

Національна академія наук України
Міністерство охорони здоров'я України
Міністерство освіти і науки України
Інститут органічної хімії НАН України
Івано-Франківський національний медичний університет
Буковинський державний медичний університет
Чернівецький національний університет
імені Юрія Федьковича

Матеріали

VII УКРАЇНСЬКОЇ КОНФЕРЕНЦІЇ
«ДОМБРОВСЬКІ ХІМІЧНІ ЧИТАННЯ-2017»



Яремче,
12-16 вересня 2017 р.

УДК 547(043.2)

ББК 24.2

М 341

ОРГАНІЗАТОРИ

Національна академія наук України
Міністерство охорони здоров'я України
Міністерство освіти і науки України
Інститут органічної хімії НАН України
Івано-Франківський національний медичний університет
Буковинський державний медичний університет
Чернівецький національний університет імені Юрія Федьковича

У текстах тез доповідей, опублікованих у цьому збірнику, збережено оригінальний авторський стиль у поданні матеріалу та в написанні структурних формул хімічних сполук, схем реакцій і пояснень до них.

Original authors' style including interpretation, structural formulae of chemical compounds, schemes of the reactions, and explanations, is presented in the abstracts published in this collection.

СПОНСОРИ

НВП «Єнамін», м.Київ

<http://www.enamine.net>

НВП «І.Ф.ЛАБ», м.Київ

<http://www.iflab.kiev.ua>

Матеріали VII Української конференції «Домбровські хімічні читання-2017». М 341 (Яремче, 12-16 вересня 2017 р.) – Івано-Франківськ: Івано-Франківський національний медичний університет, 2017. – 145 с.

До книжки ввійшли тексти виступів учасників VII Української конференції «Домбровські хімічні читання-2017»

УДК 547(043.2)

ББК 24.2

© Івано-Франківський національний
медичний університет, 2017.

ГОЛОВА ОРГАНІЗАЦІЙНОГО КОМІТЕТУ

Кальченко Віталій Іванович - член-кор. НАН України, директор
Інституту органічної хімії НАН України

СПІВГОЛОВИ

Вовк Михайло Володимирович - заступник директора Інституту органічної хімії
НАН України

Мельник Марія Василівна – доцент кафедри біологічної та медичної хімії
Івано-Франківського національного медичного університету

ОРГАНІЗАЦІЙНИЙ КОМІТЕТ

Броварець В.С. (Київ), Гришук Б.Д. (Тернопіль), Онисько М.Ю. (Ужгород), Новіков
В.П. (Львів), Поволоцький М.Й. (Київ), Рассукана Ю.В. (Київ), Толмачов А.О. (Київ),
Харченко О.В. (Дніпропетровськ).

ПРОГРАМНИЙ КОМІТЕТ

Вовк М.В. (Київ), Лявинець О.С. (Чернівці), Братенко М.К. (Чернівці), Колодяжний О.І.
(Київ), Обушак М.Д. (Львів), Онисько П.П. (Київ), Смолій О.Б. (Київ).

СЕКРЕТАРІАТ КОНФЕРЕНЦІЇ

Чорноус В.О. (відповідальний секретар), Грозав А.М., Боднарчук Л.В., Мельник Д.О.

Пам'яті вчителя Гуцуляка Бориса Михайловича

Одним із трьох напрямків, що розроблялись на кафедрі органічної хімії Чернівецького університету був синтез похідних хінолінію, який під керівництвом професора Пілюгіна Григорія Тимофійовича розвивала когорта його учнів. Одним із успішних вчених, що розвинув цей напрямок синтезу, поширив його на похідні акридинію та фенантридинію, створив свою школу, був професор Гуцуляк Борис Михайлович, якому в цьому році виповнилося б дев'яносто років.

Народився 17 липня 1927 року в селі Задубрівці, Снятинського району, Івано-Франківської області в учительській родині. Батько - ветеран першої світової війни, поручик Української Галицької армії (УГА), західноукраїнський педагог і дитячий письменник (належав до кола авторів журналу «Дзвіночок») та мати вчителька дали можливість отримати добру початкову освіту та відправили на навчання в Коломийській українській гімназії (до 1944 р.). Звідси в нього залишилось знання багатьох мов, якими він вільно володів. Він швидко лишився сиротою – в 1941 році помирає його мати, а в 1946 році і батько.

З жовтня 1944 р. – жовтень 1948 р. служив у радянській армії: спочатку у запасному полку, а в 1945 р. — в Східній Пруссії, з 1946 р. — в артилерійському полку на Південному Сахаліні. Він не любив розказувати про свою службу в армії і, як приклад його зацікавлення хімією, розказував, що на Сахаліні їх так харчували, він при рості 180 см важив лише 40кг і лікування солями арсену повернуло його до життя.

Після армії у навчався у Станіславській кооперативній школі і у 10 класі вечірньої середньої школи м. Станіслава. З 1949 р. по 1954 р. — студент хімічного факультету Чернівецького державного університету. Вчився він добре, хоч приходилось підробляти, адже на допомогу розраховувати не доводилось. Саме в цей час він захопився наукою. Ті перші патенти на синтез похідних хінолінію були отримані у співавторстві із Г.Т.Пілюгіним. Після закінчення університету — лаборант кафедри органічної хімії Чернівецького державного університету, потім аспірантура під керівництвом професора Г. Т. Пілюгіна. У червні 1963 р. при Львівському державному університеті імені Івана Франка успішно захистив дисертацію на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук на тему «Синтез четвертинних солей N-ариллепідинію та деякі їх перетворення».

В 1964 р. старший викладач Івано-Франківського педагогічного інституту, а з 1965 р. - доцент та завідувач кафедрою агробіології загальнонаукового факультету Івано-Франківського педагогічного інституту.

В 1968—1990 рр. — доцент кафедри хімії Івано-Франківського інституту нафти і газу. Керівник ряду бюджетних та госпдоговірних науково-дослідних тем, пов'язаних з хімічною промисловістю та покращенням екологічного становища області. Саме в цей період була створена лабораторія, де проводились синтези, які дозволили поширити умови циклізації

вторинних та первинних ароматичних амінів із різними альдегідами та циклічними моно- та дикетонами. Були отримані речовини із широким спектром біологічної активності, люмінесцентної, термохромної дії, барвники. Підготував 4 кандидатів наук. Автор 121 наукової та 22 навчально-методичних публікацій, 30 авторських свідоцтв та патенту.

У березні 1990 р. при Київському державному університеті імені Тараса Шевченка захистив дисертацію на здобуття наукового ступеня доктора хімічних наук на тему «Синтез, будова і перетворення солей хінолінію, заміщених у піридиновому кільці».

В подальшому. працював професором кафедри хімії Івано-Франківського державного технічного університету нафти і газу. та фармацевтичного факультету Івано-Франківської державної медичної академії, завідувачем цієї кафедри. З 2004 р. і до 2011 р.— професор кафедри теоретичної та прикладної хімії Прикарпатського національного університету імені Василя Стефаника.

Мельник М.В.,

доцент кафедри біологічної та медичної хімії

Івано-Франківського національного медичного університету

**УСНІ
ДОПОВІДІ**

ХІРАЛЬНІ ФОСФОРОВМІСНІ КАЛІКСАРЕНИ

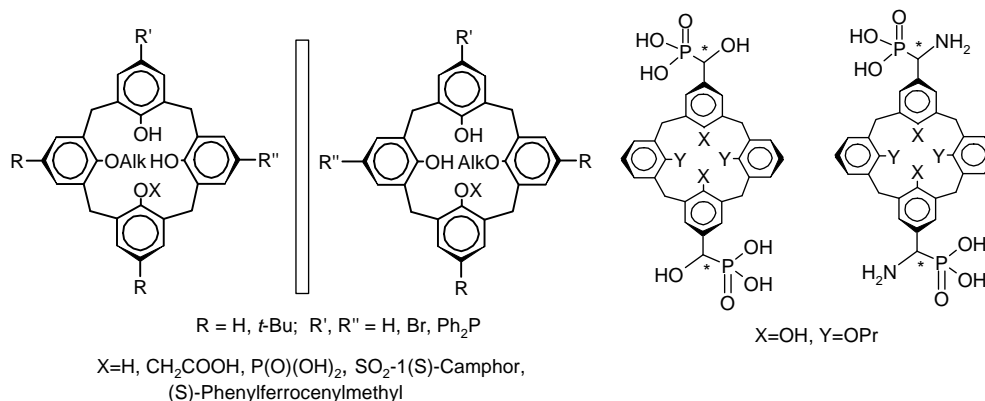
Кальченко В.І.¹, Єсипенко О.А.¹, Бойко В.І.¹, Черенок С.О.¹, Кальченко О.І.¹,
Карпусь А.О.³, Войтенко З.В.², Полі Р.³, Даран Ж.-С.³, Манурю Е.³

¹ Інститут органічної хімії НАН України, вул. Мурманська 5, м. Київ

² Київський національний університет ім. Тараса Шевченка, м. Київ,

³ Laboratoire de Chimie de Coordination du CNRS, Toulouse

Дизайн та синтез хіральных каліксаренових рецепторів для застосування в різноманітних хіральных технологіях, таких як енантіоселективні сенсори, зсуваючі реагенти для ЯМР досліджень, металокомплексні та органокаталізатори асиметричних органічних реакцій, сорбенти для хроматографії, нелінійно оптичні матеріали для оптоелектроніки, енантіомерні чисті субстанції лікарських сполук, є актуальним напрямком сучасної органічної та супрамолекулярної хімії¹. В даній доповіді будуть представлені нові внутрішньо хіральні фосфоровмісні калікс[4]арени та калікс[4]арени, що містять фрагменти хіральных альфа-гідрокси та альфа-аміно фосфонових кислот.



В доповіді будуть обговорюватись стереоселективний синтез, просторова будова, каталітичні властивості та біологічна активність синтезованих сполук²⁻⁴.

¹ Boiko V.I., Kalchenko V.I., Yesipenko A.A., Chiral Calixarenes. Saarbrücken.: LAMBERT Academic Publishing, 2014. - 230 p.

² Cherenok S., Vovk A., Muravyova I., Shivanyuk A., Kukhar V., Lipkowski J., Kalchenko V. *Organic Letters*. 2006. 8. 549-551.

³ Yakovenko A.V., Boyko V.I., Danylyuk O., Suwinska K., Lipkowski J., Kalchenko V.I. *Organic Letters*. 2007. 9. 1183-1185.

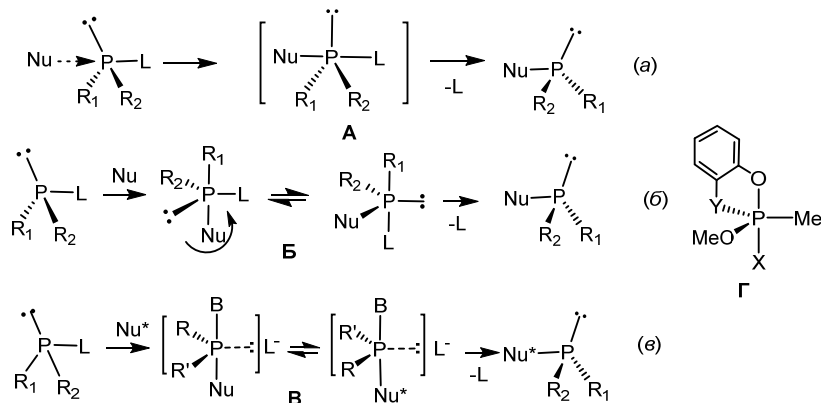
⁴ Karpus A., Yesipenko O., Boiko V., Kalchenko V., Poli R., Daran J.-C., Voitenko Z., Manoury E. *Eur. J. Org. Chem.* 2016. 3386–3394.

СТЕРЕОХІМІЯ НУКЛЕОФІЛЬНОГО ЗАМІЩЕННЯ ФОСФОРОРГАНІЧНИХ СПОЛУК

Колодяжна А. О., Колодяжний О. І.

Інститут біоорганічної хімії і нафтохімії НАН України, Київ, вул. Мурманська, 1,
e-mail: olegkol321@ukr.net

Представлені результати досліджень стереохімії нуклеофільного заміщення S_N2P фосфорорганічних сполук. Було знайдено, що реакції ахіральних нуклеофілів з хіральними P(III) сполуками протікають із чистою інверсією, якщо нуклеофіл являє собою сильну основу як, наприклад, аніони RLi або MeO⁻, а групою, що відходить, є OR, NR₂ або Ph (схема а). У цьому випадку реакція проходить через екваторіальну атаку нуклеофілу, включає утворення пентакоординованного псевдофосфоранового перехідного стану **A** і екваторіальний відхід групи L. При наявності електроноакцепторних замісників у фосфору реакція може проходити через проміжну P(V) сполуку Б. Якщо L є легковідходячою групою (наприклад, атом хлору), то реакція може бути стереохімічно неселективною (Схема б). Реакція через псевдообертання Беррі P(V) інтермедиату **Б** може проходити з рацемізацією або навіть із збереженням абсолютної конфігурації продукту. У деяких випадках проміжні сполуки Б (структура Г) були зареєстровані ЯМР, або виділялись в індивідуальному стані. У випадку реакції нейтральних хіральних нуклеофілів з ахіральними хлорфосфінами в присутності третинних основ реакція може протікати з передачею хіральності від нуклеофілу на атом фосфору, внаслідок чого можливе утворення Р-хірогенних фосфінів, що мають важливе практичне значення як ліганди в комплексах перехідних металів (Схема в). У цьому випадку реакція проходить через утворення пентакоординованного реакційного комплексу В (Схема в)

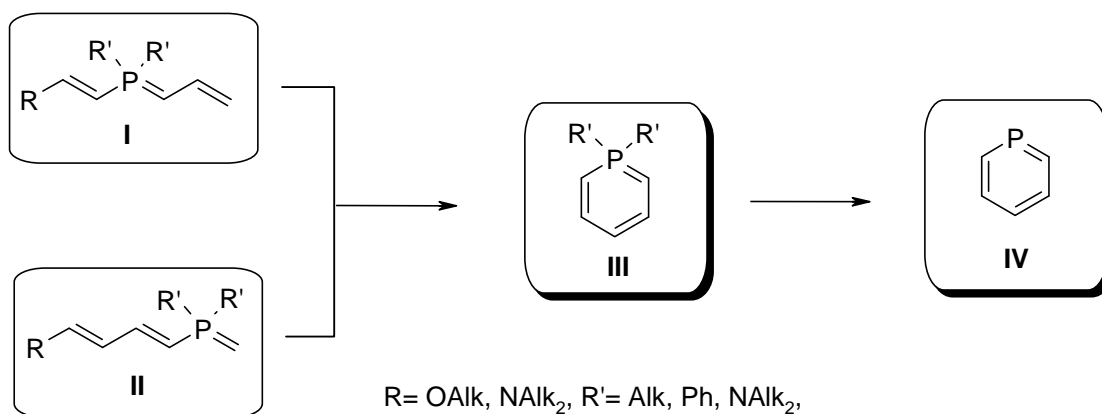


Nu - ахіральний нуклеофіл, L - відхідна група, Nu* - хіральний нуклеофіл, B=основа

СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ λ^3 - ТА λ^5 -ФОСФІНІНІВКостюк О.М., Чайковська О.О., Штиль Н.А.

Інститут органічної хімії НАН України, Мурманська 5, 02660 Київ

Фосфініни - фосфоровмісні аналоги піридинів – є перспективними, але важкодоступними сполуками. Це пов'язано як із складними методами їх синтезу, так із їх невисокою стабільністю. За своїми властивостями фосфініни суттєво відрізняються від піридинів. Найпоширенішим методом синтезу λ^3 -фосфінінів є конденсація пірилієвих солей з трис(гідроксиметил)фосфіном або його аналогами, а λ^5 -фосфініни отримують окисненням λ^3 -фосфінінів. λ^3 -Фосфініни є ароматичними сполуками, в той час як λ^5 -фосфініни – це циклічні іліди. Ми розробили новий зручний підхід до синтезу λ^5 -фосфінінів **III** за допомогою електроциклізації гексафосфатриєнів **I** та **II**, які отримують депротонуванням відповідних фосфонієвих солей.



Встановлено, що λ^5 -фосфініни **III** з диметиламіно- або метоксигрупами біля атома фосфору легко відновлюються за допомогою DIBAL-H або LiAlH₄ до відповідних λ^3 -фосфінінів **IV**. Розроблені методи синтезу дозволяють отримувати різні типи λ^3 - та λ^5 -фосфінінів, перспективних в новітніх технологіях.

¹ Yu. V. Svyaschenko, B.B. Barnych, D.M. Volochnyuk, N.V. Shevchuk, A. N. Kostyuk *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 6125–6133.

² A. Savateev, Yu. Vlasenko, N. Shtil, A. Kostyuk *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2016**, 628–632.

НОВІ ТЕНДЕНЦІЇ В ХІМІЇ СТАБІЛЬНИХ КАРБЕНІВ

Короткіх М.І.¹, Сабєров В.Ш.¹, Глиняна Н.В.,² Расєнко Г.Ф.², Швайка О.П.²

¹Інститут органічної хімії НАН України, вул. Мурманська, 5, Київ

²Інститут фізико-органічної хімії і вуглехімії ім. Л.М.Литвиненка НАН України,

Харківське шосе, 50, Київ

В огляді дається аналіз основних тенденцій в хімії стабільних карбенів, зокрема, в синтезі, вивченні їх фізичних характеристик, перетворень, каталітичних властивостей з залученням як літературних, так і авторських даних. В синтезі значну увагу приділено отриманню стерично ускладнених гетероциклічних карбенів – імідазол-2-іліденів, триазоліліденів, утворенню конденсованих, мезойонних та суперстабілізованих кон'югованих систем. Розглядаються такі характеристики карбенів як основність, спорідненість до протона, хімічна жорсткість, електронний параметр Толмана та енергії зв'язків С-метал. За рівнем протонної спорідненості дається нова класифікація карбенів. Для оцінки стеричного екранування використовуються приховані об'єми за Ноланом. Загальні електронні та стеричні параметри (ESP в ккал/моль), запропоновані авторами доповіді, вказують на рівень стабільності карбенів до димеризації. Основними тенденціями у вивченні перетворень карбенів слід вважати застосування реакцій вклинення, циклоприєднання, приєднання, що ведуть до цвіттеріонних сполук (карбенова реакція Кляйзена та ін.), тандемних реакцій автотрансформації карбенів, розщеплення карбенів (карбенова реакція Гофманна), автовідновлення, рециклізації, деестерифікації, утворення спіросполук та новітніх комплексів металів новими способами. В каталізі особливе значення мають залежності ефективності каталізу від електронно-донорних та стеричних факторів. Показано, що вивчення подібних впливів дало можливість отримувати вискоелективні каталізатори реакцій гідродегалогенування галоаренів, відновлення кратних зв'язків, трансестерифікації та вирішувати екологічні проблеми та проблеми зеленої хімії, вести синтез циклічних та полімерних систем з олефінів (метатезис), будувати С-С зв'язки новими каталітичними способами. Продукти реакції карбенів виявляють біологічну активність (антимікробну, протипухлинну тощо).

КОНСТРУЮВАННЯ ОДНОРЕАКТОРНИХ, МУЛЬТИКОМПОНЕНТНИХ ТА ДОМІНО РЕАКЦІЙ НА ОСНОВІ ОРГАНІЧНИХ АЗИДІВ

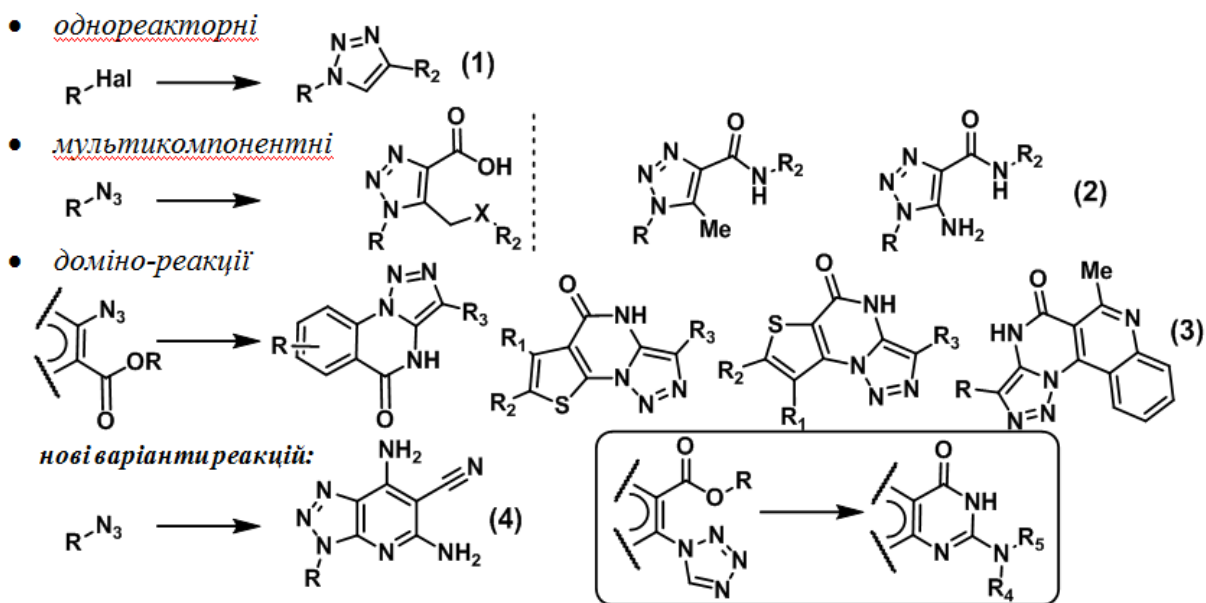
Походило Н.Т., Шийка О.Я., Тупичак М.А., Матійчук В.С., Обушак М.Д.

Львівський національний університет імені Івана Франка

вул.Кирила і Мефодія 6, Львів, 79005 e-mail: pokhodylo@gmail.com

Доступність, багатоцільовість та висока реакційна здатність органічних азидів спричинила лавиноподібне зростання робіт з розробки нових методів синтезу на їх основі та використання їх для одержання сполук і матеріалів з цінними властивостями. Провідне місце серед таких досліджень займають однореакторні, мультикомпонентні та доміно-реакції, які відповідають концепціям “зеленої хімії” та “клік-хімії”. Перевагою таких підходів є висока селективність, зручність виконання, зменшення кількості проміжних стадій, високі виходи та можливості варіювання якомога більшого числа замісників у цільових молекулах. Крім того, їх використання стає невід’ємною частиною конструювання біологічно активних речовин, що є актуальним завданням органічної хімії.

Ми дослідили низку однореакторних реакцій, в яких *in situ* генерували як азид (1), так і інший реагент. Розроблено нові мультикомпонентні варіанти реакцій, що дозволяють широко варіювати замісники в триазольному циклі (2). Запропоновано нову доміно реакцію, яка дала змогу одержувати похідні триазоло[1,5-*a*]піримідину (3) та знайдено нову реакцію для конструювання триазоло[4,5-*b*]піридинів (4).



ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ФОСФОНОВИХ ГРУП НА РЕЦЕПТОРНІ ВЛАСТИВОСТІ КАЛІКСАРЕНФОСФОНОВИХ КИСЛОТ

Кальченко О.І., Черенок С.О., Родік Р.В., Мелі І., Кальченко В.І.

Інститут органічної хімії НАН України, 02660, Мурманська 5, Київ-94,

oik@ioch.kiev.ua

Калікс[4]аренгідроксиметилфосфонові кислоти (КФК) утворюють стійкі комплекси включення з амінокислотами, пептидами та протеїнами [1-4]. Ці сполуки є селективними модуляторами метаболізму кальцію в клітинах та інгібіторами протеїнтирозинфосфатаз.

Метою роботи був пошук рецепторів для розпізнавання та зв'язування амінокислот та їх похідних. Досліджено рецепторну ефективність КФК по відношенню до низки амінокислот, тетрапептиду Gly-Pro-Arg-Pro та N-ацетилтриптофанаміду у розчинах. Розраховано константи стійкості K_A ($300-50000 \text{ M}^{-1}$) та вільні енергії Гіббса ΔG ($-13.94 - -26.67 \text{ кДж/моль}$) їх комплексів включення методом ОФ ВЕРХ. Оцінено вплив фосфоровмісних залишків КФК на значення K_A комплексів. Встановлено кореляцію констант стійкості K_A з ліпофільністю $\log P$, рКа субстратів, їх об'ємом та площею поверхні. Здійснено оцінку впливу структурних чинників (розмір та полярність порожнини КФК, конформаційна рухливість кістяка) на рецепторні властивості КФК, природи та кількості функціональних груп в молекулах "Гостей" на ефективність їх взаємодії з КФК. Розраховано молекулярні структури КФК та їх комплексів включення з амінокислотами, тетрапептидом та N-ацетилтриптофанамідом (NATA) (Рис. 1).

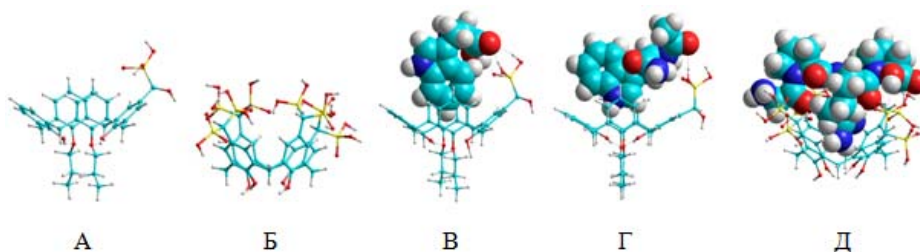


Рис.1 Енергетично мінімізовані структури КФК (А,Б) та комплексів КФК з Trp (В), NATA (Г) та Gly-Pro-Arg-Pro (Д).

[1] S.O. Cherenok, O.A. Yuschenko, P.G. Gritsenko, E.V. Lugovskoy, T.A. Koshel, V.I. Chernishov, I.O. Koliesnik, O.I. Kalchenko, S.V. Komisarenko, V.I. Kalchenko, 2011, Phosphorus,Sulfur,Silicon, **186**, P.964-965.

[2] O. Kalchenko, S. Cherenok, R. Rodik, Y. Mely, A. Klymchenko, V. Kalchenko, J. Org. Pharm. Chem., 2014, **12**, issue 2 (46), P. 21-26.

[3] О.І. Кальченко, В.І. Кальченко, Хроматографія в хімії каліксаренів (монографія), Київ, Наукова думка, 2014, 197 с.

[4] O. Kalchenko, S. Cherenok, V. Kalchenko, French-Ukr. J. Chem., 2015, **3**, P. 93-100.

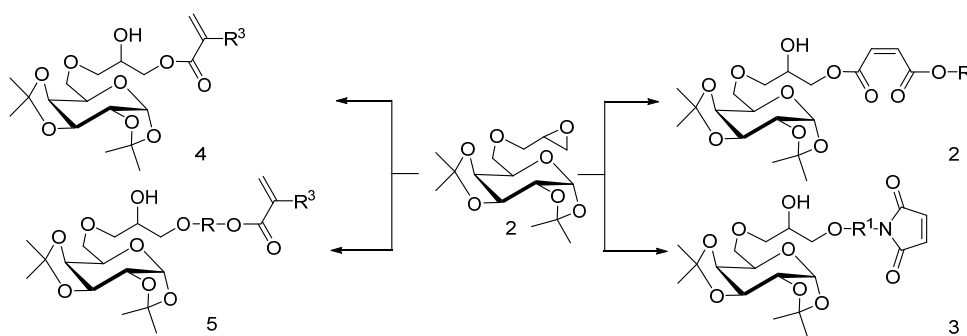
ПОЛІМЕРИЗАЦІЙНОЗДАТНІ САХАРИДИ: СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ

Гевусь О.І., Якимович А.Б., Вуйцик Л.Б.

Національний університет «Львівська політехніка», вул. Бандери, 12, м. Львів
ogevus@gmail.com

Одним із важливих напрямків створення біодеградуючих та біосумісних матеріалів різноманітного призначення є одержання карбо- та гетероланцюгових полімерів, які містять у макромолекулах фрагменти сполук природного походження, як правило, пептидів або сахаридів. Наявність таких фрагментів у полімерах забезпечує їх біосумісність та деструкцію макромолекул у організмі та природних умовах.

Синтезовано поверхнево-активні мономери (ПАРмери) акрилатного, малеїнатного і малеїмідного рядів, що містять ланки галактози або глюкози та алкільні, ω -пероксиалкільні, флуороалкільні гідрофобні блоки, а також карбоксильні, пропілсульфонатні, пероксидні, епоксидні, тетраалкіламонійні і поліетиленгліколеві функції:

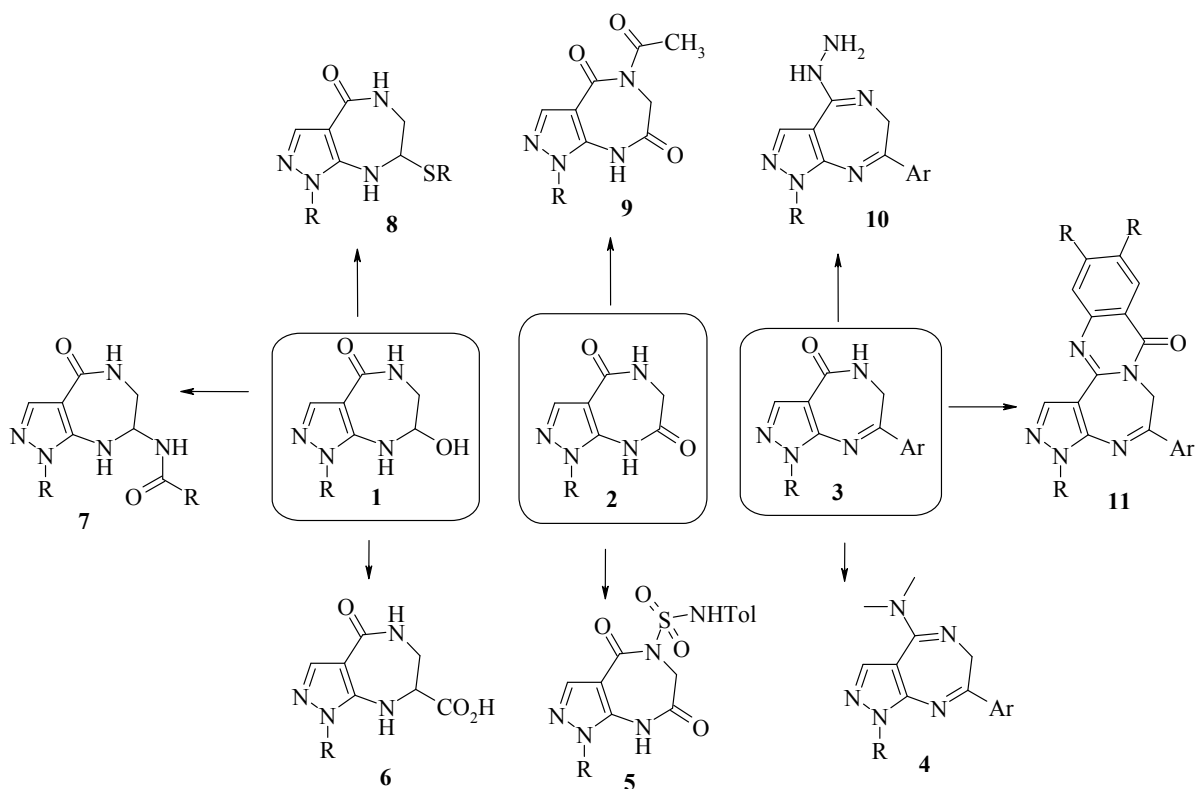


Досліджено поверхнево-активні властивості синтезованих сполук і розраховано значення ККМ. Досліджено кополімеризацію синтезованих ПАРмерів із традиційними мономерами і визначено константи кополімеризації r_1 і r_2 . Синтезовані ПАРмери при утворенні емульсії мономерів у воді локалізуються на поверхні мономерних крапель і одночасно виконують роль комономера і ПАР, яка стабілізує емульсію. При кополімеризації ланки ПАРмеру включаються у макромолекули полімерів і знаходяться переважно на поверхні полімерних частинок, що забезпечує їх колоїдну стабільність. Застосування поверхнево-активних мономерів як темплатів дозволяє одержувати практично нетоксичні дисперсії золотих наночастинок з іммобілізованими на поверхні фрагментами сахаридів. Наявність у молекулі ПАРмеру інших функціональних груп дозволяє іммобілізувати ці функції переважно на межі розділу фаз колоїдної системи і використовувати їх для конструювання поверхневих шарів, іммобілізації біомолекул, тощо.

ФУНКЦІОНАЛІЗАЦІЯ ПІРАЗОЛО[3,4-*e*][1,4]ДІАЗЕПІН-4-ОНІВ*Кемський С.В., Більбут А.В., Вовк М.В.*

Інститут органічної хімії НАН України, вул. Мурманська 5, м. Київ

Розроблена ефективна та препаративно зручна методологія структурної модифікації діазепінового ядра піразоло[3,4-*e*][1,4]діазепінових систем **1-3** синтетично перспективними функціональними групами та отримані їх нові похідні **4-10**. Синтезована нова гетероциклічна система – піразоло[3',4':5,6][1,4]діазепіно[7,1-*b*]хіназолін **11**, яка є аналогом алкалоїдів хіназоліно[1,4]діазепінового ряду. Запропоновані регіоселективні варіанти відновлення 7-гідрокси(арил)піразоло[3,4-*e*][1,4]діазепін-4-онів **1-2** та піразоло[3,4-*e*][1,4]діазепін-4,7-діонів **3** доступними реагентами та синтезовані їх як частково, так і повністю гідровані похідні. З'ясовано вплив реакційних умов, електронних та просторових факторів, які контролюють перебіг процесів функціоналізації діазепінового ядра піразоло[3,4-*e*][1,4]діазепінів **1-3**.



Будова синтезованих сполук **4-11** строго доведена комплексом фізико-хімічних методів: ЯМР-спектроскопія [^1H , ^{13}C та 2D ЯМР (COSY, EXSY)], ІЧ-спектроскопія, мас-спектрометрія, квантово-хімічні методи, рентгеноструктурне дослідження.

ЗАГАДКИ СОЛЬОВИХ ЕФЕКТІВ: РОЗГАДАНИ ТА НЕРОЗГАДАНИ

Пономарьов М.Є., Каменська Т.А., Шендрік А.М.

Національний технічний університет України

«Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського»

Просп. Перемоги 37, 03056, Київ

myk.ponomaryov@gmail.com

Розглянуті етапи досліджень сольових ефектів у реакціях мономолекулярного гетеролізу, нова класифікація сольових ефектів, наведені результати кінетичного аналізу ефектів. Нова класифікація поєднує у собі феноменологічний підхід (за формою залежностей «швидкість реакції – концентрація солі») та функціональний підхід (за дією частинок солей на певні інтермедіати реакції).

Позитивні сольові ефекти (нормальний сольовий ефект та спеціальний сольовий ефект) трактуються як каталітичні ефекти. Нормальний сольовий ефект (лінійне прискорення реакції при збільшенні концентрації солі) трактується як каталіз перетворення ковалентного субстрату в контактну іонну пару при дії аніонів чи катіонів солей. Реакції S_N2 у нормальному сольовому ефекті є малоімовірними. Спеціальний сольовий ефект розглядається як каталітичний ефект часток солей (аніонів, катіонів або іонних пар) на лімітуючу стадію реакції – перетворення контактної іонної пари субстрата у просторово-розділену іонну пару.

Негативні сольові ефекти (спеціальний негативний сольовий ефект та негативний сольовий ефект) трактуються як результати взаємодій часток солей (аніонів, катіонів та іонних пар) з інтермедіатами, що утворюються після лімітуючої стадії реакцій мономолекулярного гетеролізу – з просторово-розділеною іонною парою субстратів (негативний спеціальний сольовий ефект) або з сольватно-розділеною іонною парою субстратів (негативний сольовий ефект). У останньому випадку фіксується конкуренція часток солей та нуклеофільних реагентів чи основ за інтермедіати субстратів.

Кінетичним аналізом сольових ефектів, проведеним за допомогою методу стаціонарних концентрацій, отримані рівняння, що кількісно описують кожен з сольових ефектів. Напрямок дії часток солі при сольових ефектах можна передбачити, керуючись принципом ЖМКО – жорсткі частки діють на більш пізні інтермедіати на координаті реакції.

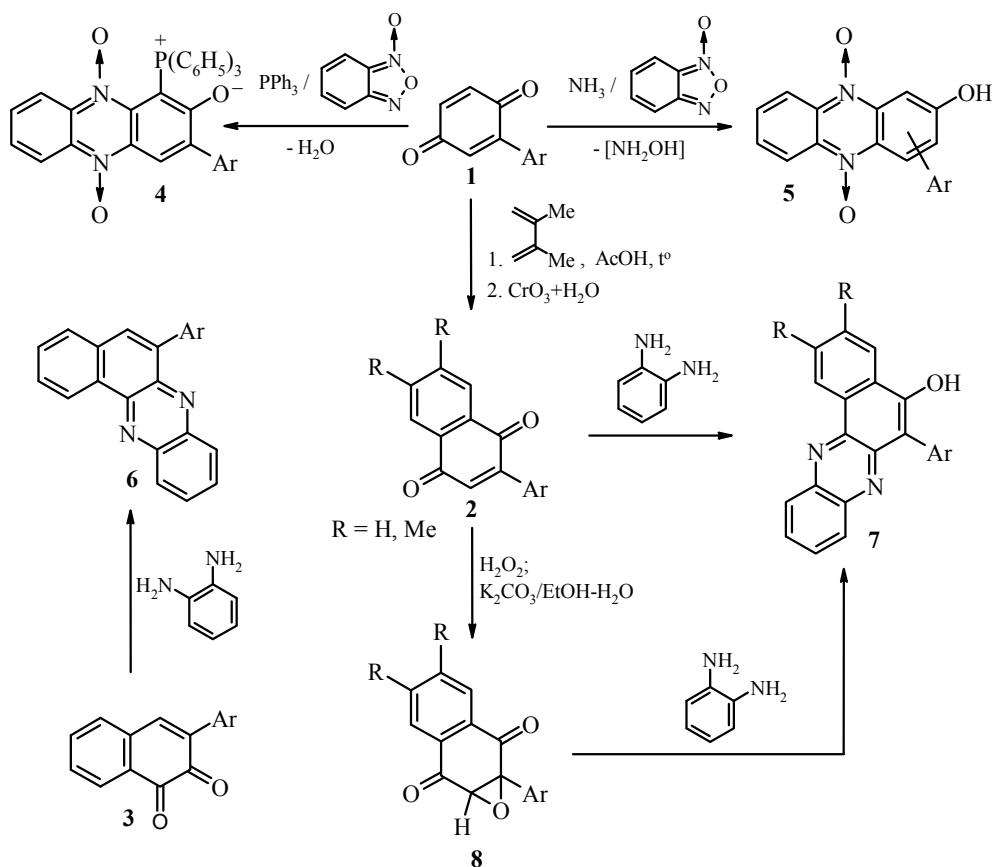
АРИЛХІНОНИ У СИНТЕЗІ ПОХІДНИХ ФЕНАЗИНУ

Мартяк Р.Л., Обушак М.Д.

Львівський національний університет імені Івана Франка

вул. Кирила і Мефодія 6, 79005 Львів, Україна, e-mail: martyak@ukr.net

Хінони, завдяки особливостям хімічної будови, знаходять широке застосування у синтезі гетероциклів різних типів. Ми дослідили можливість використання арилхінонів, як легкодоступних прекурсорів, для побудови феназинового циклу. Реакціями арилювання хінонів за Меєрвейном та дієнового синтезу отримано арилзаміщені 1,4-бензо(нафто)- та 1,2-нафтохінони **1–3**. Встановлено, що 2-арил-1,4-бензохінони **1** реагують з бензофуроксаном за наявності основ з утворенням заміщених феназин-5,10-діоксидів **4, 5**. У результаті взаємодії 2-арил-1,4-нафтохінонів **2** чи епоксидів **8** з *o*-фенілендіаміном утворюються 6-арил-2,3- R_2 -бензо[*a*]феназин-5-оли **7**. Показано, що 3-арил-1,2-нафтохінони **3** є зручними реагентами для отримання 6-арилбензо[*a*]феназинів **6**. Структура синтезованих сполук підтверджена даними спектроскопії ^1H ЯМР та рентгеноструктурних досліджень.



Робота фінансово підтримана Міністерством освіти і науки України у рамках двостороннього українсько-литовського проекту.

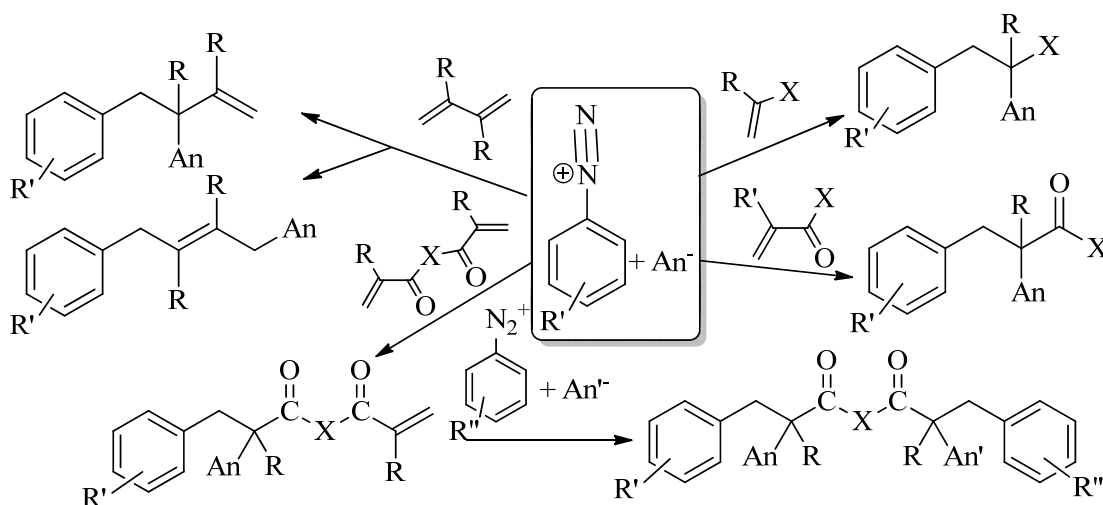
РЕАКЦІЯ АНІОНАРИЛЮВАННЯ ЯК ЗАГАЛЬНИЙ МЕТОД ФУНКЦІОНАЛІЗАЦІЇ НЕНАСИЧЕНИХ СПОЛУК

Гришук Б.Д., Барановський В.С.

Тернопільський національний педагогічний університет ім. Володимира Гнатюка,
вул. М. Кривоноса, 2, 46027, Тернопіль, baranovsky@tnpu.edu.ua

Реакція аніонарилювання знайшла широке застосування в органічному синтезі для напрямленої функціоналізації ненасичених сполук. З огляду на мультикомпонентність та одностадійність цієї реакції її використання дозволяє одержувати з високими виходами нові важкодоступні арилалкільні похідні, що містять високореакційноздатні функціональні групи та фармакофорні фрагменти.

За останні десятиліття нами розроблені наукові основи синтетичного використання ароматичних солей діазонію як арилюючих реагентів, вивчені основні закономірності реакцій каталітичного і некаталітичного аніонарилювання ненасичених сполук різних типів (вінільних і алільних похідних, супряжених алкадієнів, функціоналізованих акрилатів, біненасичених сполук з ізольованими кратними зв'язками) у присутності аніонних та нейтральних нуклеофілів.



Результати досліджень дозволили запропонувати ефективні одностадійні методики синтезу складних арилалкільних галогенідів, тіо- та ізотіоціанатів, N,N-діалкілдитіокарбаматів, O-алкілдитіокарбонатів, O,O-діалкіл(діарил)дитіофосфатів, спиртів, етерів і естерів, що представляють інтерес як зручні біфункційні синтони для конструювання сульфуро- та нітрогеновмісних гетероциклічних систем, синтезу біологічно активних речовин, органічних напівпровідників, люмінофорів, присадок до мастил, стабілізаторів і модифікаторів нанокompatитних полімерних матеріалів.

