



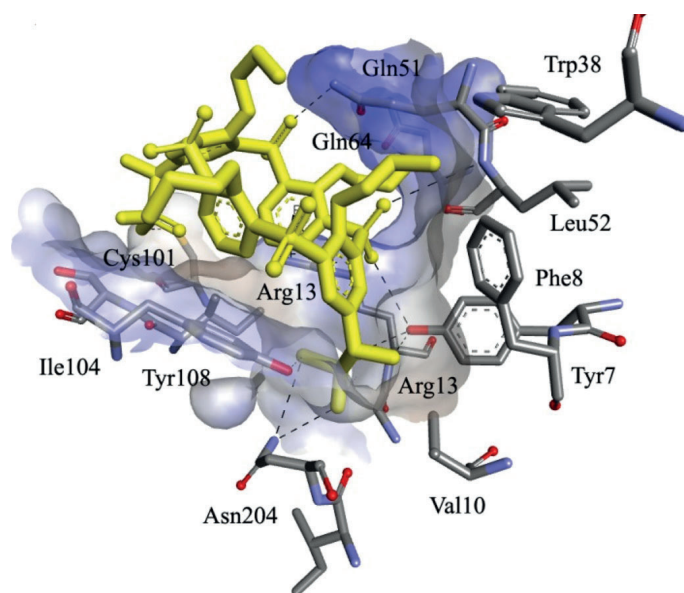
FUNDAMENTAL AND APPLIED
RESEARCH IN MODERN CHEMISTRY
AND PHARMACY

**COLLECTION OF ARTICLES
«FUNDAMENTAL AND APPLIED RESEARCH IN MODERN CHEMISTRY
AND PHARMACY»**

(on the materials of the 9th International Correspondence Scientific-Practical
Conference of Young Scientists: Nizhyn, May 23, 2023)

**ЗБІРНИК СТАТЕЙ
«ФУНДАМЕНТАЛЬНІ
ТА ПРИКЛАДНІ ДОСЛІДЖЕННЯ
В СУЧАСНІЙ ХІМІЇ ТА ФАРМАЦІЇ»**

(за матеріалами ІХ Міжнародної заочної науково-практичної
конференції молодих учених : Ніжин, 23 травня 2023 р.)



2023

Hosts of conference:

*V.P. Kukhar Institute of Bioorganic Chemistry and Petrochemistry of NAN of Ukraine
Nizhyn Gogol State University
Yuriy Fedkovych Chernivtsy National University
Ternopil Volodymyr Hnatiuk National Pedagogical University
Taras Shevchenko National University "Chernihiv Collegium"
National Pedagogical Dragomanov University
Zhytomyr Ivan Franko State University
Kherson State University
H.S. Skovoroda Kharkiv National Pedagogical University
National University of Pharmacy
Ferenc Rákóczi II Transcarpathian Hungarian Institute
Iakob Gogebashvili Telavi State University (Georgia)
Cracow University of Technology (Poland)
Suleyman Demirel University (Isparta, Turkey)*

Організатори конференції:

*Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії імені В.П. Кухаря НАН України
Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя
Чернівецький національний університет імені Ю.Федьковича
Тернопільський національний педагогічний університет імені Володимира Гнатюка
Національний університет „Чернігівський колегіум” імені Т.Г.Шевченка
Національний педагогічний університет імені М.П. Драгоманова
Житомирський державний університет імені Івана Франка
Херсонський державний університет
Харківський національний педагогічний університет імені Г.С. Сковороди
Національний фармацевтичний університет
Закарпатський угорський інститут імені Ференца Ракоці II
Телавський державний університет імені Якова Гогешашвілі (Грузія)
Краківська політехніка імені Тадеуша Костюшка (Польща)
Університет імені Деміреля Сулеймана (Іспарта, Туреччина)*

Рекомендовано Вченою радою НДУ ім. М. Гоголя

Редакційна колегія :

д.х.н., проф. В. В. Суховєєв (*головний редактор*),
чл.-кор. НАН України А. І. Вовк, д.х.н., проф. В. С. Броварець,
д.х.н., проф. О. С. Лявинець, д.х.н., проф. Н. І. Лукашова,
д.х.н., проф. Л. А. Шемчук, д.х.н., проф. М. Ш. Гаголішвілі,
д.фарм.н., проф. А. М. Демченко, д.фарм.н., проф. Ю. А. Федченкова
д.б.н., проф. М. Ф. Гурбуз, д.б.н., проф. І. В. Калінін,
д.мед.н., проф. Г. П. Потєбня, к.х.н., доц. В. С. Барановський,
к.х.н., доц. О. В. Москаленко, к.х.н., доц. С. А. Циганков,
к.фарм.н., доц. В. О. Янченко

Збірник статей «Фундаментальні та прикладні дослідження в сучасній хімії та фармації» за матеріалами ІХ Міжнародної заочної науково-практичної конференції молодих учених (Ніжин, 23 травня 2023 р.) / заг. ред. В. В.Суховєєва. – Ніжин : НДУ ім. Миколи Гоголя, 2023. – 71 с.

Збірник містить статті учасників ІХ Міжнародної науково-практичної конференції молодих учених «**Фундаментальні та прикладні дослідження в сучасній хімії та фармації**» (м. Ніжин, 23 травня 2023 р.).

Для молодих науковців та фахівців, що працюють у галузі органічної, біоорганічної, фармацевтичної, неорганічної та нафтохімії у наукових закладах та вищій школі.

Тексти статей опубліковані у збірнику із збереженням авторського стилю.

© Автори статей, 2023
© Редакційна колегія, 2023
© НДУ ім. М. Гоголя, 2023

Зміст

Батіг М.В., Тупицька О.М. ЕСТРОГЕН І ЙОГО ВПЛИВ НА ПСИХОЕМОЦІЙНИЙ СТАН ЖІНОК	6
Беркало Ю.А., Кузнєцова В.Ю., Кисличенко В.С. ШАВЛЯ БЛИСКУЧА – ПЕРСПЕКТИВНЕ ДЖЕРЕЛО ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ	7
Наконечна С.П., Біблюк Д.В., Готинчан А.Г., Скрипська О.В., Ягодинець П.І., Горак Ю.І. СИНТЕЗ ТА МОДЕЛЮВАННЯ ТОКСИКО-ФАРМАКОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ НОВИХ ПОХІДНИХ ХІНОКСАЛІНУ	11
Генджало І.С., Макей О.П. СИНТЕЗ 2-АМІНО-5-АЛКІЛ-1,3-ОКСАЗОЛІВ	16
Заболотна М.В., Драбик М.Р., Голодюк І.М., Тулайдан Г.М., Симчак Р.В., Барановський В.С. ГАЛОГЕН- І ТІОЦІАНАТОАРИЛЮВАННЯ МОНОАЛІЛОВОГО ЕТЕРУ ГЛІЦЕРИНУ	18
Іваніцька В.Г., Горбик Т.М. ФОРМУВАЛЬНЕ ОЦІНЮВАННЯ НА УРОКАХ ХІМІЇ	23
Коряко С.С., Москаленко О.В., Циганков С.А. ОПТИМІЗАЦІЯ СИНТЕЗУ АЛІФАТИЧНИХ СПОЛКУК З АЦЕТИЛЕНОВИМ ФРАГМЕНТОМ ЗА РЕАКЦІЄЮ СЕЙФЕРТА-ГІЛБЕРТА	27
Леонтієв Б. С., Хворост О. П., Вельма С. В. ФАРМАКОГНОСТИЧНЕ ВИВЧЕННЯ ПЛОДІВ КАЛИНИ ЗВИЧАЙНОЇ	29
Верега Б.Б., Лявинець О.С. ПОХІДНІ 3,4-ДИГІДРОПРИМІДИНОНУ З КОНДЕНСОВАНИМИ АРОМАТИЧНИМИ ЗАМІСНИКАМИ ЯК ІНГІБІТОРИ ВІЛЬНО- РАДИКАЛЬНИХ РЕАКЦІЙ	31
Миколишин У.Т., Моргунов О.М., Петрушка Б.М., Тулайдан Г.М., Симчак Р.В., Барановський В.С. СИНТЕЗ ПРОДУКТІВ О-АЛКІЛДИТІОКАРБОНАТОАРИЛЮВАННЯ НІТРИЛІВ АКРИЛОВОЇ І МЕТАКРИЛОВОЇ КИСЛОТ	35
Нечесний Я.І., Готинчан А.Г., Халавка Ю.Б. СИНТЕЗ ТА ФОТОФІЗИЧНІ ВЛАСТИВОСТІ N,N'-БІС(β-РЕЗОРЦИЛІДЕН)-П- 4,4'-АМІНОБІФЕНІЛУ	40
Ніколаєнко В.О., Близнюк О.М., Москаленко О.В. ДОСЛІДЖЕННЯ СИНЕРГІЧНОГО ЕФЕКТУ АЛКІЛПОЛІГЛІКОЗІДІВ У ОПТИМІЗОВАНИХ КОМПОЗИЦІЯХ МИЙНИХ ЗАСОБІВ	43

Посохова І. Ю., Хворост О. П. ВИЗНАЧЕННЯ ОПТИМАЛЬНИХ ПАРАМЕТРІВ ТЕХНОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ ОДЕРЖАННЯ СУБСТАНЦІЇ З СИРОВИНИ ЛАВРУ БЛАГОРОДНОГО	45
Мустафа Фаділ Аскар, Скребцова К.С., Вельма С.В., Попик А.І. ТОВАРОЗНАВЧИЙ АНАЛІЗ ТРАВИ <i>CARDUUS ACANTHOIDES</i>	46
Сметаніна К.І. МХ-МЕТОДИКА ЕКСТРАКЦІЇ БАР З РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ У ПОКРАЩЕННІ ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ	48
Циганков С.А., Ухо Д.Р., Ядловський О.Є., Демченко С.А. СИНТЕЗ ТА АНАЛЬГЕЗУЮЧА АКТИВНІСТЬ ЗАМІЩЕНИХ 3-АРИЛ(ГЕТЕРИЛ)-2-(6,7,8,9-ТЕТРАГІДРО-5Н-[1,2,4]ТРИАЗОЛО[4,3-а] АЗЕПІН-3-ЇЛ)-АКРИЛОНІТРИЛУ	50
Фаркаш В.В., Філеп М.Й. СИНТЕЗ НАНОЧАСТИНОК CdS З ВОДНОГО РОЗЧИНУ	53
Khvorost O., Fedchenkova Yu. SEARCH FOR NEW SOURCES OF PLANT PIGMENTS	56
Khvorost O. P., Zudova E. Yu., Leontiev B. S. DEVELOPMENT OF OPTIMAL TECHNOLOGIES FOR OBTAINING HERBAL PREPARATIONS FROM PROMISING TYPES OF PLANT MATERIALS	57
Демченко А.М., Смольський О.С., Янченко В.О., Москаленко О.В. АНТИОКСИДАНТНІ ВЛАСТИВОСТЕЙ ПОХІДНИХ 1,3,5-ТРИАЗИН-2-ІЛ)-N-ГІДРАЗІНКАРБОТІОАМІДІВ В УМОВАХ ШТУЧНОГО НІТРОЗУЮЧОГО СТРЕСУ	59
Демченко С. А., Ніколаєнко В.О., Москаленко О. В., Ясна Н.С. СИНТЕЗ ТА ЕЛЕКТРОФОРЕТИЧНА АКТИВНІСТЬ ПОХІДНИХ ІМІДАЗО[1,2-а]АЗЕПІНІЮ З ФРАГМЕНТОМ 4-АМІНОАНТИПРИНУ	67
Ярмошкіна М. О., Циганков С. А., Демченко С.А. СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ БРОМІДІВ 3-ГІДРОКСИ-1,3- ДІАРИЛ-2,3,6,7-ТЕТРАГІДРО-5Н-ІМІДАЗО[2,1- <i>b</i>][1,3]ТІАЗИНІЮ	69

ЕСТРОГЕН І ЙОГО ВПЛИВ НА ПСИХОЕМОЦІЙНИЙ СТАН ЖІНОК

Давно відомо, що естрогени впливають на репродуктивну функції організму. Однак, естрогени також можуть змінювати нерепродуктивну поведінку, включаючи настрій, когнітивний розвиток, тривогу, страх, рухову активність, схильність до пухлин та вразливість до лікарських засобів, що викликають залежність.

Ключові слова: естроген, репродуктивні гормони.

Мета роботи: дослідити вплив естрогену на психоемоційний стан жінок у різні періоди жіночого циклу.

Починаючи з періоду статевого дозрівання, яєчники жінки починають виділяти естроген у координації з кожним місячним менструальним циклом. В середині циклу рівень естрогену раптово різко зростає, викликаючи вихід яйцеклітини (овуляцію). Потім він так само швидко падає. Протягом решти місяця рівень естрогену підвищується і знижується поступово. Естроген діє всюди в організмі, в тому числі у відділах мозку, які контролюють емоції.

Очевидно, що естроген тісно пов'язаний з емоційним благополуччям жінок. Депресія і тривога частіше вражають жінок у періоди вироблення естрогену, ніж чоловіків або жінок у постменопаузі. Цей гормон також пов'язаний з розладами настрою, які трапляються лише у жінок - передменструальний синдром, передменструальний дисфоричний розлад та післяпологова депресія. Експерти вважають, що деякі жінки більш вразливі до нормальних змін рівня естрогену під час менструального циклу. Вони припускають, що саме скачки гормонів у репродуктивному віці спричиняють розлади настрою.

Наслідки ефекту естрогену: підвищення рівня серотоніну та кількості серотонінових рецепторів у мозку; модифікація вироблення та впливу ендорфінів, хімічних речовин, що дарують гарний настрій, у мозку; захист нервів від пошкодження і, можливо, стимулювання росту нервів.

Дія естрогену надто складна, щоб дослідники могли її повністю зрозуміти. Наприклад, незважаючи на очевидний позитивний вплив естрогену на мозок, настрої багатьох жінок покращується після менопаузи, коли рівень естрогену дуже низький. Зокрема, дослідження, проведені під керівництвом Мікі Блоха, вказують на роль змін у рівні естрадіолу та прогестерону в погіршенні настрою у жінок з післяродовою депресією.

Як вагітність, так і післяпологовий період характеризуються безліччю ендокринних змін. Ці гормони циркулюють на надфізіологічних рівнях під час вагітності і стрімко знижуються в післяпологовий період. Отримані експериментальні дані надають прямі докази на користь причетності репродуктивних гормонів

естрогену та прогестерону до розвитку післяпологової депресії у підгрупі жінок. Симптоми нестачі гормону: втома, депресія, перепади настрою, проблеми з концентрацією, мігрень, слабкі кістки, нестабільний цикл, тощо.

Продукти, що містять фітоестрогени: насіння льону, кунжуту, персики, соя, тофу, фініки, чорнослив, курага, часник. Вживання цих продуктів сприятиме збільшенню рівню естрогенів та покращить стан шкіри, волосся, нігтів, нервової та серцево-судинної системи.

Висновки. Отже, естроген є безумовно важливим гормоном для повноцінної життєдіяльності організму. Він має безпосередній вплив на емоційний і фізіологічний стан жінок.

Список використаних джерел

1. Bloch M, Schmidt PJ, Danaceau M, Murphy J, Nieman L, Rubinow DR. Effects of gonadal steroids in women with a history of postpartum depression. *Am J Psychiatry*. 2000;157:924–930.
2. Miki Bloch , Robert C Daly , David R Rubinow Endocrine factors in the etiology of postpartum depression/ *Comprehensive Psychiatry* · Volume 44, Issue 3, May–June 2003, Pages 234-246.

УДК 615.322:635.621.3:54.061/.062

Беркало Ю.А., Кузнєцова В.Ю., Кисличенко В.С.

Національний фармацевтичний університет

ШАВЛІЯ БЛИСКУЧА – ПЕРСПЕКТИВНЕ ДЖЕРЕЛО ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

У статті проводиться аналіз світової наукової літератури з питання вивченості видів роду Шавлія, які розповсюджені практично на всіх континентах, але особливу увагу привернуто до шавлії блискучої, яка є широко поширеною декоративною рослиною. Трава шавлії блискучої має багатий хімічний склад – у ній виявлені фенольні кислоти, кумарини, флавоноїди, антоціани, клероданові дитерпеноїди, тритерпенові сапоніни та стероїди. Широкий спектр фармакологічної дії шавлії блискучої підтверджений досвідом традиційної медицини та сучасними науковими даними. Різними авторами в умовах *in vitro* підтверджено антиоксиданту, антимикробну, антикоагулянтну, антигіперглікемічну, протизапальну, відхаркувальну, нейропротекторну дії.

Ключові слова: шавлія блискуча, *Salvia splendens*, хімічний склад, застосування у медицині

The article analyzes the world scientific literature on the study of the species of the Sage genus, which are distributed on almost all continents, but special attention is drawn to the scarlet sage, which is a widespread ornamental plant. Scarlet sage herb has a rich chemical composition - it contains phenolic acids, coumarins, flavonoids, anthocyanins, clerodane diterpenoids, triterpene saponins and steroids. A wide range of pharmacological effects of sage is confirmed by the experience of traditional medicine and modern scientific data. Antioxidant, antimicrobial, anticoagulant, antihyperglycemic, anti-inflammatory, expectorant, neuroprotective effects have been confirmed by various authors *in vitro*.

Keywords: scarlet sage, *Salvia splendens*, chemical composition, application in medicine

На даний час спостерігається все більший інтерес до лікарських рослинних засобів, які мають не тільки терапевтичний ефект, але і кращу переносимість, меншу токсичність у порівнянні зі синтетичними препаратами. Даний аспект слід враховувати при лікуванні хронічних захворювань, коли період відновлення може протікати тривалий час. У зв'язку з цим актуальним є вивчення нових лікарських рослин зі значною сировинною базою та отримання на їх основі нових фітопрепаратів.

Одними з таких рослин можуть бути представники роду шавлія (*Salvia* L.) родини глухокропивові (*Lamiaceae*), які містять у своєму складі флавоноїди, ди- та тритерпенові сполуки, карбонові кислоти, вітаміни тощо та чії лікувальні властивості відомі ще здавна. Препарати на основі шавлії лікарської широко застосовуються в офіцинальній та традиційній медицині як протизапальні, антибактеріальні, протипухлинні, антиоксидантні, в'яжучі засоби. Інші види цього роду знайшли своє застосування лише в традиційній медицині, їх використовують як ароматизатори, харчові приправи, косметичні та парфумерні добавки. Впровадження цих видів у медичну практику дозволить розширити сировинну базу рослин роду шавлія та дасть можливість отримувати на їх основі нові фітопрепарати.

В Україні культивується близько 40 видів роду шавлія, у ландшафтному дизайні використовується лише один - шавлія блискуча (*Salvia splendens* Sellow ex Roem. et Schultes), яка завдяки високій декоративності має значний ресурсний потенціал [1].

Дикоросла шавлія блискуча - багаторічний розгалужений напівкущ, до 1,2 м заввишки, з голими стеблами. Листки яйцеподібні або еліптичні, 5,5-12,5 см завдовжки, 2,5-6,0 см завширшки, на верхівці довго та тонко відтягнуті, при основі клиноподібні або округлі, по краях пилчасті, з обох боків голі, черешки значно довші за листову пластинку. До верха листки стають дрібнішими, а черешки коротшими. Приквітники – еліптично видовжені або ланцетні, червоні, довго

відтягнуті на верхівці, короткочерешкові або сидячі, вийчасті, опушені білими багатоклітинними з пласкими широкими члениками волосками, на межі члеників з червоною смужкою, рано опадають. Суцвіття просте, на кінці стебел та гілок, з 7-10 несправжніх мутовок, розташованих з інтервалом 1,5-2,0 см, 2-4 квіткові. Квітки на квітконіжках 6,0-8, мм завдовжки, рясно опушені червонуватими волосками. Чашечка дзвоникоподібна, 15,0-20,0 мм завдовжки, червона, опушена по жилках дуже короткими або довгими багатоклітинними волосками з червоними смужками на межі члеників, при дозріванні плодів – опадає. Верхня губа майже дорівнює нижній, цільна, гостра, нижня – з 2 яйцеподібними зубцями, коротко шилоподібно загостреними. Віночок 5,0-6,0 см завдовжки, червоний або пурпуровий, іноді - з фіолетовим відтінком, з дуже довгою трубкою, що виставляється, зовні коротко опушений, всередині – при основі з двома криючими нектарними лусочками у 3,0-3,5 рази довгими за чашечку. Верхня губа пряма, дещо довша за нижню, на верхівці усічена, нижня – з бічними відігнутими лопатями і середньою, що стирчить. Тичинки сховані під верхньою губою або дещо виставляються. Маточка значно довша за віночок. Плоди – горішки – видовжені, 3,0-3,5 мм завдовжки, на верхівці з 3 тупими короткими лопатями, жовті. Цвіте у травні – червні [1, 2].

У дикому стані зростає у Бразилії, але широко культивується у всьому світі [1, 2]. Дослідженнями інтродукції шавлії блискучої займалися науковці на базі ботанічних садів Києва, Одеси, Житомира, Львова, Дніпра та Донецька. За агротехнічними характеристиками і біологічними особливостями шавлія блискуча вирощується в кліматі України як однорічна рослина, що любить вологий ґрунт і не витримує заморозків, навіть короткотривалих [1].

Аналіз літературних джерел показав, що листя шавлії блискучої містить фенольні сполуки та терпеноїди [3-10].

Так, у метанольному екстракті з листя шавлії блискучої ідентифіковано флавоноїди: лютеолін, лютеолін-7-О-(4",6"-ди-О- α -L-рамнопіранозил)- β -D-глюкопіранозид, апігенін, апігенін-7-О- β -D-рутинозид, космосійн, цинарозид, педалітин, сальвігенін та кризиліол; кумарин: 6,7-дигідроксикумарин; фенольні кислоти: кавову, розмаринову кислоти та метилрозмаринат [6].

У квітках шавлії блискучої виявлені антоціани, представлені похідними пеларгонідину та дельфінідину: пеларгонідин-3-(6-кафеоліглюкозид)-5-(4,6-дімалонілглюкозид) (сальвіанін), пеларгонідин-3-(6-кофеоліглюкозид)-5-(6-малонілглюкозид), пеларгонідин-3-(6-кофеоліглюкозид)-5-глюкозид, пеларгонідин-3-(6-*p*-кумароліглюкозид)-5-(4,6-дімалонілглюкозид) (монардеїн), пеларгонідин-3-(6-*p*-кумароліглюкозид)-5-(6-малонілглюкозид), пеларгонідин-3-(6-*p*-кумароліглюкозид)-5-глюкозид, пеларгонідин-3-(6-*p*-кумароліглюкозид)-5-глюкозид, дельфінідин-3-(6-кафеоліглюкозид)-5-(4,6-дімалонілглюкозид) (сальвіадельфін), дельфінідин-3-(6-кофеоліглюкозид)-5-(6-малонілглюкозид), дельфінідин-3-(6-кофеоліглю-

козид)-5-глюкозид, дельфінідин-3-(6-*p*-кумароїлглюкозид)-5-(4,6-дималонілглюкозид), дельфінідин-3-(6-*p*-кумароїлглюкозид)-5-глюкозид (авобанін). У сортах шавлії блискучої із фіолетовим забарвленням віночка виявлені 3,5-диглюкозиди пеларгонідину, ціанідину та дельфінідину, малоніл-3,*S*-диглюкозид дельфінідину, 3-*p*-кумароїлглюкозид-5-глюкозиди пеларгонідину та дельфінідину, ціанідин-3-кофеїлглюкозид [6, 9].

Кількісний вміст суми гідроксикоричних кислот в екстракті листя шавлії блискучої становив 1,23 %, суми флавоноїдів – 1,61 %, суми антоціанів - 4,17 % [6].

У ацетоновому екстракті листя шавлії блискучої виявлено терпеноїди. Серед дитерпенів ідентифіковано сплендідини А–С, сальвіарин, спленоліди А-В, сальвісплендини А–D, 11-О-ацетилсальвісплендін В, 7-О-ацетилсальвісплендін С, 2-О-ацетилсальвісплендін D, сальвінорин А, сальвіарин, 8-*eni*-сальвіарин, 8-*eni*-сплендідин, 8-*eni*-спленолід В, гормонон і 7-О-етилгорміон, олеарин, а також виявлено один стерин (β -ситостерин) та дві тритерпенові кислоти – урсолову та олеанолову [4].

Кількісний вміст тритерпенових сапонінів у траві шавлії блискучої становить 0,31 % [3].

Також у траві шавлії блискучої виявлено жирні кислоти, амінокислоти, пігменти та мінеральні сполуки [3].

Трава шавлії блискучої використовується в традиційній медицині як протизапальний, протидіабетичний та антибактеріальний засіб [9].

Проведені дослідження фармакологічної активності показали, що метанольний екстракт трави шавлії блискучої має нейропротекторну активність при лікуванні хвороби Альцгеймера у щурів [7].

Листя шавлії блискучої виявили значні антиоксидантні властивості [8, 10] та високу антимікробну дію проти мікроорганізмів: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans* та *Aspergillus niger* [8].

Також в експерименті встановлено антикоагулянтну, антигіперглікемічну [5], протизапальну [4], відхаркувальну [9] активності екстрактів з трави шавлії блискучої.

