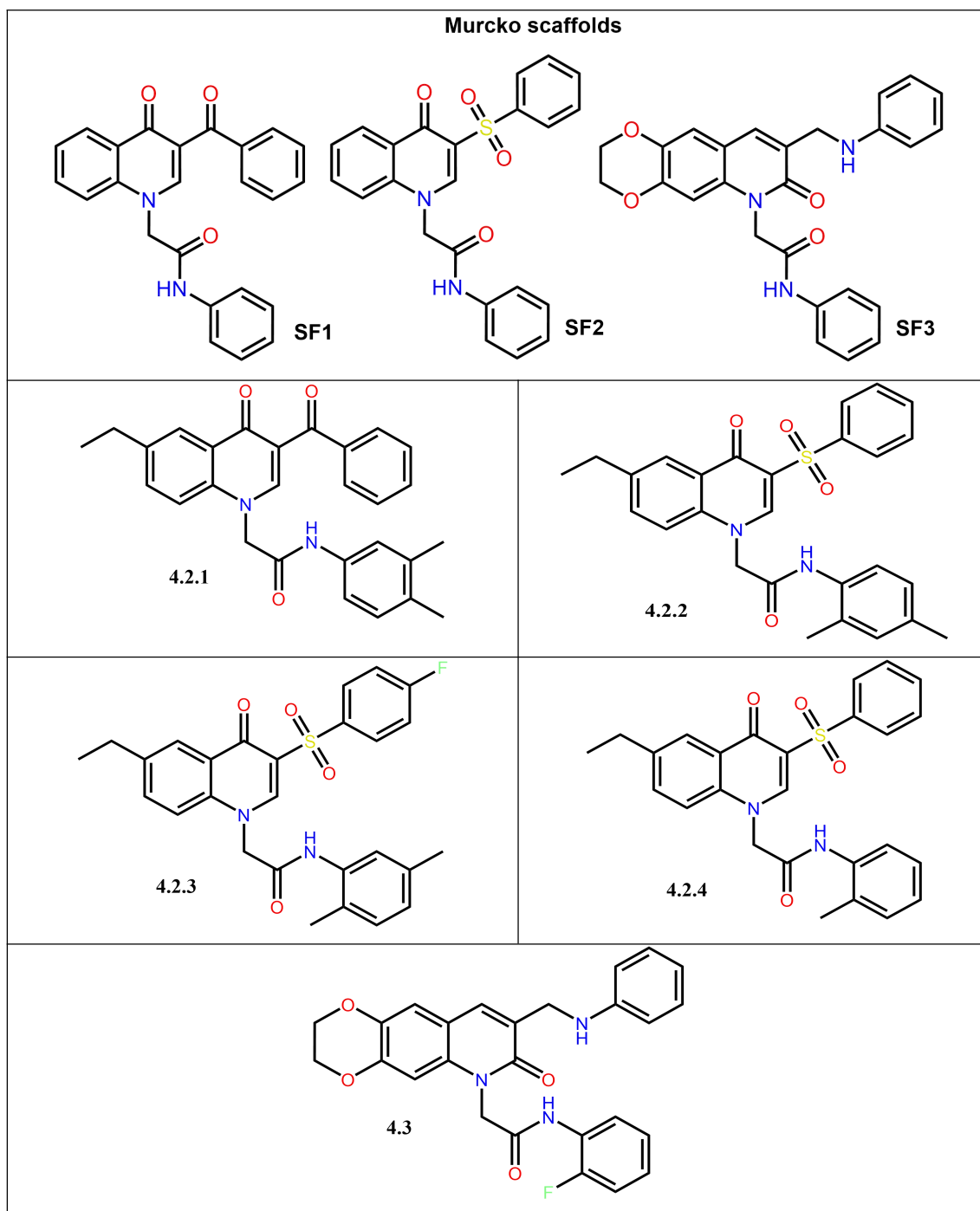


Рис. 4.16 Murcko scaffold молекул (SF1 – SF3) молекул з еволюційної бібліотеки, які показали потенціал інгібувати як Mpro, так і PLpro протеазу.

4.3. Синтез ряду похідних N-алкіл-3-(феніламінометил)-2-оксохінолінів  
 Ключовий продукт **4.8** синтезу N-(2-фторфеніл)-2-(7-оксо-8-  
 ((феніламіно)метил)-2,3-дигідро-[1,4]діоксино[2,3-g]-хінолін-6(7H)-  
 іл)ацетаміду **4.3** був отриманий за раніше розробленим методом, як

підсумовано на рис. 4.17 [139]. Алкілювання проводили з використанням 2-хлор-N-(2-фторфеніл)ацетаміду **4.9** [135].5

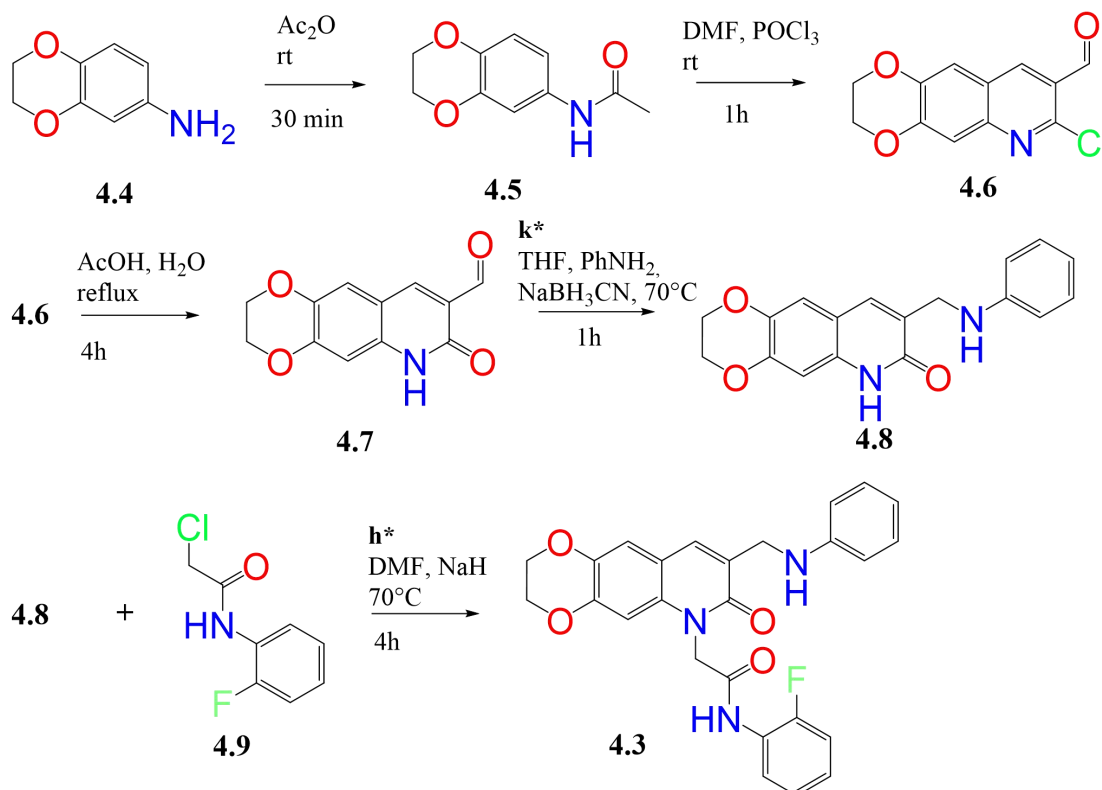


Рис. 4.17 – Схема синтезу похідних N-(2-фторфеніл)-2-(7-оксо-8-((феніламіно)метил)-2,3-дигідро-[1,4]діоксино[2,3-g]-хінолін-6(7H)-іл)ацетаміду.

### Експериментальна частина

#### Загальна методика синтезу N-ацетиланілінів **4.5**

TEA (24,8 г, 0,25 моль) одразу додали до розчину аніліну **4.4** (0,23 моль) в 50 мл MeCN, а потім по краплях додали оцтовий ангідрид (25,2 г, 0,25 моль). Реакційну суміш перемішували протягом 3 годин при  $50^\circ\text{C}$  (контроль за допомогою тонкошарової хроматографії). Суміш охолоджували до  $0^\circ\text{C}$ , а отриманий осад фільтрували, промивали водою (2,25 мл) та сушили на повітрі, отримуючи N-ацетил-анілін **4.5**. Вихід 73%.

*Загальна методика синтезу 2-хлорхінолін-3-карбальдегіду 4.6*

POCl<sub>3</sub> (111 мл, 1,19 моль) додавали краплями до DMF (40 мл, 0,51 моль) при 0°C, а потім порціями додавали N-ацетил-анілін **4.4** (0,17 моль). Отриману суміш перемішували протягом 30 хвилин при кімнатній температурі та реакційну суміш нагрівали при 85°C протягом 6 годин. Отриманий розчин охолоджували до кімнатної температури та повільно виливали у крижану воду. Отриманий осад фільтрували, промивали водою, сушили та кристалізували з етилацетату, отримуючи альдегід **4.6**. Вихід 66%.

**7-хлор-2,3-дигідро-[1,4]діоксино[2,3-г]хінолін-8-карбальдегід 4.3.1.**

Вихід 66%. Білий порошок, mp = 152.3 °C. <sup>1</sup>H ЯМР: (200 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 10,35 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,33 (с, 1H), 4,46 - 4,35 (м, 4H), 3,05 (с, 1H). [MН]<sup>+</sup> m/z = 250,2.

*Загальна методика синтезу 2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбальдегіду 4.7*

Розчин 2-хлорхінолін-3-карбальдегіду **4.5** (0,11 моль) у суміші АсОН/води (90 мл:10 мл) нагрівали до 85–90°C при перемішуванні. Через 2 години почалося осадження, і реакційну суміш додатково нагрівали протягом 4 годин при 85–90°C. Отриману суміш охолоджували до 0°C, що призводило до інтенсивного утворення осаду. Отриманий осад фільтрували, промивали водою, 5% NaHCO<sub>3</sub> і знову водою, сушили на повітрі, отримуючи названу сполуку **4.7**. Вихід 68%.

*Загальна методика синтезу 3-амінометил-2-оксохіноліну 4.8*

Відповідний амін (3,00 ммоль) додали до розчину 2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбальдегіду **4.7** (2,13 ммоль) у 20 мл ізопропанолу. Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 7 годин, охолоджували до 0°C, отриманий осад відфільтровували та промивали

гексаном (2×15 мл), отримуючи неочищену основу Шиффа. Продукт суспендували у 15 мл ізопропанолу. До отриманої суспензії додали NaBH<sub>4</sub> (100 мг, 2 ммоль) та перемішували протягом 4 годин при кімнатній температурі (контроль за допомогою тонкошарової хроматографії). Реакційну суміш випарювали у вакуумі та до залишку додавали 20 мл води. Суміш перемішували протягом 1 години, осад відфільтровували, промивали водою (1×10 мл) та сушили на повітрі, отримуючи бажані вторинні аміни **4.8**.

*Загальна методика алкілування 8-((феніламіно)метил)-2,3-дигідро-[1,4]діоксино[2,3-g]хінолін-7(6H)-ону **4.8***

Гідрид натрію, 60% дисперсія в мінеральній олії (200 мг, 5 ммоль) промивали на скляному фільтрі безводним ТГФ, потім додавали до розчину 8-((феніламіно)-метил)-2,3-дигідро-[1,4]діоксино[2,3-g]хінолін-7(6H)-он **4.8** (308 мг, 1 ммоль) у безводному ДМФА (10 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Потім реакційну суміш нагрівали до 40°C і повільно додавали 2-хлор-N-(2-фторфеніл)ацетамід **4.9** (225 мг, 1,2 ммоль). Отриману суміш перемішували протягом 4 годин при 70°C, охолоджували до кімнатної температури та розбавляли водою (40 мл). Утворений осад відфільтровували, промивали водою і перекристалізовували з i-PrOH, отримуючи чистий продукт **4.3** з виходом 88%.

**N-(2-фторфеніл)-2-(7-оксо-8-((феніламіно)метил)-2,3-дигідро-[1,4]діоксино[2,3-g]хінолін-6(7H)-іл)ацетамід **4.3.1**.** Вихід 87%. Білий порошок, mp = 279.3 °C. <sup>1</sup>H ЯМР: (200 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 10,25 (с, 1H), 7,89 (м, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,37 – 6,95 (м, 6H), 6,88 (с, 1H), 6,65 – 6,42 (м, 3H), 6,10 (т, J = 6 Гц, 1H), 5,17 (с, 2H), 4,40 – 4,00 (м, 6H). [MH]<sup>+</sup> m/z = 460,2.

**2-(8-(((4-Метоксифеніл)аміно)метил)-7-оксо-2,3-дигідро-[1,4]діоксино[2,3-g]хінолін-6(7H)-іл)-N-фенілацетамід **4.3.2**.** Вихід 81%. Жовтий порошок, mp = 284.6 °C. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.26 (s,

1H), 7.63 – 7.45 (m, 4H), 7.40 – 7.23 (m, 2H), 7.20 – 6.98 (m, 3H), 6.89 – 6.63 (m, 4H), 4.76 (s, 2H), 4.50 (dd, J = 5.3, 1.3 Hz, 2H), 4.37 – 4.18 (m, 4H), 3.78 (s, 3H)..  
[MH]<sup>+</sup> m/z = 472,2.

**N-(3,4-диметилфеніл)-2-(8-(((4-метоксифеніл)аміно)метил)-7-оксо-2,3-дигідро-[1,4]діоксино[2,3-g]хінолін-6(7H)-іл)ацетамід 4.3.3.** Вихід 81%. Жовтий порошок, mp = 298.2 °C. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.24 (s, 1H), 7.63 – 7.36 (m, 3H), 7.16 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 7.03 (s, 2H), 6.89 – 6.63 (m, 4H), 4.76 (s, 2H), 4.50 (dd, J = 5.3, 1.3 Hz, 2H), 4.27 (dddt, J = 5.9, 4.5, 2.8, 1.5 Hz, 4H), 3.78 (s, 3H), 2.21 (d, J = 1.0 Hz, 6H). [MH]<sup>+</sup> m/z = 500,2.

**2-(8-(((4-Метоксифеніл)аміно)метил)-7-оксо-2,3-дигідро-[1,4]діоксино[2,3-g]хінолін-6(7H)-іл)-N-(о-толіл)ацетамід 4.3.4.** Вихід 71%. Жовтий порошок, mp = 289.7 °C. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.81 (s, 1H), 7.63 – 7.11 (m, 7H), 7.03 (s, 1H), 6.88 – 6.63 (m, 4H), 4.80 (s, 2H), 4.50 (dd, J = 5.3, 1.3 Hz, 2H), 4.27 (dddt, J = 5.9, 4.5, 2.8, 1.5 Hz, 4H), 3.78 (s, 3H), 2.24 (d, J = 0.8 Hz, 3H). [MH]<sup>+</sup> m/z = 486,2.

**N-(2-етилфеніл)-2-(8-(((4-метоксифеніл)аміно)метил)-7-оксо-2,3-дигідро-[1,4]діоксино[2,3-g]хінолін-6(7H)-іл)ацетамід 4.3.5.** Вихід 73%. Жовтий порошок, mp = 282.7 °C. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.84 (s, 1H), 7.63 – 7.45 (m, 3H), 7.29 – 6.98 (m, 5H), 6.89 – 6.63 (m, 4H), 4.80 (s, 2H), 4.50 (dd, J = 5.3, 1.3 Hz, 2H), 4.27 (dddt, J = 5.9, 4.5, 2.8, 1.5 Hz, 4H), 3.78 (s, 3H), 2.69 – 2.49 (m, 2H), 1.13 (t, J = 7.2 Hz, 3H). [MH]<sup>+</sup> m/z = 500,2.

**2-(8-(((4-метоксифеніл)аміно)метил)-7-оксо-2,3-дигідро-[1,4]діоксино[2,3-g]хінолін-6(7H)-іл)-N-(4-метилбензил)ацетамід 4.3.6.** Вихід 88%. Коричневий порошок, mp = 312.1 °C. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.59 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.63 – 7.45 (m, 1H), 7.23 (dt, J = 7.8, 0.8 Hz, 1H), 7.19 – 7.05 (m, 2H), 6.88 – 6.64 (m, 2H), 4.65 (s, 1H), 4.50 (dd, J = 5.3, 1.3 Hz, 1H), 4.40 (dt, J = 5.6, 0.9 Hz, 1H), 4.27 (dddt, J = 5.9, 4.5, 2.8, 1.5 Hz, 2H), 3.78 (s, 2H). [MH]<sup>+</sup> m/z = 500,2.

**N-(2,4-дифторфеніл)-2-(7-оксо-8-((п-толіламіно)метил)-2,3-дигідро-[1,4]діоксино[2,3-g]хінолін-6(7H)-іл)ацетамід 4.3.7.** Вихід 92%. Коричневий порошок,  $m_p = 268.6$  °C.  $^1\text{H NMR}$  (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.21 (s, 1H), 7.63 – 7.45 (m, 2H), 7.36 (t,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 7.22 – 6.96 (m, 6H), 6.68 – 6.53 (m, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.50 (dd,  $J = 5.2, 1.3$  Hz, 2H), 4.27 (dddt,  $J = 5.9, 4.5, 2.8, 1.5$  Hz, 4H).  $[\text{MH}]^+ m/z = 484,2$ .

**N-(2,4-диметилфеніл)-2-(7-оксо-8-((п-толіламіно)метил)-2,3-дигідро-[1,4]діоксино[2,3-g]хінолін-6(7H)-іл)ацетамід 4.3.7.** Вихід 88%. Коричневий порошок,  $m_p = 274.1$  °C.  $^1\text{H NMR}$  (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.69 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 7.63 – 7.45 (m, 2H), 7.36 (t,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 7.22 – 6.96 (m, 6H), 6.68 – 6.53 (m, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.50 (dd,  $J = 5.2, 1.3$  Hz, 2H), 4.27 (dddt,  $J = 5.9, 4.5, 2.8, 1.5$  Hz, 4H).  $[\text{MH}]^+ m/z = 492,2$ .

**N-бензил-2-(7-оксо-8-((п-толіламіно)метил)-2,3-дигідро-[1,4]діоксино[2,3-g]хінолін-6(7H)-іл)ацетамід 4.3.8.** Вихід 73%. Білий порошок,  $m_p = 266.3$  °C.  $^1\text{H NMR}$  (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.72 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 7.43 – 7.11 (m, 4H), 7.11 – 6.96 (m, 2H), 6.68 – 6.53 (m, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.50 (dd,  $J = 5.3, 1.3$  Hz, 1H), 4.43 – 4.18 (m, 3H).  $[\text{MH}]^+ m/z = 470,2$ .

**N-(2-етоксифеніл)-2-(7-оксо-8-((п-толіламіно)метил)-2,3-дигідро-[1,4]діоксино[2,3-g]хінолін-6(7H)-іл)ацетамід 4.3.9.** Вихід 82%. Білий порошок,  $m_p = 273.3$  °C.  $^1\text{H NMR}$  (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.35 (s, 1H), 7.63 – 7.43 (m, 2H), 7.36 (t,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 7.16 (d,  $J = 0.5$  Hz, 1H), 7.11 – 6.85 (m, 6H), 6.68 – 6.53 (m, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.50 (dd,  $J = 5.3, 1.3$  Hz, 2H), 4.37 – 4.18 (m, 4H), 4.10 (q,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 2.33 (d,  $J = 1.4$  Hz, 3H), 1.40 (t,  $J = 6.2$  Hz, 3H).  $[\text{MH}]^+ m/z = 500,2$ .

**N-(2-ацетилфеніл)-2-(7-оксо-8-((п-толіламіно)метил)-2,3-дигідро-[1,4]діоксино[2,3-g]хінолін-6(7H)-іл)ацетамід 4.3.10.** Вихід 74%. Білий порошок,  $m_p = 292.7$  °C.  $^1\text{H NMR}$  (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.72 (s, 1H), 8.51 (dd,  $J = 7.9, 1.4$  Hz, 1H), 7.70 (dd,  $J = 8.1, 1.6$  Hz, 1H), 7.63 – 7.44 (m, 2H), 7.36

(t, J = 5.3 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.11 – 6.96 (m, 3H), 6.68 – 6.53 (m, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.50 (dd, J = 5.3, 1.3 Hz, 2H), 4.27 (dddt, J = 5.9, 4.5, 2.8, 1.5 Hz, 4H), 2.33 (d, J = 0.7 Hz, 3H). [MH]<sup>+</sup> m/z = 498,2.

**2-(8-(((4-Етилфеніл)аміно)метил)-7-оксо-2,3-дигідро-[1,4]діоксино[2,3-g]хінолін-6(7H)-іл)-N-(4-фторфеніл)ацетамід 4.3.11.**

Вихід 77%. Білий порошок, mp = 287.8 °C. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.49 (s, 1H), 7.63 – 7.37 (m, 4H), 7.25 – 6.98 (m, 6H), 6.66 – 6.52 (m, 2H), 4.76 (s, 2H), 4.50 (dd, J = 5.3, 1.3 Hz, 2H), 4.27 (dddt, J = 5.9, 4.5, 2.8, 1.5 Hz, 4H), 2.74 – 2.53 (m, 2H), 1.20 (t, J = 7.2 Hz, 3H). [MH]<sup>+</sup> m/z = 488,2.

**2-(8-(((4-Етилфеніл)аміно)метил)-7-оксо-2,3-дигідро-[1,4]діоксино[2,3-g]хінолін-6(7H)-іл)-N-(2-фторфеніл)ацетамід 4.3.12.**

Вихід 79%. Білий порошок, mp = 292.4 °C. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.22 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.73 – 7.53 (m, 2H), 7.44 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 7.32 – 6.97 (m, 7H), 6.66 – 6.52 (m, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.50 (dd, J = 5.3, 1.3 Hz, 2H), 4.27 (dddt, J = 5.9, 4.5, 2.8, 1.5 Hz, 4H), 2.74 – 2.53 (m, 2H), 1.20 (t, J = 7.2 Hz, 3H). [MH]<sup>+</sup> m/z = 488,2.

**N-(4-ізопропілфеніл)-2-(7-оксо-8-((феніламіно)метил)-2,3-дигідро-[1,4]діоксино[2,3-g]хінолін-6(7H)-іл)ацетамід 4.3.13.** Вихід 83%. Білий порошок, mp = 277.3 °C. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.63 – 7.45 (m, 2H), 7.25 – 6.98 (m, 3H), 6.74 (ddt, J = 14.0, 6.7, 1.2 Hz, 2H), 4.76 (s, 1H), 4.50 (dd, J = 5.3, 1.3 Hz, 1H), 4.27 (dddt, J = 5.9, 4.5, 2.8, 1.5 Hz, 2H), 1.26 (d, J = 6.6 Hz, 3H). [MH]<sup>+</sup> m/z = 484,2.

**N-(3-етилфеніл)-2-(7-оксо-8-((п-толіламіно)метил)-2,3-дигідро-[1,4]діоксино[2,3-g]хінолін-6(7H)-іл)ацетамід 4.3.14.** Вихід 83%. Коричневий порошок, mp = 293.9 °C. <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.35 (s, 1H), 7.63 – 7.11 (m, 4H), 7.11 – 6.96 (m, 2H), 6.68 – 6.53 (m, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.50 (dd, J = 5.3, 1.3 Hz, 1H), 4.37 – 4.18 (m, 2H), 2.73 – 2.52 (m, 1H), 2.33 (d, J = 0.7 Hz, 2H), 1.24 (t, J = 7.2 Hz, 2H).. [MH]<sup>+</sup> m/z = 484,2.

## ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 4

1. Ми дослідили прогностичну здатність концепції фармакофору щодо активності заданої бібліотеки з 424 похідних 2-(5-(арилсульфоніл)-4-оксо-3,4-дигідро-2-піримідинтіо)ацетаміду проти COVID-19 методами фармакофорного скринінгу та докінгу.

2. Нами було побудовано якісну логістичну регресійну модель (QSAR), використовуючи вибірку з 424 молекул, здатну передбачити, чи є молекула активною чи ні.

3. В ході дослідження проаналізовано 3D комплекси протеаза - ліганд для Mpro і PLpro протеаз SARS-CoV-2, що містять потужні нековалентні інгібітори. Цей аналіз дозволив нам ідентифікувати деякі важливі структурні особливості нековалентних інгібіторів лігандів Mpro і PLpro. Шляхом зіставлення та порівняння їх фармакофорних моделей ми змогли ідентифікувати набір лігандів, які потенційно можуть відповідати сайтам зв'язування обох протеаз. Еволюційна бібліотека була створена програмою DataWarrior з використанням структур ідентифікованих лігандів подвійної дії. Віртуальний скринінг і фільтрація цієї бібліотеки з використанням як Mpro, так і PLpro фармакофорів, подальший молекулярний докінг відібраних молекул до активних центрів протеаз Mpro та PLpro з обчисленням їхніх енергій зв'язування дозволили нам виявити молекули, здатні до подвійного потенціалу інгібування обох протеаз. Серед виявлених молекул, похідні 2-ксохіноліну були обрані для подальших досліджень.

4. Проведено синтез та доведено структуру методом 1H-ЯМР та LC-MS молекул-хітів похідних 8-((феніламіно)метил)-2,3-дигідро-[1,4]діоксина[2,3-g]хінолін-7(6H)-ону.

*Результати експериментальних досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:*

1. Yevsieieva, L., Trostianko, P., Kyrychenko, A., Ivanov, V., Kovalenko, S., Kalugin, O. Design of non-covalent dual-acting inhibitors for proteases MPRO and PLPRO of coronavirus SARS-CoV-2 through evolutionary library generation, pharmacophore profile matching, and molecular docking calculations. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, **2024**, 6(52), 15–26.

2. Anokhin, D., Kovalenko, S., Trostianko, P., Kyrychenko, A., Zakharov, A., Zubatiuk, T., Ivanov, V., Kalugin, O. Towards the discovery of molecules with anti-COVID-19 activity: Relationships between screening and docking results. *Kharkiv University Bulletin. Chemical Series*, **2024**, 42, 6-14.

## ВИСНОВКИ

У результаті проведеного дослідження досягнена мета дисертаційної роботи: молекулярний дизайн, синтез та дослідження фотофізичних та фармакологічних властивостей нових похідних кумарину та 2-оксохіноліну.

1. Теоретично доведено актуальність похідних кумарину в пошуку ефективних барвників-сенсibiliзаторів.

2. Проаналізовані похідні хіноліну, відомі своїм медичним застосуванням, в тому числі як інгібітори протеаз HIV-1 та SARS-COV-2, з метою розробки інгібіторів подвійної дії на ключові протеази Mpro та PLpro вірусу SARS-CoV-2 у пошуку ефективніших ліків для терапії COVID-19.

3. Проведено спектральні дослідження барвників серії 3-(1,3,4-оксодіазол-2-іл)кумарину з використанням квантово-хімічних розрахунків методом DFT. Рідно наших оцінок при розрахунках  $\pi$ -спряжених систем в рамках DFT має сенс використовувати два функціонали. А саме результати методів B3LYP та CAM-B3LYP дають відповідно верхню та нижчу межі довжини хвилі поглинання.

4. З метою оптимізації умов проведення реакції рециклізації 2-(ароїлгідрозоно)кумарин-3-карбоксамідів, проведено дослідження термогравіметричним методом. На основі отриманих результатів дослідження розроблено ефективний метод синтезу 3-(1,3,4-ксодіазол-2-іл)кумаринів реакторним методом в зеленому розчиннику н-бутанолі, що дає значно вищі вихід та чистоту продукту, ніж діфенілоксид.

5. Запропоновано ефективний метод синтезу моно- та дифенілсаліцилових альдегідів за реакцією крос-сполучення Судзукі-Міяури реакторним методом, з дотриманням принципів зеленої хімії.

6. Синтезовано флуоресцентних моно- та дифенілзаміщених 3-кумаринкарбонових кислот та їх етилових естерів. Проведено дослідження

спектральних властивостей та квантово-хімічні розрахунки. Висока сила осцилятора та Стоксов зсув свідчать про те, що 7-фенілзаміщена кумарин-3-карбонова кислота є перспективним скаффолдом для розробки флуоресцентних барвників.

7. На основі даних фармакофорного скринінгу та докінгу бібліотеки з 424 похідних 2-(5-(арилсульфоніл)-4-оксо-3,4-дигідро-2-піримідинтіо)ацетаміду розроблено логістичну рересійну модель, здатну прогнозувати активність молекул проти протеаз COVID-19.

8. В результаті скринінгу *in silico* проти фармакофорів обох протеаз вірусу COVID-19 та подальшого докінгу були знайдені молекули, що мають потенціал зв'язування як з протеазою Mpro, так і протеазою PLpro. Розроблені методи синтезу похідних 8-((феніламіно)метил)-2,3-дигідро-[1,4]діоксина[2,3-g]хінолін-7(6H)-он дозволили отримати дані сполуки для подальших досліджень *in vitro*.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. O'Regan, B., Grätzel, M. A low-cost, high-efficiency solar cell based on dye-sensitized colloidal TiO<sub>2</sub> films. *Nature* **1991**, 353 (6346), 737–740. doi:10.1038/353737a0
2. Mehmood, U., Rahman, S., Harrabi, K., Hussein, I. A., Reddy, B. V. S. Recent Advances in Dye Sensitized Solar Cells. *Adv. Mater. Sci. Eng.* **2014**, 1–12. doi:10.1155/2014/974782
3. Mishra, A., Fischer, M. K. R., & Bäuerle, P. Metal-Free Organic Dyes for Dye-Sensitized Solar Cells: From Structure: Property Relationships to Design Rules. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48 (14), 2474–2499. doi:10.1002/anie.200804709
4. Constable, E. C. A Journey From Solution Self-Assembly to Designed Interfacial Assembly. *Supramol. Chem.* **2018**, 79–134. doi:10.1016/bs.adioch.2017.11.005
5. Dhanasekaran P, Marimuthu R. A Review on Dye-Sensitized Solar Cells (DSSCs), *Materials and Applications. IJMSE* **2023**; 20 (1), 1-23 <https://doi.org/10.22068/ijmse.2994>
6. Shuaishuai Liu, Yunfei Jiao, Yongjie Ding, Xingli Fan, Juan Song, Baoxiu Mi, Zhiqiang Gao. Position engineering of cyanoacrylic-acid anchoring group in a dye for DSSC applications. *Dyes Pigm.* **2020**, 180, 108470, <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2020.108470>
7. Meyer, T., Krug, R., & Müller, T. J. J. Three-Component Suzuki–Knoevenagel Synthesis of Merocyanine Libraries and Correlation Analyses of Their Oxidation Potentials and Optical Band Gaps. *Molecules* **2021**, 26(17), 5149. <https://doi.org/10.3390/molecules26175149>

8. Munir, R., Zahoor, A.F., Anjum, M.N. et al. Synthesis And Photovoltaic Performance of Carbazole (Donor) Based Photosensitizers in Dye-Sensitized Solar Cells (DSSC): A Review. *Top Curr Chem (Z)* **2025**, 383, 5. <https://doi.org/10.1007/s41061-024-00488-3>
9. Matos MAR. Sousa CCS. Morais VMF. Thermochemistry of chromone- and coumarin-3-carboxylic acid. *J Therm Anal Calorim.* **2010**. <https://doi.org/10.1007/s10973-009-0655-6>
10. Soliman MH. Mohamed GG. Elgemeie GH. Novel synthesis of 2-imino-2H-chromene-3-carboximide metalcomplexes: Thermal decomposition. spectral studies and antimicrobial activity evaluation. *J Therm Anal Calorim.* **2015**. <https://doi.org/10.1007/s10973-015-4975-4>
11. Desai, D., and R. H. Mehta. Synthesis and antibacterial activity of some new hydrazides and 1, 3, 4-oxadiazoles of coumarin derivatives. *Indian J. Heterocycl. Chem.* **2002**; <https://doi.org/10.1007/s00044-012-0026-x>
12. Biradar, J. S., Manjunath, S. Y. Synthesis of novel 2-(5'-substituted-2'-phenylindole-3'-yl)-5-(coumarin-3"-yl)-1,3,4-oxadiazoles and 4-(5'-substituted-2'-phenylindole-3'-yl)-1-(coumarin-3"-amido)azetid-2-one and their antimicrobial activity. *Ind. J. Chem.* **2004**, 43, 141-143
13. Patel, A. C., Mahajan, D. H., Chikhaliya, K. H.. Synthesis and Antibacterial Studies of Some Novel 2-(Coumarin-3-yl)-5-mercapto-1,3,4-oxadiazoles Containing 2,4,6-Trisubstituted s-Triazine Derivatives. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, **2010**. <https://doi.org/10.1080/10426500902797285>
14. Bhat, M. A., Al-Omar, M. A., Siddiqui, N. Synthesis of 2-(substituted phenyl)-3-[5-(2-oxo-2H-chromen-3-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1,3-thiazolidin-4-ones with antimicrobial activity. *Acta Pol Pharm.* **2011**, 68(2), 295–299.

15. Patel, R.V., Kumari, P., Rajani, D.P. et al. Synthesis of coumarin-based 1,3,4-oxadiazol-2-ylthio-N-phenyl/benzothiazolyl acetamides as antimicrobial and antituberculosis agents. *Med Chem Res.* **2013**. <https://doi.org/10.1007/s00044-012-0026-x>
16. BASAPPA, V.C., PENUBOLU, S., ACHUTHA, D.K. et al. Synthesis, characterization and antioxidant activity studies of new coumarin tethered 1,3,4-oxadiazole analogues. *J Chem Sci.* **2021**. <https://doi.org/10.1007/s12039-021-01914-5>
17. Sridhar Goud Narella, Mohammed Ghouse Shaik, Arifuddin Mohammed, Mallika Alvala, Andrea Angeli, Claudiu T. Supuran. Synthesis and biological evaluation of coumarin-1,3,4-oxadiazole hybrids as selective carbonic anhydrase IX and XII inhibitors. *Bioorg. Chem.* **2019**. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.04.004>
18. Namy George, Bushra Al Sabahi, Majed AbuKhader, Khalid Al Balushi, Md. Jawaid Akhtar, Shah Alam Khan. Design, synthesis and in vitro biological activities of coumarin linked 1,3,4-oxadiazole hybrids as potential multi-target directed anti-Alzheimer agents. *Journal of King Saud University - Science.* **2022**. <https://doi.org/10.1016/j.jksus.2022.101977>
19. Zhang, G., Zheng, H., Guo, M., Du, L., Liu, G., Wang, P. Synthesis of polymeric fluorescent brightener based on coumarin and its performances on paper as light stabilizer, fluorescent brightener and surface sizing agent. *Appl. Surf. Sci.* **2016**, 367, 167–173. <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2016.01.110>
20. Sun, X., Liu, T., Sun, J., & Wang, X. Synthesis and application of coumarin fluorescence probes. *RSC Adv.* **2020**. <https://doi.org/10.1039/c9ra10290f>
21. Maniyar, A.K., F, N.Y., Al-Asbahi, B.A. et al. Investigation on the Influence of Solvents Environment on the Optoelectronic Properties of the

Fluorescent Probe 1,3,4-Oxadiazole Analogues: A Combined Theoretical and Experimental Study. *J Fluoresc.* **2024**. <https://doi.org/10.1007/s10895-024-03822-6>

22. Qiuling Sun, Deming He, Lishen Zhang, Zhaohui Li, Lingbo Qu, Yuanqiang Sun. Coumarin-hemicyanine-based far-red to near-infrared fluorescent probes: A new generation of fluorescent probe design platform. *TrAC Trends Anal. Chem.* **2023**. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2023.117272>

23. Posokhov, Y.O., Kyrychenko, A., Korniyenko, Y. Derivatives of 2,5-Diaryl-1,3-Oxazole and 2,5-Diaryl-1,3,4-Oxadiazole as Environment-Sensitive Fluorescent Probes for Studies of Biological Membranes. In: Geddes, C. (eds) *Reviews in Fluorescence* **2017**. Reviews in Fluorescence. Springer, Cham. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-01569-5\\_9](https://doi.org/10.1007/978-3-030-01569-5_9).

24. Noreen, S., Mansha, A., Asim, S. Investigating the Use of Coumarin Derivatives as Lasers. *J Fluoresc* **2024**, *34*, 2437–2449. <https://doi.org/10.1007/s10895-023-03459-x>

25. S.A. Azim, S.M. Al-Hazmy, E.M. Ebeid, S.A. El-Daly. A new coumarin laser dye 3-(benzothiazol-2-yl)-7-hydroxycoumarin. *Optic. Laser Technol.* **2005**, <https://doi.org/10.1016/j.optlastec.2004.04.003>

26. Liu, X., Cole, J. M., Waddell, P. G., Lin, T.-C., Radia, J., & Zeidler, A. Molecular Origins of Optoelectronic Properties in Coumarin Dyes: Toward Designer Solar Cell and Laser Applications. *The Journal of Physical Chemistry A*, **2011**, <https://doi.org/10.1021/jp209925y>

27. Hara, K., Wang, Z.-S., Sato, T., Furube, A., Katoh, R., Sugihara, H., Suga, S. Oligothiophene-Containing Coumarin Dyes for Efficient Dye-Sensitized Solar Cells. *J. Phys. Chem. B* **2005**, *109*(32), 15476–15482. <https://doi.org/10.1021/jp0518557>

28. Dhar, A., Kumar, N. S., Paul, P. K., Roy, S., Vekariya, R. L. Influence of tagging thiophene bridge unit on optical and electrochemical properties of coumarin based dyes for DSSCs with theoretical insight. *Org. Electron.* **2018**, *53*, 280–286. <https://doi.org/10.1016/j.orgel.2017.12.007>
29. Srinivas, K., Sivakumar, G., Ramesh Kumar, C., Ananth Reddy, M., Bhanuprakash, K., Rao, V. J., Lin, J. T. Novel 1,3,4-oxadiazole derivatives as efficient sensitizers for dye-sensitized solar cells: A combined experimental and computational study. *Synthetic Metals* **2011**, *161*(15-16), 1671–1681. <http://dx.doi.org/10.1016/j.synthmet.2011.06.001>
30. Mehmood, Umer, Hussein, Ibelwaleed A., Daud, Muhammad, New 1,3,4-Oxadiazole Based Photosensitizers for Dye Sensitized Solar Cells (DSSCs). *Int. J. Photoenergy* **2015**, 637652. <https://doi.org/10.1155/2015/637652>
31. Coetzee, L.-C. C., Adeyinka, A. S., Magwa, N. A Theoretical Evaluation of the Efficiencies of Metal-Free 1,3,4-Oxadiazole Dye-Sensitized Solar Cells: Insights from Electron–Hole Separation Distance Analysis. *Energies* **2022**, *15*(13), 4913. <https://doi.org/10.3390/en15134913>
32. Kannan Rajavelu, Mandal Sudip, Ramanujam Kothandaraman, Perumal Rajakumar. Synthesis and DSSC application of triazole bridged dendrimers with benzoheterazole surface groups. *Sol. Energy* **2018**, *166*, 379-389. <https://doi.org/10.1016/j.solener.2018.03.071>
33. Madar, S. F., Mendhe, A. C., Mavazzan, A., Bayannavar, P. K., Sankapal, B. R., Nadoni, V. B., Pasha, M. Novel Phenothiazine and Coumarin based Sensitizers: Design, Synthesis and Photoelectrochemical Application by Anchoring on CdS Nanowires. *Asian Journal of Chemistry* **2024**, *36*(5), 1142–1150. <https://doi.org/10.14233/ajchem.2024.31400>

34. Coetzee, LC.C., Adeyinka, A.S., Magwa, N. A theoretical investigation of decorated novel triazoles as DSSCs in PV devices. *J Mol Model* **2021**, 27, 353. <https://doi.org/10.1007/s00894-021-04975-y>
35. Suresh F. Madar, Avinash C. Mendhe, Ahmedraza Mavazzan, Praveen K. Bayannavar, Babasaheb R. Sankapal, Ravindra R. Kamble, Vishwa B. Nadoni, K.M. Mussuvir Pasha. Novel 1,2,4-triazole sensitizers using N-arylsydnone as Synthon: Synthesis, Spectral, electrochemical, DFT and photovoltaic properties. *Mater. Sci. Eng., B* **2024**, 300, 117035. <https://doi.org/10.1016/j.mseb.2023.117035>
36. Dhar, Abhishek, et al. Influence of tagging thiophene bridge unit on optical and electrochemical properties of coumarin based dyes for DSSCs with theoretical insight. *Organic Electronics* **2018**, 53 280-286. [doi.org/10.1016/j.orgel.2017.12.007](https://doi.org/10.1016/j.orgel.2017.12.007)
37. Ayare, Nitesh N., et al. Synthesis and computational study of coumarin thiophene-based D- $\pi$ -A azo bridge colorants for DSSC and NLOphoric application. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry* **2020** 394, 112466. [doi.org/10.1016/j.jphotochem.2020.112466](https://doi.org/10.1016/j.jphotochem.2020.112466)
38. He, J., Liu, Y., Gao, J., Han, L. New D-D- $\pi$ -A triphenylamine-coumarin sensitizers for dye-sensitized solar cells. *Photochemical & Photobiological Sciences*, **2017**, 16(7), 1049–1056. doi:10.1039/c6pp00410e
39. Kusama, H., Arakawa, H. Influence of quinoline derivatives in I-/I3-redox electrolyte solution on the performance of Ru (II)-dye-sensitized nanocrystalline TiO<sub>2</sub> solar cell. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, **2004**, 165(1-3), 157-163.
40. Pounraj, P., Mohankumar, V., Pandian, M. S., Ramasamy, P. Donor functionalized quinoline based organic sensitizers for dye sensitized solar cell

(DSSC) applications: DFT and TD-DFT investigations. *Journal of Molecular Modeling*, **2018**, *24*(12). doi:10.1007/s00894-018-3872-8

41. Lewinska, G., Sanetra, J. Marszalek, K.W. Application of quinoline derivatives in third-generation photovoltaics. *J Mater Sci: Mater Electron*, **2021**, *32*, 18451–18465. <https://doi.org/10.1007/s10854-021-06225-6>

42. Arslan, B. S., Arkan, B., Gezgin, M., Derin, Y., Avci, D., Tutar, A., Şişman, İ. The improvement of photovoltaic performance of quinoline-based dye-sensitized solar cells by modification of the auxiliary acceptors. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, **2021**, *404*, 112936.

43. Meth-Cohn, O., Narine, B., Tarnowski, B. A versatile new synthesis of quinolines and related fused pyridines, Part 5. The synthesis of 2-chloroquinoline-3-carbaldehydes. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, **1981**, 1520-1530.

44. Zorba, S., Gao, Y. Feasibility of static induction transistor with organic semiconductors. *Applied Physics Letters*, **2005**, *86*(19).

45. Afzal, O., Kumar, S., Haider, M. R., Ali, M. R., Kumar, R., Jaggi, M., Bawa, S. A review on anticancer potential of bioactive heterocycle quinoline. *European journal of medicinal chemistry*, **2015**, *97*, 871-910.

46. Kukowska, M. Amino acid or peptide conjugates of acridine/acridone and quinoline/quinolone-containing drugs. A critical examination of their clinical effectiveness within a twenty-year timeframe in antitumor chemotherapy and treatment of infectious diseases. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, **2017**, *109*, 587-615.

47. Abolghasemi, E., Moosa-Kazemi, S. H., Davoudi, M., Reisi, A., Satvat, M. T. Comparative study of chloroquine and quinine on malaria rodents

and their effects on the mouse testis. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, **2012**, 2(4), 311-314.

48. Phuong, C. X. T., Bethell, D. B., Phuong, P. T., Mai, T. T. T., Thuy, T. T. N., Ha, N. T. T., White, N. J. Comparison of artemisinin suppositories, intramuscular artesunate and intravenous quinine for the treatment of severe childhood malaria. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, **1997**, 91(3), 335-342.

49. Chan, H. C., Liao, Y. H., Chang, H. W., Liu, C. H. The mechanism of anticancer activity of the new synthesized compound-6, 7-Methylenedioxy-4-(2, 4-dimethoxyphenyl) quinolin-2 (1H)-one (12e) in human ovarian cancer cell lines. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, **2021**, 60(2), 266-272.

50. Karthikeyan, C., Amawi, H., Viana, A. G., Sanglard, L., Hussein, N., Saddler, M., Tiwari, A. K. 1H-Pyrazolo [3, 4-b] quinolin-3-amine derivatives inhibit growth of colon cancer cells via apoptosis and sub G1 cell cycle arrest. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **2018**, 28(13), 2244-2249.

51. Dhiman, P., Arora, N., Thanikachalam, P. V., Monga, V. Recent advances in the synthetic and medicinal perspective of quinolones: A review. *Bioorganic Chemistry*, **2019**, 92, 103291.

52. Lam, K. H., Gambari, R., Lee, K. K. H., Chen, Y. X., Kok, S. H. L., Wong, R. S. M., Chui, C. H. Preparation of 8-hydroxyquinoline derivatives as potential antibiotics against *Staphylococcus aureus*. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, **2014**, 24(1), 367-370.

53. da Silva Hage-Melim, L. I., Federico, L. B., de Oliveira, N. K. S., Francisco, V. C. C., Correia, L. C., de Lima, H. B., Francischini, I. A. G. Virtual screening, ADME/Tox predictions and the drug repurposing concept for future use of old drugs against the COVID-19. *Life Sciences*, **2020**, 256, 117963.