ЦИКЛІЗАЦІЯ АНІЛІДІВ СТИРИЛОЦТОВИХ КИСЛОТ ПІД ДІЄЮ ПОЛІФОСФОРНОЇ КИСЛОТИ ТА АРИЛСУЛЬФЕНІЛХЛОРИДІВ

Данилюк І.Ю.,¹ Васькевич Р.І.,¹ Васькевич А.І.,² Мельник Д.О.,³ М.В Вовк¹

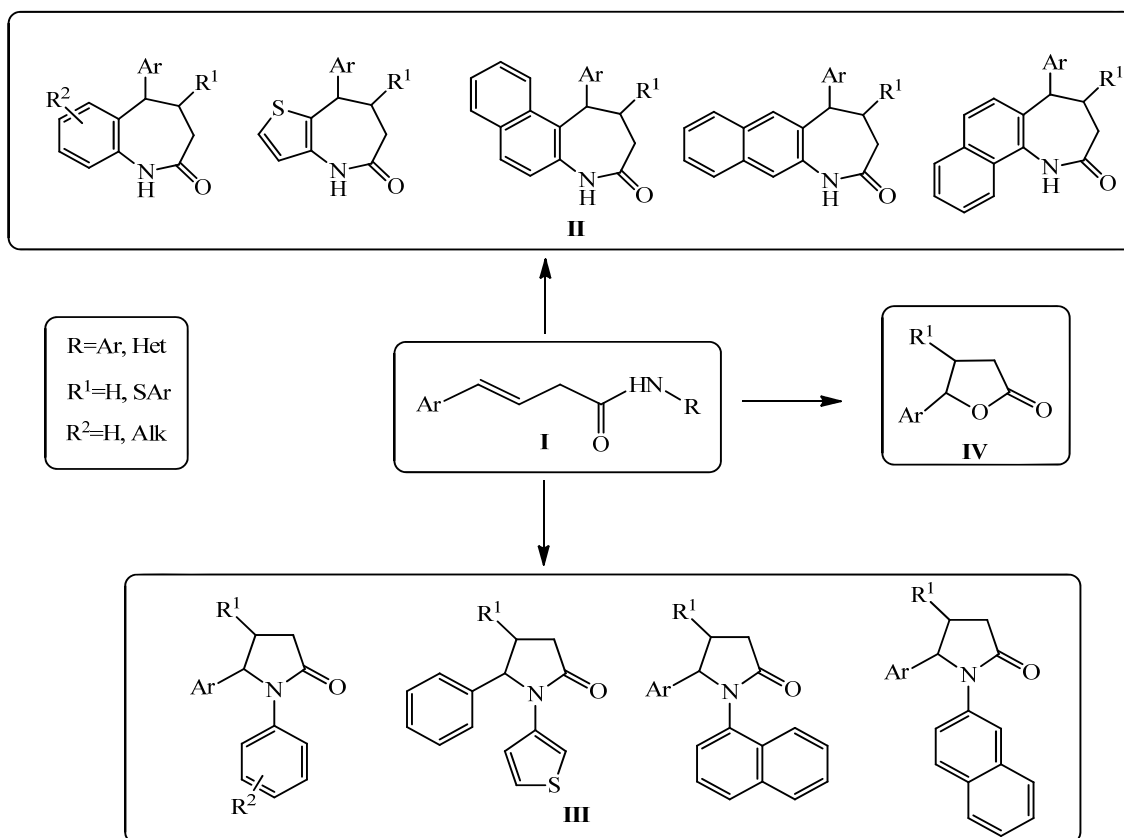
¹*Інститут органічної хімії Національної академії наук України*

02660, Київ, вул. Мурманська, 5; e-mail: ivannaui@ukr.net

²*Національний технічний університет України «КПІ ім. Ігоря Сікорського»,*

³*Івано-Франківський національний медичний університет*

Досліджена регіохімія циклізації амідів стирилоцтових кислот **I** під дією поліфосфорної кислоти та арилсульфенілхлоридів. Встановлено, що реакція контролюється положенням замісників як в амідній, так і стирильній частині молекули. Знайдені регіоселективні умови синтезу похідних азепінів **II**, які передбачають наявність електронозбагачених N-арил(гетери)амідних замісників та електроноакцепторних арильних замісників у стирильній частині. І навпаки, утворенню лактамів **III** сприяють акцепторні замісники в амідній частині аніліду та донорні в стирильному фрагменті анілідів **I**.



СИНТЕЗ ТА МІТОТИЧНА АКТИВНІСТЬ НОВИХ ПОХІДНИХ 1,3-ОКСАЗОЛУ

Качаєва М.В., Прокопенко В.М., Корнієнко А.М., Пільо С.Г.,

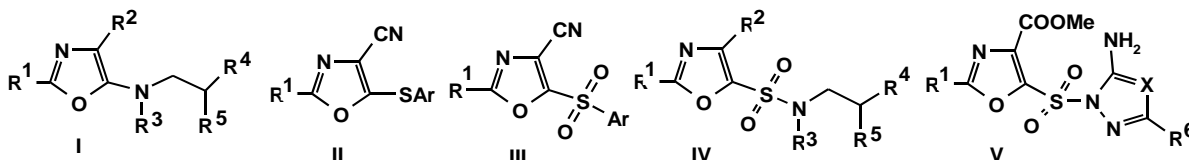
Качковський О.Д., Броварець В.С.

Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України, 02660, Київ,

вул. Мурманська, 1

e-mail: brovarets@bpci.kiev.ua

Для пошуку потенційних протиракових препаратів серед 1,3-азолів нами були синтезовані нові 1,3-оксазоли, які містять у положенні 4 оксазольного кільця нітрильну або естерну групи, а в положенні 5 — залишки діамінів та етаноламінів (I), сульфанільні (II), сульфонільні (III) або 5 сульфоніламідні (IV, V) замісники ($R^1 = \text{Alk}, \text{Ar}, \text{Het}$; $R^2 = \text{CN}, \text{COOMe}$; $R = \text{H}, \text{Me}$; $R^4 = \text{OH}, \text{Ph}, 2\text{-ClC}_6\text{H}_4$; $R^5 = \text{H}$, піперидин-1-іл, морфолін-1-іл; $R^6 = \text{H}, \text{Me}, \text{Ph}, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$; $\text{Ar} = \text{Ph}, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-BrC}_6\text{H}_4$; $\text{X} = \text{CH}, \text{N}$).



Протиракову активність синтезованих 1,3-оксазолів (I-V) вивчали у Національному інституті раку США на 60 лініях ракових клітин. Виявилось, що сульфонілвмісні 1,3-оксазоли (III-V) виявили значно кращий протипухлинний ефект в порівнянні з їх аналогами (I та II), які не містять SO_2 -групи.

Для встановлення впливу замісників на біологічну активність 1,3-оксазолів нами проведено квантово-хімічні розрахунки молекулярних рівнів і оцінено електродонорні і електроакцепторні властивості даних молекул з використанням відносного розташування фронтальних орбіталей. Показано, що у випадку сполук (III-V) завдяки наявності у їх складі сульфонільної групи утворюється більш стабільний комплекс з активним центром біополімера, що є, імовірно, причиною підвищення інгібуючого впливу таких похідних на розмноження ракових клітин.

Для сполук (III) були проведені розширені дозозалежні дослідження і розраховані концентраційні параметри (lgGI_{50} , lgTGI , lgLC_{50}), які перевищували аналогічні показники відомих протипухлинних препаратів.

СИНТЕЗ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ [(ІМІДАЗОЛ-4-ІЛ)ТІО]ОЦТОВИХ КИСЛОТ ТА ЇХ ПОХІДНИХ

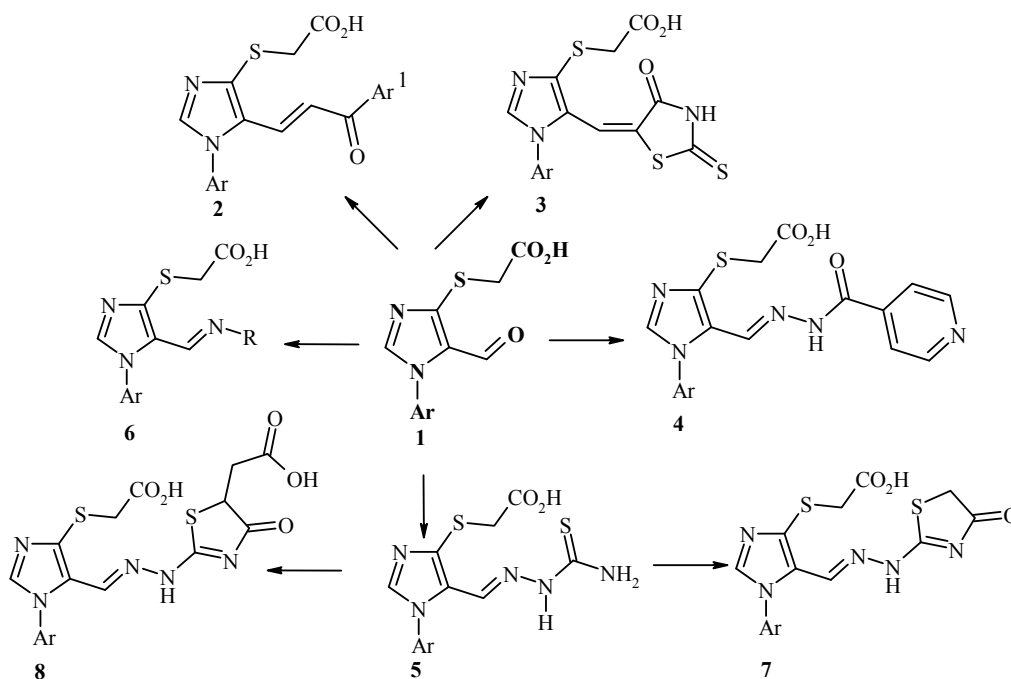
Паламар А.О.¹, Черноус В.О.¹, Грозав А.М.¹, Вовк М.В.²

¹ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»,
вул. Театральна пл., 2, м. Чернівці, e-mail: pal.alina26@gmail.com

²Інститут органічної хімії НАН України, вул. Мурманська, 5, м. Київ

[(5-Формілімідазол-4-іл)тіо]оцтові кислоти **1** є перспективними синтез-блоками для конструювання нових біологічно активних систем. Насамперед, це пов'язано з наявністю у їх структурі двох активних фармакофорів – імідазольного ядра та фрагмента тіогліколевої кислоти. Ще одним фактором ефективного використання сполук типу **1** як об'єктів комбінаторної хімії є зручна для структурної модифікації альдегідна група, що дозволяє отримувати на їх основі бібліотеки структурно споріднених сполук для пошуку нових біоактивних речовин.

Враховуючи сказане вище, простими хімічними перетвореннями [(5-формілімідазол-4-іл)тіо]оцтових кислот **1** нами синтезовано низку їх поліфункціональних біоперспективних похідних **2-8**.



Біомедичні дослідження показали, що сполуки **1-8** характеризуються високою антиоксидантною, протимікробною, протитуберкульозною та гіпоглікемічною активністю.

НОВА СТРАТЕГІЯ СИНТЕЗУ ПОХІДНИХ 10-((5-МЕРКАПТО-1,3,4-ОКСАДІАЗОЛ-2-ІЛ)МЕТИЛ)АКРИДИН-9(10H)-ОН ТА ЇХ ВИКОРИСТАННЯ В ДИЗАЙНІ БІОАКТИВНИХ СПОЛУК

Омельянчик Л.О., Карпенко Ю.В.

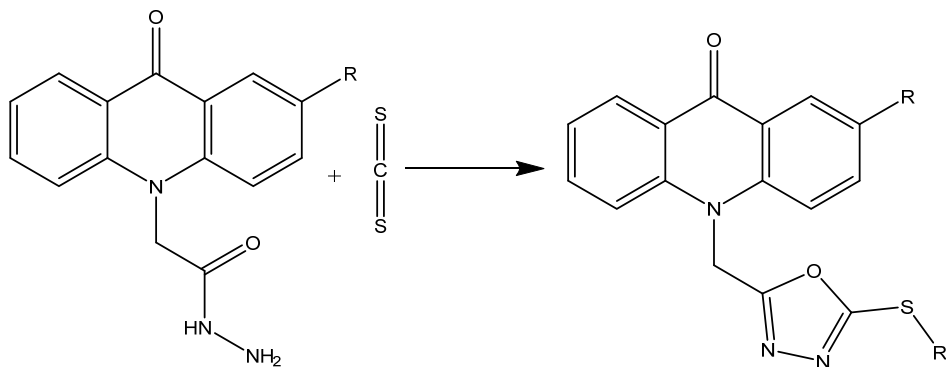
Запорізький національний університет, вул. Жуковського, 66, Запоріжжя

karpenko.y.v@gmail.com

Публікації останніх років свідчать про перспективність пошуку біологічно активних речовин в ряду 10-азолілметилакридонів сполук з антибактеріальною, протимікробною та фунгіцидною активністю. Об'єднання в одній молекулі двох фармакофорних фрагментів – акридонового й азольного гетероциклів, зв'язаних метиленовим або етиленовим містком, може привести до одержання сполук, що проявляють широкий спектр біологічної активності.

Акридон входить до складу алкалоїду акроніцину, який був виділений з *Acronychia bauei* в 1948 році. Було виявлено, що він має сильну протипухлинну активність, також є потужною молекулою для пригнічення гострого промієлоцитарного лейкозу людини. Гліфолін, інший природний алкалоїд – похідне акридону, виділений з *Glycosmis Citrifolia* є найбільш потужною молекулою для інгібування лейкозних клітин HL-60 людини (Shoji et al., 2007). Було знайдено кілька похідних 9-акридону з алкільним залишком бічного ланцюга, приєднаного до N-положення, що проявляють протипухлинну і антибактеріальну активність. Відомо також дослідження *in vitro* і *in vivo* нових піридиноакридонів з протираковою активністю (Sondhi et al., 2010).

З врахуванням цього, нами розроблено нову стратегію синтезу похідних 10-((5-меркапто-1,3,4-оксадіазол-2-іл)метил)акридин-9(10H)-он із зручними для модифікації функціональними угрупованнями, що полягає у взаємодії 2-(9-оксоакридин-10(9H)-іл)ацетогідрозиду та карбон (IV) сульфід у середовищі етанолу.



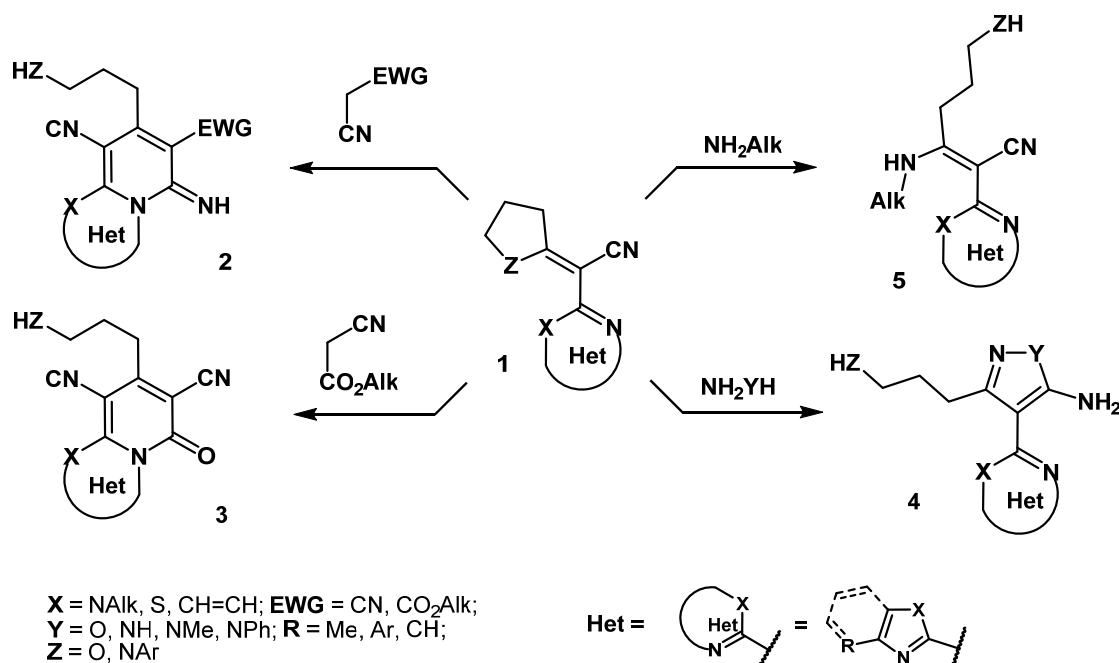
N-АРИЛПІРОЛІДЕНАЦЕТОНІТРИЛИ В СИНТЕЗІ ПОЛІФУНКЦІОНАЛЬНИХ АЗАГЕТЕРОЦИКЛІВ

Шемеген Р. В., Мілохов Д. С., Хиля О. В., Воловенко Ю. М.

Київський національний університет імені Тараса Шевченка,

01601, Україна, Київ, вул. Володимирська, 64/13; ruslana_shemegen@ukr.net

2-Гетарил-2-гетариліденацетонітрили **1** – поліфункціональні сполуки, що володіють значним потенціалом для проведення хімічної модифікації з одержанням нових гетероциклічних похідних.



2-Гетарил-2-гетариліденацетонітрили **1** зі структурним фрагментом акрилонітрилу в реакціях з моно- та бінуклеофільними реагентами виступають в ролі акцепторів Міхаеля. При дії амінів відбувається розкриття насиченого гетероциклу з утворенням

2-гетарил-6-алкіламіно-3-(ариламіно)гексеннітрилів **5**. В той час як із бінуклеофільними реагентами відбувається каскадний процес формування функціоналізованих 5-аміно-4-гетарилазолів **4**. Аддукти Міхаеля, одержані взаємодією 2-гетарил-2-гетариліденацетонітрилів **1** з C-нуклеофілами, зазнають регіоселективної циклізації в конденсовані системи: 1-іміно- та 1-оксо-4-ціанопіридини **2** та **3** відповідно.

Будова одержаних сполук доведена за допомогою сучасних фізико-хімічних методів дослідження. Показана перспективність використання сполук **2** як флюоресцентних зондів.

СИНТЕЗ ТА ХІМІЧНІ ПЕРЕТВОРЕННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПОХІДНИХ 2,3-ДИГІДРОІМІДАЗО[2,1-*b*][1,3]ТІАЗОЛІВ

Салієва Л.М.¹, Васькевич Р.І.², Васькевич А.І.², Сливка Н.Ю.¹, Вовк М.В.²

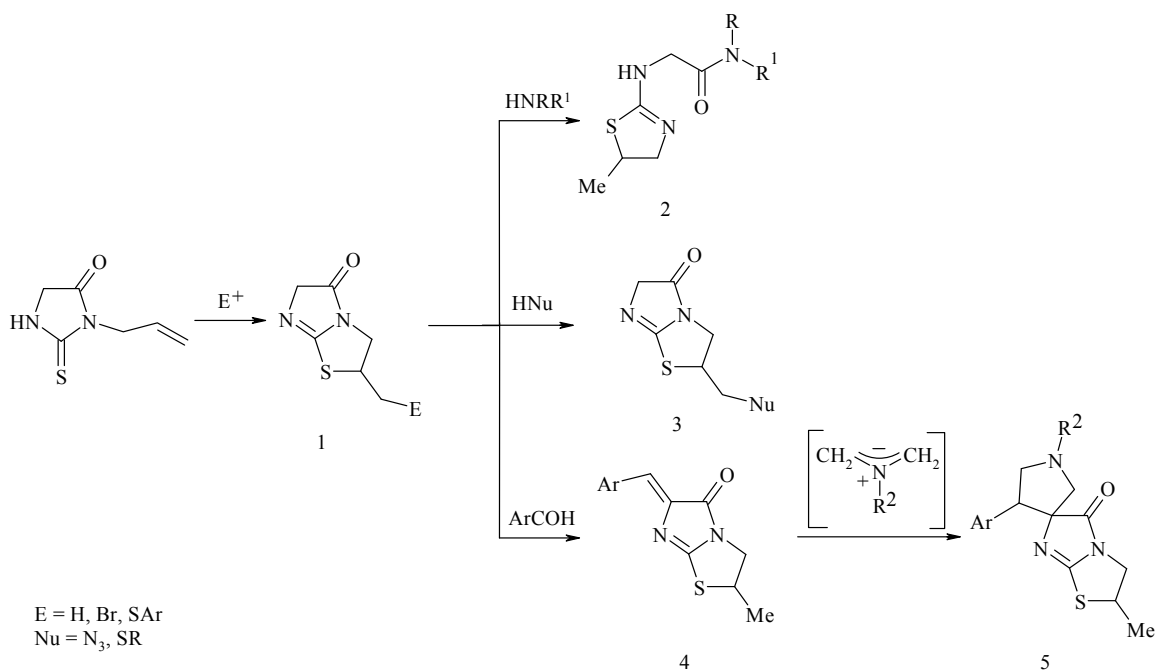
¹СНУ ім. Лесі Українки, просп. Волі, 13, м.Луцьк

²Інститут органічної хімії НАН України, вул. Мурманська, 5, м. Київ

e-mail: lesya_nykytyuk@ukr.net

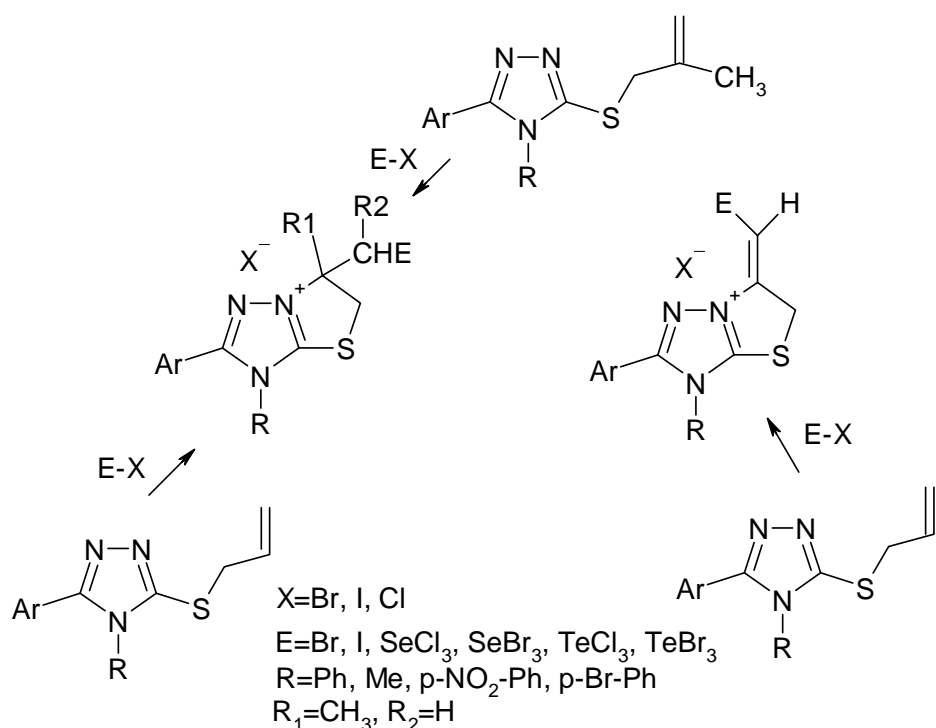
Впродовж останнього часу предметом підвищеної уваги дослідників стали конденсовані похідні тіогідантоїну, серед яких знайдені сполуки із протипухлинною, антиоксидантною та антимікробною активністю. Особливо цікавими структурами для конструювання потенційно біоактивних сполук видаються низькомолекулярні імідазо[2,1-*b*][1,3]тіазоли. Нами розроблений зручний підхід до синтезу нових дигідроімідазо[2,1-*b*][1,3]тіазолів **1**, який ґрунтується на циклізації 3-аліл-2-тіогідантоїну під дією різноманітних електрофільних реагентів.

Встановлено, що сполуки **1** при взаємодії із NH-нуклеофілами піддаються розкриттю імідазольного циклу з утворенням заміщених тіазолідинів **2**. Спрямованою функціоналізацією екзоциклічної бромометильної групи отримано похідні **3**, а конденсацією із ароматичними альдегідами синтезовано низку 6-ариліденпохідних імідазотіазолонів **4**. Реакції 1,3-диполярного циклопрієднання останніх із нестабілізованими азометинілідами використані для побудови оригінальних біоперспективних спіропохідних **5**.



СОЛІ ТІАЗОЛО[3,2-*b*][1,2,4]ТРИАЗОЛІО:
МЕТОДИ ОДЕРЖАННЯ ТА ВЛАСТИВОСТІ*Король Н.І., Сливка М.В., Лендел В.Г.*ДВНЗ «Ужгородський національний університет», вул. Фединця 53/1,
88000, Ужгород, Україна, nataliya.korol@uzhnu.edu.ua

Дослідження нових шляхів функціоналізації та методів анелювання гетероциклічного ядра до тριαзольного циклу розкриває нові перспективи і можливості застосування конденсованих похідних 1,2,4-триазолу. Нами системно досліджено взаємодію алкенільних й алкінільних тіоетерів 4,5-дизаміщених 1,2,4-триазол-3-тіолів з такими класичними електрофільними реагентами як бром, йод, бромід йоду, тетрагалогеніди селену та телуру. В результаті розроблені оптимальні методи синтезу солей тїазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазолію та поліфункціональних похідних симетричного триазолу.



Склад й будову конденсованих 1,2,4-триазолів підтверджували спектральними методами, мас-спектрометрією; для доказу окремих структур були проведені хімічні перетворення. В ході дослідження визначено основні фактори, які впливають на регіоселективність (природа ненасиченого фрагменту, природа електрофільного реагенту) та стереоселективність (природа електрофільного реагенту, природа розчинника й температура проведення реакції) процесу гетероциклізації.

ОСОБЛИВОСТІ ХІМІЧНОЇ БУДОВИ ІМІДАЗОЛІЄВИХ ІОННИХ РІДИН: QSAR МОДЕЛЮВАННЯ ТА АНТИБАКТЕРІАЛЬНА АКТИВНІСТЬ

Година Д.М., Рогальський С.П., Ковалішин В.В.,

Калашнікова Л.Є., Труш М.М., Метелиця Л.О.

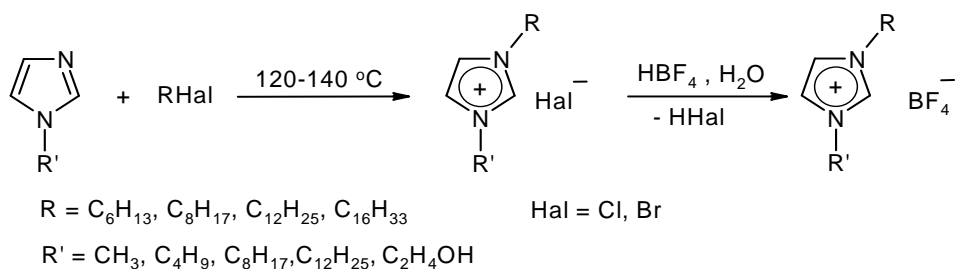
Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України, Київ, вул. Мурманська, 1

e-mail: dianahodyna@gmail.com

Упродовж останніх років основний напрямок дослідження біологічних властивостей іонних рідин (ІР) сфокусований на комбінуванні великої кількості вірогідних варіацій різноманітних катіонів і аніонів, довжини та кількості алкільних радикалів у їх хімічній структурі для формування заданих корисних властивостей.

Тому, широке використання ІР як у практиці фізико-хімічних процесів, так і у науково-практичній медицині та біології можливе лише завдяки розробці ефективних методів прогнозування заданих властивостей в залежності від структурних особливостей сполук. Особливе місце серед таких комп'ютерних методів займає QSAR моделювання ключових властивостей молекулярних структур.

Розроблені у даній роботі QSAR моделі антимікробної активності імідазолієвих ІР є ефективним інструментом для пошуку та розробки нових сполук цього ряду як біоцидних агентів ефективних проти *Staphylococcus aureus*, що за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я є одним із пріоритетно небезпечних бактеріальних патогенів. Отриманий досить значний відсоток правильно класифікованих сполук за показником ассугау (80%) свідчить про високу прогноуючу здатність створених QSAR моделей. Синтез сполук з прогнозованою активністю проводили за схемою:



Результати експериментальних досліджень антимікробної активності синтезованих сполук проти *S. aureus ATCC* підтвердили дані QSAR прогнозу за показником відсотку сполук з вірно передбаченою активністю. Створені QSAR моделі можуть успішно використовуватися для пошуку та розробки нових антимікробних агентів в ряду імідазолієвих ІР.

ВПЛИВ ЕФЕКТУ ГІПЕРКОН'ЮГАЦІЇ НА ЗБЕРЕЖЕННЯ ДІЄНОВОЇ АКТИВНОСТІ В АМІДАХ ТА ТІОАМІДАХ РЯДУ ТЕТРАЗОЛО[5,1-А]ІЗОІНДОЛУ

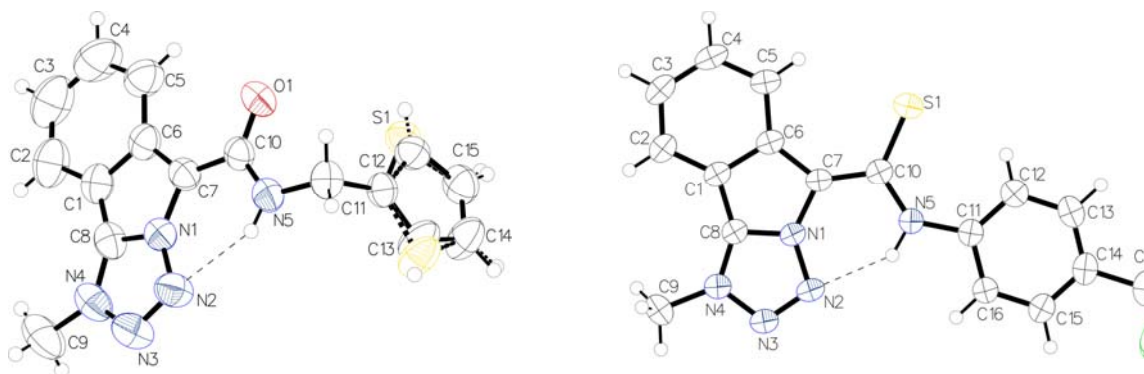
Єгорова Т.В.¹, Шишкіна С.В.², Зубатюк Р.І.², Шишкін О.В.², Войтенко З.В.¹

¹Київський національний університет імені Тараса Шевченка, вул.. Володимирська, 64/13, Київ, 01601

²ДНУ НТК «Інститутмонокристалів» НАН України, пр.. Науки, 60, Харків, 61072

Гіперкон'югаційні ефекти традиційно вважаються значно більш слабкими, ніж ефекти спряження. Але раніше нами на прикладі молекули акролеїну було показано, що ефекти спряження та $n \rightarrow \sigma^*$ гіперкон'югації можуть бути рівноцінними за енергією [1]. Наступним об'єктом для дослідження впливу цих взаємодій було обрано похідні ізоіндолу – гетероциклу, для якого реакція [4+2]-циклоприєднання є найхарактернішою.

Дана робота покликана відповісти на питання: чи може зберігатись дієнова активність у амідах та тіоамідах ряду 1-метилтетразоло[5,1-а]ізоіндолу? Для цього було проведено синтез ряду відповідних амідів та тіоамідів, системно досліджено їх структуру методами спектроскопії ЯМР ¹³C та для окремих представників – ще й поєднано сучасні рентгенодифракційні методи для однозначного визначення структури отриманих сполук з одного боку та методи комп'ютерної хімії для дослідження їх властивостей і можливої реакційної поведінки з іншого боку, оскільки сучасні методи квантової хімії дозволяють вивчити особливості тонкої будови молекул, які можуть впливати на реакційну здатність і недоступні для вивчення фізико-хімічними методами досліджень.



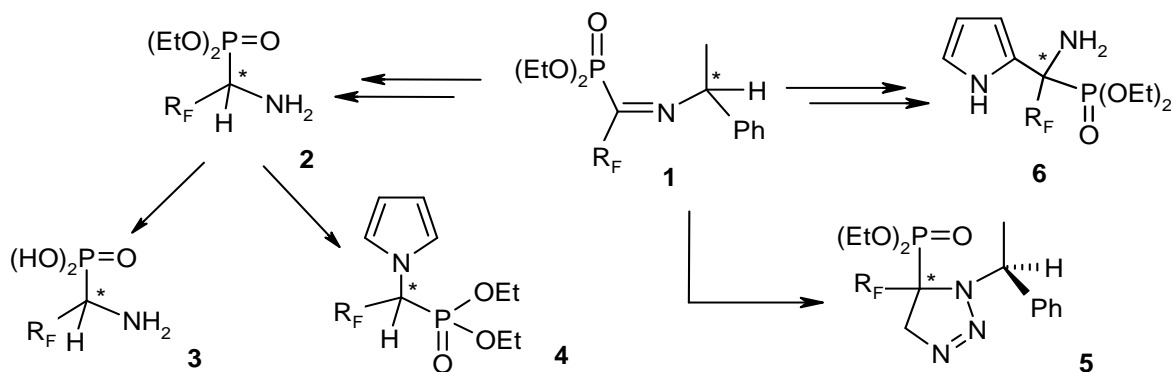
1. Shishkina S.V., Slabko A.I., Shishkin O.V. *Chemical Physics Letters*, **2013**, 556, 18-22.

СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ ПОЛІФТОРОАЦЕТИМІНОФОСФОНАТІВ ЗІ СТЕРЕОНАПРАВЛЯЮЧОЮ N-ФЕНІЛЕТИЛЬНОЮ ГРУПОЮ

Станько О.В., Станько М.Є., Онисько П.П., Рассукана Ю.В.

Інститут органічної хімії НАН України, вул. Мурманська, 5, 02660, Київ

Імінофосфонати є зручними попередниками різноманітних функціоналізованих амінофосфонових кислот, які характеризуються широким спектром корисних властивостей. Відновна функціоналізація фторовмісних імінофосфонатів зі стереонаправляючою групою біля атома нітрогену представляє собою привабливий підхід до оптично активних α -амінофосфонатів.



Відновлення імінів типу **1** приводить до суміші діастереомерів, подальший розділ якої колонковою хроматографією приводить до оптично чистих α -амінофосфонатів, наступне перетворення яких дало можливість одержати амінофосфонати **2**. Гідроліз сполук **2** дією кислоти приводить до оптично чистих фторовмісних α -амінофосфонових кислот **3**.

Амінофосфонати **2** містять вільну амінофункцію, що дозволяє розглядати їх як субстрати для синтезу інших оптично активних речовин. Наприклад, в результаті їх взаємодії з 2,5-диметокситетрагідрофураном утворюються N-заміщені піроли **4**.

Імінофосфонати **1** проявляти властивості дипольофілів і вступають в реакцію з діазометаном, результатом якої є продукти [3+2]-циклопрієднання - C-фосфорильовані триазоліни **5**. В присутності трифторметансульфокислоти іміни **1** аміноалкілюють піроли, з утворенням діастереомерів, які були розділені хроматографічно, що дозволило після зняття захисної групи одержати енантімерно чисті амінофосфонати **6**.

**КВАНТОВОХІМІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ
ПРОТОЛІТИЧНОЇ РІВНОВАГИ АМІНОКИСЛОТ
НА МЕЖІ ПОДІЛУ ФАЗ КРЕМНЕЗЕМ-ВОДА**

Кравченко А.А., Дем'яненко Є.М., Гребенюк А.Г.

Інститут хімії поверхні ім. О.О. Чуйка НАН України

03164, м. Київ, вул. Генерала Наумова, 17, e-mail: kravchenkoandrew7@gmail.com

Амінокислоти мають своєму складі різну кількість аміногруп і в розчинах різної кислотності або основності можуть перебувати у нейтральній, катіонній або аніонній формах. При адсорбції з розчину на поверхні кремнезему величина та енергія адсорбції, а також склад адсорбційних комплексів (протолітична форма амінокислоти) залежать від її структури та величини рН розчину.

Експериментальним шляхом виявлено форми та кількісні параметри адсорбції деяких амінокислот на поверхні кремнезему. Для детального аналізу одержуваної інформації корисним є залучення методів теоретичного моделювання на молекулярному рівні, зокрема, квантовохімічні розрахунки.

Ми виконали квантовохімічні розрахунки просторової будови наночастинок кремнезему, які містять 8 та 20 силіцій-кисневих тетраедрів, а також молекул амінокислот у газовій фазі, у середовищі розчинника та у складі моделей адсорбційних комплексів. Всі обчислення виконано методом теорії функціоналу електронної густини B3LYP та валентно-розщепленого базисного набору 6-31++G(d,p) а також напівемпіричним методом PM7. Залучено також континуальні моделі розчинника (відповідно PCM та COSMO). Просторова будова вихідного, перехідного та кінцевого станів відповідає особливим точкам на поверхні потенціальної енергії. Згідно експериментальних даних, адсорбція амінокислот відбувається на негативно зарядженій поверхні кремнезему, тому спершу було досліджено дисоціацію силанольних груп при взаємодії з 7 молекулами води.

Виконано розрахунки найбільш імовірного шляху взаємодії депротонованої силанольної групи поверхні кремнезему з позитивно зарядженими функціональними групами молекул аргініну (Arg), лізину (Lys) та орнітину (Orn) згідно рівняння:



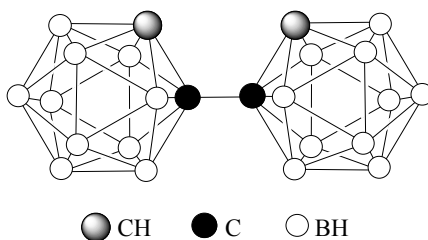
Виходячи з аналізу результатів розрахунків рівноважної геометрії та термодинамічних характеристик що дає можливість використовувати розглянуті моделі поверхневих комплексів для моделювання протолітичних властивостей, з одного боку, полісилікатних кислот, з іншого - різноманітних азотовмісних біомолекул.

СУЧАСНИЙ СТАН ХІМІЇ БІС(ОРТО-КАРБОРАНУ)

Сіваєв І.Б.

Інститут елементоорганічних сполук імені О.М.Несміянова Російської Академії наук,
вул. Вавілова, 28, Москва, 119991, Росія; sivaev@ineos.ac.ru

Карборани - це елементоорганічні сполуки що складаються з атомів бору, вуглецю та водню. Найбільш відомим з них є орто-карборан 1,2- $C_2B_{10}H_{12}$, похідні якого запропоновані для широкого спектру застосувань, починаючи від термостійких полімерів і закінчуючи медициною [1]. 1,1'-Біс(орто-карборан) складається з двох орто-карборанових одиниць, з'єднаних С-С зв'язком. Синтез біс(орто-карборану) через реакцію декаборану з діацетиленом був вперше описаний більше 50 років тому [2], але залишався практично недослідженим до недавнього часу, коли був розроблений новий ефективний шлях його синтезу на основі Cu-опосередкованого поєднання двох орто-карборанових одиниць [3].



Значний прогрес у вивченні хімічних властивостей 1,1'-біс(орто-карборану) протягом останніх років зробив цей напрямок одним з найбільш стрімко прогресуючих в хімії карборанів. Буде розглянуто основні досягнення у цій галузі з акцентом на синтез 1,1'-біс(карборанових) гетеро- та металациклів [4-7].

Робота виконана за допомогою Російського фонду фундаментальних досліджень (RFBR 15-03-05822).

1. R.N. Grimes. *Carboranes* (3^d Ed.). Academic Press, London, 2016, 1038 pp.
2. J.A. Dupont, M.F. Hawthorne. *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, 86, 1643.
3. S. Ren, Z. Xie. *Organometallics*, **2008**, 27, 5167.
4. G.S. Kazakov, I.B. Sivaev, K.Yu. Suponitsky, A.D. Kirilin, V.I. Bregadze, A.J. Welch. *J. Organomet. Chem.*, **2016**, 805, 1.
5. L.E. Riley, A.P.Y. Chan, J. Taylor, W.Y. Man, D. Ellis, G.M. Rosair, A.J. Welch, I.B. Sivaev. *Dalton Trans.*, **2016**, 45, 1127.
6. L.E. Riley, T. Krämer, C.L. McMullin, D. Ellis, G.M. Rosair, I.B. Sivaev, A.J. Welch. *Dalton Trans.*, **2017**, 46, 5218.
7. I.B. Sivaev. *Commun. Inorg. Synth.*, **2016**, 4, 21.

ЕЛЕКТРОФІЛЬНА ГЕТЕРОЦИКЛІЗАЦІЯ N- ТА S-НЕНАСИЧЕНИХ ПОХІДНИХ 4-ОКСОПРИМІДИН-2-ТІОНУ АРИЛТЕЛУРТРИХЛОРИДАМИ

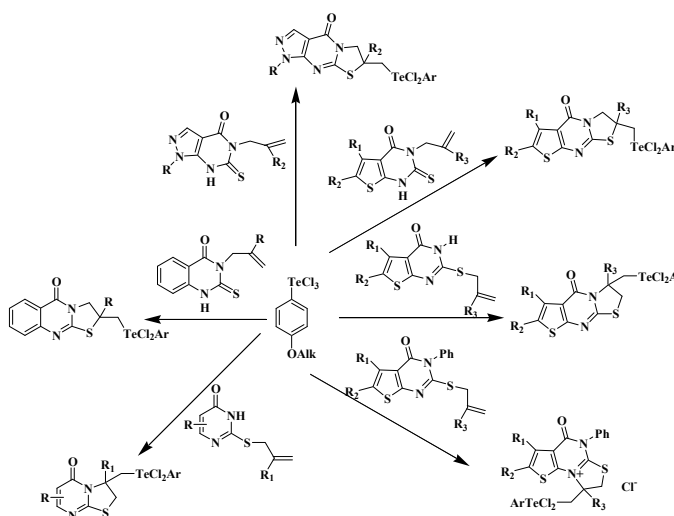
Кут М.М., Онисько М.Ю., Лендел В.Г.

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Фединця, 53/1, Ужгород, 88000,

e-mail: kutmykola@ukr.net

Анелювання гетероциклічних ядер до піримідинового циклу методом електрофільної гетероциклізації розкриває нові перспективи та можливості утворення нових функціональних конденсованих похідних піримідину. Використання як електрофільних реагентів арилтелуртрихлоридів в реакціях з N- та S- алкенільними похідними конденсованих та моноциклічних 4-оксопіримідин-2-тіонів дає можливість дослідити регіохімію процесу утворення біоперспективних телуровмісних гетероциклів.

Встановлено, що телуроциклізація N-алкенільних похідних 4-оксопіримідин-2-тіону відбувається за участю нуклеофільного центру атома сульфуру з утворенням лінійної трициклічної системи. При взаємодії арилтелуртрихлоридів з 2-S-алкенільними похідними 4-оксопіримідину відбувається анелювання тіазолінового циклу з утворенням лінійної або ангулярної поліядерної системи в залежності від наявності замісника біля нітрогену у 3 положенні. Будову та склад отриманих телуровмісних гетероциклів доведено спектрами ЯМР, ІЧ, елементним аналізом та хроматомас-спектрами.



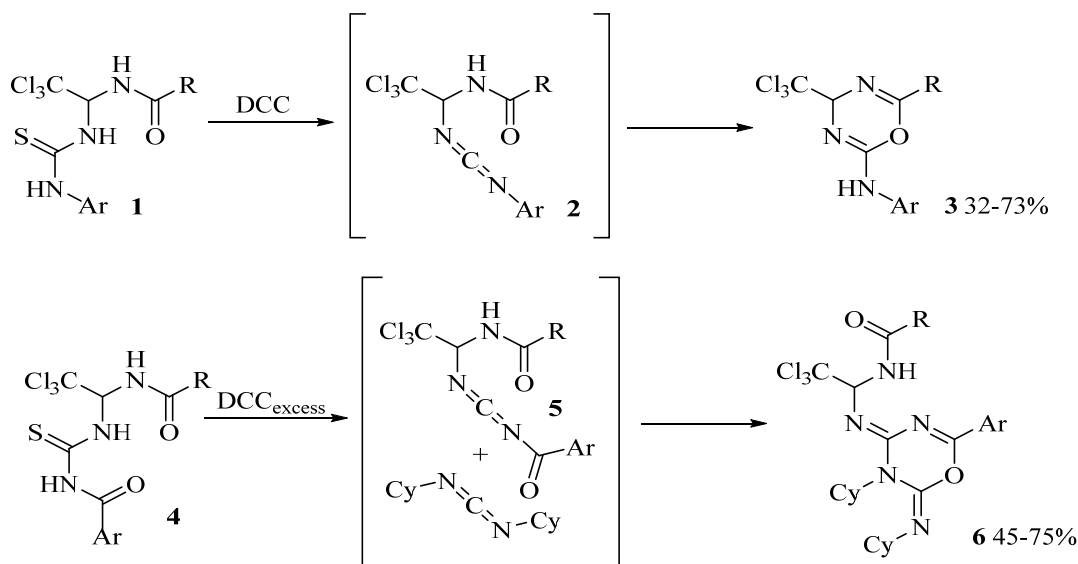
Отже, варіювання положенням алкенільного фрагменту та наявністю замісника біля нітрогену у 3 положенні похідних 4-оксопіримідин-2-тіону дає можливість управляти напрямком електрофільної гетероциклізації під дією арилтелуртрихлоридів.

РЕАКЦІЯ *N*-АМІДОАЛКІЛОВАНИХ ТІОСЕЧОВИН З ДИЦИКЛОГЕКСИЛКАРБОДІІМІДОМ

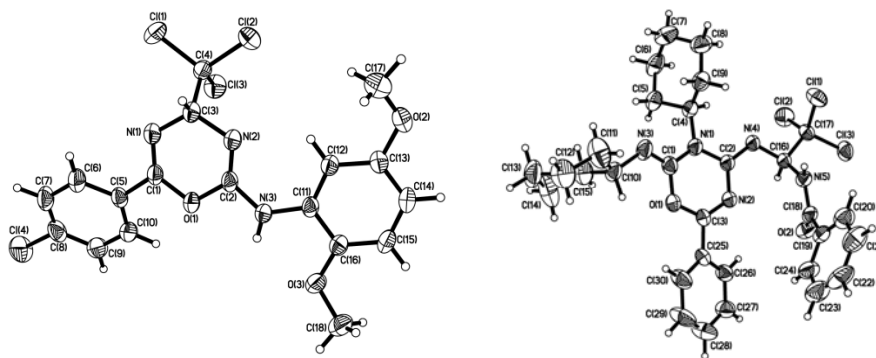
Покотило І.О., Задорожній П.В., Кисельов В.В., Охтіна О.В., Харченко О.В.

ДВНЗ: «Український державний хіміко-технологічний університет»,
пр. Гагарина 8, м. Дніпро, 49005, e-mail: torfp@i.ua

Актуальність пошуку нових напрямів застосування перспективних реагентів придатних для синтезу невідомих раніше похідних нітрогенвмісних гетероциклів не викликає сумніву. До таких реагентів відносяться *N*-амідоалкіловані тіосечовини **1** та **4**. При дії на них дициклогексилкарбодіімідом (DCC) відбувається дегідросульфування та замикання 1,3,5-оксадіазинового кільця. У випадку тіосечовин **1** реакція гетероциклізації є внутрішньомолекулярною, а у випадку тіосечовин **4** – міжмолекулярною ([4+2] циклоприєднання). Вважається, що дані перетворення проходять через утворення проміжних карбодіімідів **2** та **5**.



Будову отриманих сполук надійно доведено комплексними спектральними дослідженнями та даними рентгеноструктурного аналізу.



**РЕАКЦІЇ ПЕРЕТВОРЕННЯ В РЯДУ ЗАМІЩЕНИХ
НАФТОЛАКТАМУ ТА СИНТЕЗ БІОЛОГІЧНО
АКТИВНИХ СПОЛУК НА ЇХ ОСНОВІ**

Бальон Я.Г., ¹Карцев В.Г., ²Ісак О.Д., ³Моспанова О.В.