Проаналізувавши дані літератури, можна зробити висновок про те, що використання шавлії блискучої як джерела біологічно активних сполук з широким спектром фармакологічної активності є прийнятною альтернативою офіційним видам шавлії. Враховуючи, що шавлія блискуча на сьогоднішній день має велику сировинну базу в Україні як декоративна рослина, представляє інтерес її подальше фармакогностичне вивчення.

Список використаних джерел

1. Байкова, Е.В. Род шалфей: морфология, эволюция, перспективы интродукции. Новосибирск: Наука, 2006. 248 с.

2. Победимова Е. Г. Род 1285. Шалфей - *Salvia*. В кн.: Флора СССР / ред. тома Б. К. Шишкин. М. ; Л. : Изд-во АН СССР, 1954. Т. 21. С. 244-363.
3. Зацепина Е.Е. Сравнительный анализ противовоспалительной активности некоторых видов шалфея в эксперименте. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2023. № 2 (128). С. 1-5.
4. Fontana G., Savona G., Rodríguez B. Clerodane Diterpenoids from *Salvia splendens*. *Journal of Natural Products*. 2006. V.69(12). P. 1734–1738.
5. Kumar P.M., Sasmal D., Mazumder P.M. The antihyperglycemic effect of aerial parts of *Salvia splendens* (scarlet sage) in streptozotocin-induced diabetic-rats. *Pharmacogn Res*. 2010. V. 2. P. 190–194.
6. Lu Y., Foo L. Y. Polyphenolics of *Salvia* - a review. *Phytochemistry*. 2002. V. 59(2). P. 117–140.
7. Neuroprotective effect of *Salvia splendens* extract and its constituents against AlCl₃-induced Alzheimer's disease in rats / El-Sawi S.A., Ezzat S.M., Aly H.F. et al. *Advances in Traditional Medicine*. 2020. V.20. P. 381–393.
8. Phytochemical , antioxidant and antimicrobial studies of *Salvia splendens* leaves / Chopra M., Mazumder P.M., Sasmal D. et al. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. 2015. V. 7(10). P. 724-728.
9. Polyphenolic profile and biological activity of *Salvia splendens* leaves / Moharram F.A.-E., Marzouk M.S., El-Shenawy S.M. et al. *J. Pharm. Pharmacol*. 2012. V. 64. P. 1678–1687.
10. Shaheen U.Y., Hussain M.H., Ammar H.A. Cytotoxicity and antioxidant activity of new biologically active constituents from *Salvia lanigra* and *Salvia splendens*. *Pharmacognosy Journal*. 2011. V. 3(21). P. 36–48.

УДК 547.863:615.31

¹Наконечна С.П., ¹Біблюк Д.В., ¹Готинчан А.Г., ¹Скрипська О.В.,
¹Ягодинець П.І., ²Горак Ю.І.

¹Чернівецький національний університет імені Юрія Федьковича

²Львівський національний університет імені Івана Франка

СИНТЕЗ ТА МОДЕЛЮВАННЯ ТОКСИКО-ФАРМАКОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ НОВИХ ПОХІДНИХ ХІНОКСАЛІНУ

Синтезовано ряд хіноксаліновмісних гідразонів взаємодією 3-гідразин-хіноксалін-2-ону з 5-арил-2-фуранкарбальдегідами і визначено їх лікоподібні характеристики. Розрахована ймовірна фармакологічна активність і гостра токсичність отриманих гідразонів за допомогою комп'ютерних програм PASS і GUSAR.

Ключові слова: 3-гідразинхіноксалін-2-он, 5-арил-2-фуранкаральдегід, лікоподібні характеристики, біологічна активність, гостра токсичність.

A number of quinoxaline-containing hydrazones were synthesized in the reaction between 3-hydrazine-quinoxalin-2-on and 5-aryl-2-furancarbaldehydes and their drug-like characteristics were determined. The probable pharmacological activity and acute toxicity of the obtained hydrazones were calculated using PASS and GUSAR software.

Keywords: 3-hydrazine-quinoxalin-2-on, 5-aryl-2-furancarbaldehydes, drug-like characteristics, biological activity, acute toxicity.

Похідні хіноксаліну є важливим класом нітрогеновмісних гетероциклічних сполук та виявляють різноманітну фармакологічну активність. Вони діють як протиракові, протизапальні, антибактеріальні, антигістамінні препарати, засоби для лікування діабету другого типу, мають антитрипаносомну, протигерпесну, антиплазмодійну активності [1]. Хіноксаліни широко використовують у терапевтичній практиці. Наприклад, ехіноміцин є протипухлинним антибіотиком, діоксидин і хіноксидин – антимікробні препарати, квінацилін має антибіотичну дію [2]. Для лікування очної гіпертензії та глаукоми використовується бримонідин, оскільки він виявляє властивість зменшувати внутрішньоочний тиск. Як засіб від нікотинової залежності використовують вареніклін [3]. Сполуки, що містять арилфурановий фрагмент також знайшли застосування в медицині: нітрафудан – дієвий антидепресант, дандролен знижує спазми скелетних м'язів, азимілід – засіб від аритмії серця [4].

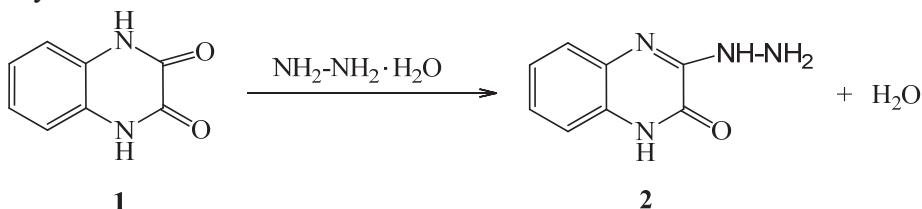
Цікавим є поєднати в одній сполуці обидва фармакофори: і хіноксаліновий і арилфурановий цикли з метою подальшого вивчення фармакологічних властивостей.

Метою роботи є синтез хіноксаліновмісних гідразонів заміщених 5-арил-фурфуролів як потенційних фармацевтичних препаратів, комп'ютерний скринінг їхньої біологічної активності та гострої токсичності.

З літературних даних відомо, що 3-гідразинохіноксалін-2(1*H*)-он та 1-етил(метил)-2-оксохіноксалін-3-ілгідразин є важливими проміжними сполуками для синтезу нових біологічно-активних сполук [5, 6]. Так, реакцією 3-гідразинохіноксалін-2(1*H*)-ону з саліциловим альдегідом і 2-гідрокси-ацетофеноном отримані відповідні N-саліциліден-3-гідразинохіноксалін-2-он і N-(2-гідрокси)-ацетофеніл-3-гідразинохіноксалін-2-он, які мають інсектицидну і антимікробну дії [5]. Взаємодією 1-етил(метил)-2-оксохіноксалін-3-ілгідразину з ароматичними альдегідами в етанолі отримані 3-(2-бензиліденгідразиніл)-1-етилхіноксалін-2-1*H*-он і 1-етил-3-[2-(тіофен-2-ілметиліден)гідразиніл]хіноксалін-2-1*H*-он, які виявляють високу антиконвульсивну активність [6].

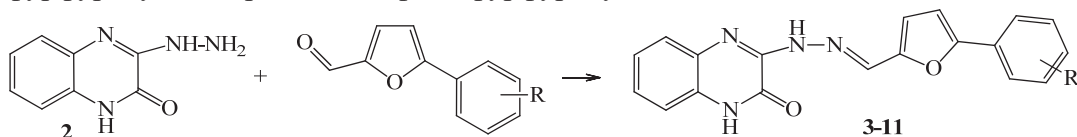
У цьому повідомленні описано синтез сполук, які містять два важливі фармакофорні фрагменти – хіноксаліновий і арилфурановий – одночасно. Вихідними сполуками для синтезу слугували 3-гідразинохіноксалін-2(1*H*)-он і 5-арилфурфури.

3-Гідразинохіноксалін-2(1*H*)-он **2** отриманий кип'ятінням 1,4-дигідро-хіноксалін-2,3-діону **1** з надлишком гідразингідрату в воді впродовж двох годин. Вихід сполуки **2** складає 78 %.



5-Арил-2-фуранкарбальдегіди отримані за методикою [7]. Арилювання фурфуролу проводили хлоридами арендіазонію за наявності каталізатора купрум (II) хлориду у водно-ацетоновому середовищі за кімнатної температури.

Наявність реакційноздатної альдегідної групи у 5-арил-2-фуранкарбальдегідах дає можливість проводити реакції з гідразинами. При взаємодії 3-гідразинохіноксалін-2(1*H*)-ону **2** з 5-арилфурфурами в етанолі утворюються хіноксаліновмісні гідразони заміщених 5-арилфурфуrolів **3-11**. Виходи сполук **3-11** були в межах 51-92 %. Найвищі виходи сполук за використання 3-метокси-4-нітрофенілфурфуролу, 2,5-дихлорофенілфурфуролу, 2-хлоро-4-нітрофенілфурфуролу і 3-нітро-4-метилфенілфурфуролу.



R = 2-Br (**3**), R = 2-Cl (**4**), R = 4-Cl (**5**), R = 2,5-Cl₂ (**6**),
 R = 2-Cl-4-NO₂ (**7**), R = 3-NO₂-4-CH₃ (**8**), R = 3-OCH₃-4-NO₂ (**9**),
 R = 2-Cl-5-CF₃ (**10**), R = 2-CF₃-4-Cl (**11**).

Прогнозування можливої фармакологічної активності отриманих хіноксаліновмісних гідразонів заміщених 5-арил-фурфуrolів **3-11** здійснено з використанням комп'ютерної програми PASS [8]. Досліджувані сполуки можуть мати широкий спектр фармакологічної дії (табл.). Зокрема, всі речовини ймовірно будуть підсилювати HMGCS2 (білок, задіяний у метаболізмі та біосинтезі ліпідів, стероїдів і холестеролу) та, можливо, будуть антагоністами Mcl-1 (білок, що задіяний у процесі програмованої клітинної смерті), інгібіторами амінопептидази PfA-M1 (можуть мати терапевтичний потенціал в лікуванні малярії). З меншою ймовірністю хіноксаліновмісні гідразони заміщених 5-арилфурфуrolів **3-11**

можуть виступати інгібіторами інсулінази (гіпоклікемічна активність) та виявляти антимікобактеріальну та антитуберкульозну дії.

Таблиця.

Ймовірна фармакологічна активність досліджуваних сполук

Активність	Сполука								
	3	4	5	6	7	8	9	10	11
HMGCS2 expression enhancer	95,8	95,4	95,7	95,2	94,9	95,0	94,6	94,5	94,8
Mcl-1 antagonist	66,1	69,9	67,3	68,0	71,7	68,5	71,9	57,5	55,4
PfA-M1 aminopeptidase inhibitor	59,7	56,8	59,7	56,9	57,9	57,7	56,6	49,9	50,0
Insulysin inhibitor	56,1	57,7	67,0	55,4	33,4	38,2	40,7	46,8	49,2
Antimycobacterial	50,6	48,1	57,3	46,1	60,5	60,7	67,1	42,2	40,2
Antituberculosic	50,2	44,7	55,1	43,1	56,1	62,0	65,4	36,9	35,6

Розрахунки показують, що ймовірність прояву як підсилювачів білка HMGCS2 для сполук **9-11** будуть коливається в межах 94,5–95,8%. Це найбільш виражена потенційна біологічна активність для цієї групи речовин. Також сполуки можуть виступати антагоністами білка Mcl-1 (ймовірність прояву 55,4–71,9%). Сполуки, що містять атоми галогену у фенільному заміснику хіноксаліновмісних гідразонів **3-6** здебільшого можуть виявляти гіпоклікемічну активність порівняно з іншими гідразонами. Для сполук **3-11** ймовірність прояву антимікобактеріальної дії знаходиться в межах 40,2–67,1%, протитуберкульозної – 35,6–65,4%. Вищу антимікобактеріальну і протитуберкульозну активність виявляють сполуки, що містять нітрогрупу у фенільному ядрі.

Аналіз результатів розрахунку параметрів лікоподібності показав, що одержані похідні хіноксаліну відповідають п'яти критеріям правила Ліпінські і вірогідно будуть мати добру біодоступність, зокрема найбільшу лікоподібність мають 1,4-дигідроксалін-2,3-діон та 3-гідразиохіноксалін-2(1*H*)-он.

Для розрахунку можливої гострої токсичності отриманих сполук ми використали програму GUSAR онлайн (для пацюка) [9]. При внутрішньочеревному шляху введення 3-гідразиохіноксалін-2(1*H*)-он відноситься до 4 класу токсичності (LD_{50} дорівнює 229,2 мг/кг), хіноксаліновмісні гідразони заміщених 5-арилфурфуролів – до 5 класу токсичності (LD_{50} – 616-1189 мг/кг), а 1,4-дигідрохіноксалін-2,3-діон є нетоксичним (LD_{50} рівне 2418 мг/кг). Результати розрахунку гострої токсичності при внутрішньовенному введенні сполук свідчать, що всі речовини належать до 4 класу токсичності (LD_{50} знаходиться в межах 86,67-171,9 мг/кг). При пероральному шляху введенні синтезовані речовини також належать до 4 класу токсичності (LD_{50} знаходиться в межах 479,8-1967 мг/кг). При

підшкірному введенні 1,4-дигідрохіноксалін-2,3-діон **1**, 3-гідразінохіноксалін-2(1H)-он **2** та 5-(4-метил-3-нітрофеніл)-3,4-дигідро-3-оксо-2-хіноксалініл)гідразон фурфуролу **8** належить до 4 класу токсичності (LD₅₀ складає 398,1, 582,3 та 849 мг/кг відповідно), хіноксаліновмісні гідразони галоген 5-арил-фурфуролів **3-6** є нетоксичними (LD₅₀ знаходиться в межах 3298-4125 мг/кг), всі решта – 5 клас токсичності (LD₅₀ знаходиться в межах 1258-2123 мг/кг).

Відповідно до результатів віртуального скринінгу можна зробити висновок про доцільність подальших лабораторних досліджень біологічної активності отриманих хіноксаліновмісних гідразонів заміщених 5-арилфурфуролів та перспективність пошуку серед них нових лікарських засобів поліфункціональної дії.

This work was supported by a grant from the Simons Foundation (Award Number: 1030286).

Список використаних джерел

1. Ameen Ali Abu-Hashem. Synthesis, reactions and biological activity of quinoxaline derivatives. *American Journal of Organic Chemistry*. 2015. Vol. 5(1). P. 14-56.
2. Ghadage Ratnadeep V. and Shirote Pramod J.. Antimicrobial activities of some substituted quinoxalin-2(1H)-one derivatives. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. 2011. Vol. 3(5). P. 260-266.
3. Korotaev Vladislav U., Zimnickiu N.S., Barkarov A.Y., Kutyshev I.B., Sosovskih V.Y. Stabilized azomethine ylides based on indeno[1,2-b]quinoxalinones in reactions of [3+2]cycloaddition with electrophilic alkenes. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2018. Vol. 54, N 10. P. 905-922.
4. Ковтуненко В.О. Лікарські засоби з дією на центральну нервову систему. К.: Ірпінь, 1997. 462 с.
5. Ananthalakshmi P.V., Sandhyarani D., Jayatyagaraju V. Structural elucidation studies on transition metal complexes of new hydrazine quinoxaline derivatives. *Asian Journal of Chemistry*. 1995. Vol. 7, No 2. P. 296-306.
6. Bayoumi A., Ghiaty A., El-Morsy A., Abul-Khair H., Hassan M.H., Elmeligie S. Synthesis and evaluation of some new 1,2,4-triazolo(4,3-a)quinoxalin-4-5H-one derivatives as AMPA receptor antagonists. *Bulletin of Faculty of Pharmacy, Cairo University*. 2012. P. 141-146.
7. Горак Ю., Лесюк О., Гомза Ю., Козлов Н., Жихарко Ю., Максимович І., Качмарик В., Роговик М., Мотовильський О., Литвин Р. Трикомпонентні циклізації з використанням 5-арил-2-фуранкарбальдегідів. *Вісн. Львів. ун-ту. Сер. хім.* 2013. Вип. 54, Ч. 2. С. 254-260.
8. PASSOnline [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.pharmaexpert.ru/PASSOnline/>
9. Gusar online [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.way2drug.com/gusar/acutopredict.html>.

СИНТЕЗ 2-АМІНО-5-АЛКІЛ-1,3-ОКСАЗОЛІВ

Виконано дослідження синтезу 2-аміно-5-алкіл-1,3-оксазолів шляхом внутрішньомолекулярної модифікації 3-N-ацилпохідних-5-алкіл-1,2-оксазолів.

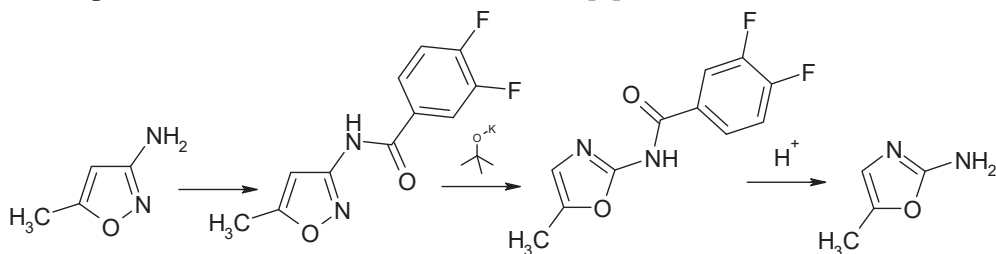
The study of the synthesis of 2-amino-5-alkyl-1,3-oxazoles by intramolecular modification of 3-N-acyl derivatives-5-alkyl-1,2-oxazoles was carried out.

Ключові слова: 2-аміно-5-алкіл-1,3-оксазол, алкілпохідні

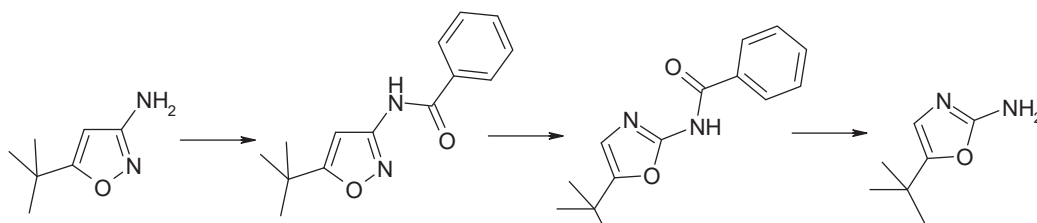
Серед 2-аміно-1,3-оксазолів відомо чимало сполук, які характеризуються різними видами біологічної активності [1,2].

Очевидно, що оптимізація шляхів отримання подібних похідних є в наш час актуальним завданням для науковців. У більшості публікацій приділяється увага пошуку шляхів отримання оксазолів з ароматичними та гетероциклічними фрагментами, для алкілпохідних цього ряду представлено лише декілька прикладів синтезу.

Один із варіантів отримання 2-аміно-5-алкіл-1,3-оксазолів – метод на основі модифікації 3-аміно-5-алкіл-1,2-оксазолів [3].



У ході дослідження ми певним чином трансформували представлений у літературних джерелах метод і здійснили перетворення згідно наступної схеми.

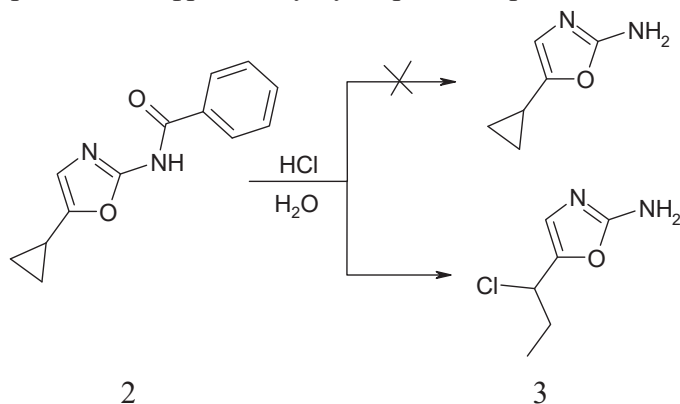


1

Таким чином з виходом 74% на останній стадії було виділено 2-аміно-5-*трет*бутил-1,3-оксазол 1.

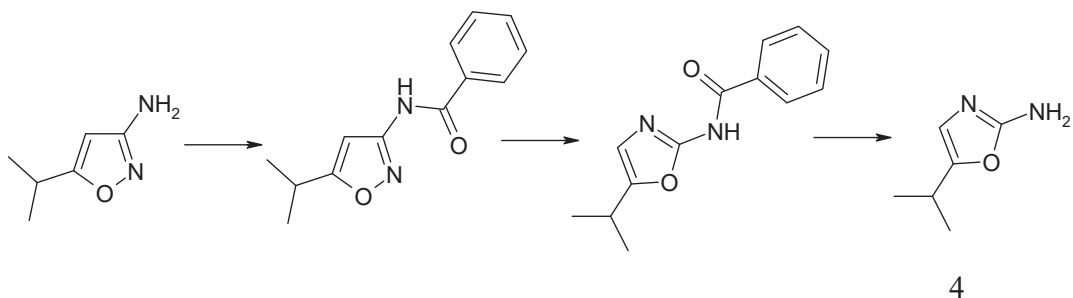
Спектральний аналіз показав, що у спектрі ПМР виділеної сполуки 1 наявні сигнали у вигляді синглетів, що характерні для залишку третбутилового фрагменту (1,2 м.ч.), аміногрупи (6,3 м.ч.) та атома Гідрогену у четвертому положенні оксазольного циклу (6.2 м.ч.).

У той же час, при спробі подібним шляхом отримати 2-аміно-5-циклопропіл-1,3-оксазол ми зіткнулися з проблемою на останній стадії. При кип'ятінні у хлоридній кислоті сполуки 2 відбувається не лише гідроліз амідного зв'язку, а і взаємодія циклопропанового фрагменту з гідроген хлоридом. Згідно з результатами аналітичного контролю (ПМР, хромато-мас-аналіз) нам вдалося з'ясувати, що відбувається приєднання HCl до залишку циклопропану з утворенням *n*-пропільного фрагменту і утворюється речовина 3.



Виділити продукт приєднання хлороводню 3 у індивідуальному вигляді не вдалося, проте у спектрі ПМР наявні сигнали у області аліфатичних протонів, що вказують на розкриття циклопропанового циклу.

Певні складнощі виникли і при синтезі оксазолу 4, що містить ізопропільний фрагмент у п'ятому положенні гетероцикла.



Було з'ясовано, що остання стадія у даному випадку не відбувається гладко, кінцева сполука була виділена у вигляді маслоподібного осаду з низьким виходом. Шляхом хроматографічної очистки вдалося виділити цільовий продукт 4, однак виявилось, що ця сполука починає розкладатися протягом кількох днів.

Таким чином, пошук нових актуальних підходів для синтезу 2-амінооксазолів, що містять алкільний залишок у 5-положенні гетероциклічного ядра є актуальним і надалі.

Дослідження були виконані з використанням потужностей ТОВ НВК «Укроргсинтез».

Список використаних джерел

1. Molly A., Silvers G. T., Robertson C. M., Taylor G. L., Waldrop J. Design, synthesis, and antibacterial properties of dual-ligand inhibitors of acetyl-CoA carboxylase. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2014. Vol. 57. № 21. P. 8947–8959.
2. Vieira E., Huwyler J., Jolidon S., Knoflach F. Fluorinated 9H-xanthene-9-carboxylic acid oxazol-2-ylamides as potent, orally available mGlu1 receptor enhancers. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2009. № 19. P. 1666–1669.
3. Perez J., Diaz R., Yranzo G. Gas-phase thermal isomerization of some aminomethylisoxazoles. *Journal of Organic Chemistry*. 1981. № 46. P. 3505–3508.

УДК 547.32+547.556.7

**Заболотна М.В., Драбик М.Р., Голодюк І.М.,
Тулайдан Г.М., Симчак Р.В., Барановський В.С.**

*Тернопільський національний педагогічний університет
імені Володимира Гнатюка*

ГАЛОГЕН- І ТІОЦІАНАТОАРИЛЮВАННЯ МОНОАЛІЛОВОГО ЕТЕРУ ГЛІЦЕРИНУ

Досліджено купрокаталітичну взаємодію арилдіазоній хлоридів і тетрафлуороборатів з моноаліловим етером гліцерину в умовах реакцій Меєрвейна і аніонарилювання та з'ясовано основні фактори хемоселективності даних реакцій. Розроблено методики синтезу 3-(3-арил-2-хлоро(тіоціанато)пропокси)пропан-1,2-діолів та встановлено основні фізико-хімічні константи і спектральні характеристики синтезованих сполук.

The copper-catalytic interaction of aryldiazonium chlorides and tetrafluoroborates with glycerol monoallyl ether under the conditions of Meerwein and anionarylation reactions was investigated and the main factors of the chemoselectivity of these reactions were clarified. Methods for the synthesis of 3-(3-aryl-2-chloro(thiocyanato)propoxy) propane-1,2-diols were developed and the main physicochemical constants and spectral characteristics of the synthesized compounds were determined.