54. Kattula, B., Reddi, B., Jangam, A., Naik, L., Adimoolam, B. M., Vavilapalli, S., Are, S., Thota, J. R., Jadav, S. S., Arifuddin, M., Addlagatta, A. Development of 2-chloroquinoline based heterocyclic frameworks as dual inhibitors of SARS-CoV-2 MPro and PLPro. *Int. J. Biol. Macromol.*, 2023, 242, 124772. doi:10.1016/j.ijbiomac.2023.124772

55. Curreli, Francesca; Zhang, Hongtao; Zhang, Xihui; Pyatkin, Ilya; Victor, Zagorodnikov; Altieri, Andrea; Debnath, Asim K. Virtual screening based identification of novel small-molecule inhibitors targeted to the HIV-1 capsid. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2011, 19(1), 77-90. doi: 10.1016/j.bmc.2010.11.045

56. Polatoğlu I., Oncu-Oner T., Dalman I., Ozdogan S. COVID-19 in early 2023: Structure, replication mechanism, variants of SARS-COV-2, diagnostic tests, and vaccine & drug development studies. *MedComm* 2023, 4 (2), e228. doi: <https://doi.org/10.1002/mco2.228>

57. Zagórska, A.; Czopek, A.; Fryc, M.; Jończyk, J. Inhibitors of SARS-CoV-2 Main Protease (Mpro) as Anti-Coronavirus Agents. *Biomolecules* 2024, 14, 797. <https://doi.org/10.3390/biom14070797>

58. Han, H., Gracia, A. V., Røise, J. J., Boike, L., Leon, K., Schulze-Gahmen, U., Stentzel, M. R., Bajaj, T., Chen, D., Li, I. C., He, M., Behrouzi, K., Khodabakhshi, Z., Nomura, D. K., Mofrad, M. R. K., Kumar, G. R., Ott, M., Murthy, N. A covalent inhibitor targeting the papain-like protease from SARS-CoV-2 inhibits viral replication. *RSC Adv.* 2023, 13(16), 10636-10641. doi:10.1039/D3RA00426K

59. Prajapati, J., Patel, R., Rao, P., Saraf, M., Rawal, R., Goswami, D. Perceiving SARS-CoV-2 Mpro and PLpro dual inhibitors from pool of recognized antiviral compounds of endophytic microbes: an in silico simulation study. *Structural Chemistry* 2022, 33(5), 1619-1643. doi:10.1007/s11224-022-01932-0

60. Unoh, Y., Uehara, S., Nakahara, K., Nobori, H., Yamatsu, Y., Yamamoto, S., Maruyama, Y., Taoda, Y., Kasamatsu, K., Suto, T., Kouki, K., Nakahashi, A., Kawashima, S., Sanaki, T., Toba, S., Uemura, K., Mizutare, T., Ando, S., Sasaki, M., Orba, Y., Sawa, H., Sato, A., Sato, T., Kato, T., Tachibana, Y. Discovery of S-217622, a Noncovalent Oral SARS-CoV-2 3CL Protease Inhibitor Clinical Candidate for Treating COVID-19. *J. Med. Chem.* **2022**, *65*(9), 6499-6512. doi:10.1021/acs.jmedchem.2c00117

61. Shionogi Announces Xocova® (Ensitrelvir Fumaric Acid) Obtained Standard Approval in Japan for the Treatment of SARS-CoV-2 Infection. (2024). Retrieved from <https://www.shionogi.com/global/en/news/2024/03/20240305.html>

62. Qomara, W. F., Primanissa, D. N., Amalia, S. H., Purwadi, F. V., & Zakiyah, N. Effectiveness of Remdesivir, Lopinavir/Ritonavir, and Favipiravir for COVID-19 Treatment: A Systematic Review. *Int. J. Gen. Med.* **2021**, *14*, 8557-8571. doi:10.2147/ijgm.S332458

63. Huynh T., Cornell W., Luan B. In silico exploration of inhibitors for SARS-CoV-2's papain-like protease. *Front. Chem.* **2021**, *8* 624163. doi: 10.3389/fchem.2020.624163

64. Sivakumar, D., Stein, M. Binding of SARS-CoV Covalent Non-Covalent Inhibitors to the SARS-CoV-2 Papain-Like Protease and Ovarian Tumor Domain Deubiquitinases. *Biomolecules* **2021**, *11*(6), 802. doi: 10.3390/biom11060802

65. Obermayer, D., Znidar, D., Glotz, G., Stadler, A., Dallinger, D., Kappe, C. O. Design and Performance Validation of a Conductively Heated Sealed-Vessel Reactor for Organic Synthesis. *The J. Org. Chem.* **2016**, *81*(23), 11788–11801. doi:10.1021/acs.joc.6b02242

66. Yanai, T., Tew, D. P., Handy, N. C. A new hybrid exchange–correlation functional using the Coulomb-attenuating method (CAM-B3LYP). *Chemical physics letters*, **2004**, *393*(1-3), 51-57.
67. Dunning Jr, T. H. Gaussian basis sets for use in correlated molecular calculations. I. The atoms boron through neon and hydrogen. *The Journal of chemical physics*, **1989**, *90*(2), 1007-1023.
68. Frisch, M. J., Trucks, G. W., Schlegel, H. B., Scuseria, G. E., Robb, M. A., Cheeseman, J. R., Fox, D. J. Gaussian 16, revision a. 03, gaussian, inc., wallingford ct. *Gaussian16 (Revision A. 03)*, **2016**.
69. Krasovitsky B. M., Afanasiadi, L. M. Preparative Chemistry of Organic Luminophores. Kharkiv:Folio, **1997**; 205 p. [in Rus]. Красовицкий Б. М., Афанасиади Л. М. Препаративная химия органических люминофоров, Харьков: Фолио, **1997**; 205 с.
70. Tomasi J., Mennucci B., Cammi R., Quantum mechanical continuum solvation models. *Chemical Reviews*. **2005**, *105*, 2999. <https://doi.org/10.1021/cr9904009>
71. Mennucci B., Caricato M., Ingrosso F., Cappelli C., Cammi R., Tomasi J., Scalmani G. How the environment controls absorption and fluorescence spectra of PRODAN: A quantum-mechanical study in homogeneous and heterogeneous media. *The Journal of Physical Chemistry B*. **2008**, *112*, 414-423. <https://doi.org/10.1021/jp076138m>
72. Pariser R., Parr R. G. A semi-empirical theory of the electronic spectra and electronic structure of complex unsaturated molecules. *I. J. Chem. Phys.* **1953**, *21*(3), 466-471. <https://doi.org/10.1063/1.1698929>

73. Pariser R., Parr R. G. A semi-empirical theory of the electronic spectra and electronic structure of complex unsaturated molecules. II. *J. Chem. Phys.* **1953**, *21* (5), 767-776. <https://doi.org/10.1063/1.1699030>
74. Zakharov A. B., Ivanov V.V., Adamowicz L. Optical Parameters of p-Conjugated Oligomer Chains from the Semiempirical Local Coupled-Cluster Theory. In book: “Practical Aspects of Computational Chemistry IV”, J. Leszczynski, M. K. Shukla, Eds. Springer Science+Business Media, New York **2016**. Chapter 3, P. 57-102. [https://doi.org/10.1007/978-1-4899-7699-4\\_3](https://doi.org/10.1007/978-1-4899-7699-4_3)
75. Da Motta L., Neto J. D., Zerner M. C. New parametrization scheme for the resonance integrals ( $H_{\mu\nu}$ ) within the INDO/1 approximation. Main group elements. *International Journal of Quantum Chemistry*. **2001**, *81*, 187-201. [https://doi.org/10.1002/1097-461X\(2001\)81:3<187::AIDQUA1>3.0.CO;2-B](https://doi.org/10.1002/1097-461X(2001)81:3<187::AIDQUA1>3.0.CO;2-B)
76. RDKit: Open-source cheminformatics; <http://www.rdkit.org>
77. 34. Mardirossian N. Head-Gordon M. Thirty years of density functional theory in computational chemistry: an overview and extensive assessment of 200 density functionals. *Mol Phys.* **2017**, *115*, 2315-2372. <https://doi.org/10.1080/00268976.2017.1333644>
78. Yanai T., Tew D. P., Handy N. C. A new hybrid exchange–correlation functional using the Coulomb-attenuating method (CAM-B3LYP). *Chemical Physics Letters*. **2004**, *393*, 51–57. <https://doi.org/10.1016/j.cplett.2004.06.011>
79. Kirkwood J. G. Theory of solutions of molecules containing widely separated charges with special applications to zwitterions *J. Chem. Phys.* **1934**, *2*, 351-361. <https://doi.org/10.1063/1.1749489>
80. B. Mennucci, R. Cammi eds. John Wiley & Sons, Ltd. Continuum Solvation Models in Chemical Physics: From Theory to Applications. *Chichester*, **2007**; 619 p.

81. Kovalenko, S. N., Sytnik, K. M., Nikitchenko, V. M., Rusanova, S. V., Chernykh, V. P., Porokhnyak, A. O. Recyclization of 2-imino-2H-1-benzopyrans by the action of nucleophilic reagents 4. Use of 2-(N-aryylhydrazono)coumarin-3-carboxamides for the synthesis of 3-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)coumarins. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1999**, 35 (2), 167–170. doi:10.1007/bf02251703

82. Zubkov V. A., Kovalenko S. N., Chernykh V. P., Ivkov S.M. New derivatives of coumarin: 2-(N-R-imino)-2H-1-benzopyrans. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1994**; <https://doi.org/10.1007/BF01166306>

83. Kovalenko S. N., Zubkov V. A., Chernykh V. P., Turov A. V., Ivkov S. M. Recyclization of 2-imino-2H-1-benzopyrans under the influence of nucleophilic reagents. 1. New approach to the synthesis of 3-(1,3,4-oxadi-, thiadi-, and triazolyl-2)coumarins. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1996**; <https://doi.org/10.1007/BF01165439>

84. V. A. Zubkov, S. N. Kovalenko, V. P. Chernykh and S. M. Ivkov, *Chem. Heterocycl. Compd.* **1994**; <https://doi.org/10.1007/BF01166306>

85. Kissinger, H.E.. Variation of peak temperature with heating rate in differential thermal analysis. *J. Res. Natl. Bur. Stand.* **1956**, 57 (4), pp. 217-221. <http://dx.doi.org/10.6028/jres.057.026>

86. Tomofumi Nakamura, Mayu Okumura, Nobutoki Takamune, Tatsunori Hirotsu, Masaharu Sugiura, Junichiro Yasunaga, Hiroto Nakata. Conversion of raltegravir carrying a 1,3,4-oxadiazole ring to a hydrolysis product upon pH changes decreases its antiviral activity. *PNAS Nexus* **2024**, 3(1), pgad446. <https://doi.org/10.1093/pnasnexus/pgad446>

87. Venkatapuram Padmavathi, Sanapalli Nagi Reddy, Konda Mahesh. Synthesis, Antimicrobial and Antioxidant Activities of Sulfone Linked Bis

Heterocycles—Pyrazolyl Oxadiazoles and Pyrazolyl Thiadiazole, *Chem. Pharm. Bull.* **2009**, 57(12), 1376-1380. <https://doi.org/10.1248/cpb.57.1376>

88. Luczynski, M., Kudelko, A. Synthesis and Biological Activity of 1,3,4-Oxadiazoles Used in Medicine and Agriculture. *Appl. Sci.* **2022**, 12(8), 3756. <https://doi.org/10.3390/app12083756>

89. Vincent M. Kassel, Christopher M. Hanneman, Connor P. Delaney, and Scott E. Denmark. Heteroaryl–Heteroaryl, Suzuki–Miyaura, Anhydrous Cross-Coupling Reactions Enabled by Trimethyl Borate. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, 143(34), 13845–13853. <https://doi.org/10.1021/jacs.1c06419>

90. Saumya Jos, N.R. Suja. Chiral Schiff base ligands of salicylaldehyde: A versatile tool for medical applications and organic synthesis-A review. *Inorg. Chim. Acta* **2023**, 547, 121323. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2022.121323>

91. Manoj Kumar, Atresh Kumar Singh, Alok Kumar Singh, Rajesh K. Yadav, Satyam Singh, Atul P. Singh, Amit Chauhan. Recent advances in 3d-block metal complexes with bi, tri, and tetradentate Schiff base ligands derived from salicylaldehyde and its derivatives: Synthesis, characterization and applications. *Coord. Chem. Rev.* **2023**, 488, 215176. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2023.215176>

92. H. F. Xie, C. Yu, Y. L. Huang, H. Xu, Q. Zhang, X. Sun, X. Feng, C. Redshaw. A turn-off fluorescent probe for the detection of Cu<sup>2+</sup> based on a tetraphenylethylene-functionalized salicylaldehyde Schiff-base. *Mater. Chem. Front.* **2020**, 4, 1500-1506. <https://doi.org/10.1039/C9QM00759H>

93. Srivastava, Devyani, Kociok-Köhn, Gabriele, Gosavi, Suresh W., Sharma, Vinod K. Copper(ii) and cobalt(iii) Schiff base complexes with hydroxy anchors as sensitizers in dye-sensitized solar cells (DSSCs). *RSC Adv.* **2023**, 13, 9046-9054 <https://doi.org/10.1039/D3RA00344B>

94. Yong Tian, Kaixuan Wang, Houpeng Zhang, Xianming Wu, Chaofan Zhong. Novel polymeric metal complexes of salicylaldehyde schiff base derivative being used for dye sensitizer. *Tetrahedron* **2022**, *113*, 132756 <https://doi.org/10.1016/j.tet.2022.132756>

95. Lončarić, Gašo-Sokač, Jokić, Molnar. Recent Advances in the Synthesis of Coumarin Derivatives from Different Starting Materials. *Biomolecules* **2020**, *10* (1), 151. <https://doi.org/10.3390/biom10010151>

96. Das, S. G., Doshi, J. M., Tian, D., Addo, S. N., Srinivasan, B., Hermanson, D. L., Xing, C. Structure–Activity Relationship and Molecular Mechanisms of Ethyl 2-Amino-4-(2-ethoxy-2-oxoethyl)-6-phenyl-4H-chromene-3-carboxylate (sHA 14-1) and Its Analogues. *J. Med. Chem.* **2009**, *52* (19), 5937–5949. <https://doi.org/10.1021/jm9005059>

97. Minutolo, F., Bellini, R., Bertini, S., Carboni, I., Lapucci, A., Pistolesi, L., Macchia, M. Monoaryl-Substituted Salicylaldoximes as Ligands for Estrogen Receptor  $\beta$ . *J. Med. Chem.* **2008**, *51* (5), 1344–1351. <https://doi.org/10.1021/jm701396g>

98. Alshammari, H. M., Aldosari, O. F., Alotaibi, M. H., Alotaibi, R. L., Alhumaimess, M. S., Morad, M. H., Adil, S. F., Shaik, M. R., Islam, M. S., Khan, M., Alwarthan, A. Facile Synthesis and Characterization of Palladium@Carbon Catalyst for the Suzuki-Miyaura and Mizoroki-Heck Coupling Reactions. *Applied Sciences* **2021**, *11* (11), 4822. <https://doi.org/10.3390/app11114822>

99. Ang, J. W. J. Integrating Green Chemistry into Teaching Laboratories: Aqueous Suzuki–Miyaura Cross-Coupling Reaction Using a Recyclable Fluorous Precatalyst. *J. Chem. Educ.* **2021**, *98* (1), 203–207. <https://doi.org/10.1021/acs.jchemed.0c00072>

100. Liu, X., Xu, Z., Cole, J. M. Molecular design of UV–vis absorption and emission properties in organic fluorophores: toward larger bathochromic shifts, enhanced molar extinction coefficients, and greater Stokes shifts. *The Journal of Physical Chemistry C*, **2013**, *117*(32), 16584-16595.

101. Danko, M., Szabo, E., Hrdlovic, P. Synthesis and spectral characteristics of fluorescent dyes based on coumarin fluorophore and hindered amine stabilizer in solution and polymer matrices. *Dyes and Pigments*, **2011**, *90*(2), 129-138.

102. Liu, X., Cole, J. M., Waddell, P. G., Lin, T. C., Radia, J., Zeidler, A. Molecular origins of optoelectronic properties in coumarin dyes: toward designer solar cell and laser applications. *The Journal of Physical Chemistry A*, **2012**, *116*(1), 727-737.

103. Shaydyuk, Y. O., Bashmakova, N. V., Klishevich, G. V., Dmytruk, A. M., Kachkovsky, O. D., Kuziv, I. B., Bondar, M. V. Nature of linear spectral properties and fast relaxations in the excited states and two-photon absorption efficiency of 3-thiazolyl and 3-phenylthiazolyl coumarin derivatives. *ACS omega*, **2023**, *8*(12), 11564-11573.

104. Han, L., Wu, H., Cui, Y., Zu, X., Ye, Q., Gao, J. Synthesis and density functional theory study of novel coumarin-type dyes for dye sensitized solar cells. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, **2014**, *290*, 54-62.

105. Watson, B. T., Christiansen, G. E. Solid phase synthesis of substituted coumarin-3-carboxylic acids via the Knoevenagel condensation. *Tetrahedron letters*, **1998**, *39*(33), 6087-6090.

106. Gurrapu, S., Jonnalagadda, S. K., Alam, M. A., Ronayne, C. T., Nelson, G. L., Solano, L. N., Mereddy, V. R. Coumarin carboxylic acids as monocarboxylate transporter 1 inhibitors: In vitro and in vivo studies as potential

anticancer agents. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, **2016**, 26(14), 3282-3286.

107. Ji, H., Tan, Y., Gan, N., Zhang, J., Li, S., Zheng, X., Yi, W. Synthesis and anticancer activity of new coumarin-3-carboxylic acid derivatives as potential lactate transport inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2121**, 29, 115870.

108. Brahmachari, G. Room temperature one-pot green synthesis of coumarin-3-carboxylic acids in water: a practical method for the large-scale synthesis. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*, **2015**, 3(9), 2350-2358.

109. Pan, W. Y., Xiao, Y. M., Xiong, H. Q., Lü, C. W. Et 3 N catalyzed cascade reaction of Meldrum's acid with ortho-hydroxyaryl aldehydes for the synthesis of coumarin-3-carboxylic acids under solvent-less condition. *Research on Chemical Intermediates*, **2016**, 42, 7057-7063.

110. Krasovitsky B.M., Grinev B.V., Vinetskiaya J. M., Bogdanova L.I. Spectra of organic luminophores. Atlas, Volume 1. Kharkiv: Folio, 2001; 139 p. [in Rus]. Красовицкий Б. М., Гринев Б. В., Винецкая Ю. М., Богданова Л. И. Спектры органических люминофоров. Атлас. Выпуск первый. Харьков: Фолио, **2001**; 139 с.

111. Krasovitsky B.M., Grinev B.V., Vinetskiaya J. M., Bogdanova L.I. Spectra of organic luminophores. Atlas, Volume 2. Kharkiv: Folio, 2001; 151 p. [in Rus]. Красовицкий Б.М., Гринев Б. В., Винецкая Ю. М., Богданова Л. И. Спектры органических люминофоров. Атлас. Выпуск второй. Харьков: Фолио, **2003**; 151 с.

112. R.G. Shypov, O.V. Buravov, E.S. Gladkov, L.V. Chepeleva, A. V. Kyrychenko. Synthesis, spectral-fluorescence properties and TD-DFT calculations of 4-cyanotryptophan and its derivatives. *Funct. Mater.* **2024**, **31** (3): 405-412.

113. Blazhynska, M. M., Stepaniuk, D. S., Koverga, V., Kyrychenko, A., Idrissi, A., Kalugin, O. N. Structure and dynamics of TiO<sub>2</sub>-anchored D205 dye in ionic liquids and acetonitrile. *Journal of Molecular Liquids*, **2021**, 332, 115811.

114. Stepaniuk, D. S., Blazhynska, M. M., Koverga, V., Kyrychenko, A., Miannay, F. A., Idrissi, A., Kalugin, O. N. Solvatochromism of a D205 indoline dye at the interface of a small TiO<sub>2</sub>-anatase nanoparticle in acetonitrile: a combined molecular dynamics simulation and DFT calculation study. *Molecular Simulation*, **2022**, 48(2), 99-107.

115. Abdelmottaleb, M. S. A. Structure-emission relationship of some coumarin laser dyes and related molecules: Prediction of radiative energy dissipation and the intersystem crossing rate constants. *Turkish Journal of Chemistry*, **2023**, 47(1), 164-170.

116. Jin Z et al. Structure of Mpro from SARS-CoV-2 and discovery of its inhibitors. *Nature*. **2020**, 582(7811), 289–293. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2223-y>

117. Zhao Y et al. Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease in complex with protease inhibitor PF-07321332. *Protein Cell*, **2022**, 13(9), 689–693. <https://doi.org/10.1007/s13238-021-00883-2>

118. Yevsieieva, L. V.; Lohachova, K. O.; Kyrychenko, A. V.; Kovalenko, S. M.; Ivanov, V. V.; Kalugin O.N. Main and papain-like proteases as prospective targets for pharmacological treatment of coronavirus SARS-CoV-2. *RSC Advances*. **2023**, 13, 35500-35524. <https://doi.org/10.1039/D3RA06479D>.

119. Citarella, A.; Dimasi, A.; Moi, D.; Passarella, D.; Scala, A.; Piperno, A.; Micale, N. Recent Advances in SARS-CoV-2 Main Protease Inhibitors: From Nirmatrelvir to Future Perspectives. *Biomolecules* **2023**, 13, 1339. <https://doi.org/10.3390/biom13091339>.

120. Huang, C.; Shuai, H.; Qiao, J. et al. A new generation Mpro inhibitor with potent activity against SARS-CoV-2 Omicron variants. *Sig Transduct Target Ther* **2023**, *8*, 128. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01392-w>.
121. Lohachova, K. O.; Sviatenko, A. S; Kyrychenko, A; Ivanov, V. V.; Langer, T.; Kovalenko, S. M.; Kalugin, O. N. Computer-aided drug design of novel nirmatrelvir analogs inhibiting main protease of Coronavirus SARS-CoV-2. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, **2024**, *14*(05), 232-239. <http://doi.org/10.7324/JAPS.2024.158114>.
122. Pojtanadithee, P; Isswanich K; Buaban, K; Chamni, S, et al. A combination of structure-based virtual screening and experimental strategies to identify the potency of caffeic acid ester derivatives as SARS-CoV-2 3CLpro inhibitor from an in-house database. *Biophysical Chemistry*, **2024**, *304*, 107125. <https://doi.org/10.1016/j.bpc.2023.107125>.
123. BIOVIA, Dassault Systemes, BIOVIA Draw 2018, San Diego: Dassault Systemes, **2018**.
124. Berman, H.M.; Westbrook, J; Feng, Z; Gilliland, G.; Bhat, T.N.; Weissig H., Shindyalov, I.N.; Bourne, P.E. The Protein Data Bank. *Nucleic Acids Research*. **2000**, *28*, 235–242. doi: 10.1093/nar/28.1.235. URL: <http://www.rcsb.org/>
125. Moreau, G; Broto, P. Autocorrelation of a topological structure: A new molecular descriptor. *Nouv. J. Chim.* **1980**, *4*, 359–360.
126. Yap, C.W. PaDEL-descriptor: an open source software to calculate molecular descriptors and fingerprints. *J Comput Chem.* **2011**, *32*(7), 1466–1474. <http://doi.org/10.1002/jcc.21707>

127. Kier, L. B.; Hall, L. H. *Molecular connectivity in chemistry and drug research*, New York: *Academic Press*. **1976**. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-406560-4.x5001-6> .
128. Todeschini, R.; Consonni, V. *Molecular descriptors for chemoinformatics*, Weinheim: *Wiley VCH*. **2009**, 27–37. <https://doi.org/10.1007/b94608>.
129. James, G.; Witten, D.; Hastie, T.; Tibshirani, R.; Taylor, J. Resampling Methods. in *An Introduction to Statistical Learning. Springer Texts in Statistics*, **2023**, 201–226. [https://doi.org/10.1007/978-3-031-38747-0\\_5](https://doi.org/10.1007/978-3-031-38747-0_5)
130. Fawcett, T. An Introduction to ROC Analysis. *Pattern Recognition Letters*. **2006**, 27(8), 861-874. <https://doi.org/10.1016/j.patrec.2005.10.010>
131. Wolber, G., Langer, T. LigandScout: 3-D Pharmacophores Derived from Protein-Bound Ligands and Their Use as Virtual Screening Filters. *J. Chem. Inf. Model*. **2005**, 45(1), 160-169. doi:10.1021/ci049885e
132. Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., & Feeney, P. J. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2012**, 64: 4–17, doi: 10.1016/j.addr.2012.09.019.
133. Sander, T., Freyss, J., von Korff, M., & Rufener, C. DataWarrior: An Open-Source Program For Chemistry Aware Data Visualization And Analysis. *J. Chem. Inf. Model*. **2015**, 55(2), 460-473. doi:10.1021/ci500588j
134. Goodsell, D. S., Morris, G. M., & Olson, A. J. Automated docking of flexible ligands: Applications of AutoDock. *J. Mol. Recognit*. **1996**, 9(1), 1-5. doi:10.1002/(SICI)1099-1352(199601)9:1<1::AID-JMR241>3.0.CO;2-6
135. Trott, O., & Olson, A. J. AutoDock Vina: Improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *J. Comput. Chem*. **2010**, 31(2), 455-461. doi:10.1002/jcc.21334

136. Protein-Ligand Interaction Profiler. Retrieved from <https://plip-tool.biotec.tu-dresden.de/plip-web/plip/index>
137. Adasme, M. F., Linnemann, K. L., Bolz, S. N., Kaiser, F., Salentin, S., Haupt, V. J., & Schroeder, M. PLIP 2021: expanding the scope of the protein-ligand interaction profiler to DNA and RNA. *Nucleic Acids Res.* **2021**, *49(W1)*, W530-w534. doi:10.1093/nar/gkab294
138. Sunseri, J., & Koes, D. R. Pharmit: interactive exploration of chemical space. *Nucleic Acids Res.* **2016**, *44(W1)*, W442-448. doi:10.1093/nar/gkw287
139. Savchenko, T. I., Silin, O. V., Kovalenko, S. M., Musatov, V. I., Nikitchenko, V. M., Ivachtchenko, A. V. Alkylation of 3-phenyl-1H-pyrazolo[4,3-c] quinoline: *Theoretical analysis of regioselectivity. Synthetic Commun.* **2007**, *37(8)*, 1321-1330. doi:10.1080/00397910701227077

**ДОДАТОК А****Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації, у періодичних наукових виданнях держав, що входять до міжнародних наукометричних баз Scopus або Web of Science:**

1. Yevsieieva, L., Trostianko, P., Kyrychenko, A., Ivanov, V., Kovalenko, S., Kalugin, O. Design of non-covalent dual-acting inhibitors for proteases MPRO and PLPRO of coronavirus SARS-CoV-2 through evolutionary library generation, pharmacophore profile matching, and molecular docking calculations. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, **2024**, 6(52), 15–26. DOI: <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2024.313808> (Scopus, Web of Science, Q3)

**Статті у наукових фахових виданнях України:**

2. Ivanov, V., Trostianko, P., Kovalenko, S., Volodchenko, A., Chernozhuk, T., Stepaniuk, D., Kalugin, O. Quantum-chemical calculations of electronic spectra absorption: ab initio or semiempirical methods?. *Kharkiv University Bulletin. Chemical Series*, **2021**, 36, 33-43.