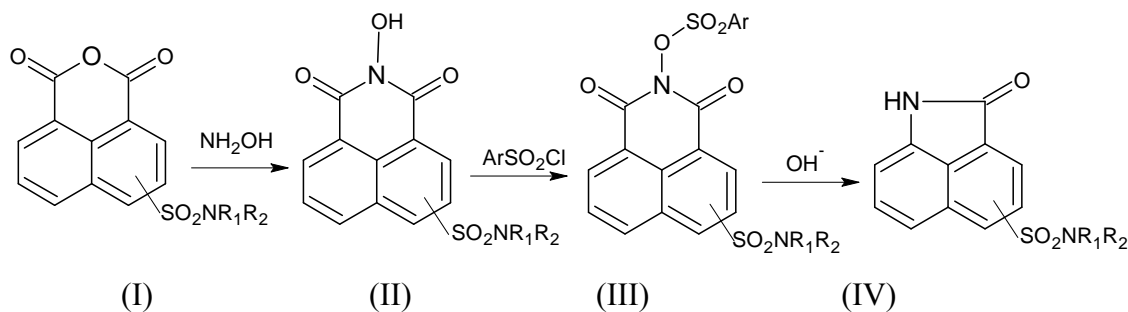
¹*InterBioScreen, Чорноголовка.*

²*Інститут хімічних технологій СХУ ім. В. Даля, вул. Володимирська, 31
м. Рубіжне Луганської обл.*

³*Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупіка
м. Київ, e-mail: isak_ad@ukr.net*

При сульфуванні аценафтену, в залежності від умов проведення реакції, отримані ізомерні 3- і 5-аценафтенсульфокислоти. При окисненні останніх біхроматом в оцтовій кислоті з високим виходом виділені 2- і 4-сульфонафталеві кислоти. При сульфуванні нафталевого ангідриду 20-% олеумом отримано третій ізомер – 3-сульфонафталевиий ангідрид.

Нагріванням ізомерних сульфонафталевих кислот з PCl_5 або HSO_3Cl виділені сульфохлориди, які при взаємодії з первинними або вторинними амінами перетворені у відповідні сульфонаміди.



де $\text{R}_1=\text{H}$; $\text{R}_2=\text{H}$, Me, Et, $\text{C}_2\text{H}_4\text{OH}$, Pr, i-Pr, n-Bu, C_6H_{11} -, Ph, Ar, Het

$\text{R}_1=\text{R}_2=\text{Me}$, Et, $\text{C}_2\text{H}_4\text{OH}$, Pr, i-Pr, n-Bu

Запропоновано механізм перетворення (III) \rightarrow (IV). З'ясовано вплив природи замісника на напрямок перетворення (III) \rightarrow (IV).

1. *Ісак А.Д., Карцев В.Г.* Химия нафтостиролов. М.: МБФНП, 2005. –752 с.

ОСОБЛИВОСТІ ВИКЛАДАННЯ ОРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ ПРИ ПІДГОТОВЦІ БАКАЛАВРІВ ХІМІЇ

Гришук Б.Д.

*Тернопільський національний педагогічний університет ім. Володимира Гнатюка,
вул. М. Кривоноса, 2, 46027, Тернопіль, baranovsky@tnpu.edu.ua*

Органічна хімія, як загальна і неорганічна хімія, є базовою дисципліною у підготовці майбутніх вчителів хімії освітньо-кваліфікаційного рівня бакалавр.

Згідно навчального плану для вивчення органічної хімії виділяється 17 кредитів, що складає 612 год. з яких аудиторні години складають 224 год. (112 – лекційні, 112 – лабораторні) в 5, 6 і 7 семестрах. Навчальна програма складається з трьох змістових модулів: «Вступ. Ациклічні сполуки», «Циклічні сполуки», «Гетероциклічні сполуки». Ці змістові модулі містять 27 тем, які охоплюють повністю курс органічної хімії. Лабораторний практикум передбачає виконання 29 лабораторних робіт.

Крім поточного опитування всіх студентів на кожному занятті передбачена задача тематичних модулів, переважно у письмовій формі, з наступним усним аналізом одержаних результатів. Студенти складають 12 тематичних модулів, кожний із яких присвячений окремому розділу органічної хімії і містить 10-15 варіантів, які включають теоретичні питання, розрахункові задачі та вправи. Постійно проводиться діагностика знань і навичок студентів на кожному занятті, максимальна сума балів, які вони можуть набрати за семестр складає 60.

Всі студенти здають ІНДЗ, які містять дві розрахункові задачі і одну вправу на перетворення. Максимальна сума балів за ІНДЗ – 10. Після здачі ІНДЗ майбутні бакалаври проходять підсумковий контроль (максимальна кількість балів – 30).

Крім того в системі Moodle створено електронний варіант навчально-методичного забезпечення з органічної хімії, який містить навчальну і робочу програми, тексти лекцій та інструкції до лабораторних робіт, питання для самостійної роботи, варіанти ректорської контрольної роботи, питання для підсумкового контролю, ІНДЗ і вимоги до їх виконання, тематику курсових робіт.

Таким чином, використання модульно-рейтингової технології навчання в поєднанні з індивідуальною роботою та відповідним належним методичним забезпеченням навчального процесу дозволяє досягнути належного рівня засвоєння органічної хімії майбутніми бакалаврами в сьогоднішніх умовах реформування середньої і вищої освіти в Україні.

КОМПЛЕКСНІ НАВЧАЛЬНІ ЗАВДАННЯ В ПІДГОТОВЦІ СТУДЕНТІВ З КУРСУ «ОСНОВИ ХІМІЧНОЇ ТЕХНОЛОГІЇ»

Гладюк М.М.

*Тернопільський національний педагогічний університет імені Володимира Гнатюка,
вул. М. Кривоноса, 2, 46027, Тернопіль, mnglad@gmail.com*

В умовах реформування вищої школи зростає частка самостійної роботи студентів. Пошук нових форм її організації є однією з актуальних проблем.

Комплексні навчальні завдання (надалі КНЗ) є видом позааудиторної самостійної роботи студента навчального, навчально-дослідного чи проектно-конструкторського характеру, які використовуються в процесі вивчення програмного матеріалу навчального курсу, тісно пов'язані зі змістом семінарів з відповідних тем та передбачають виконання відповідних розрахунків.

Під час вивчення курсу хімічної технології КНЗ даються по всіх основних виробництвах. В них об'єднані наскрізними розрахунками в єдине ціле задачі по підготовці та збагаченню сировини, складанню матеріальних балансів, по визначенню продуктивності, інтенсивності та кількості необхідних у виробництві апаратів, а також по застосуванню продукції, що виробляється, та інших суміжних виробництвах. Таким чином, кожне КНЗ є спрощеним міні-технологічним проектом, виконання якого розширює уявлення студентів про структуру конкретного хімічного виробництва та його взаємозв'язки з іншими виробництвами хімічної галузі.

Текст КНЗ містить такі компоненти: 1) вихідні дані у формі технічного завдання, в якому сформульовані перелік та послідовність проведення передбачених завданням технологічних процесів; 2) зміст завдання у формі переліку вимог та запитань, що потребують розв'язків та пояснень; 3) цифрові дані, необхідні для виконання завдання.

В зміст завдань як обов'язкові пункти включено графічну інтерпретацію вихідних даних у вигляді матеріально-потокowego графа продуктів, що переробляються і складання матеріального балансу однієї із стадій виробництва.

Виконання КНЗ потребує не лише знань конкретних хімічних виробництв, що вивчаються в курсі хімічної технології, а й активного оволодіння методикою технологічних розрахунків.

Практика введення КНЗ з курсу хімічної технології на хіміко-біологічному факультеті ТНПУ (спеціальність «Хімія») засвідчила зростання якісних показників навчальної діяльності студентів.

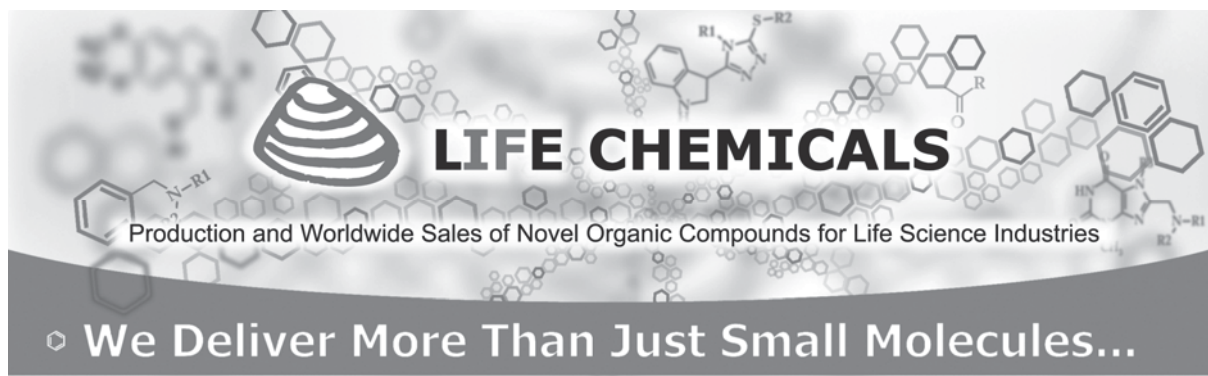
**ФОРМУВАННЯ ЗДАТНОСТІ ДО АБСТРАКТНОГО МИСЛЕННЯ ТА
АНАЛІЗУ І СИНТЕЗУ ПРИ ВИВЧЕННІ ОРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ
СТУДЕНТАМИ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ФАКУЛЬТЕТУ**

Загричук Г.Я.

*ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського
Міністерства охорони здоров’я України”, майдан Волі, 1, Тернопіль*

Впровадження нових стандартів вищої освіти (СВО), перехід до компетентнісного підходу та студентоцентрованого навчання зумовлює зміну підходу до організації навчального процесу у студентів фармацевтичного факультету під час вивчення ними органічної хімії. В СВО за другим (магістерським) рівнем спеціальності 226 Фармація, промислова фармація однією із загальних компетентностей є здатність до абстрактного мислення, аналізу та синтезу, вчитися і бути сучасно навченим. З метою формування даної компетентності при вивченні органічної хімії в ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України» під час опанування практичних навиків запроваджено проведення наприкінці семестру індивідуального експериментального дослідження. Студент одержує практичну експериментальну задачу, в основі якої у семи (або п’яти) пронумерованих пробірках знаходяться у вигляді водних розчинів або в кристалічному стані різні органічні речовини. Студент знає, які речовини в нього є у варіанті, але він не знає, в якій із пробірок вони розташовані. За допомогою якісних реакцій вони повинні визначити, в яких саме пробірках знаходиться кожна з названих речовин. Оскільки при проведенні даного дослідження неможливо запропонувати систематичний хід аналізу, тому кожен із студентів може запропонувати свій шлях визначення. Для успішного визначення пропонується спочатку написати структурні формули запропонованих речовин, визначити в них функціональні групи або фрагменти молекул, наявність яких можна виявити за допомогою відповідних якісних реакцій. Після проведення детального аналізу структури речовин часто стає очевидним, що в деяких випадках з одним і тим же реагентом можуть взаємодіяти декілька речовин. Тому для уникнення двояких трактувань визначення необхідно скласти план-схему аналізу. Результати проведених досліджень студенти оформляють у вигляді протоколу з вказуванням схеми дослідження, описом методик проведення роботи, рівняннями реакцій і вказуванням аналітичних ефектів та розташуванням досліджуваних речовин у пронумерованих пробірках.

**СТЕНДОВІ
ДОПОВІДІ**



Life Chemicals Inc., Берлінгтон, Канада спеціалізується на сучасному органічному синтезі для високопродуктивного скринінгу. Заснована в 2004 році, як мале приватне підприємство, компанія швидко перетворилася на визнаного світового виробника та постачальника оригінальних сполук для біоскринінгу та пов'язаних з ним послуг.

Life Chemicals Inc. працює по всьому світу і крім головного офісу в Берлінгтон, Канада, має європейський офіс в Мюнхені, Німеччина. Виробництво знаходиться у Києві, Україна. Споживачами продукції є більше ніж 1000 провідних фармацевтичних, біотехнологічних та агрохімічних компаній Європи, Північної Америки, Австралії та Японії.

Сьогодні в лабораторіях органічного синтезу **Life Chemicals Inc.** працюють більш ніж 100 висококваліфікованих професіоналів, серед яких 25 кандидатів наук. Фахівці підприємства приймають участь у наукових конференціях та семінарах, їх роботи друкуються в хімічних журналах. В лабораторіях підприємства проходять практику студенти провідних вищих навчальних закладів України. Рішення синтетичних завдань забезпечуються роботою аналітичної лабораторії, яка обладнана сучасними приладами LCMS (Agilent 1100) та ЯМР спектроскопії (Varian, 400 MHz). Для очищення органічних сполук використовуються методи високоефективної рідинної хроматографії.

Серед головних пріоритетів компанія виділяє підтримку українських наукових колективів, об'єднання їх діяльності в межах міжнародних програм по біоскринінгу. Сьогодні встановлено прямі зв'язки більше ніж із 200 виробниками органічних речовин в Україні, укладено угоди з десятками хімічних лабораторій. Основні принципи співпраці з партнерами полягають у максимальному врахуванні їх інтересів, безумовному дотриманні своїх зобов'язань, прогресивній та виваженій ціновій політиці.

Life Chemicals Inc. запрошує на роботу кваліфікованих фахівців у галузі органічного синтезу, медичної та аналітичної хімії. Ми пропонуємо привабливі умови праці, молодий та дружній колектив, офіційне працевлаштування та достойний рівень заробітної плати. Ви можете прийняти участь у наших програмах або запропонувати свої проекти. Вас завжди чекають у нашому київському офісі.

Для отримання додаткової інформації звертайтеся за адресою:
вул. Мурманська, 5
м. Київ,
Україна
Тел. 574-14-46
info@lifechemicals.com

• www.lifechemicals.com •

IMPACT OF LOW MOLECULAR WEIGHT HETEROCYCLIC COMPOUNDS DERIVATIVES OF PYRIMIDINE ON ACCELERATION OF VEGETATIVE GROWTH OF TOMATO PLANTS

Shtompel O., Tsygankova V., Andrusevich Ya., Kopich V., Brovarets V.

Department for Chemistry of Bioactive Nitrogen-Containing Heterocyclic Compounds, Institute of Bioorganic Chemistry and Petrochemistry, National Academy of Sciences of Ukraine, Murmanskaya Str, 1, Kyiv, Ukraine, o.shtompel@ukr.net

The plant growth regulating activity of synthetic low molecular weight heterocyclic compounds derivatives of pyrimidine was studied. It was found that all tested synthetic heterocyclic compounds used at the concentration 10^{-8} M water solution showed high stimulating auxin- and cytokinin-like effect on vegetative growth of tomato (*Solanum lycopersicum* L.) of cultivar Fakel. The obtained biometric indexes of the 24th-day-old seedlings of tomato grown on the water solution of heterocyclic compounds were similar or higher of the biometric indexes of 24th-day-old seedlings of tomato grown either on the distilled water (control) or on the water solutions of auxins IAA, NAA or cytokinin Kinetin used at the same concentration 10^{-8} M water solution in average: at the 266 % - by total number of roots, and at the 146 % - by total length of roots. It was shown the stimulating effect of some from most active synthetic heterocyclic compounds derivatives of pyrimidine on activation of photosynthetic processes in the leaves of 24th-day-old seedlings of tomato due to increase of synthesis of photosynthetic pigments in the plant cells. The content of chlorophyll a was increased up to 36 %, the content of chlorophyll b was increased up to 74 %, the content of chlorophylls a+b was increased up to 36 %, the content of carotenoids was increased up to 28 % as compared with control, IAA, NAA and Kinetin, respectively. It was found also the positive effect of some from tested heterocyclic compounds on increase of content of total proteins up to 210 %, 193 %, 178% and 181% as compared with control, cytokinin Kinetin, IAA and NAA, respectively. The relationship between chemical structure and plant growth regulating activity of heterocyclic compounds derivatives of pyrimidine was also found. The practical application in agricultural biotechnology of synthetic low molecular weight heterocyclic compounds derivatives of pyrimidine as new effective substitutes of phytohormones auxins and cytokinins for improving of vegetative growth of tomato (*Solanum lycopersicum* L.) of cultivar Fakel is proposed.

Keywords: *Solanum lycopersicum* L., new plant growth regulators, auxins IAA and NAA, cytokinin Kinetin, derivatives of pyrimidine.

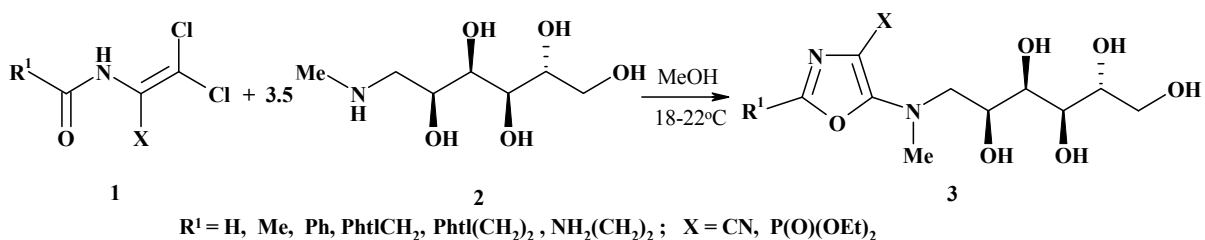
СИНТЕЗ ТА ВИВЧЕННЯ ВАЗОАКТИВНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ НОВИХ 4-ФУНКЦІОНАЛІЗОВАНИХ 1,3-ОКСАЗОЛІВ, ЯКІ МІСТЯТЬ В ПОЛОЖЕННІ 5 ЗАЛИШОК *N*-МЕТИЛ-*D*-ГЛЮКАМІНУ

Абдурахманова Е.Р., Яковенко І.Н., Головченко О.В., Броварець В.С.

Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України,

02660, м. Київ, вул. Мурманська, 1 e-mail: brovarets@bpci.kiev.ua

На основі 1-ациламіно-2,2-дихлороакрилонітрилів та діетилових естерів 1-ациламіно-2,2-дихлороетенфосфонових кислот **1** були отримані нові 4-функціоналізовані 1,3-оксазоли **3**, які містять в положенні 5 фрагмент *N*-метил-*D*-глюкаміну (МГА). Проведена оцінка вазоактивності отриманих сполук при дії на попередньо скорочені ізольовані сегменти аорти щурів селективними агоністами α_1 -адренорецепторів (фенілефрином), 5-НТ_{2A}-рецепторів (серотоніном) або шляхом блокади калієвих каналів гіперкалієвим розчином Кребса.



Похідні 1,3-оксазолу **3** виявили як вазодилатуючий (<100%), так і вазоконстрикторний (>100%) ефекти в залежності від їх концентрації та хімічної структури.

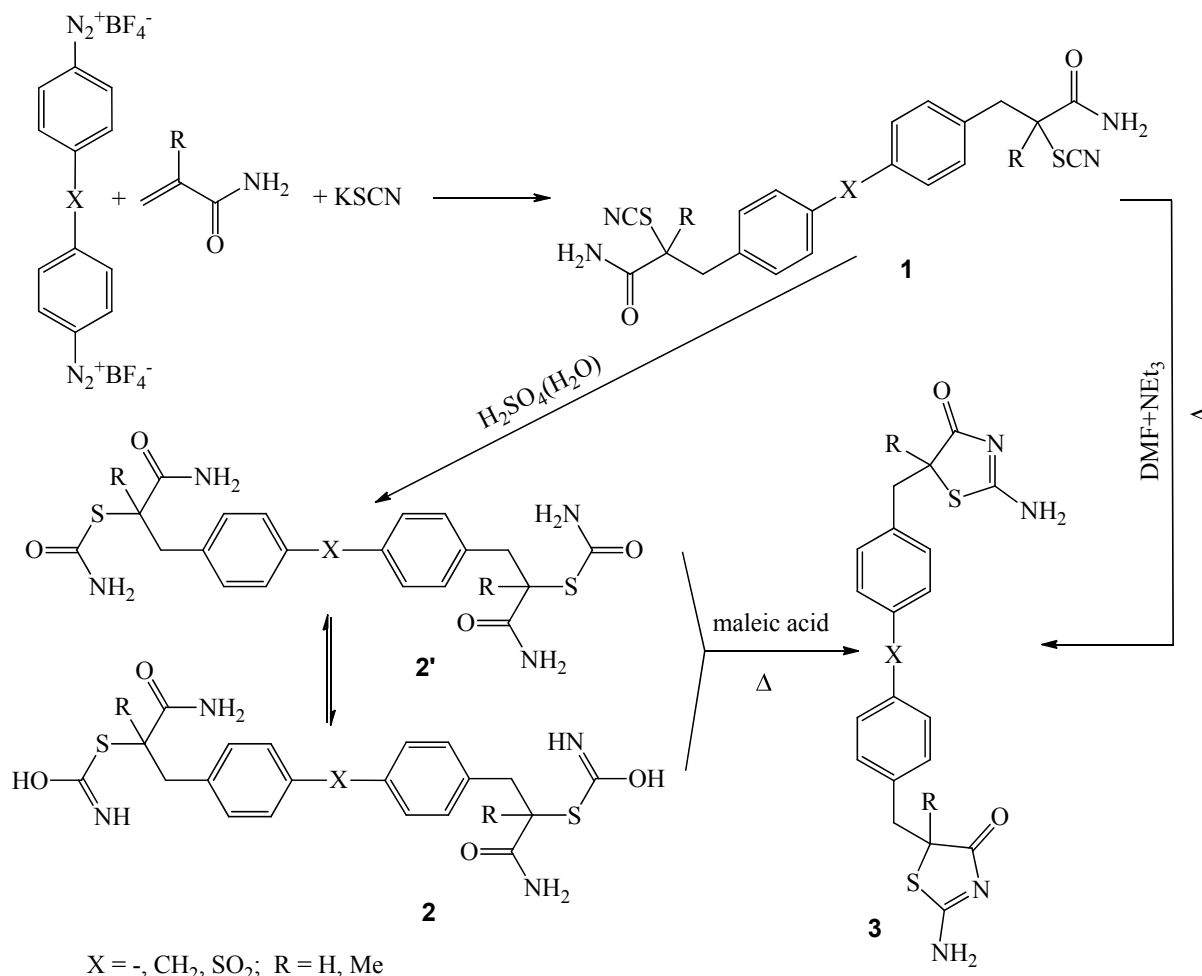
Формула	% від скорочення, викликаного ЕС ₅₀ фенілефрина			Формула	% від скорочення, викликаного ЕС ₅₀ фенілефрина		
	Концентрація, мкмоль/л				Концентрація, мкмоль/л		
	100	50	10		100	50	10
	103,2±3,7	122,2±5,2	112,8±4,2		32,8±3,2	52,4±4,3	100
	54,9±4,8	149,7±5,2	105,1±5,3		100	100	100
	82,4±4,2	95,6±4,9	100		61,2±4,9	95,5±5,0	100
	52,1±6,2	78,2±4,8	100		100	100	113,2±5
Аміодарон	48,5±5,5	70,6±4,6	85,7±3,4	МГА	104,5±1,5	100	100

СИНТЕЗ ТА ЦИКЛІЗАЦІЯ БІС(2-S-ІМІНОТІОКАРБОНАТО-3-АРИЛПРОПАНАМІДІВ)

Барановський В.С., Яцюк В.М., Симчак Р.В., Петрушка Б.М., Гришук Б.Д.

Тернопільський національний педагогічний університет ім. Володимира Гнатюка,
вул. М. Кривоноса, 2, 46027, Тернопіль, baranovsky@tnpu.edu.ua

Бістіюціанатоаміди **1**, одержані тїюціанатоарилуванням акриламїду і метакриламїду ароматичними солями дифенїл(метан, сульфон)бісдіазонїю, перетворені в похідні тїокарбонатної кислоти **2** реакцією кислотного гідролїзу тїюціанатної групи.



За даними ІЧ- та ЯМР-спектрів визначено домінування в структурі сполук **2** імінотіокарбонатного фрагменту над тіокарбаматним.

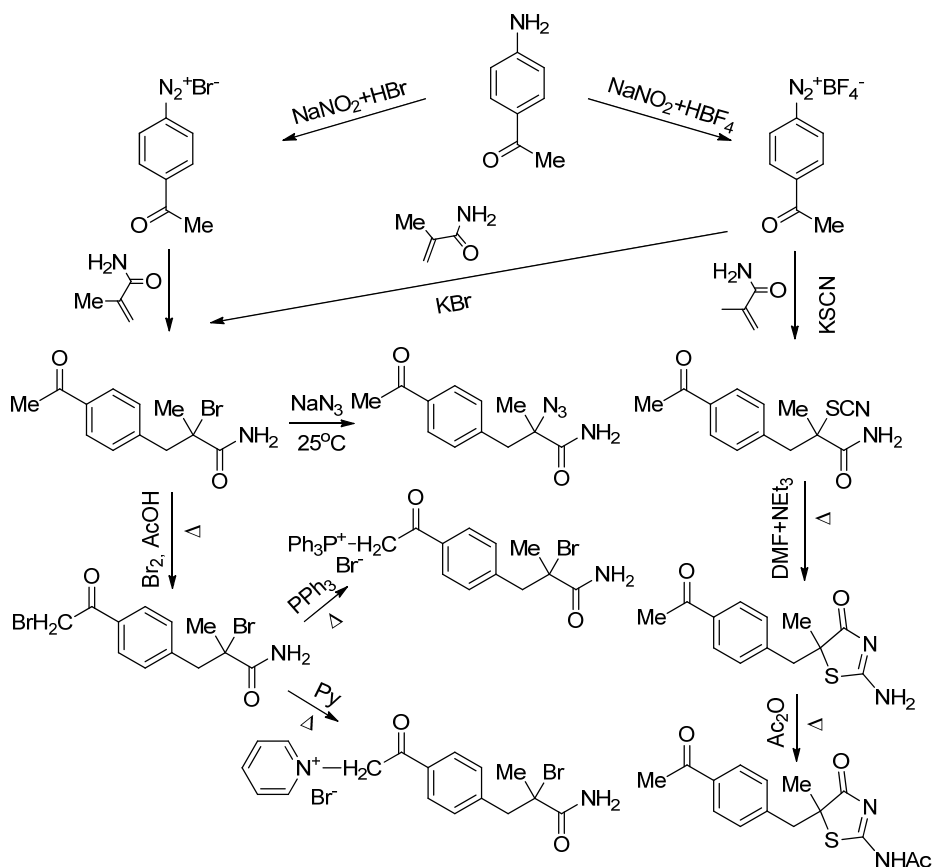
При сплавленні імінотіокарбонатів **2** з малеїною кислотою (малеїновим ангідридом) одержані біс[2-аміно-5-(метил)тіазол-4(5H)-они] **3**, які також утворюються в результаті прямої циклізації бістіюціанатоамідів **1**.

ДІАЗОНІЄВІ СОЛІ НА ОСНОВІ *n*-АМІНОАЦЕТОФЕНОНУ ЯК НОВІ АРИЛЮЮЧІ РЕАГЕНТИ В РЕАКЦІЯХ МЕЄРВЕЙНА ТА АНІОНАРИЛЮВАННЯ

Симчак Р.В., Барановський В.С., Грищук Б.Д.

Тернопільський національний педагогічний університет ім. Володимира Гнатюка,
вул. М. Кривоноса, 2, 46027, Тернопіль, baranovsky@tntpu.edu.ua

Діазотований *n*-аміноацетофенон є достатньо ефективним арилюючих реагентом не лише в плані модифікації кратних карбон-карбонових зв'язків ненасичених сполук реакціями Меєрвейна і аніонарилювання, а й можливості перетворень за участю ацетильного фрагменту. Нами одержані продукти бром- і тіоціанатоарилування метакриламиду, які містять ацетофеноновий фрагмент, та проведено їх бромовання і циклізацію відповідно. α -Бромацетильні похідні утворюють четвертинні солі з піридином та трифенілфосфіном.



Структура синтезованих сполук підтверджена даними ІЧ, ЯМР ^1H , ^{13}C та хромато-мас-спектроскопії. За даними експериментальних досліджень синтезовані сполуки виявили достатньо високий рівень протимікробної активності.

1-ГЕТАРИЛЗАМІЩЕНІ ПІРАЗОЛО[3,4-С]ІЗОХІНОЛІНИ

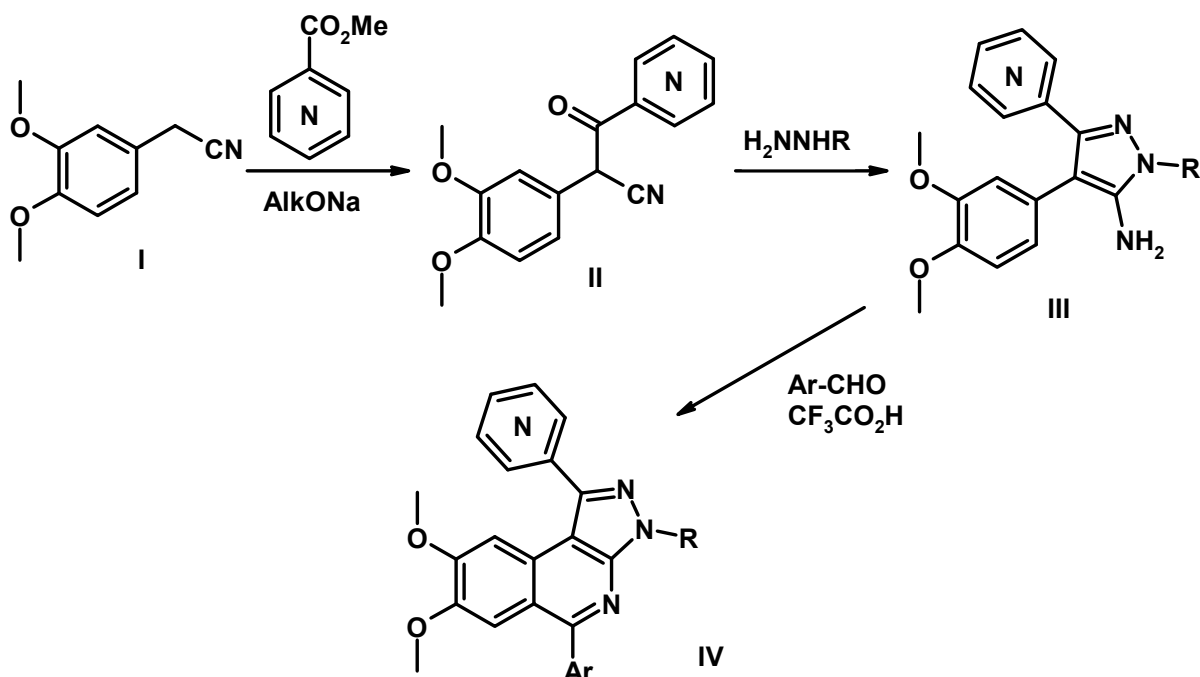
Бородкін Я.С., Богдан Н.М., Хайрулін А.Р., Богза С.Л.

Інститут органічної хімії НАН України, вул.Мурманська, 5 Київ 02000

S.L.Bogza@nas.gov.ua

Ізохіноліни, конденсовані с ядрами азолів по грані «с», останнім часом стали популярними об'єктами медичної хімії. Особливо досліджуваними є піразоло[3,4-с]-ізохіноліни завдяки унікальному поєднанню протиракової дії з дуже малою токсичністю. Нами досліджено можливості синтезу нових похідних піразоло[3,4-с]ізохіноліну з азиновими замісниками у піразольному ядрі гетероциклічної системи.

При ацилюванні за Клайзеном 3,4-диметоксибензилціаніду естерами піколінової, нікотинової або ізонікотинової кислот з'ясовано, що у стандартних умовах (абсолютний спирт, алкогольат натрію) можна отримати тільки 3- та 4-піридилзаміщені кетонітрили II, тоді як реакція нітрилу I з метилпіколінатом призводить до швидкого осмолення. 5-Амінопіразоли III, синтезовані з кетонітрилів IIа,б та гідразину і метилгідразину з прийнятними виходами, при взаємодії з бензальдегідами в трифтороцтовій кислоті перетворюються на очікувані 1-гетарилзаміщені піразоло[3,4-с]ізохіноліни IV.



Публікація містить результати досліджень, проведених при грантовій підтримці Держаного фонду фундаментальних досліджень за конкурсним проектом Ф71/20156.

АМІНОПОХІДНІ 5-МЕТИЛТЕТРАЗОЛУ

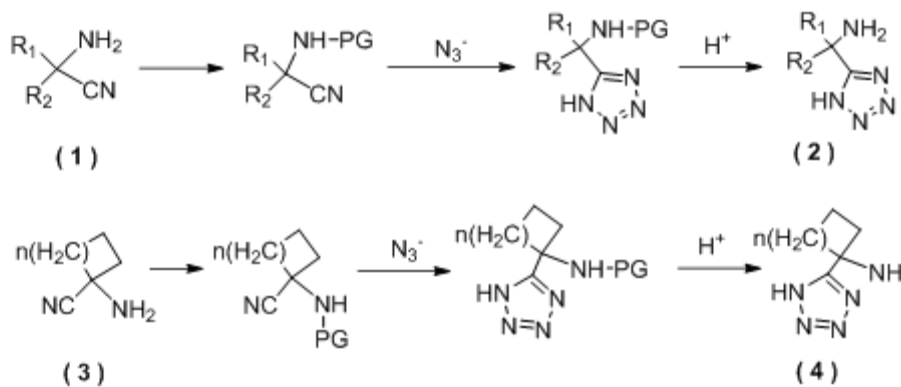
Гладков Є.С.¹, Гіюк В.М.¹, Оніпко О.В.¹, Котляр В.М.²,Десенко С.М.¹, Чебанов В.А.^{1,2}¹ ДНУ НТК «Інститут монокристалів» НАН України,

м. Харків, пр. Науки 60, gladkov@isc.kharkov.com

² Харківський Національний Університет ім. В.Н. Каразіна

Тетразоли є важливим класом гетероциклічних сполук, які представляють великий інтерес як із точки зору вирішення теоретичних питань хімії азолів, так і для синтезу на їх основі нових білдинг-блоків. Тетразоли є перспективними реагентами в медичній хімії як синтетичні біоізостери різноманітних функціональних груп у біологічно активних речовинах. Особливої уваги заслуговують відносно мало досліджувані амінопохідні тетразолу, що містять первинну або вторинну аміногрупи, не зв'язані безпосередньо з азольним циклом. Серед таких сполук відомі вискоєфективні лікарські засоби, які стали об'єктами промислового виробництва (наприклад, лозартан, **Dup-753**).

Нами був вивчено та оптимізовано метод синтезу амінопохідних 5-метилтетразолу, виходячи з амінітрилів **1,3**. В результаті було синтезовано ряд похідних 5-метилтетразолу, які містять як первинну, так і вторинну аміногрупи.

**1,2:** a: $R_1 = R_2 = CH_3$; b: $R_1 = Ph, R_2 = H$; c: $R_1 = Ph, R_2 = CH_3$.**3:** a: $n = 1$; b: $n = 2$; c: $n = 3$; d: $n = 4$.**4:** a: $n = 1$; b: $n = 2$; d: $n = 4$.

Синтез цільових амінітетразолів був здійснений реакцією відповідних захищених амінітрилів із азидом у присутності солі цинку з наступним зняттям захисної групи.

Повнота протікання реакції контролювалася методом тонкошарової хроматографії. Структури цільових і проміжних сполук підтверджені даними 1H і ^{13}C ЯМР-спектроскопії, ІЧ-спектроскопії та мас-спектрометрії.

АСИМЕТРИЧНИЙ СИНТЕЗ (4*R*,4*aR*,7*aR*)-5-ОКСО-6-[(1*S*)-1-ФЕНІЛЕТИЛ]-4*a*,5,6,7,7*a*,8-ГЕКСАГІДРО-4*H*-ФУРО[2,3-*f*]ІЗОІНДОЛ-4-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ

Горак Ю.І., *Кінжибало В.В., Литвин Р.З., Лаба Є.-О.В.,

Мотовильський О.В., Матійчук В.С. Обушак М.Д.

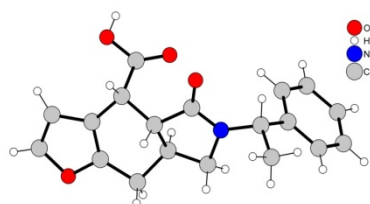
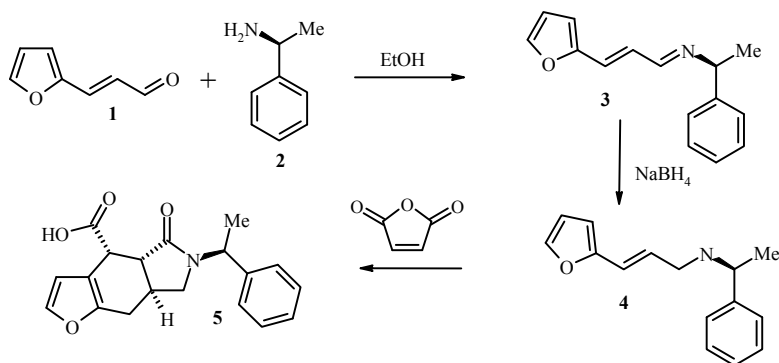
Львівський національний університет імені Івана Франка,

вул. Кирила і Мефодія 6, Львів 79005

*Інститут низьких температур і структурних досліджень,

ПАН, вул. Окулярна, 2, 50-422 Вроцлав, Польща

Раніше ми розробили [1] ефективний підхід до синтезу 5-оксо-4,5,6,7,7,8-гексагідро-4*H*-фууроізоіндол-4-карбонових кислот. Ключовою стадією запропонованої схеми є тандемна реакція фурилаліламінів з малеїновим ангідридом, що проходить як ацилювання/[2+4]циклоприєднання/1,3-Н зсув з утворенням енантіомерної пари продуктів. Ми дослідили можливість отримання одного стереоізомеру фууроізоіндолкарбонових кислот, використовуючи хіральні вихідні субстрати. З цією метою у розробленій синтетичній схемі використали (*S*)-1-метилбензиламін **2**. Взаємодією **2** з фурилакroleїном **1** отримано основу Шиффа **3**, яку *in situ* відновили до фурилаліламіну **4**. Досліджуючи взаємодію [(2*E*)-3-(2-фурил)-2-пропен-1-іл][(1*S*)-1-фенілетил]аміну **4** з малеїновим ангідридом, ми виділили продукт **5** з виходом 78%, будову якої підтвердили рентгеноструктурним аналізом.



Молекулярна структура
(4*R*,4*aR*,7*aR*)-5-оксо-6-[(1*S*)-1-фенілетил]-
4*a*,5,6,7,7*a*,8-гексагідро-4*H*-фууро[2,3-*f*]
ізоіндол-4-карбонової кислоти **5**

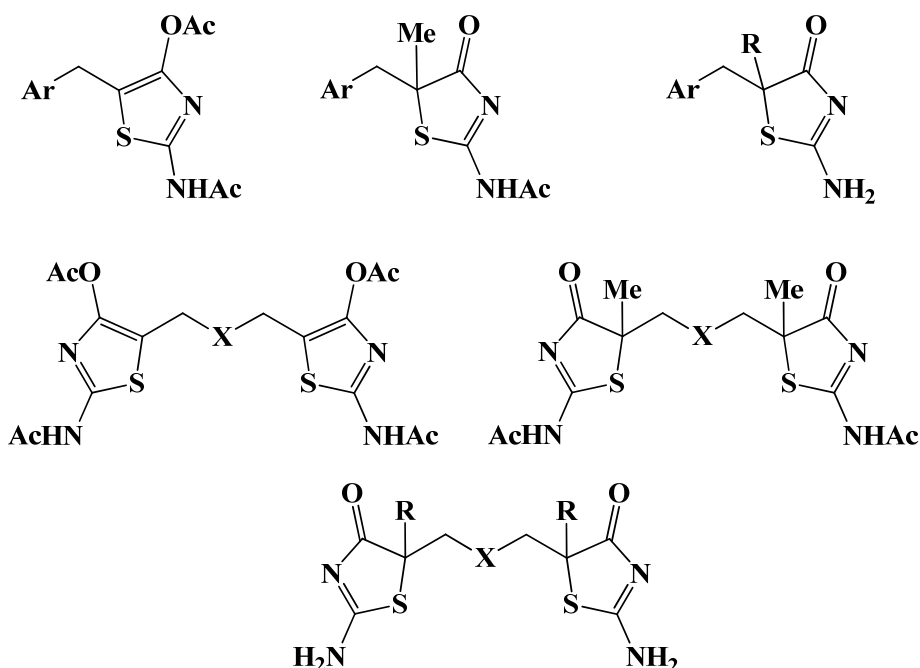
СИНТЕЗ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ 5-АРИЛЗАМІЩЕНИХ ПОХІДНИХ 2-АМІНОТІАЗОЛ-4(5H)-ОНУ

Симчак Р.В.¹, Яцюк В.М.¹, Барановський В.С.¹, Климнюк С.І.², Грищук Б.Д.

Тернопільський національний педагогічний університет ім. Володимира Гнатюка,
вул. М. Кривоноса, 2, 46027, Тернопіль, baranovsky@tnpu.edu.ua

* Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Циклізацією продуктів тіоціанатоарилування амідів ненасичених кислот одержані 5-арилзаміщені похідні 2-амінотіазол-4(5H)-ону та вивчена їх протимікробна, протитуберкульозна і протипухлинна активність.



R = H, Me; Ar = Ph, 2-, 3-, 4-MeC₆H₄, 2-, 4-MeOC₆H₄,
2-, 4-FC₆H₄, 4-CF₃C₆H₄, 4-BrC₆H₄, 4-NO₂C₆H₄, 4-HOCC₆H₄,
4-HO₃SC₆H₄, 4-H₂NO₂SC₆H₄, 3-ClC₆H₄, 2,5-Cl₂C₆H₃, PhN=NC₆H₄;
X = C₆H₄-C₆H₄; C₆H₄CH₂C₆H₄, C₆H₄SO₂C₆H₄, ClC₆H₃CH₂C₆H₃Cl

Встановлено, що окремі 2-аміно-5-бензил-(5-метил)тіазол-4(5H)-они характеризуються ефективними протимікробними властивостями, тому є перспективними для створення на їх основі нових бактерицидних препаратів.

Показано, що протитуберкульозна активність синтезованих похідних тіазолу знаходиться на рівні відомого препарату ізоніазиду.

Результати досліджень, проведених у рамках міжнародної наукової програми Національного інституту здоров'я США, вказують на ефективні протимітотичні властивості окремих 2-амінотіазол-4(5H)-онів.

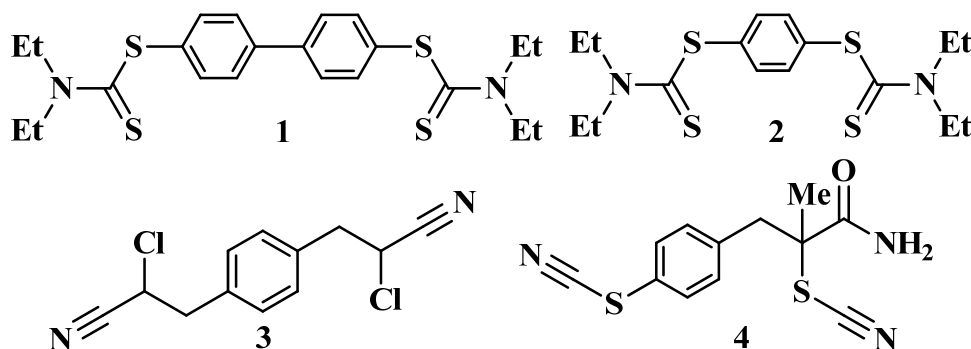
**ПРОДУКТИ ДЕДІАЗОНІЮВАННЯ БІСДІАЗОНІЄВИХ СОЛЕЙ
ЯК БІЛДИНГ-БЛОКИ НОВИХ МОДИФІКАТОРІВ
НАНОКОМПОЗИТНИХ МАТЕРІАЛІВ**

Яцюк В.М.¹, Букетов А.В.², Барановський В.С.¹, Гришук Б.Д.¹

¹ Тернопільський національний педагогічний університет ім. Володимира Гнатюка,
вул. М. Кривоноса, 2, 46027, Тернопіль, baranovsky@tnpu.edu.ua

² Херсонська державна морська академія, просп. Ушакова, 20, Херсон

N,N-Діетилдитіокарбаматоарени **1**, **2**, арилалкільні хлориди **3** і тіоціанати **4**, одержані дедіазоніюванням тетрафлуороборатів дифеніл- та 1,4-феніленбісдіазонію в умовах реакцій Зандмейєра і аніонарилювання, досліджені як модифікатори епоксидних нанокompatитних покриттів. Сполуки даного типу мають підвищену реакційну здатність до взаємодії з макромолекулами епоксидного олігомеру завдяки наявності специфічних функціональних груп, які визначають вплив на процеси структуроутворення полімерів.



Встановлено, що оптимальне співвідношення сполук **1-4** до епоксидної матриці ЕД-20, яке сприяє покращенню тиксотропних та технологічних властивостей полімерних нанокompatиттів, знаходиться в діапазоні 0.1-1.0 : 100 мас. ч.

Використання синтезованих речовин в незначних кількостях (до 0,5%) як модифікаторів значно покращує структурно-механічні властивості нанокompatиттів та збільшує поріг динамічних навантажень при роботі в агресивних середовищах. Найбільш перспективне використання таких покриттів у судно- і машинобудуванні, трубопроводному транспорті та захисті інших об'єктів, що експлуатуються у водних та ґрунтових середовищах.

АНТИОКСИДАНТНІ ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ 3,4-ДИГІДРОПІРИМІДИНОНУ З ФЕНОЛЬНИМ ЗАМІСНИКОМ

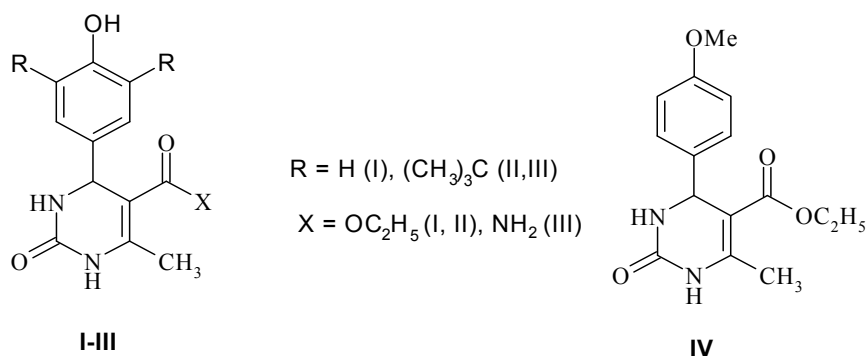
Бучковська О.С., Лявинець О.С.