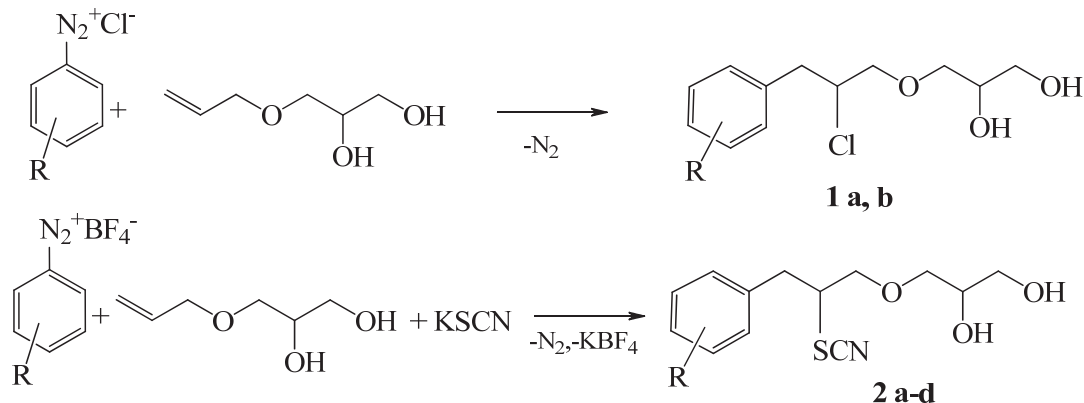
Ключові слова: хлориди і тетрафлуороборати арилдіазонію, аніонарилювання, моноаліловий етер гліцерину, 3-(3-арил-2-хлоро(тіоціанато)пропокси)пропан-1,2-діоли.

На даний час в реакціях аніонарилювання досліджено лише моноалільні похідні – алілгалогеніди, алілові етери і естери та окремі діалільні системи – діалілоксид, діалілсульфід, діаліламін, діалілові естери фталевої і ізофталевої кислот. В більшості випадків реакційна здатність алільних систем у реакціях аніонарилювання нижча, ніж у вінільних похідних, кратні зв'язки яких активовані електроноакцепторними групами [1].

Особливий інтерес представляє вивчення реакцій аніонарилювання функціоналізованих алільних похідних, що містять функціональні групи, здатні вступати в реакції приєднання або заміщення. Раніше, на прикладі алілгліцидилового етеру і йодистого алілу було показано, що тіоціанатоарилювання даних сполук проходить зі збереженням гліцидильного фрагменту і атома йоду відповідно, хоч в деяких випадках наявність легковідхідних груп у структурі ненасиченого субстрату приводить до утворення в умовах реакції 3-арилпропенів.

Серед алільних сполук, що містять гідроксильні групи в реакціях хлор- і тіоціанатоарилювання вивчений тільки аліловий спирт. З метою з'ясування впливу гідроксогруп на реакційну здатність алільних похідних нами в реакціях Меєрвейна і тіоціанатоарилювання нами досліджений моноаліловий етер гліцерину (3-(алілокси)пропан-1,2-діол).

Встановлено, що арилдіазоній хлориди реагують з моноаліловим етером гліцерину в умовах реакції Меєрвейна з утворенням 3-(3-арил-2-хлоропропокси)пропан-1,2-діолів (**1a, b**), а арилдіазоній тетрафлуороборати у присутності роданід-аніонів утворюють продукти тіоціанатоарилювання – 3-(3-арил-2-тіоціанатопропокси)пропан-1,2-діоли (**2a-d**):



1, 2: R=H (**a**); 4-CH₃ (**b**); 4-CH₃O (**c**); 2-CH₃ (**d**)

Реакції відбуваються у водно-ацетоновому (1:3) середовищі у присутності каталізаторів – міді (I) хлориду або міді (II) тетрафлуороборату при 5÷35⁰C. Оптимальне співвідношення реагентів – сіль діазонію – моноаліловий етер гліцерину – аніоноідний реагент – каталізатор складає 1,3:1:1,4:0,15.

Взаємодія солей діазонію з моноаліловим етером гліцерину також супроводжується утворенням хлор- і тіо(ізотіо)ціанатоаренів (до 50%) за маршрутом реакції Зандмейсера-Гаттермана.

Нижчі виходи продуктів хлор- і тіоціанатоарилування моноалілового етеру гліцерину, порівняно з моноалільними і діалільними похідними, можливо пов'язані з наявністю в структурі молекул досліджуваної ненасиченої сполуки двох гідроксильних груп, які можуть зв'язувати в комплекси йони міді (II), тим самим інактивуючи каталітичний процес, що узгоджується з літературними даними стосовно тіоціанатоарилування алілового спирту, де вихід цільового продукту в 4 рази нижчий, ніж у випадку хлористого алілу [2]. Виходи, константи, дані елементного аналізу і ¹H ЯМР спектрів синтезованих речовин **1a**, **b**, **2 a-d** представлені в табл. 1 і 2.

Таблиця 1

Виходи, константи і дані елементного аналізу 3-(3-арил-2-хлоро(тіоціанати)пропокси)пропан-1,2-діолів (**1a**, **b**, **2a-d**)

№	Вихід %	n_D^{20}	d_4^{20}	MR _D		Знайдено, %			Формула	Обчислено, %		
				знайдено	обчислено	N	S	Cl		N	S	Cl
1a	36	1.5460	1.2128	63.66	63.91	–	–	14.60	C ₁₂ H ₁₇ ClO ₃	–	–	14.49
1b	24	1.5382	1.2029	68.86	68.71	–	–	14.88	C ₁₃ H ₁₉ ClO ₃	–	–	13.70
2a	28	1.5619	1.2143	71.39	71.61	5.07	11.73	–	C ₁₃ H ₁₇ NO ₃ S	5.24	11.99	–
2b	24	1.5703	1.2119	76.21	76.41	4.74	11.14	–	C ₁₄ H ₁₉ NO ₃ S	4.98	11.40	–
2c	26	1.5711	1.2482	78.29	78.34	4.60	10.52	–	C ₁₄ H ₁₉ NO ₄ S	4.71	10.78	–
2d	24	1.5742	1.2196	76.15	76.41	4.71	11.08	–	C ₁₄ H ₁₉ NO ₃ S	4.98	11.40	–

Будова синтезованих арилалкільних хлоридів **1a**, **b** і тіоціанатів **2a-d** підтверджена даним ІЧ та ¹H ЯМР спектроскопії. ІЧ спектри цих сполук містять смуги поглинання гідроксильних груп в ділянці 3382-3360 см⁻¹. Сполуки **2a-d** додатково характеризуються смугами поглинання тіоціанатних груп при 2148-2156 см⁻¹.

Таблиця 2

Дані ¹H ЯМР спектрів

3-(3-арил-2-хлоро(тіоціанати)пропокси)пропан-1,2-діолів (**1a**, **b**, **2a-d**)

№	Хім. зсув, δ м.ч.
1 a	7.46-7.29 м (5H, C ₆ H ₅); 4.08 д (J _{HH} 5.2 Гц) [2H, -OCH ₂ CH(Cl)]; 3.96-3.91 м [1H, -CH(OH)]; 3.87-3.81 м [1H, CH(Cl)]; 3.77 д.д (J _{HH} 4.4 Гц) 3.70 д.д (J _{HH} 6.4 Гц) (2H, -CH ₂ OH); 3.61-3.52 м [2H, -OCH ₂ CH(OH)]; 3.48 ш. с. (1H, -OH); 3.33 д.д (J _{HH} 6.8 Гц), 3.14 д.д (J _{HH} 8.2 Гц) (2H, CH ₂ C ₆ H ₅)
1 b	7.20-7.03 м (4H, C ₆ H ₄); 4.10 д (J _{HH} 5.4 Гц) [2H, -OCH ₂ CH(Cl)]; 3.92-3.84 м [1H, -CH(OH)]; 3.81-3.72 м [1H, CH(Cl)]; 3.60 д.д (J _{HH} 4.2 Гц) 3.51 д.д (J _{HH} 6.2 Гц) (2H, -CH ₂ OH); 3.49-3.44 м [2H, -OCH ₂ CH(OH)]; 3.41 ш. с. (1H, -OH); 3.30 д.д (J _{HH} 6.4 Гц), 3.09 д.д (J _{HH} 8 Гц) (2H, CH ₂ C ₆ H ₄); 2.22 с (3H, CH ₃).

2 a	7.42-7.23 м (5H, C ₆ H ₅); 4.03 д (J _{HH} 5 Гц) [2H, -OCH ₂ CH(SCN)]; 3.93-3.86 м [1H, -CH(OH)]; 3.84-3.76 м [1H, CH(SCN)]; 3.70 д.д (J _{HH} 4 Гц) 3.60 д.д (J _{HH} 6 Гц) (2H, -CH ₂ OH); 3.55-3.46 м [2H, -OCH ₂ CH(OH)]; 3.43 ш. с. (1H, -OH); 3.26 д.д (J _{HH} 6 Гц), 3.06 д.д (J _{HH} 8 Гц) (2H, CH ₂ C ₆ H ₅)
2 b	7.23-6.96 м (4H, C ₆ H ₄); 4.02 д (J _{HH} 5 Гц) [2H, -OCH ₂ CH(SCN)]; 3.94-3.87 м [1H, -CH(OH)]; 3.85-3.77 м [1H, CH(SCN)]; 3.69 д.д (J _{HH} 4 Гц) 3.58 д.д (J _{HH} 6 Гц) (2H, -CH ₂ OH); 3.56-3.48 м [2H, -OCH ₂ CH(OH)]; 3.41 ш. с. (1H, -OH); 3.25 д.д (J _{HH} 6 Гц), 3.05 д.д (J _{HH} 8 Гц) (2H, CH ₂ C ₆ H ₄); 2.24 с (3H, CH ₃).
2 c	7.29-7.10 м (4H, C ₆ H ₄); 4.03 д (J _{HH} 5 Гц) [2H, -OCH ₂ CH(SCN)]; 3.94-3.85 м [1H, -CH(OH)]; 3.84-3.75 м [1H, CH(SCN), 3H, 4-CH ₃ O]; 3.71 д.д (J _{HH} 4 Гц) 3.59 д.д (J _{HH} 6 Гц) (2H, -CH ₂ OH); 3.56-3.46 м [2H, -OCH ₂ CH(OH)]; 3.40 ш.с. (1H, -OH); 3.24 д.д (J _{HH} 6 Гц), 3.04 д.д (J _{HH} 8 Гц) (2H, CH ₂ C ₆ H ₄).

В ¹H ЯМР спектрах сполук **1a**, **b**, **2a-d** додатково до сигналів протонів гліцеринового фрагменту спостерігаються сигнали протонів ароматичних ядер (мультиплети в ділянці 7.46-6.96 м. ч.), CH₂-груп, зв'язаних з ароматичним фрагментом (дублети дублетів при 3.33-3.24 м. ч. і 3.14-3.04 м. ч.), і CH-груп, зв'язаних з атомом хлору або тіоціанатною групою (мультиплети 3.87-3.72 м. ч.).

Таким чином, на прикладі моноалілового етеру гліцерину встановлено, що у випадку наявності в молекулі ненасиченої сполуки алільного та гліцеринового фрагментів, продукти аніонарилювання утворюються з незначними виходами, а домінуючим процесом є нуклеофільне заміщення діазогрупи на аніон. Основними факторами, які зумовлюють таку хемоселективність реакції є значно нижча реакційна здатність кратних зв'язків у складі алільних фрагментів та інактивація каталітичного процесу за рахунок утворення комплексів каталізатора з гідроксильними групами ненасиченої сполуки. Перший з цих факторів сприяє зменшенню ступеня активації кратного карбон-карбонового зв'язку електроноакцепторними групами, адже у випадку алільного фрагменту даний вплив не є безпосереднім, а передається через метиленову групу. Роль конкуруючих процесів є також однією з вирішальних, оскільки реакції аніонарилювання і Зандмейєра-Гаттермана відбуваються в близькому температурному режимі, що, здебільшого, приводить до кінетичного контролю процесу: швидкість і ймовірність утворення реакційних комплексів, в яких утворюються аніонарени зростає зі зменшенням концентрації ненасиченої сполуки і збільшенням концентрації продуктів.

Експериментальна частина

ІЧ спектри синтезованих сполук записані у вазеліновій олії або в тонкому шарі на спектрометрі SPECORD M80 в діапазоні 4000-400 см⁻¹. Спектри ¹H ЯМР отримані в ДМСО-d₆ на приладі Bruker Avance DRX-500 (500 МГц), зовнішній стандарт – ТМС. Індивідуальність синтезованих сполук встановлювали методом ТШХ на пластинках Silufol UV-254 (елюент – гептан : хлороформ : метанол (2:2:1)).

3-(3-Феніл-2-хлоропроокси)пропан-1,2-діол (1a)

До 5 мл (5.3 г, 0.04 моль) моноалілового етеру гліцерину, 1.0 г (0.006 моль) дигідрату міді (II) хлориду в 120 мл водно-ацетонової (1:3) суміші додавали впродовж 30 хв. розчин, що містив 7.4 г (0.053 моль) фенілдіазоній хлориду. Азот виділявся при 30-35⁰С впродовж 1.5 год. Після завершення виділення азоту в реакційну суміш додавали 30 мл води і екстрагували 60 мл діетилового етеру. Витяжки промивали водою, сушили безводним сульфатом магнію. Після відгонки етеру залишок хроматографували на колонці з Al₂O₃ (елюент: гептан – хлороформ – метанол, 2:2:1) і далі, після упарювання елюенту, проводили ІЧ-спектрофотометричний аналіз одержаних фракцій. Проводили відбір фракцій, в яких спостерігалися смуги поглинання гідроксильних груп. Одержано 3.5 г (36%) сполуки **1a** у вигляді світло-жовтої олії з n_D^{20} 1.5460 і d_4^{20} 1.2128. ІЧ спектр (ν , см⁻¹): 3382 (–ОН). Знайдено, %: Cl 14.60. C₁₂H₁₇ClO₃. Обчислено, %: Cl 14.49.

За аналогічною методикою з використанням хлориду *n*-толілдіазонію одержана сполука **1b**.

3-(3-Феніл-2-тіоціанатопроокси)пропан-1,2-діол (2a)

До 5 мл (5.35 г, 0.04 моль) моноалілового етеру гліцерину, 2.1 г (0.006 моль) гексагідрату міді (II) тетрафлуороборату і 5.5 г (0.057 моль) калій роданіду в 150 мл водно-ацетонової (1:3) суміші додавали впродовж 1 год. 10.1 г (0.052 моль) фенілдіазоній тетрафлуороборату. Азот виділявся при –5-0⁰С впродовж 2 год. Після завершення виділення азоту в реакційну суміш додавали 30 мл води і екстрагували 50 мл діетилового етеру. Витяжки промивали водою, сушили безводним сульфатом магнію. Після відгонки етеру залишок хроматографували на колонці з Al₂O₃ (елюент: гептан – хлороформ – метанол, 2:2:1) і далі, після упарювання елюенту, проводили ІЧ-спектрофотометричний аналіз одержаних фракцій. Проводили відбір фракцій, в яких спостерігалися смуги поглинання тіоціанатної і гідроксильних груп. Отримано 3.0 г (28%) сполуки **2a** у вигляді жовтої олії з n_D^{20} 1.5619 і d_4^{20} 1.2143. ІЧ-спектр (ν , см⁻¹): 3368 (–ОН), 2156 (–S–C≡N). Знайдено, %: N 5.07, S 11.73. C₁₃H₁₇NO₃S. Обчислено, %: N 5.24, S 11.99.

Аналогічно синтезовані сполуки **2b-d**.

Список використаних джерел

1. Гришук Б. Д., Горбовий П.М., Барановський В.С., Ганущак М. І. Каталітичні і некаталітичні реакції ароматичних солей діазонію з алкенами у присутності нуклеофілів. *Журнал органічної та фармацевтичної хімії*. 2008. Т.6, Вип. 3(23). С. 16–32.
2. Обушак М. Д. Закономірності редокс-каталітичних реакцій ненасичених сполук з солями арендіазонію : дис. ... доктора хім. наук : 02.00.03. Львів, 1999. 354 с.

¹Іваніцька В.Г., ²Горбик Т.М.

¹Чернівецький національний університет імені Юрія Федьковича

²Чернівецький ліцей №3 медичного профілю Чернівецької міської ради

ФОРМУВАЛЬНЕ ОЦІНЮВАННЯ НА УРОКАХ ХІМІЇ

За результатами педагогічного експерименту проаналізовано проблеми та перспективи використання прийомів формувального оцінювання на уроках хімії у закладах загальної середньої освіти. Показано, що застосування нетрадиційної методики оцінювання, основний акцент якої зроблений на перехід від предметоцентричної до дитиноцентричної моделі навчання, впливає на пізнавальну активність учня і дає можливість підвищити визначальні показники ефективності засвоєння навчального матеріалу.

Ключові слова: формувальне, підсумкове оцінювання, учень.

Based on the results of the pedagogical experiment, the problems and prospects of using formative assessment methods in chemistry lessons in general secondary education institutions were analyzed. It is shown that the use of non-traditional assessment methods, the main emphasis of which is on the transition from a subject-centered to a child-centered learning model, affects the student's cognitive activity and makes it possible to increase the determining indicators of the effectiveness of learning the learning material.

Key words: assessment, evaluation, student.

Оцінювання є одним із основних і визначальних факторів у забезпеченні якості та ефективності освітнього процесу. Проблемні питання, пов'язані із вивченням впливу оцінювання на формування основних програмних компетентностей учня закладу загальної середньої освіти, широко розглядаються вчителями, методистами та дослідниками уже протягом кількох десятиліть. Саме компетентнісний підхід до системи освіти вимагає вдосконалення не лише методів, форм і засобів навчання, але також і нових підходів до процесу оцінювання. У сучасній вітчизняній та зарубіжній педагогіці розрізняють поняття формувального та підсумкового оцінювання. Формально в основі класифікації оцінювання на ці два види є те, що формувальне оцінювання (assessment) здійснюється під час навчального процесу, а підсумкове (evaluation) – після його завершення. Хоча різниця між ними є більш глибокою і полягає не лише у місці оцінювання в освітньому процесі, але і його цілях: формувальне оцінювання дає змогу оцінити й скоригувати процес навчання, а підсумкове (традиційне оцінювання) лише показує його результат. Дидактичною метою формувального оцінювання є не так визначення успішності чи неуспішності навчального процесу, а головним чином – пошук шляхів його корекції та

вдосконалення. Тож формувальне оцінювання (ФО) ґрунтується не на кількісних, а на якісних показниках.

У багатьох наукових публікаціях, що стосуються питань сучасних засобів контролю освітнього процесу, визначаються головні характеристики формувального оцінювання. Так, автори [1, 2] вказують, що формувальне оцінювання базується на систематичному та інтерактивному оцінюванні роботи учнів і забезпечує зворотній зв'язок навчального процесу з точки зору поставленої мети, а також дає можливість визначити, якими мають бути наступні кроки в навчанні. Ефективність застосування ФО в освітньому процесі підтверджується кількома групами дослідників [3, 4]. Особливо слід відмітити, що реалізація ФО покращує розуміння навчального змісту і учні з нижчою успішністю вирають від нього найбільше [5].

Не зважаючи на значні переваги формувального оцінювання у порівнянні із традиційним підсумковим, питання впровадження його у сучасну систему освіти до цієї пори залишається дискусійним. В літературі існують відомості, які не підтверджують суттєвого впливу формувального оцінювання на успішність учнів чи їх академічні досягнення. Дослідники зазначають, що вплив ФО на результати навчання учнів важко довести, оскільки він стає помітним лише в довгостроковій перспективі [6]. В умовах вітчизняної системи освіти проблеми впровадження ФО в значній мірі зумовлюється тим, що вимоги до змісту освіти є комплексними і визначаються навчальною програмою, а обсяг знань, які учні повинні засвоїти, постійно зростає. Не сприяє ефективному застосуванню ФО також і велика кількість учнів у класах, недостатня вмотивованість вчителів, інерція в процесах зміни підходу до системи освіти від традиційного до компетентнісного і т. ін. Відповідно до цього, на даний час в системі освіти України переважає підсумкове оцінювання.

Із основних недоліків шкільної системи оцінювання можна визначити: незначний діапазон шкільних оцінок; розпливчастість критеріїв оцінювання, що впливає на його об'єктивність; низький рівень гуманності; недостатнє стимулювання активної пізнавальної діяльності учнів; неможливість об'єктивно оцінити узагальнені вміння та особистісні результати кожного учня, а також неможливість оцінювання поступального руху дитини, а не лише кінцевого результату. Оцінка може як мотивувати і надихати дитину, так і викликати негативні емоції, що блокують здатність мозку дитини до сприйняття інформації і можливості навчання. Все це вказує на необхідність серйозного, обґрунтованого і виваженого підходу до застосування тієї чи іншої системи контролю навчального процесу з метою підвищення його ефективності і трансформації із предмето- до дитиноцентричного.

Метою нашого дослідження була розробка методичних матеріалів для формувального оцінювання результатів навчальної діяльності на уроках хімії та перевірка їх ефективності. У педагогічному експерименті брали участь учні та вчителі Чернівецького ліцею №3 медичного профілю Чернівецької міської ради та Чернівецького багатoproфільного ліцею №11 "Престиж" Чернівецької міської ради. Для вивчення впливу ФО на формування основних програмних компетентностей учнів розроблено необхідні методичні матеріали і застосовано їх у 7, 8, 10-х класах вказаних ЗЗСО. Нами здійснено ґрунтовний аналіз проблеми, вибраної для дослідження, виявлено стан обізнаності педагогічної спільноти про зміст формувального оцінювання, визначено рівень володіння даною технологією та окремими її прийомами. З цією метою були використані такі методи: анкетування, бесіда, спостереження, аналіз уроків та методичних матеріалів (конспектів, технологічних карт, публікацій вчителів). Результати анкетування вчителів показало, що зі змістом формувального оцінювання ознайомлені 100% респондентів, однак лише 30% з них вважають свої знання в цій галузі системними і достатніми, решта мають уявлення лише про деякі окремі прийоми ФО. Бажання вдосконалити свої знання у цій галузі висловили 85% педагогів. Аналіз відкритих уроків та методичних матеріалів, спостереження та тестування дали можливість визначити рівні володіння технологією формувального оцінювання (таблиця) за чотирма загальними компонентами у складі будь-якої компетентності:

- мотиваційно-цільовий компонент вказує на наявність мотивації у досягненні мети, готовність та інтерес до діяльності, усвідомлення її цілей;
- когнітивний компонент - наявність необхідних знань і умінь, здатність застосовувати їх у професійній діяльності, систематизувати та аналізувати;
- операційно-діяльнісний компонент демонструє ефективність і продуктивність діяльності, застосування на практиці набутих знань та вмінь;
- рефлексивний компонент забезпечує готовність особистості до пошуку шляхів вирішення проблем на основі аналізу своєї діяльності.

Таблиця 1

Рівень володіння технологією формувального оцінювання

№ з/п	Компоненти професійної компетентності	Кількість вчителів, що взяли участь в експерименті (%)		
		Низький рівень	Середній рівень	Високий рівень
1.	Мотиваційно-цільовий	15	54	31

2.	Когнітивний	36	43	21
3.	Операційно-діяльнісний	38	48	14
4.	Рефлексивний	23	45	32

Наведені результати показують необхідність подальшої роботи у напрямку знайомства вчителів із засадами впровадження нових методів оцінювання у практику їх педагогічної діяльності. В рамках дослідження нами було відібрано ті прийоми ФО, які найбільш успішно можуть бути адаптовані до специфіки хімії як навчального предмета: «Істинні чи хибні твердження», "Пошук помилки", «K-W-L діаграми», «Сенкан», «Frayer Модель», «Картки самооцінювання», «Картки відображення процесу навчання, т.зв. «Ментальні карти», «Квитки (картки виходу)», «Сигнали рукою», «Світлофор», «Метапізнавальне інтерв'ю».

Прикладом застосованої методики оцінювання може бути прийом "Пошук помилки" який полягає у тому, що вчитель навмисно дає учням завдання з помилками, які потрібно виявити. Помилки, закладені в завданні, повинні бути типовими, які часто допускаються в рамках даної теми. Цей прийом використовували у 10 класі, при вивченні теми «Насичені вуглеводні». Після пояснення алгоритму складання назв алканів можна дати завдання знайти помилки, допущені в назвах, написати структурні формули речовин і правильно назвати їх за номенклатурою ІЮПАК. Виконання завдання дозволить вчителю вирішити одразу дві задачі: проаналізувати розуміння учнями основних ідей, логіки матеріалу, а також запобігти виникненню найбільш типових помилок.

Технологію «Сенкан», яка є ефективним методом оцінювання понятійного і словникового запасу та прийомом технології критичного мислення на етапі рефлексії, застосовували під час узагальнення та систематизації знань у 7 класі при вивченні теми: «Метали та неметали. Металічні та неметалічні елементи», а також у 8 класі при вивченні теми «Кількість речовини. Моль – одиниця кількості речовини».