3. Trostianko, P., Pashko, V., Kovalenko, S. Synthesis of Mono- and Diphenyl Substituted Salicylic Aldehydes, Important Building Blocks for the Synthesis of Fluorescent Dyes and Dyes-Sensitizers for DSSC. *Kharkiv University Bulletin. Chemical Series*, **2024**, 43, 56-62.

4. Anokhin, D., Kovalenko, S., Trostianko, P., Kyrychenko, A., Zakharov, A., Zubatiuk, T., Ivanov, V., Kalugin, O. Towards the discovery of molecules with anti-COVID-19 activity: Relationships between screening and docking results. *Kharkiv University Bulletin. Chemical Series*, **2024**, 42, 6-14.

**Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:**

5. Тростянюк П.В., Коваленко С.М., Калугін О.М. Застосування реакції крос-сполучення Судзукі-Міяури для синтезу флуоресцентних

барвників кумаринового ряду. *XIV Всеукраїнська конференція молодих вчених, студентів та аспірантів з актуальних питань хімії*, **2023**, с. 35.

6. Тростянюк П. В., Володченко А. С., Коваленко С. М., Черножук Т. В., Калугін О. М. Синтез та дослідження спектральних властивостей спряжених ансамблів гетероциклів з кумариною ланкою. *XIII Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів «Хімічні Каразінські читання - 2021»*, **2021**, с. 92.

7. Kovalenko S.M., Vashchenko O.V., Trostianko P. V., Sviechnikova L.V., Lisetski L.N. Molecular aspects of recyclization of N-substituted 2-iminocoumarines. *7th International conference "NANOBIOPHYSICS. Fundamental and applied aspects"*, **2021**, p. 100.

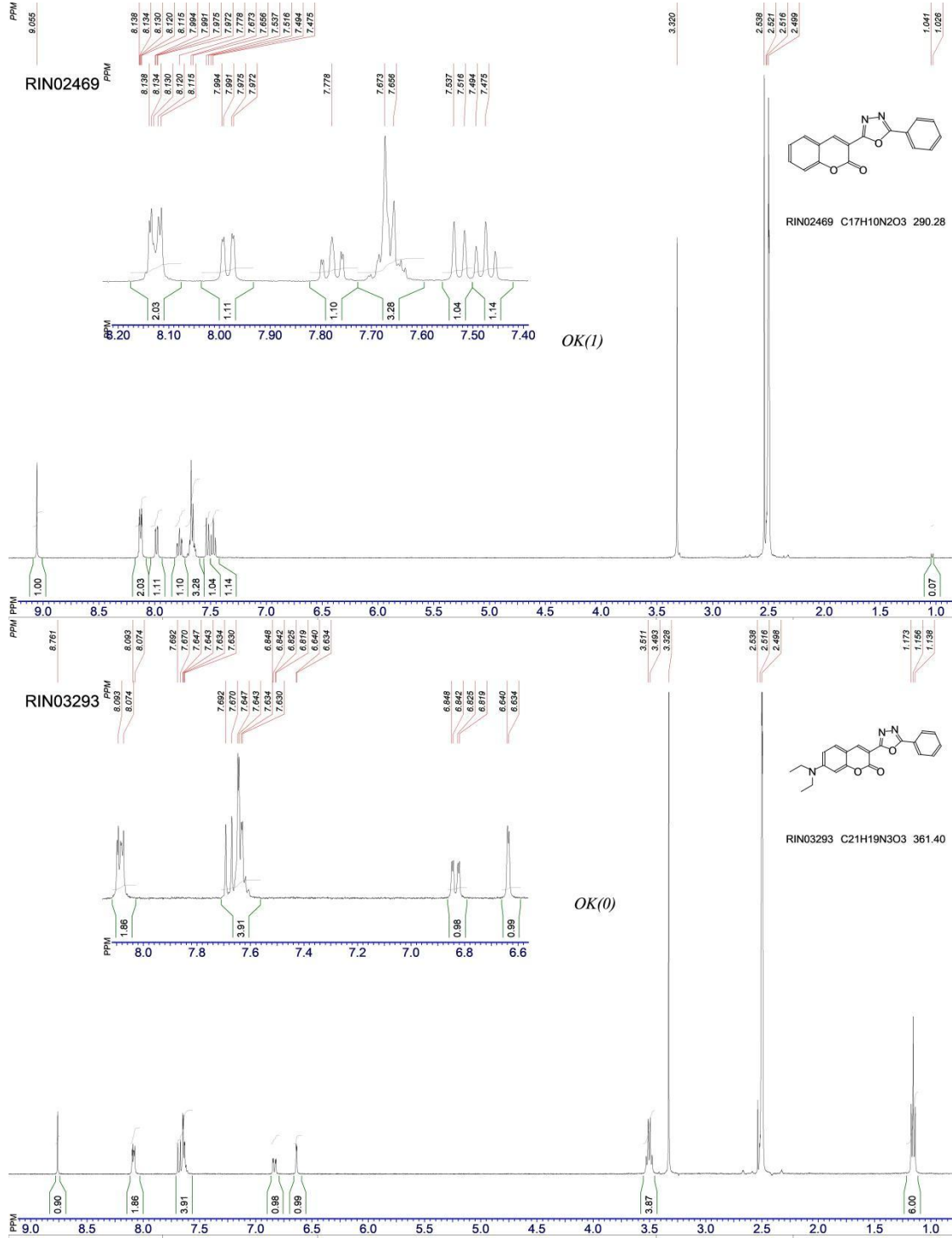
8. Тростянюк П.В., Коваленко С.Н. Использование реакции Сузуки для увеличения длины  $\pi$ -сопряженной цепи в сенсбилизаторах, содержащих кумариновое ядро. *XI Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів «Хімічні Каразінські читання - 2019»*, **2019**, с. 105.

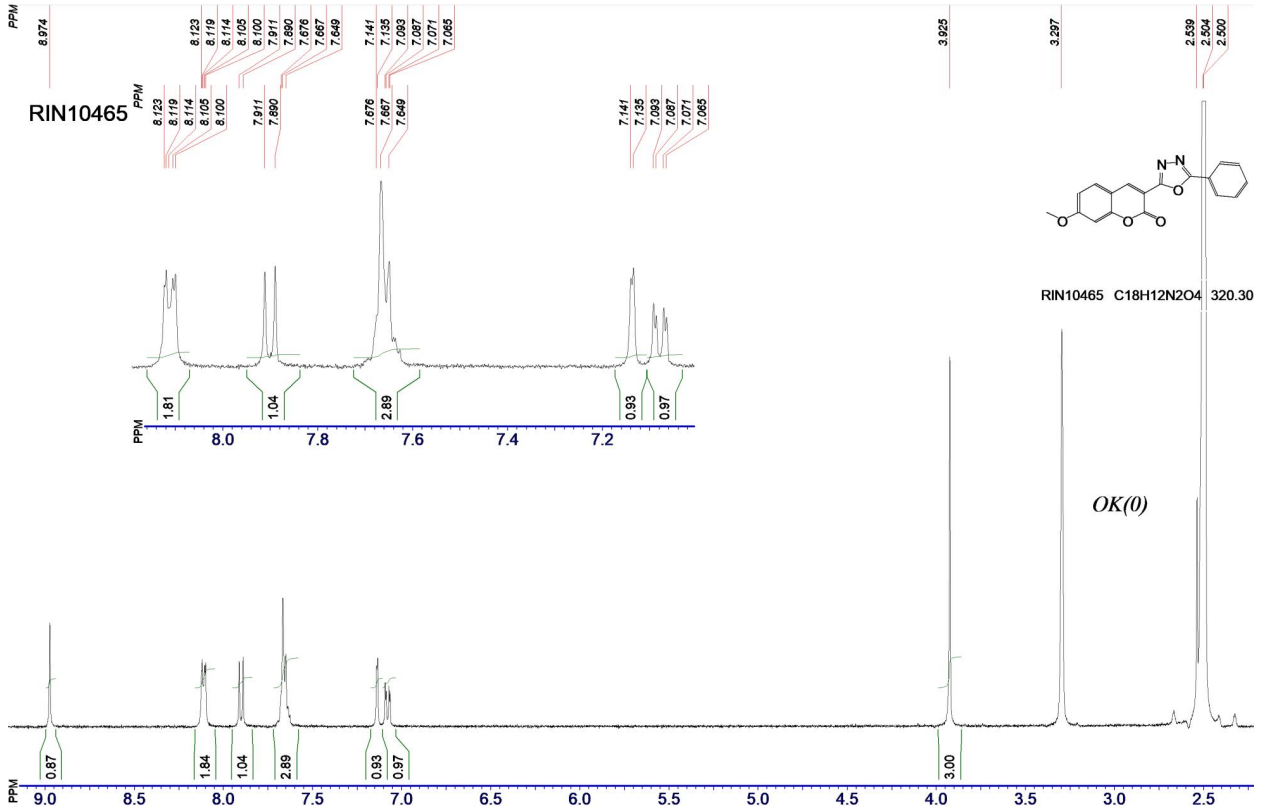
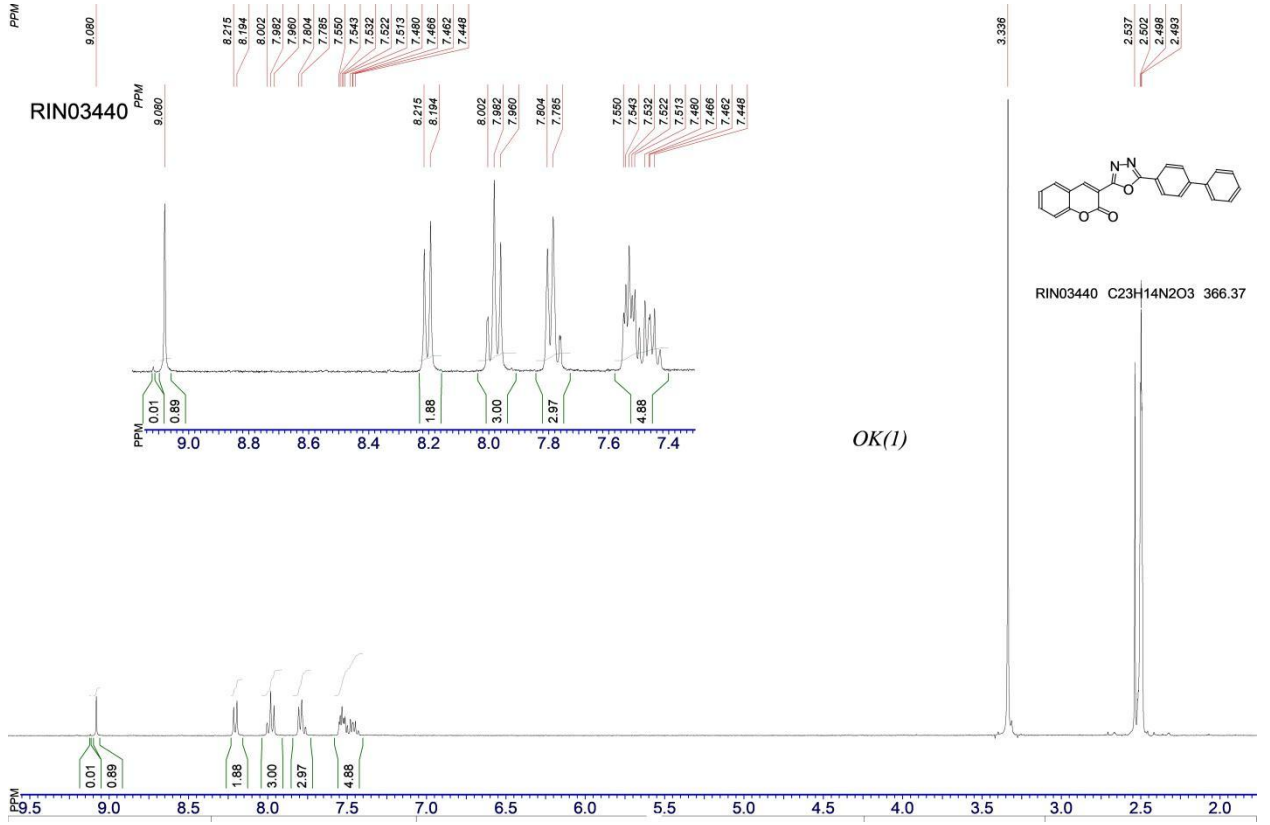
9. Степанюк Д. С., Лановая М. А., Тростянюк П. В., Коваленко С. Н., Калугін О. Н., Иванов В. В. Виртуальный скриннинг и квантовохимическое моделирование спектральных свойств  $\pi$ -сопряженных цепей. *XI Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів «Хімічні Каразінські читання - 2019»*, **2019**, с. 166.

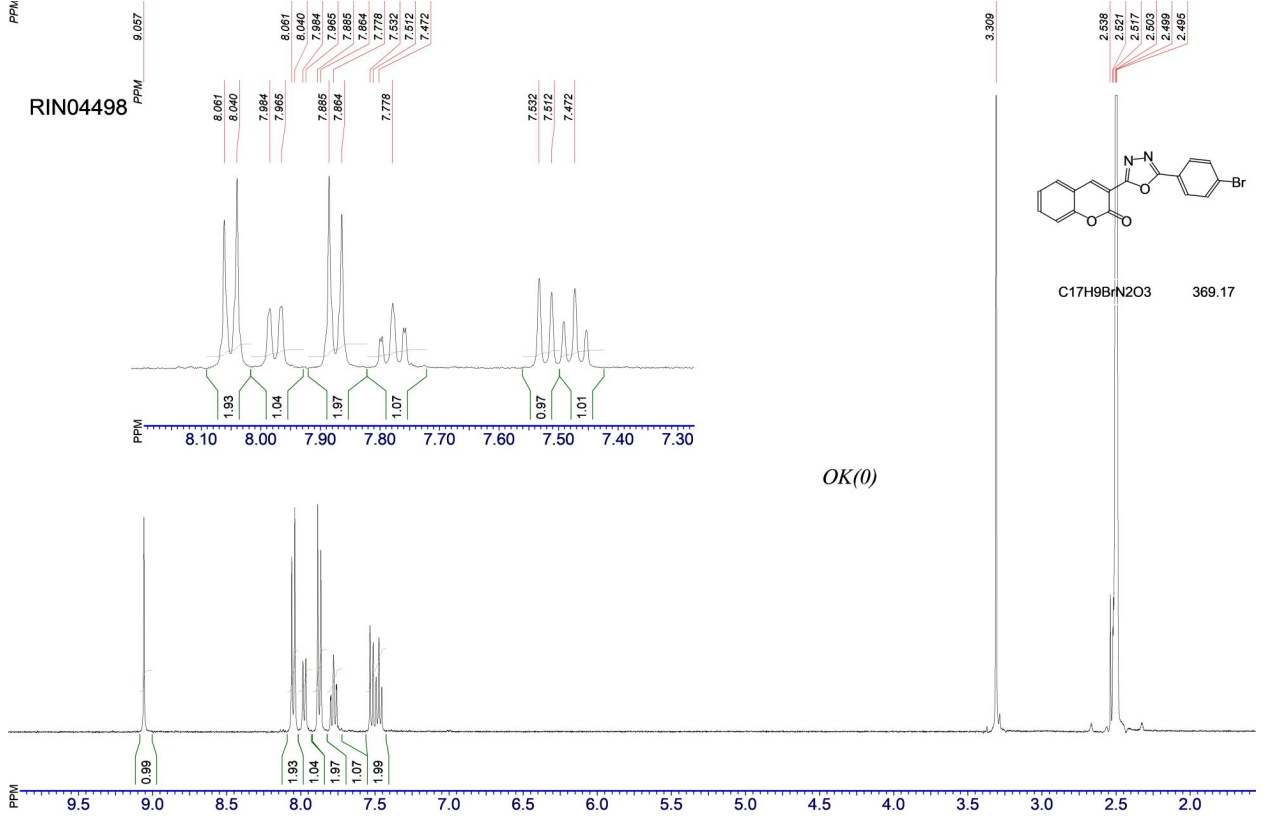
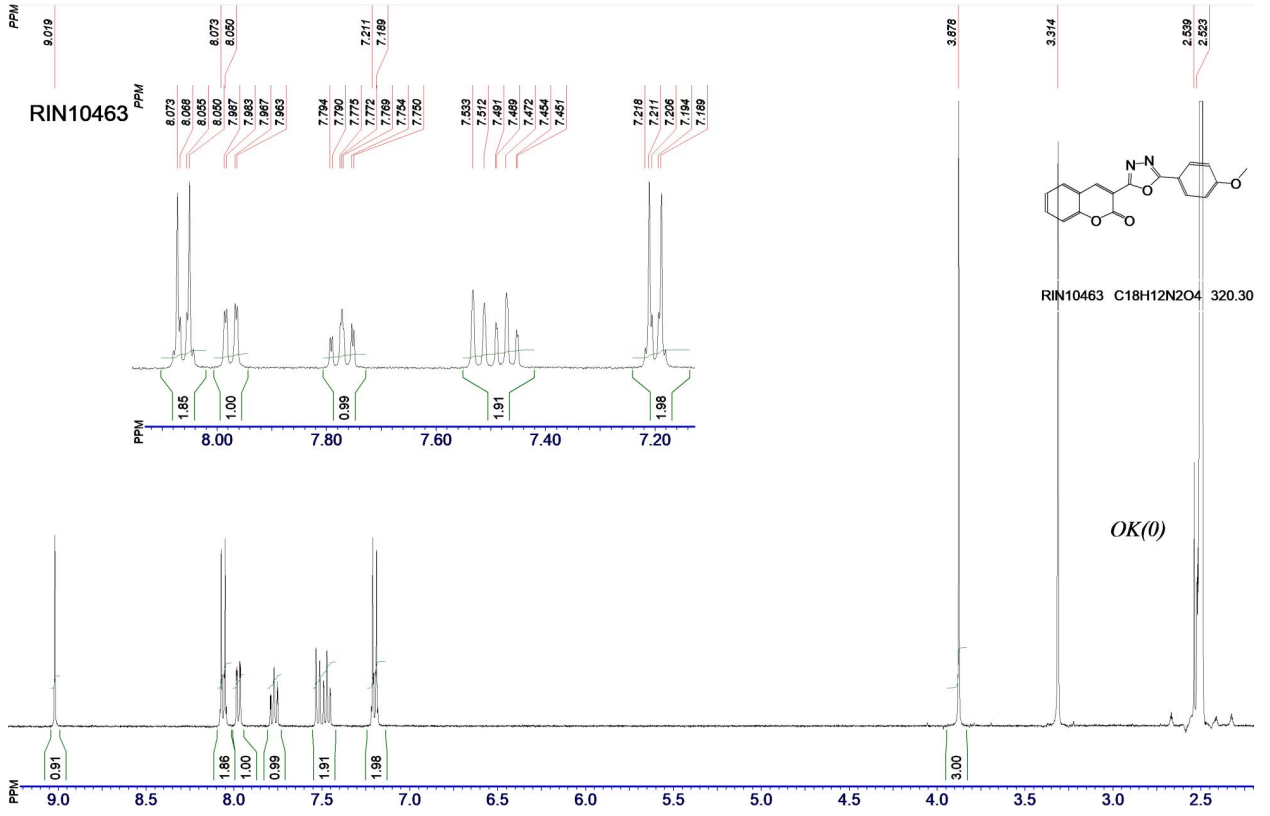
## ДОДАТОК Б