Чернівецький національний університет імені Юрія Федьковича

вул.Коцюбинського, 2, м.Чернівці, 58012, buchkovska.olena@gmail.com

Серед сучасних інгібіторів вільнорадикального окиснення провідні позиції займають поліфункціональні інгібітори, в молекулах яких містяться декілька активних центрів. До останніх можна віднести похідні 3,4-дигідропіримідинону, які містять фенольне угруповання. Тому такі сполуки здатні взаємодіяти з вільними радикалами з обривом реакційних ланцюгів. Крім того, участь у реакціях обриву ланцюгів може брати сечовинний фрагмент дигідропіримідинового цикла.

Мета даної роботи – вивчення розкладу гідропероксиду кумену (ГПК) в присутності похідних 3,4-дигідропіримідинону з фенольним угрупованням у 4-му положенні циклу. Використані наступні сполуки:

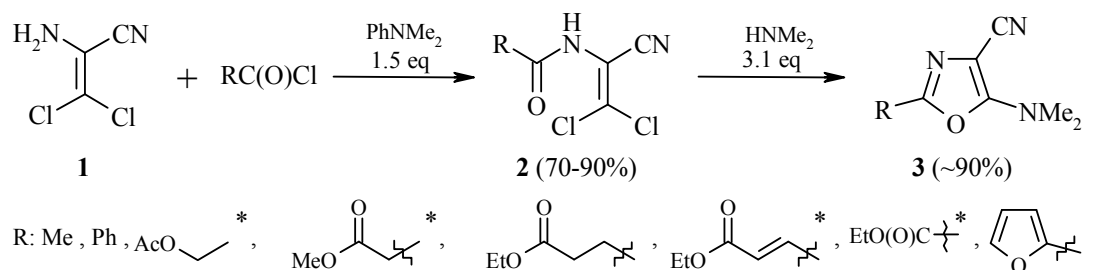


Встановлено, що швидкість розкладу ГПК без добавок сполук **I-IV** обернено пропорційна його початковій концентрації. Це пояснюється можливістю утворення за рахунок водневих зв'язків димерів гідропероксиду, які стійкіші до розкладу. Всі використані сполуки гальмують розклад ГПК, а у випадку **I-III** спостерігається період індукції. Найвищою гальмівною дією володіє **I**, яка містить неекранований фенольний гідроксил. Сповільнююча дія **II** порівняно з **I** дещо нижча за рахунок екранування фенольного гідроксилу *трет*-бутильними замісниками. Заміна етоксикарбонільного замісника (**II**) на амінокарбонільний (**III**) призводить до послаблення гальмівного ефекту. У випадку **IV** період індукції відсутній. Отже, за наявності періоду індукції при розкладі ГПК відповідальний фенольний гідроксил. Сполука **IV** також володіє гальмівним ефектом, але слабшим, ніж сполуки **I-III**. А це є підтвердженням того, що у процесі розкладу ГПК гальмівною дією володіє і дигідропіримідиноний цикл.

СИНТЕЗ НОВИХ

2-АЦИЛАМІНО-3,3-ДИХЛОРОАКРИЛОНІТРИЛІВ —
ПЕРСПЕКТИВНИХ РЕАГЕНТІВ ДЛЯ ГЕТЕРОЦИКЛІЗАЦІЙШабликін О. В., Гуренко А. О., Туров К. В., Броварець В. С.Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України,
вул. Мурманська 1, 02660, Київ, shablykin@gmail.com

Відомо, що 2-аміно-3,3-дихлороакрилонітрил **1** взаємодіє з електрофільними агентами, зокрема, оцтовим [1] та трифторооцтовим [2] ангідридами, 4-метилбензен-1-сульфонілізоціанатом [3], утворює азометини з альдегідами та аміноетери з триетилортоформіатом [4]. Реакції реагенту **1** з хлороангідридами карбонових кислот не досліджувалися. Виявилося, що використання хлороангідридів у присутності піридину або триетиламіну приводить до складної суміші продуктів, серед яких не були виявлені бажані 2-ациламіно-3,3-дихлороакрилонітрили **2**. Лише використання такої слабкої основи, як *N,N*-диметиланілін, дало можливість отримати сполуки **2** з високими виходами. Єнаміди **2** є перспективними реагентами для гетероциклізацій, що було показано нами на прикладі взаємодії їх з диметиламіном з утворенням 2-*R*-5-(диметиламіно)-1,3-оксазол-4-карбонітрилів.



Найдені нами умови ацилювання сполуки **1** дозволяють отримати нові представники 2-ациламіно-3,3-дихлороакрилонітрилів **2** (які позначені зірочками на схемі), що значно розширює сферу застосування цих реагентів в органічному синтезі і стимулює до подальшого вивчення їх хімічних властивостей.

1. Matsumura K., Saraie T., Hashimoto N. // Chem. Pharm. Bull. **1976**. 24, №5. P. 912.
2. Matsumura K., Saraie T., Hashimoto N. // Chem. Pharm. Bull. **1976**. 24, №5. P. 924.
3. Kimura H., Yukitake H., Tajima Y. [et al.] // Chem. Biol. **2010**. 17, №1. P. 18.
4. Matsumura K., Saraie T., Shimadzu H., Hashimoto N. // Chem. Pharm. Bull. **1976**. 24, №5. P. 960.

СИНТЕЗ ТА ПРОТИГРИБКОВА АКТИВНІСТЬ ПОХІДНИХ

3-(4¹-R-ТІАЗОЛ-2-ІЛ)-4Н-[1,2,4]ТРИАЗОЛУ

Суховеев В.В.¹, Паладич Д.Л.¹, Демченко А.М.²

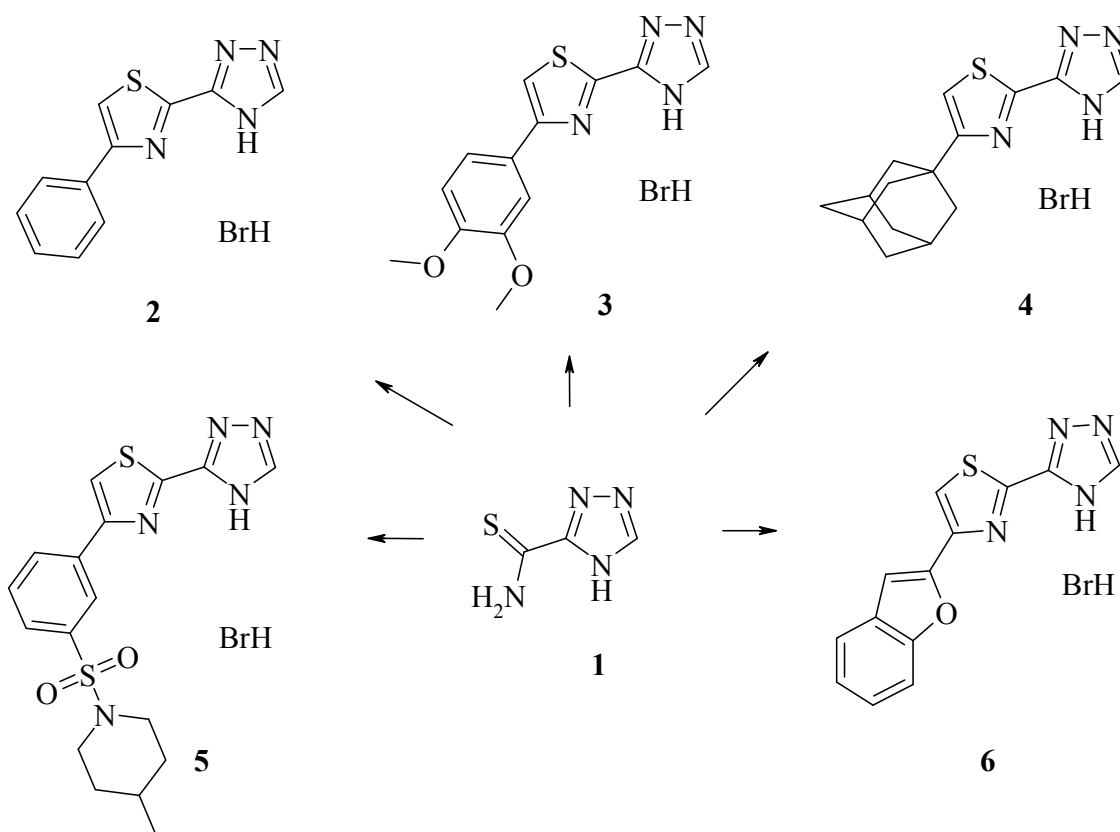
¹Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя, 16602, м. Ніжин, вул.

Графська, 2, SukhoveevVV@bigmir.net;

²ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України». 03680, м. Київ, вул.

Ежена Потьє, 14 e-mail: demch7758@ukr.net

Нами показано, що амід 4Н-[1,2,4]триазол-3-карботіонової кислоти **1** в умовах реакції Ганча взаємодіє з фенацилбромідом з утворенням гідроброміду 3-(4¹-феніл-тіазол-2-іл)-4Н-[1,2,4]триазолу **2**. Використання заміщених фенілбромідів, гетероциклічних галогенкетонів, або 1-адамантилбромметилкетону у цій реакції приводить до одержання відповідних гідробромідів триазолотіазолів **3**, **5**, **6** або **4**.



Будова синтезованих сполук доведена за допомогою даних ПМР-спектроскопії. Протигрибкова активність гідробромідів тіазолотриазолів вивчена у Квінслендському університеті (Австралія) в рамках Міжнародної програми пошуку нових сполук з антимікробною та протигрибковою дією.

ДЕЯКІ ПЕРЕТВОРЕННЯ

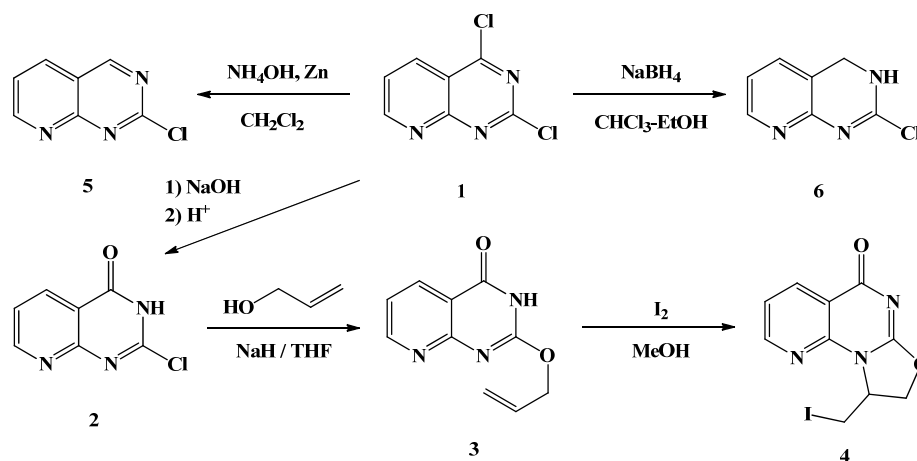
2,4-ДИХЛОРОПІРИДО[2,3-*d*]ПІРИМІДИНУ*Дяченко І.В., Васькевич Р.І., Вовк М.В.*

Інститут органічної хімії Національної академії наук України

02660, вул. Мурманська, 5, Київ; e-mail: irina_chem@ukr.net

За даними сучасних літературних джерел оксазолоанельовані піримідинові системи характеризуються високою антигіпертензивною дією, яку можна порівняти із активностями алкалоїду резерпіну та відомого препарату тетрабеназину. Завдяки широкому спектру біологічного впливу на нейронні зв'язки між різними областями мозку, оксазолопіримідинові системи знаходять терапевтичне використання при лікуванні хвороби Паркінсона, шизофренії, афективних розладів різного характеру та в фармакотерапії наркозалежних хворих. Піридо[2,3-*d*]конденсовані аналоги оксазолоанельованих піримідинонів відзначаються протипухлинною, діуретичною активностями та є антагоністами гетероциклічних основ нуклеїнових кислот і сімейства фолієво-кислотних вітамінів.

Зручним методом анелювання оксазольного ядра до піридопіримідинової системи видається йодоциклізація 2-алілоксопіридо[2,3-*d*]піримідинону **3**, отриманого із дихлоропохідної **1**.



При відновленні базової сполуки **1** в різних умовах утворюються відмінні за насиченістю продукти. Зокрема, її 3 год нагрівання з гідроксидом амонію, хлоридом натрію та цинком в дихлорометані приводить до піридопіримідину **5**, натомість, при використанні еквівалентної кількості борогідриду натрію у суміші хлороформ – етанол спостерігається утворення дигідропохідної **6**. Отримані сполуки є перспективними субстратами для подальшої функціоналізації піридопіримідинових ядер із певним типом фармакофорних угруповань.

НОВИЙ ПІДХІД ДО СИНТЕЗУ

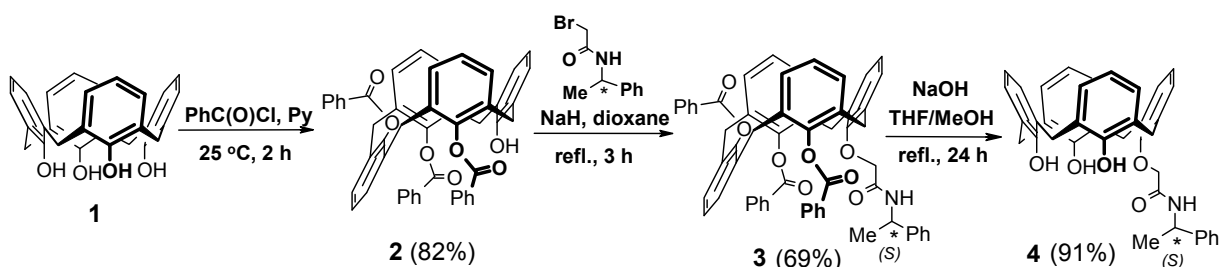
25-N-(1'-ФЕНІЛЕТИЛ)АМІНОКАРБОНІЛМЕТОКСИКАЛІКС[4]АРЕНУ

Сіленко О.М.¹, Трибрат О.О.², Єсипенко О.А.¹, Бойко В.І.¹, Кальченко В.І.¹¹Інститут органічної хімії НАН України, вул. Мурманська, 5, Київ;e-mail: esipenko@ioch.kiev.ua²Київський національний університет імені Тараса Шевченка,

вул. Володимирська, 64, Київ

Внутрішньохіральні каліксарени мають широкі перспективи застосування як енантіоселективні сенсори, хіральні каталізатори асиметричних реакцій, стаціонарні фази для хроматографії, зсуваючі реагенти в спектроскопії ЯМР, тощо. Ключовою стадією в синтезі таких сполук є одержання монозаміщених похідних. Крім того, для розділення енантіомерних пар в молекулу каліксарену необхідно вводити додаткову хіральну групу, яка потім повинна легко видалятися. Тому сполука **4** - монозаміщений калікс[4]арен з амідною хіральною групою - може стати зручною вихідною речовиною для дизайну внутрішньохіральних калікс[4]аренів. Разом з тим, намагання ввести амідний фрагмент прямим моноалкілюванням тетрагідроксикаліксарену **1** не дало бажаних результатів: утворюється суміш продуктів з низьким вмістом цільової сполуки **4**, яку можна виділити лише методом колонкової хроматографії.

В даній роботі нами запропоновано інший підхід до синтезу аміду **4**. Спочатку тетрагідроксикаліксарен **1** ацилюють в піридині до трибензоїлкаліксарену **2**, який далі селективно моноалкілюють до сполуки **3** і після лужного гідролізу виділяють практично чистий цільовий продукт **4**.



Хоча цей метод складається з трьох стадій, але регіоселективність проходження кожної стадії та легке виділення проміжних продуктів робить його зручним для одержання як хірального аміду **4**, так і інших моноалкільних похідних калікс[4]арену **1**.

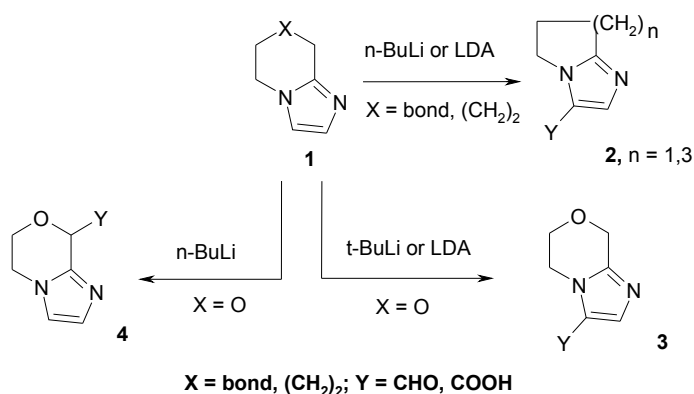
ФУНКЦІОНАЛІЗАЦІЯ 1,2-ПОЛІМЕТИЛЕНІМІДАЗОЛІВ

Задорожко К.А.¹, Швиденко К.В.¹, Швиденко Т.І.¹, Назаренко К.Г.¹, Толмачов А.О.²,
Костюк О.М.¹

¹Інститут органічної хімії НАН України, Мурманська 5, 02660, Київ

²Національний університет ім. Тараса Шевченка, вул. Володимирська 64, 01033, Київ.
shved1977@ua.fm

Імідазоли та їх похідні є важливими синтетичними білдінг-блоками, оскільки цей гетероциклічний фрагмент зустрічається як у природних сполуках, так і у багатьох фармацевтичних препаратах [1]. Але синтетично проста і селективна функціоналізація їх алкілпохідних вивчена недостатньо. Основними підходами, що дозволяють отримувати різноманітні похідні імідазолів, є побудова гетероциклічного ядра із заданими замісниками або його безпосередня функціоналізація. У даній роботі ми дослідили функціоналізацію поліметиленімідазолів **1**, отриманих взаємодією диметилацеталю аміноацетальдегіду з відповідними лактимними етерами. Нами знайдено, що при дії n-BuLi або LDA на імідазоли **1**, де X = зв'язок або -(CH₂)₂, літіювання відбувається по 5-С положенню імідазольного циклу, а наступна взаємодія з електрофільними реагентами приводить до утворення похідних **2**. Кисневий аналог **1**, де X = O, при дії t-BuLi або LDA також реагує по 5-С положенню імідазольного циклу з утворенням похідних **3**. Зовсім інакше відбувається взаємодія кисневого аналога **1** з n-BuLi. У даному випадку спостерігається депротонування морфолінового циклу, а подальша взаємодія з електрофілами приводить до утворення імідазолів **4**.



Будова всіх отриманих сполук підтверджена даними спектрів ¹H та ¹³C. Також нами вивчені подальші перетворення сполук **2**, **3** та **4**.

¹ A. Kleemann, J. Engel. Pharmazeutische Wirkstoffe: Synthesen, Patente, Anwendungen. Georg Thieme, Stuttgart, 1978.

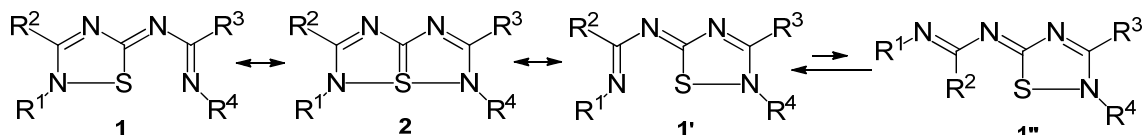
НОВИЙ ПІДХІД ДО СИНТЕЗУ 3а-ГІА-1,3,4,6-ТЕТРААЗАПЕНТАЛЕНІВ

Зябров В.С.¹, Роженко О.Б.²

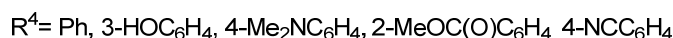
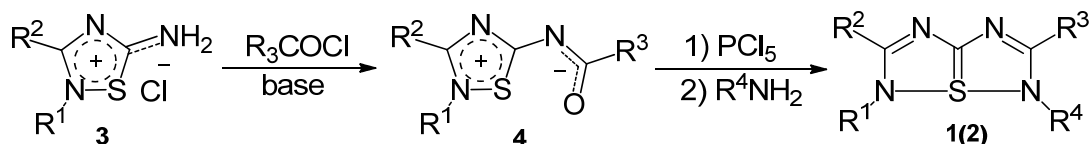
¹ Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України,
вул. Мурманська 1, 02660, Київ, zyabrev@bpci.kiev.ua;

² Інститут органічної хімії НАН України,
вул. Мурманська 5, 02660, Київ, a_rozhenko@ukr.net

N-(1,2,4-Тіадіазол-5(2*H*)-іліден)амідини **1** мають ряд унікальних структурних особливостей, і для їх описання залучають гетеропенталенову форму **2**, що включає чотирьохелектронну трицентрову систему N-S-N з формально гіпервалентним атомом сірки [1]. Отримують ці сполуки з гідрохлоридів 1,2,4-тіадіазол-5(2*H*)-імінів **3** та імідоїлхлоридів [2].



Нами знайдений новий метод синтезу таких сполук на основі *N*-(1,2,4-тіадіазол-5(2*H*)-іліден)карбоксамідів **4**. В перетвореннях **3**→**4**→**1(2)** використовуються доступні реагенти. Крім того, цей спосіб дає можливість вводити в структури **1(2)** замісники R⁴, що включають електродонорні та електроноакцепторні реакційноздатні замісники.



Квантово-хімічні розрахунки (RI-BP86/TZVP та SCS-MP2/cc-pVTZ) експериментальних та модельних структур *N*-(1,2,4-тіадіазол-5(2*H*)-іліден)амідинів, аналіз граничних молекулярних орбіталей, зарядового розподілу (в наближенні NBO та за методом "атоми в молекулах") свідчать про послаблений (координаційний) характер зв'язків S-N, міцність яких залежить від природи замісників R¹-R⁴. При цьому структура **2** виявилась термодинамічно значно вигіднішою, ніж моноциклічна структура **1''**.

- Iwasaki F., Yoshida S., Kakuma S., Watanabe T., Yasui M. // J. Mol. Struct. **1995**. 352/353. 203.
- L'abbe G., Verhelst G., Vermeulen G. // Angew. Chem. **1977**. 89. 420.

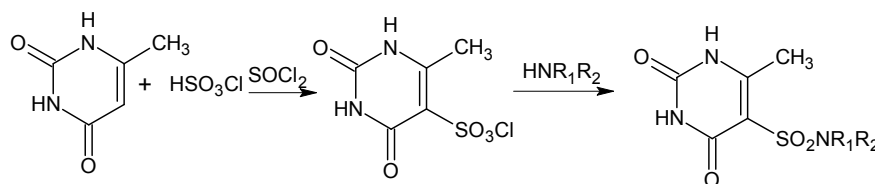
СИНТЕЗ N-ЗАМІЩЕНИХ СУЛЬФОНАМІДІВ З ЯДРОМ МЕТИЛУРАЦИЛУ ТА ЇХ БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ

Масуд Абдо-Аллах¹, Моспанова О.В.², Ісак О.Д.¹, Попов Є.В.¹

¹Інститут хімічних технологій ЧНУ ім. В. Даля, вул. Володимирська, 31
м. Рубіжне Луганської обл.

²Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупіка
e-mail: isak_ad@ukr.net

Сульфамідні препарати – лікарські засоби широкого спектру бактеріостатичної дії з групи похідних аміду сульфанілової кислоти. В 1935 році G. Domag показав хімотерапевтичні властивості першого з них пронтозилу – при стрептококових інфекціях. Була відмічена дія цього препарату і при пневмококових, гонококових та деяких інших інфекціях. На основі цього препарату синтезовано понад 10000 сульфамідамідних препаратів, з яких тільки біля 40 знайшли застосування в медицині як антибактеріальні препарати.



де $R_1=H$; $R_2=H, Me, Et, C_2H_4OH, Pr, i-Pr, n-Bu, C_6H_{11}, Ph, Ar, Het$
 $R_1=R_2=Me, Et, C_2H_4OH, Pr, i-Pr, n-Bu$

Індивідуальність та чистота отриманих продуктів підтверджена методом тонкошарової хроматографії на пластинках Silufol UV-254. Попередні дослідження показали невисоку токсичність, що дає перспективу на їх подальше дослідження на їх біологічну активність. Наприклад, сульфамід, отриманий на основі 6-метилурацил-5-сульфохлориду і 4-аміноартипірину, практично повністю припиняє ріст стафілококів і гонококів.

1. UA75516. Бюл. № 4 (2006)
2. UA106558. Бюл. №8 (2016)

НОВИЙ ШЛЯХ СИНТЕЗУ ПЕРВИННИХ АРОМАТИЧНИХ АМІНІВ З ВИКОРИСТАННЯМ ГІДРОКСИЛАМІНУ ТА ЙОГО ПОХІДНИХ

Кулигіна З.П., Шунідченко М.В., Ісак О.Д.

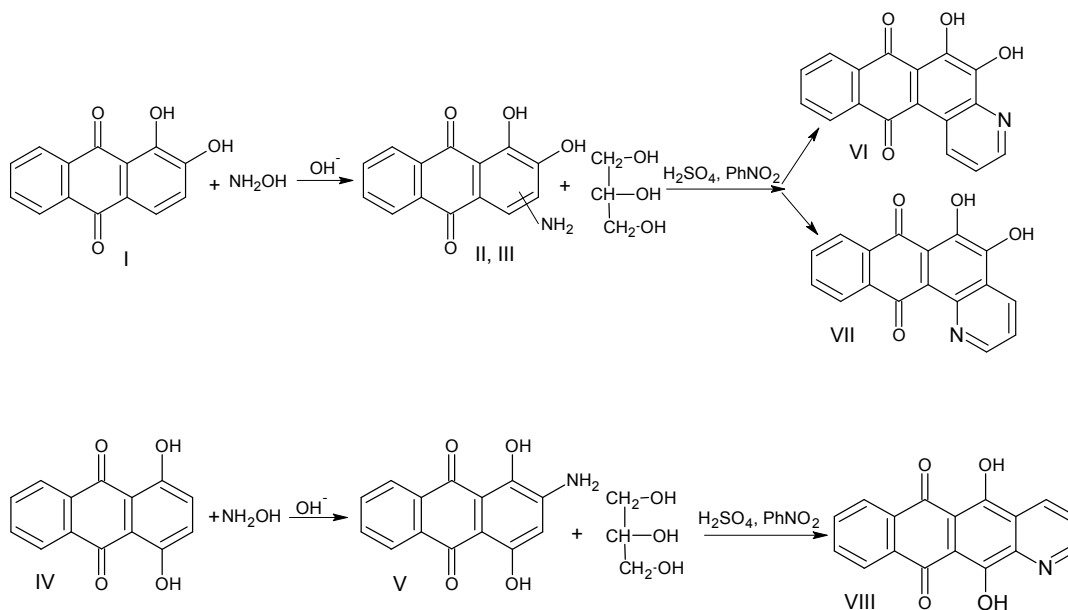
Інститут хімічних технологій СНУ ім. В. Дала, вул. Володимирська, 31

м. Рубіжне Луганської обл., e-mail: isak_ad@ukr.net

Прямим амінуванням називають введення аміногрупи в ароматичні сполуки дією гідроксиламіну або його сполук в середовищі концентрованої сірчаної або ортофосфорної кислоти в присутності каталізаторів, як правило, металів із змінною валентністю. При цьому реакція проходить по вільнорадикальному механізму.

В деяких випадках гідроксиламін може виступати і як нуклеофільний реагент. Так наприклад, при нагріванні в спиртовому або водно-спиртовому розчині алізарину (I) отримано 3-аміно-I (II) 4-аміно-I (III) у співвідношенні 3:1.

Аналогічно із хінізарину (IV) отримано 3-аміно-IV (V), який в умовах реакції Скраупа перетворено в похідне хіноліну (VIII).



ВПЛИВ ЗАМІСНИКІВ У ЦИКЛОПЕНТА[с]ХІНОЛІНОВОМУ ЦИКЛІ

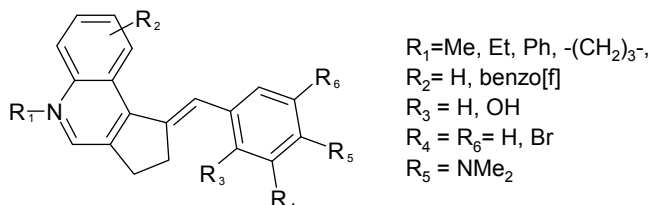
НА ПРОТИМІКРОБНІ ВЛАСТИВОСТІ

Мельник М.В.¹, Куцик Р.В.¹, Калин Т.І.², Боднарчук О.В.¹

¹Івано-Франківський національний медичний університет, вул. Галицька 2, 76000,
Івано-Франківськ, Україна

²Івано-Франківський національний технічний університет нафти і газу,
вул. Карпатська 15, 76019, Івано-Франківськ, Україна
e-mail: kalyntetyana68@gmail.com

Похідні хіноліну відомі як лікарські препарати та сполуки із високим потенціалом біологічної активності. Вивчення впливів замісників у різних положеннях хінолінового ядра має важливе значення для прогнозування нових лікарських препаратів. Умови реакції циклізації вторинних ароматичних амінів із альдегідами і кетонами дозволяє отримувати великий набір сполук із різними замісниками. Синтез ряду похідних циклопента[с]хінолінію із різними замісниками біля атома Нітрогену та положеннями 1 і 4 модельного циклу дає можливість виявлення ролі їх у антимікробній дії.



Вивчення протимікробних властивостей дозволило встановити, що важливе значення має наявність власне циклопента[с]хінолінієвого фрагменту. Замісники біля Нітрогену та у положенні 4 не мали дуже значного впливу на протимікробну активність. Натомість, введені в положення 1 реакцією із відповідними альдегідами ароматичні кільця досить істотно підвищували протимікробні властивості. Виявлено високу антистафілококову активність при наявності в положенні 1 *n*-диметилбензиліденового замісника. Відносно культури *E. Coli* помітну активність проявили сполуки, отримані взаємодією із дибромсаліциловим альдегідом.

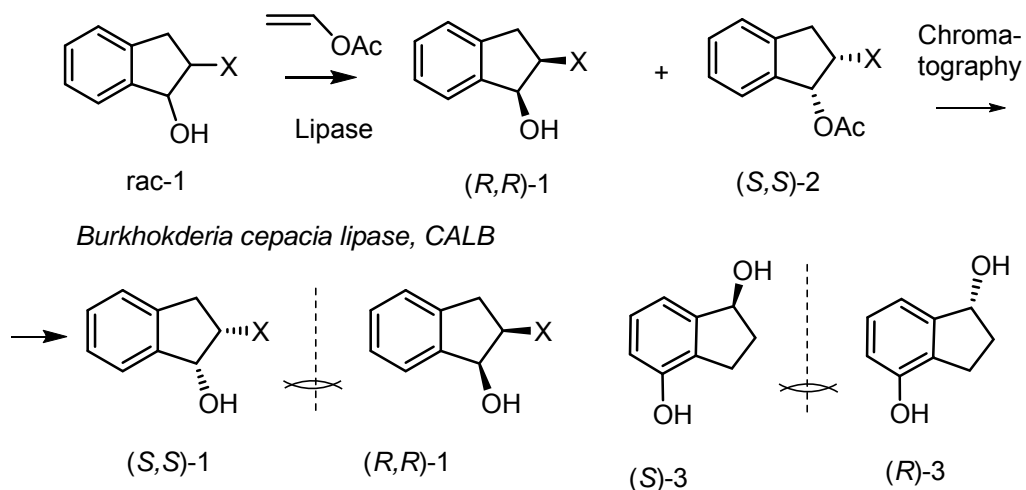
СИНТЕЗ ХІРАЛЬНИХ ПРЕКУРСОРІВ ІНДІНАВІРУ ТА ЛАДОСТИГІЛУ

Колодяжна А. О., Колодяжний О. І.

Інститут біоорганічної хімії і нафтохімії НАН України, Київ, вул. Мурманська, 1,
e-mail: olegkol321@ukr.net

Індінавір - пероральний препарат, який використовується для лікування інфекції вірусу імунодефіциту людини, а Ладостигіл - засіб для лікування хвороби Альцгеймера та хвороби Паркінсона. Ми отримали синтетичні блоки для одержання аналогів Індінавіру і Ладостигілу на основі хіральных 1,4- і 3,4-індандіолів. Відновлення Інданону борогідридом натрію, дає рацемічний 1,4-індандіол. На наступній стадії синтезу ми використали для розділення рацемічного індандіолу, який є ключовою проміжною ланкою в одержанні Ладостигілу, ліпазу *Burkholderia cepacia* і вінілацетат. У результаті індандіол розділили на енантіомери з високим виходом і високою енантіоселективністю. Біокаталітична переестерифікація привела до утворення (R)-естеру і (S)-спирту.

Із застосуванням біокаталізу були також отримані хіральні бромінданоли, що є хіральними попередниками Індінавіру. Реакцію проводили в умовах кінетичного контролю ацилуванням вінілацетатом у присутності *Candida Antarctica* lipase B (CALB). У результаті одержали енантіомерно і діастереомерно чисті 2, 3-галогенінданоли з 99% ee. Відповідно до правила Казлаускаса в результаті біокаталітичного ацилування були визначені (R,R)-естери у випадку транс-галогенінданоли і (R,S)-естери у випадку цис-галогенінданоли. Відповідно непрореагувавшими залишались (S,S)- і (S,R)-галогенінданоли.

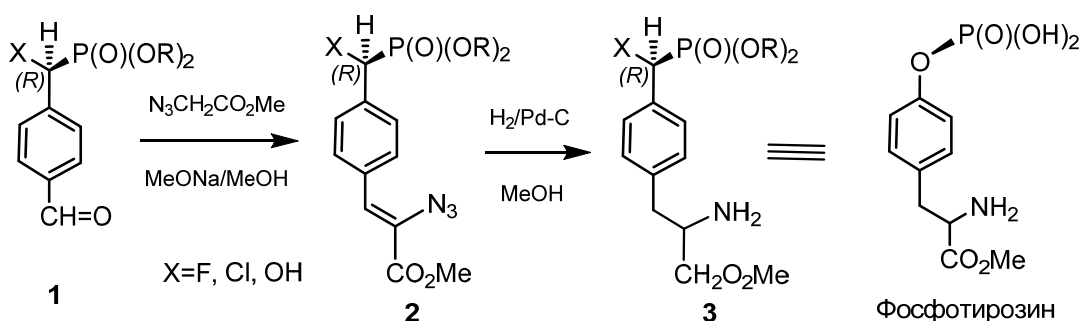


СИНТЕЗ ХІРАЛЬНИХ ПОХІДНИХ ФОСФОНОТИРОЗИНУ

Колодяжна А. О., Колодяжний О. І.

Інститут біоорганічної хімії й нафтохімії НАН України, Київ, вул. Мурманська, 1,
e-mail: olegkol321@ukr.net

Пост-транскрипційне О-фосфорилювання тирозину відіграє важливу роль у передачі клітинного сигналу трансдукції [1]. Тому особливо цікавий синтез хіральних С-Р аналогів О-фосфотирозину, деякі рацемічні представники яких проявили властивості біорегуляторів, зокрема інгібіторів фосфатаз [2,3]. Тому синтез фосфотирозину а також пептидів і пептидоміметиків на їхній основі представляється важливим. Нами була розроблена схема синтезу хіральних представників С-фосфотирозину на основі приєднання хіральних фосфонобензальдегідів до етил азид ацетату в метанолі з метилатом натрію. Додавання розчину фосфонату і метил азидоацетату в метанолі при 0 °С до розчину метоксиду sodiу в метанолі з наступним перемішуванням при 0 °С привело до утворення фосфоновінілазиду, який екстрагували етилацетатом і одержали у вигляді масла з 60%-ним виходом. Отриманий азид **2** використовували в наступному етапі синтезу без спеціального очищення. Азид гідрогенізували в присутності 10%-ного палладію на вуглі (Pd-C) у розчині метанолу. У результаті одержали фосфотирозин **3** с добрим виходом, який є фосфонатним аналогом природного О-фосфотирозину [10]. Будову продукту **3** підтвердили ЯМР і Мас-спектрами.



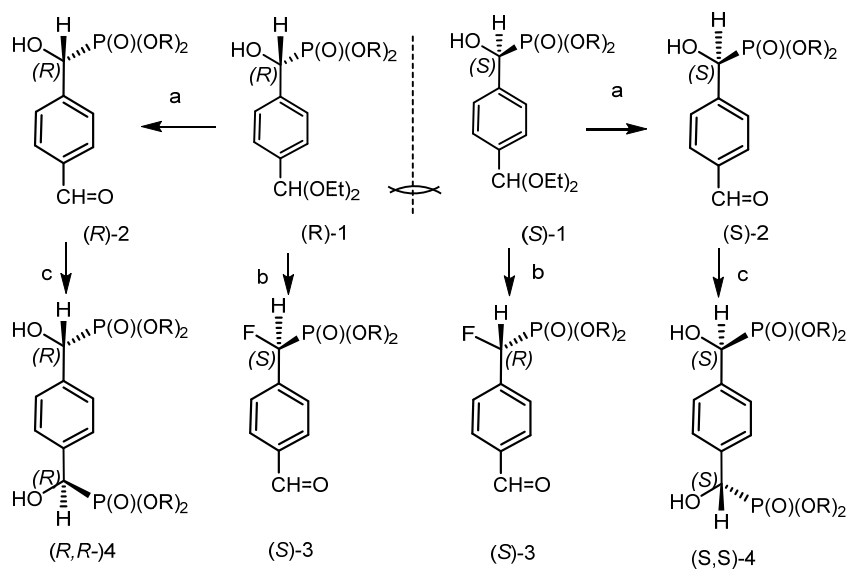
1. Kolodiazhnyi O.I. Tetrahedron. Asymmetry. 2005, 16, 3295.
2. Li P., Zhang M., Peach M. L., Liu H. Organic Lett. 2003, 5, 3095
3. Tulsi N. S., Downey A. M., Cairo C. W. Bioorg. Med. Chem. 2010, 18, 8679.

ХІРАЛЬНІ ФОСФОНОБЕНЗАЛЬДЕГІДИ

Колодяжна А. О., Колодяжний О. І.

Інститут біоорганічної хімії і нафтохімії НАН України, Київ, вул. Мурманська,
1, e-mail: olegkol321@ukr.net

Реакція диментилфосфіту з 4-діетоксиметилбензальдегідом в умовах реакції Абрамова та наступне розділення діастереомерів колонковою хроматографією або перекристалізацією приводили до утворення енантіомерно чистих (1*S*)- і (1*R*)-4-гідроксиметилфосфонатів **1** і бензальдегідів **2**. Реакція диментил (1*S*)- і (1*R*)-гідроксифосфонатів з ДАСТ при низькій температурі (-80 °C) у метиленхлориді, протікала із частковою рацемізацією, даючи діастереомерно збагачені диментил (1*R*)- і (1*S*)-1-фторалкілфосфонати, які після перекристалізації давали чисті стереомери **3** (95% *ee*). Реакція протікала з обертанням абсолютної конфігурації. Реакція гідроксифосфонату (1*S*)-**1** з ДАСТ давала (1*R*)-**3**, а реакція (1*R*)-**1** з Et₂NSF₃ приводила до утворення (1*S*)-**3**. Наступна реакція (S)-фосфонобензальдегідів **2** з диментилфосфітом приводила до утворення (S,S)-біс[гідроксифлюороалкілфосфоно]бензолів **4**. Чистоту стереоізомерів установлювали за допомогою ЯМР спектроскопії в присутності хіральных сольватуєчих реагентів (хінін і цинхонідин). Абсолютну конфігурацію визначали ЯМР по кислоті Мошера [1]. Функціоналізовані сполуки **1-4** є хіральними синтетичними блоками для одержання модифікованих аналогів природних речовин, включаючи похідні фосфотирозину [2].



1. Kolodiaznyi, O. I. *Asymmetric Synthesis in Organophosphorus Chemistry*. John Wiley: Weinheim, 2016, 1-400 p.
2. Kolodiazna, A. O., Kolodiaznyi, O. I. *Russ. J. Gen. Chem.* 2017, 87, N3

КУМАРИН-4-ІЛМЕТИЛФОСФОНОВІ КИСЛОТИ ЯК НОВИЙ ПЕРСПЕКТИВНИЙ КЛАС ЗАСОБІВ ПРОТИ ВІРУСУ ВІТРЯНОЇ ВІСПИ

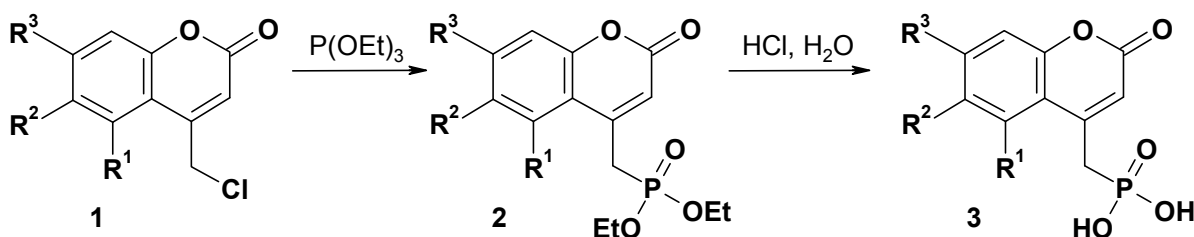
Длужевський В.А.¹, Бондаренко С.П.¹, Кондратюк К.М.², Фрасинюк М.С.²

¹Національний університет харчових технологій, вул. Володимирська, 68, Київ

²Інститут біоорганічної хімії і нафтохімії НАН України, вул. Мурманська, 1, Київ

kondratyuk_km@ukr.net

Сполуки із залишками фосфонові кислоти зазвичай виявляють протипухлинну, антибактеріальну та анти-ВІЛ активність, разом з тим біологічні властивості таких похідних можуть варіюватись в залежності від структури молекули [1]. Виходячи з того, що кумарини володіють цінними біологічними властивостями [2], метою роботи був синтез нових похідних фосфонові кислоти, які містять кумаринове ядро та дослідження їх протівірусної активності.



$R^1 = \text{H}; R^2 = \text{Cl}, t\text{-Bu}, \text{OMe}, \text{OH}; R^3 = \text{H}, \text{Me}, \text{Ar}$

Вихідними сполуками слугували заміщені 4-хлорометилкумарини **1**, які були отримані конденсацією відповідних фенолів з хлороацетооцтовим естером. Діалкілфосфонати **2**, одержані взаємодією 4-хлорометилкумаринів **1** з триетилфосфітом $\text{P}(\text{OEt})_3$, були піддані гідролізу в присутності HCl , в результаті чого були синтезовані похідні фосфонові кислоти **3**.

Отримані фосфонові кислоти в тестах *in-vitro* виявили високу активність проти вірусу вітряної віспи (*Varicella-Zoster virus*).

1. S. C. Demmer at al., *Chem. Rev.*, **2011**, *111*, 7981.
2. F. Borges at al., *Cur. Med. Chem.*, **2005**, *12*, 887.

ПОЗИЦІОНУВАННЯ ДИСЦИПЛІНИ «ОРГАНІЧНА ХІМІЯ» У
СТРУКТУРНО-ЛОГІЧНІЙ СХЕМІ ПІДГОТОВКИ БАКАЛАВРІВ
226 «ФАРМАЦІЯ»

Кричковська А.М., Заярнюк Н.Л., Марінцова Н.Г., Журахівська Л.Р., Губицька І.І,
Гавриш Ю.І., Новіков В.П.

Національний університет «Львівська політехніка», м. Львів, Україна,

vnovikov@polynet.lviv.ua

Опрацьовано структурно-логічну схему підготовки бакалаврів спеціальності 226 «Фармація», що дозволяє проаналізувати взаємозв'язок між дисциплінами (рис. 1.).

Обов'язкові навчальні дисципліни		Вибіркові навчальні дисципліни		
Цикл загальної підготовки		Цикл професійної підготовки	Блок 0100	АБО Блок 0200
Українська мова (за професійним призначенням) ОК 1.4.	Вища математика ОК 2.1.	Вступ до фаху. історія фармації ОК 3.1.	Лабораторна та функціональна діагностика ВБ 1.1.	Нормативно-правове регулювання діяльності фармацевтичних підприємств ВБ 2.1.
Іноземна мова за професійним призначенням ч.1 ОК 1.1.	Хімія 1 (загальна та неорганічна) ОК 2.2.	Гігієна ОК 3.2.	Нормативне забезпечення фармацевтичних виробництв ВБ 1.2.	Основи лабораторної функціональної діагностики та клінічної фармації ВБ 2.2.
Іноземна мова за професійним призначенням ч.2 ОК 1.2.	Хімія 2 (органічна хімія) ч. 2 ОК 2.3.	Методи органічного синтезу ОК 3.5.	Основи клінічної фармації ВБ 1.3.	Технологія антибіотиків та вітамінних препаратів ВБ 2.3.
Історія державності та культури України ОК 1.3.	Інженерна та комп'ютерна графіка ОК 2.4.	Основи охорони здоров'я ОК 3.4.	Хімія і технологія лікарських субстанцій ВБ 1.4., ВБ 1.5.	Хімія і технологія ліків ч.1, ч.2 ВБ 2.4, ВБ 2.5
Філософія ОК 1.5.	Фізика ОК 2.5.	Латинська мова ОК 3.3.	Основи фармакоterapiї ВБ 1.6.	Проектування хіміко-фармацевтичних заводів ВБ 2.6.
Політологія ОК 1.6.	Хімія 2 (органічна хімія) ОК 2.6.	Токсикологічна хімія ОК 3.6.	Технологія препаратів з природної сировини ВБ 1.7.	Технологія галенових препаратів ВБ 2.7.
	Біологія і фізіологія з основами анатомії ОК 2.7.	Медична ботаніка ОК 3.7.	Устаткування та проектування фармацевтичних виробництв ВБ 1.8.	Хімія канцерогенів ВБ 2.8.
	Мікробіологія ОК 2.8.	Аптечна технологія ліків ОК 3.8.	Меджисит та маркетинг у фармації ВБ 1.9.	Медичне та фармацевтичне товарознавство ВБ 2.9.
	Фізична та колоїдна хімія ч.1, ч.2	Процеси та апарати фармацевтичного	Основи невідкладної медичної	Основи фармакології ВБ 2.10.