Метод ментальних карт використовували при узагальненні теми «Класифікація неорганічних сполук, їх склад і номенклатура» у 8 класі. Застосування даної технології дало можливість активізувати пізнавальну діяльність учнів і оцінити рівень засвоєння знань з пройденої теми.

Анкетування учнів за результатами експерименту показало, що 86% із них надає перевагу тій формі оцінювання, яка була застосована на уроках, тоді як 14 % вважають що традиційна (підсумкова) форма оцінювання є більш логічною і правильною. 75% учнів визнали, що практичні завдання, запропоновані вчителями в процесі формульовального оцінювання, значно підвищують інтерес до навчання, 45% учнів вважають, що така форма оцінювання сприяє кращому запам'ятовуванню, а 64% - кращому усвідомленню матеріалу. Аналіз одержаних

результатів показав, що всі застосовані прийоми формувального оцінювання ефективні лише тому випадку, якщо використовувати їх у системі, чергувати різні прийоми, активно підключаючи учнів до рефлексії результатів.

Опитування вчителів, проведене після 5 місяців застосування ними прийомів формувального оцінювання показало, що більшою популярністю (відзначено більш ніж 50% опитаних) користуються прийоми «Істинні чи хибні твердження», "Пошук помилки" "Сигнали рукою", "Світлофор" тобто ті, які не займають багато часу на уроці і не вимагають значної попередньої підготовки (розробки таблиць, підбору схем та ін.). Однак всі опитані респонденти вважають, що умовою успішної професійної діяльності є обов'язкове використання і інших більш методично складних прийомів, які мають розвиваючий потенціал і дозволяють насамперед об'єктивно оцінити рівень сформованості предметних результатів навчання.

Список використаних джерел

1. Wiliam D. What is assessment for learning. *Studies In Educational Evaluation*. 2011. Vol. 37(1). P 3-14. <https://doi.org/10.1016/j.stueduc.2011.03.001>
2. OECD. Formative assessment: Improving learning in secondary classrooms. *OECD Publishing*. 2005. <https://www.oecd.org/education/cei/35661078.pdf>
3. Brookhart S. M. Successful students' formative and summative uses of assessment information. *Assessment in Education: Principles, Policy & Practice*. 2011. Vol. 8(2). P. 153-169. <https://doi.org/10.1080/09695940123775>
4. Ozan C., Kınca, R. Y. The effects of formative assessment on academic achievement, attitudes toward the lesson, and self-regulation skills. *Educational Sciences: Theory and Practice*. 2018. Vol. 18(1). P. 77-92. <https://doi.org/10.12738/estp.2018.1.0216>
5. Black P., Wiliam D. Assessment and classroom learning. *Assessment in Education: Principles Policy & Practice*. 1998. Vol. 5(1), P. 7-74. <https://doi.org/10.1080/0969595980050102>
6. Cizek G. J. An introduction to formative assessment: History, characteristics, and challenges. In H. Andrade & G. Cizek (Eds.), *Handbook of formative assessment*. 2010. P. 3-17. Routledge.

Коряко С.С.^{1,2}, Москаленко О.В.¹, Циганков С.А.¹

¹*Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя*

²*ТОВ НВП "Єнамін"*

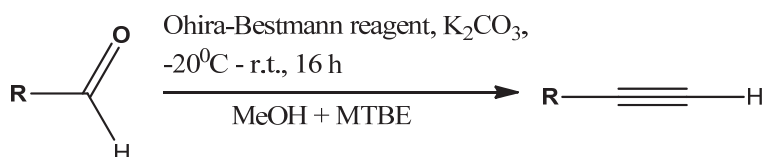
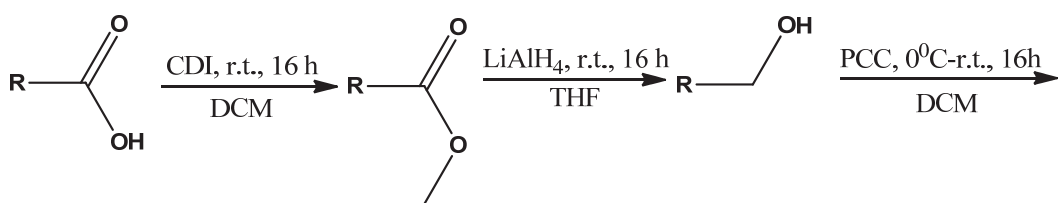
ОПТИМІЗАЦІЯ СИНТЕЗУ АЛІФАТИЧНИХ СПОЛУК З АЦЕТИЛЕНОВИМ ФРАГМЕНТОМ ЗА РЕАКЦІЄЮ СЕЙФЕРТА-ГІЛБЕРТА

Етини, або алкіни, є важливими хімічними сполуками, що мають значний потенціал у сфері розробки біологічно активних речовин. Вони володіють високою реакційною здатністю, тому використовуються як ключові складові в хімічних зондах, які є інструментом для ідентифікації молекулярних цілей. Ця технологія, що базується на клік-реакціях, отримала своє визнання навіть у межах Нобелівської премії з хімії. Вони також знайшли широке застосування у препаратах, які виявляють активність проти ВІЛ, інгібують EGFR2, P13K, BACE1, mPTPВ та інші білки, що відіграють важливу роль у розвитку хвороб, включаючи онкологічні захворювання.¹ Окрім цього алкіни є важливими біоізостерними замінами та привертають увагу наукової спільноти своїм потенціалом та варіативністю у використанні.

Під час проведення першого етапу досліджень, який включав аналіз літературних джерел, було виявлено, що наявні методи синтезу алкінів не є оптимальними з точки зору отримання високого виходу на фінальній стадії. Низький вихід спричиняє значні труднощі та ускладнює масштабування синтезу, оскільки вимагає використання значної кількості субстрату на попередніх етапах.

Головною метою даної роботи було провести дослідження проходження реакції Сейферта-Гілберта на ряді аліфатичних субстратів з метою встановлення ефективної методики отримання алкінів з виходами, що перевищують 50 відсотків. Крім того, в рамках цього дослідження ми поставили перед собою завдання оптимізувати синтез та забезпечити можливість його масштабування з метою використання отриманих продуктів як будівельних блоків для отримання більш складних структур для скринінгу.

В ході проведення даної дослідної роботи було досягнуто успішного синтезу восьми фінальних речовин з виходами у діапазоні 60-80 відсотків на останній стадії синтезу. Синтез проводився в чотири стадії з використанням комерційно доступних аліфатичних кислот за схемою, наведеною нижче. Всі отримані сполуки були охарактеризовані за допомогою методів ЯМР та мас-спектроскопії з метою підтвердження їх структури та чистоти.



Експериментально було підтверджено, що реакція Сейферта-Гілберта успішно масштабується і має широкий діапазон застосування, що робить її основним методом синтезу аліфатичних алкінів навіть у промислових умовах. Важливо відмітити, що синтез сполук з малими R-групами може бути складнішим через їх низьку температуру кипіння.

У майбутньому планується розширити обсяг дослідження та підтвердити універсальність даного методу для більш складних субстратів, включаючи ті, що містять гетероатоми. Крім того, заплановано провести дослідження потенційної біологічної активності отриманих сполук. Це дозволить з'ясувати їх можливе застосування в області розробки біологічно активних речовин.

Список використаних джерел

¹ Talele, T. T. (2020). Acetylene Group, Friend or Foe in Medicinal Chemistry. *Journal of Medicinal Chemistry*, 63(11), 5625–5663. doi:10.1021/acs.jmedchem.9b01617

Леонтієв Б. С., Хворост О. П., Вельма С. В.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

ФАРМАКОГНОСТИЧНЕ ВИВЧЕННЯ ПЛОДІВ КАЛИНИ ЗВИЧАЙНОЇ

Резюме: Сьогодення фармації вимагає розширення асортименту видів лікарських рослин, що виявляють актуальні види фармакологічної дії, та, зокрема, можуть застосовуватися різними віковими верствами населення. Проведені дослідження 7 серій сировини плодів калини (зі встановленням якісного складу та кількісного вмісту БАР) можуть стати у нагоді при розробці нових лікарських засобів на основі цієї сировини.

Ключові слова: калина звичайна, плоди, фармакогностичний аналіз

Viburnum Opulus L.- поширений в Україні в дикорослому та культивованому стані чагарник, що швидко розмножується, в тому числі

вегетативно [1]. Хімічний склад плодів досить різноманітний: вітаміни, органічні кислоти, леткі сполуки, фенольні сполуки: флавоноїди, в тому числі антоціани, дубильні речовини, [2], тощо.

В Україні офіційною сировиною цієї рослини є кора та плоди. Плоди у вигляді настоїв а також сік плодів – застосовують для профілактики онкозахворювань, при гіпертонії, як загально зміцнююче, седативне, протизапальне, потогінне, протиабрякове, послаблююче, сечо- та жовчогінне, спазмолітичне, знеболювальне. Застосовують в лікуванні застуд, кашля, виразки шлунку та 12-палої кишки, при колітах, захворюваннях печінки, ревматизмі, внутрішніх кровотечах, при захворюваннях шкіри (екзема, фурункульоз, карбункули), при клімактеричному неврозі. Також є певні протипоказання: вагітність, знижений артеріальний тиск, хронічні захворювання нирок, підвищена кислотність шлунку.

Мета роботи – фармакогностичне вивчення серій плодів калини звичайної, що заготовлені в різних регіонах України.

Матеріали та методи. Сировину заготовляли з дикорослих та культивованих рослин протягом 2018-2022 рр. Використовували методи ГХ/МС, ВЕРХ, спектрофотометрії, титриметрії тощо.

Результати та їх обговорення. Визначено морфометричні показники 7 серій сировини – плодів калини звичайної. Встановлено компонентний склад амінокислот, вуглеводів, органічних кислот, сполук фенольної природи. Визначено кількісний вміст суми органічних кислот в перерахунку на кислоту лимонну та кислоту яблучну, суми поліфенолів в перерахунку на пірогалол.

Одержані результати можуть стати в нагоді в подальших дослідженнях, присвячених розробці лікарських форм на основі субстанцій з плодів калини звичайної.

Список використаних джерел

1. Kysliuk, V., Kysliuk, V., Hrynyk, O., & Hrynyk, H. Vegetative Propagation of *Viburnum Opulus*. *Scientific Bulletin of UNFU*. 2017). 27(1), 38–43. Retrieved from <http://nv.nltu.edu.ua/index.php/journal/article/view/159> (14 травня 2023 р.)
2. Kajszczyk D, Zakłós-Szyda M, Podśędek A. *Viburnum opulus*L. A Review of Phytochemistry and Biological Effects. *Nutrients*. 2020. № 12(11). P.33-98.

**ПОХІДНІ 3,4-ДИГІДРОПІРИМІДИНОНУ
З КОНДЕНСОВАНИМИ АРОМАТИЧНИМИ ЗАМІСНИКАМИ
ЯК ІНГІБІТОРИ ВІЛЬНО-РАДИКАЛЬНИХ РЕАКЦІЙ**

Волюмометричним і методом розкладу гідропероксиду кумену досліджені антиоксидантні властивості похідних дигідропіримідин-2-ону з конденсованим ароматичним угрупованням. Встановлено, що такі сполуки належать до біфункціональних інгібіторів.

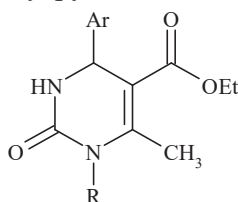
Ключові слова: похідні дигідропіримідин-2-ону, період індукції, швидкість окиснення, ініційоване окиснення, розклад гідропероксиду.

The antioxidant properties of dihydropyrimidin-2-one derivatives with a condensed aromatic group were investigated by volumetric and cumene hydroperoxide decomposition methods. It was determined that such compounds belong to bifunctional inhibitors.

Keywords: dihydropyrimidin-2-one derivatives, induction period, rate of oxidation, initiated oxidation, decomposition of hydroperoxide.

Інгібітори знаходять широке застосування у багатьох галузях для сповільнення або повної зупинки хімічних реакцій, які перебігають за вільно-радикальним механізмом [1]. Незважаючи на досить широкий спектр уже відомих антиоксидантів, пошук нових ефективніших і доступніших інгібіторів продовжується. Перспективними у цьому відношенні є похідні 3,4-дигідропіримідин-2-ону, які містять у 4-му положенні дигідропіримідинового циклу різні угруповання [2].

У даній роботі досліджені антиоксидантні властивості похідних 3,4-дигідропіримідин-2-ону, які містять у 4-му положенні дигідропіримідинового циклу конденсоване ароматичне угруповання. Використані наступні сполуки:

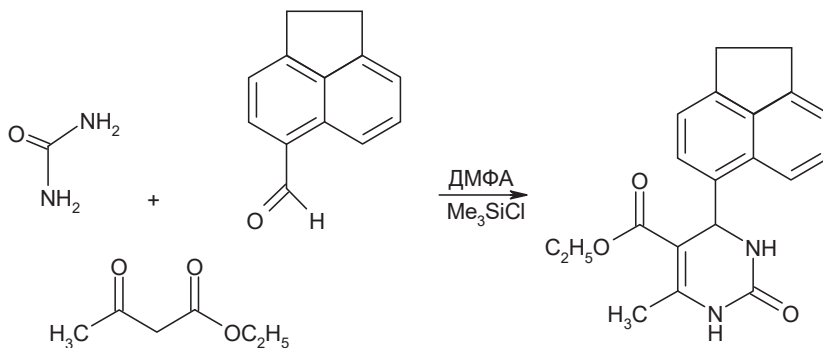


I-VI

де R = H; Ar = Ph (I), 4-аценафтил (II), 9-антраніл (III);

R = CH₃; Ar = Ph (IV), 4-аценафтил (V), 9-антраніл (VI).

Вказані сполуки можна одержати за трикомпонентною реакцією Біджинеллі [3,4], використавши для синтезу відповідні альдегіди:



Для дослідження антиоксидантних властивостей сполук **I-VI** використано два методи:

1. Ініційоване окиснення кумену (газометричний метод) [5];
2. Модельну реакцію розкладу гідропероксиду кумену [6].

Розклад ГПК здійснювали в розчині диметилформаміду (ДМФА) за температури 363 К. Вибір ДМФА як розчинника зумовлений його здатністю розчиняти досліджувані сполуки. Для запобігання окиснення розчинника киснем повітря всі досліди проводилися в атмосфері карбон (IV) оксиду.

Концентрація досліджуваних похідних 3,4-дигідропіримідинону складала $2,5 \cdot 10^{-3}$ моль/л.

За цих умов розклад гідропероксиду кумену описується кінетичним рівнянням реакції першого порядку. Значення величин ефективних констант швидкості наведені в табл. 1.

Таблиця 1

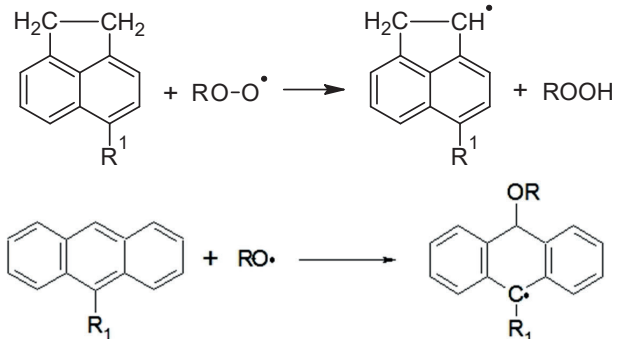
Значення ефективних констант швидкості розкладу ГПК
за наявності сполук **I - VI**. Розчинник ДМФА

$T = 363 \text{ K}$, $[\text{ГПК}]_0 = 0,10 \text{ моль/л}$, $[\text{сполука}] = 2,5 \cdot 10^{-3} \text{ моль/л}$

№ р/п	Сполука	$k_{\text{эф}} 10^{-3}, \text{ хв}^{-1}$
1	-	13,8
2	I	10,0
3	II	7,5
4	III	5,4
5	IV	12,3.
6	V	11,7
7	VI	9,0

Як видно з табл 1, сполуки **I – III**, у структурі яких відсутня метильна група в сечовинному фрагменті дигідропіримідинонового циклу, виявляють помітну сповільнювальну дію на розклад ГПК. Найменшою сповільнюючою дією володіє сполука **I**, оскільки у цьому випадку гальмування відбувається тільки за рахунок

дигідропіримідинового циклу [7]. Фенільний фрагмент не здатний до обривання ланцюгів. У разі сполук **II** і **III** сповільнення значно істотніше. Це зумовлено, на нашу думку, участю у гальмуванні розкладу ГПК аценафтильного і антранільного циклів, які можуть утворити стабільніші вільні радикали, нездатні викликати індукований розклад гідропероксиду.



R₁ - 5-етоксикарбоніл-6-метил-3,4-дигідропіримідин-2-он

Отже, гальмування індукованого розкладу ГПК у даному випадку відбувається за рахунок сечовинного фрагменту дигідропіримідинового циклу і конденсованого ароматичного угруповання. Тому сполуки **II** і **III** можна віднести до біфункціональних інгібіторів.

Уведення у сечовинний фрагмент дигідропіримідинового циклу метильної групи (сполуки **IV** – **VI**) приводить до зменшення гальмівної здатності вказаних сполук щодо розкладу гідропероксиду (табл. 1). Найбільше це проявляється у випадку сполуки **VI** (антраніловий замісник), а найменше – у випадку сполуки **IV** (фенільний замісник).

Це є додатковим підтвердженням участі дигідропіримідинового циклу в гальмуванні індукованого розкладу гідропероксиду кумену.

Далі досліджені антиоксидантні властивості сполук **I-VI** газометричним методом. Досліди з ініційованого окиснення кумену проводили за температури 343К, концентрація ініціатора (АІБН) складала 1·10⁻² моль/л, концентрація досліджуваних речовин змінювалась від 5·10⁻³ до 10·10⁻³ моль/л.

Результати наведені в табл. 2. Як видно з табл. 2, сполуки **I** – **III**, у структурі яких відсутня метильна група в сечовинному фрагменті дигідропіримідинового циклу, антиоксидантна активність, досліджена газометричним методом, зростає у такому ряду:



Таблиця 2

Значення швидкості поглинання кисню та тривалості періоду індукції під час ініційованого окиснення кумену в присутності сполук **I-VI** V(кумен) = 10 мл, [АІВН] = $1 \cdot 10^{-2}$ моль/л, T = 343 К

№ з/п	Речовина	C · 10 ³ , моль/л	Швидкість поглинання кисню в періоді індукції W(O ₂) _{інд} · 10 ² , мл/хв	Швидкість поглинання кисню в розвиненому процесі W(O ₂) _р · 10 ² , мл/хв	Тривалість періоду індукції, τ, хв
1	Без добавки	-	-	10,0	-
2	I	5,0	3,8	9,6	3
4	II	5,0	0,8	10,0	8
5		10,0	0,9	9,4	16
7	III	5,0	0,5	10,0	13
8		7,5	0,5	9,7	28
9		10,0	0,6	9,7	47
3	IV	5,0	-	7,2	відсутній
6	V	5,0	2,2	9,4	4
10	VI	5,0	1,8	9,3	9
11		10,0	1,6	9,2	18

Це видно з порівняння величин швидкості окиснення кумену в періоді індукції та тривалості періоду індукції (табл. 2). Найнижчі антиоксидантні властивості виявляє сполука **I** (один інгібіторний центр – дигідропіримідиноновий цикл), а найвищі – сполука **III** (два інгібіторні центри – дигідропіримідиноновий цикл і антранілове угруповання). Уведення метильної групи у сечовинний фрагмент дигідропіримідинонового циклу суттєво послаблює інгібіторні властивості досліджуваних сполук (табл. 2).

Отримані результати з вивчення антиоксидантних властивостей сполук **I-VI** двома методами повністю корелюють.

Отже, досліджений клас сполук належить до біфункціональних інгібіторів. Інгібіторна здатність забезпечується реалізацією двох механізмів гальмування процесу вільнорадикального окиснення.

This work was supported by a grant from the Simons Foundation (Award Number: 1030286)

Список використаних джерел

1. Опейда Й.О. Синтетичні і природні антиоксиданти – Вінниця, Львів: ДонНУ, 2016. 190 с.
2. Єфтенєва Р.І., Вовк М.В., Лявинець О.С. Біфункціональні інгібітори окислювальних систем: синтез і властивості. *Наук. вісник ЧНУ*. 2011. Вип. 581. С. 35–40.

3. Kappe C.O. Biologically active dihydropyrimidones of the Biginelly-type – a literature survey. *Eur. J. Med. Chem.* 2000. V. 35. P. 1043-1052.
4. Dallinger D., Stadler A., Kappe C.O. Solid- and solution-phase synthesis of bioactive dihydropyrimidines. *Pure Appl. Chem.* 2004. V. 76, № 5. P. 1017-1024.
5. Антоновский В.Л., Хурсан С.Л. Физическая химия органических пероксидов. М.:ИКЦ «Академкнига», 2003. 391 с.
6. Андрійчук Ю.М. Комплекси перехідних металів з тіосемікарбазонами ароматичних альдегідів та 4-амінобензенсульфамідом як інгібітори вільнорадикальних процесів/Ю.М.Андрійчук//Дис. на здобуття наук. ступеня канд. хім. наук. Чернівецький національний університет імені Юрія Федьковича – Чернівці, 2021. – 180 с.
7. Єфтенєва Р.І., Лявинець О.С., Малецька С.П. Антиоксидантні властивості похідних 3,4-дигідропіримідин-2(1H)-ону. *Наук. вісник ЧНУ.* 2014. Вип. 722. С. 48–54.

УДК 547.32+547.556.7

Миколишин У.Т., Моргунів О.М., Петрушка Б.М.,

Тулайдан Г.М., Симчак Р.В., Барановський В.С.

Тернопільський національний педагогічний університет

імені Володимира Гнатюка

СИНТЕЗ ПРОДУКТІВ О-АЛКІЛДИТІОКАРБОНАТОАРИЛЮВАННЯ НІТРИЛІВ АКРИЛОВОЇ І МЕТАКРИЛОВОЇ КИСЛОТ

Досліджено взаємодію тетрафлуороборату 1,4-феніленбісдіазонію з нітрилами ненасичених кислот у присутності бромід-аніонів, яка відбувається з утворенням продуктів бромарильовання за участю обох діазогруп. Розроблено методику синтезу 1,4-феніленбіс[2-(О-етилдитіокарбонато)-(2-метил)пропанонітрилів] на основі бісбромарильованих адуктів.

The interaction of 1,4-phenylenebisdiazonium tetrafluoroborate with unsaturated acids nitriles in the presence of bromide anions, which occurs with the formation of bromarylation products with the participation of both diazo groups, was studied. A method for synthesis of 1,4-phenylenebis[2-(O-ethylthiocarbonato)-(2-methyl)propanonitrile] based on bisbromoarylated adducts has been developed.

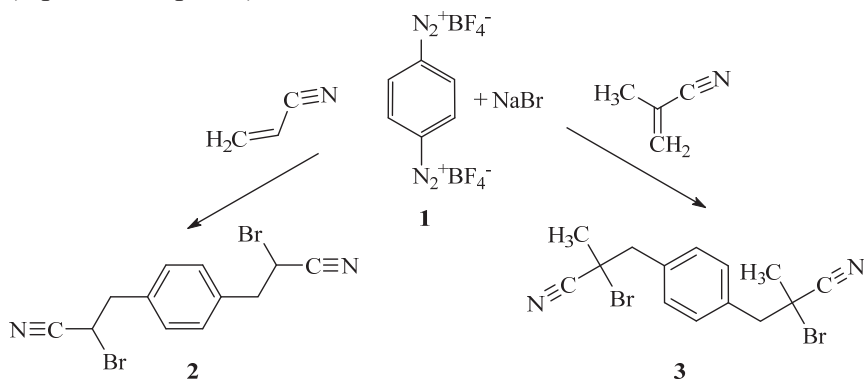
Ключові слова: тетрафлуороборат 1,4-феніленбісдіазонію, аніонарилювання, ненасичені нітрили, 1,4-феніленбіс(2-бromo-(2-метил)пропанонітрили), 1,4-феніленбіс[2-(О-етилдитіокарбонато)-(2-метил)пропанонітрили].

Нітрили акрилової та метакрилової кислот є одними з перших ненасичених субстратів, досліджених у реакціях Мерсвейна і аніонарилювання. Наявність в структурі молекул нітрилів α,β -ненасичених карбонових кислот двох реакційних центрів – подвійного зв'язку та нітрильної групи визначає достатньо високу реакційну здатність таких мономерів у реакціях приєднання. Атом азоту нітрильної групи, що характеризується високою електронегативністю, зумовлює зміщення електронної густини, внаслідок чого кратний вуглець-вуглецевий зв'язок суттєво поляризується [1].

В літературі описані реакції галогенарилування акрилонітрилу із хлоридами і тетрафлорокупратами діазонію на основі *p*-фенілендіаміну. У більшості випадків утворюються продукти хлор- та бромарилування за участю обох діазогруп арилюючого реагенту [2]. Разом з тим, інші ненасичені нітрили в даних реакціях практично не вивчалися [3].

Зважаючи на суттєвий електроноакцепторний вплив нітрильної групи на активацію кратних вуглець-вуглецевих зв'язків ненасичених сполук і з метою порівняння реакційної здатності нітрилів ненасичених карбонових кислот в реакціях аніонарилювання, нами досліджено бромарилування акрило- та метакрилонітрилу солями 1,4-феніленбисдіазонію.