## Спектри ЯМР

Рис. Б.1 Спектри ЯМР похідних 3-(1,3,4-оксадіазол-2-іл)кумаринів 3.5







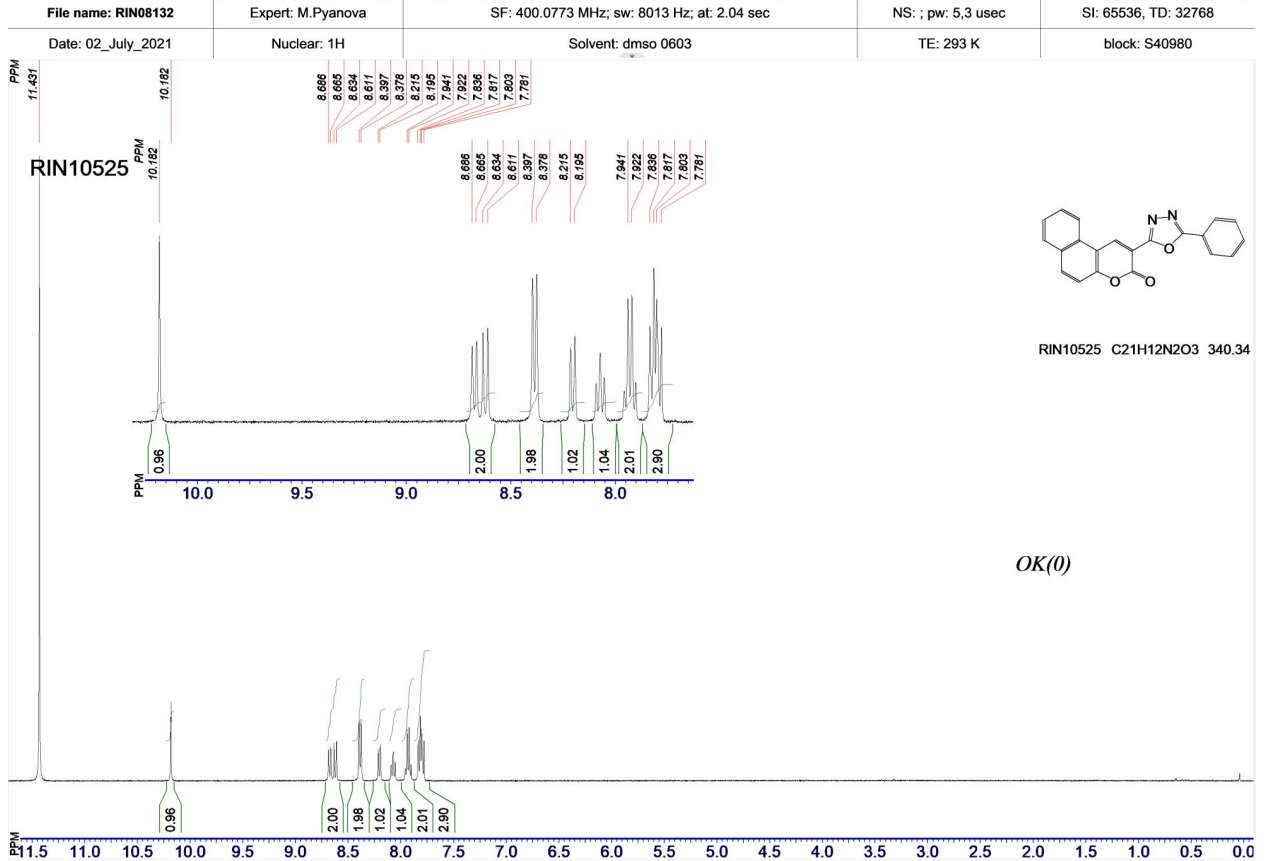
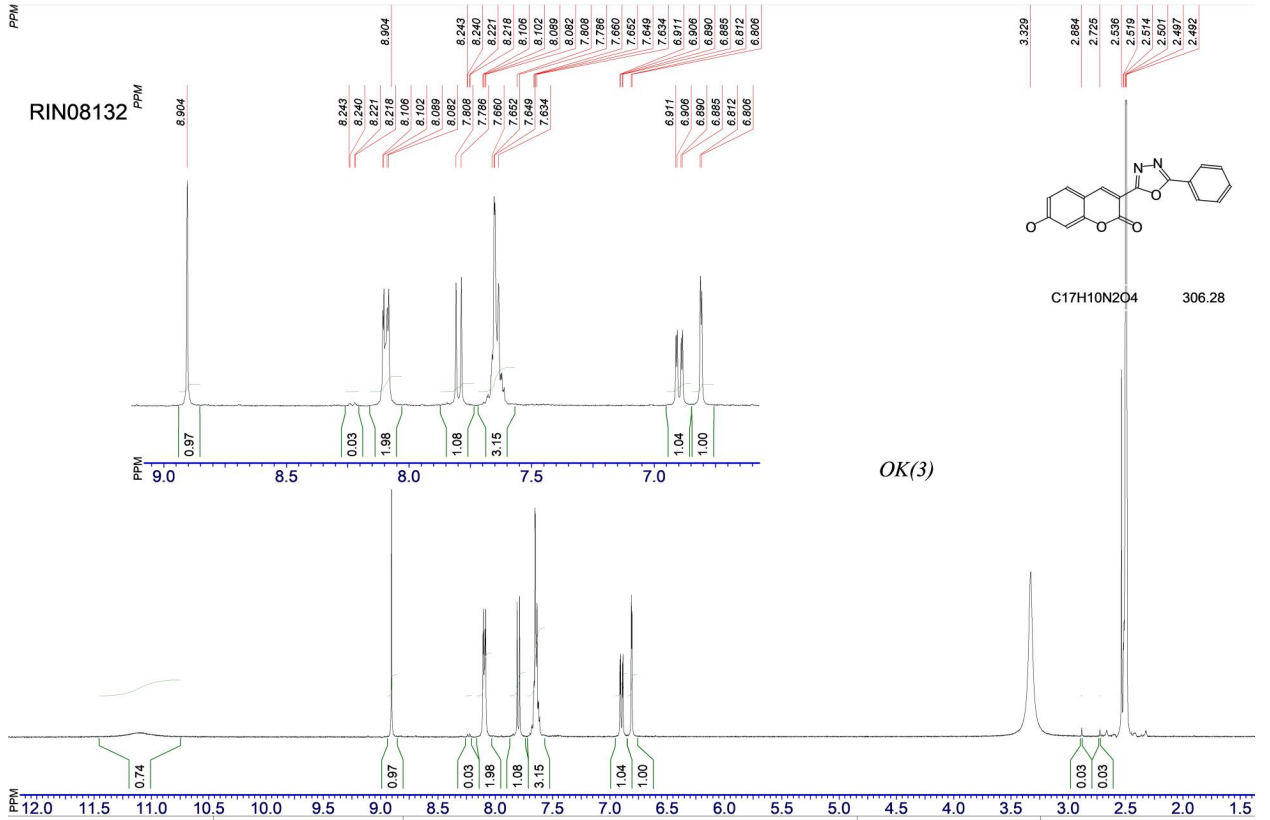
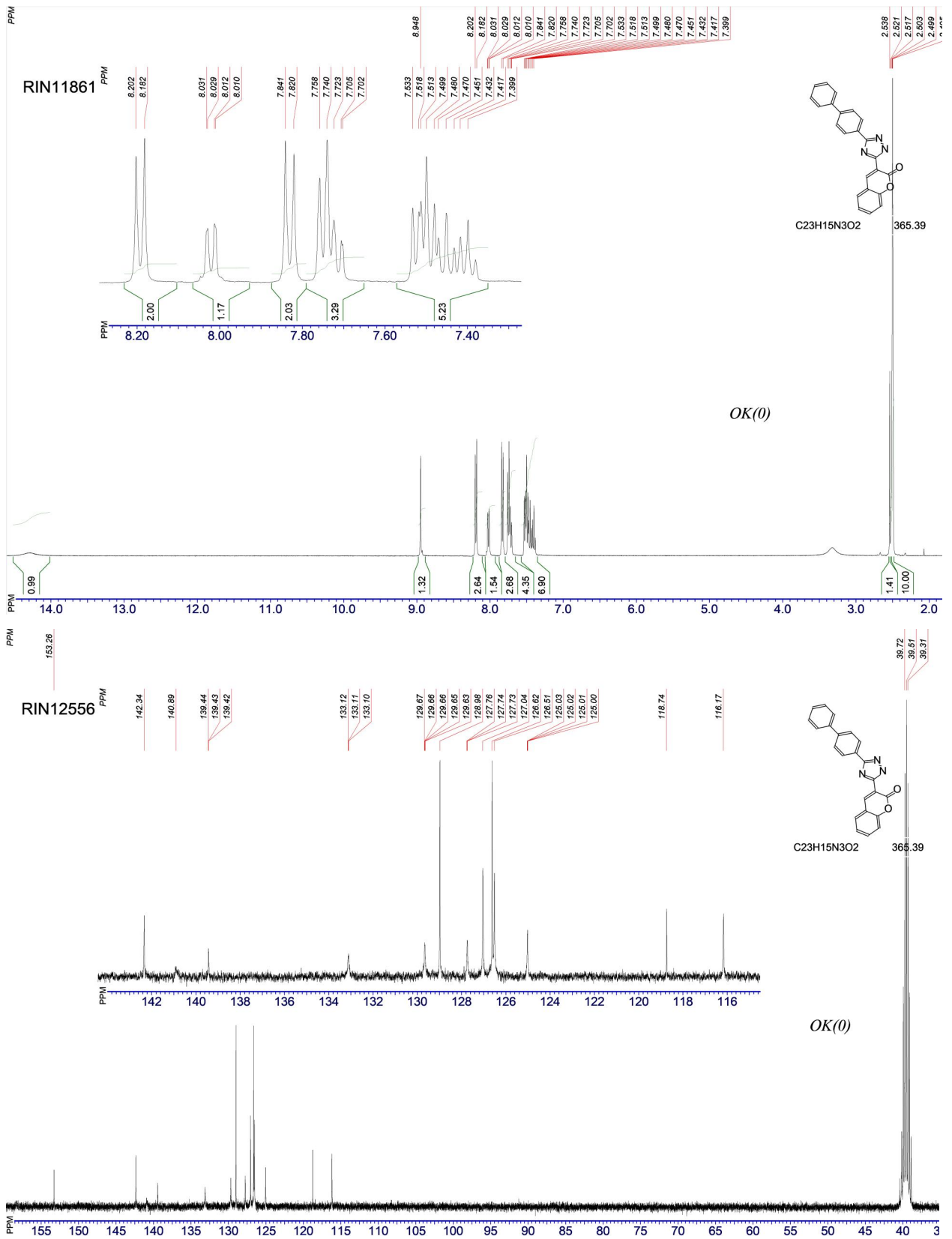
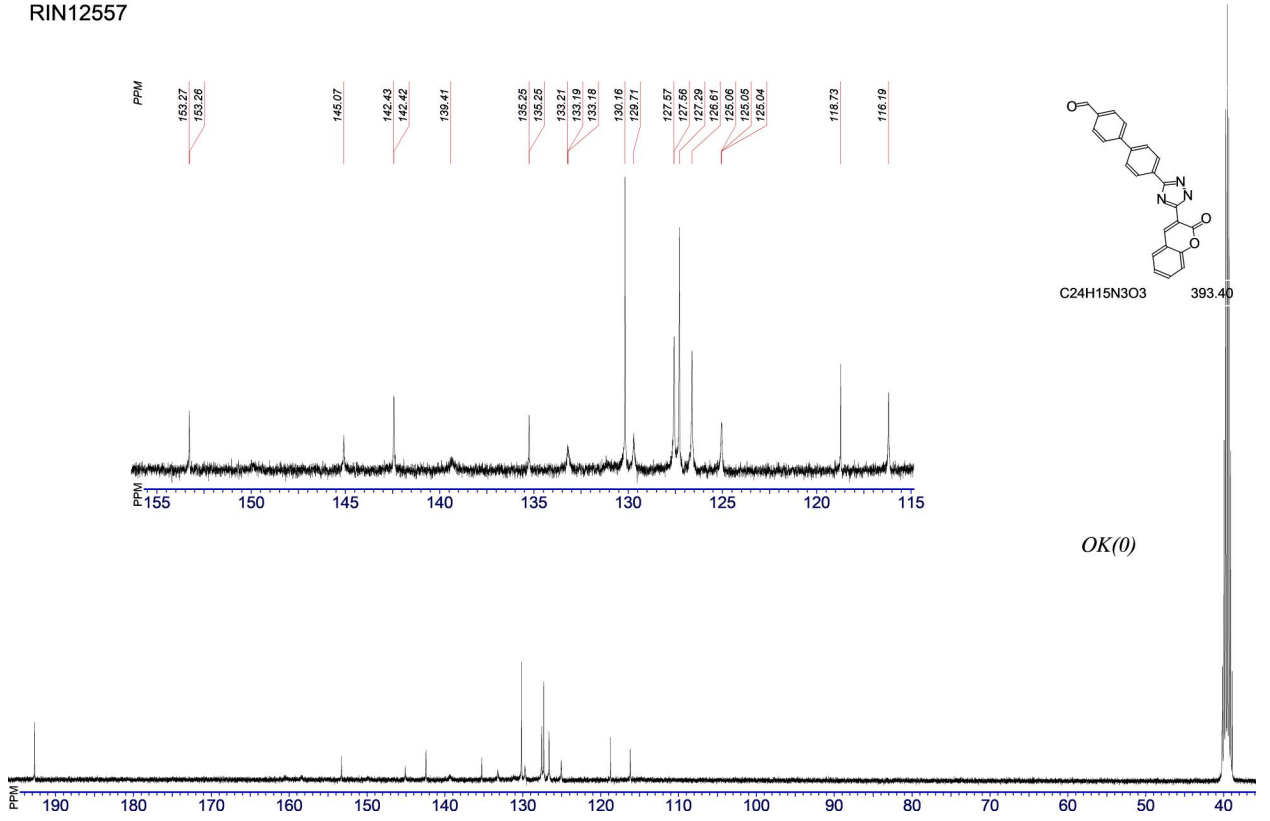
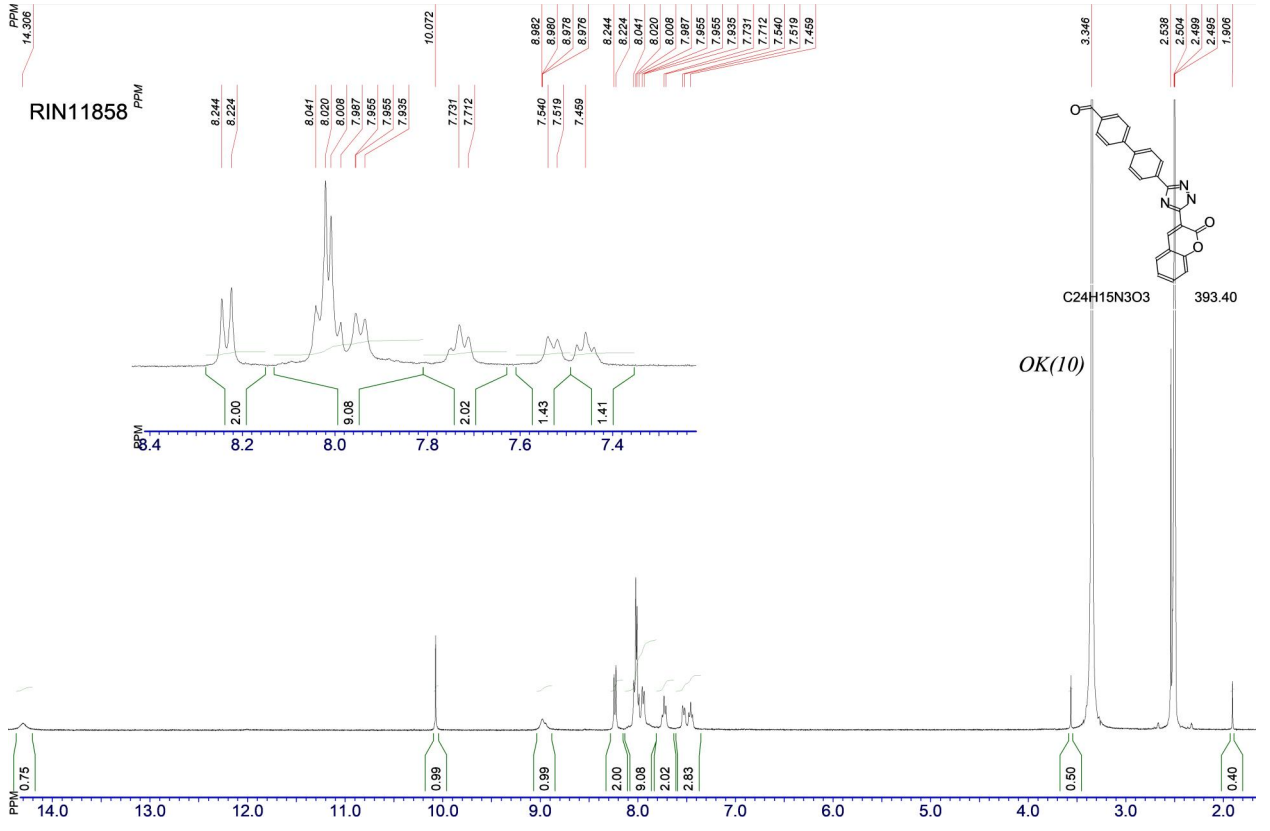


Рис. Б.2 Спектри ЯМР похідних 3-(1,2,4-тріазол-5-іл)кумарину 3.16а-в





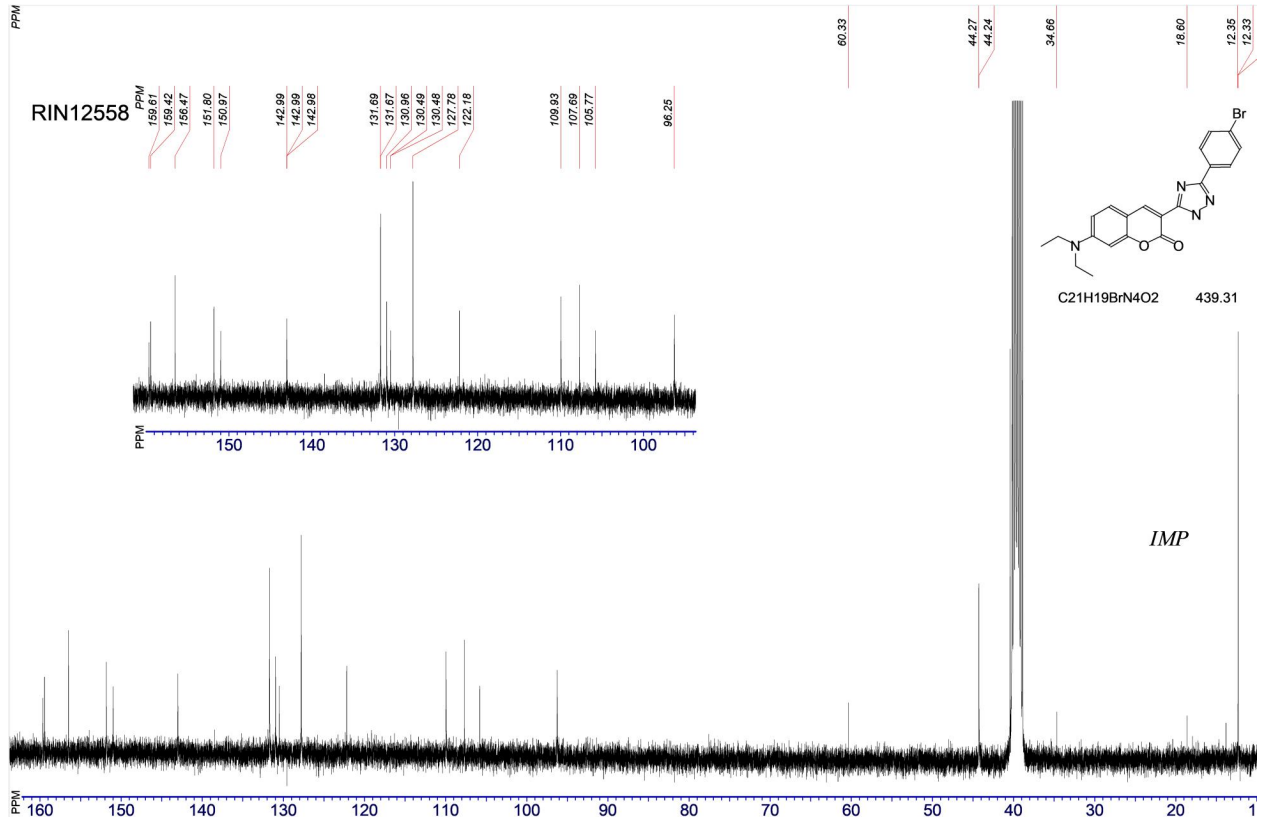
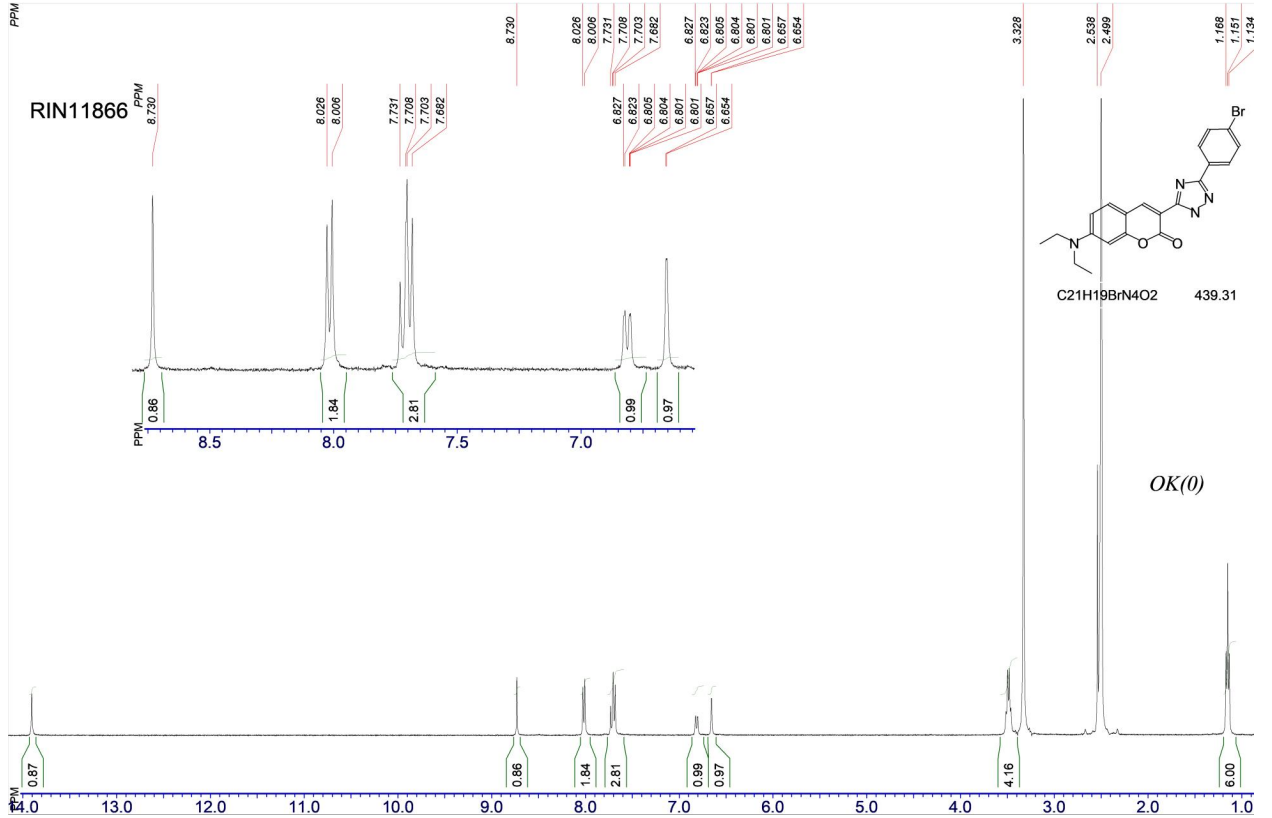
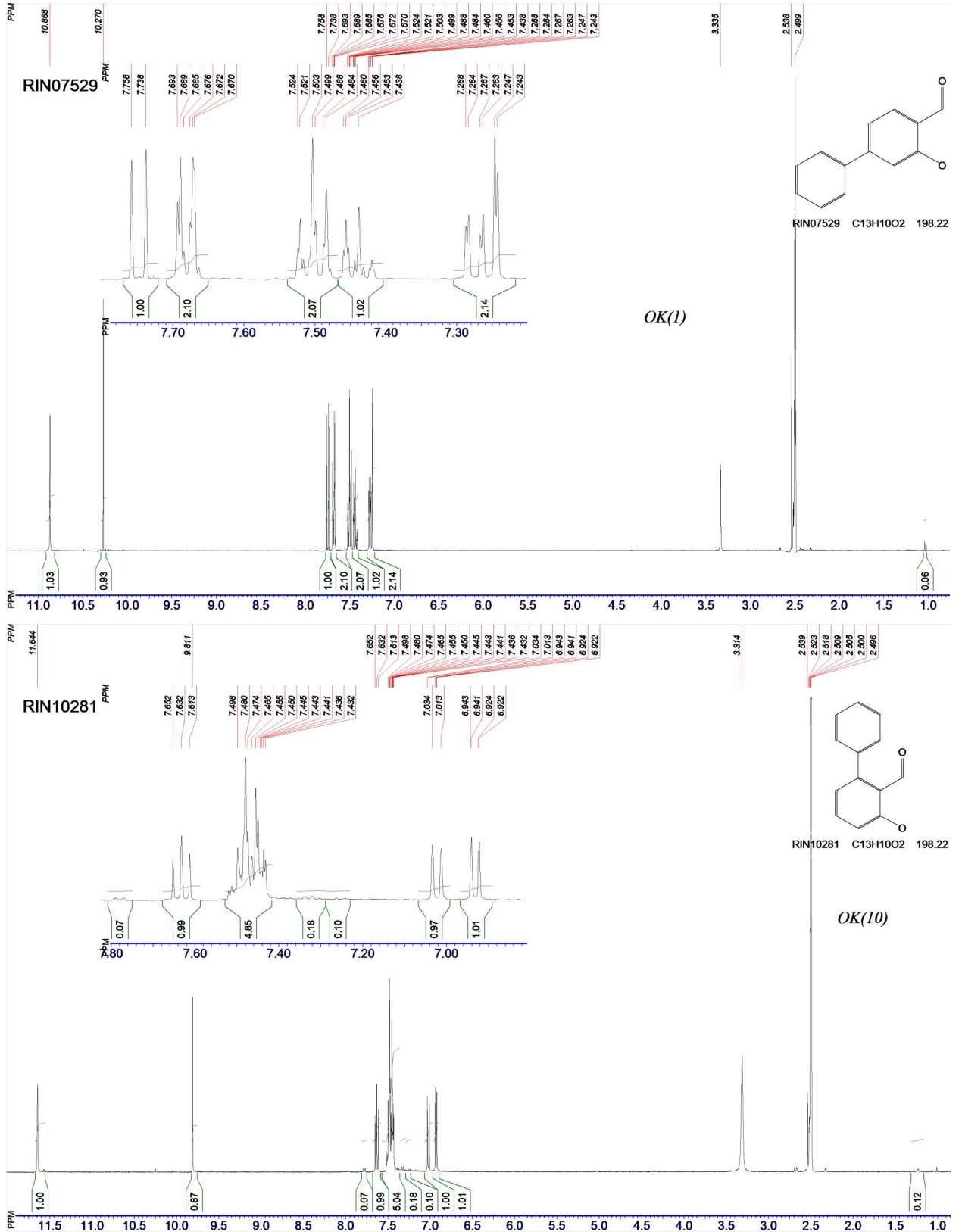