Рис. 1. Структурно-логічна схема підготовки бакалаврів спеціальності 226 «Фармація».

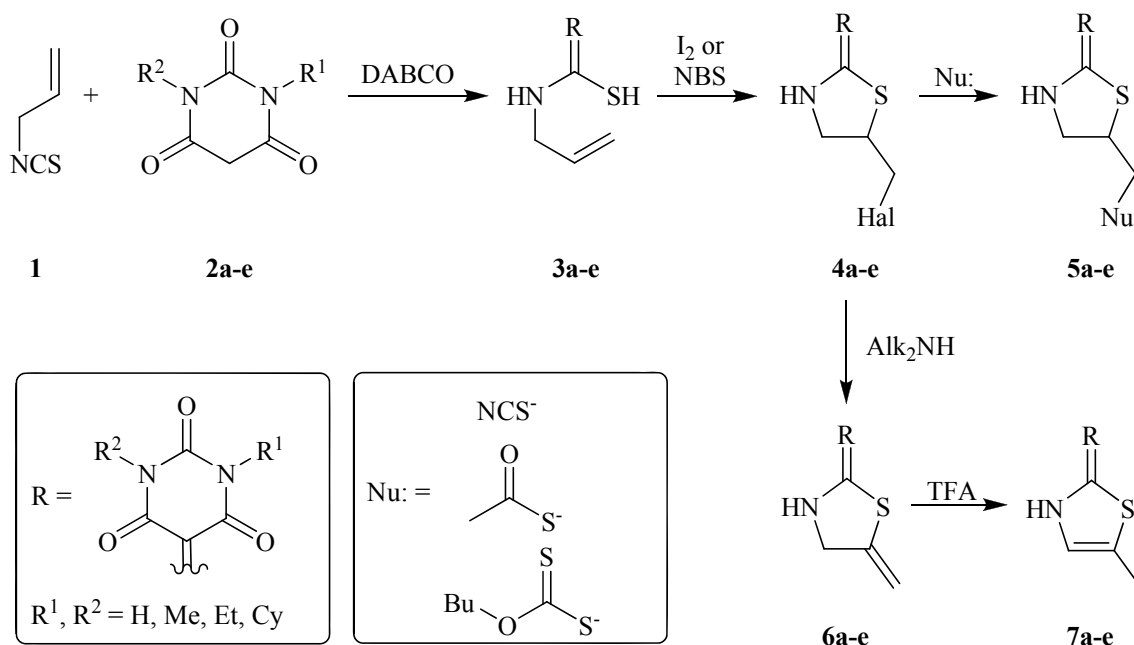
СИНТЕЗ ТА ПЕРЕТВОРЕННЯ 1,3-ТІАЗОЛІДИНІВ, ФУНКЦІОНАЛІЗОВАНИХ БАРБІТУРОВИМИ КИСЛОТАМИ

Літвінчук М.Б.^{1@}, Бентя А.В.², Сливка Н.Ю.¹, Вовк М.В.²

¹Східноєвропейський національний університет ім. Лесі Українки, пр. Волі, 13,
43025 Луцьк, Україна

²Інститут органічної хімії НАН України, вул. Мурманська 5, 02660 Київ, Україна
maria.litvinchuk@gmail.com

Гібридні системи на основі тіазолідинів та барбітурових кислот є перспективними попередниками для синтезу нових біоактивних структур. Нами показана можливість використання N-алілзаміщених тіоамідів із залишками барбітурових кислот **3a-e**, для синтезу 1,3-тіазолідинів **4a-e** та їх подальшої функціоналізації.



Тіоаміди **3a-e**, отримані реакцією алілізотіоціанату із барбітуровими кислотами **2a-e** в присутності DABCO, під дією йоду або N-бромосукциніміду гладко циклізуються до відповідних 5-галогенметил-1,3-тіазолідинів **4a-e**. Останні були вдало використані у реакціях заміщення із S-нуклеофілами із утворенням біоперспективних похідних **5a-e**, при дії на сполуки **4a-e** діалкіламінів вони дають тіазолідини **6a-e**, схильні до прототропного перегрупування під дією трифтороцтової кислоти до 2,3-дигідротіазолів **7a-e**.

ВЗАЄМОДІЯ

3-АРИЛБЕНЗО[с]ІЗОКСАЗОЛ-5-КАРБАЛЬДЕГІДІВ ІЗ
2-(3-АРИЛ-4,5-ДИГІДРО-1H-5-ПІРАЗОЛІЛ)ФЕНОЛАМИТесленко Ю.О.¹, Мандзюк Л.З.², Матійчук В.С.¹, Боднарчук О.В.², Обушак М.Д.¹

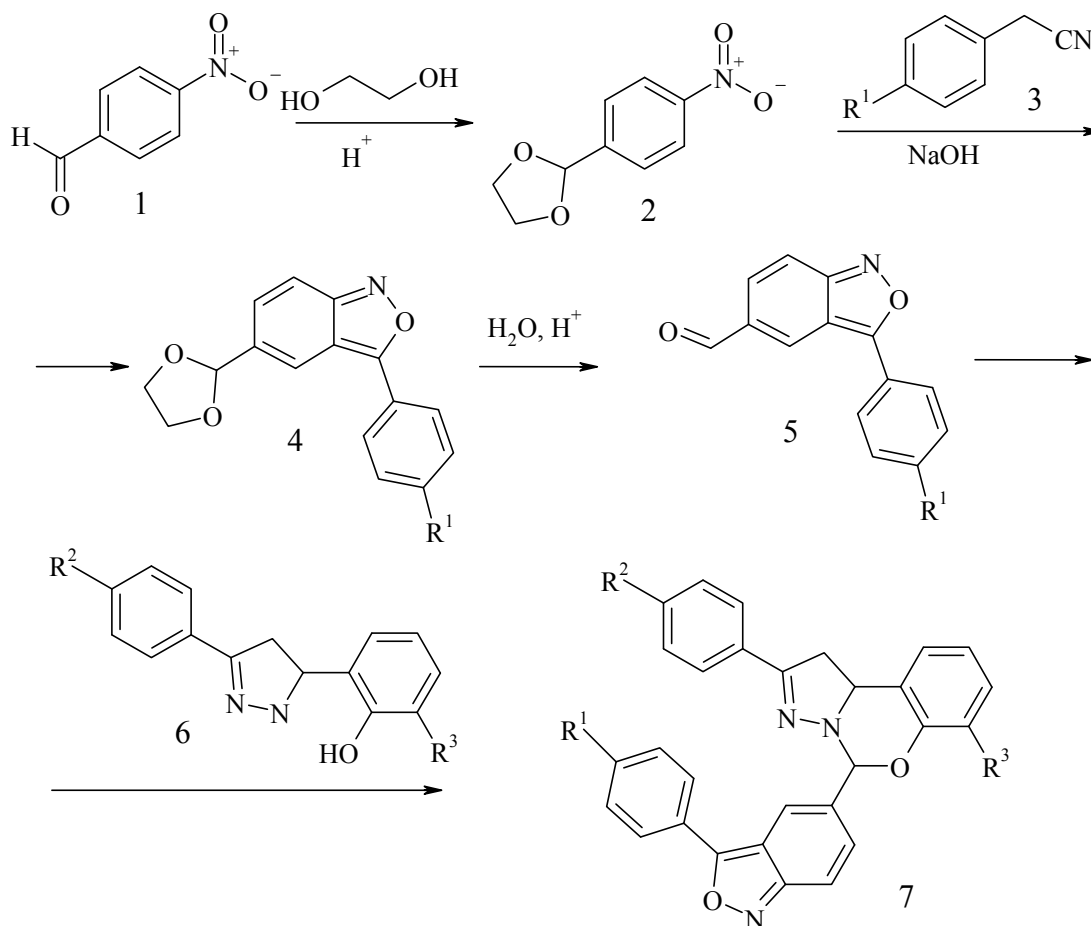
Львівський національний університет імені Івана Франка,

вул. Кирила і Мефодія 6, Львів 79005

²Івано-Франківський національний медичний університет,

вул. Галицька 2, Івано-Франківськ 76018

Виходячи з *n*-нітробензальдегіду **1** і арилацетонітрилів **3**, ми одержали заміщені 3-арилбензо[с]ізоксазоли **4**, а з них – 3-арилбензо[с]ізоксазол-5-карбальдегіди **5**. Наявність альдегідної групи у сполуках **5** дає змогу використовувати їх як реагенти і конструювати складні молекули та ансамблі гетероциклів з бензо[с]ізоксазольним фрагментом. Ми дослідили взаємодію альдегідів **5** із раніше синтезованими 2-(3-арил-4,5-дигідро-1H-5-піразоліл)фенолами **6** і знайшли умови, в яких відбувається циклізація з формуванням 1,3-оксазинового циклу і утворенням сполук **7**:



**ТЕТРАЗАМІЩЕНІ НІТРОКСИЛЬНІ ПОХІДНІ
РЕЗОРЦИН[4]АРЕНУ: ВНУТРІШНЬОМОЛЕКУЛЯРНИЙ
СПІНОВИЙ ОБМІН В МОДЕЛЬНИХ СИСТЕМАХ**

Мельник А.К., Вовк А.І.

Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України, вул. Мурманська, 1, Київ

Відомо, що нітроксильні парамагнітні похідні резорцин[4]аренів здатні утворювати комплекси з іонами металів та органічними молекулами, можуть виступати як спінові зонди для вивчення природних біополімерів і демонструють антиоксидантні та антирадикальні властивості [1].

В цій роботі методом ЕПР-спектроскопії досліджено властивості нітроксильних тетрарадикалів на платформі резорцин[4]арену з метильними та гептильними замісниками на нижньому вінці. Інтегральні спектри ЕПР для даних сполук складаються з триплетної компоненти, яка обумовлена індивідуальними внесками чотирьох нітроксильних фрагментів, та синглетної частини, що фіксується внаслідок електронних спін-спінових взаємодій між ними. Для якісного розділення компонент нами було застосовано підхід, який базується на різних залежностях насичення потужності мікрохвильового випромінення для двох спектральних складових. Було показано, що інтенсивність спінового обміну, яка обумовлена відстанню між нітроксильними групами парамагнітних молекул та, відповідно, розмірами молекулярної «порожнини», залежить від розчинника та має принципову чутливість до катіонів деяких перехідних металів. Ці факти можуть бути інтерпретовані в першу чергу утворенням стабільних мономолекулярних комплексів. Функціоналізація нижнього вінця метильними замісниками приводить до зменшення обмінних взаємодій у порівнянні з гептил-заміщеною сполукою. Внесення сироваткового альбуміну людини у розчин приводить до збільшення синглетної складової спектрів ЕПР, пов'язаної зі зближенням замісників на верхньому вінці, що може бути обумовлено стеричними ускладненнями за рахунок взаємодії з білком. Такий ефект не спостерігався, однак, у випадку цитохрому С.

Автори вдячні докт. хім наук О.М.Шиванюку за синтез сполук, що досліджувались.

1. A.I. Vovk, A.M. Shivanyuk, R.V.Bugas, O.V. Muzychka, A.K. Melnyk. Antioxidant and antiradical activities of resorcinarene tetranitroxides // Bioorg. Med. Chem. Lett. - 2009.- 19 - P. 1314-1317.

4-(4-ХЛОРО-5-ІМІДАЗОЛІЛ)ЗАМІЩЕННІ 2-АМІНО-4H-ХРОМЕН-3-КАРБОНІТРИЛИ: СИНТЕЗ ТА ПРОТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ

Мельник О.Я.¹, Черноус В.О.², Грозав А.М.², Вовк М.В.³¹Івано-Франківський національний медичний університет

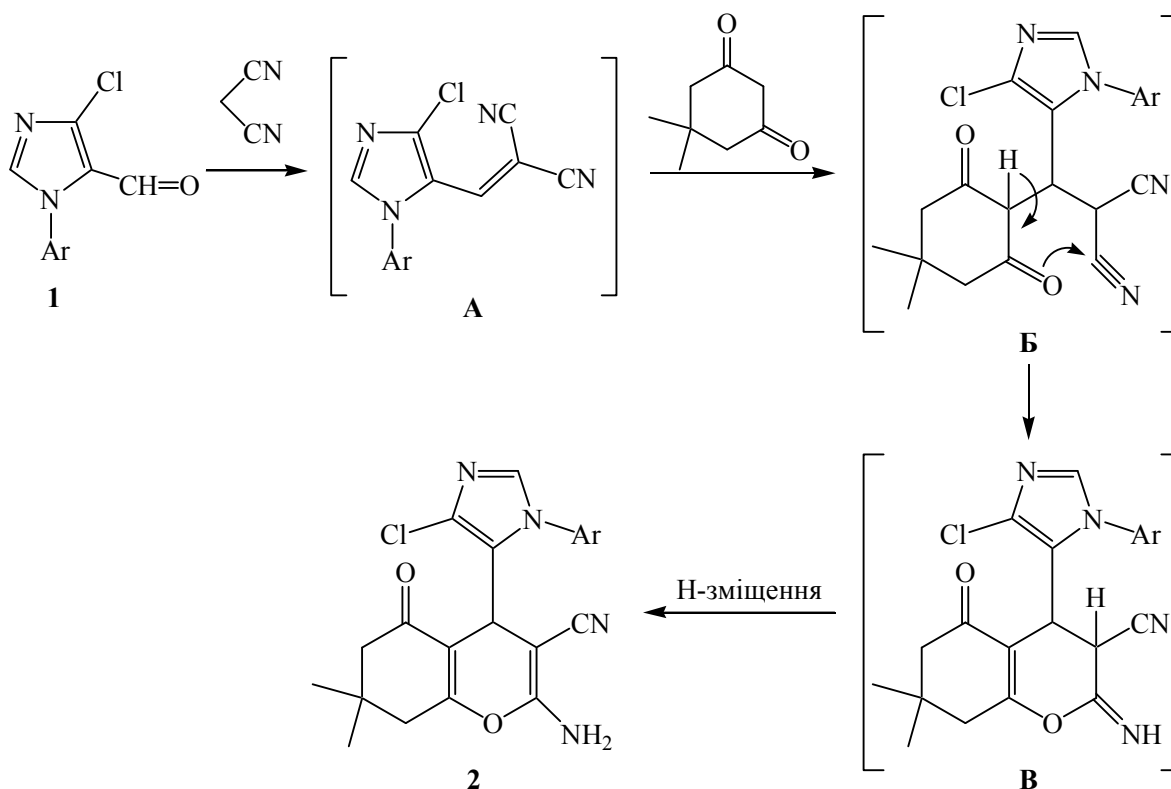
76018, Україна, Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2; e-mail: ok_mel@ukr.net

²Буковинський державний медичний університет

58000, Україна, Чернівці, Театральна пл., 2; e-mail: vchornous@gmail.com

³Інститут органічної хімії Національної академії наук України

Трикомпонентною циклоконденсацією 1-арил-4-хлоро-5-формілімідазолів **1** із малононітрилом та димедоном синтезовано 2-аміно-4-(4-хлоро-5-імідазоліл)-4H-хромен-3-карбонітрили **2**. Найвірогідніше такий процес здійснюється через первинну стадію утворення продуктів Кньюенагеля **A** із наступною реакцією Міхаеля, яка приводить до інтермедіатів **Б**, що схильні до циклізації в цільові сполуки **2** через прототропне зміщення в інтермедіаті **B**.



Встановлено, що 2-аміно-4H-хромен-3-карбонітрили **2** відзначаються вираженою протимікробною дією. Їх мінімальна бактеріостатична концентрація по відношенню до низки найпоширеніших грам-позитивних та грам-негативних штамів знаходиться в діапазоні 65.5-31.3 мкг/мл.

КОНДЕНСОВАНІ 1,2,4-ТІАДІАЗЕПІН-3,3-ДІОКСИДИ. СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ

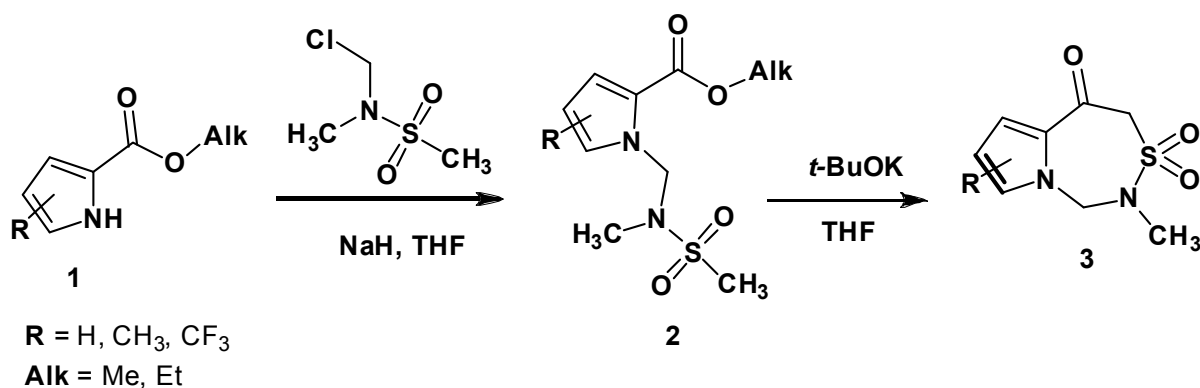
Мілохов Д.С., Гись В.Ю., Воловенко Ю.М.

Київський національний університет імені Тараса Шевченка,

Володимирська, 64/13, Київ

Сульфонамідні похідні широко відомі як біологічно активні речовини. В тому числі у вигляді протипухлинних, протидіабетичних, антивірусних та інших препаратів. Циклічні сульфонаміди (сультами) все більше використовуються як лікарські препарати. Тому пошук зручних препаративних підходів до синтезу нових сультамів з подальшою можливістю дослідження їх біологічної активності є перспективним та актуальним завданням.

З врахуванням цього, нами був змодельований та проведений двохстадійний синтез ряду конденсованих 1,2,4-тіадіазепін-3,3-діоксидів **3** на основі заміщених 1*H*-пірол-2-карбоксилатів **1**. Встановлено вплив будови вихідних піролів **1** на перебіг реакції алкілювання та внутрішньомолекулярної циклізації отриманих сульфонамідів **2**.



Досліджено хімічні властивості сультамів **3** в реакціях з нуклеофільними та електрофільними реагентами з метою отримання функціоналізованих похідних.

Структура синтезованих сполук доведена фізико-хімічними методами: ІЧ, ¹H ЯМР, ¹⁹F ЯМР, ¹³C ЯМР спектроскопії, елементного аналізу та для деяких сполук за допомогою рентгеноструктурних досліджень.

ЙОДУВАННЯ 7-АЛІЛ-4-МЕТОКСИ-1H-ПІРОЛО[2,3-*d*]ПІРИМІДИН-6-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ ТА ЇЇ МЕТИЛОВОГО ЕСТЕРУ

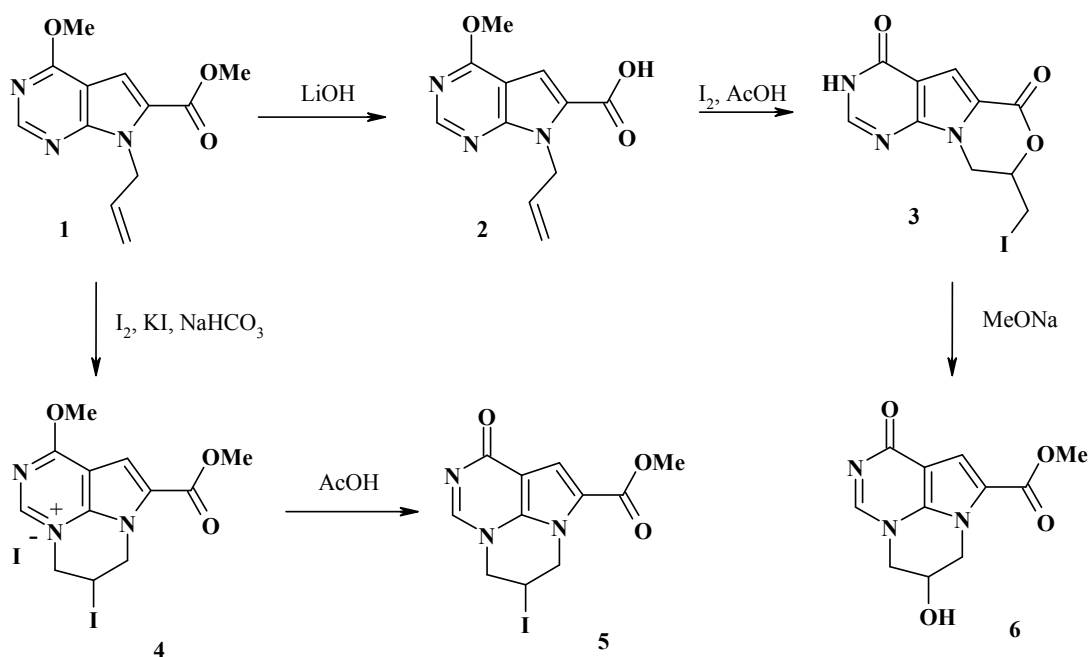
Музичка Л.В., Яремчук І.О., Смолій О.Б.

Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України

02660, м. Київ, вул. Мурманська, 1, e-mail: Smolii@bpci.kiev.ua

Гетероциклічна система піроло[2,3-*d*]піримідину (7-деазапурину) давно визнана багатьма дослідниками перспективною для пошуку ефективних біорегуляторів. Аналіз структурної будови 7-деазапурину, а також даних біологічної активності свідчать про значний потенціал похідних піроло[2,3-*d*]піримідину як вихідних реагентів для синтезу поліциклічних систем.

Вивчення реакції йодування 7-аліл-4-метоксипіроло[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти **2** та її метилового естеру **1** показали можливість використання цих сполук для синтезу ряду представників нової трициклічної системи 1-деазапіримідо[1,2,3-*cd*]пурину **4-6**. Подальша модифікація сполук **5, 6** сприятиме отриманню нових потенційних біологічно активних речовин.



Структура синтезованих сполук підтверджена за допомогою ЯМР ¹H, ¹³C, спектроскопії, а також результатами елементного аналізу.

**ФОТОФІЗИЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ДОНОР-АКЦЕПТОРНИХ
КАРБАЗОЛ-КУМАРИНОВИХ КОН'ЮГАТИВ З'ЄДНАНИХ
n-ФЕНІЛЕНОВИМ МІСТКОМ**

Піткович Х.Є., Литвин Р.З., Горак Ю.І., Соловійов В.О.,

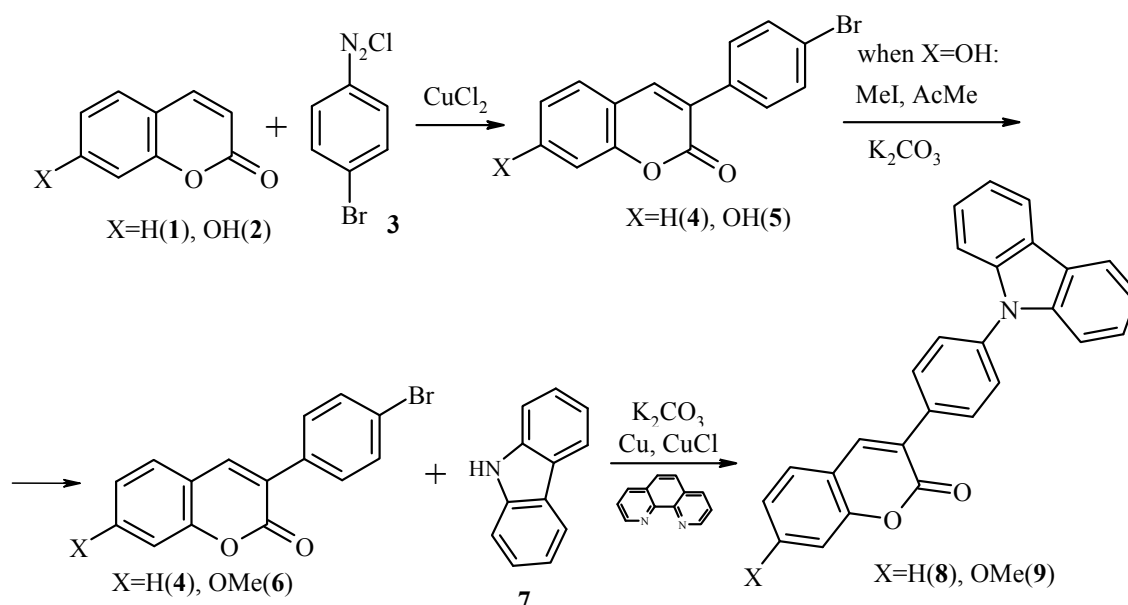
**Гражулевічус Ю.В., Обушак М.Д.*

Львівський національний університет імені Івана Франка,

вул. Кирила і Мефодія 6, Львів 79005

**Каунаський технологічний університет, Баршауско 59, LT-51423, Каунас, Литва*

Серед великої кількості гетероциклічних систем, які виявляють унікальні фізико-хімічні та біологічні властивості, особливе місце посідають похідні кумарину. Крім того, прогрес в органічній оптоелектроніці створив попит на розробку нових, зручних та ефективних методів синтезу сполук з подовженою π -системою та заданим комплексом електрохімічних і фотофізичних властивостей. Тому пошук нових підходів до синтезу кон'югованих поліциклічних систем є актуальною проблемою. З цією метою ми розробили синтетично привабливий метод синтезу сполук **8** та **9** за наведеною схемою:



Для отриманих сполук проведені дослідження фотофізичних та електрохімічних властивостей, зроблено квантово-хімічні розрахунки.

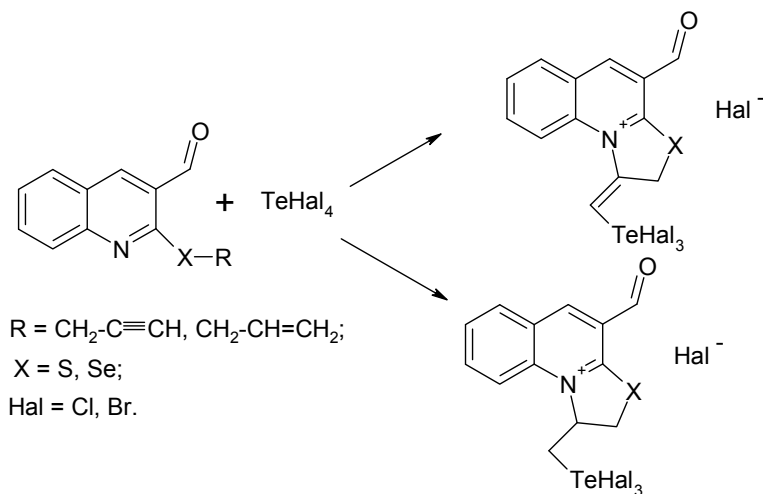
Робота фінансово підтримана Міністерством освіти і науки України та науково-дослідницькою радою Литви (грант номер TAP LU-2-2016) у рамках двостороннього проекту.

СИНТЕЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ ТЕЛУРОВМІСНИХ [1,3]ХАЛЬКОГЕНАЗОЛО[3,2-*a*]ХІНОЛІНІЙ ГАЛОГЕНІДІВ

Пантьо В.В., Філак І.О., Онисько М.Ю., Лендєл В.Г.

ДВНЗ «Ужгородський національний університет»,
Фединця, 53/1, Ужгород, 88000, e-mail: muonysko@gmail.com

Синтез нових телуровмісних речовин із протимікробною активністю на збудників інфекційних захворювань є актуальною задачею. В літературі відомі антибактеріальні речовини, що містять тіазолохінолінієвий фрагмент [1]. Метою даного дослідження є синтез нових телуровмісних речовин на основі халькогеноетерів хінолінкарбальдегіду та вивчення їх антимікробної активності. Телурогалогенування 2-пропаргіл(аліл)тіо(селено)хінолін-3-карбальдегіда проводили у середовищі хлороформу телуртетрагалогенідом чи діоксидом телуру у галогеноводневій кислоті, в результаті чого отримали 1-тригалогенотелурометиліден(тригалогенотелурометил)-4-форміл-1,2-дигідро[1,3]тіазоло(селеназола)[3,2-*a*]хіноліній галогеніди. У випадку циклізації пропаргільних похідних хіноліну процес стереоселективний.



Встановлено, що телуровмісні [1,3]тіазоло(селеназола)[3,2-*a*]хіноліній галогеніди проявляють високу бактерицидну та бактеріостатичну активність по відношенню до представників родини бактерій *Enterobacteriaceae*, особливо по відношенню до клінічних ізолятів *Klebsiella pneumonia*, *Esheria coli*, *Salmonella enteritidis*, в тому числі з множинною антибіотикорезистентністю, а також колекційного тест-штаму *Esheria coli* ATCC 25922.

[1]. Ramasamy, R., Kalaiselvan, P., Parameswaran, R.S., Balasubramanian, C., Ramachandran, P.S. Synthesis of thiazoloquinoline schiff bases as potential antibacterial agents. *IJCPS*, 2014, 5, 24-27.

ХІРАЛЬНІ трет-БУТИЛСУЛЬФІНІЛІМІНИ ПОЛІГАЛОГЕНАЛКІЛАЛЬДЕГІДІВ

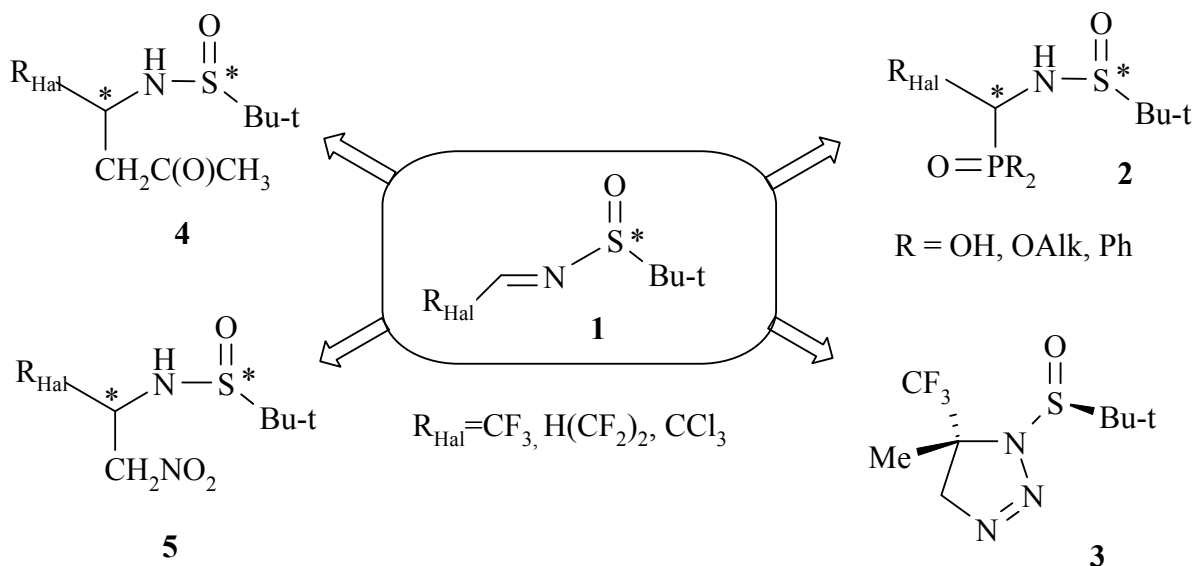
Замулко К.А., Кисельова О.І., Онисько П.П.

Інститут органічної хімії НАН України 02660, м. Київ-94, вул. Мурманська, 5,

e-mail: onysko_@ukr.net

Хіральні нерацемічні N-сульфініліміни стали важливими реагентами асиметричного синтезу. Особливо перспективними в цьому відношенні є похідні з трет-бутилсульфінільною групою, перевагою якої є високий стереонаправляючий ефект, активуючий вплив на реакційну здатність іміну та легкість зняття цієї захисної групи після закінчення процесу. Нерацемічні сульфініліміни з поліфлуоро- та поліхлороалкільними групами залишаються маловивченими.

Нами синтезовано перші представники N-сульфініл альдімінів з трихлороетильною та тетрафлуороетильною групою біля імінного С-атома, які є новими перспективними хіральними синтонами. З'ясовано синтетичний потенціал поліфлуороалкілзаміщених трет-бутилсульфінілімінів **1** для асиметричного синтезу біоперспективних флуорованих амінофосфонільних сполук **2**, асиметричної функціоналізації С-нуклеофілами **4**, **5**, та діастереселективного циклоприєднання з діазометаном, що супроводжується метилюванням стереогенного центру трифлуорометилзаміщеного триазоліну **3**.

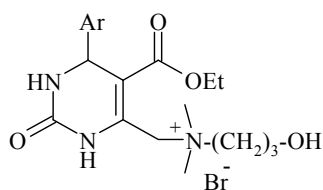


АНТИОКСИДАНТНІ ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ 3,4-ДИГІДРОПІРИМІДИН-2-ОНУ З АМОНІЙНИМ І ФОСФОНІЄВИМ УГРУПОВАННЯМИ

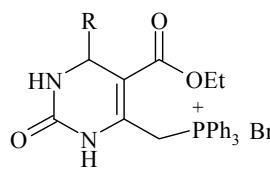
Романенко Х.В., Івасюк І.М., Єфтенєва Р.І., Лявинець О.С.

Чернівецький національний університет імені Юрія Федьковича
вул.Коцюбинського, 2, м.Чернівці, 58012, o.liavinets@chnu.edu.ua

Досліджено газометричним методом антиоксидантні властивості похідних 3,4-дигідропіримідин-2-ону, які містять у 6-му положенні дигідропіримідинового циклу четвертинне амонійне угруповання (I-IV) і трифенілфосфонієве угруповання (V-VII):



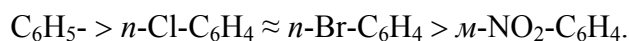
I - IV



V-VII

Як модельна використана реакція ініційованого окиснення кумену у присутності азодізобутиронітрилу (АІБН). Реакційне середовище: кумен – триметилфосфат (9:1).

Кінетика окиснення кумену у присутності речовин I-IV в періоді індукції суттєво не відрізняється від кінетики контрольного досліду: тривалість періоду індукції і швидкість окиснення у ньому змінюються мало. Виняток складає сполука IV, за присутності якої швидкість поглинання кисню у періоді індукції майже у 3 рази нижча, ніж у контрольному досліді. У розвинутому процесі швидкість окиснення знижується зі збільшенням величини негативного індукційного ефекту замісників у бензеновому кільці, яке знаходиться у 4-ому положенні дигідропіримідинового циклу:



У присутності сполук V-VII кінетичні закономірності ініційованого окиснення кумену дещо інші. Суттєво зростає тривалість періоду індукції, особливо у присутності V і VII (у 3-3,5 рази). Сполука VI практично не впливає на величину періоду індукції, але дещо зменшує швидкість поглинання кисню у розвинутому процесі. Особливістю процесу ініційованого окиснення кумену за присутності сполук I-VII є його повне гальмування через 20 хв.

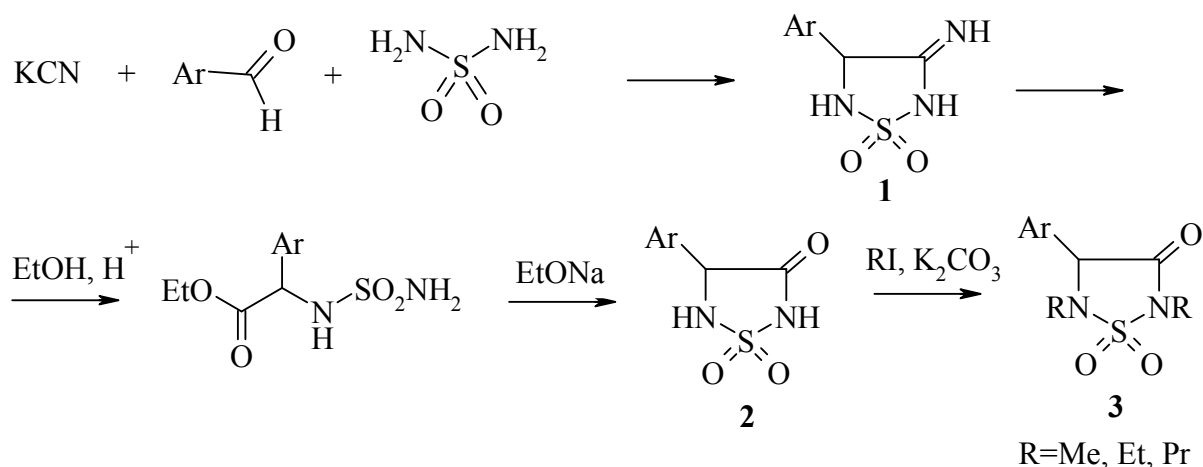
Встановлено, що антиоксидантна здатність похідних 3,4-дигідропіримідин-2-ону з трифенілфосфонієвим угрупованням вище, ніж з четвертинним амонійним угрупованням.

ЗРУЧНИЙ МЕТОД СИНТЕЗУ

3-ОКСО-1,2,5-ТІАЗОЛІДІН-1,1-ДИОКСИДІВ

Сімуров О.В.¹, Клименко Н.О.², Сімурова Н.В.²¹ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка НАМН України», Вишгородська, 69, Київ²Національний університет харчових технологій, Володимирська, 68, Київ

Гідантоїни – добре досліджений клас органічних сполук, які є основою цілого ряду препаратів з антидегеративною, антиаритмічною, антисудомною, протизапальною дією тощо. В той же час, їх сульфовані аналоги – 3-оксо-1,2,5-тіазолідін-1,1-діоксиди досліджені набагато менше. «Сульфагідантоїни» є комбінацією фрагментів гідантоїну та сульфонаміду, а поєднання двох фармакофорних груп в одній молекулі, як відомо, призводить до підвищення її біологічної активності. Аналіз літературних даних свідчить, що структури подібної будови є потенційними селективними інгібіторами протеаз, що мають важливе значення у лікуванні різних запальних та пов'язаних з ними онкологічних процесів.



Нами розроблений зручний трьохстадійний метод одержання 3-оксо-1,2,5-тіазолідін-1,1-діоксидів **2**, який ґрунтується на мультикомпонентній циклізації ароматичних альдегідів, калій цїанїду та сульфамїду, що призводить до тіазолїдїнів **1**, з подальшим розкриттям циклу та рециклїзацією. Показана можливїсть алкїлування «сульфогїдантоїнів» **2** йодистими алкїлами. Усі синтезованї сполуки цїкаві як хїмїчним, так і біологїчним потенціалом.

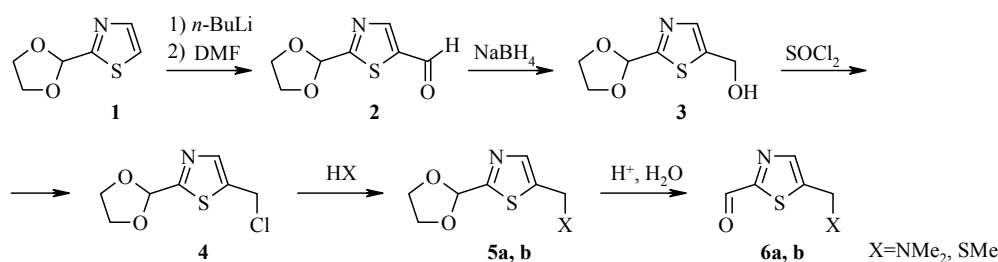
СИНТЕЗ ІЗОМЕРНИХ 2,5-ДИФУНКЦІОНАЛЬНО ЗАМІЩЕНИХ 1,3-ТІАЗОЛІВ

Синенко В. О., Сливчук С. Р., Броварець В. С.

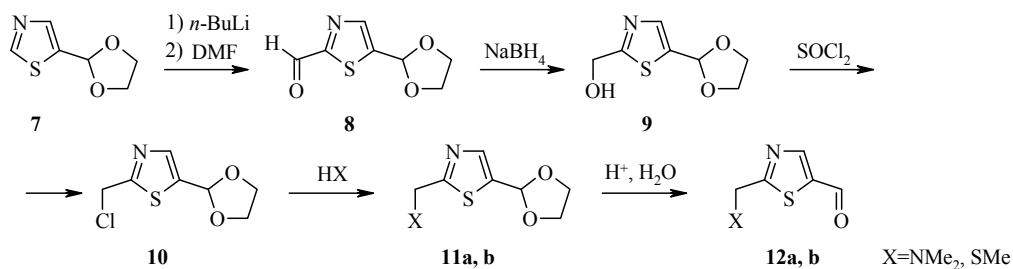
Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України,

02660, Київ-94, вул. Мурманська, 1, e-mail: brovarets@bpci.kiev.ua

Природні та синтетичні похідні 1,3-тіазолу володіють різноманітною біологічною активністю і відіграють значну роль в процесах життєдіяльності, що стимулює стійкий інтерес до досліджень в області синтезу нових похідних цього класу речовин. Метою даної роботи було отримання похідних 1,3-тіазолу, що містять функціональні групи, які можна легко модифікувати. Ізомерні спирти (**3**, **9**) було отримано відновленням відповідних альдегідів (**2**, **8**) [1]. Особливої уваги заслуговують отримані нами за ланцюгами перетворень: (**1**)→(**2**)→(**3**)→(**4**) та (**7**)→(**8**)→(**9**)→(**10**) ізомерні 2-(1,3-діоксолан-2-іл)-5-(хлорометил)-1,3-тіазол (**4**) та 5-(1,3-діоксолан-2-іл)-2-(хлорометил)-1,3-тіазол (**10**).



Нами була проведена взаємодія отриманих хлорометильних похідних 1,3-тіазолу (**4**, **10**) з такими нуклеофілами, як диметиламін та метилмеркаптан, в результаті чого отримано сполуки (**5a,b**, **11a,b**). Дані речовини в результаті кислотного гідролізу дають відповідні альдегіди (**6a,b**, **12a,b**).



Отримані нами 1,3-тіазоли містять реакційноздатні функціональні групи і тому являються перспективними для подальшої модифікації та синтезу речовин з різноманітною біологічною активністю.

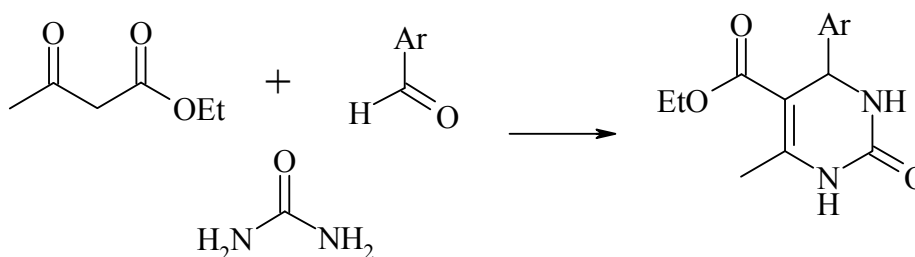
[1] Синенко В. О., Сливчук С. Р., Бальон Я. Г., Броварець В.С. // ЖОХ. 2015. Т. 85. Вып.8. С. 1298.

РЕАКЦІЯ БІДЖИНЕЛЛІ В КУРСІ ОРГАНІЧНОГО ПРАКТИКУМУ З ХІМІЇ ГЕТЕРОЦИКЛІВ

Сімурова Н.В., Майборода О.І., Зінченко Н.Ю.

Національний університет харчових технологій, Володимирська, 68, Київ

Трьохкомпонентна реакція ароматичних альдегідів з сечовиною та ацетооцтовим естером, відкрита італійським хіміком П. Біджинеллі у 1893 році, призводить до похідних 3,4-дигідропіримідину. Останніми роками цей клас гетероциклічних сполук пригорнув увагу хіміків та фармакологів, дякуючи своїй високій та різнобічній біологічній активності.



Синтез дигідропіримідинів за цим методом може бути також зручною модельною реакцією у студентському практикумі з хімії гетероциклічних сполук, зокрема при вивченні методів одержання сполук з піримідиновим ядром. Класичну методику реакції (HCl в етанолі, кип'ятіння протягом 10-15 годин) нами було вдосконалено, що дозволило проводити її у м'яких умовах (в оцтовій кислоті, за умов каталізу кислотами Льюїса). Реакція дуже проста у виконанні, дозволяє варіювати вихідні реагенти, які є комерційно доступними, не потребує великих затрат часу, одержані продукти випадають в осад та можуть бути відділені від реакційної суміші фільтруванням.

За допомогою цього синтезу можна наочно пояснити студентам стратегію одержання гетероциклічних сполук, роль мультикомпонентних реакцій в їх синтезі, а також сучасні принципи комбінаторної хімії. Важливим фактором є також практична направленість роботи – одержання біологічно активних об'єктів. Таким чином, реакцію Біджинеллі можна застосувати як у класичному лабораторному практикумі, так і при поглибленому вивченні органічної хімії, а також і в науковій діяльності студентів. Нові типи реакцій – один з прикладів урізноманітнення лабораторних робіт, їх зв'язку з сучасними науковими досягненнями в галузі гетероциклічних сполук, що дозволяє розвинути у студентів нові навички та залучити їх до наукових досліджень.