Встановлено, що тетрафлуороборат 1,4-феніленбисдіазонію **1** у водно-ацетоновому (1:2-2,5) середовищі взаємодіє з нітрилами акрилової та метакрилової кислот у присутності бромід-аніонів з виділенням азоту обох діазогруп і утворенням продуктів галогенарилування – 1,4-феніленбис(2-бromo-(2-метил)пропанонітрилів) **2**, **3** за схемою:



Бромарилування акрило- та метакрилонітрилу відбувається при $0 \div 5^{\circ}\text{C}$, а необхідною умовою перебігу реакції є наявність каталізатора – солей міді. Оптимальне співвідношення реагентів: сіль бисдіазонію – ненасичена сполука – аніоніідний реагент – каталізатор складає 1,0 : 2,2 : 3,0 : 0,03. Виходи продуктів бромарилування складають 20-25%. Реакції також супроводжуються утворенням бромаренів в кількостях 20-35% в розрахунку на сіль діазонію.

ІЧ спектроскопічними дослідженнями підтверджено, що в умовах реакції не спостерігається гідролізу нітрильної групи, а також інші перетворення за її участю (смуга поглинання при 2220-2232 cm^{-1} у всіх випадках зберігається).

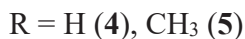
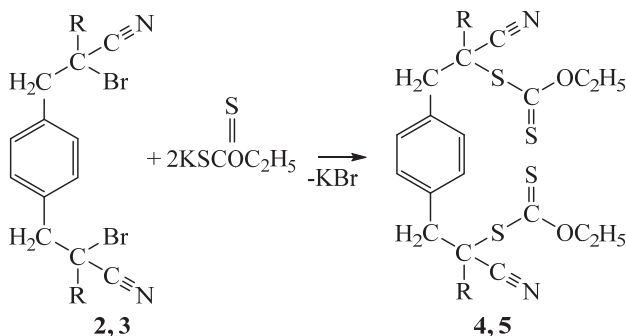
Продукти бромарильовання нітрилів акрилової та метакрилової кислот **2, 3** – білі або світло-жовті кристалічні речовини, добре розчинні в більшості органічних розчинників з температурами плавлення 169-178 $^{\circ}\text{C}$, добре кристалізуються з метанолу, суміші гексан:ацетон 10:1.

Структура синтезованих сполук узгоджується з даними ІЧ та ^1H ЯМР спектроскопії. Зокрема, в ІЧ спектрах 1,4-феніленбіс(2-бromo-(2-метил)пропанонітрилів) **2, 3** спостерігаються характеристичні смуги поглинання, що відповідають валентним коливанням нітрильної (2228-2220 cm^{-1}) групи а також смуги поглинання характерні для зв'язку C-Br (580-596 cm^{-1}).

Спектри ^1H ЯМР характеризуються сигналами протонів ароматичних ядер (7,48-7,35 м.ч.), протони метиленових груп, зв'язаних з ароматичними ядрами, утворюють дублети (3,47-3,36 м.ч.), що свідчить про утворення нового вуглець-вуглецевого зв'язку за місцем розриву кратного C=C-зв'язку вихідного ненасиченого субстрату. Протони метинових груп, зв'язаних з атомами бром, у випадку сполуки **2** проявляються триплетом (5,40 м.ч.), а протони метильних груп метакрилового фрагменту сполуки **3** – синглетом (1,76 м.ч.).

Таким чином, використання як арилюючого реагенту тетрафлуороборату 1,4-феніленбісдіазонію в умовах реакцій галогенарильовання нітрилів α,β -ненасичених карбонових кислот дозволяє проводити напрямлений синтез бісбромарильованих адуктів.

Продукти бромарильовання нітрилів акрилової та метакрилової кислот можуть бути використані як речовини для одержання функціоналізованих нітрилів карбонових кислот. З метою підтвердження можливостей синтетичного використання даних сполук нами досліджено взаємодію сполук **2, 3** з калій етилксанотогенатом, яка відбувається з утворенням 1,4-феніленбіс[2-О-етилдитіокарбонато-(2-метил)пропанонітрилів] **4, 5** за наступною схемою:



Нуклеофільне заміщення атома бром у сполуках **2**, **3** на О-етилдитіокарбонатну групу відбувається при 30°C у диметилформаміді. Виходи О-етилдитіокарбонатів **4**, **5** у вказаних умовах наближаються до кількісних і складають 92-97%.

1,4-Феніленбіс[2-О-етилдитіокарбонато-(2-метил)пропанонітрили] (**4**, **5**) – безбарвні кристалічні речовини з температурами плавлення 89-104°C, які добре кристалізуються з метанолу або етанолу. ІЧ спектри нітрилів **4**, **5** містять смуги поглинання тіокарбонільної (C=S) і нітрильної груп (C≡N) відповідно в областях 1176-1164 та 1664-1656 см⁻¹. Спектри ¹H ЯМР цих сполук характеризуються сигналами протонів ароматичних ядер (дублети дублетів при 7.08-6.81 м.ч.), протонів метиленових груп, зв'язаних з ароматичними ядрами (дублети дублетів при 3.08-3.01 м.ч.). Протони метинових груп, зв'язаних з атомом сірки сполуки **4**, проявляються триплетом (4.22 м.ч.), а протони метильних груп метакрилового фрагменту сполуки **5** – синглетом (1.48 м.ч.).

На основі одержаних експериментальних даних можна стверджувати, що 1,4-феніленбіс[2-бromo-(2-метил)пропанонітрили] є зручними синтонами для одержання інших α-функціоналізованих похідних карбонових кислот, тому можливості молекулярного дизайну на основі цих сполук є досить різноплановими.

Експериментальна частина

ІЧ спектри сполук **2-5** записані у вазеліновій олії (нуйолі) на спектрометрі SPECORD M80 в діапазоні 4000-400 см⁻¹. Спектри ¹H ЯМР отримані в ДМСО-d₆ на приладі Bruker Avance DRX-500 (500 МГц), зовнішній стандарт – ТМС. Елементний аналіз проводили за стандартними методиками. Дані елементного аналізу відповідають брутто-формулам. Індивідуальність синтезованих сполук встановлювали методом тонкошарової хроматографії (ТШХ) на пластинах Silufol UV-254 (елюенти - гексан - ацетон – 10:1, гексан - діетиловий етер - хлороформ – 1:1:2).

1,4-феніленбіс(2-бромпропанонітрил) **2**

Синтез у чотиришийковій колбі з механічною мішалкою, термометром і трубкою для відведення газів з лічильником бульбашок. До суміші 4,7 мл (72 ммоль) акрилонітрилу, 0,34 г (0,1 ммоль) Cu(BF₄)₂ · 6H₂O і 11,7 г (98,1 ммоль) KBr в 120 мл водно-ацетонового (1:3) розчину при інтенсивному перемішуванні, поступово, невеликими порціями, додавали впродовж 2 год. 10,00 г (32,7 ммоль) тетрафлуороборату 1,4-феніленбісдіазонію. Після припинення виділення азоту, реакційну суміш нагрівали до 20°C та обробляли 100 мл діетилового етеру, витяжки промивали водою і сушили CaCl₂. Після упарювання етеру та охолодження залишку до -25°C, одержали 2,8 г (25%) білих кристалів 1,4-феніленбіс(2-бромпропанонітрилу) **2** з т.пл. 178°C, які перекристалізовані з суміші гексан:ацетон-10:1. ¹H ЯМР спектр (δ, м.ч.): 7,35 с (4H, C₆H₄); 5,40 т (2H, CHBr); 3,36 д (4H, CH₂C₆H₄CH₂).

Знайдено, % Br - 46,51, N- 8,49. $C_{12}H_{10}Br_2N_2$, обчислено, % Br – 46,72, N- 8,19.

1,4-феніленбіс(2-бromo-2-метилпропанонітрил) 3

Синтез проводили за аналогічною сполуці **2** методикою, вводячи у взаємодію 4,8 мл (7,19 ммоль) метакрилонітрилу. Одержали 2,4 г (20%) сполуки **3** у вигляді світло-жовтих кристалів з т.пл. 169°C, які перекристалізовані з суміші гексан:ацетон – 10:1 і метанолу. ІЧ спектр ν cm^{-1} (C-An) C- Br (592). 1H ЯМР спектр (δ , м.ч.): 7,48 д (4H, C_6H_4); 1,76 с (6H, CH_3-C-Br); 3,47 д.д (4H, $CH_2 C_6H_4CH_2$). Знайдено, % Br – 43,01, N – 7,60. $C_{14}H_{14}Br_2N_2$, обчислено, % Br – 43,18, N – 7,57.

1,4-феніленбіс[2-(О-етилдитіокарбонато)пропанонітрил] 4

До розчину 0,2 г (6 ммоль) 1,4-феніленбіс(2-бромпропанонітрилу) **2** в 10 мл сухого ДМФА додавали 0,18 г (11 ммоль) калій етилксантогенату і перемішували при 30 °С впродовж 12 год. Реакційну масу виливали в 50 мл води, осад, що утворився, відфільтровували, сушили. Після перекристалізації твердого залишку з метанолу одержали 0,23 г (92%) сполуки **4** з т.пл. 89-90 °С.

Спектр 1H ЯМР, δ , м.ч.: 7,01 д, 6,81 д (4H, C_6H_4), 4,56 д.д (J_{HH} 4,4 Гц) (4H, OCH_2); 4,22 т (J_{HH} 6,6 Гц) (2H, CH); 3,04 д (J_{HH} 7,1 Гц), 3,00 д (J_{HH} 6,8 Гц) (4H, $CH_2C_6H_4$); 1,34 т (J_{HH} 2,6 Гц) (6H, OCH_2CH_3). Знайдено, %: N 6,60, S 30,21. $C_{18}H_{20}N_2O_2S_4$. Обчислено, %: N 6,69, S 30,32.

1,4-феніленбіс[2-(О-етилдитіокарбонато)-(2-метил)пропанонітрил] 5

До розчину 0,2 г (5 ммоль) 1,4-феніленбіс(2-бromo-2-метилпропанонітрилу) **3** в 10 мл сухого ДМФА додавали 0,17 г (10 ммоль) калій етилксантогенату і перемішували при 30°C впродовж 12 год. Реакційну масу виливали в 50 мл води, осад, що утворився, відфільтровували, сушили. Після перекристалізації твердого залишку з метанолу одержали 0,22 г (97%) сполуки **5** з т.пл. 104-105 °С.

Спектр 1H ЯМР, δ , м.ч.: 7,08 д, 6,84 д (4H, C_6H_4), 4,58 д.д (J_{HH} 4,2 Гц) (4H, OCH_2); 3,08 д (J_{HH} 7,0 Гц), 3,01 д (J_{HH} 6,7 Гц) (4H, $CH_2C_6H_4$); 1,48 с (6H, CH_3); 1,34 т (J_{HH} 2,8 Гц) (6H, OCH_2CH_3). Знайдено, %: N 6,19, S 28,33. $C_{20}H_{24}N_2O_2S_4$. Обчислено, %: N 6,03, S 28,37.

Список використаних джерел

1. Fleming F. F., Wang Q. Unsaturated nitriles: conjugate additions of carbon nucleophiles to a recalcitrant class of acceptors. *Chemical reviews*. 2003. Vol. 103(5). P. 2035-2078.
2. Grishchuk B. D., Gorbovyi P. M., Baranovskyi V. S., Ganushak M. I. Catalytic and non-catalytic reactions of diazonium aromatic salts with alkenes in the presence of nucleophiles. *Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry*. 2008. Vol. 6 (3). P. 16–32.
3. Duez S., Bernhardt S., Heppekausen J., Fleming F. F., Knochel P. Pd-Catalyzed α -Arylation of nitriles and esters and γ -Arylation of unsaturated nitriles with $TMPZnCl \cdot LiCl$. *Organic Letters*. 2011. V. 13(7). P. 1690-1693.

СИНТЕЗ ТА ФОТОФІЗИЧНІ ВЛАСТИВОСТІ N,N'-БІС(β-РЕЗОРЦИЛІДЕН)-П-4,4'-АМІНОБІФЕНІЛУ

У статті описано синтез N,N'-біс(β-резорциліден)-п-4,4'-амінобіфенілу та дослідження його здатності виявляти ефекти підвищення інтенсивності фотолюмінесценції в агрегованому стані та внутрішньомолекулярного фотоперенесення протона. Описано властивості цієї сполуки як сенсора на катіон Al^{3+} та рН.

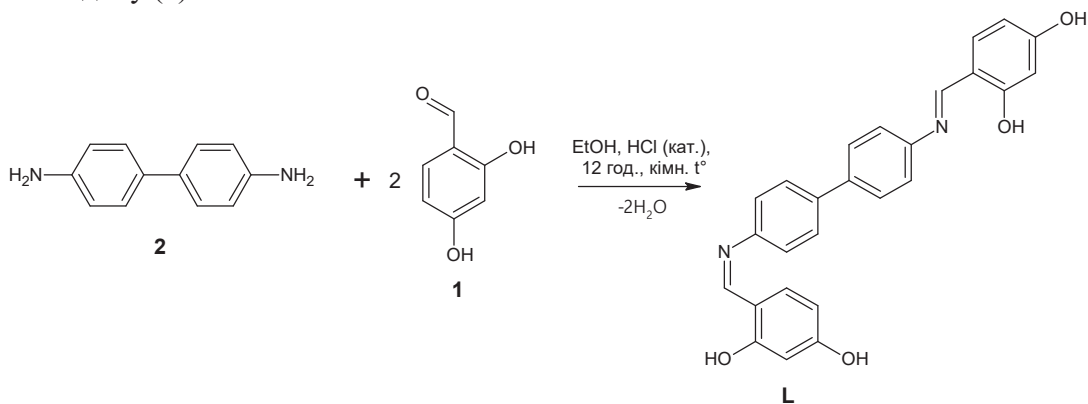
Ключові слова: N,N'-біс(β-резорциліден)-п-4,4'-амінобіфеніл, сенсор, внутрішньомолекулярне фотоперенесення протона, фотолюмінесценція, агрегація.

The article presents the synthesis of N,N'-bis(β-resorciliden)-p-4,4'-aminobiphenyl and investigation the compound's ability to exhibit aggregation-induced emission enhancement and excited state intramolecular proton transfer properties. The properties of the obtained Schiff base as Al^{3+} and pH-sensor are described.

Keywords: N,N'-bis(β-resorciliden)-p-4,4'-aminobiphenyl, sensor, excited state intramolecular proton transfer, photoluminescence, aggregation.

Основи Шиффа – сполуки, що відомі вже понад 150 років. Спочатку ці сполуки привернули увагу як потенційні лікарські препарати [1]. Інтерес до цих сполук суттєво зріс останнім часом, оскільки для них знайдено нові можливості для застосування, а саме хімічний каталіз, створення хемосенсорів на рН та неорганічні іони, біовізуалізація та отримання рідких кристалів [2], [3].

Нами отримано N,N'-біс(β-резорциліден)-п-4,4'-амінобіфеніл (сполука L) та досліджено його фотофізичні та сенсорні властивості. Синтез цільової сполуки (L) проводили в етанолі протягом 12 годин з 2,4-дигідроксибензальдегіду (1) та бензидину (2) за схемою:



Вихід продукту склав 65%. Будова підтверджена методами ^1H ЯМР- та ІЧ-спектроскопії. У ^1H ЯМР спектрі подвоєні піки протонів вказують на різну геометрію азометинових фрагментів отриманої основи Шиффа.

Здатність виявляти ефект підвищення фотолюмінесценції (ФЛ) в агрегованому стані сполуки L перевіряли в системі тетрагідрофуран-вода, концентрація L 50 μM . За досягнення вмісту води 80 об. % у цій системі різко зростала інтенсивність ФЛ сполуки L. На відміну від більшості органічних люмінофорів, для яких агрегація призводить до зменшення інтенсивності ФЛ, для сполуки L спостерігали зворотний ефект.

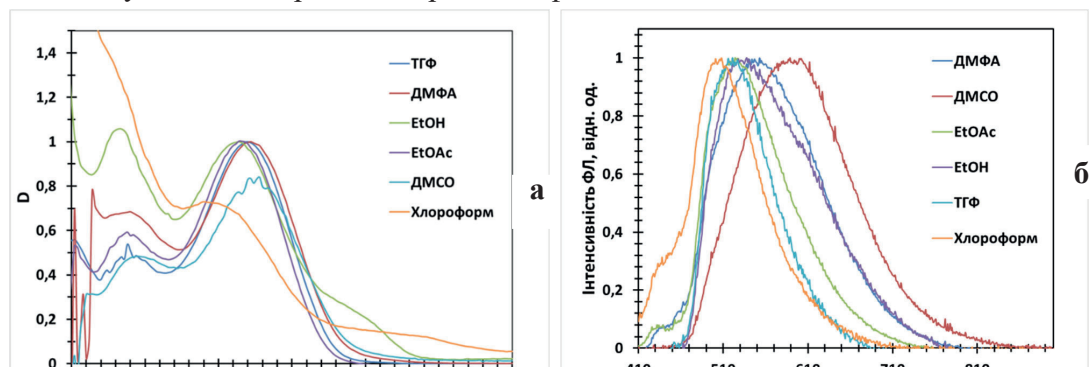


Рис. 1. а) Спектри поглинання сполуки L у різних розчинниках. б) Спектри ФЛ сполуки L у різних розчинниках.

У збудженому стані сполука L виявляє здатність до внутрішньомолекулярного фотоперенесення протона (ВФП), яку можна пояснити таутомерією у збудженому стані. Внаслідок цього зсув Стокса для досліджуваної сполуки становить 150-190 нм залежно від розчинника, що є на рівні 10000 см^{-1} . Наявність цього ефекту підтверджується і тим, що в хлороформі спостерігається пік ФЛ діенольної форми цієї сполуки при 420 нм (рис. 1.б)).

Квантово-хімічні розрахунки енергій ВЗМО-НВМО з використанням програми Orca (B3LYP def2-TZVP def2/J RIJCOSX TightSCF) показали, що теоретичні значення довжин хвиль, що відповідають електронним переходам, добре корелюють із даними УФ-видимої спектроскопії. Піки поглинання у спектрах досліджуваної сполуки відповідають переходам НВМО на ВЗМО (367 нм) та НВМО-2 на ВЗМО (291 нм).

Поряд із згаданими ефектами для досліджуваної основи Шиффа спостерігали і ефект сольватофлуорохромізму, адже зі зростанням сольватаційної здатності розчинника відбувався батохромний зсув піку ФЛ сполуки L (рис. 1.б)).

Виявлення ефектів ВФП та підвищення інтенсивності фотолюмінесценції в агрегованому стані дало поштовх для подальших досліджень властивостей синтезованої основи Шиффа, оскільки сполуки із такими ефектами мають потенційне застосування як хемосенсиори, органічні твердотільні лазери та візуалізатори в цитологічних дослідженнях [4].

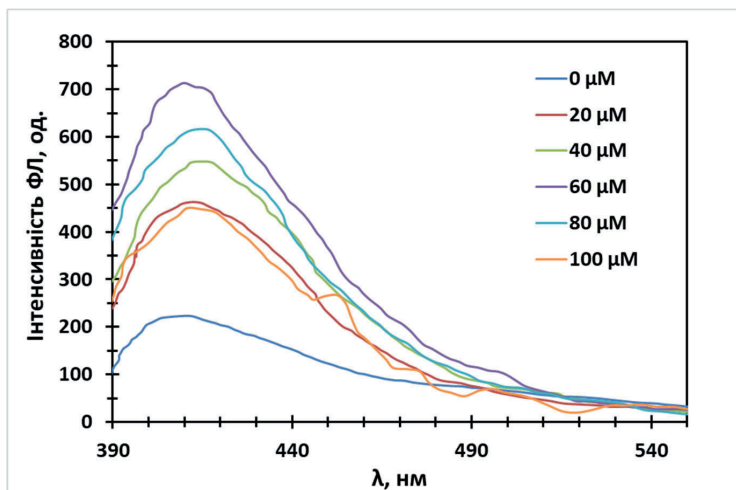


Рис. 2. Спектри ФЛ розчинів сполуки L із різною концентрацією Al^{3+} .

Швидко і точно визначення концентрації катіонів металів у хімічних та біологічних зразках є складною задачею. У випадку з катіоном Al^{3+} завдання стає особливо складним, оскільки цей катіон є поганим комплексоутворювачем. Водночас проведено не одне дослідження впливу катіону Al^{3+} на організм людини, і виявлено, що надлишок цього катіону може призвести до хвороб Альцгеймера, Паркінсона та погіршення пам'яті [5]. Тому сьогодні розробка нових ефективних сенсорів на Al^{3+} проводиться досить інтенсивно [6-8].

Дослідження сполуки L як сенсора на катіони металів дозволило виявити здатність цієї сполуки бути селективним сенсором на катіон Al^{3+} . Інтенсивність фотолюмінесценції сполуки L при 410 нм є суттєво вищою за наявності катіону Al^{3+} , ніж за його відсутності (рис. 2.). Лінійне зростання інтенсивності фотолюмінесценції досліджуваної сполуки спостерігається в межах 0-60 μM Al^{3+} . Ліміт детектування Al^{3+} у становить 30 μM .

This work was supported by a grant from the Simons Foundation (Award Number: 1030286).

Список використаних джерел

1. E. Raczuk, B. Dmochowska, J. Samaszko-Fiertek, and J. Madaj, "Different Schiff Bases—Structure, Importance and Classification," *Molecules*, vol. 27, no. 3, 2022.
2. K. Bamnavat, V. Bhardwaj, T. Anand, S. A. Kumar, and S. K. Sahoo, "Pyridoxal derived AIEgen as a fluorescent pH sensor," *Dye. Pigment.*, vol. 184, no. August 2020, p. 108844, 2021.

3. W. Al Zoubi and Y. G. Ko, "Schiff base complexes and their versatile applications as catalysts in oxidation of organic compounds: part I," *Appl. Organomet. Chem.*, vol. 31, no. 3, pp. 1–12, 2017.
4. N. Miengmern *et al.*, "Aggregation-induced emission enhancement (AIEE) of N,N'-Bis(Salicylidene)-p-Phenylenediamine Schiff base: Synthesis, photophysical properties and its DFT studies," *Journal of Luminescence*, vol. 210, pp. 493–500, 2019.
5. M. Wang *et al.*, "AIE-active Schiff base compounds as fluorescent probe for the highly sensitive and selective detection of Al³⁺ ions," *J. Lumin.*, vol. 233, no. November 2020, p. 117911, 2021.
6. J. Wang *et al.*, "Schiff Base Aggregation-Induced Emission Luminogens for Sensing Applications: A Review," *ACS Sensors*, vol. 7, no. 9, pp. 2521–2536, 2022.
7. S. K. Sheet, B. Sen, R. Thounaojam, K. Aguan, and S. Khatua, "Highly selective light-up Al³⁺ sensing by a coumarin based Schiff base probe: Subsequent phosphate sensing DNA binding and live cell imaging," *J. Photochem. Photobiol. A Chem.*, vol. 332, pp. 101–111, 2017.
8. L. Kang *et al.*, "A schiff-base receptor based naphthalimide derivative: Highly selective and colorimetric fluorescent turn-on sensor for Al³⁺," *J. Lumin.*, vol. 186, pp. 48–52, 2017.

УДК 661.185:648.28

Ніколаєнко В.О.¹, Близнюк О.М.², Москаленко О.В.^{1,2}

¹Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя

²NATA GROUP

ДОСЛІДЖЕННЯ СИНЕРГІЧНОГО ЕФЕКТУ АЛКІЛПОЛІГЛІКОЗИДІВ У ОПТИМІЗОВАНИХ КОМПОЗИЦІЯХ МИЙНИХ ЗАСОБІВ

Розглянуто особливості створення екологічно-безпечних композицій поверхнево-активних речовин з урахуванням синергічного ефекту компонентів. Виявлено синергічний ефект алкілполіглікозиду з кокамідопропілбетаїном на мийну здатність у співвідношенні 4.6/3.1 і 3.1/4.6.

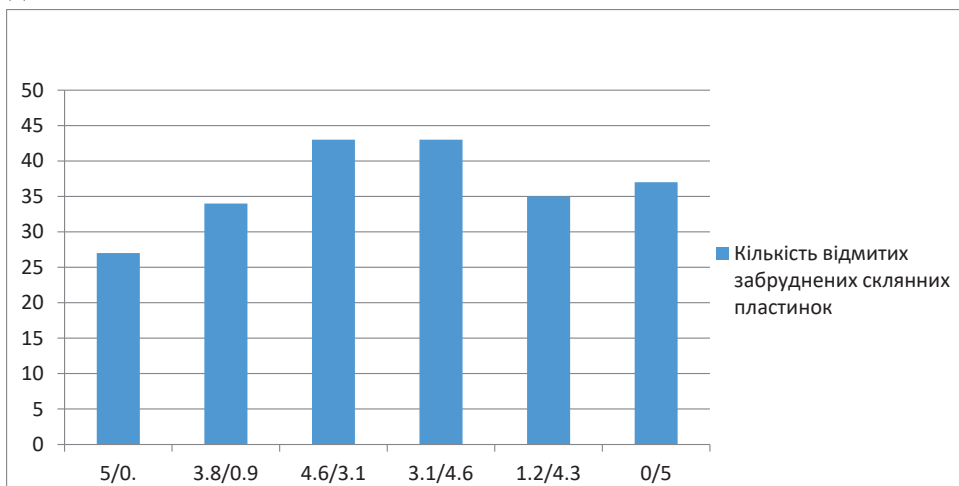
Ключові слова: синергічний ефект, алкілполіглікозид з кокамідопропілбетаїном.