Рис. Б.3 Спектри ЯМР похідних моно- та дифеніл заміщених саліцилових альдегідів 3.19



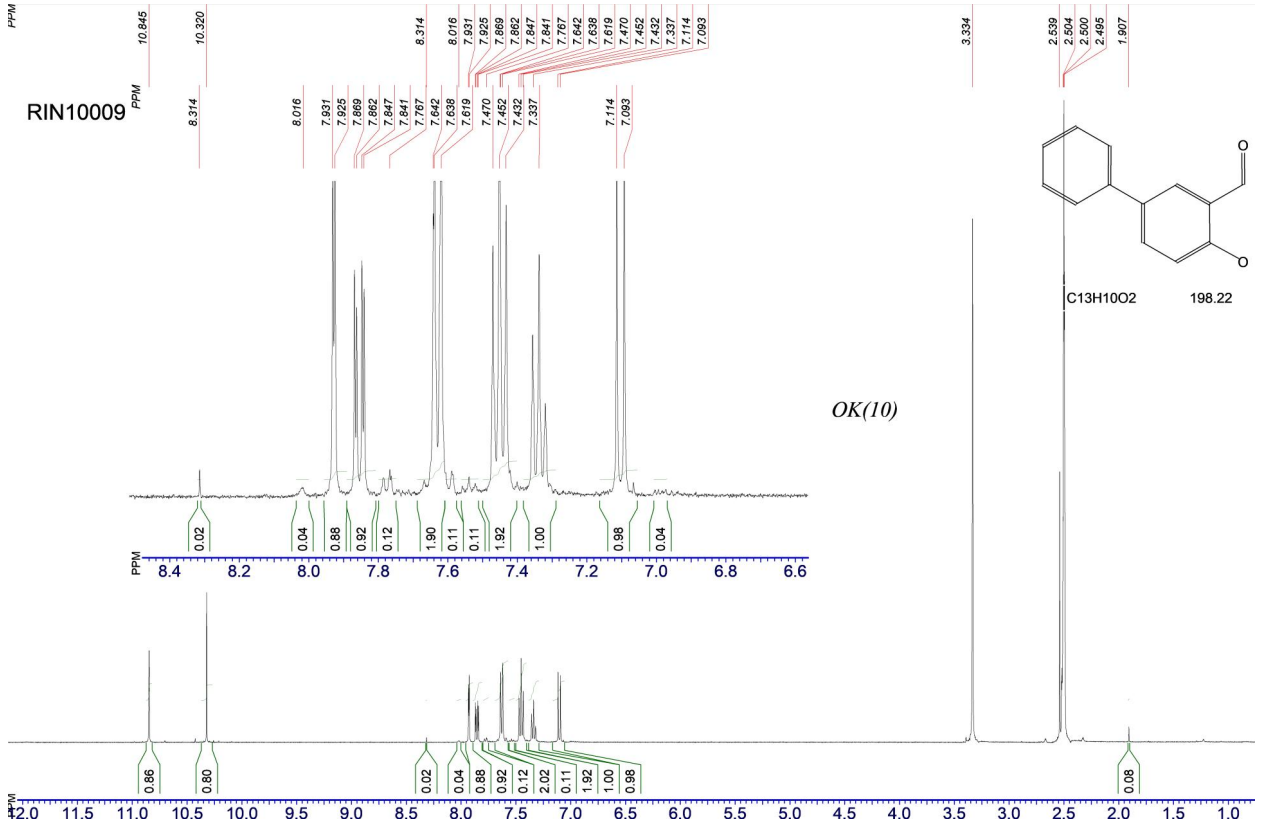
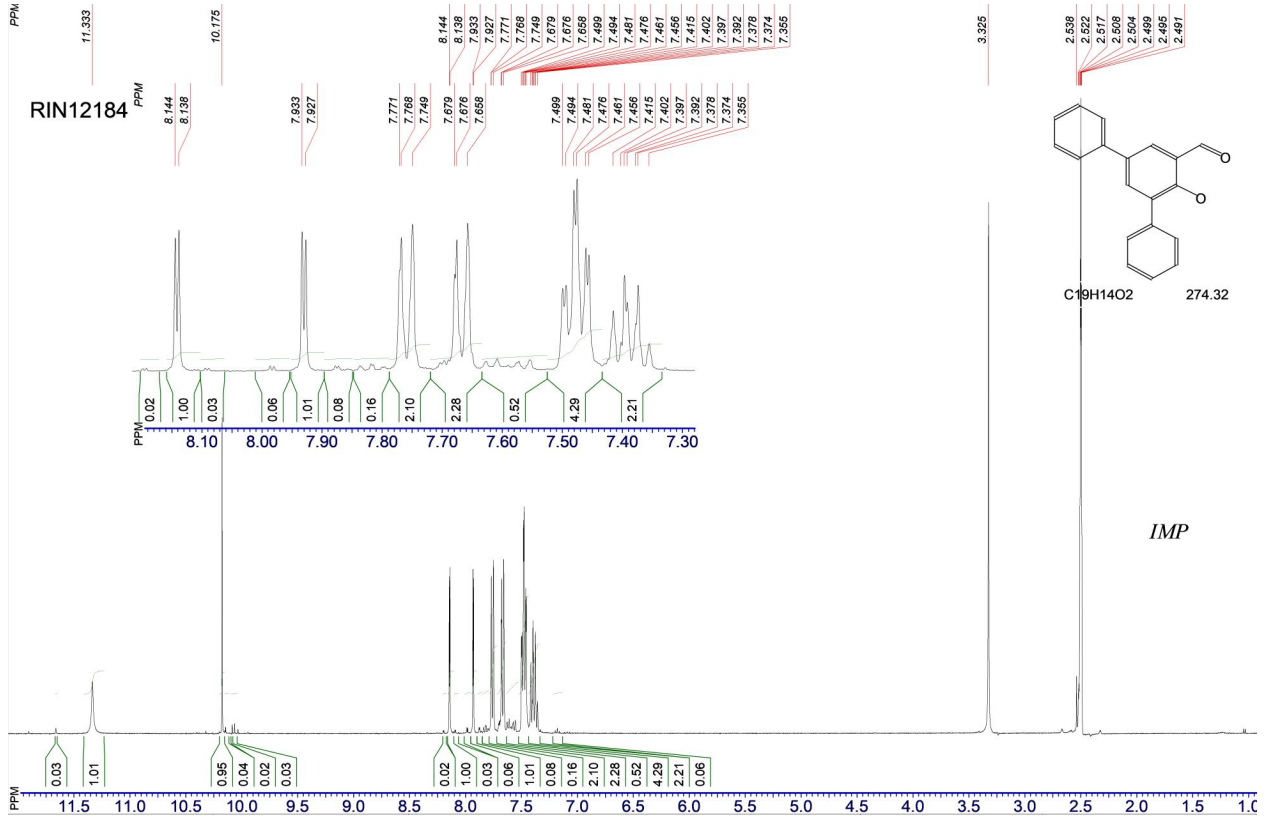
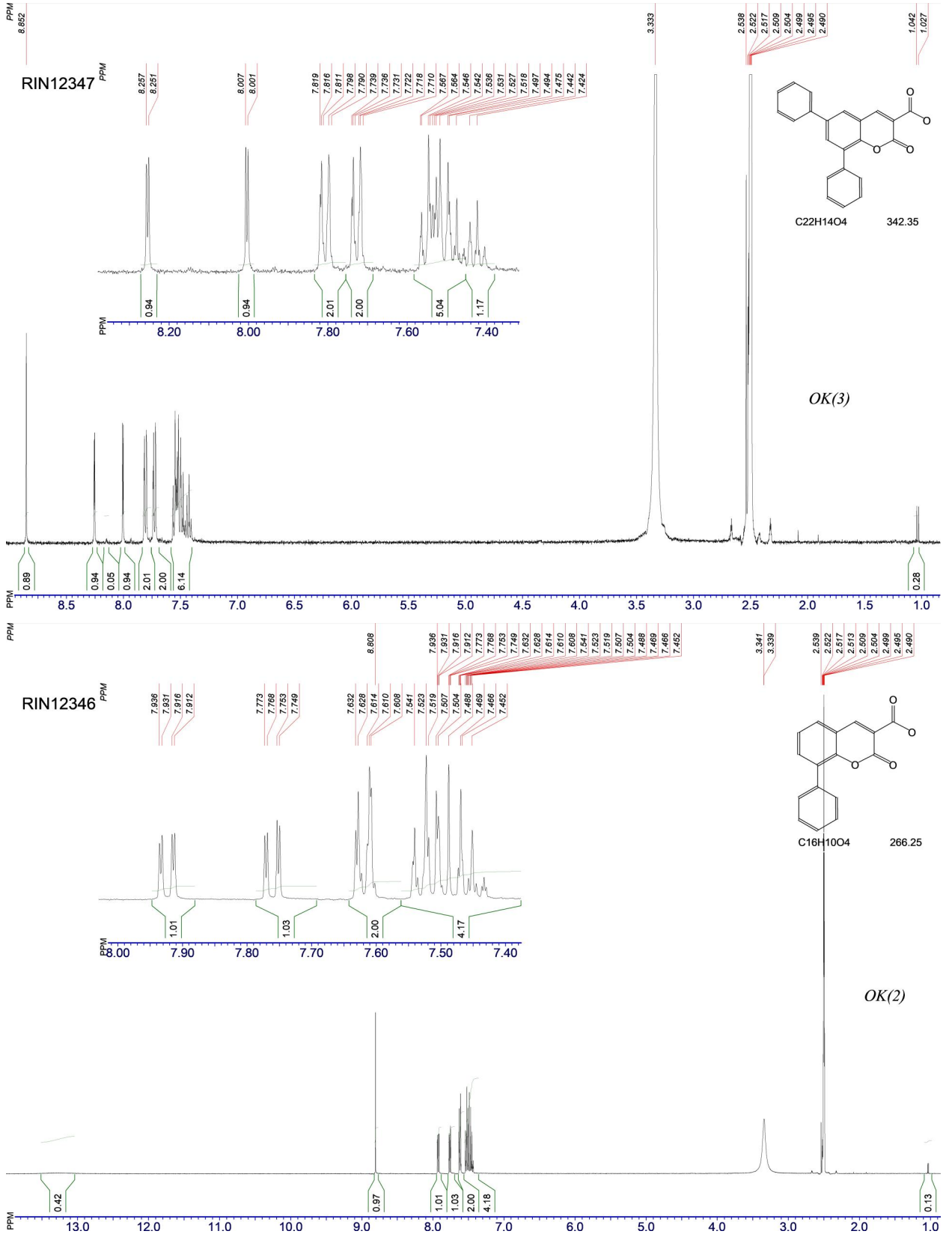
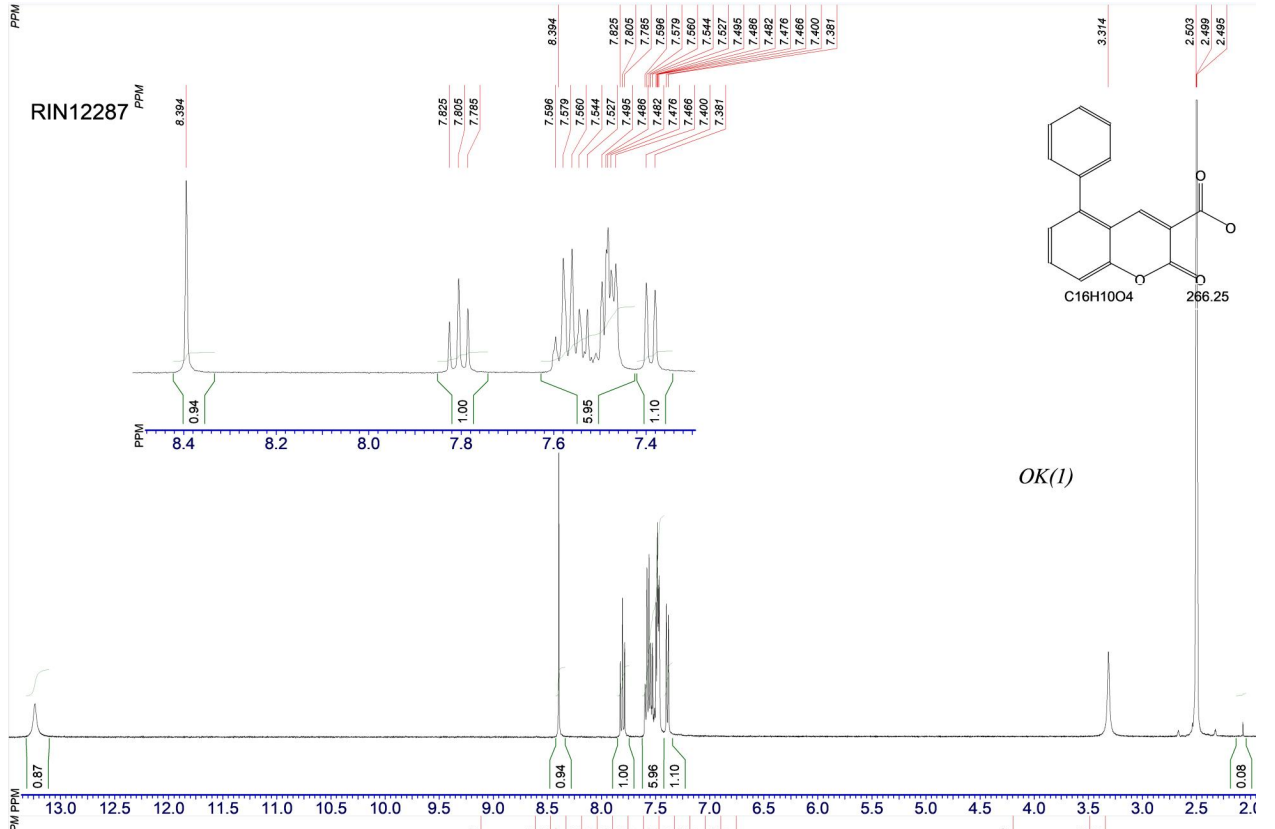
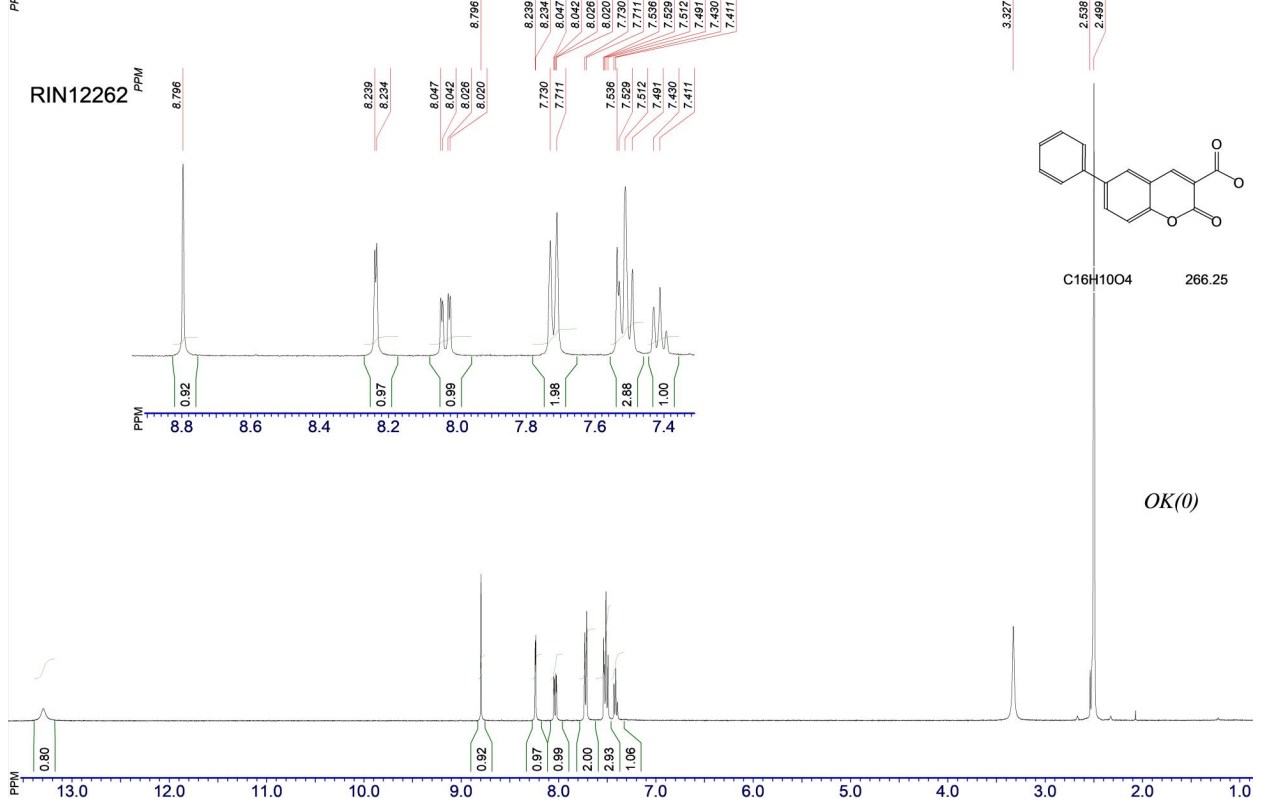


Рис. Б.3 Спектри ЯМР похідних моно- та дифеніл заміщених кумарин-3-карбонових кислот **3.22**

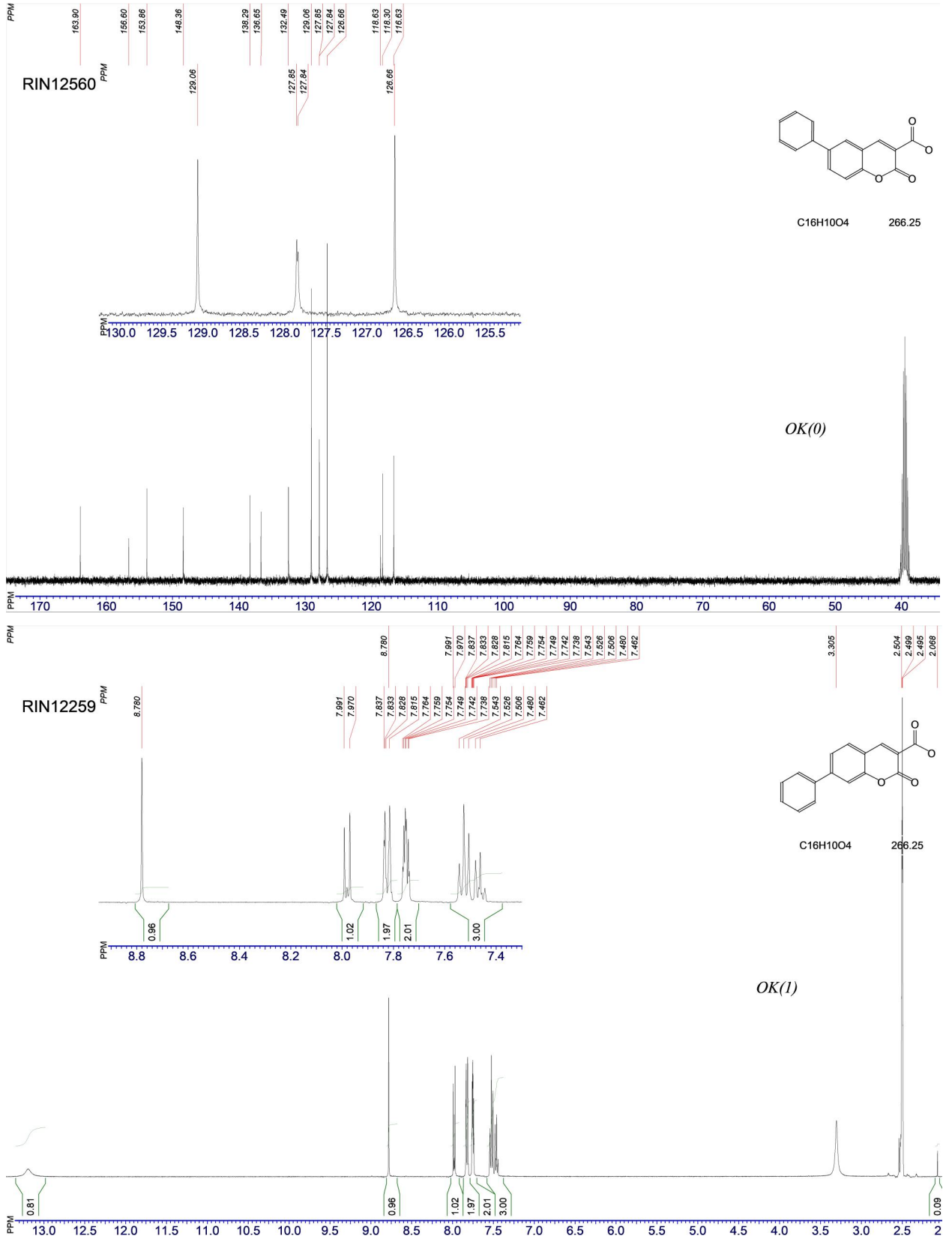




OK(1)