ВИКОРИСТАННЯ 3-(4-АЦЕТИЛФЕНІЛАЗО)-4-ГІДРОКСИКУМАРИНУ У СИНТЕЗІ ПОХІДНИХ ТІАЗОЛУ

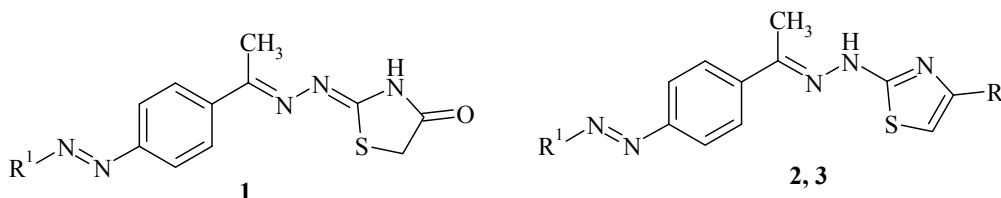
Скрипська О.В.¹, Лецишак Х.В.¹, Ягодинець П.І.¹, Піткович Х.Є.², Обушак М.Д.²

¹Чернівецький національний університет імені Юрія Федьковича,
вул. Коцюбинського 2, 58012 Чернівці, e-mail: o.skrypska@chnu.edu.ua

²Львівський національний університет імені Івана Франка,
вул. Кирила і Мефодія 6, 79005 Львів

Кумарини широко представлені серед сполук рослинного походження. Так, фрагмент 4-гідроксикумарину входить до складу антибіотику новобіоцину, ізофлавоноїду робустину, феруленолу. Велике значення мають лікарські препарати на основі 4-гідроксикумарину, у першу чергу через антикоагулятивну, спазмолітичну та родентицидну активність. Азокумарини виявляють антимікробні, протигрибкові, антидіабетичні, антибіотичні властивості. Одна з широко застосовуваних стратегій синтезу потенційно біологічно активних сполук ґрунтується на поєднанні декількох фармакофорних фрагментів в одній молекулі. Метою нашої роботи є одержання нових функціональних похідних на основі 3-(4-ацетилфенілазо)-4-гідроксикумарину з метою пошуку біоактивних сполук.

Синтез вихідної сполуки здійснено реакцією азосполучення 4-гідроксикумарину з 4-ацетилфенілдіазоній хлоридом у слабколужному середовищі. Ми показали можливість формування тіазольного циклу на основі трикомпонентних реакцій. Взаємодія вихідної сполуки з тіосемікарбазидом і монохлорцтовою кислотою в оцтовій кислоті приводить до утворення сполуки **1**, яка містить тіазолідиноновий цикл. Для одержання похідних тіазолу використана реакція 3-(4-ацетилфенілазо)-4-гідроксикумарину з тіосемікарбазидом і 4-бромфенацилбромідом (або 3-(2-бromoацетил)-8-метоксикумарином), у результаті якої утворюються 2,4-дизаміщені тіазоли **2, 3**.



де R¹ = 4-гідроксикумарин-3-іл, R² = 4-бромфеніл, 8-метоксикумарин-3-іл

Серед синтезованих гетероциклічних сполук знайдено речовини, що виявляють значну антимікробну та протигрибкову активність.

**СИНТЕЗ І ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИОКСИДАНТНОЇ
АКТИВНОСТІ ПОХІДНИХ 4-(4-АЦЕТИЛФЕНІЛ)-3-
ГІДРОКСИКУМАРИНУ**

*Руснак О.В.¹, Скрипська О.В.¹, Андрійчук Ю.М.¹, Капарчук К.В.¹, Ягодинець П.І.¹,
Литвин Р.З.², Обушак М.Д.²*

¹Чернівецький національний університет імені Юрія Федьковича,
вул. Коцюбинського 2, 58012 Чернівці, e-mail: o.skrypska@chnu.edu.ua

²Львівський національний університет імені Івана Франка,
вул. Кирила і Мефодія 6, 79005 Львів

Похідні 4-арилкумаринів (неофлавонів) завдяки широкому набору корисних біологічних та хімічних властивостей все ширше використовують у синтетичній органічній хімії. 6- і 7-Гідрокси-3-арилкумарини, 4,7-дигідрокси-3-арилкумарини виявляють антиоксидантну дію. З іншого боку, синтезована лише невелика кількість похідних з гетероциклічним замісником у положенні 4 кумаринового ядра. Тому розробка нових зручних методів синтезу похідних 4-арилкумарину та вивчення їх біологічної активності є актуальним завданням.

Метою цієї роботи був синтез і дослідження антиоксидантної активності нових функціональних похідних 4-(4-ацетилфеніл)-3-гідроксикумарину. Синтез вихідної сполуки здійснено купрокаталітичним арилюванням 3-гідроксикумарину 4-ацетилфенілдіазоній хлоридом. Ми дослідили взаємодію 4-(4-ацетилфеніл)-3-гідроксикумарину з тіосемікарбазидом і 4-хлорофенацилбромідом в ацетонітрилі та з 3-бромацетилкумарином в етанолі за наявності каталітичної кількості оцтової кислоти, яка приводить до утворення 2,4-дизаміщених тiazолів з 3-гідрокси-4-фенілкумариновим фрагментом. На основі 4-(4-бромацетилфеніл)-3-гідроксикумарину і нітрогеновмісних гетероциклічних основ (піридину, 4-метилпіридину, хіноліну, бензо[*f*]хіноліну), а також трифенілфосфіну отримано відповідні 4-арилкумариновмісні четвертинні солі.

Антиоксидантну активність синтезованих сполук досліджували *in vitro*, визначаючи зменшення концентрації вільного радикалу – 2,2-дифеніл-1-пікрілгідразилу. Радикал-поглинальну активність сполук визначали, порівнюючи оптичну густину розчину, який містить досліджувану сполуку та надлишок радикалу з оптичною густиною розчину самого радикалу. З'ясовано, що здатність сполук до інгібування вільного радикалу знаходиться в межах 31,2–66,9%. Як стандарт використовували інол (РПА = 66,7%).

СИНТЕЗ ТА КОМПЛЕКСОУТВОРЕННЯ БЕНЗОЇЛЗАМІЩЕНИХ
біс-ТІОСЕЧОВИН ТА 5-АМІНО-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОНІВ

Луцько С.А.¹, Сливка М.В.¹, Балог Н.І.¹, Фізер М.М.¹, Р. Mariychuk²,
Баумер В.М.³, Лендєл В.Г.¹

¹ДВНЗ «Ужгородський національний університет»,

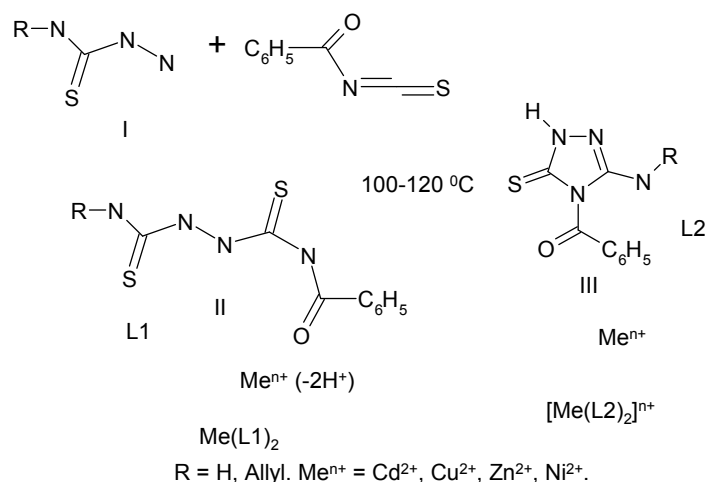
Фединця, 53/1, Ужгород, 88000, e-mail: mvslivka@email.ua

²Department of Ecology, Faculty of Humanities and Natural Sciences,

University of Prešov in Prešov, Prešov, Slovakia, e-mail: ruslan.mariychuk@unipo.sk

³ДНУ «Інститут монокристалів» НАНУ, пр. Науки, 60, Харків

Останні роки використання органічних лігандів для зв'язування перехідних металів викликає значний інтерес. В цьому плані актуальним є дослідження гелатуючої здатності N,S,O-активних лігандів на основі бензоїлзаміщених біс-тіосечовин та їх циклічних похідних – 5-аміно-1,2,4-триазол-3-тіонів. Синтез бензоїлзаміщених біс-тіосечовин (II) проводили із похідних тіосемикарбазиду (I) та бензоїл ізотіоціанату в середовищі ацетонітрилу при охолодженні. Нами відмічено, що навіть при помірному нагріванні реакційної суміші біс-тіосечовини (II) частково циклізуються в аміотриазоли (III), які були кількісно нами виділені при кип'ятінні реакційної суміші протягом 4 годин. Синтезовані нами ліганди (II, III) виявили високу хелатуючу здатність по відношенню до катіонів таких перехідних металів як Cd (II), Cu (II), Zn (II), Ni (II) як в умовах гомогенного синтезу, так і гетерогенного.



Склад та будову вихідних лігандів (II, III) та виділених комплексів $\text{Me}(\text{L1})_2$ та $[\text{Me}(\text{L2})_2]^{n+}$ підтверджено елементним аналізом та спектральними методами (UV, FTIR, ¹H NMR, ¹³C NMR); для комплексу алілзаміщеної біс-тіосечовини та Ni (II) проведено РСА дослідження.

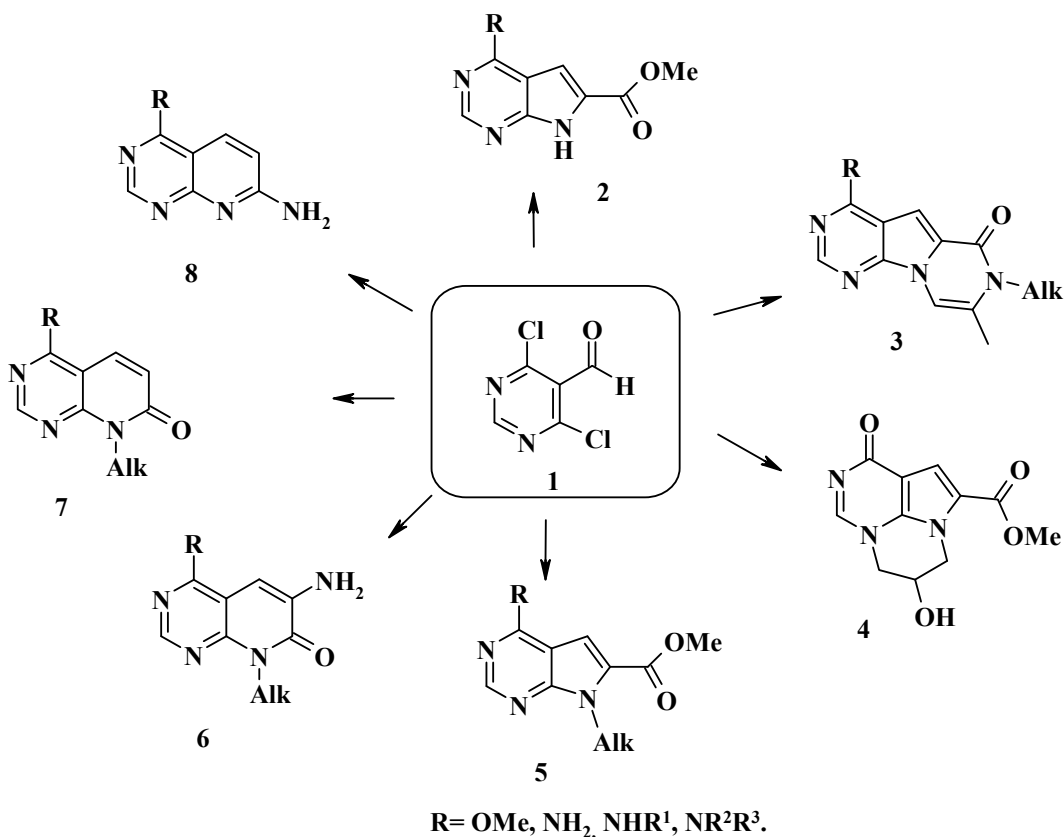
СИНТЕЗ КОНДЕНСОВАНИХ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СИСТЕМ НА ОСНОВІ 4,6-ДИХЛОРОПІРИМІДИН-5-КАРБАЛЬДЕГІДУ

Смолій О.Б., Музичка Л.В., Зінченко Г.М., Яремчук І.О., Кучер О.В., Вєрвєс Є.В.,
Білецький І.І.

Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України

02660, м. Київ, вул. Мурманська, 1, e-mail: Smolii@bpci.kiev.ua

Пошук зручних підходів до синтезу нових біологічно активних гетероциклічних сполук з ядром піримідину є актуальним завданням сучасної органічної хімії. Введення фармакофорних замісників в певні положення гетероциклу нерідко пов'язане з багатостадійністю та низькою селективністю процесів. Використання доступного 4,6-дихлоропіримідин-5-карбальдегіду (**1**) дало можливість отримати модифіковані реагенти, котрі виявилися перспективними для синтезу нових функціональнозаміщених похідних піроло[2,3-*d*]піримідину (**2-5**) та піридо[2,3-*d*]піримідину (**6-8**).



Структура синтезованих сполук підтверджена за допомогою ЯМР ¹H, ¹³C, спектроскопії, а також рентгеноструктурного дослідження.

СИНТЕЗ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ НОВИХ ПОХІДНИХ 8-БРОМТЕОФІЛІНУ

Суховеев В.В.¹, Коваленко Ю.С.¹, Демченко А.М.²

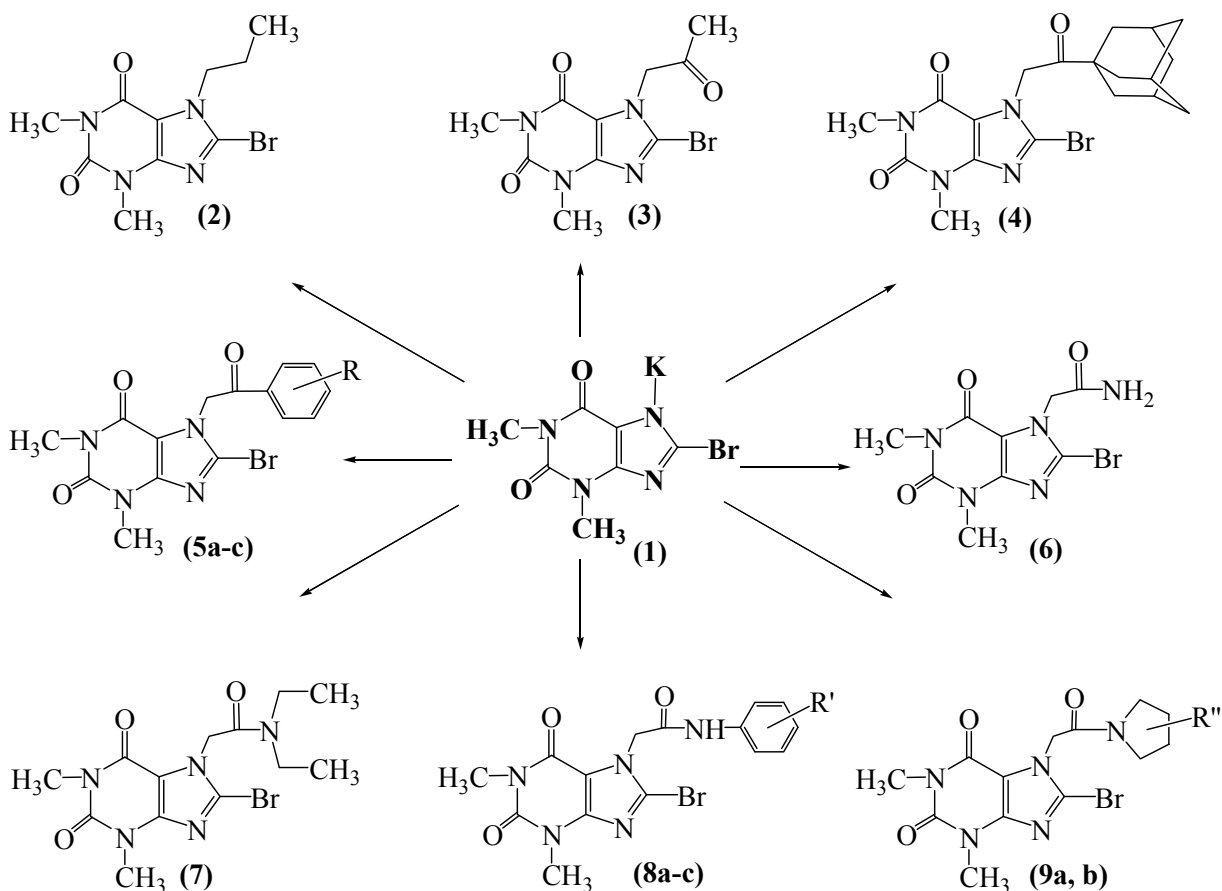
¹Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя, 16602, м. Ніжин, вул.

Графська, 2, SukhoveevVV@bigmir.net;

²ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України». 03680, м. Київ, вул.

Ежена Потьє, 14 e-mail: demch7758@ukr.net

Нами показано, що калієва сіль 8-бромо-1,3-диметил-1*H*-пурин-2,6(3*H*,9*H*)-діону (або бротеофін) **(1)** легко взаємодіє з алкілгалогенідами з утворенням сполуки **(2)**. Використання галогенкетонів у цій реакції приводить до аліфатичних **(3)**, аліциклічних **(4)** та ароматичних **(5a–c)** кетонів. Взаємодією відповідних ацилгалогенідів зі сполукою **(1)** одержано 2-(8-бромо-1,3-диметил-2,6-діоксо-1,2,3,6-тетрагідропурин-7-іл)-ацетамід **(6)** та його аліфатичні **(7)**, ароматичні **(8a–c)** і гетероциклічні **(9a, b)** похідні:



Будова синтезованих сполук доведена за допомогою даних ПМР-спектроскопії. Досліджена також біологічна активність одержаних речовин.

СИНТЕЗ ТРИАЗЕНІВ НА ОСНОВІ 4-ЗАМІЩЕНИХ 9,10-АНТРАХІНОНІВ

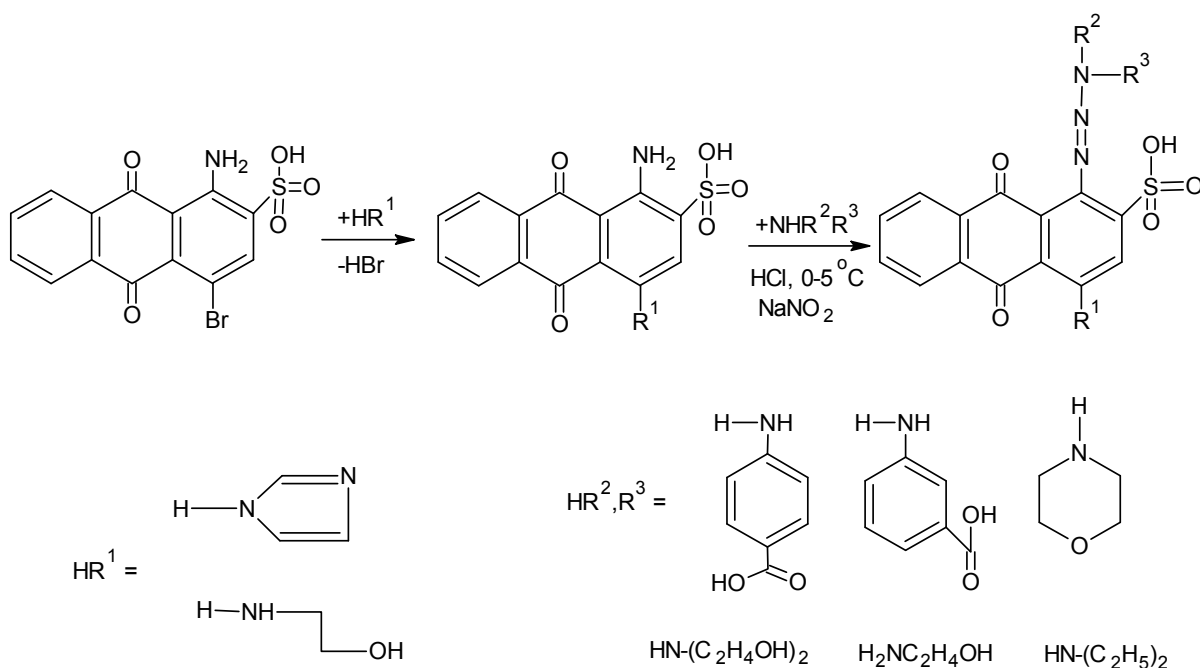
Тарас Т.М., Шупенюк В.І., Дейчаківський Ю.І.

Прикарпатський національний університет імені Василя Стефаника

76018, Івано-Франківськ, вул. Шевченка, 57

taras.tanya.if@gmail.com

4-Бром-1-аміно-9,10-діокси-9,10-дигідроантрацен-2-сульфо кислота (технічна назва – бромамінова кислота) має велике значення як напівпродукт для синтезу кислотних, дисперсних і активних антрахінонових барвників. На першій стадії ми провели заміщення бром у бромаміновій кислоті на моноетаноламін і імідазол. Заміщення проходило в водному середовищі при додаванні біфункціонального каталізатора Cu^{+2} , Fe^{+2} , за температури 80 – 90 °С. Наступною стадією процесу є реакція діазотування ароматичного аміну, яку проводили в водному середовищі натрій нітритом за кислому рН і температури 0 – 5 °С.



Останню стадією є реакція приєднання амінопохідних під час якої одержувались триазени. Індивідуальність одержаних сполук підтверджено методом тонкошарової хроматографії, склад результатами хроматомас-спектроскопії, а будова даними вимірів ЯМР ^1H спектрів.

СИНТЕЗ ПЕРСПЕКТИВНИХ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ ПОХІДНИХ 4-АМІНО-3-ХЛОРОМАЛЕЇНІМІДІВ

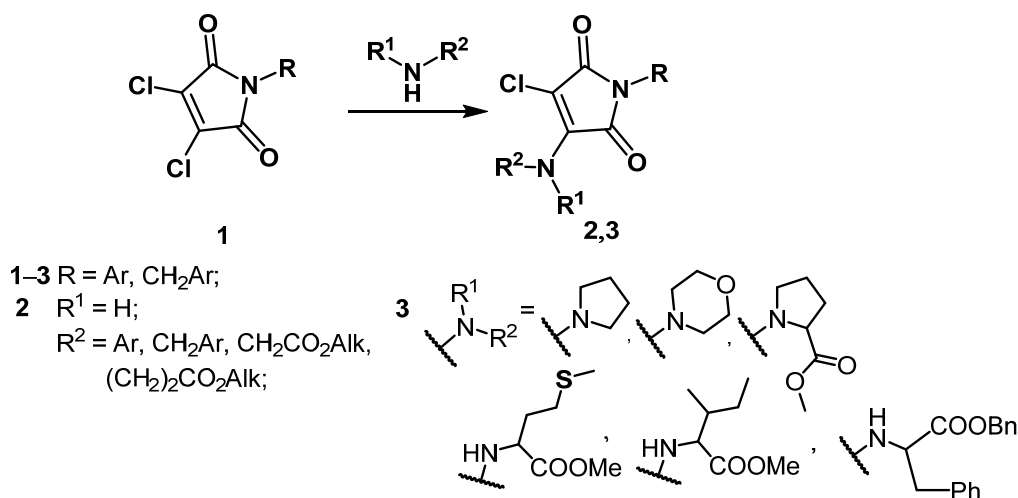
Тихонюк О.І., Мілохов Д.С., Хиля О.В., Воловенко Ю.М.

Київський національний університет імені Тараса Шевченка

01601, Київ, вул. Володимирська, 64/13; lenatay96@gmail.com

Пошук, розробка і синтез нових біологічно активних сполук займає одне з ключових місць в хімії, біології та медицині. На сьогоднішній день невирішеним залишається питання безпечного лікування ракових захворювань, оскільки відомі антинеопластичні препарати мають доволі високу токсичність. Клінічно доведено, що похідні 1*H*-пірол-2,5-діону проявляють цитостатичну активність, а саме є інгібіторами протеїнази.

В основу дослідження покладено синтез нових похідних малеїнімідів з потенційною протипухлинною активністю шляхом нуклеофільної модифікації 3,4-дихлоромалеїнімідів як зручних поліфункціональних сполук в органічному синтезі. Здійснено селективні модифікації з використанням *N*- та *C*-нуклеофільних агентів з метою одержання функціоналізованих похідних хлоромалеїнімідів.



Будову одержаних сполук доведено сучасними фізико-хімічними методами досліджень: ІЧ, ЯМР ¹H та ЯМР ¹³C спектроскопії, мас-спектрометрії.

Показано, що синтезовані сполуки **2**, **3** можуть знайти застосування в медицині як конкурентні інгібітори протеїнази, – засоби таргетної терапії злоякісних новоутворень. 4-Аміно-3-хлоромалеїніміди здатні конкурентно зв'язуватися з АТФ-зв'язуючим сайтом рецепторів з протеїназнаю активністю, інтеркалювати в ліпідну мембрану без її деструкції.

КОНДЕНСОВАНІ 1-ІМІНО-4-ЦІАНОПІРИДИНИ – ПЕРСПЕКТИВНІ ФЛЮОРЕСЦЕНТНІ ЗОНДИ

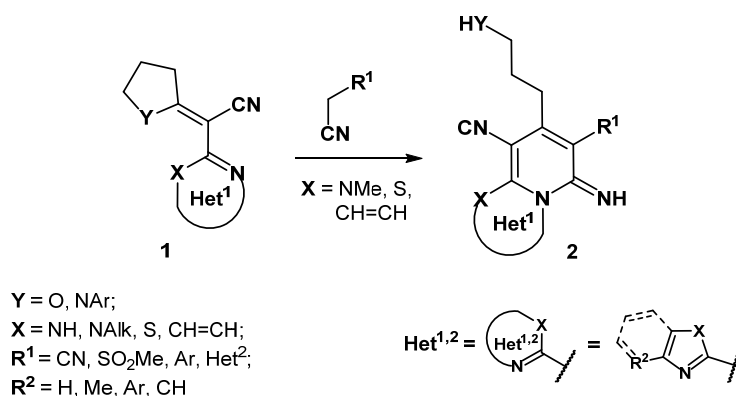
Макеєв А.М., Шемеген Р. В., Мілохов Д. С., Хиля О. В., Кеда Т.Є.,

Запорожець О.А., Воловенко Ю. М.

Київський національний університет імені Тараса Шевченка, 01601, Україна, Київ, вул.

Володимирська, 64/13; olga.v.khilya@gmail.com

Гетероциклічні сполуки останнім часом набули широкого використання завдяки своїй здатності до флюоресценції як компоненти світлодіодів, фотосенсибілізаторів, сенсорів та зондів. Можливість варіювати структуру замісників дає змогу впливати на квантові виходи сполук та спектральні характеристики, а отже, отримувати нові сполуки з кращими прогнозованими властивостями.



Формування конденсованої системи сполук **2** відбувається внаслідок рециклізації гетариліденацетонітрилів **1** під дією метиленактивних сполук. Таке перетворення реалізується внаслідок приєднанням за реакцією Міхаєля з подальшою внутрішньо-молекулярною нуклеофільною гетероциклізацією.

Отримані за наведеною схемою триконденсовані похідні 1-іміно-4-ціанопіридинів **2**, зокрема такі, що містять у своєму складі бензотіазольний фрагмент, характеризуються інтенсивною люмінесценцією у розчині. Наявність у флюоресцентному ядрі амідинового фрагменту приводить до значного впливу кислотності середовища на інтенсивність флюоресцентного сигналу. Залежно від природи замісника у α -положенні до амідинового угруповання ці сполуки можна поділити за моделлю дії на: «off-on» (підсилення сигналу), «on-off» (гасіння) перемикачі. На цій основі розроблено флюоресцентні методики визначення кислотності середовища у кислому і слабкокислому діапазоні рН. Показано можливість іммобілізації флюорофорів даного типу в полімерних матрицях з метою подальшої розробки твердотільних флюоресцентних рН-сенсорів.

5-ХЛОРОМЕТИЛ-1-(2-ГАЛОГЕНОАРИЛ)ІМІДАЗОЛИ В СИНТЕЗІ
ІМІДАЗО[5,1-*c*][1,4]БЕНЗОТІАЗИНІВ ТА ІМІДАЗО[1,5-*a*]
ХІНОКСАЛІНІВ

Чорноус В.О.¹, Грозав А.М.¹, Вовк М.В.²

¹ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»

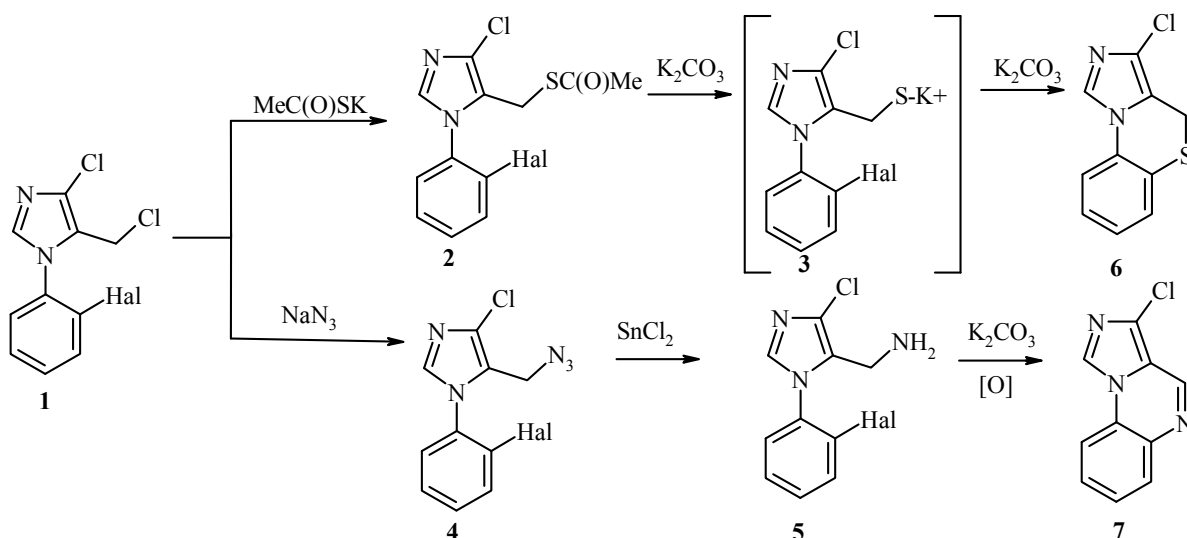
58000, Україна, Чернівці, Театральна пл., 2; e-mail: alinagroza@gmail.com

²Інститут органічної хімії Національної академії наук України

02094, Україна, Київ, вул.Мурманська,5; e-mail: mvovk@i.com.ua

5-Хлорометил-1-(2-галогеноарил)імідазоли **1** є привабливими синтетичними блоками для конструювання поліядерних гетероциклічних сполук. Наявність в їх структурі атомів галогену з різною реакційною здатністю дозволяє здійснювати ефективне анелювання азинових ядер. Така особливість систем цього типу використана нами для одержання хлоровмісних імідазобензотіазинів та імідазохіноксалінів.

Рядом простих хімічних перетворень на основі хлорометилімідазолів **1** синтезовані їх похідні **2-5**, які схильні до некаталітичного внутрішньомолекулярного N- та S-арилування. Встановлено, що 1-(2-галогеноарил)-5-[(ацетилсульфаніл)метил]-4-хлороімідазоли **2** при нагріванні в киплячому ДМФА в присутності калій карбонату утворюють 3-хлоро-4*H*-імідазо[5,1-*c*][1,4]бензотіазини **6**. В свою чергу, в аналогічних умовах 5-амінометил-1-(2-галогеноарил)-4-хлороімідазоли **5** через стадію проміжних 4,5-дигідроімідазохіноксалінів перетворюються в раніше невідомі 3-хлороімідазо[1,5-*a*]хіноксаліни **7**.



ВЗАЄМОДІЯ

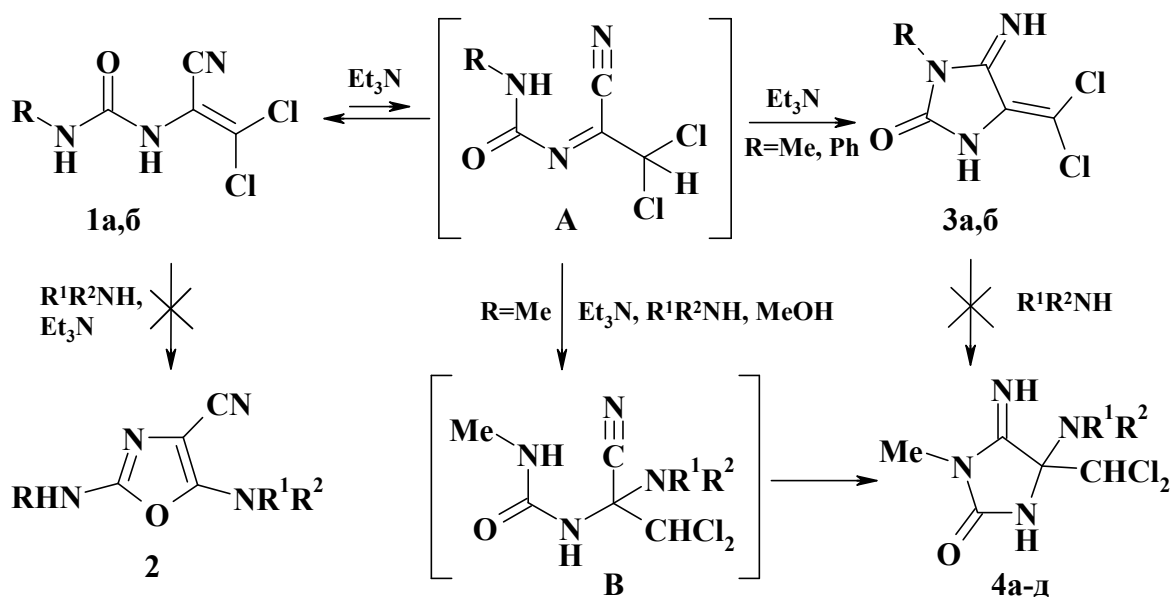
***N*-(2,2-ДИХЛОРО-1-ЦІАНОЕТЕНІЛ)-*N'*-МЕТИЛ(ФЕНІЛ)СЕЧОВИН
З АЛІФАТИЧНИМИ АМІНАМИ**

Чумаченко С.А., Шабликін О.В., Мітюхін О.П., Броварець В.С.

Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України, вул. Мурманська 1, 02660,

Київ, e-mail: brovarets@bpsci.kiev.ua

З метою одержання нових похідних 1,3-оксазолу **2** нами синтезовано 3,3-дихлоропроп-2-енонітрили які містять у положенні 2 залишки метилсечовини та фенілсечовини **1а,б**. Виявилося, що взаємодія реагентів **1** з аліфатичними амінами у присутності триетиламіну при 20-25⁰С не приводить до бажаних заміщених 2,5-діаміно-1,3-оксазол-4-карбонітрилів **2**. У випадку *N*-(2,2-дихлоро-1-ціаноетеніл)-*N'*-метилсечовини **1а** продуктами реакції є 4-(алкіламіно)-4-(дихлорометил)-5-іміно-1-метилімідазолідин-2-они **4а-д**. Будову одного з них надійно доведено за допомогою РСД. У випадку *N*-(2,2-дихлоро-1-ціаноетеніл)-*N'*-фенілсечовини **1б** в тих же умовах був виділений з кількісним виходом 4-(дихлорометиліден)-5-іміно-1-фенілімідазолін-2-он **3б**. Подібна трансформація **1**→**3** сполук **1а,б** відбувається також і без додавання аліфатичного аміну, а тільки у присутності триетиламіну. Перетворення **3**→**4** не реалізуються, що може бути підтвердженням запропонованої схеми протікання реакції **1а**→**А**→**В**→**4а-д**.



R = Me (**a**), Ph (**б**); $\text{R}^1\text{R}^2\text{NH}$ = MeNH_2 (**4а**), PhCH_2NH_2 (**4б**), $(\text{Me})_2\text{NH}$ (**4в**),
4-Вос- $\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{NH}$ (**4г**), $\text{O}(\text{CH}_2)_4\text{NH}$ (**4д**).

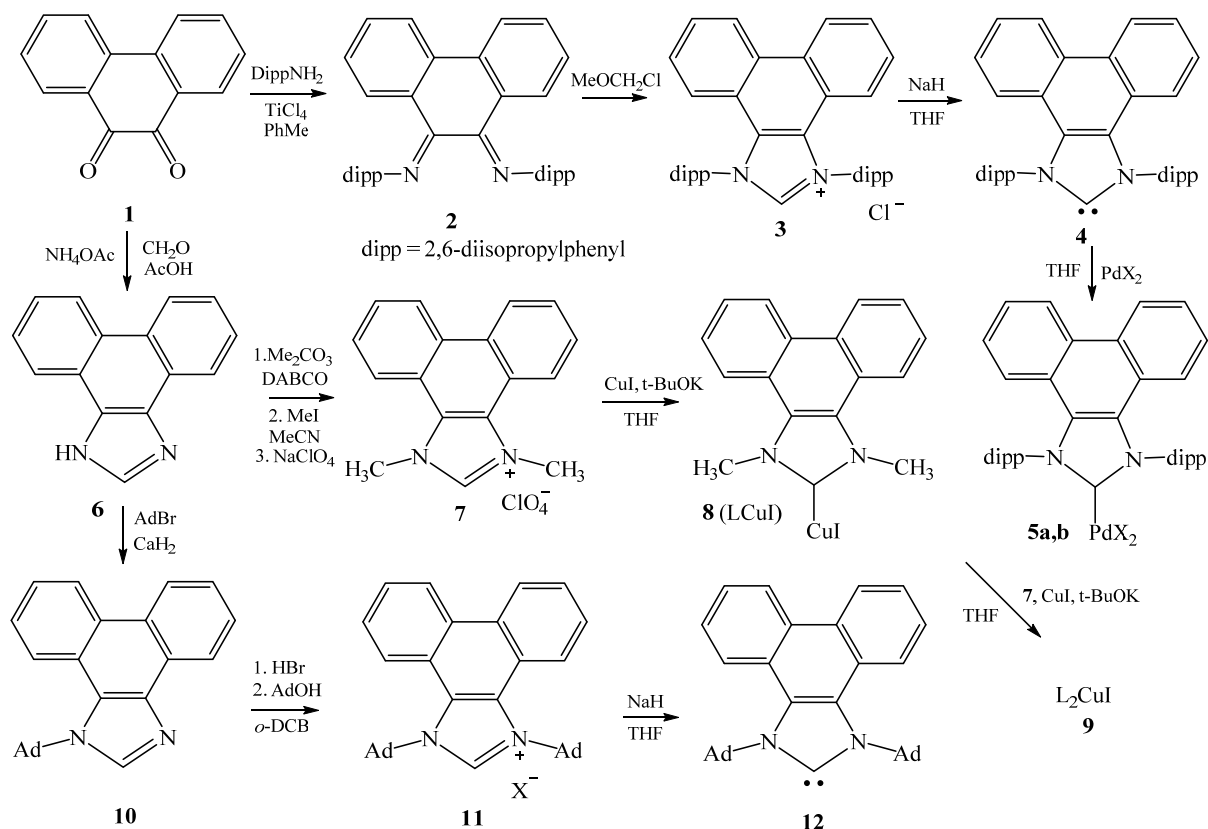
СИНТЕЗ СТАБІЛЬНИХ КАРБЕНІВ РЯДУ

ФЕНАНТРО[9,10-d]ІМІДАЗОЛУ ТА ЇХ ПОХІДНИХ

Сабєров В.Ш.¹, Околовська А.Г.¹, Короткіх М.І.¹, Швайка О.П.²¹Інститут органічної хімії НАН України, вул. Мурманська, 5, Київ²Інститут фізико-органічної хімії і вуглехімії ім. Л.М.Литвиненка НАН України,

Харківське шосе, 50, Київ

Вперше здійснено синтез конденсованих карбеноїдних 1,3-біс-(2,6-діізопропіл-феніл)- (3), диметил- (7) та ді(1-адамтил)- (11) заміщених фенантро[9,10-d]імідазолієвих солей виходячи з 9,10-фенантренхінону 1 через проміжні діімін 2 (сіль 3) та фенантроїмідазол 6 (солі 7, 11). Депротонування солей 3,11 гідридом натрію в тетрагідрофурані або ацетонітрилі дає карбени 4,12. Карбен 4 утворює з паладій галогенідами комплекси 5a,b. Комплекс міді(I) 8 та його біскарбеновий аналог 9 отримано in situ з відповідної солі 7.



Каталітична ефективність комплексу 8 в реакції відновлення 4-бензоїлдіфенілу ізопропанолом в присутності КОН виявилася низькою (TON 80 при 80 °C).

ВІДНОВНЕ РОЗЩЕПЛЕННЯ АНЕЛЬОВАНИХ ДИГІДРОПРИМІДИНІВ.

СИНТЕЗ ПОХІДНИХ 1,5-ДІАЗАЦИКЛОАЛКАНІВ

Лисенко В. А.¹, Швиденко Т.І.¹, Швиденко К.В.¹, Назаренко К.Г.¹,

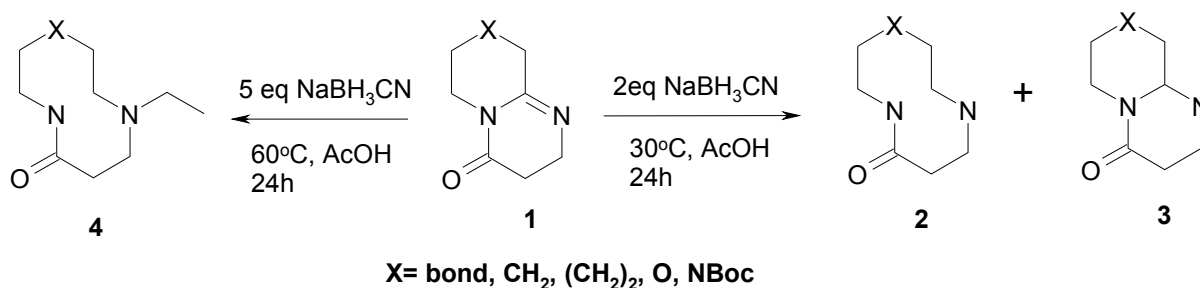
Толмачов А.О.², Костюк О.М.¹

¹Інститут органічної хімії НАН України, Мурманська 5, 02660, Київ

²Національний університет ім. Тараса Шевченка, вул. Володимирська 64, 01033, Київ.

shvidenko_t@yahoo.com.ua

Похідні насичених гетероциклів, що містять два і більше атомів азоту, є перспективними, але важкодоступними речовинами, які можуть бути використані в якості лігандів. Одним із підходів до синтезу таких сполук є дія відновлювальних реагентів на прекурсори, що містять у своєму складі амідиновий фрагмент [1]. Метою нашої роботи було узагальнення та розширення цієї синтетичної методології. В якості модельних сполук були використані поліметилендигідропіримідони **1**, отримані при взаємодії естеру β-аланіна з відповідними лактимними естерами. Нами знайдено, що при дії двох еквівалентів ціаноборогідриду на **1** при кімнатній температурі спостерігається утворення як продукту розмикання **2**, так і ациламінальної похідної **3** у певних співвідношеннях в залежності від розміру насиченого циклу. В той же час проведення реакції при підвищеній температурі з великим надлишком NaBH_3CN у більшості випадків приводить до утворення N-етильованої похідної **4**.



Будова всіх отриманих сполук підтверджена даними спектрів ^1H , ^{13}C та газорідинної хроматографії. Також нами вивчена взаємодія сполук **1** з рядом інших відновлювальних реагентів, зокрема з $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ та DIBAL-H.

¹ H. H. Wasserman, R. P. Robinson, *Tetrahedron Lett.* **1983**, Vo1.24, No.34, 3669-3672.

НОВІ ПРИКЛАДИ ТІЄНО[2,3-*d*]ПРИМІДИНІВ: СИНТЕЗ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ

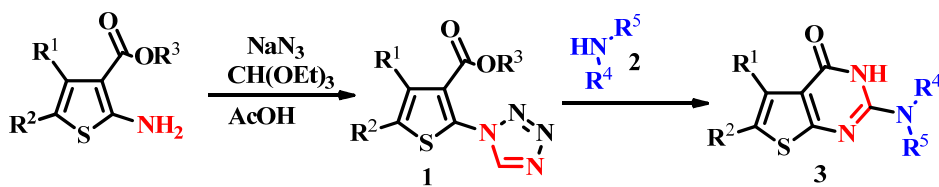
Шийка О.Я., Походило Н.Т., Тупичак М.А., Обушак М.Д.

Львівський національний університет імені Івана Франка

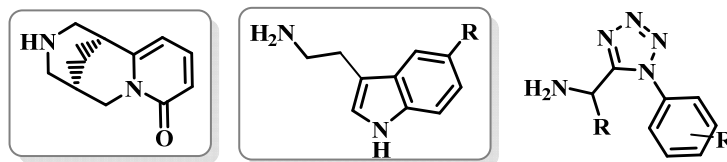
вул.Кирила і Мефодія 6, Львів 79005 e-mail: shiyka.olya@gmail.com

Пошук нових біологічно активних сполук як перспективних лікарських засобів є одним з пріоритетних завдань фармацевтичної, медичної та органічної хімії. Значний інтерес до хімії конденсованих гетероциклічних систем на основі тіофену, зокрема тієнопіримідинів, зумовлений можливістю їхнього практичного застосування як лікарських засобів з різноплановою палітрою біологічної активності та у техніці.

Раніше ми розробили реакцію розкриття тетразольного циклу при дії рідких сильноосновних N-нуклеофілів **2** на естери 2-(тетразол-1-іл)тіофенкарбонових кислот **1**, яка виявилась загальною для широкого кола реагентів:



Цей метод дозволив одержати біологічно активні важкодоступні 2- R^3, R^4 -аміно-5- R^1 -6- R^2 -тієно[2,3-*d*]піримідин-4(3*H*)-они **3** з високими виходами, виходячи з доступних реагентів і без застосування розчинників. Для з'ясування меж застосування такого підходу ми дослідили можливість використання у цій реакції твердих амінів з нижчою основністю. З метою покращення фармакологічних показників протиракової активності сполук цього класу у цільові тієнопіримідини вдалося успішно ввести фрагменти сполук природного походження – алкалоїдів цитизину та триптамінів, а також перспективних 1,5-дизаміщених тетразолів:



Так, одержані гетероциклічні сполуки, що одночасно містять тієнопіримідиновий каркас та фрагмент природного алкалоїду є перспективними для досліджень на біологічну активність та пройшли відбір для подальших доклінічних досліджень їхньої протиракової активності у Національному інституті раку (США).