The features of creating environmentally safe compositions of surfactants taking into account the synergistic effect of the components are considered. The synergistic effect of alkyl polyglycoside with cocamidopropyl betaine on detergent capacity in the ratio 4.6/3.1 and 3.1/4.6 was revealed.

Key words: synergistic effect, alkyl polyglycoside with cocamidopropyl betaine.

Оптимальне використання поверхнево-активних речовин у складі композицій мийних засобів є актуальною проблемою сучасної хімії та екології. Основними тенденціями на ринку інгредієнтів для синтетичних мийних засобів є використання модифікованих природних сполук, що мають високу здатність до біорозкладу. Основними вимогами до мийних композицій є висока мийна здатність, піноутворення та низький негативний вплив на організм людини. Традиційними композиціями, що задовольняють таким вимогам є суміш лауретсульфату натрію, що етоксильований молекулами етиленоксиду, діетаноламід кокосової олії, кокамідопропілбетаїн. Останні дослідження в галузі безпеки інгредієнтів мийних засобів відмічено, що діетаноламід кокосової олії може виявляти канцерогенний ефект. Хоча не завжди можна екстраполювати дані одержані в дослідях на тваринах на організм людини але має враховуватися при напрямках розробки нових композицій. Наші дослідження стосувалися створенням оптимальної суміші ПАР яка не містила діетаноламиду кокосової олії. До суміші, що містила 11% лауретсульфату натрію додавалась суміш алкілполіглікозиду з кокамідопропілбетаїном у кількості 5%. Предметом дослідження є синергічний ефект алкілполіглікозиду та кокамідопропілбетаїном у мийних композиціях. Як об'єкт дослідження використана мийна композиція лауретсульфату натрію 8-15% та суміші алкілполіглікозиду з кокамідопропілбетаїном.

Таким чином провівши аналіз співвідношення алкілполіглікозиду з кокамідопропілбетаїном на мийну здатність можна констатувати про синергічний ефект даною складовою у співвідношенні 4.6/3.1 і 3.1/4.6. Одержані результати дозволяють здійснювати спрямований добір композицій ПАР у складі мийних засобів.



Модельне забруднення- суміш свинного жиру та соєвої олії.

Список використаної літератури

1. Дослідження властивостей екологічно безпечних поверхнево-активних речовин / О. А. Параска, С. А. Карван, Т. С. Рак // Вісник Хмельницького національного університету. Технічні науки. – 2015.
2. Карван С. А. Застосування наукового підходу для розробки універсальних мийних композицій /С. А. Карван, О. А. Параска // Проблеми легкої і текстильної промисловості України. – 2011.
3. Вплив засобів побутової хімії, що містять поверхнево активні речовини на стан здоров'я дітей (частина I) / Т. В. Фролова, В. В. М'ясоєдов, О. В. Атаманова, І. Р. Сіняєва, Н. Ф. Стенкова // Український журнал медицини, біології та спорту. – 2019.

Посохова І. Ю., Хворост О. П.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

ВИЗНАЧЕННЯ ОПТИМАЛЬНИХ ПАРАМЕТРІВ ТЕХНОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ ОДЕРЖАННЯ СУБСТАНЦІЇ З СИРОВИНИ ЛАВРУ БЛАГОРОДНОГО

Встановлено технологічні параметри сировини вітчизняної заготівлі - листя та пагонів лавра благородного. Також розроблено оптимальні технології одержання густих екстрактів як перспективних джерел нових лікарських форм антиоксидантної та антимікробної дії з цих видів сировини.

Ключові слова: лавр благородний, пагони, листя, технологія одержання, густі екстракти

Вступ. Субстанції рослинного походження на сьогодні є досить широко вживаними у фармації [1]. Часто одержують рідкі та густі екстракти [2, 3]. Сировина лавру благородного містить ряд БАР, в тому числі ефірних олій, які мають широких спектр біологічної активності [4, 5].

Мета дослідження – встановлення ряду показників технологічного процесу одержання субстанції з пагонів та листя лавру благородного.

Методи дослідження. Пагони віком 1-3 роки та листя лавру благородного заготовляли з культивованих в Україні в закритому ґрунті екземплярів.

Основні результати. Встановлено ряд показників технологічного процесу, як то: технологічні параметри сировини, оптимальний екстрагент, умови процесу (статичні чи динамічні), температура процесу та співвідношення сировина:екстрагент.

Висновки. Встановлено ряд технологічних параметрів сировини. Проведено та досліджено процес отримання густих екстрактів з пагонів та листя лавру благородного ремацерацією та фільтраційною екстракцією. Найвищий вихід екстрактивних речовин з сировини спостерігався при наступних умовах проведення фільтраційної екстракції в лабораторних умовах: маса завантаженого сировини – 170,0 г; екстрагент – 70% етанол; температура екстракції – 20 ± 2 °C; швидкість екстракції – 3-4 мл/хв; співвідношення «сировина: екстрагент» (DER) – 1:7.

Одержані результати стануть у нагоді при розробці технологічної специфікації, специфікації якості екстракту, а також при розрахунку матеріального балансу технологічного регламенту.

Перспективне створення на основі одержаних субстанцій нових лікарських форм антиоксидантної та антимікробної дії.

Список використаних джерел

1. Шостак Т. А., Калинюк Т. Г., Гудзь Н. І. Застосування рослинних субстанцій в якості активних фармацевтичних інгредієнтів. Фітотерапія. Часопис. 2014. № 3. С. 63-65.
2. Валидационная оценка технологического процесса производства экстракта жидкого пустырника туркестанского / О. В. Сермухамедова, З. Б. Сакипова, Л. Н. Ибрагимова, Е. В. Гладух, С. В. Степаненко «Science Rise» 2016. №1/4(18). С. 52-62.
3. Данатаров, Б. Г. Гурбангельдыев Б. Д. Инновационный способ получения сухого экстракта верблюжьей колючки // Молодой ученый. 2022. № 3 (398). С. 1-4.
4. Chemical composition and antibacterial activity of the essential oil of *Laurus nobilis* leaves / B. Nabila, A. Piras, B. Fouzia et al. *Nat. Prod. Res.* 2020. Vol. 1.P. 1–5.
5. Evaluation of antifungal and anti-ochratoxigenic activities of *Salvia officinalis*, *Lavandula dentata* and *Laurus nobilis* essential oils and a major monoterpene constituent 1,8-cineole against *Aspergillus carbonarius*/ I. Dammak, Z. Hamdi, E. Kammoun et al. *Ind. Crops Prod.* 2019. Vol. 128. P. 85–93.

Мустафа Фаділ Аскар, Скребцова К.С., Вельма С.В., Попик А.І.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

ТОВАРОЗНАВЧИЙ АНАЛІЗ ТРАВИ *CARDUUS ACANTHOIDES*

Рід Чортополох *Carduus* досить відомий народній медицині своїми лікувальними властивостями. Проведений товарознавчий аналіз трави чортополоху акантоподібного є підґрунтям для розширення сировинної бази офіційних рослин флори України.

Ключові слова: Чортополох колючий, трава, товарознавчий аналіз.

Вступ. Дуже часто представників роду чортополох *Carduus* помилково відносять до родів будяк *Cirsium* або татарник *Oporogdon* з-за наявності колючок на листі та стеблі. Народні назви чортополоху – чертополошник, бодяк, осот, татарник, дедовник, царь-трава. Рід Чортополох *Carduus* об'єднує понад 13 видів, найпоширенішими є *C. acanthoides* ч. колючий, або ч. шипуватий, або ч. акантоподібний, або ч. акантолистний, *C. crispus* ч. кучерявий, *C. hamulosus* ч. дрібнокрючковатий, або ч. гаччковий, *C. nutans* ч. пониклий, *C. pycnocephalus* ч. дрібноголовчастий, *C. uncinatus* ч. гачкуватий.

Чортополох колючий – багаторічна, або дворічна рослина, до 60 см заввишки. Корінь веретеноподібний, стрижневий. Стебло незначно розгалужене, крилате, крила опущені, вузькі з великою кількістю колючок по краях. Листя почергове, низбіжне, світло-зелене, на крилатих черешках, перистороздільне, або перисторозсічене, верхівки долей або сегментів відтягнуті у жорсткі жовті колючки. Кошики поодинокі, до 3 см в діаметрі, округлі, обгортка гола. Трубчасті квітки фіолетового, або лілового кольору. Плоди сім'янки сухі, оливково-коричневі, до 3 мм завдовжки, з чубчиком. Цвітіння починається наприкінці липня, плодоносить до жовтня. Розповсюджений по всій Європі, зустрічається в Азії. Бур'ян, гарний медоніс, іноді культивується як медоносне та декоративне. Хімічний склад представлений флавоноїдами, стеролами, тритерпенами, поліацетиленами, сесквітерпеновими лактонами [1, 2].

Застосовується чортополох колючий в народній медицині як кровоспинний, протизапальний, антибактеріальний, гепатопротекторний, сечогінний, нейротонізуючий засіб. Широко застосовується при неврозах, шизофренії, епілепсії, депресії при менструальних розладах, захворюваннях жіночих статевих органів, гнійних захворюваннях шкіри та очей. Квітки чортополоху входять до складу багатьох печінкових, ниркових і шлункових чаїв та зборів. У кулінарії використовують для салатів та супів-пюре. У косметології, як засіб проти випадіння волосся.

Мета роботи. Провести товарознавчий аналіз трави чортополоху акантоподібного.

Матеріали та методи. Сировину заготовляли влітку 2022 року у фазі масового цвітіння. Широта 49.9822186, східна довгота 36.7434322. Застосовували загально відомі методики фармакогностичного аналізу рослинної сировини.

Результати та їх обговорення. Трава представлена переважно фрагментами олистяних пагонів, листям, зустрічаються квітки та плоди. Колір – темно-зелений, або сіро-зелений. Присутні колючки. Органічних домішок – не більше 2 %. Мінеральних домішок – 1 %.

Одержані дані можуть бути використані при розробці відповідних розділів проекту методів контролю якості на сировину.

Список використаних джерел

1. Jordon-Thaden, I. E., Louda, S. M. Chemistry of *Cirsium* and *Carduus*: A role in ecological risk assessment for biological control of weeds. *Biochemical Systematics and Ecology*. 2003. Vol. 31(12). P. 1353–1396.
2. Kozyra, M., Glowinak, K., Boguszevska, M. The analysis of flavonoids in the flowering herbs of *Carduus acanthoides* L. *Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences*. 2013. Vol. 26(1). P. 10–15.

Сметаніна К.І.

Волинський національний університет імені Лесі Українки, м.Луцьк

МХ-МЕТОДИКА ЕКСТРАКЦІЇ БАР З РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ У ПОКРАЩЕННІ ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ

Рослинні екстракти характеризуються високою ефективністю дії, низькою токсичністю і відносною доступністю для споживачів. Це зумовлює значний інтерес до створення інноваційних технологій їх виробництва із застосуванням сучасних методів обробки матеріалів, режимів екстракції і обладнання, що дозволяє в значній мірі збільшити вихід екстрактивних і діючих речовин. Сучасний стан зумовлює пошук оптимальних умов екстрагування біологічно-активних речовин (БАР) з рослинної сировини для виготовлення зовнішніх лікарських форм з м'яким дисперсійним середовищем, що є актуальним та вимагає інноваційного підходу. Перспективним методом екстракції є метод нагріву в мікрохвильовому (МХ) електромагнітному полі. Методика МХ-екстракції дозволяє отримати в швидкісному режимі значний вихід рослинного мацерату, що характеризується високими показниками якості продукту та збільшеним вмістом БАР.

Ключові слова: БАР, рослинна сировина, екстракція, мацерат, лікарська форма.

Лікарська рослинна сировина (ЛРС) – активне джерело біологічно активних речовин, які зумовлюють фармакологічну дію фітозасобів. Залежно від способу обробки сировини, якісного та кількісного складу, відповідності вимогам Державної фармакопеї, кожен вид ЛРС є унікальним і обґрунтовує прояви певних фармакологічних ефектів отриманих препаратів [3]. Удосконалення методик одержання БАР з рослинної сировини є вимогою та потребою часу. Використовуючи в якості екстрагенту спирто-водні суміші різної

концентрації, олійні та неолійні розчини, гліцерин, ефіри, отримують настойки, екстракти (мацерати) з певними фізико-хімічними властивостями та якісно-кількісними показниками. Такі рослинні витяги можуть виступати окремим лікарським засобом (ЛЗ), або бути основою для отримання фітопрепаратів на пружно-в'язкій основі (креми, мазі, гелі, лініменти, бовтанки тощо) [4]. В подальшому, згідно офіційних прописів, отриманий екстракт змішується з розплавленою основою. Водночас до м'якої лікарської форми з мацератом потрапляють небажані супутні і баластні речовини, недопустимі домішки, що впливають на якість, безпечність та ефективність отриманого препарату. Такий спосіб виготовлення ЛЗ з м'яким дисперсійним середовищем є трудомістким, із значними втратами сировини, енергонеефективним, потребує додавання хімічних складових [3].

У зв'язку з цим, нами проводився пошук інших методик та технологічних підходів отримання м'яких лікарських засобів (мазей) з рослинних екстрактів. Було проведено апробацію технологічної схеми отримання м'яких лікарських засобів з використанням МХ-методик [1]. На відміну від класичних методів нагріву, мікрохвильові печі нагрівають увесь взірець сировини одночасно. У випадку екстракції перевагою мікрохвильового нагріву є розрив слабких водневих зв'язків, що сприяє дипольному обертанню молекул. Компоненти зразка поглинають мікрохвильову енергію відповідно до їх діелектричних констант [1]. Коли рослинний матеріал занурений у розчинник, тепло мікрохвильового випромінювання безпосередньо доходить до твердого тіла, не поглинаючись розчинником, внаслідок чого миттєво нагрівається залишкова волога в твердому тілі. Нагрівання провокує випаровування вологи і створює високий тиск пари, що розриває стінку клітини субстрату і вивільняє вміст у розчинник [2]. При цьому підвищуються як швидкість, так і ефективність екстракції.

Слід відзначити, що при МХ-методиці екстракція БАР з рослинної сировини відбувається безпосередньо розплавленою основою, оминаючи стадії отримання спирто-водних екстрактів і змішування їх в певних пропорціях з мажевою основою, що значно спрощує процес виготовлення лікарських форм з пружно-в'язким середовищем. Але таку методику важко провести в умовах навчально-наукової лабораторії в силу недостатнього матеріально-технічного забезпечення і не може бути використана для усієї ЛРС.

Експерименти з розробкою технології отримання мазевих форм рослинного походження було апробовано як один з видів закріплення матеріалу з опрацювання тем, що стосуються дослідження показників якості фітосировини. В подальшому напрацьовані матеріали були впроваджені в практику під час проходження студентами навчальної практики з фармакогнозії при розгляді теми

«Характеристика фітотерапевтичних лікарських форм та засобів. Набуття навичок формування зборів та фітопрепаратів з офіційної ЛРС. Знайомство з основами фітотерапії». В такий спосіб студенти набувають навичок з технології рослинних препаратів; вивчають вплив на якість одержаних фітопрепаратів таких технологічних чинників як спосіб екстракції, співвідношення сировина : екстрагент і концентрація екстрагента; на практиці формують певний рівень фахової компетентності з оптимізації шляхів та методів екстракції, методик якісного і кількісного аналізу, тощо.

Список використаних джерел.

1. Авдеева Л.Ю., Господарчук М.В. Аналіз сучасних методів екстрагування // International Scientific Journal “Internauka”. <http://www.inter-nauka.com/>
2. Бандура В.М., Коляновська Л.М. Аналіз сучасних методів та факторів, що впливають на процес екстрагування. Зб. наук. праць Вінницького національного аграрного університету, 2014. №2 (85). С. 130-135.
3. Сметаніна К.І. Пошук оптимальних умов екстрагування біологічно-активних речовин з рослинних джерел для виготовлення олійних витягів // Сучасні досягнення фармацевтичної науки в створенні та стандартизації лікарських засобів і дієтичних добавок, що містять компоненти природного походження: Мат. V Міжн. науково-практичної інтернет-конференції (м. Харків, 14 квітня 2023 р.). Х. : НФаУ, 2023. С. 154-155.
4. Сметаніна К.І. Удосконалення методики отримання олійних екстрактів з рослинної лікарської сировини // Актуальні проблеми хімії, матеріалознавства та екології: Мат. II міжнар. наук. конф. (1-3 червня 2022 р., м.Луцьк).Луцьк: ВНУ ім.Л.Українки, 2022.С. 184-185.

Циганков С.А.¹, Ухо Д.Р.¹, Ядловський О.Є.², Демченко С.А.³

¹*Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя*

²*Інститут фармакології і токсикології НАМН України*

³*Інститут молекулярної біології та генетики НАН України*

СИНТЕЗ ТА АНАЛЬГЕЗУЮЧА АКТИВНІСТЬ ЗАМІЩЕНИХ 3-АРИЛ(ГЕТЕРИЛ)-2-(6,7,8,9-ТЕТРАГІДРО-5Н-[1,2,4]ТРИАЗОЛО[4,3-а]АЗЕПІН-3-ЇЛ)-АКРИЛОНІТРИЛУ

Синтезовано та досліджено протизапальну активність похідних 3-арил(гетерил)-2-(6,7,8,9-тетрагідро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепін-3-їл)акрилонітрилу.

Ключові слова: протизапальні засоби, «карагеніновий набряк» «гаряча пластина» та оцтовокислі «корчі»

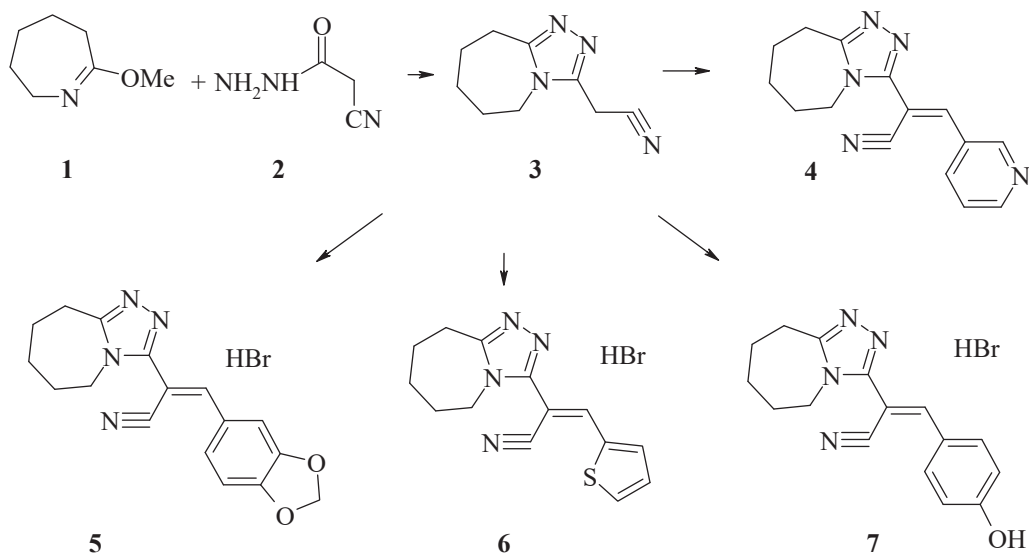
Synthesized and investigated the anti-inflammatory activity of derivatives of 3-aryl(hetaryl)-2-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepin-3-yl)acrylonitrile.

Keywords: anti-inflammatory drugs, "carrageenan edema" "hot plate" and acetic acid "cramps".

Загальним симптомом багатьох захворювань є біль, який обумовлений різними станами організму. Враховуючи це, на сьогодні доступно велика кількість препаратів для полегшення та лікування болю. Але враховуючи численні побічні ефекти, які супроводжують тривале застосування цих препаратів, це залишається проблемою. Усі анальгетики поділяють на наркотичні анальгетики та їх аналоги і нестероїдні протизапальні засоби. Страх звикання та залежність, пов'язані з використанням наркотичних анальгетиків та споріднених препаратів, призвели до обмеження та відміни до їх застосування. Тому пошук нових ефективних сполук, які виявляють протизапальну активність, має велике значення [1, 2].

Метою нашої роботи є синтез та дослідження протизапальної активності похідних 3-арил(гетерил)-2-(6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-a]азепін-3-іл)акрилонітрилу.

Конденсацією 2-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-7H-азепіну **1** з гідразидом ціаноцтової кислоти **2** синтезовано (6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-a]азепін-3-іл)-ацетонітрил **3**. Кип'ятінням останнього з відповідними ароматичними (або гетероциклічними) альдегідами в етанолі в присутності каталітичної кількості піперидину синтезовано ряд заміщених 3-арил(гетарил)-2-(6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-a]азепін-3-іл)-акрилонітрилу **4-7**.



Будову синтезованих сполук підтверджено спектрально. Температури плавлення визначено на Electrothermal IA 9200.

Оцінку протизапальної та анальгетичної активності нових похідних 3-арил (гетерил)-2-(6,7,8,9-тетрагідро-5*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]азепін-3-іл)акрилонітрилу, проводили на моделях «карагеніновий набряк» «гаряча пластина» та оцтовокислі «корчі» [1, 2].

Дослідження проведено згідно «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах (Україна, 2001, р.) і положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986 р.). Дослідження виконано на білих нелінійних мишах, масою 18–22 г, які були надані розплідником експериментально-біологічної клініки ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМНУ». Мишей утримували за стандартних умов віварію при температурі 22–24 °С, відносної вологості 30–70 % з вільним доступом до корму та води. Досліджувані сполуки вводили внутрішньошлунково в дозі 25 мг/кг у вигляді водно-спиртової емульсії з використанням Твін-80 як емульгатора. Контрольні тварини отримували розчинник. Як препарат порівняння використовували субстанцію кеторолак (Supelco). Кеторолак обрано як найпотужніший ненаркотичний анальгетик [3, 4].

Показано, що 3-(4¹-гідроксифеніл)-2-(6,7,8,9-тетрагідро-5*H*-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]азепін-3-іл)-акрилонітрил **7** на моделі «гарячої пластини» перевищує за активністю кеторолак: збільшення латентного періоду реакції на 122.3% проти 77.29% кеторолаку і не поступається останньому на моделі оцтовокислі «корчі».

Отримані дані свідчать на високу антиноцицептивну активність для досліджуваної сполуки.

Список використаних джерел

1. Тринус Ф. П., Мохорт Н. А., Клебанов Б. М. Нестероидные противовоспалительные средства. Киев : Здоровья, 1975. 240 с.
2. Wood R. L. Animal models in analgesic testing. Analgesics: Neurochemical, Behavioral and Clinical perspectives; editors: M. Kuhar, J. Pasternak. New-York : Raven Press, 1941. V. 42. 74 p.
3. Drug discovery and evaluation: pharmacological assays; ed. by H. Gerhard Vogel. 2nd ed. Berlin : Springer-Verlag; New York : Heidelberg, 2002. 1453 p.
4. Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації; під ред. О. В. Стефанова. Київ : ВД «Авіцена», 2001. 528 с.

Фаркаш В.В.¹, Філеп М.Й.^{1,2}

¹Закарпатський угорський інститут імені Ференца Ракоці II

²ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

СИНТЕЗ НАНОЧАСТИНОК CdS З ВОДНОГО РОЗЧИНУ

Методом хімічного осадження у водному розчині здійснено синтез наночастинок CdS із різним співвідношенням вихідних іонів. Одержані зразки досліджено методами оптичної спектроскопії та РФА. Всі одержані наночастинки CdS кристалізуються у кубічній сингонії. Встановлено, що псевдоширина заборонені зони наночастинок CdS змінюється не лінійно при зміні рН розчину та характеризується наявністю мінімуму при рН = 7.

Ключові слова: наночастинки, бінарні сульфіді, заборонена зона.

The synthesis of CdS nanoparticles with different ratios of initial ions was carried out by chemical precipitation in aqueous solution. The obtained samples were investigated by means of optical spectroscopy and XRD analysis. All the obtained CdS nanoparticles crystallize in cubic crystal system. It has been found that the optical pseudogap of CdS nanoparticles does not change linearly with the pH of the solution and is characterized by the presence of a minimum at pH = 7.

Keywords: nanoparticles, binary sulfides, band gap.