OK(0)



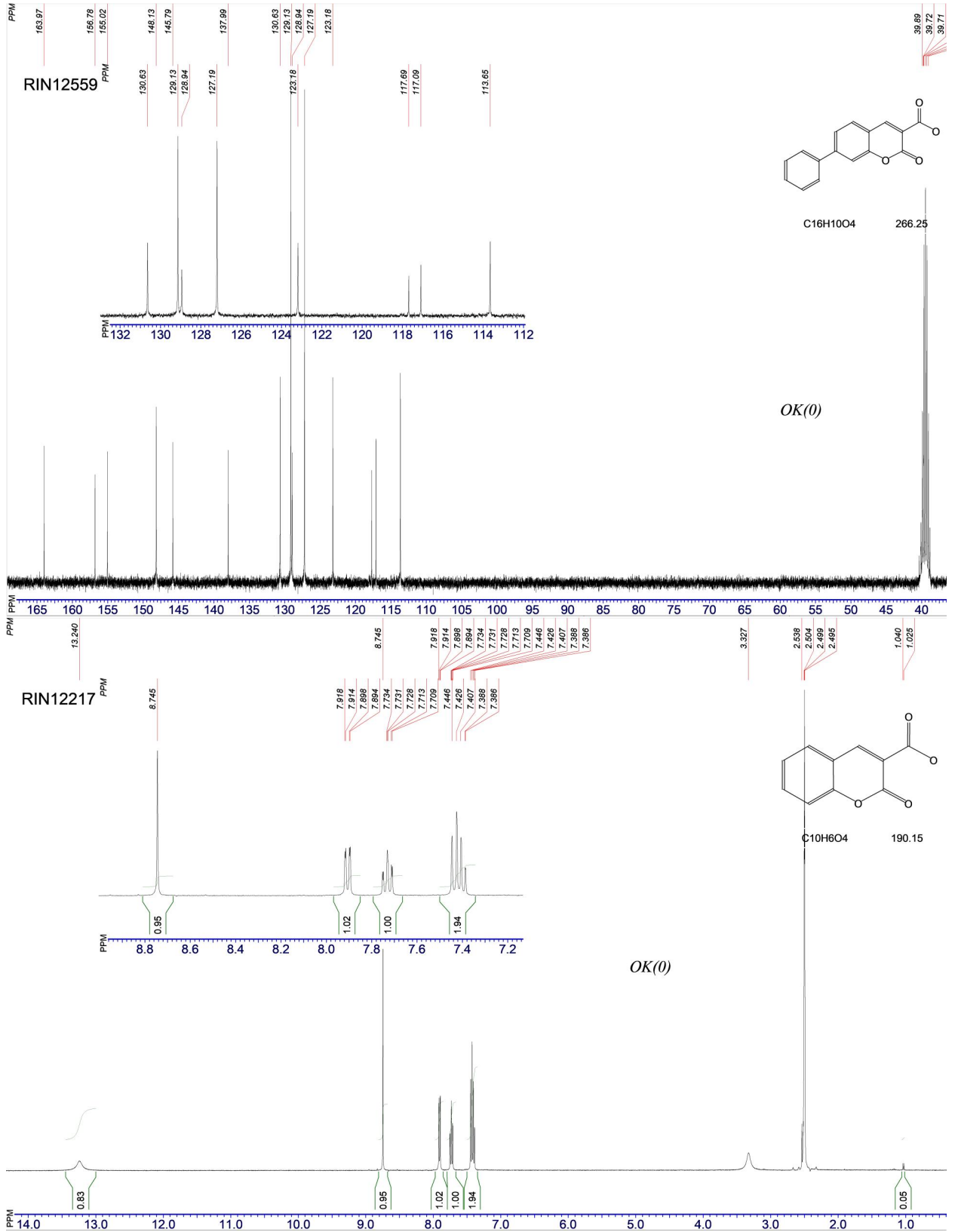
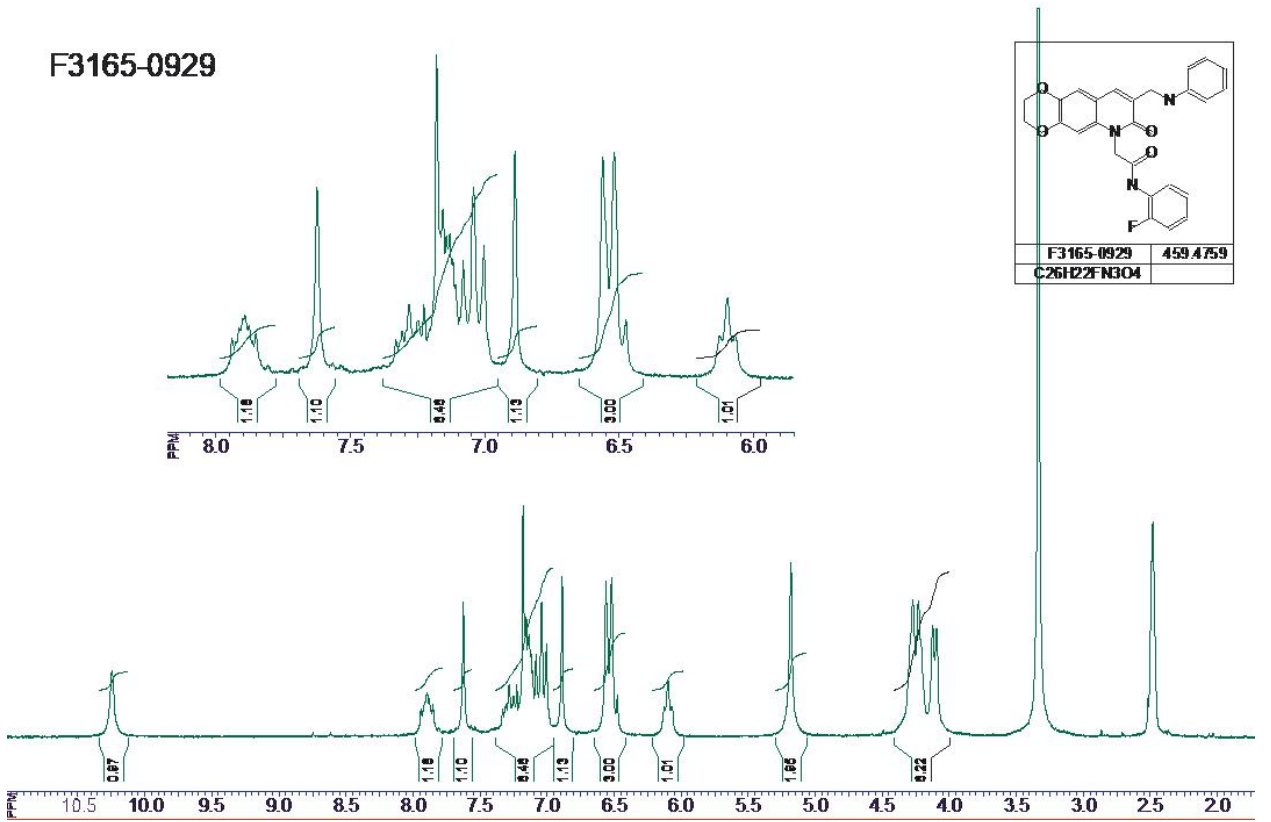
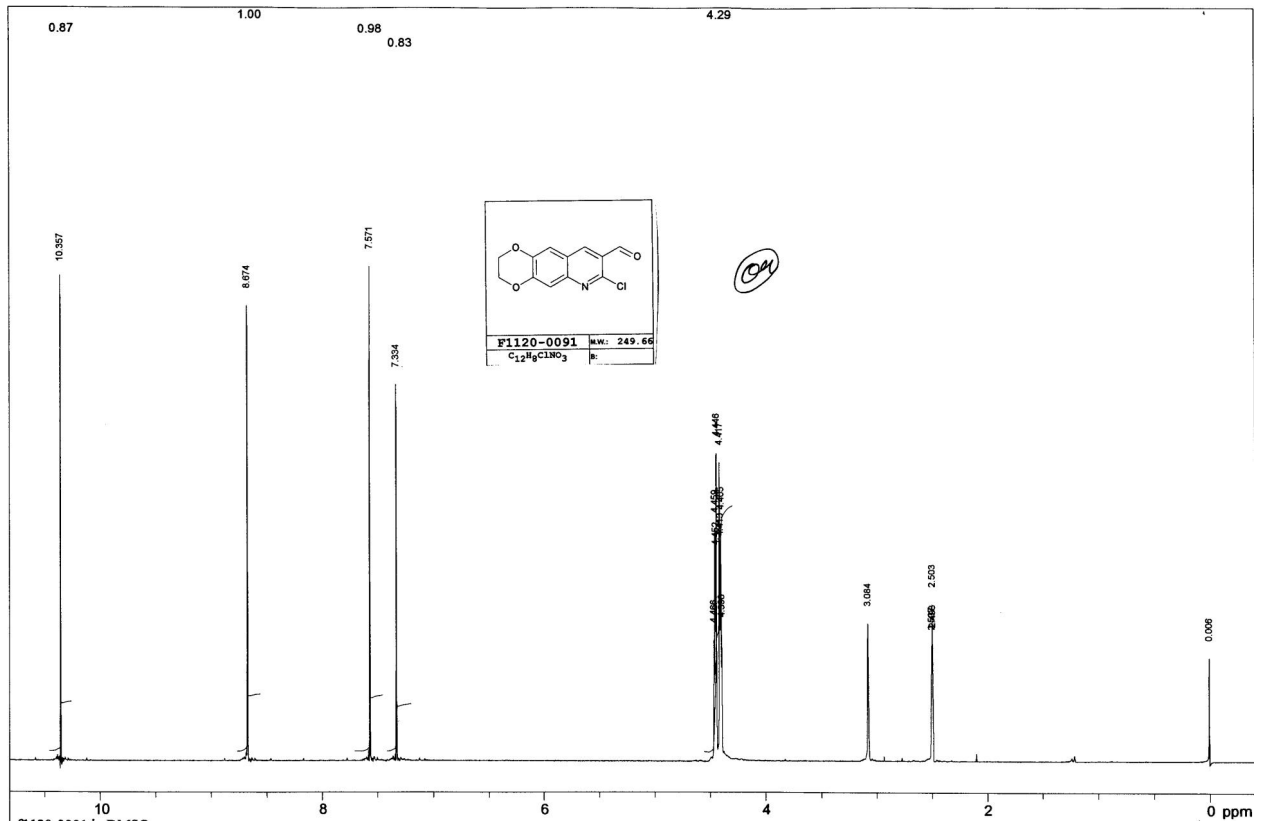
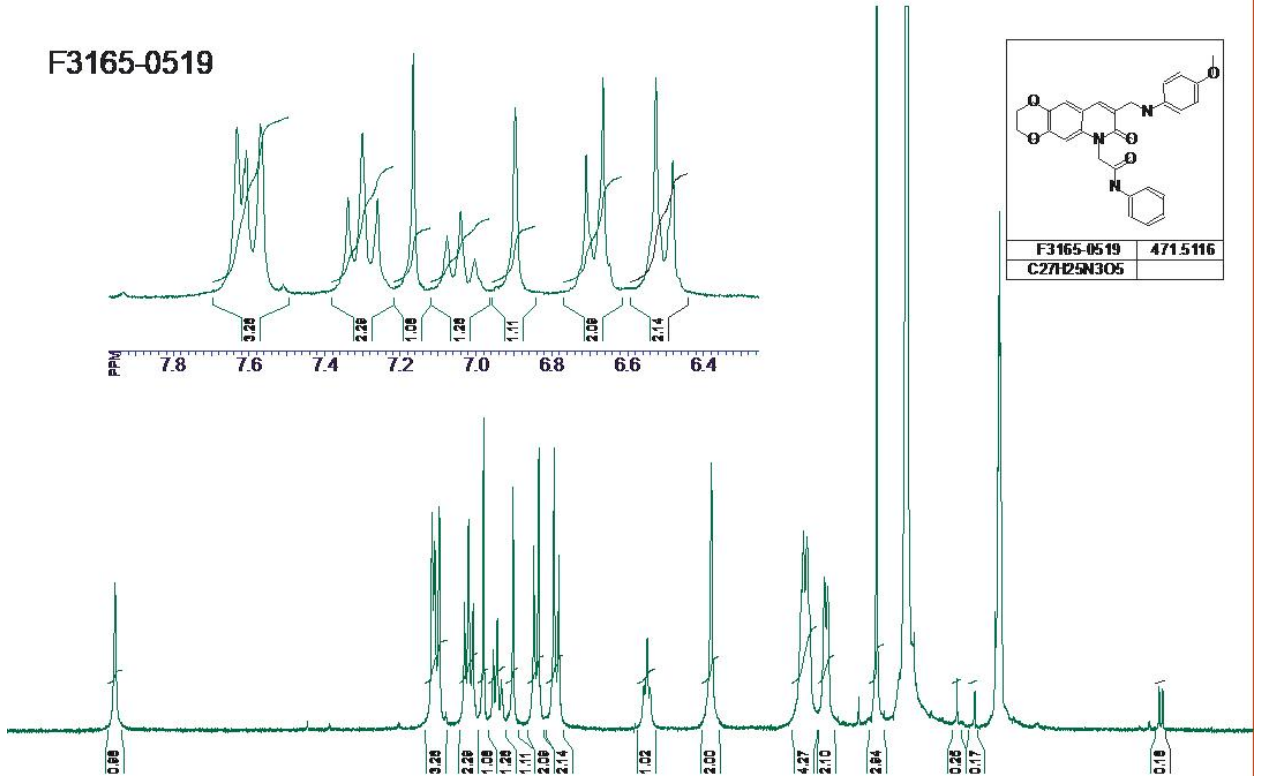


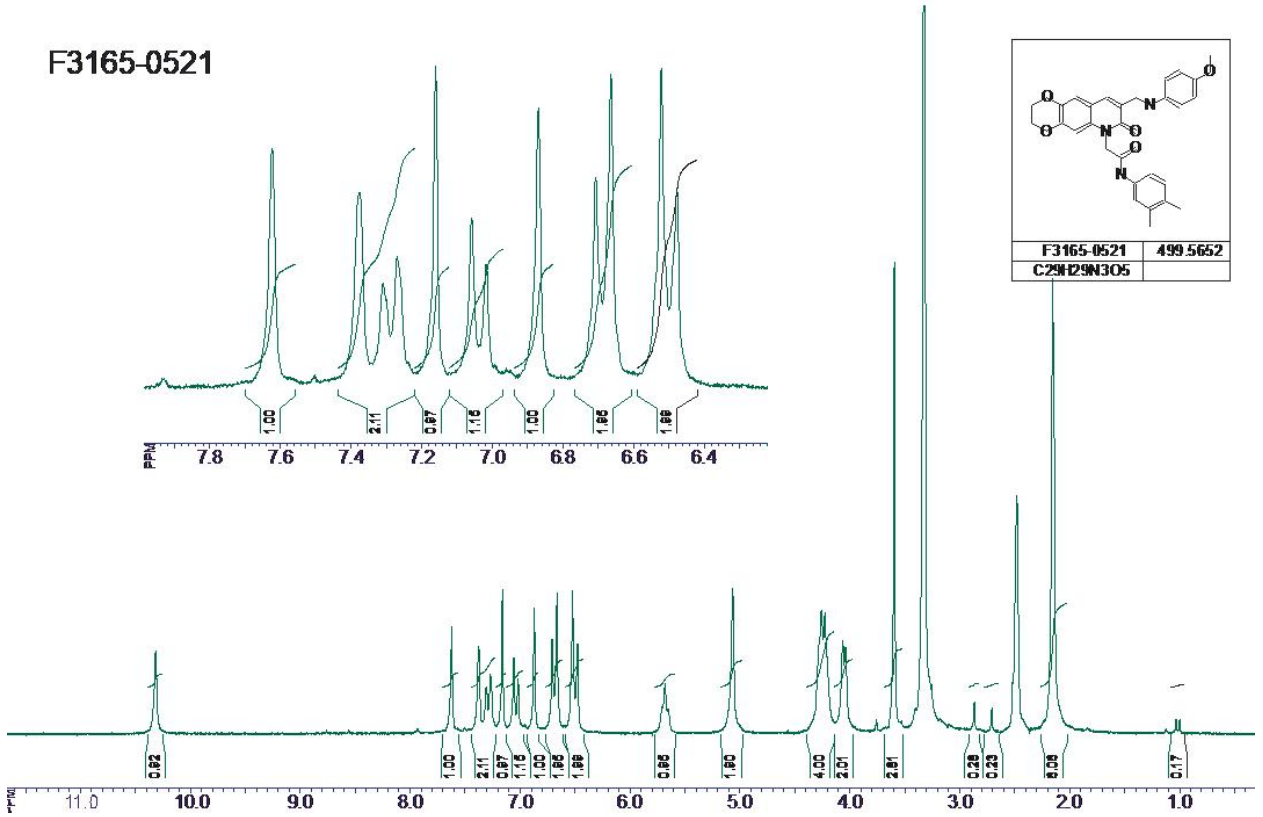
Рис. Б.5 Спектри ЯМР похідних 2-оксохіноліну