СИНТЕЗ ПОХІДНИХ ІЗАТИНСУЛЬФОНІЛСЕЧОВИН ТА ЇХ БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ

Шипідченко М.В.¹, Карцев В.Г.², Кулигіна З.П.¹, Ісак О.Д.¹

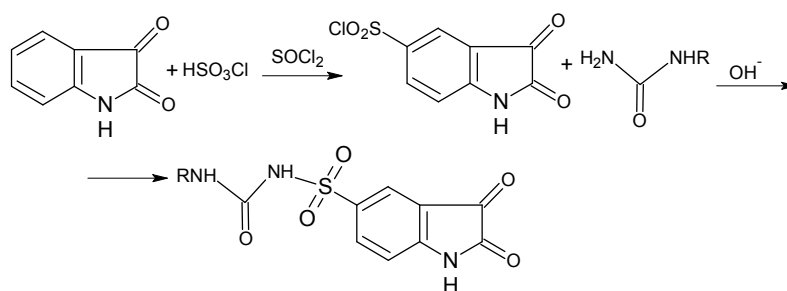
¹Інститут хімічних технологій СХУ ім. В. Дала, вул. Володимирська, 31

м. Рубіжне Луганської обл., e-mail: isak_ad@ukr.net

²InterBioScreen, Чорноголовка.

Заміщені сечовини приваблюють до себе увагу завдяки різнобічному використанню в промисловості, техніці, сільському господарстві, медицині. Вони широко застосовуються як пестициди і регулятори росту рослин, є ефективними присадками різноманітного призначення до вуглеводневого палива та мастил, полімерних матеріалів, знаходять застосування як лікарські препарати та барвники.

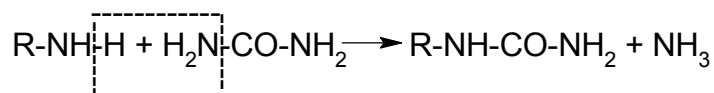
Тому вивчення нових похідних сечовини є досить привабливим і перспективним напрямком. Вперше синтезовані заміщені сечовини на основі ізатин-5-сульфохлориду за наведеною нижче схемою [1]



де $\text{R}_1=\text{H}$; $\text{R}_2=\text{H}$, Me, Et, $\text{C}_2\text{H}_4\text{OH}$, Pr, i-Pr, n-Bu, C_6H_{11} -, Ph, Ar, Het

$\text{R}_1=\text{R}_2=\text{Me}$, Et, $\text{C}_2\text{H}_4\text{OH}$, Pr, i-Pr, n-Bu

Вихідні сечовини синтезували нагріванням аліфатичних, ароматичних або гетероциклічних амінів з надлишком сечовини в присутності мінеральної кислоти. Вивчено механізм взаємодії сечовини з амінами. При цьому переконливо показано, що амоніак утворюється за рахунок амідної групи сечовини і атома водню аміногрупи:



Будову отриманих сульфонілсечовин підтверджено елементним аналізом, даними ІЧ- та ПМР-спектрами.

1. UA110304(2016); Бюл. №19, 2016

**SYNTHESIS PIRROLO[1,2-A]QUINOLINES
BASED ON 4-SUBSTITUTED QUINOLINE**

Brazhko O.A., Yevlash A.S.

Zaporizhzhya National University

66, Zhukovskogo Street, Zaporizhzhya, 69600 Ukraine

alina.evlash@gmail.com

It is known that great synthetic opportunities to create new effective drugs are nitrogen-containing heterocyclic compounds. Among them a special place of natural and synthetic derivatives of quinoline, which were used as sinton in organic synthesis and molecular design. Introduction carboxyl to the majority alkyl, aryl, heterylderivatives leads to increased and / or the emergence of new promising biological activity. Employees Faculty of Biology, Department of Chemistry, Zaporizhzhya National University to develop preparative methods of synthesis (quinoline-4-ylsulfanyl)carboxylic acids and their derivatives. For this series of compounds studied the physicochemical and biological properties made of SAR and QSAR-analysis, found highly promising substance (hit-compounds). Pirrolo[1,2-a]quinolines is one of the most important classes of organic compounds found in various natural objects. These substances are known to exhibit a wide range of biological activities such as antibacterial, antifungal, anticonvulsant, anti-inflammatory action, are inhibitors of tumor growth and etc. 4-Halogensubstituted quinoline used as precursors for the synthesis of some biologically active substances, including drugs such as Chloroquine, Hydroxychloroquine and other. For the 4-chloroderivative executed quantum-chemical calculations by software (MOPAC 2016). On charges of Carbon atoms and endocyclic Nitrogen has been determined influence of substituents. This change has been effected with the introduction of Chlorine in position C₄. With the introduction of the methyl or phenyl group at the second position heterocycle value negative charge on the Nitrogen atom changes, increased alkaline properties quinoline (methyl group is more effective). Chlorine atom in the 4-th position increases the electronegativity on the Nitrogen atom and electrons deficiency in an atom C₄. This can lead to increased nucleophilic properties of the heteromolecule. This effect is more pronounced in the occurrence of a methyl group. Varieties of 4-substituted quinoline viewed as precursors for the synthesis of condensed analogues such as pirrolo[1,2-a]quinoline.

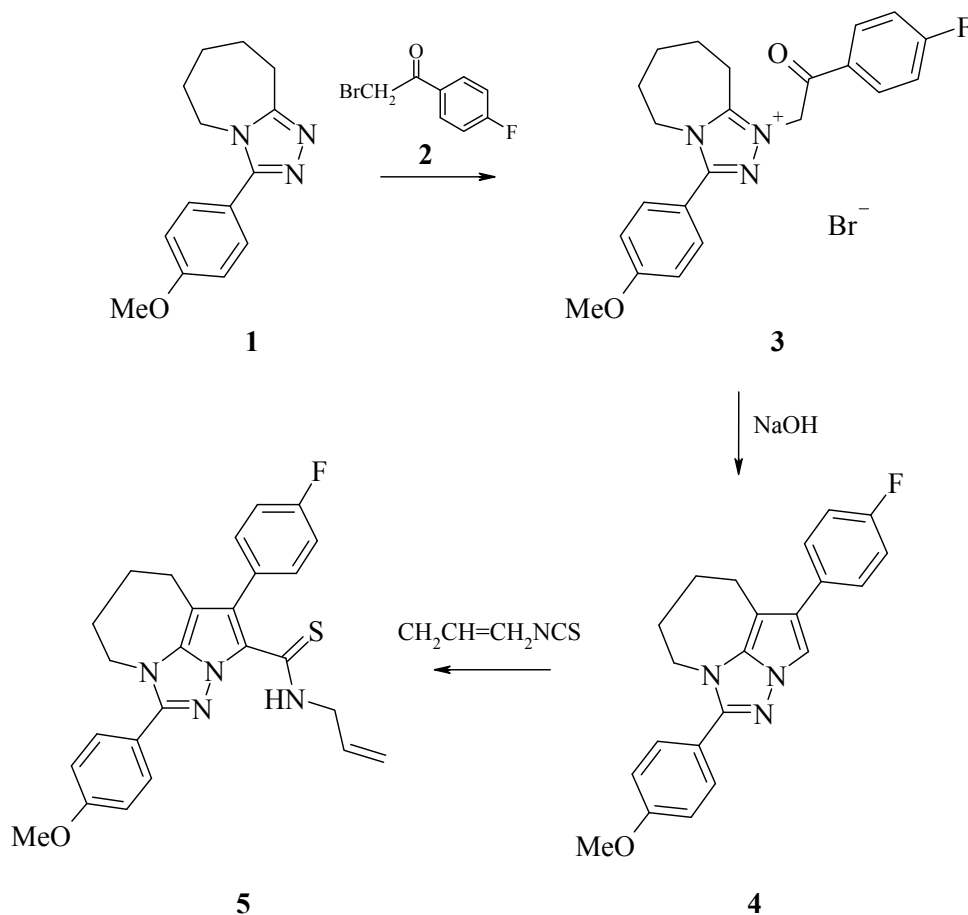
СИНТЕЗ ТА ГЕПАТОПРОТЕКТОРНА АКТИВНІСТЬ 1-(4¹-МЕТОКСИФЕНІЛ)-4-(4²-ФТОРФЕНІЛ)-5,6,7,8-ТЕТРАГІДРО-2,2a,8a-ТРИАЗАЦИКЛОПЕНТА[с,d]АЗУЛЕНІВ

Баглай О.Ю., Демченко С.А., Вороніна А.К., Бобкова Л.С.

ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України». 03680,

м. Київ, вул. Ежена Потьє, 14 e-mail: Abagljaj@i.ua

Нами показано, що конденсація 3-(4¹-метоксіфеніл)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепіну (**1**) з α -бром-4-фторацетофеноном (**2**) призводить до утворення четвертинної солі (**3**). Внутрішньо-молекулярною циклізацією останньої під дією луку одержаний відповідно заміщений триазациклопента[с,d]азулен (**4**). Заміщений тіоамід (**5**) був одержаний обробкою триазациклопента[с,d]азулену (**4**) алілізотіоціанатом.



Вивчена гепатопротекторна активність синтезованих сполук. Показано, що введення в базову структуру тіоамідної групи призводить до значного підвищення біологічної дії.

СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ АЛКІЛОВИХ ЕСТЕРІВ N-ХЛОРОСУЛЬФОНІЛКАРБАМІНОВОЇ КИСЛОТИ

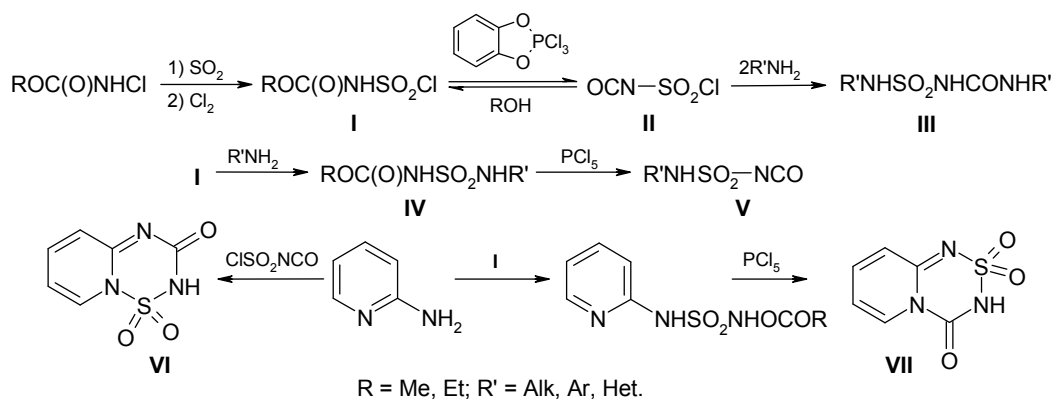
Бальон Я.Г.¹, Пільо С.Г.², Броварець В.С.²

¹ ДУ Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України,
01114, Київ, вул. Вишгородська, 69

² Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України, 02660, Київ-94, вул.
Мурманська, 1, e-mail: brovarets@bpci.kiev.ua

На даний час відомий важкодоступний метод одержання алкілових естерів N-хлорсульфонілкарбамінової кислоти (I), що базується на взаємодії хлорсульфонілізоціанату (II) (відомий як ізоціанат Графа) з спиртами. Нами показано, що естери (I) одержуються при послідовній дії діоксиду сірки та хлору на легкодоступні алкілові естери N-хлорокарбамінової кислоти. Даний метод отримання естерів (I), на нашу думку, має препаративне значення. На їх основі запропоновано прості способи синтезу хлорсульфонілізоціанату (II) з високими виходами, різноманітних заміщених сульфонілсечовин (III), які є потенційними цукрознижуючими препаратами, що можуть бути використані при лікуванні цукрового діабету II типу.

Наші дослідження показали, що взаємодія естерів (I) з нуклеофільними реагентами при співвідношенні реагентів 1:1 відбувається при кімнатній температурі в безводному тетрагідрофурані з утворенням продуктів (IV), які при обробці п'ятихлористим фосфором перетворюються в ізоціанати (V). Цікаво, що естери (I) та ізоціанат (II) при взаємодії з нуклеофільними реагентами дають ізомерні продукти, що показано при їх реакції з 2-амінопіридином (сполуки (VI) і (VII) — похідні піридо[1,2 b]триазинтріону та піридо[2,1-c]триазинтріону.



Будова отриманих сполук встановлена і підтверджена елементним аналізом та спектральними даними.

ВИВЧЕННЯ ПРОСТОРОВОЇ БУДОВИ СИНТЕЗОВАНОЇ ДОМІШКИ D (ІЗОПРОПІЛУ 2-ГІДРОКСИ-2-ФЕНІЛАЦЕТАТ) ПРЕГАБАЛІНУ

Бевз О.В., Українець І.В., Шишкіна С. В., Безуглий П. О.

Національний фармацевтичний університет,

вул. Пушкінська 53, 61002 Харків, Україна, e-mail: bevez.helen@gmail.com

Домішку D прегабаліну використовують в якості фармакопейного стандартного зразку для визначення рівня домішки в субстанції Прегабалін (Європейська фармакопея, 2016). Цей препарат випускається багатьма провідними заводами України для лікування епілепсії і діабетичної нейропатії болю.

До сих пір, молекулярна та кристалічна структура ізопропіл 2-гідрокси-2-фенілацетату були невідомі.

Синтез проводили з мигдальної кислоти дією пропанолу-2 в присутності H_2SO_4 , отриману суміш нагрівали зі зворотнім холодильником. Надлишок пропан-2-олу видаляли у вакуумі, після чого реакційну суміш доводили до рН 8 за допомогою Na_2CO_3 , потім екстрагували за допомогою CH_2Cl_2 . Розчинник відганяли, залишок переганяли під вакуумом (4 мм рт. ст.) і збирали фракцію при температурі 361-363 К.

Для встановлення структури синтезованої сполуки використовували метод рентгеноструктурного аналізу.

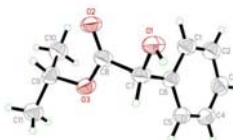


Рис. 1. Молекулярна структура зазначеної в заголовку сполуки, що показує маркування атома. Обсяг еліпсоїдів зображені на рівні ймовірності 50%.

Молекулярна структура сполуки показана на рис. 1: гідроксильна група знаходиться в - SC положенні по відношенню до ендациклічного зв'язку C1-C6; торсійний кут C1-C6-C7-O1 складає 46.2. Замісник естеру в атомі C7 має + SC-орієнтацію щодо зв'язку C1-C6 зв'язку, з кутом кручення C1-C6-C7-C8 = 71,2, і він включений таким чином, що двогранний кут між площиною ароматичного кільця (C1-C6) і фрагментом карбоксильної групи (O3-C8-O2) є 76.1. Ізопропіловий замісник перебуває в синперипланарному положенні по відношенню до зв'язку C8-O2 і повертається так, що кут крутіння C8-C9-O3-H9 становить 43,7.

За результатами рентгеноструктурного аналізу можна зробити висновок, що синтезована сполука - ізопропіл 2-гідрокси-2-фенілацетат.

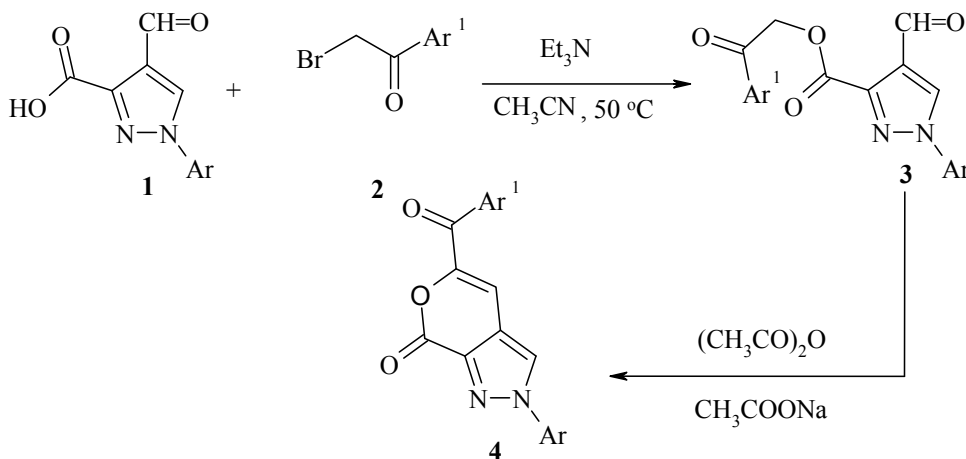
СИНТЕЗ 5-АРОЇЛПІРАНО[3,4-с]ПІРАЗОЛ-7(2H)-ОНІВ

Барус М. М., Панасенко Н. В., Братенко М.К.¹, Вовк М.В.²¹Буковинський державний медичний університет, Театральна пл., 2, Чернівці²Інститут органічної хімії НАН України, вул. Мурманська, 5, Київ

bratenko@gmail.com

Ізокумарини (2-бензопіран-1H-они) належать до важливого типу сполук з широким діапазоном біоактивності та потужним синтетичним потенціалом. В ряду функціоналізованих ізокумаринів на особливу увагу заслуговують 3-ацилізокумарини, які знайшли застосування в синтезі аналогів природних сполук. Окрім цього, серед 3-ароїлізокумаринів знайдені речовини із високою протимікробною та анальгетичною активністю.

Нами запропоновано зручний синтетичний підхід до пірано[3,4-с]піразольної системи, функціоналізованої в положенні 5 ароїльними групами. Вихідними сполуками для вирішення даного завдання стали описані нами раніше 1-арил-4-формілпіразол-3-карбонові кислоти **1**, алкілування яких брометиларилкетонами в присутності триетиламіну були синтезовані естери 4-формілпіразол-3-карбонових кислот **3**. Циклізація останніх в оцтовому ангідриді в присутності безводного ацетату натрію приводить до формування піранового циклу і утворення цільових сполук **4** з виходами 57-72 %.

Ar=C₆H₅, 4-BrC₆H₄Ar¹=C₆H₅, 3-BrC₆H₄, 3-ClC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-FC₆H₄

Структура як проміжних **3**, так і кінцевих **4** сполук строго підтверджена комплексом сучасних фізико-хімічних методів дослідження.

СИНТЕЗ ПІРАЗОЛОВМІСНИХ АЗЛАКТОНІВ

Панасенко Н.В.¹, Братенко М.К.¹, Барус М.М.¹, Вовк М.В.²

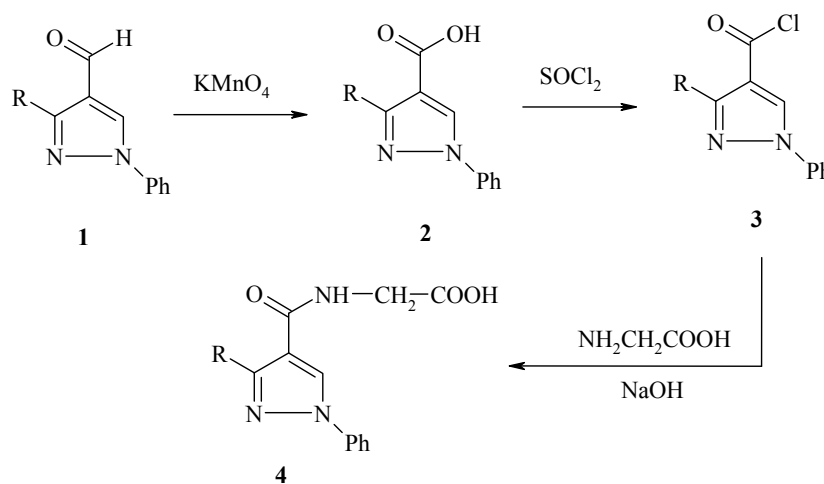
¹Вищий державний навчальний заклад України

«Буковинський державний медичний університет», Театральна пл., 2, Чернівці

²Інститут органічної хімії НАН України, вул. Мурманська, 5, Київ

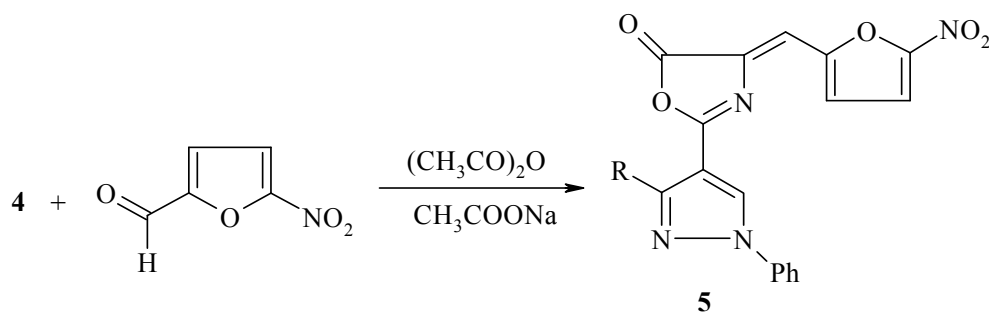
panasenko.n@bsmu.edu.ua

Азлактони є зручними і перспективними інтермедіатами в синтезі широкого спектру ациклічних та гетероциклічних сполук. Продовжуючи дослідження властивостей 4-піразолкарбонових кислот, ми розробили умови добування піразоловмісних аналогів гіпурової кислоти **4** за наступною схемою:



R = CH₃, C₆H₅, 4-FC₆H₄, 4-ClC₆H₄;

З метою пошуку сполук із бактерицидними властивостями, конденсацією кислот **4** із 5-нітрофурфуролом одержані піразоловмісні азлактони **5**, структура яких надійно встановлена методами хроматомас-спектрометрії та ЯМР-спектроскопії.



Результати попереднього біоскринінгу виявили високу протимікробну активність похідних азлактонів **5**.

ПОВЕРХНЕВО-АКТИВНІ ІНІЦІАТОРИ НА ОСНОВІ ПЕНТАЕРИТРИТУ

Боброва К. І., Флейчук Р. І., Гевусь О. І.

Національний університет «Львівська політехніка»

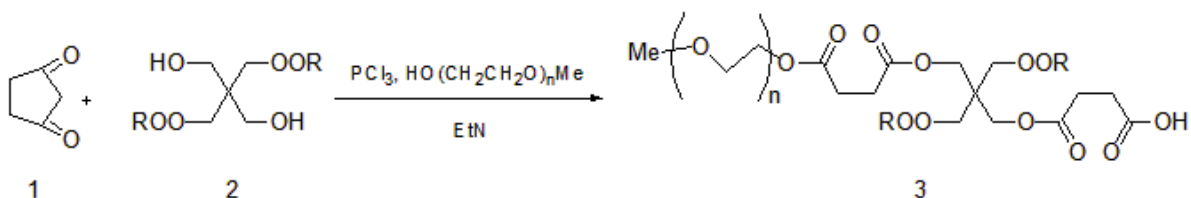
вул. С.Бандери, 12, Львів, 79013, Україна

rina.sky90@gmail.com

На даний момент існує потреба у розширенні асортименту ініціаторів з певними властивостями, зокрема пероксидовмісних сполук, які мають у складі молекули, окрім пероксидної, інші реакційноздатні функції. Завдяки наявності таких функціональних груп ці сполуки можуть вступати у різноманітні реакції із збереженням пероксигрупи з утворенням інших типів функціональних пероксидних сполук, брати участь у полімераналогічних перетвореннях, активувати міжфазну поверхню та інш.

Метою даної роботи було одержання нових пероксидовмісних поверхнево-активних мономерів, які мають необхідну реакційну здатність при полімеризації та тип поверхневої активності.

Нами отримано поверхнево-активний ініціатор (ІніПАР) з пероксидними групами на основі ПЕГ-300 та дигідропероксиду. Як вихідні речовини використовували малеїновий ангідрид (1) та дигідропероксид (2), отриманий на основі пентаеритриту. На рисунку показана скорочена схема синтезу:



Реакцію проводили в три стадії. На першій стадії - взаємодія малеїнового ангідриду з дигідропероксидом, в якого обидві гідроксильні групи є однаково реакційноздатними. Як каталізатор використовували триетиламін. Мольне співвідношення дигідропероксиду, малеїнового ангідриду та триетиламіну було як 1:2:0,1. На другому етапі синтезували проміжний хлорангідрид (отриманий на першій стадії дималеїнат змішували з Фосфор(III) хлоридом) і, не виділяючи його з реакційної суміші, ацилювали поліетиленгліколем, взятим у восьмикратному надлишку (ПЕГ-300). Вихід ІніПАРу (3) складав 82 %.

Будова отриманих сполук підтверджена результатами елементного та функціонального аналізу, ЯМР та ІЧ-спектрів.

ОПТИМІЗАЦІЯ ХЕМОЛІТОЛІТИЧНИХ КОМПЛЕКСІВ ДЛЯ ВИДАЛЕННЯ УРАТНИХ КОНКРЕМЕНТІВ

Богдан Н.М., Білобров В.М., Богза С.С. *

Інститут органічної хімії НАН України

вул.Мурманська 5, Київ, Україна

**НМУ ім.О.О. Богомольця, e-mail: n_bogdan@email.ua*

Досліджено вплив катіонного складу (K^+ , Na^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} , NH_4^+ , NMe_4^+), органічних кислот и основ у літолітичних композиціях на процеси утворення, розчинення та окислювальної деструкції уратних ниркових конкрементів людини у системах, що містять йони Mn^{2+} , Fe^{2+} , Co^{2+} , Cu^{2+} і їх комплекси с 1,10- фенантроліном. З'ясована залежність промотування та інгібування розчинення уратних каменів від фізико-хімічних параметрів розчину (рН, йонна сила, буферна ємність та ін.).

Встановлено, що не тільки зростання, але й зменшення концентрації неорганічних йонів у сечі веде до зниження швидкості (S_{HUr}) розчинення сечокислих конкрементів. Нами отримано рівняння множинної лінійної регресії:

$$[HUr] = (0.056 \pm 0.15)[K^+] - (0.009 \pm 0.06)[Na^+] - (0.157 \pm 0.019)[Ca^{2+}] + (0.041 \pm 0.014)[Mg^{2+}],$$

$R=0.79$,

що дозволяє визначити відносний вклад кожного з катіонів (у відсотках) у вірогідність утворення сечокислих каменів: р (Mg): р (Ca): р (Na): р (K) = 5 : 19 : 33 :43. Встановлено, що вклад озагального білка сечі [ЗБС] у вірогідність утворення ниркових уратних конкрементів є визначаючою у їх утворенні.

Доведено, що сечова кислота утворює з білками донорно-акцепторні комплекси, що відрізняються за «жорсткістю», отже – за розчинністю в розчинах електролітів.

Виконане дослідження відкриває нові шляхи для пошуку «м'яких» комплексонів для розчинення HUr, що утворюють з нею більш стійкі та більш розчинні комплекси.

СУЛЬФОНІЛКАЛІКС[4]АРЕН ТА ЙОГО ПОХІДНІ ЯК ІНГІБІТОРИ ФОСФОДІЕСТЕРАЗИ 1

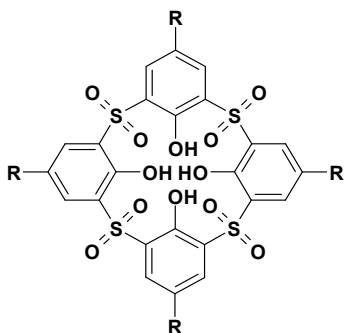
Булденко В.Л.¹, Кононець Л.А.¹, Драпайло А.Б.,² Вишневський С.Г.²,
Кальченко В.І.², Вовк А.І.¹

¹Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України, Київ, Мурманська, 1, 02660

²Інститут органічної хімії НАН України, Київ, Мурманська, 5, 02660

vovk@bpci.kiev.ua

Фосфодіестераза 1 належить до сімейства нуклеотидпірофосфатаз/фосфодіестераз. Надмірна експресія цього ферменту приводить до кристалічних відкладень в живих тканинах та розвитку пов'язаних з цим хвороб. З огляду на подібність в організації активних центрів неспецифічних металозалежних лужних фосфатаз і фосфодіестерази 1 ми припустили, що запропонована раніше стратегія використання каліксаренів як скафолду для конструювання інгібіторів фосфатаз [1, 2] може бути прийнятна для створення інгібіторів фосфодіестерази 1. Нами було вперше встановлено інгібувальну дію калікс[4]арен- і тіакалікс[4]аренфосфонових та метиленбісфосфонових кислот на активність фосфодіестерази 1, однак, вплив не був селективним, бо ці сполуки також були ефективними інгібіторами лужних фосфатаз. Подальші дослідження показали, що сульфонілкалікс[4]арен **1** та його похідні **2-4** з замісниками на верхньому ободі макроциклу здатні селективно по відношенню до лужних фосфатаз інгібувати фосфодіестеразу 1.



R = H (**1**); *t*-But (**2**);

CH₂PO(OH)₂ (**3**); NHCOCF₃ (**4**)

Згідно експериментальних результатів *in vitro*, ефективність дії інгібіторів зростала приблизно на порядок при переході від сульфонілкалікс[4]арену **1** та його тетракіс-трет-бутильної похідної **2** до тетракіс-метиленфосфонової кислоти **3** і тетракіс-трифторацетамідної похідної **4**, які демонстрували значення IC₅₀ в мікромольному діапазоні.

[1] A.I. Vovk, V.I. Kalchenko, S.A. Cherenok, V.P. Kukhar, O.V. Muzychka, M.O. Lozynsky. *Org. Biomol. Chem.*, 2004, **2**, 3162.

[2] V.V. Trush, S.G. Kharchenko, V.Yu. Tanchuk, V.I. Kalchenko, A.I. Vovk. *Org. Biomol. Chem.*, 2015, **13**, 8803.

ТІАЗОЛ-ПІРИДИНОВІ ГІБРИДНІ МОЛЕКУЛИ ЯК ПОТЕНЦІЙНІ ПРОТИПУХЛИННІ АГЕНТИ

Войтира М.Н., Винницька О.А., Лесик Р.Б.

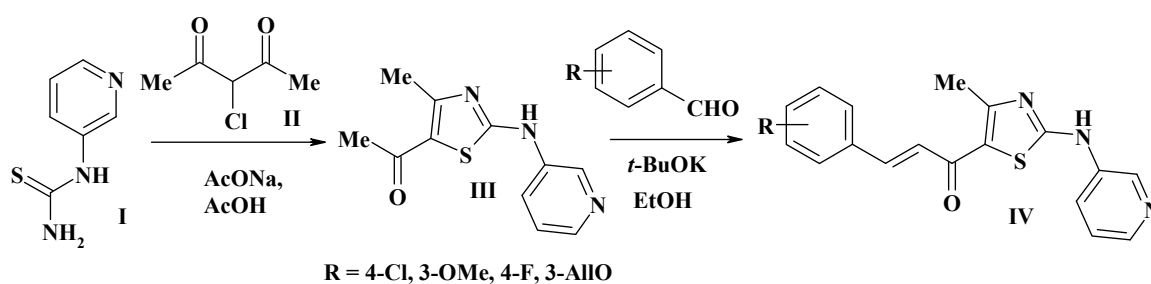
Львівський національний медичний університет

імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, 79010, Львів-10, Україна

e-mail: dr_r_lesyk@org.lviv.net

Тіазольний та піридиновий гетероцикли є відомими фармакофорними фрагментами з встановленим різностороннім біологічним потенціалом. Поєднання наведених гетероциклічних «матриць» в одній молекулі може супроводжувалось виникненням синергічного ефекту і приводити до підсилення відомого чи досягнення нового фармакологічного профілю. Враховуючи наведене, метою нашої роботи був дизайн тіазол-піридинових гібридних молекул як потенційних біологічно активних сполук.

[2+3]-Циклоконденсацією 3-піридинтіосечовини (I) з 3-хлороацетилацетоном (II) в оцтовій кислоті одержано відповідний 1-[4-метил-2-(піридин-3-іламіно)-тіазол-5-іл]етанон (III). Зазначену сполуку вводили в реакцію Кляйзена-Шмідта з різноманітними ароматичними альдегідами, що дозволило синтезувати цільові арилідензаміщені (IV). Структура синтезованих сполук підтверджена методами спектроскопії ЯМР та хромато-мас-спектрометрії.



Скринінг протираковинної активності одержаних сполук на 60 ліній ракових клітин лейкемії, меланоми, раку легень, кишківника, ЦНС, яєчників, нирок, простати та молочної залози дозволив ідентифікувати ряд «сполук-хітів», що проявляють високий протимітотичний ефект ($GI_{50} = 0.14 \div 0.70 \mu M$) без вираженої селективності впливу на окремі види онкологічних захворювань.

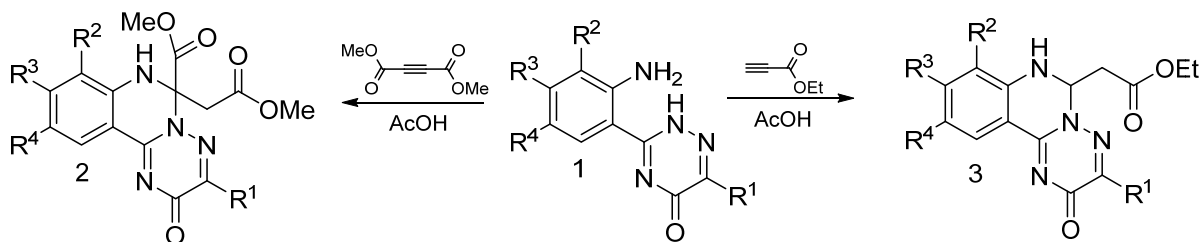
ЗАМІЩЕНІ 6-R-3-(2-АМІНОФЕНІЛ)-2H-[1,2,4]-ТРИАЗИН-5-ОНИ У РЕАКЦІЯХ ЕЛЕКТРОНОДЕФІЦИТНИМИ АЛКІНАМИ

Воскобойнік О.Ю., Коваленко С.І.

Запорізький державний медичний університет

69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26, e-mail: a.yu.voskoboynik@gmail.com

Похідні алкінів, які містять сильні електронакцепторні фрагменти, відносяться до високореакційноздатних електрофільних реагентів та знаходять широке застосування у органічному синтезі. Так, відомо, що як диметилацетилендикарбоксилат (DMAD), так і етилпропіонат легко взаємодіє з N-, O- та S-нуклеофілами виступаючи здебільшого в ролі 1,2- та 1,3-біелектрофілу. Зазначені перетворення дають змогу використовувати їх в якості синтетичного інструменту для конструювання нових гетероциклічних сполук. Враховуючи зазначене, та в продовження наших попередніх досліджень по вивченню напрямків хімічної модифікації заміщених 6-R-3-(2-амінофеніл)-2H-[1,2,4]-триазин-5-онів нами вивчена реакційна здатність останніх по відношенню до DMAD та етилпропіолату, як перспективний метод формування нових гетероциклічних похідних.



Показано, що кип'ятіння сполук **1** з еквімолярною кількістю диметилацетилендикарбоксилату або етил пропіолату в оцтовій кислоті призводить до анелювання піримідинового фрагменту та утворення [1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолінів **2** та **3** відповідно (схема). Таким чином DMAD та етилпропіолат в представлених перетвореннях відіграють роль 1,1-біелектрофілу, що є досить нетиповим для зазначених сполук.

Структура одержаних речовин підтверджена методами хромато-мас-спектрометрії, ^1H та ^{13}C ЯМР-спектрометрії, ІЧ-спектрометрії, мас-спектрометрії та рентгеноструктурного аналізу.

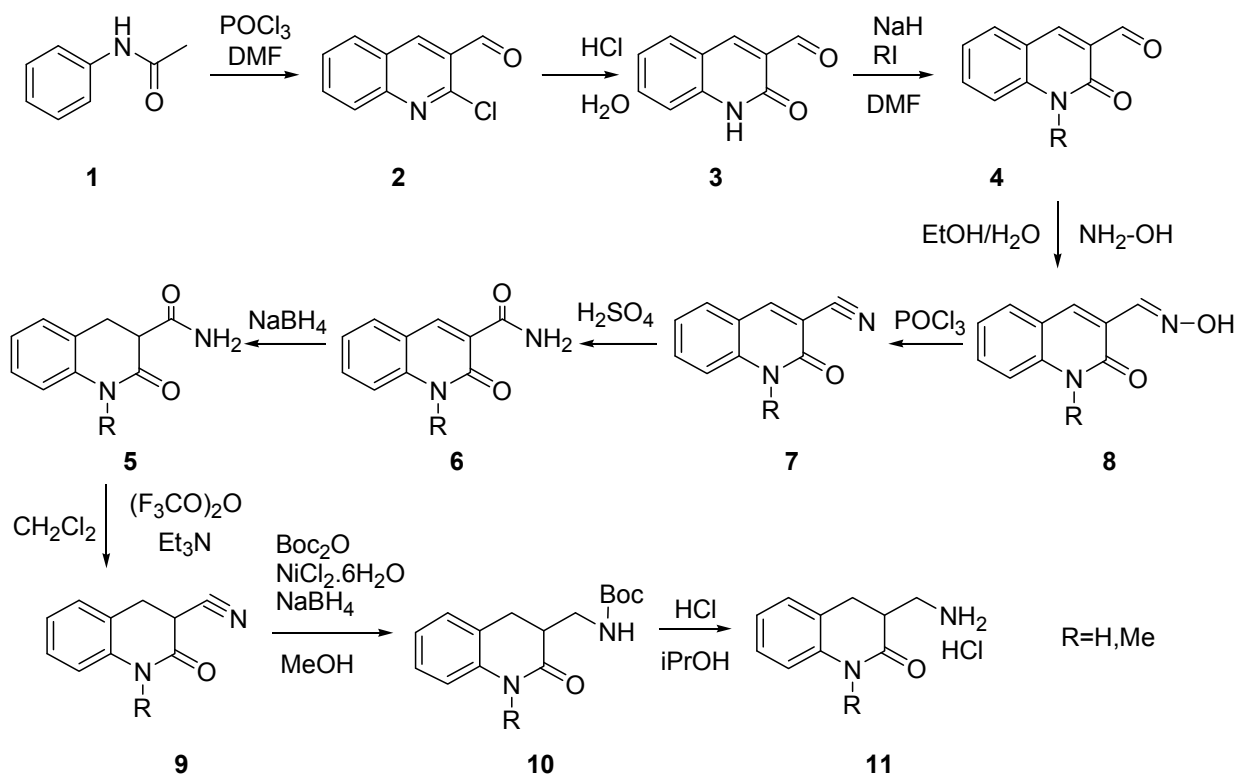
МЕТОД СИНТЕЗУ ПОХІДНИХ

3-(АМІНОМЕТИЛ)-3,4-ДИГІДРОХІНОЛІН-2-ОН

*Гіржева Л.В.¹, Курченко К.С.¹, Дяченко О.Д.²*¹Національний технічний університет України „Київський політехнічний інститут ім. Ігоря Сікорського” 03056, Київ, пр. Перемоги, 37, корпус 4;²ТОВ «НВП «УКРОРГСИНТЕЗ», 02094, Київ, вул. Червоноткацька, 67, корпус 45.

Хіноліновий фрагмент входить до складу багатьох природних сполук – алкалоїдів хінолінового ряду, які мають широкий спектр фізіологічної активності. З літературних джерел відомо, що похідні 2-хінолінону є антагоністами дофамінових і серотонінових рецепторів, інгібіторами зворотної транскриптази вірусу імунодефіциту людини. Препарати на їх основі використовують для лікування шизофренії, протозойних інфекцій та в протипухлинній терапії.

Метою даної роботи був синтез нових похідних хіноліну та розробка препаративних способів їх синтезу. Зокрема похідних 3-(амінометил)-3,4-дигідрохіноліну-2-онів, як вихідних сполук для одержання потенційних лікарських засобів.



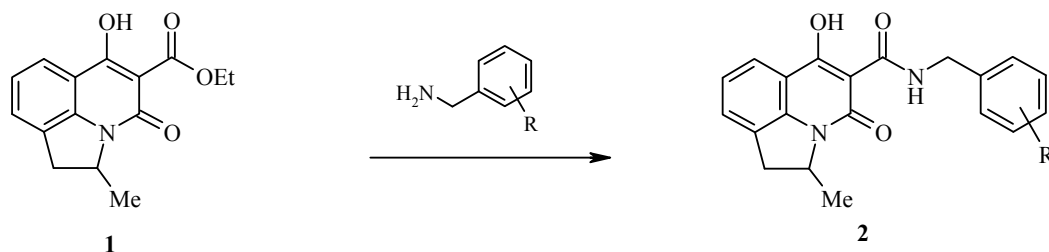
СИНТЕЗ, БУДОВА ТА ДІУРЕТИЧНІ ВЛАСТИВОСТІ
N-БЕНЗИЛ-6-ГІДРОКСИ-2-МЕТИЛ-4-ОКСО-2,4-ДИГІДРО-1*H*-
 ПІРОЛО[3,2,1-*ij*]ХІНОЛІН-5-КАРБОКСАМІДІВ

Голік М.Ю., Українець І.В., Сидоренко Л.В.

Національний фармацевтичний університет,

вул. Пушкінська 53, 61002 Харків, Україна, e-mail: aptekar4009@gmail.com

Після виявлення високої біологічної активності у тієї чи іншої групи хімічних речовин, як правило, слідує цикл робіт з вивчення близьких за будовою аналогів. Такий підхід дозволяє не тільки знаходити важливі для подальших пошуків структурно-фармакологічні закономірності, а й у значній мірі унеможливує створення так званих ліків-клонів. Фрагментом саме такого комплексного дослідження і є дане повідомлення, мета якого – прослідкувати як позначиться на діуретичних властивостях вивчених нами раніше *N*-арил-6-гідрокси-2-метил-4-оксо-2,4-дигідро-1*H*-піроло[3,2,1-*ij*]хінолін-5-карбоксамідів введення метиленового містка між карбамідним атомом нітрогену та ароматичним кільцем анілідного фрагменту. Синтез цільових об'єктів здійснено амідуванням естеру **1** відповідними бензиламинами у киплячому метанолі:



R = H, 2-F, 4-F, 2-Cl, 4-Cl, 2-Me, 3-Me, 4-Me, 2-OMe, 4-OMe, 3,4-(OMe)₂, 3-OCH₂O-4

Для підтвердження будови усіх синтезованих амідів **2** використано елементний аналіз, спектроскопія ЯМР (¹H і ¹³C) та мас-спектрометрія. Їх вплив на сечовидільну функцію нирок вивчали за стандартною методикою у дозі 10 мг/кг перорально. Порівняльний аналіз одержаних даних з результатами попередніх випробовувань показав, що в цілому проведена нами модифікація заслуговує на увагу, хоча й не завжди дає бажаний позитивний ефект: в одних випадках (R = 4-F або 4-OMe) перехід від анілідів до відповідних бензиламідів **2** з тими ж замісниками у ароматичному ядрі супроводжується помітним спадом діуретичної активності, а в інших (R = 3-Me і, особливо, R = H) – значним її зростанням.

БАГАТОКОМПОНЕНТНИЙ ПІДХІД ДО СИНТЕЗУ НОВОЇ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНОЇ СИСТЕМИ 2-АМІНО-4-*R*-4*H*-ПІРАНО[3,2- с][1,2]БЕНЗОКСАТІІН-3-КАРБОНІТРИЛ 5,5-ДІОКСИДУ

Григорів Г.В., Лега Д.О., Черних В.П., Шемчук Л.А.

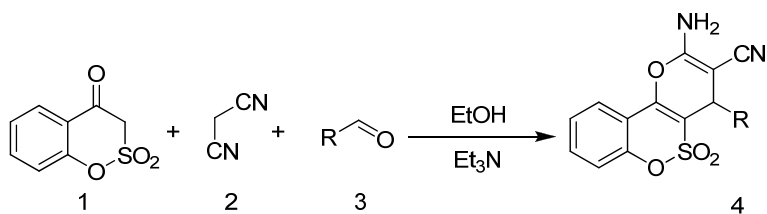
Національний фармацевтичний університет

61002, Україна, м. Харків, вул. Пушкінська, 53

orgchem@niph.edu.ua

Багатокомпонентні реакції (БКР) є зручним інструментом для конструювання складних молекулярних систем за одну стадію. Уникнення постадійного синтезу дозволяє підвищити ефективність процесу та скоротити загальний час перебігу синтезу цільових сполук, що викликає інтерес хіміків-синтетиків до даного аспекту синтетичної органічної хімії.

Відповідно до даних літератури для побудови ядра 2-аміно-4*H*-пірану використовується БКР енолнуклеofilів, метиленактивних нітрилів та карбонільних сполук. В ході дослідження нами був використаний 1,2-бензоксатіін-4(3*H*)-он 2,2-діоксид 1, який є структурним аналогом циклічних 1,3-дикарбонільних сполук. Вивчалася його взаємодія з малондинітрилом 2 та альдегідами ароматичного та аліфатичного ряду 3.



R	C ₆ H ₅	2-MeO-C ₆ H ₄	4-MeO-C ₆ H ₄	4-Cl-C ₆ H ₄	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	Me	Et	<i>n</i> -Pr	<i>n</i> -Bu	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Bu
Вихід, %	65	60	60	50	55	50	55	60	50	55	50

Встановлено, що оптимальними умовами для проведення реакції є використання як розчинника етанолу та триетиламіну – як каталізатора. У випадку ароматичних альдегідів утворення сполук 4 потребувало кип'ятіння реакційної суміші протягом 1 години. При використанні аліфатичних альдегідів взаємодія м'яко перебігала без нагрівання. Цільові 2-аміно-4*H*-пірани утворювалися з виходами 50-65%.

Структуру синтезованих сполук було доведено за допомогою методу ¹H ЯМР спектроскопії.