Наночастинки є привабливими матеріалами для досліджень завдяки своїм унікальним фізичним, термодинамічним і хімічним властивостям, які відрізняються від об'ємних матеріалів. Монокристалічний CdS широко використовується як комерційний фотодетектор у видимому спектрі світла. CdS також використовується як перспективний матеріал у конструкції сонячних елементів [1]. Напівпровідникові наночастинки також відіграють важливу роль завдяки своїм залежним від розміру оптичним, люмінесцентним та електричним властивостям і мають різноманітне застосування в багатьох галузях досліджень. Наноструктуровані сульфіді інтенсивно вивчаються для встановлення взаємозв'язку між розміром, структурою та оптичними властивостями. Завдяки кільком важливим властивостям сульфїду кадмію, багато дослідників в даний час зосереджують свою увагу на наночастинках CdS. Оптичні властивості наночастинок CdS активно вивчаються в останні роки, оскільки цей матеріал демонструє значні квантово-розмірні ефекти. Варто зазначити, що властивості наночастинок сильно залежать від методу їх синтезу.

Дана робота присвячена дослідженню способу одержання наночастинок CdS у водних розчинах методом хімічного осадження. Як вихідні матеріали використовували $3\text{CdSO}_4 \times 8\text{H}_2\text{O}$ (ч.д.а), NaOH (ч.д.а.) та $\text{Na}_2\text{S} \times 9\text{H}_2\text{O}$ (ч.). Всі розчини готували у дистильованій воді. Концентрація розчинів CdSO_4 та Na_2S становила 10^{-1} моль/дм³. Для встановлення впливу рН готували серію розчинів з

$\text{Cd}^{2+} : \text{S}^{2-}$ у співвідношенні 1:1 та 1:10. рН усіх розчинів встановлювали за допомогою розчину NaOH на рівні 5, 7 та 9. Синтез наночастинок CdS здійснювали змішуванням відповідних об'ємів розчинів CdSO_4 та Na_2S , після чого встановлювали рН до відповідного значення. Приготовлені розчини наночастинок CdS досліджували методом оптичної спектроскопії (спектрофотометр Libra S21 UV-VIS). Спектри поглинання в УФ-видимому діапазоні для наночастинок CdS наведені на (Рис.1).

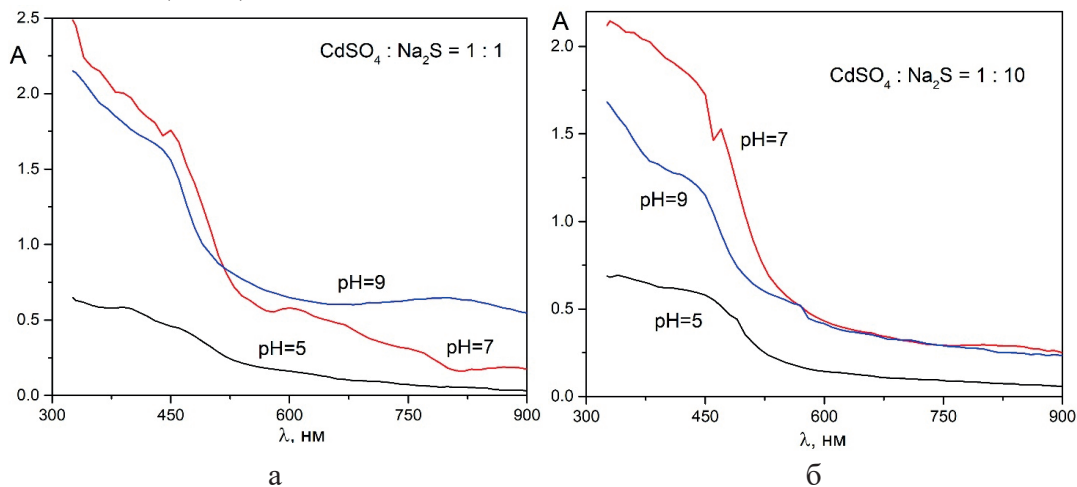


Рис.1. Спектри поглинання наночастинок CdS одержаних із розчинів у співвідношення $\text{Cd}^{2+} : \text{S}^{2-}$ 1:1 (а) та 1:10 (б)

Ширину псевдозабороненої зони (E_g) наночастинок CdS можна оцінити з оптичних спектрів використовуючи графічну залежність $f[(\alpha h\nu)^2] = h\nu$ згідно методу Таука: $\alpha h\nu = B(h\nu - E_g)^{1/2}$, де α - коефіцієнт поглинання, $h\nu$ - енергія фотона, E_g - ширина псевдозабороненої зони, B – константа [2]. Коефіцієнт поглинання α визначається із відомого співвідношення $\alpha = 2.303A/d$, де d - ширина кварцової кювети, A – поглинання [3].

Таблиця 1.

Значення E_g для синтезованих наночастинок CdS

Співвідношення іонів $\text{Cd}^{2+} : \text{S}^{2-}$ 1:1		Співвідношення іонів $\text{Cd}^{2+} : \text{S}^{2-}$ 1:10	
рН	E_g , eV	рН	E_g , eV
5	2.65	5	2.46
7	2.53	7	2.25
9	2.74	9	2.84

Розраховані значення E_g представлені у табл.1. Встановлено, що залежність E_g від рН розчину є не лінійною в при обох співвідношеннях компонентів. Так для частинок одержаних із нейтральних розчинів

спостерігається зменшення значень E_g при його подальшому переході у лужну область. Найімовірніше це пов'язано із зміною розміру наночастинок CdS.

Отримані наночастинки CdS відфільтрували, промивали та сушили в ексикаторі. Одержані порошки досліджували методом РФА (дифрактометр AXRD Benchtop).

Дослідження отриманих порошків за вищезазначеною методикою вказує на те, що всі наночастинки CdS кристалізуються в кубічній сингонії (Рис.2).

Для всіх зразків спостерігається уширення дифракційних рефлексів (Рис.2), що характерно для нанорозмірних об'єктів [4].

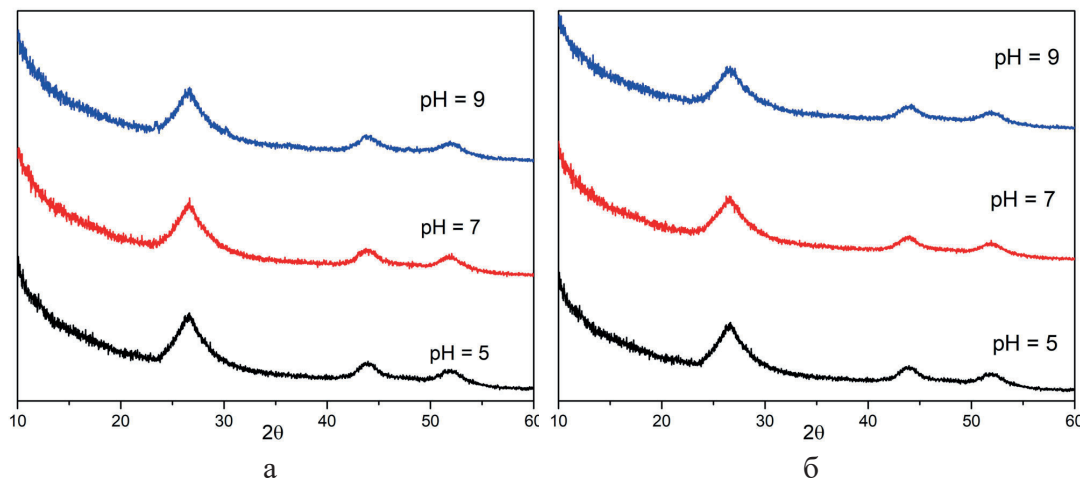


Рис.2. Дифрактограми наночастинок CdS одержаних із розчинів у співвідношення $Cd^{2+} : S^{2-}$ 1:1 (а) та 1:10 (б)

Список використаних джерел

1. Hullavarad N.V., Hullavarad S.S., Karulkar P.C. Cadmium sulphide (CdS) nanotechnology: synthesis and applications. *J. Nanosci. Nanotechnol.* 2008. vol.8. P. 3272-99.
2. Tauc J., Grigorovici R., Vancu A. Optical properties and electronic structure of amorphous Germanium. *Phys. Status Solidi B.* 1966. vol.2. P. 627-637.
3. Abdullah M.T., Raouf L.M., Hasan M.H., Abd A.N., Mohammed I.M. The effect of different thickness on the optical and electrical properties of TiO_2 thin films. *J. Phys.: Conf. Ser.* 2021. vol. 1999. № 012128.
4. Madhavi J. Comparison of average crystallite size by X-ray peak broadening and Williamson–Hall and size–strain plots for VO^{2+} doped ZnS/CdS composite nanopowder. *SN Appl. Sci.* 2019. vol.1. № 1509.

¹Khvorost O., ²Fedchenkova Yu.

¹*National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine*

²*Nizhyn Mykola Gogol State University, Nizhyn, Ukraine*

SEARCH FOR NEW SOURCES OF PLANT PIGMENTS

Natural plant pigments are substances extracted from the flowers, leaves, fruits and seeds of plants. Natural plant pigments are bright colors, safe and non-toxic, and are often used in food, beverages, and cosmetics. In addition, natural plant pigments have a number of biological activities and can be used for the prevention and treatment of many diseases. They are widely used in cosmetics, medicine and other fields. That's why, the isolation of natural natural pigments from plant materials with biological activity and the production of extracts for coloring food products, drugs, alcoholic beverages is relevant.

Keywords: vegetable raw materials, natural pigments

Relevant is the isolation of natural natural pigments with biological activity from plant raw materials, and the production of extracts for coloring food products, medicines, and alcoholic beverages. The research is of interest to specialists in the field of food additives (colors and antioxidants) as well as the distillery industry. The results of the work on obtaining composite natural dyes from mixtures of carotenoid-containing pumpkin fruits *Cucurbita pepo* L. and anthocyanin-containing pomace of grape berries of the species *Vita labrusca* L. are known. Plant pigments that are widely studied are carotenoids, flavonoids and anthocyanins. The leaders in terms of the number of anthocyanin glycosides are berries of dark purple and burgundy color: blueberries, blackberries, black-fruited rowanberries, elderberries, cranberries, black currants, cherries, raspberries, grapes (dark varieties). Anthocyanin-rich eggplants, beets, tomatoes, red cabbage, red peppers, lettuce (red-leaf). significant sources: black raspberries (589 mg/100 g), blueberries (558 mg/100 g), cherries (350-400 mg/100 g), red raspberries (365 mg/100 g), acai berries (320 mg/100 g).

The introduction of natural dyes into the formulation of food products not only colors these products, but also gives them vitamin and antioxidant activity. The technology for obtaining composite dyes allows the production of colorants with an expanded color palette [1-3].

The aim of the study is to search for new sources of plant pigments among plants of the domestic flora.

The objects of study were the flowers of dandelion officinalis *Taraxacum officinalis* L. (*Asteraceae*), meadow goat's beard *Tragopogon pratensis* L. (*Asteraceae*), common chicory *Cichoriun intibus* L. (*Asteraceae*), oak-leaved sage *Salvia nemorosa* L. (*Lamiaceae*), sainfoin sainfoin *Onobrychis viciifolia* SCOP. (*Fabaceae*) and peach-leaved bell *Campanula persicifolia* L. (*Campanulaceae*).

The quantitative content of the sum of flavonoids in terms of luteolin-7-glucoside in the flowers of dandelion officinalis and meadow goat's beard determined.

The quantitative content of the sum of anthocyanins in terms of cyaniding in common chicory, oak-leaved sage, sainfoin sainfoin and peach-leaved bell determined.

The obtained results are the initial stage of the pharmacognostic study of the available sources of plant pigments.

Literature

1. Сабадаш Н. І., Ясінська А. І. Методи вилучення антоціанового барвника з вичавок вишні звичайної. «Молодий вчений» 2018. № 12 (64). С. 574-578.
2. Develoglu O., Karadag R. A. Review Of Flavonoids – a Dye Source. *Int. J. Adv. Eng. Pure Sci.* 2019. Vol. 3. P. 188-200.
3. Singh S., Gaiwad R. R., Lee Y. S. Antocyanin - A Natural Dye For Smart Food Packaging System. *Korean J. of packaging science & technology.* 2018. Vol. 24, Issue 3. P. 167~180.

Khvorost O. P., Zudova E. Yu., Leontiev B. S.

National Pharmaceutical University, Kharkov, Ukraine

DEVELOPMENT OF OPTIMAL TECHNOLOGIES FOR OBTAINING HERBAL PREPARATIONS FROM PROMISING TYPES OF PLANT MATERIALS

The objects of the study were the leaves, flowers and fruits of plants of the families *Viburnaceae*, *Fabaceae*, *Rosaceae*, *Asteraceae*. Optimal technologies for obtaining substances have been developed. This was one of the stages in the creation of new dosage forms of the actual focus of action.

Keywords: raw materials of representatives of the families *Viburnaceae*, *Fabaceae*, *Rosaceae*, *Asteraceae*; optimal technology for obtaining substances

Relevance: Plant-based preparations began to be used not only in the form of infusions, decoctions, tinctures, but also in the form of oxygen cocktails, aerosols, films, phytopastes, aqueous solutions, etc. The use of modern research methods, as well as the introduction of herbal medicines into practice as the least invasive technologies in the treatment of a number of diseases, has made it possible to change the attitude towards herbal medicine [1-3]. Many plants have a wide range of therapeutic effects, as are essentially polyvalent. This makes it possible to choose and recommend herbal preparations for treatment that are most suitable for this particular patient, based on the nature of his disease and the severity of concomitant pathological processes. This applies to both individual plants and their combinations. Such an approach is especially important

when carrying out rehabilitation, anti-relapse and preventive phytotherapy, when there is a need for a combination of specific and non-specific components.

Aim of the study: to determine the optimal parameters of the technological process for obtaining herbal preparations from available promising types of plant materials.

Materials and methods: we have chosen raw materials (vegetative and generative organs) of representatives of the families *Viburnaceae*, *Fabaceae*, *Rosaceae*, *Asteraceae*.

Results and conclusions: The physical-chemical and technological power of selected types of raw material has been developed (detailed by a combination of pressure-cutting method). It was established: the loss in mass during drying; bulky mass; degree of grinding - 3-5 mm; specific gravity; volume mass; porosity; large volume of the ball; extraction coefficient of clay: purified water; 30 % ethanol; 50 % ethanol; 70% ethanol; 96 % ethanol. The processes of maceration, fractional maceration, static and dynamic methods, different extractants, different temperature conditions, different hourly terms and the relationship of raw material:extractant were studied.

The best yield of extractive substances from raw materials is observed when small maceration is carried out in laboratory conditions: the weight of loaded raw materials is 100.0-150.00 g; extractant - 40-70% ethanol; process conditions are dynamic (mixing); extraction temperature – 20±2 °C; multiplicity of extraction – 2; the time of one extraction is 1.5 hours; the ratio "raw material: extractant" (DER) is 1:15.

The obtained results can be useful in the development of the technological specification, the specification of the quality of galenic preparations from promising types of plant raw materials, as well as in the calculation of the material balance of the technological regulation.

References

1. Azwanida N. N. A review on the extraction methods use in medicinal plants, principle, strength and limitation. *Med. Aromat. plants*. 2015. Vol. 4, N 3. P. 132-144.
2. Supercritical fluid extraction of bioactive compounds from plant materials / O. Wrona, K., Rafin'ska, C. Mozen'ski, B. Buszewski. *J. of AOAC International*. 2017. Vol.100, N 6. P. 1624-1635.
3. The effect of extraction method on the major constituents and biological effects of *Trachyspermum ammi*. L. fruits / F. Farjadmand, M. Khanavi, M. Eftekhari et al. *Research J. of Pharmacognosy*. 2018. N 5. P. 55-61.

¹Демченко А.М., ²Смольський О.С., ²Янченко В.О., ¹Москаленко О.В.

¹Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя

²Національний університет „Чернігівський колегіум” імені Т.Г.Шевченка

АНТИОКСИДАНТНІ ВЛАСТИВОСТЕЙ ПОХІДНИХ 1,3,5-ТРИАЗИН-2-ІЛ)-N-ГІДРАЗІНКАРБОТІОАМІДІВ В УМОВАХ ШТУЧНОГО НІТРОЗУЮЧОГО СТРЕСУ

Досліджена антиоксидантна активність похідних 1,3,5-триазин-2-іл-N-гідразінкарботіоамідів на моделі фотоокиснення натрію нітропрусиду в умовах *in vitro*. Ефективність гальмування утворення активних форм Нітроген(II) оксиду визначали за ступенем окиснення аскорбінової кислоти спектрофотометрично. Показана залежність антиоксидантно-прооксидантного статусу досліджуваних сполук від типу N-замісників, їх властивостей та наявності морфолін-конденсованих або піролідинконденсованих триазинів.

Ключові слова: триазини, антиоксидантна активність, активні форми нітроген (II) оксиду, антиоксиданти, прооксиданти.

The antioxidant activity of derivatives of 1,3,5-triazin-2-yl-N-hydrazinecarbothioamides was studied on the model of photooxidation of sodium nitroprusside under *in vitro* conditions. The effectiveness of inhibiting the formation of active forms of Nitrogen(II) oxide was determined by the degree of oxidation of ascorbic acid spectrophotometrically. The dependence of the antioxidant-prooxidant status of the studied compounds on the type of N-substituents, their properties, and the presence of morpholine-condensed or pyrrolidine-condensed triazines is shown.

Keywords: triazines, antioxidant activity, active forms of nitrogen (II) oxide, antioxidants, prooxidants

В основі розвитку патологічних процесів організму знаходиться оксидативний стрес, який виникає внаслідок зміщення окисно-відновного гомеостазу в бік прооксидантної компоненти. Характерною ознакою цих процесів може бути інтенсифікація реакцій пероксидного окиснення ліпідів, яке, як відомо [3], є одним з найбільш загальних механізмів пошкодження клітинних структур, зокрема, біологічних мембран. В організмах тварин у цих умовах активуються компенсаторно-адаптивні реакції, що забезпечують зниження рівня продуктів вільнорадикального окиснення речовин та підтримання їх вмісте у нормі [1]. В процесі розвитку окисного стресу відбувається утворення Нітроген (II) оксиду (NO) з його подальшим перетворенням у більш токсичний пероксинітрит-радикалу (ONOO*) шляхом зв'язування NO з супероксидрадикалом [2]. Саме гіперпродукція ONOO* викликає “нітрозуючий стрес”, який є однією з важливих ланок окисного

стресу і може призводити до посттрансляційної модифікації білкових молекул та окиснення ліпідних компонентів мембран.

Метою даної роботи було вивчення антиоксидантних властивостей систему неферментативного утворення NO в дослідах *in vitro*.

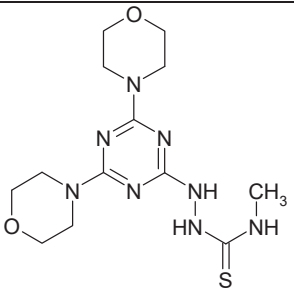
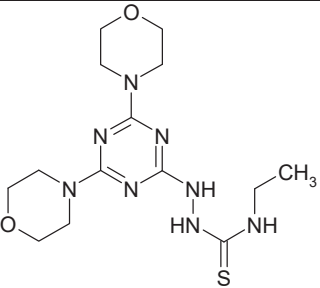
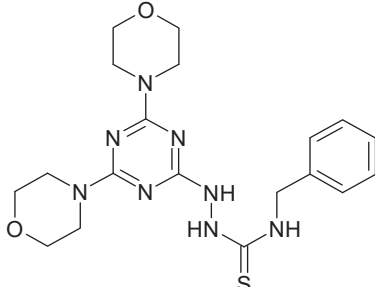
За об'єкт дослідження нами були обрані 2 серії 1,3,5-заміщених триазинів:

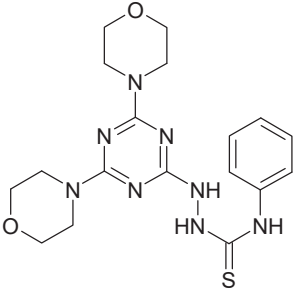
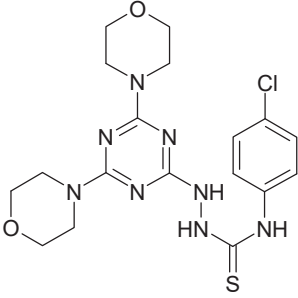
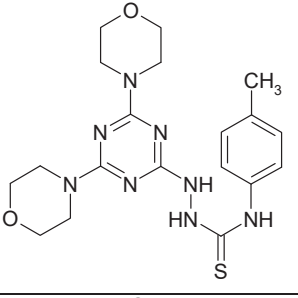
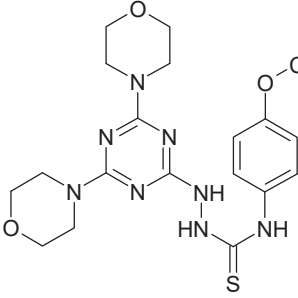
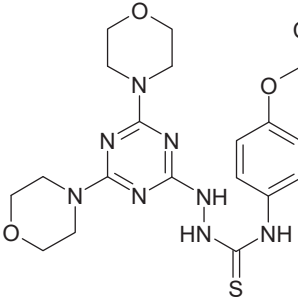
1. Похідні 2-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)-*N*-гідразинкарботіоаміду (табл.1);
2. Похідні 2-(4,6-ди(1-піролідиніл)-1,3,5-триазин-2-іл)-*N*-гідразинкарботіоамідів (табл.2).

В першій серії досліджувались похідні 2-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)-*N*-метилгідразинкарботіоаміду (табл.1).

Таблиця 1

Будова похідних 2-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)-*N*-гідразинкарботіоаміду

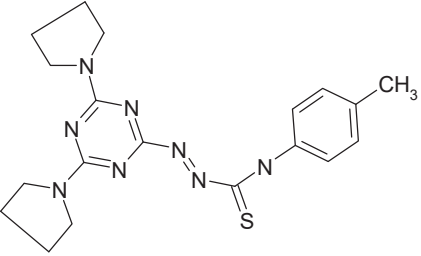
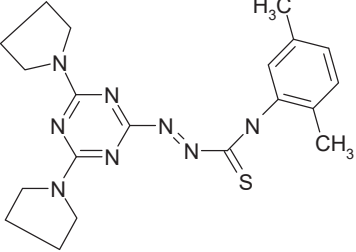
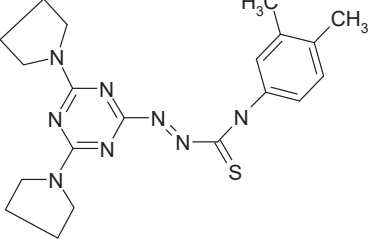
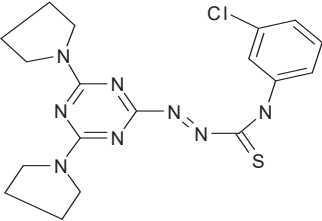
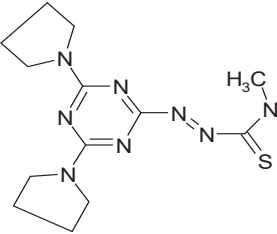
Позначення	Номенклатурна назва	Будова
1.1	2-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)- <i>N</i> -метилгідразинкарботіоамід	
1.2	2-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)- <i>N</i> -етилгідразинкарботіоамід	
1.3	<i>N</i> -бензил-2-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)-гідразинкарботіоамід	

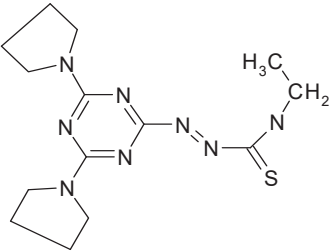
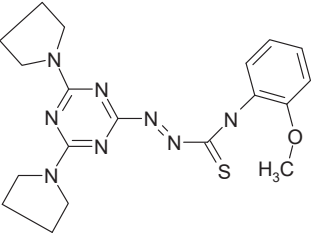
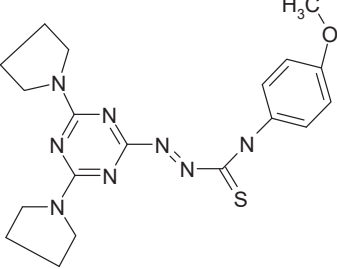
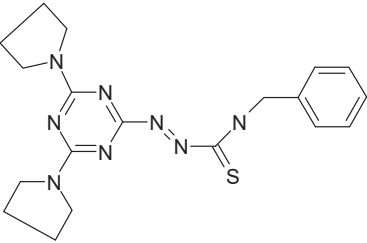
1.4	2-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)- <i>N</i> -фенілгідразинкарботіоамід	
1.5	<i>N</i> -(4-хлорфеніл)-2-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)-гідразинкарботіоамід	
1.6	<i>N</i> -(4-метилфеніл)-2-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)-гідразинкарботіоамід	
1.7	<i>N</i> -(4-метоксіфеніл)-2-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)-гідразинкарботіоамід	
1.8	<i>N</i> -(4-етоксіфеніл)-2-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)-гідразинкарботіоамід	

В другій серії досліджували антиоксидантні властивості похідних 2-(4,6-ди(1-піролідиніл)-1,3,5-триазин-2-іл)-*N*-гідразинкарботіоамідів (табл. 2).