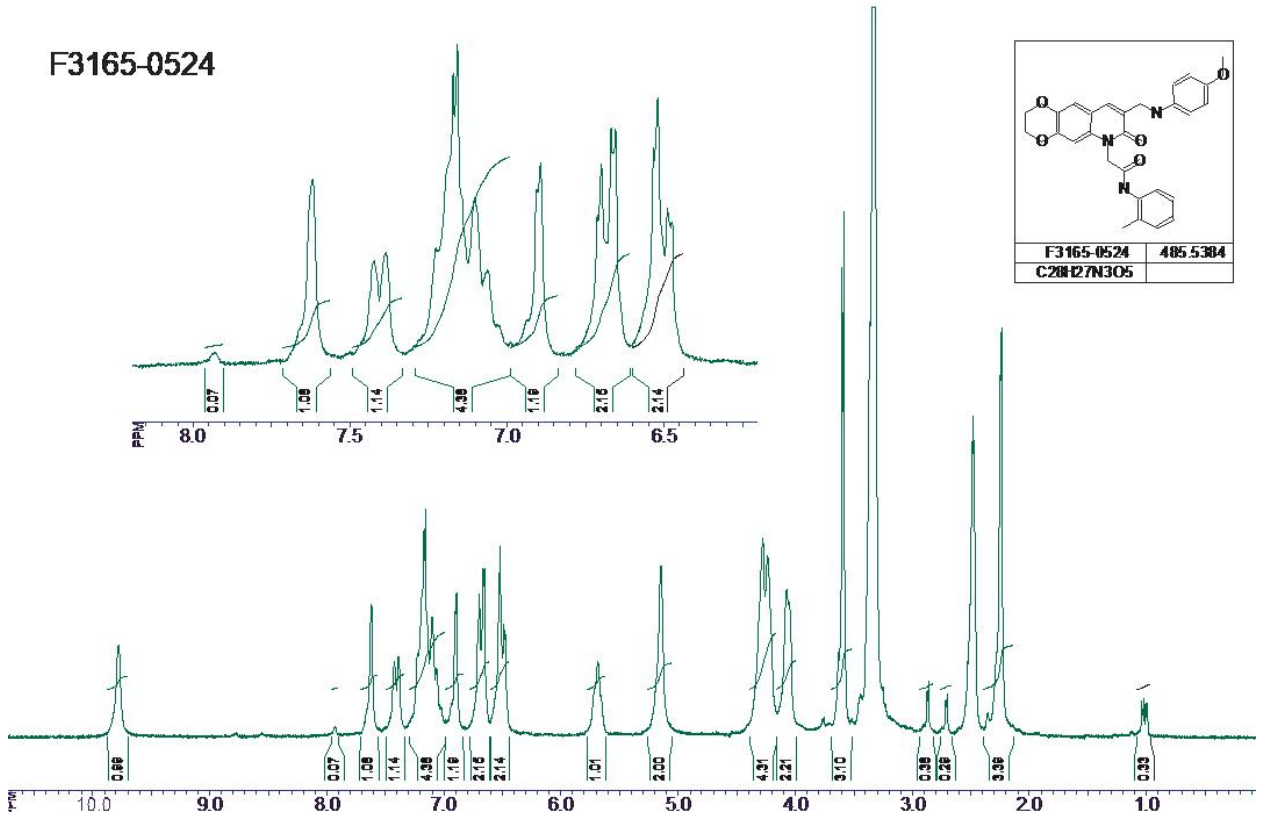
F3165-0519



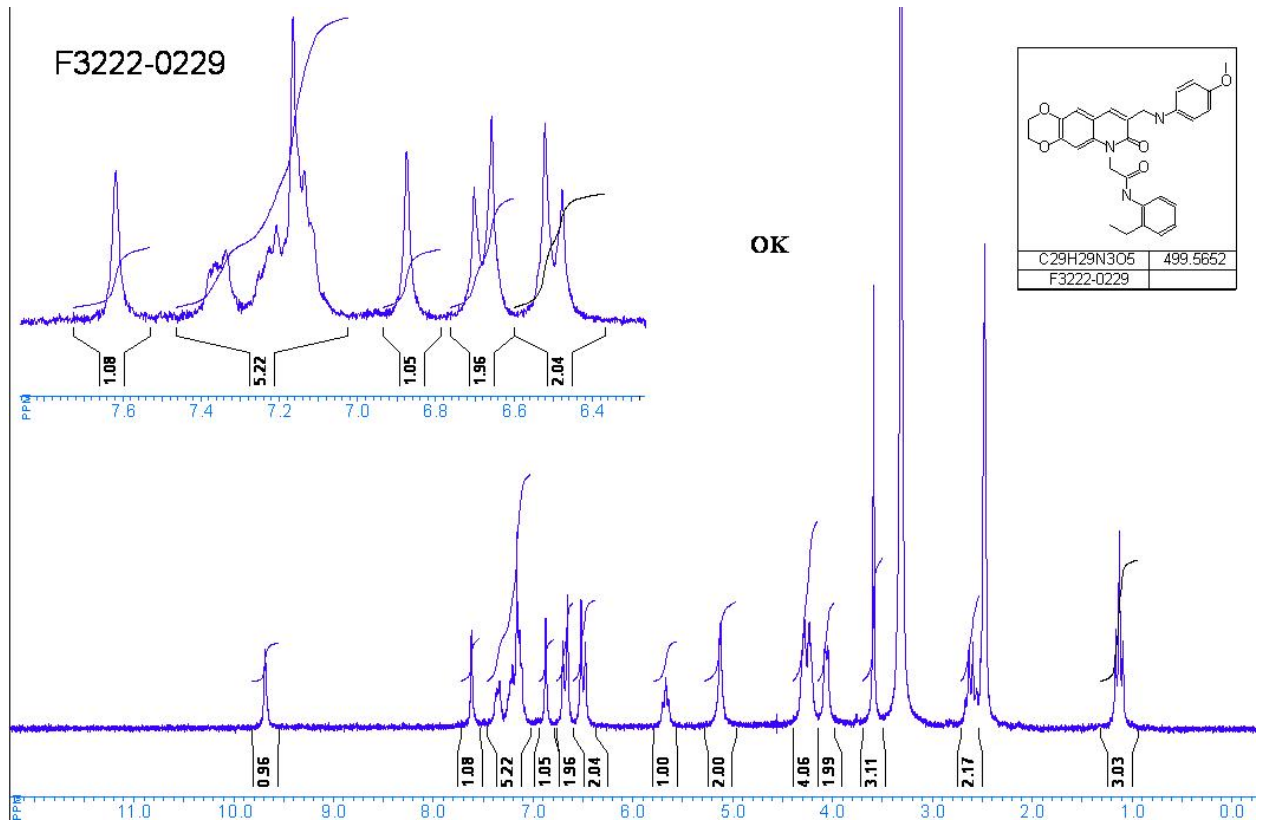
F3165-0521



F3165-0524

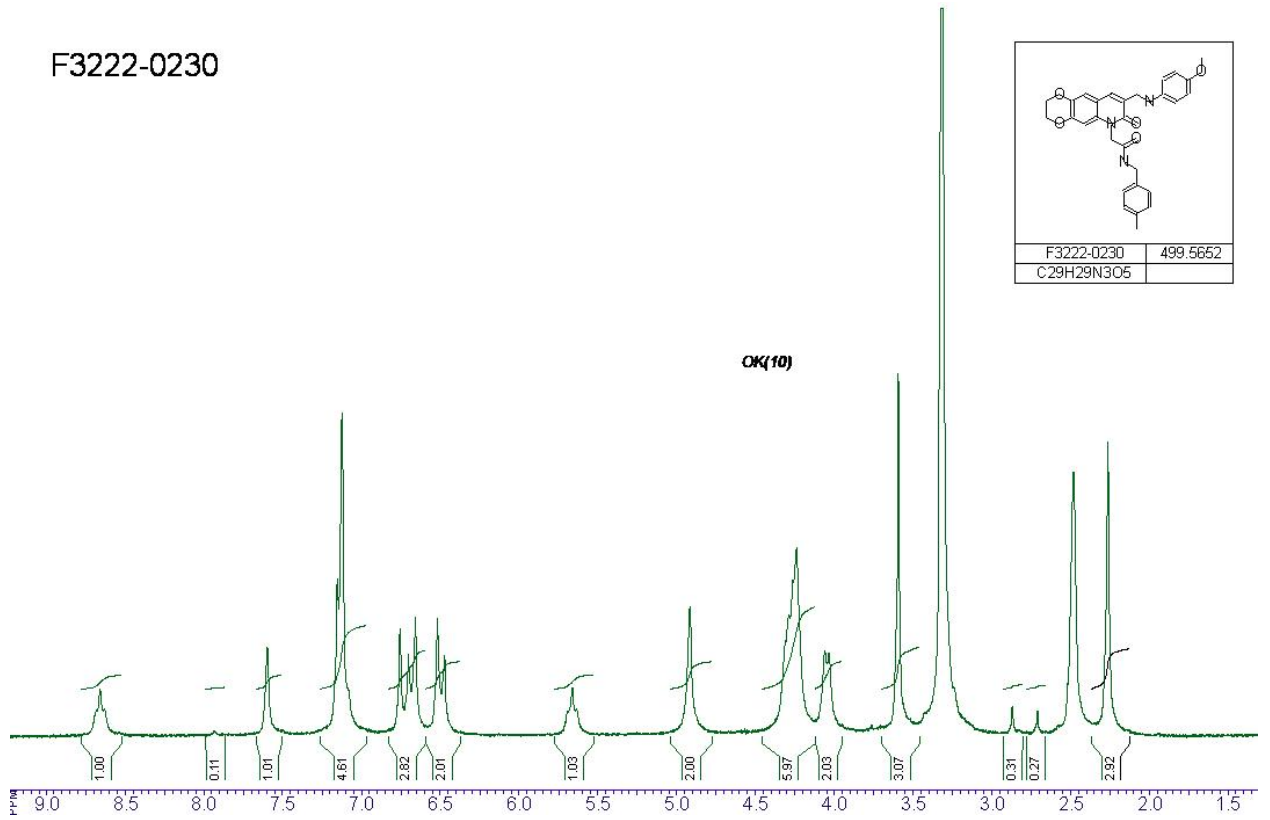


F3222-0229

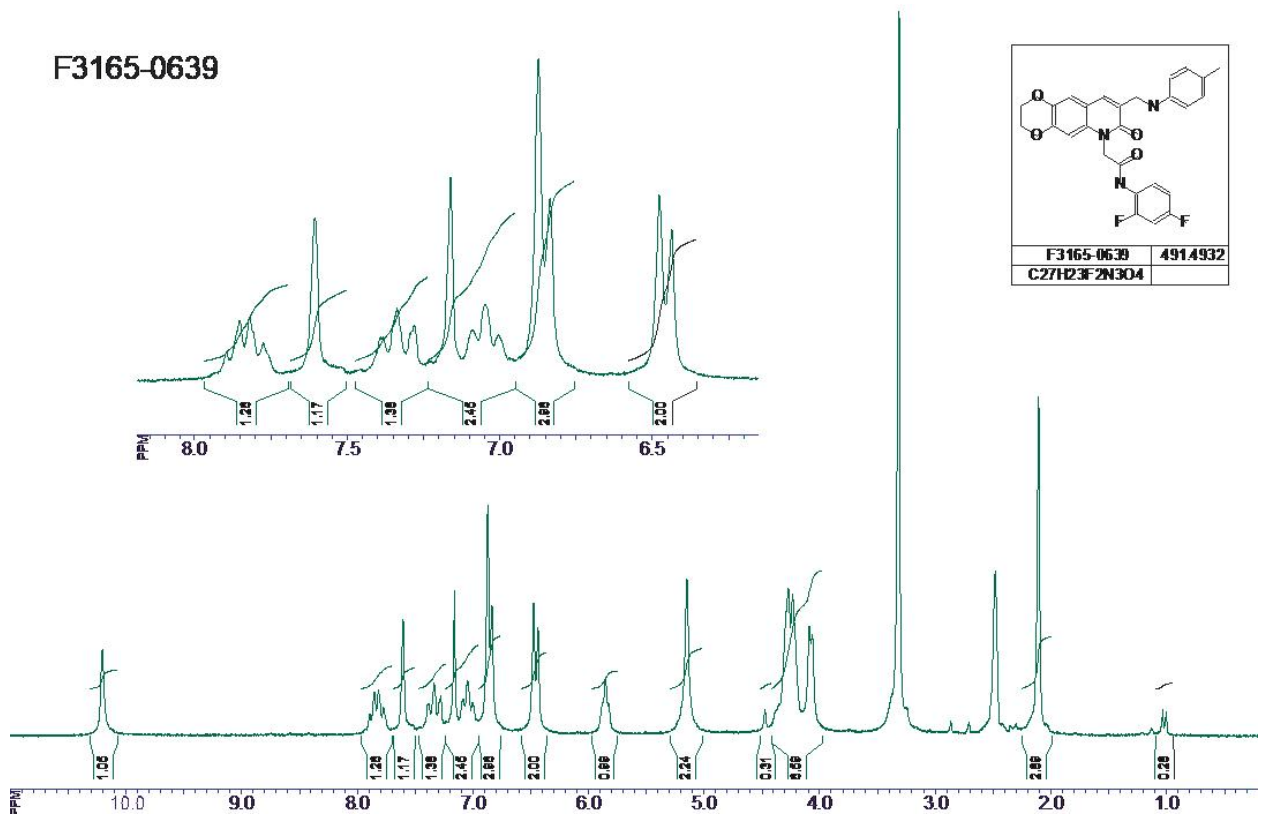


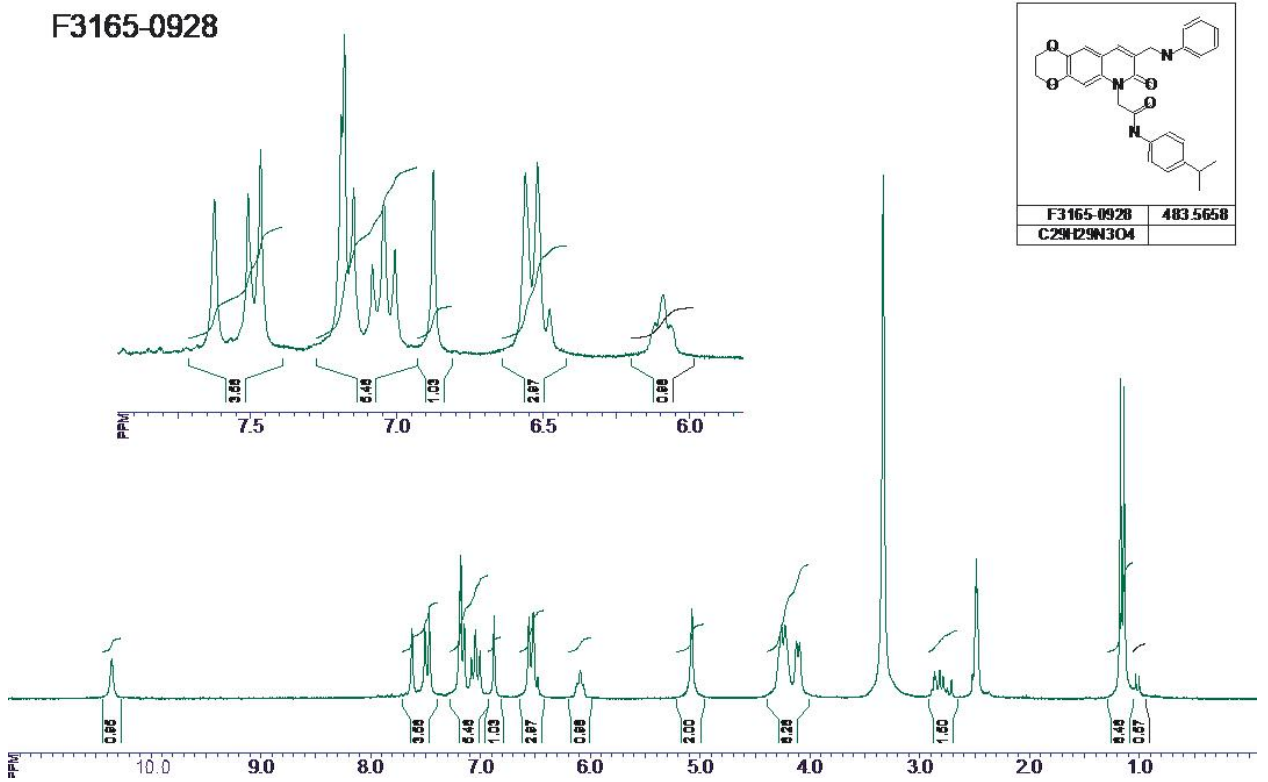
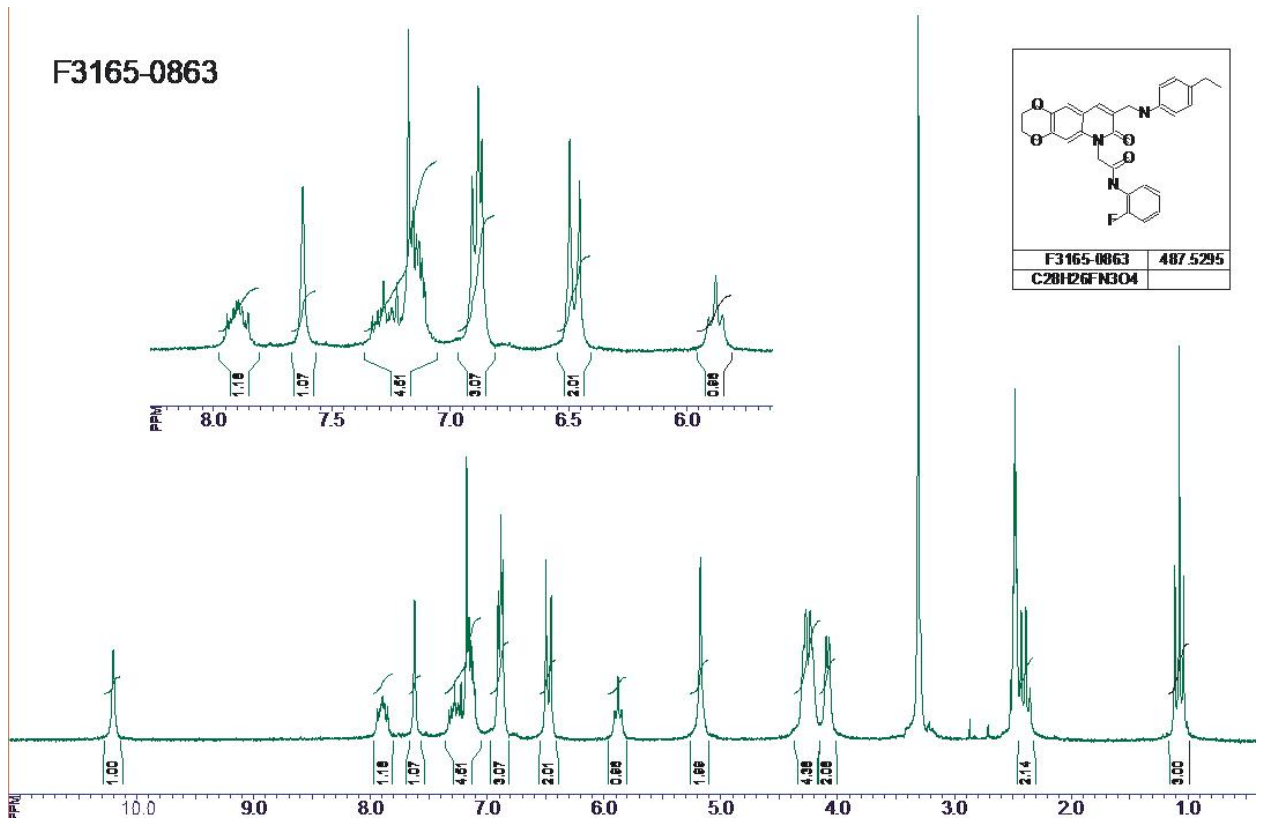
OK

F3222-0230



F3165-0639





## ДОДАТОК В

## Спектри ЕСП та флуоресценції

Рис. В.1 Спектри поглинання 3-(1,3,4-оксодіазоліл-2)кумаринів 3.5

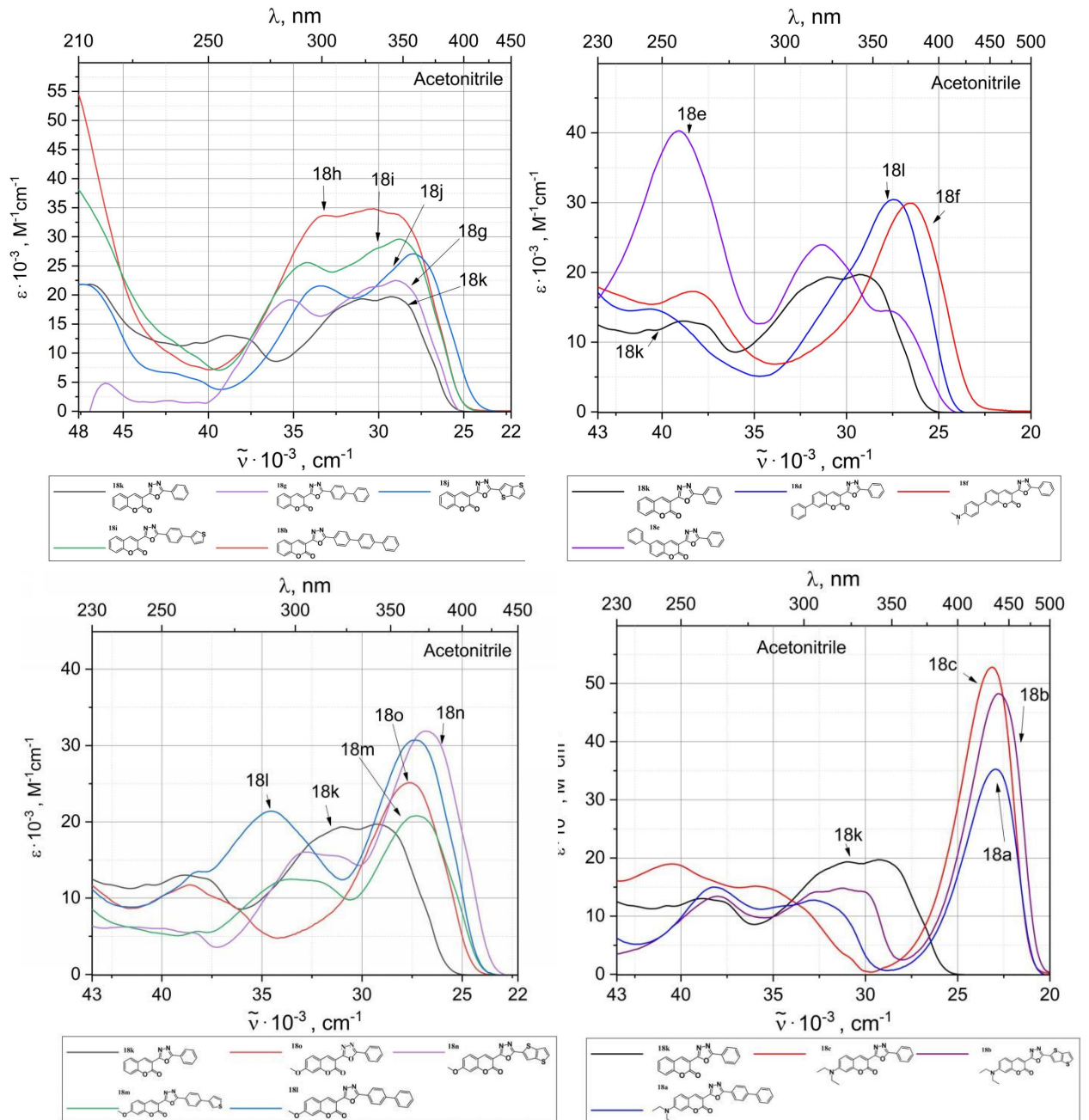
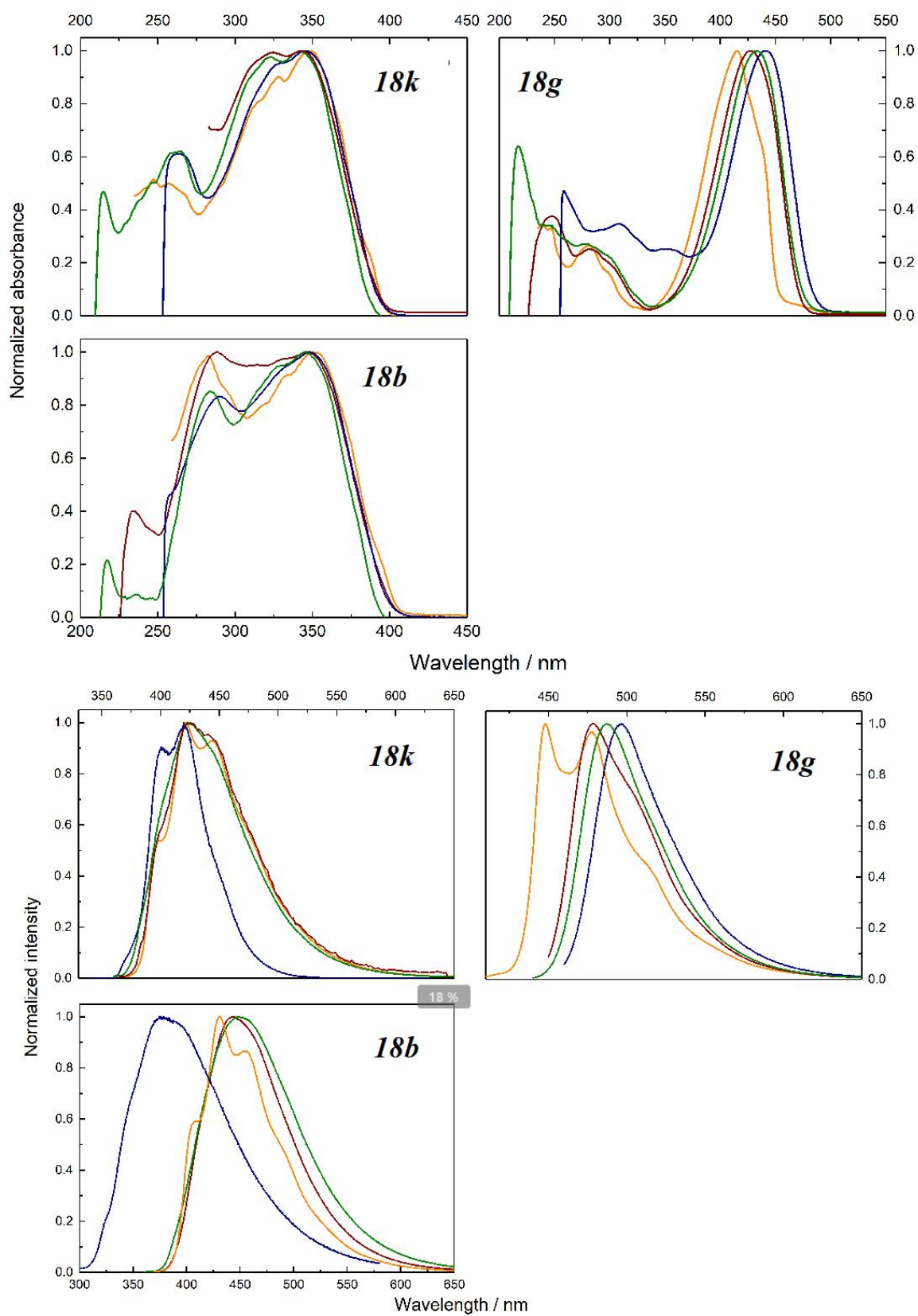


Рис. В.2 Спектри флуоресценції 3-(1,3,4-оксодіазоліл-2)кумаринів 3.5



Онлайн сервіс створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

ПРОТОКОЛ

створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 17:36:21 12.06.2025

Назва файлу з підписом: Trostianko\_diss.pdf.asice

Розмір файлу з підписом: 8.7 МБ

Перевірені файли:

Назва файлу без підпису: Trostianko\_diss.pdf

Розмір файлу без підпису: 12.2 МБ

Результат перевірки підпису: Підпис створено та перевірено успішно. Цілісність даних підтверджено

Підписувач: Тростянко Павло Вікторович

П.І.Б.: Тростянко Павло Вікторович

Країна: Україна

РНОКПП: 3598605532

Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 17:36:15 12.06.2025

Сертифікат виданий: "Дія". Кваліфікований надавач електронних довірчих послуг

Серійний номер: 382367105294AF9704000000985C4B00EC540104

Тип носія особистого ключа: ЗНКІ криптомодуль ІІТ Гряда-301

Алгоритм підпису: ДСТУ 4145

Тип підпису: Кваліфікований

Тип контейнера: Підпис та дані в архіві (розширений) (ASiC-E)

Формат підпису: З повними даними ЦСК для перевірки (CAdES-X Long)

Сертифікат: Кваліфікований

Версія від: 2025.02.05 13:00