Таблиця 2

Будова похідних 2-(4,6-ди(1-піролідиніл)-1,3,5-триазин-2-іл)-N-гідразинкарботіоамідів

Позначення	Номенклатурна назва	Будова
2.1	2-[4,6-ди(1-піролідиніл)-1,3,5-триазин-2-іл]-N-(4-метилфеніл)-гідразинкарботіоамід	
2.2	N-(2,5-диметилфеніл)-2-[4,6-ди(1-піролідиніл)-1,3,5-триазин-2-іл]-гідразинкарботіоамід	
2.3	N-(3,4-диметилфеніл)-2-[4,6-ди(1-піролідиніл)-1,3,5-триазин-2-іл]-гідразинкарботіоамід	
2.4	N-(3-хлорофеніл)-2-[4,6-ди(1-піролідиніл)-1,3,5-триазин-2-іл]-гідразинкарботіоамід	
2.5	2-[4,6-ди(1-піролідиніл)-1,3,5-триазин-2-іл]-N-метил-гідразинкарботіоамід	

2.6	2-[4,6-ди(1-піролідиніл)-1,3,5-триазин-2-іл]-N-етил-гідрозинкарботіоамід	
2.7	2-[4,6-ди(1-піролідиніл)-1,3,5-триазин-2-іл]-N-(2-метоксифеніл)-гідрозинкарботіоамід	
2.8	2-[4,6-ди(1-піролідиніл)-1,3,5-триазин-2-іл]-N-(4-метоксифеніл)-гідрозинкарботіоамід	
2.9	2-[4,6-ди(1-піролідиніл)-1,3,5-триазин-2-іл]-N-(фенілметил)-гідрозинкарботіоамід	

Антиоксидантну активність (АОА) синтезованих сполук оцінювали за ступенем інгібування активних форм NO *in vitro* за методом [9]. Метод заснований на здатності Натрій нітропрусиду до автоокислення під дією світла з утворенням NO [4].

Ефективність гальмування утворення активних форм NO визначали за інгібуванням окиснення аскорбінової кислоти шляхом реєстрації зміни оптичної густини розчину при 265 нм на спектрофотометрі “СФ-46”.

Математичну обробку отриманих даних проводили методами варіаційної статистики з використанням t-критерію Стьюденту [6].

Встановлено (рис.1), що більшість сполук 1 серії проявляють антиоксидантні властивості, зокрема сполуки 1.3, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8 в яких замісниками є: бензил-, 4-хлорфеніл, 4-метилфеніл, 4-метоксіфеніл, 4-етоксіфеніл відповідно. Серед

вищезгаданих сполук відмічаємо сполуки, які по рівню АОА наближуються до відомого стандартного антиоксиданту – іюнолу.

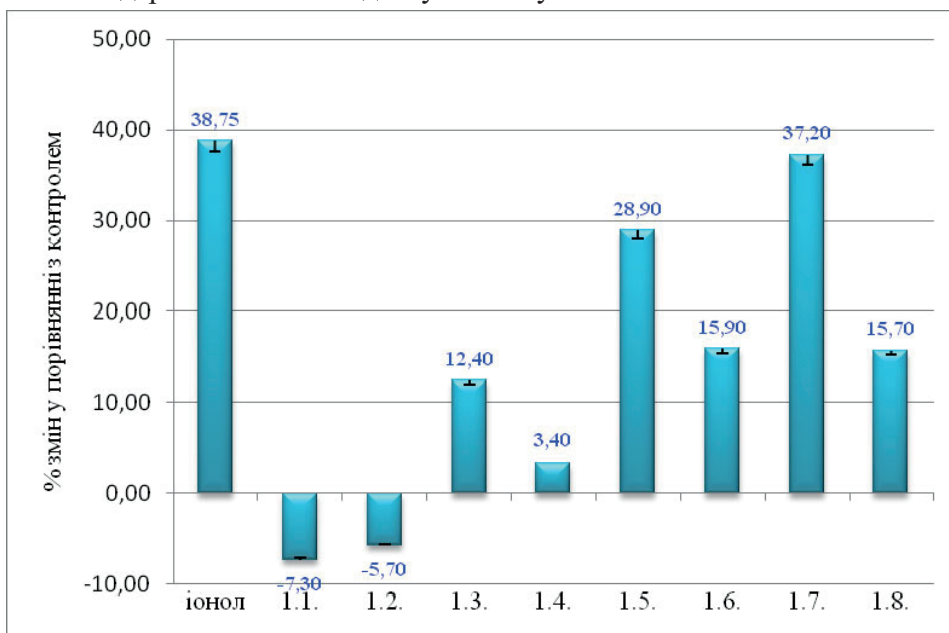


Рис.1. Антиоксидантна активність похідних 2-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-тріазин-2-іл)-N-гідразінкарботіоаміду

Згідно отриманих даних можна чітко прослідкувати вплив замісників на антиоксидантні властивості речовин даного ряду: радикали яких містять в 4-му положенні атом елемента, який перерозподіляє на себе електронну густину фенільного фрагменту або, якщо феніл-радикал зв'язаний з молекулою 2-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-тріазин-2-іл)-N-гідразінкарботіоаміду через метиленову групу, то речовина проявляє яскраво виражені антиоксидантні властивості.

Отже, сполуки 1 серії за збільшенням АОА та характером замісників можна розмістити в ряди:

- $< 1.2 < 1.4 < 1.3 < 1.8 < 1.6 < 1.5 < 1.7$ або
- метил < етил < феніл < бензил- < 4-етоксифеніл < 4-метилфеніл- < 4-хлорфеніл < 4-метоксифеніл.

Встановлено, що серед досліджуваних сполук виявлені представники, які проявляють як антиоксидантні (2.2, 2.3, 2.6, 2.7, 2.8 та 2.9), так і прооксидантні властивості (2.1, 2.4. 2.5). В речовинах з антиоксидантними властивостями в якості замісниками відповідно є: 2,5-диметифеніл-, 3,4-диметифеніл-, N-етил, 2-метоксифеніл-, 4-етоксифеніл-, N-бензил. Слід відмітити сполуки 2.2 та 2.8, які за ступенем АОА дещо перевищують стандарт – іюнол. Для прооксидантів характерні замісники 4-метилфеніл, 3-хлорфеніл-, N-метил відповідно.

Антиоксидантна активність похідних 2-(4,6-ди(1-піролідиніл)-1,3,5-тріазин-2-іл)-N-гідразінкарботіоамідів

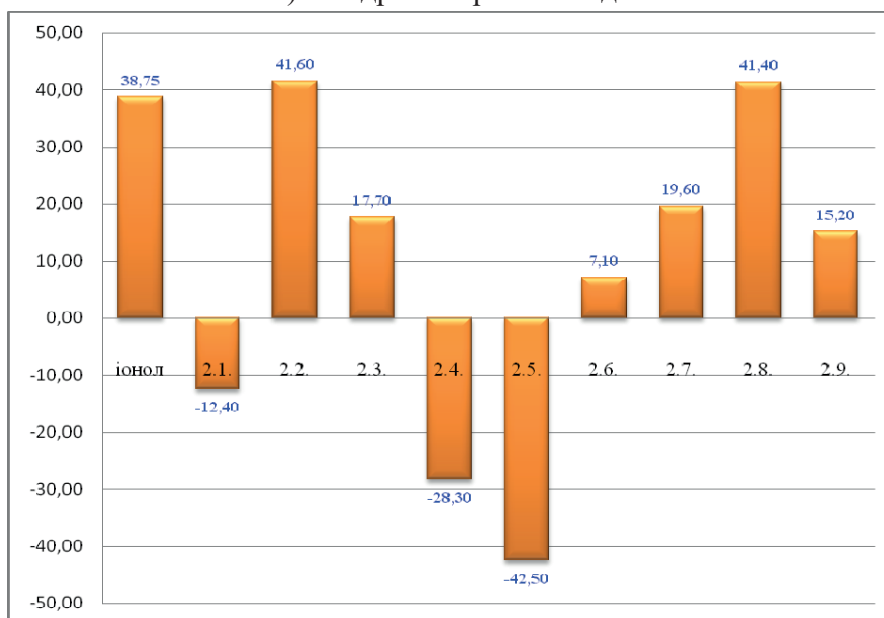


Рис.2. Антиоксидантна активність похідних 2-(4,6-ди(1-піролідиніл)-1,3,5-тріазин-2-іл)-N-гідразінкарботіоамідів

Взагалі прослідковується вплив замісників на антиоксидантні властивості речовин даного ряду: сполуки, радикали яких містять диметилфенільні-, а також O-заміщені алкілфенільні залишки, проявляють антиоксидантні властивості. Орієнтанти першого роду – Cl (сполука 2.4), N-метильний замісник речовини 2.5 та 4-метилфенільний замісник сполуки 2.1 визначають їх прооксидантні властивості.

Отже, за ступенем посилення АОА речовин серії 2 та характером замісників їх можна розмістити в наступні ряди:

- $< 2.4 < 2.1 < 2.6 < 2.9 < 2.3 < 2.7 < 2.8 < 2.2$ або
- 3-хлорфеніл- < 4-метилфеніл- < етил- < бензил- < 3,4-диметилфеніл < 2-метоксифеніл- < 4-етоксифеніл- < 2,5-диметилфеніл.

Вважаємо, що посилення АОА у речовин 2 серії пов'язане з наявністю O-заміщених та двозаміщених алкілфенільних замісників.

Порівняльний аналіз сполук обох серій свідчить, що при наявності однакових N-замісників у деяких сполук характер АОА та її направленість суттєво залежать від рядоутворюючих замісників – або морфолінових груп (серія 1) або піролідінових груп (серія 2). За таким принципом всі сполуки обох серій можна розділити на декілька груп:

1. Однаковий характер та ступінь АОА за однакових N-замісників.
2. Протилежний характер та ступінь АОА за однакових N-замісників.

До першої групи можна віднести такі пари речовин обох рядів :

- 1.1 – 2.5 (замісник метил-, оба прооксиданти, при переході від морфолінових та піролідинових груп прооксидантні властивості посилюються);
- 1.2 – 2.6 (замісник етил-, речовини із слабкими АО та ПО властивостями);
- 1.3 – 2.9 (замісник бензил, обидві речовини мають приблизно однакові АО властивості);
- 1.6 – 2.1 (замісник 4-метилфеніл-, при переході від морфолінових гру до піролідинових АОА змінюється на прооксидантну);
- 1.7 – 2.7 (замісник 4-метоксифеніл-, в обох випадках речовини проявляють АОА, проте в рядах морфолінові-піролідинові сполуки ступінь АОА дещо зменшується);
- 1.8 – 2.8 (замісник 4-етоксифеніл-, в обох випадках речовини проявляють АОА, проте в рядах морфолінові-піролідинові сполуки ступінь АОА збільшується).

Отже, серед досліджуваних сполук як потенційні потужні антиоксиданти, які можна рекомендувати для подальших досліджень з використаннях біологічних систем, рекомендуємо речовини 1.5, 1.7, 2.2 та 2.8.

Таким чином, за допомогою хімічної тест-системи в дослідах *in vitro* на моделі штучного оисного стресу нами встановлена залежність антиоксидантно-прооксидантного статусу похідних 2-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)-N-гідразінкарботіоамідів та 2-(4,6-ди(1-піролідиніл)-1,3,5-тріазин-2-іл)-N-гідразін-карботіоамідів в залежності від типу N-замісників, їх властивостей та наявності морфолін-конденсованих або піролідинконденсованих триазинів.

Список використаних джерел

1. Барабой В.А. Перекисное окисление липидов и радиация. К.:Наука.думка, 1991. 253 с.
2. Беленічев І. Ф., Коваленко С. І., Карпенко О. В., Мазур І. А., Остроконь Г. В. // Ліки. 2002. № 5–6. С. 75–80.
3. Владимиров Ю. А., Арчаков А. И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М.: Наука, 1972. 257 с.
4. Губен – Вейль. Методы органической химии. 2-е изд., стер. Т. 2. Методы анализа. М.: Химия, 1967. 1032 с.
5. Коробов В.М. Укр. біохім. жури. - 2001. Т. 73, № 4. С. 13-18.
6. Лакин Г. В. Биометрия. М.: Высш. шк., 1990. 351 с.
7. Малишев И.Ю., Манухина Е.Б. Биохимия. 1998. Т. 63, № 7. С. 992-1006.
8. Малишев И.Ю., Манухииа С.И., Смирнов Е.В. и др. Изв. РАН. Сер. биол. - 1999. С. 211-215.

9. Методи оцінки антиоксидантної активності речовин при ініціюванні вільно-радикальних процесів у дослідах *in vitro*. Метод. реком., Київ: ДФЦ МОЗ України, 2002. 26 с.
10. Реутов В.П. // Успехи биол. химии, 1995, 35, С. 189-228.
11. Fulton B., Jeffery E.H. *Toxicol. And Appl. Pharmacol*, 1994, 127, № 1, P. 291-297.
12. Llesuy S.F., Tomaro M.L. *Biochim. Et biophys. Acta.*-1994, 1223, № 1, P. 9-14.

Демченко С. А.¹, Ніколаєнко В.О.², Москаленко О. В.², Ясна Н.С.²

¹*Інститут молекулярної біології і генетики НАН України*

²*Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя*

СИНТЕЗ ТА ЕЛЕКТРОФОРЕТИЧНА АКТИВНІСТЬ ПОХІДНИХ ІМІДАЗО[1,2-*a*]АЗЕПІНІЮ З ФРАГМЕНТОМ 4-АМІНОАНТИПІРИНУ

Синтезовано та досліджено електрофоретичну активність похідних імідазо[1,2-*a*]азепінію з фрагментом 4-аміноантипірину щодо альбуміну та лізоциму. Показано взаємодією препаратів з білковими молекулами та зміною їх властивостей.

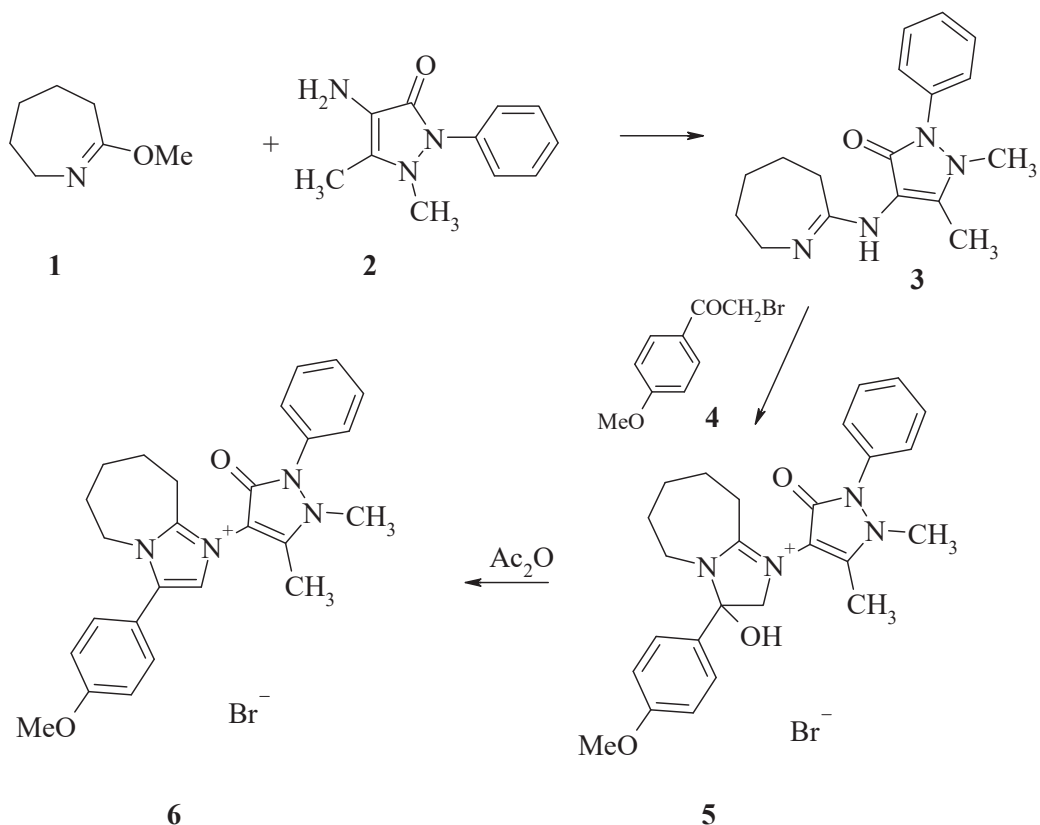
Ключові слова: електрофорез, 4-аміноантипірин, альбумін, лізоцим.

Synthesized and investigated the electrophoretic activity of derivatives of imidazo[1,2-*a*]azepine with a 4-aminopyrine fragment towards albumin and lysozyme. The interaction of the compounds with protein molecules and the alteration of their properties were demonstrated.

Keywords: electrophoresis, 4-aminopyrine, albumin, lysozyme.

Здатність білкових молекул утворювати димери, тримери (олігомери) зумовлена амінокислотним складом білків, розчинністю макромолекул, їх просторовою орієнтацією. Метод нативного електрофорезу надає можливість спостерігати цю властивість макромолекул на електрофореграмах.

З метою дослідження електрофоретичної активності похідних імідазо[1,2-*a*]азепінію з фрагментом 4-аміноантипірину щодо альбуміну та лізоциму нами синтезовано відповідні сполуки за схемою:



Кип'ятінням еквімолярних кількостей 7-метокси-3,4,5,6-тетрагідро-2H-азепіну **1** та 4-аміноантипірину **2** у середовищі толуену одержано 1,5-диметил-2-феніл-4-(4,5,6,7-тетрагідро-3H-азепін-2-їламіно)-1,2-дігідропіразол-3-он **3**. Алкілюванням останнього в етилацетаті 4-метоксифенацилбромідом **4** синтезовано четвертинну сіль **5**. Показано, що її кип'ятіння в оцтовому ангідриді супроводжується відщипленням води з одержанням ароматичної імідазольової солі **6**.

Будову всіх одержаних сполук доведено методами ПМР-спектроскопії та мас-спектрометрії.

Після додавання сполук з потенційною противірусною активністю молекули альбуміну та лізоциму (в порівнянні з контрольними треками) асоціювали між собою набагато повільніше. На альбумін найбільше впливала сполука **6**, на лізоцим—сполука **5**. Це свідчить про взаємодію (адсорбцію) препаратів з білковими молекулами та певною зміною властивостей останніх.

Цікавими можуть бути подальші дослідження впливу препаратів на властивості білкових молекул (поверхневий заряд, електрофоретична рухливість білків) з використанням денатуруючого електрофорезу за наявності додецилсульфату натрію.

Ярмошкіна М. О.¹, Циганков С. А.¹, Демченко С.А.²

¹Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя

²Інститут молекулярної біології і генетики НАН України

СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ БРОМІДІВ 3-ГІДРОКСИ-1,3-ДИАРИЛ-2,3,6,7-ТЕТРАГІДРО-5H-ІМІДАЗО[2,1-b][1,3]ТІАЗИНІЮ

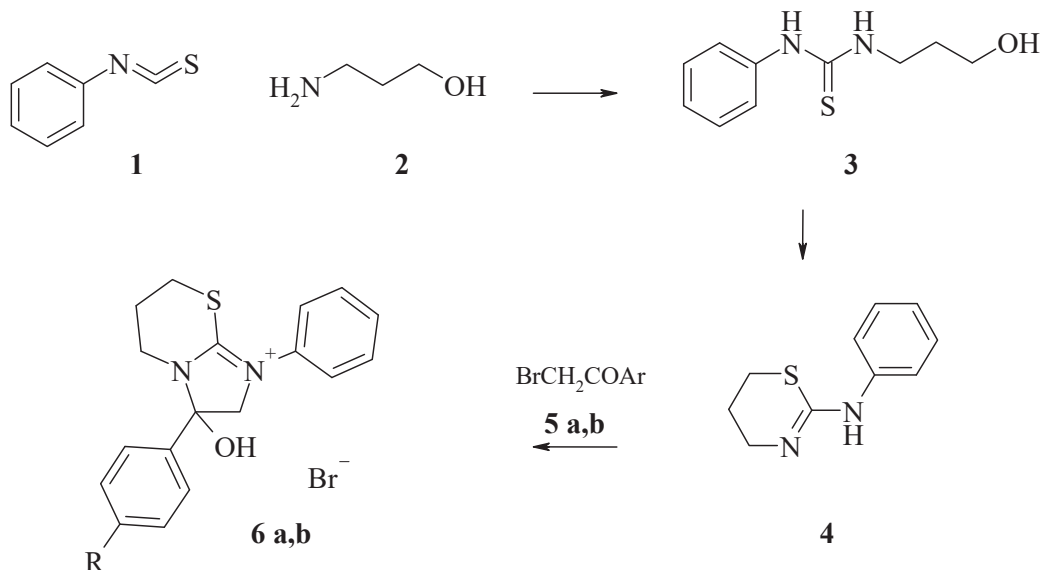
Синтезовано ряд бромідів 3-гідрокси-1,3-диарил-2,3,6,7-тетрагідро-5H-імідазо[2,1-b][1,3]тіазинію та досліджено їх противірусну активність щодо вірусу SARS-CoV-2.

Ключові слова: противірусна активність, PLpro, NSP12, NSP13, SARS-CoV-2.

A series of bromides of 3-hydroxy-1,3-diaryl-2,3,6,7-tetrahydro-5H-imidazo[2,1-b][1,3]thiazinium were synthesized and their antiviral activity against SARS-CoV-2 virus was investigated.

Keywords: antiviral activity, PLpro, NSP12, NSP13, SARS-CoV-2.

З метою пошуку сучасних противірусних препаратів нами синтезовано ряд бромідів 3-гідрокси-1,3-діарил-2,3,6,7-тетрагідро-5H-імідазо[2,1-b][1,3]тіазинію **6 a,b** за схемою:



При взаємодії еквімолярних кількостей фенілізотіоціанату **1** з монопропаноламіном **2** у середовищі пропанолу-2 було синтезовано тиосечовину **3**. Кип'ятінням останньої в концентрованій соляній кислоті одержано 2-феніламіно-5,6-дігідро-4H-тіазин-1,3 **4**. Показано, що взаємодія амідину **4** з

різноманітними фенацилбромідами **5 a,b** призводить до утворення бромідів 3-гідрокси-1,3-діарил-2,3,6,7-тетрагідро-5*H*-імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазинію **6 a,b**.

Будову синтезованих сполук підтверджено спектрально. Аналіз даних ПМР та ЯМР ¹³C спектрів свідчить, що внаслідок циклічно-ланцюгової таутомерії, у розчинах ці солі існують виключно в циклічній формі **4a-e** та **7**. Температури плавлення визначено на Electrothermal IA 9200.

Методом молекулярного докінгу спрогнозовано противірусну дію щодо вірусу SARS-CoV-2 серед бромідів 3-гідрокси-1,3-діарил-2,3,6,7-тетрагідро-5*H*-імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазинію на мішенях:

- NSP12 – репліказний поліпротеїн – багатофункціональний білок, який виявляє активність, необхідну для транскрипції негативно-ланцюгової РНК, лідерної РНК, субгеномних мРНК та дочірних віріон-РНК;
- PLpro – папаїноподібна протеаза, має додаткову функцію видалення убіквітину;
- NSP13 – неструктурний білок, геліказа надродини 1, здатний розкручувати як дволанцюгову РНК, так і ДНК, гідролізує всі дезоксирибонуклеотиди та рибонуклеотидтрифосфати тощо.

Дослідження проведено в рамках міжнародної програми E4C (Exscalate4CoV). Комп'ютерний докінг на мішені *PLpro*, *NSP12* та *NSP13* вірусу SARS-CoV-2 здійснено dr. Candida Manelfi (Computational Chemist - R&D Platforms & Services).

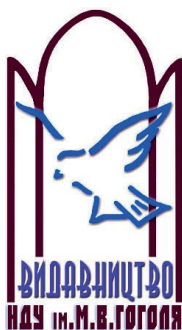
Розрахунки показали високі енергії зв'язування досліджуваних сполук **6 a,b** з мішенями *PLpro*, *NSP12* та *NSP13* вірусу SARS-CoV-2.

Таким чином, нами синтезовано та досліджено перспективний ряд похідних бромідів 3-гідрокси-1,3-діарил-2,3,6,7-тетрагідро-5*H*-імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазинію, які впливають на перетворення білків вірусу SARS-CoV-2 (*PLpro*, *NSP12* та *NSP13*), які транслюються з вірусної РНК, та можуть бути основою для створення сучасних препаратів противірусної дії для лікування хвороби COVID-19, спричиненого вірусом SARS-CoV-2.

ЗБІРНИК СТАТЕЙ
**«ФУНДАМЕНТАЛЬНІ
ТА ПРИКЛАДНІ ДОСЛІДЖЕННЯ
В СУЧАСНІЙ ХІМІЇ ТА ФАРМАЦІЇ»**

(за матеріалами ІХ Міжнародної заочної науково-практичної конференції молодих учених : Ніжин, 23 травня 2023 р.)

Технічний редактор – І. П. Борис
Верстка, макетування – С. А. Циганков
Тираж виготовлено з оригінал–макету замовника



Ніжинський державний університет
імені Миколи Гоголя.
м. Ніжин, вул. Воздвиженська, 3/4
(04631)7–19–72
E-mail: vidavn_ndu@mail.ru
www.ndu.edu.ua
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 2137 від 29.03.05 р.