СИНТЕЗ НОВОЇ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНОЇ СИСТЕМИ ПІРАЗОЛО[5',1':3,4]ПІРАЗИНО[2,1-*b*]ХІНАЗОЛІНУ

Гринишин Є. В.¹, Цизорик Н.М.², Мусійчук Г.Р.², Більбут А.В.², Вовк М.В.²

¹ Національний університет «Києво-Могилянська академія»

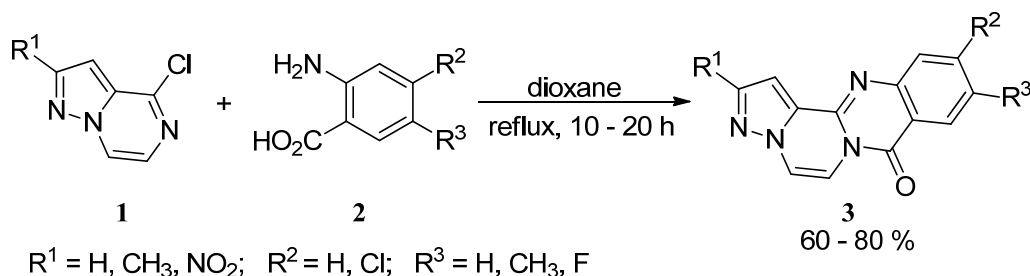
вул. Григорія Сковороди, 2, Київ

e-mail: hrynyshyn.yevhenii@gmail.com

² Інститут органічної хімії НАН України, вул. Мурманська, 5, Київ

Похідні хіназолін-4-ону містяться у значній кількості біологічно активних природних і синтетичних сполук. Хіназолінове ядро, конденсоване з гетероциклічними системами, входить до складу таких природних алкалоїдів, як фуміхіназолін, анацин, веруцин, гліантрипін та фісцалін, що проявляють протигрибкову та цитотоксичну дію. Похідні хіназолонів, анельованих фармакофорним піразолопіразиновим ядром, досі залишаються невідомими.

Нами запропоновано підхід до синтезу перших представників нової гетероциклічної системи 8*H*-піразоло[5',1':3,4]піразино[2,1-*b*]хіназолін-8-ону **3**. Він полягає у циклоконденсації 4-хлоропіразоло[1,5-*a*]піразинів **1** з антраніловими кислотами **2** при кип'ятінні в діоксані впродовж 10 – 20 год. Реакція є препаративно зручною завдяки високим виходам цільових продуктів та доступності антранілових кислот.



Будова синтезованих сполук надійно доведена методами ЯМР ¹H, ¹³C спектроскопії та хроматомас-спектрометрії.

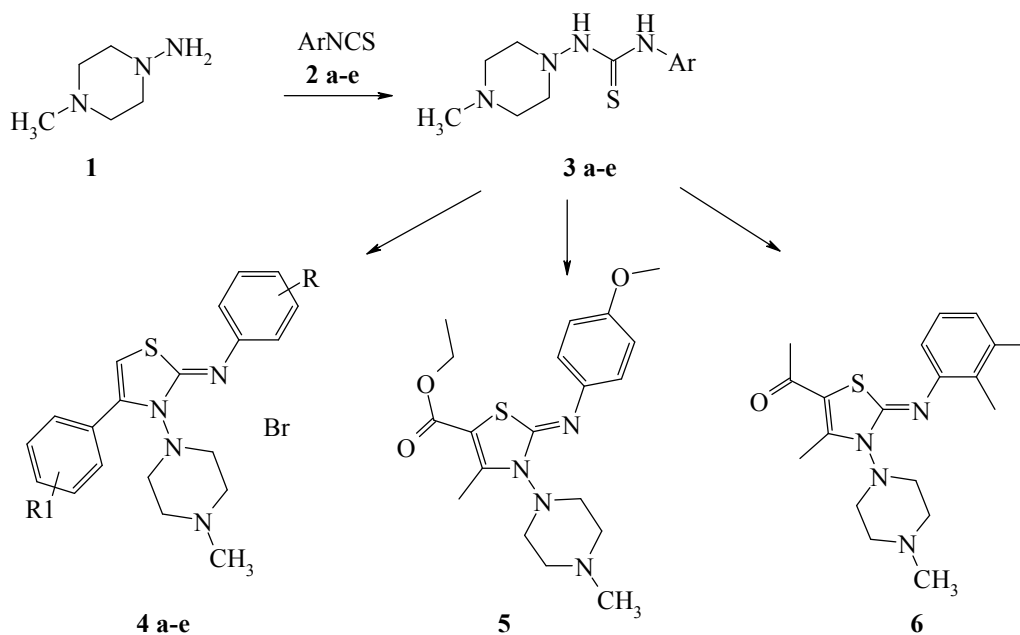
СИНТЕЗ ТА АНТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ ЗАМІЩЕНИХ 3-(N-МЕТИЛПІПЕРАЗІН-1-ІЛ)-3H-ТІАЗОЛ-2-ІЛІДЕН)-АРИЛАМІНІВ

Єр'оміна Г. О.¹, Перехода Л. О.¹, Єр'оміна З. Г.¹, Демченко Н. Р.²

¹Національний фармацевтичний університет, 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53,
anperem2012@gmail.com

²Чернігівський національний педагогічний університет імені Т.Г.Шевченка, 14013, м.
Чернігів, вул. Гетьмана Полуботка, 53

Конденсацією 1-аміно-4-метилпіперазину **1** з заміщеними арилізотіоціанатами **2 а-е** в середовищі сухого діоксану були одержані відповідні тіосечовини **3 а-е**. Нами показано, що взаємодія останніх з заміщеними фенацилбромідами в середовищі етилового спирту призводить до одержання відповідних гідробромідів **4 а-е**. Конденсація N¹-(4-метоксіфеніл)-N²-(N-метилпіперазін-1-іл)-тіосечовини з етиловим естером 2-хлор-3-оксомаєляної кислоти призводить до естеру **5**. В той же час, взаємодія еквімолярних кількостей N¹-(2,3-диметилфеніл)-N²-(N-метилпіперазін-1-іл)-тіосечовини з 3-хлорпентандіоном-2,4 в етилацетаті з високим виходом призводить до відповідного заміщеного тіазолу **6**.



де R,R₁ = H, OCH₃, CH₃, Cl

Будова синтезованих солей **4 а-е** та основ **5, 6** доведена за допомогою ¹H ЯМР-спектроскопії. Вивчені антимікробні властивості синтезованих сполук. Знайдені сполуки-лідери.

РОЗКРИТТЯ ЦИКЛУ 4-Н-ХРОМЕН-4-ІМІНІВ ПРИ ВЗАЄМОДІЇ З 1,2-, 1,3-, 1,4-ДИНУКЛЕОФІЛАМИ

Загорулько С.П.¹, Фарат О.К.², Варениченко С.А.¹, Марков В.І.¹

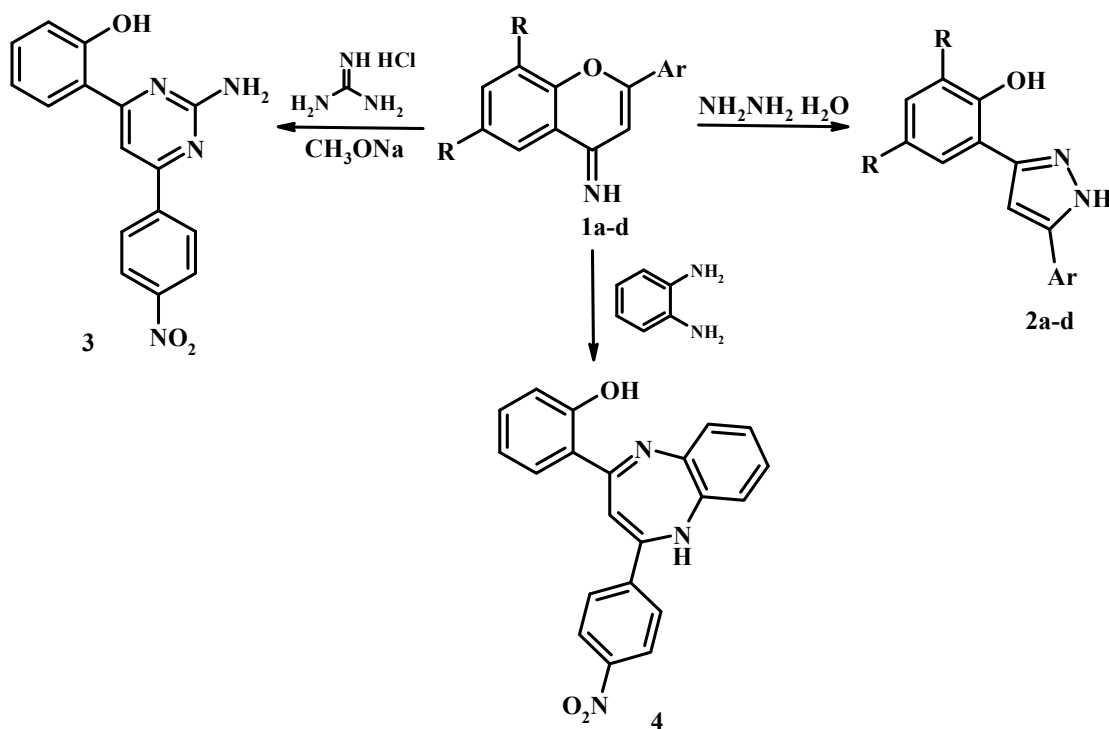
¹ДВНЗ «Український державний хіміко-технологічний університет»,

пр. Гагаріна 8, м. Дніпро, 49005

²Московський державний університет ім. М. В. Ломоносова,

м. Москва, 119991, e-mail: ZahorulkoSerhii92@gmail.com

Присутність у структурі о-гідроксифенольної групи представляє значний інтерес, оскільки даний фрагмент міститься в багатьох фармакологічно активних сполуках. Наявність декількох електрофільних центрів в вихідних 4-Н-хромен-4-імінах **1a-d**, дозволила провести взаємодію з різними нуклеофільними реагентами. У результаті в одну стадію з високими виходами було отримано о-гідроксифенольні похідні піразолів **2a-d**, амінопіримідину **3** та бензодіазепіну **4**.



a – R = H, Ar = Ph; b – R = H, Ar = 4-NO₂C₆H₄; c – R = i-Pr, Ar = Ph;

d – R = i-Pr, Ar = 4-NO₂C₆H₄

Будову усіх синтезованих сполук встановлено на основі аналізу даних ІЧ, ЯМР ¹H та ¹³C – спектроскопії, а також мас-спектрометрії.

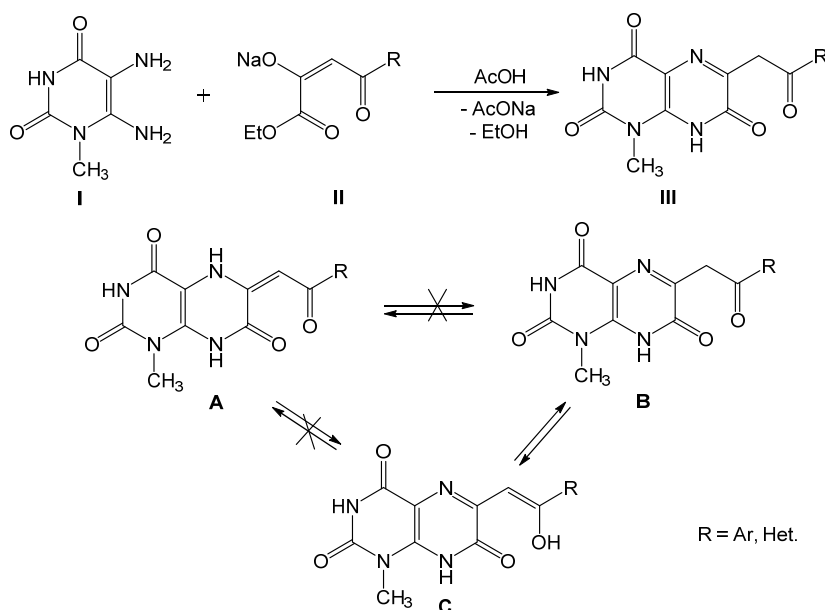
СИНТЕЗ, ТАУТОМЕРІЯ ТА АНТИРАДИКАЛЬНА АКТИВНІСТЬ 3-МЕТИЛ-6-ФЕНАЦИЛПТЕРИДИН-2,4,7(1H,3H,8H)-ТРИОНІВ

Казунін М.С., Воскобойнік О.Ю., Прийменко Б.О., Коваленко С.І.

*Запорізький державний медичний університет,
пр. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, 69035, Україна
aethoxy@gmail.com*

Птеридини та їх похідні – приваблива група біологічно активних сполук природного та синтетичного походження зі значним фармакологічним потенціалом. Більшість із птеридинів, які інгібують метаболічні шляхи за участю фолатів знайшли застосування як антибактеріальні, протималярійні та протипухлинні засоби.

Метою роботи був синтез, дослідження таутомерних перетворень 3-метил-6-фенацилптеридин-2,4,7(1H,3H,8H)-трионів (III), які були синтезовані за реакцією [4+2] циклоприєднання 3-метил-4,5-діаміноурацилу (I) з 1-етокси-1,4-діоксо-4-фенілбут-2-ен-2-олятами натрію (II).



В спектрах ^1H ЯМР реєструються сигнали протонів $-\underline{\text{C}}\text{H}=\text{C}(\text{OH})-$ та $-\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CO}-$ груп, що вказує на ймовірність існування сполук III у таутомерних формах А, В, С. Зазначений факт, підтверджується також ^{13}C ЯМР спектрами. За допомогою даних кореляційної спектроскопії (COSY, NOESY, HMBSC) визначено відсутність таутомеру А і наявність таутомерів В та С у keto-енольній рівновазі в розчині DMCO-d_6 .

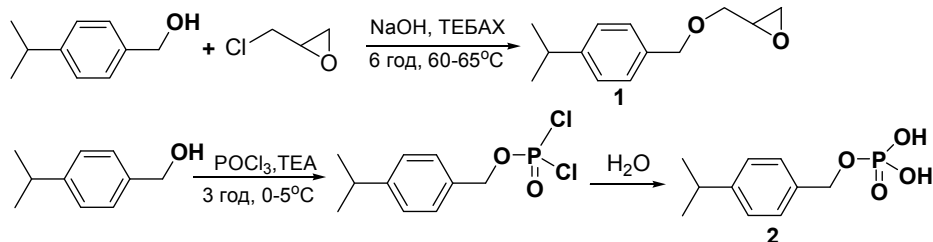
Синтезовані речовини виявляють антирадикальну дію *in vitro*, що вказує на перспективність їх подальшого дослідження на біологічну активність.

СИНТЕЗ НОВИХ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПОХІДНИХ КУМІНОВОГО СПИРТУ

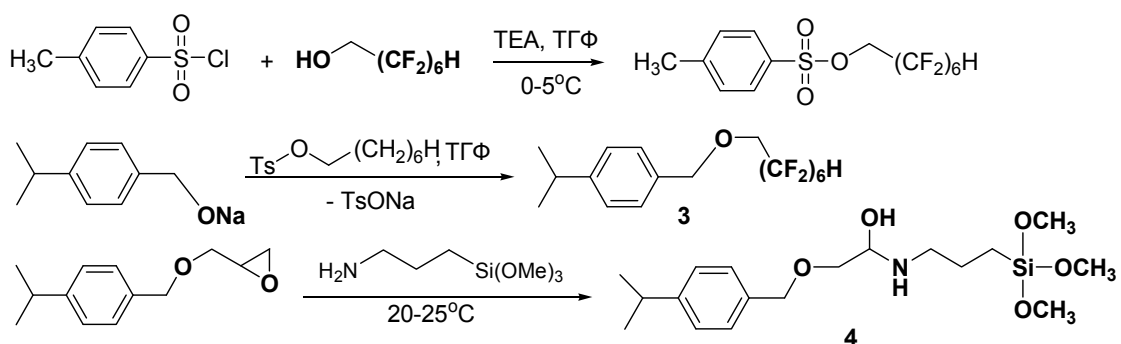
Кінаш Н. І., Надашкевич З. Я., Гевусь О. І.

Національний університет «Львівська політехніка», вул.С.Бандери 12, Львів
natakinash29@gmail.com

Ізопропілбензен та його похідні завдяки наявності реакційноздатного зв'язку С-Н у бензильному положенні здатний виступати як передавач ланцюга у реакціях вільнорадикальної полімеризації, що дозволяє вводити у макромолекули термінальні аралкільні фрагменти. Тому похідні кумінового спирту за групою ОН можуть бути цінними реагентами – передавачами ланцюга для одержання олігомерів з кінцевими функціональними групами. Із врахуванням цього, нами розроблено методи одержання нових похідних кумінового спирту за гідроксильною групою, які містять оксиранові, фосфатні, флуороалкільні та триалкоксисилільні функціональні групи:



Синтез флуоромісного кумінового етеру (3) проводили через стадію одержання флуоромісного тозилату і подальшої його реакції з натрій кумінатом:



Одержані етери та естер кумінового спирту можуть бути використані як передавачі кінетичного ланцюга у радикальній полімеризації для одержання полімерних матеріалів з відповідними термінальними функціями.

СИНТЕЗ НОВИХ ПОХІДНИХ 2,4-ДИГІДРОКСИАЦЕТОФЕНОНУ ТА ВИВЧЕННЯ ЇХ КОМПЛЕКСОУТВОРЕННЯ З ЙОНАМИ ЛАНТАНІДІВ

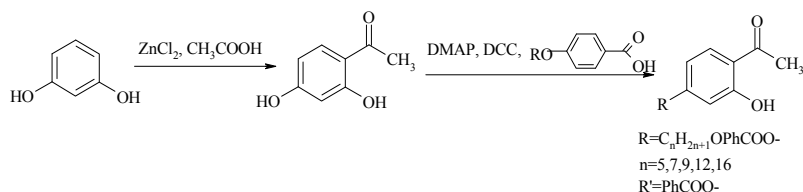
Кирильчук А.І.¹, Новікова Н.С.²

¹Одеський національний університет ім. І.І. Мечникова, вул. Дворянська, 2, Одеса,

²Фізико-хімічний інститут ім. О.В. Богатського НАН України, Люстдорфська дорога,
86, Одеса, 65080

kirilchuk95@ukr.net, nadyas.n73@gmail.com

Координаційні сполуки рідкоземельних елементів використовуються як матеріали для емісійних шарів в OLED [1]. Метою нашої роботи став пошук нових лігандів - похідних 2,4-дигідроксиацетофенону та дослідження впливу їх будови на можливість комплексоутворення з йонами лантанідів.



Дослідження проводились в розчині етанолу, співвідношення у комплексі рідкоземельного металу до ліганду складає 1:2. Встановлено, що одержані сполуки утворюють люмінесцентні комплекси з йонами Tb(III) та Eu(III). Інтенсивність люмінесценції різнолігандних комплексів (РЛК) Tb(III) зростає незначно при додаванні триоктилфосфін оксиду (ТОФО) та трифенілфосфін оксиду (в 1.2 -1.3 рази), в порівнянні з аналогічними комплексами Eu(III), інтенсивність яких при додаванні ТОФО та 3-фенантроліну зростає в 15 разів.

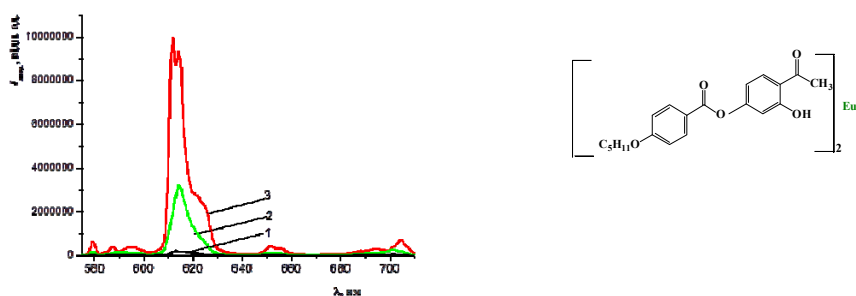


Рис.1. Спектри люмінесценції Eu(III) в комплексі з метил-2-гідроксі-4-(4-пентилоксібензоїлоксі)фенілкетонем (1); РЛК в присутності ТОФО (2) та Фен (3).

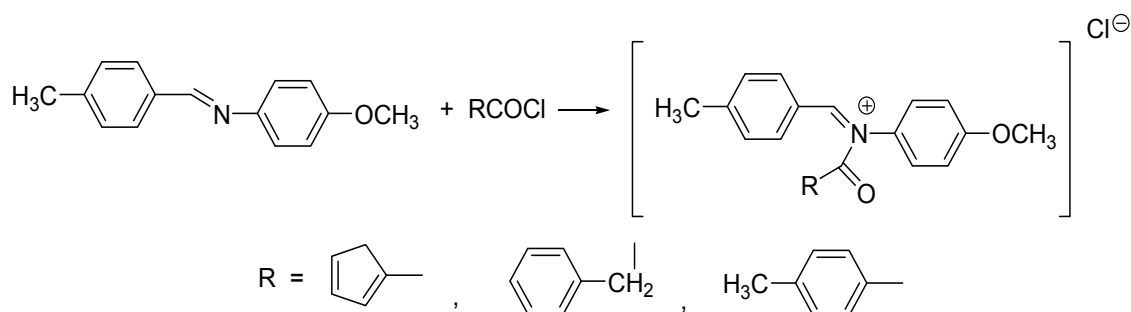
[1]. М.Ф. Каткова, А.Г.Витухновский, М.Н.Бочкарев // Успехи химии. — 2005. — Т.74, №12. — С.1193-1215.

АЦИЛІМІНІЄВІ СОЛІ ЯК РЕАГЕНТИ В РЕАКЦІЯХ N-АЛКІЛУВАННЯ

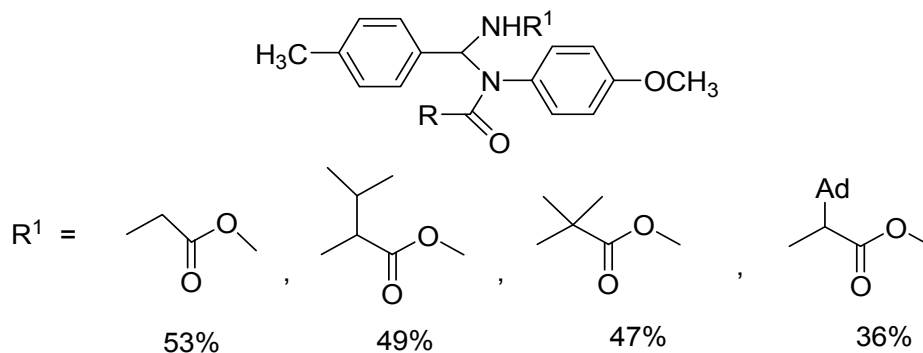
Климко Ю. Є.

Національний технічний університет України
«Київський політехнічний інститут» ім.І.Сікорського
просп. Перемоги, 37, м. Київ, Україна,
e-mail: yeklimko@ukr.net

Вперше показана можливість N-алкілювання естерів амінокислот ацилімінієвими солями з утворенням відповідних N-алкіламідів. Вихідні ацилімінієві солі були отримані за схемою по стандартній методиці [1,2].



Синтез здійснювався кип'ятінням реагентів в дихлоретані в присутності триетиламіну.



Виходи продуктів для відповідних естерів зазначені на схемі. Широкий набір різноманітних радикалів, як в амінокислотній, так і в ацилюючих компонентах призводить до великої кількості сполук з можливою фізіологічною активністю. Всі синтезовані речовини були ідентифіковані за допомогою спектроскопічних методів.

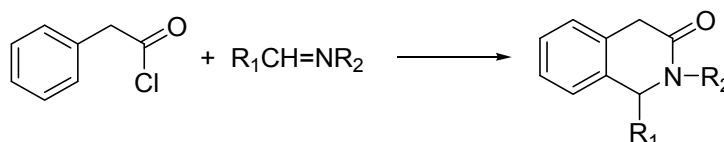
[1]. Bohme H., Hartke K.// Chem. Ber.-1963.-96, №2-S.600-603. [2]. Драч Б.С., Броварец В.С., Смолий О.Б.//Синтезы азотсодержащих гетероциклических соединений на основе амидоалкилирующих агентов/ Киев.: Наукова думка, 1992.- 174 С.

СИНТЕЗ АДАМАНТИЛВМІСНИХ 3-ОКСОТЕТРАГІДРОІЗОХИНОЛІНІВ

Климко Ю. Є.

*Національний технічний університет України
«Київський політехнічний інститут» ім.І.Сікорського
просп. Перемоги, 37, м. Київ, Україна,
e-mail: yeklimko@ukr.net*

Ядро тетрагідроізохіноліну входить до складу таких відомих алкалоїдів, як коріпалін, глауцин, пронуциферін та інших. Багато з них проявляють протимікробну, спазмолітичну, протизапальну активність. З іншої сторони відомо, що наявність об'ємних каркасних замісників (адамантил, діамантил, тощо) в молекулі з фармакофорними групами збільшує ліпофільність, знижує токсичність, в деяких випадках суттєво підвищує активність препаратів.



I: $R_1 = \text{Ph}$; $R_2 = \text{Ad-}$, $\text{AdCH}_2\text{-}$, $\text{AdCH}_2\text{CH}_2\text{-}$

II: $R_1 = \text{AdCH}_2\text{-}$, $R_2 = \text{Ph}$

Метою представленої роботи є синтез потенціально активних препаратів, що містять в положеннях 1 і 2 ізохінолінового ядра різні адамантилвмісні радикали.

Для одержання представлених на схемі структур було застосовано метод амідоалкілюючих агентів – основ Шиффа [1]. Останні були синтезовані на основі бензальдегіду і адамантилвмісних амінів (I) та 2-(1-адамантил)етанолу і аніліну (II).

Реакція проводилась в середовищі дихлоретану а присутності надлишку триетиламіну.

Виходи цільових продуктів були: для $R_2 = \text{Ad}$ - 78%, AdCH_2 – 84%, AdCH_2CH_2 – 87% , $R_2 = \text{AdCH}_2$ – 66%. Будова речовин доведена методами ІЧ, ЯМР ^1H та ^{13}C спектроскопії.

[1] Venkov A.P., Mollov N.M.//Synthesis. – 1982. - №3. – P.216-217.

АРИЛГЛЮКСАЛІ В СИНТЕЗІ ГІДАНТОЇНІВ, ТІОГІДАНТОЇНІВ ТА БЕНЗОЇНІВ

Штамбург В.Г.¹, Штамбург В.В.¹, Кравченко С.В.², Аніщенко А.О.³, Клоц Є.О.⁴

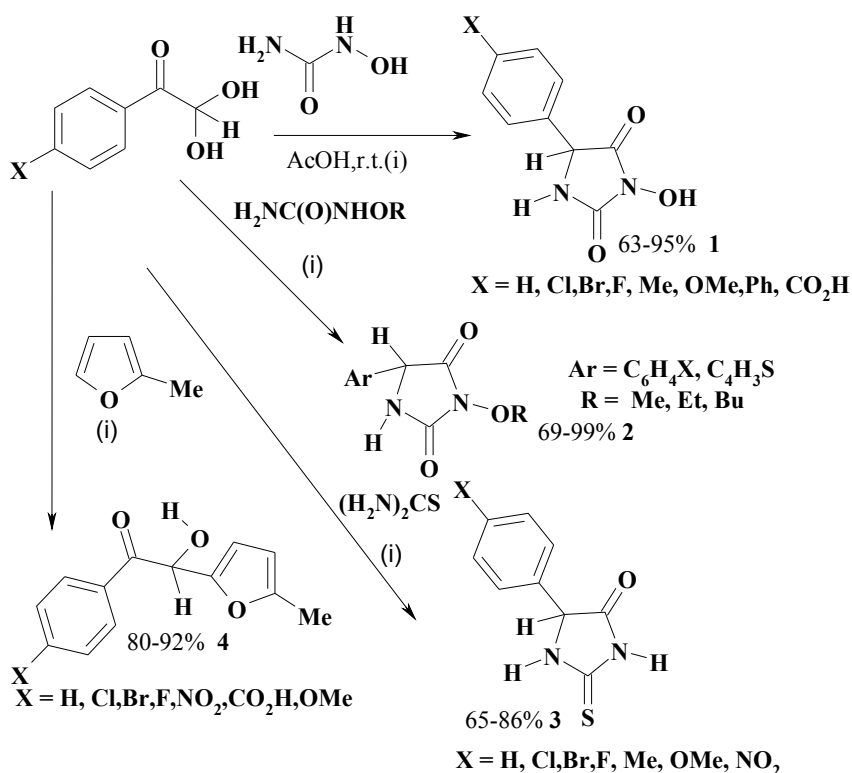
¹Український державний хіміко-технологічний університет,
пр. Гагаріна, 8, 49005, м. Дніпро

^{2*}Дніпропетровський державний аграрно-економічний університет,
вул. Єфремова, 25, 49600, м. Дніпро, e-mail: svtailor@ukr.net

³Дніпропетровський національний університет ім. О. Гончара,
вул. Наукова, 25, 49050, м. Дніпро

⁴Кіровоградський державний педагогічний університет ім. В. Винниченка,
вул. Шевченка, 1, 25006, м. Кропивницький

Арилглюксали є зручними вихідними сполуками для синтезу гідантоїнів та бензоїнів. Взаємодія арилглюксалей з N-гідроксисечовиною та N-алкоксисечовиною у середовищі оцтової кислоти при кімнатній температурі (i) дозволяє селективно отримувати такі мало відомі різновиди гідантоїнів, як 3-гідрокси-5-арилгідантоїни **1** та 3-алкокси-5-арилгідантоїни **2**, відповідно.



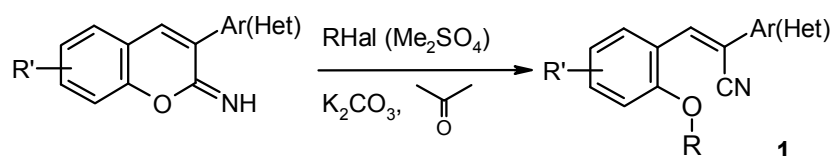
В цих же умовах арилглюксали реагують з тіосечовиною з утворенням 5-арил-2-тіогідантоїнів **3**. В реакції арилглюксалей з 2-метилфураном селективно утворюються арил(фурил)бензоїни **4**.

2-(4-НІТРОФЕНІЛ)-3-(2-АЛКОКСИФЕНІЛ)АКРИЛОНІТРИЛИ В РЕАКЦІЯХ ВІДНОВЛЕННЯ

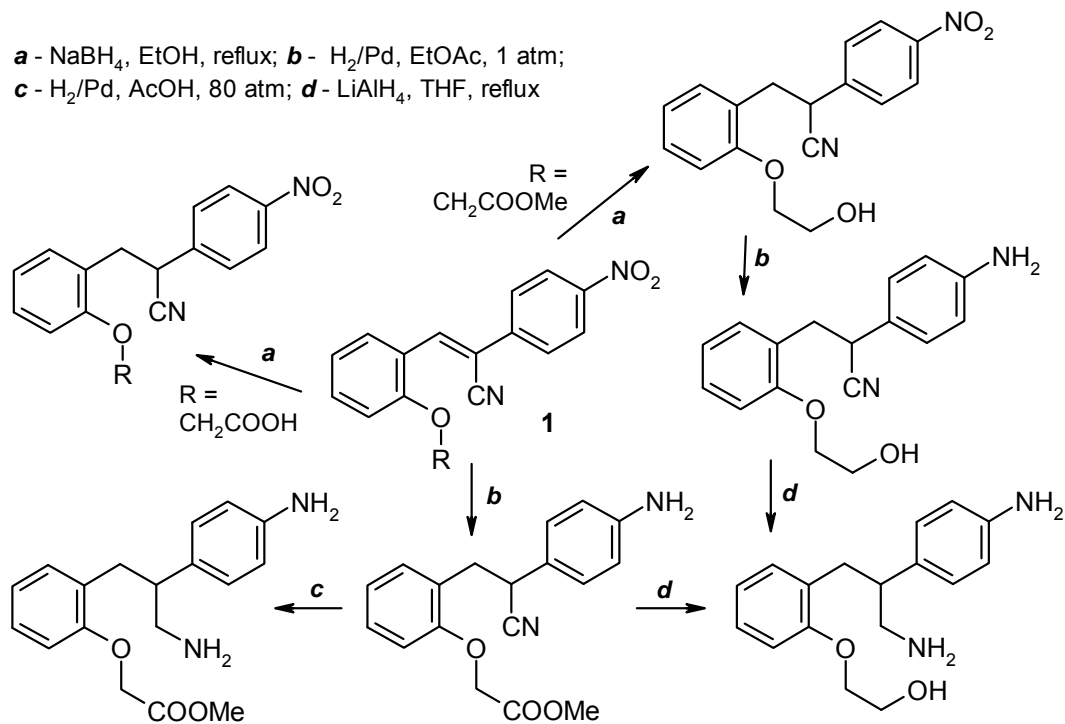
Кузів С.П., Шабликіна О.В., Іщенко В.В., Хиля В.П.

*Київський національний університет імені Тараса Шевченка,
вул. Володимирська, 64/13, Київ*

Останнім часом 2-(гет)арил-3-(2-алкоксифеніл)акрилонітрили **1** знайшли практичне застосування в різних сферах: від фармакології до оптики та рідкокристалічних матеріалів. Раніше нами було отримано широкий набір таких речовин шляхом алкілювання 2-імінокумаринів з ароматичними замісниками в 3-ому положенні [1]. Цей метод забезпечує значно ширшу варіативність алкоксильних фрагментів, ніж відомі до цього.



Шляхом селективного відновлення окремих функціональних груп на базі сполук **1** з *p*-нітрофенільним замісником було отримано функціоналізовані похідні, більшість із яких важко синтезувати у інший спосіб.



СИНТЕЗ ПОХІДНИХ 1(2H)-ІЗОХІНОЛОНІВ

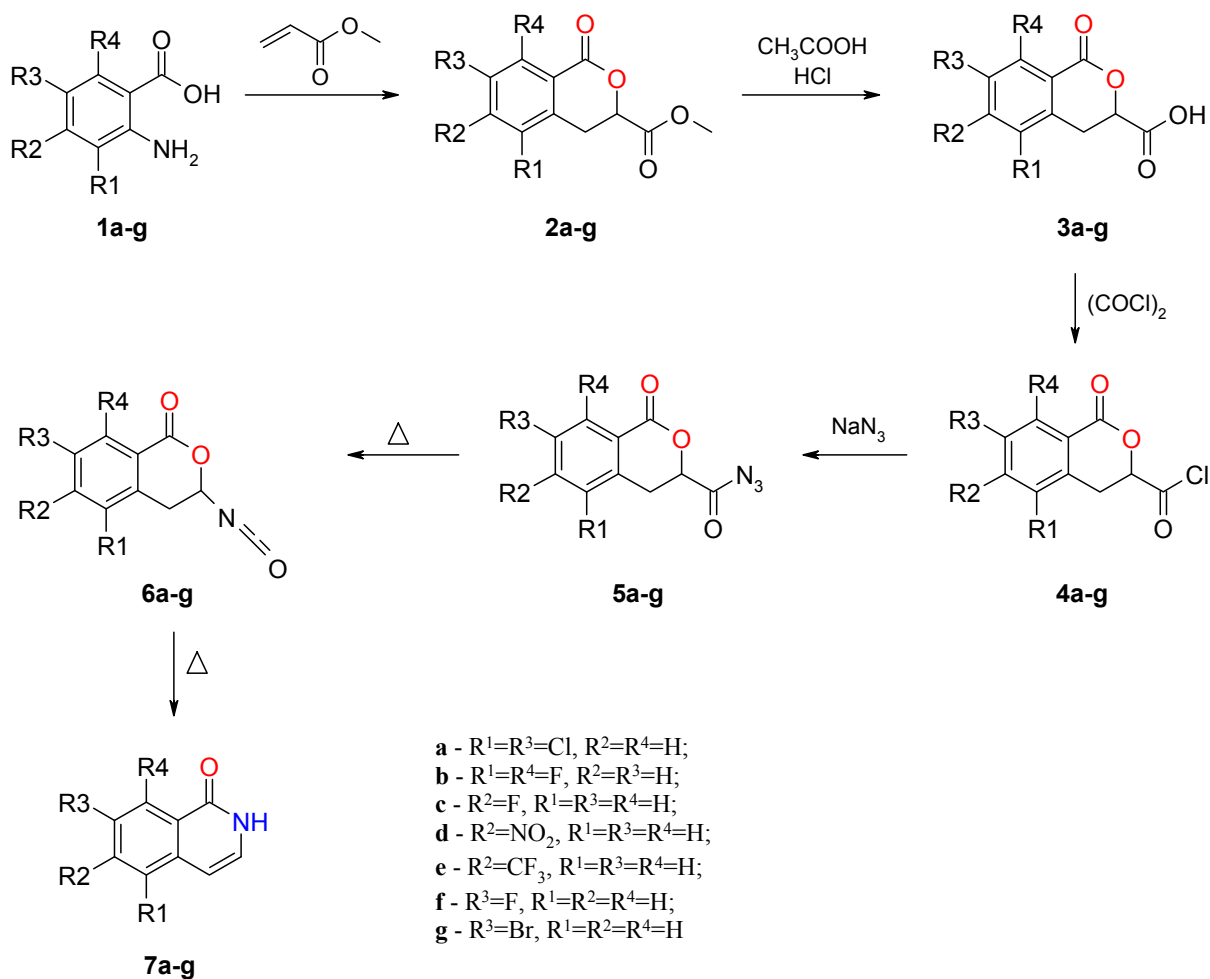
¹Василишин Р.Я., ²Курченко К.С., ²Гіржева Л.В., ³Матійчук В.С., ³Обушак М.Д.¹ТОВ «НВП «СНАМІН», вул. Червоноткацька, 78, Київ, 02094;²Національний технічний університет України „Київський політехнічний інститут

ім. Ігоря Сікорського” 03056, Київ, пр. Перемоги, 37, корпус 4;

³Львівський національний університет імені Івана Франка,

вул. Кирила і Мефодія 6, Львів 79005

Ізохінолони широко використовують у медицині завдяки широкому спектру їхньої біологічної активності. Ми розробили метод синтезу нових похідних 1(2H)-ізохінолонів з електроноакцепторними замісниками для вивчення їх біологічної дії. Досліджено різні варіанти наведеної схеми та знайдено оптимальні умови проведення реакцій. Реакцією арилювання метилакрилату синтезовано 3,4-дигідроізокумаринові естри **2**, з яких низкою перетворень отримано ізохінолін-1(2H)-они **7**:



Будову сполук підтверджено методами ЯМР ¹H, ¹³C - спектроскопії та мас-спектрометрії.

СИНТЕЗ НОВИХ ПОХІДНИХ ПІРОЛО[3,4-*d*]ХІНОЛІНУ ТА
ПІРОЛО[3',4':5,6]ПІРИДО[2,3-*d*]ПІРИМІДИНУ

Єфтенєва Р.І., Кушнір О.В., Лявинець О.С., Вовк М.В. *

Чернівецький національний університет ім. Ю. Федьковича,

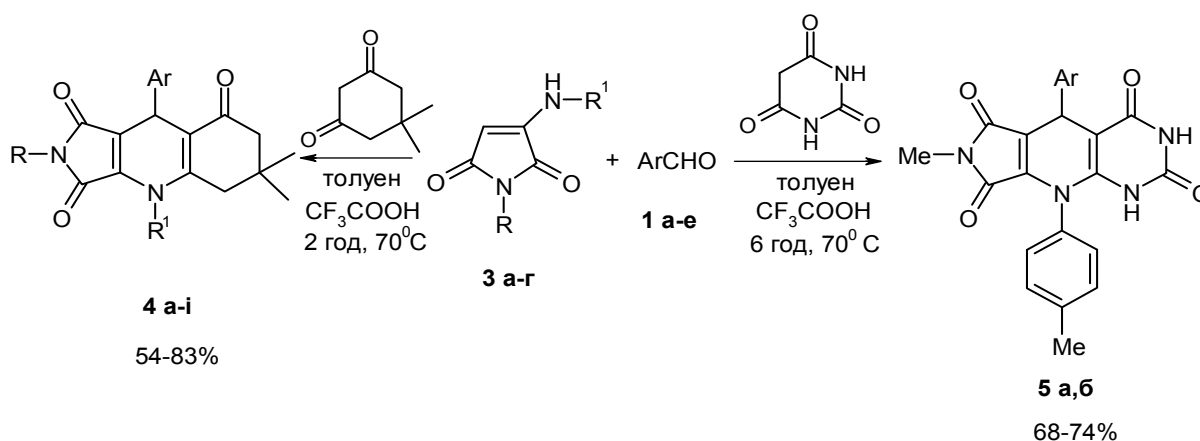
вул. М. Коцюбинського, 2, 58012, Чернівці,

* Інститут органічної хімії НАН України,

вул. Мурманська, 5, 02094, Київ oleg_kushn@ukr.net

Піроло[3,4-*b*]хіноліновий фрагмент є структурною складовою таких алкалоїдів як Камптотecin та Луотонін А. Окрім цього, похідні піроло[3,4-*b*]хіноліну відзначаються широким спектром біологічної та фармакологічної активності, зокрема, протипухлинної, антибактеріальної, інтерфероніндукуючої, а також є модуляторами рецепторів γ -аміномасляної кислоти.

Нами висвітлено результати по одержанню поліфункціональних піролохінолінів **4a-i** трикомпонентною циклоконденсацією за участю β -енаміноїмідів, ароматичних альдегідів та димедону в толуені в присутності трифтороцтової кислоти при 2 год нагріванні при 70 °С. Продемонстрована можливість використання в такій багатокомпонентній реакції і іншої 1,3-дикарбонільної сполуки – барбітурової кислоти. При цьому взаємодія з останньою приводить до утворення з високими виходами піроло[3',4':5,6]піридо[2,3-*d*] піримідинів **5a,b**.



1, Ar = 4-ClC₆H₄ (a), 3-NO₂C₆H₄ (б), 4-NO₂C₆H₄ (в), 4-FC₆H₄ (г), Ph (д), 4-MeC₆H₄ (e);

3, R = Me, R¹ = 4-MeC₆H₄ (a), R¹ = 4-BrC₆H₄ (б), R = Bn, R¹ = 4-MeC₆H₄ (в),
R¹ = 4-BrC₆H₄ (г).

АЗОЛЬНІ ПОХІДНІ НА ОСНОВІ КАРБОФУНКЦІОНАЛЬНИХ 1-ГІДРАЗИНІЛ-9,10-АНТРАЦЕНДІОНІВ

Лунін В.В.¹, Стасевич М.В.¹, Зварич В.І.¹, Конак Н.А.¹, Вовк М.В.², Новіков В.П.¹

¹Національний університет «Львівська політехніка», вул. С. Бандери, 12, Львів,

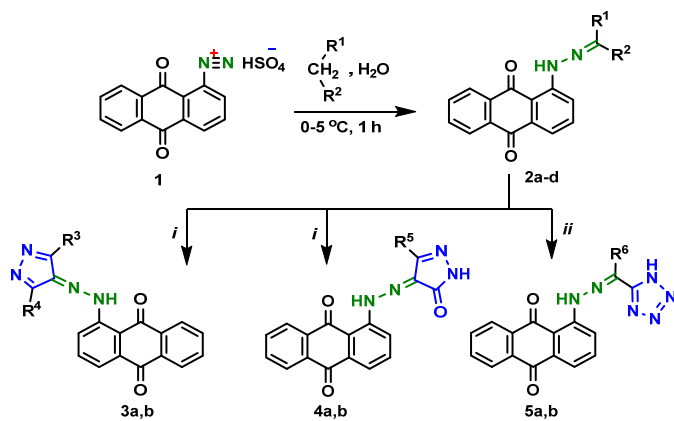
e-mail: vnovikov@polynet.lviv.ua

²Інститут органічної хімії НАН України, вул. Мурманська, 5, Київ,

e-mail: mvovk@i.com.ua

Гідразони, що містять в іліденовій частині молекули карбофункціональні замісники, завдяки своїй здатності реагувати з електрофільними та нуклеофільними реагентами, знаходять застосування в синтезі різноманітних азольних і азинових систем [1]. Одним із основних методів отримання такого типу структур є реакція сполучення ароматичних і гетероароматичних діазонієвих солей з метиленактивними реагентами в протонних органічних розчинниках у присутності основи [1]. Використовуючи цей підхід, нещодавно нами запропоновано спосіб одержання перших представників 1-гідразиніл-9,10-антрацендіонів з ацильними і етоксикарбонільними фрагментами [2].

З метою конструювання нових азоло-антрацендіонових гібридних структур, нами



i - $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, діоксан, 100 °C, 8-10 год;

ii - NaN_3 , NH_4Cl , ДМФА, 110 °C, 10 год

$\text{R}^1=\text{R}^2=\text{CN}$ (2a); $\text{R}^1=\text{CN}$, $\text{R}^2=\text{C}(\text{O})\text{OEt}$ (2b);

$\text{R}^1=\text{R}^2=\text{C}(\text{O})\text{Me}$ (2c); $\text{R}^1=\text{C}(\text{O})\text{Me}$, $\text{R}^2=\text{C}(\text{O})\text{OEt}$ (2d);

$\text{R}^3=\text{R}^4=\text{NH}_2$ (3a); $\text{R}^3=\text{R}^4=\text{Me}$ (3b); $\text{R}^5=\text{NH}_2$ (4a);

$\text{R}^5=\text{Me}$ (4b); $\text{R}^6=\text{CN}$ (5a); $\text{R}^6=\text{C}(\text{O})\text{OEt}$ (5b)

опрацьовано підхід до одержання раніше невідомих гідразонів 9,10-антрацендіону із нітрильними та етоксикарбонільними групами **2a,b**. Досліджено взаємодію карбофункціональних 1-гідразиніл-9,10-антрацендіонів **2a-d** із гідразин-гідратом та азидом натрію та розроблені препаративно зручні варіанти синтезу на їх основі раніше невідомих піразольних **3**, піразолонових **4** та тетразольних **5** похідних.

1. Elassar, A.-Z. A.; Dib, H. H.; Al-Awadi N. A.; Elnagdi, M. H. *ARKIVOC*, 2007, ii, 272.

2. Stasevych, M. V.; Zvarych, V. I.; Lunin, V. V., Vovk, M. V.; Novikov V. P. *Rus. J. Org. Chem.*, 2017, 53, 468.

ДЕКАРБОКСИЛЮВАЛЬНЕ ПРИЄДНАННЯ МАЛОНОВОЇ КИСЛОТИ ТА ЇЇ ПОХІДНИХ ДО

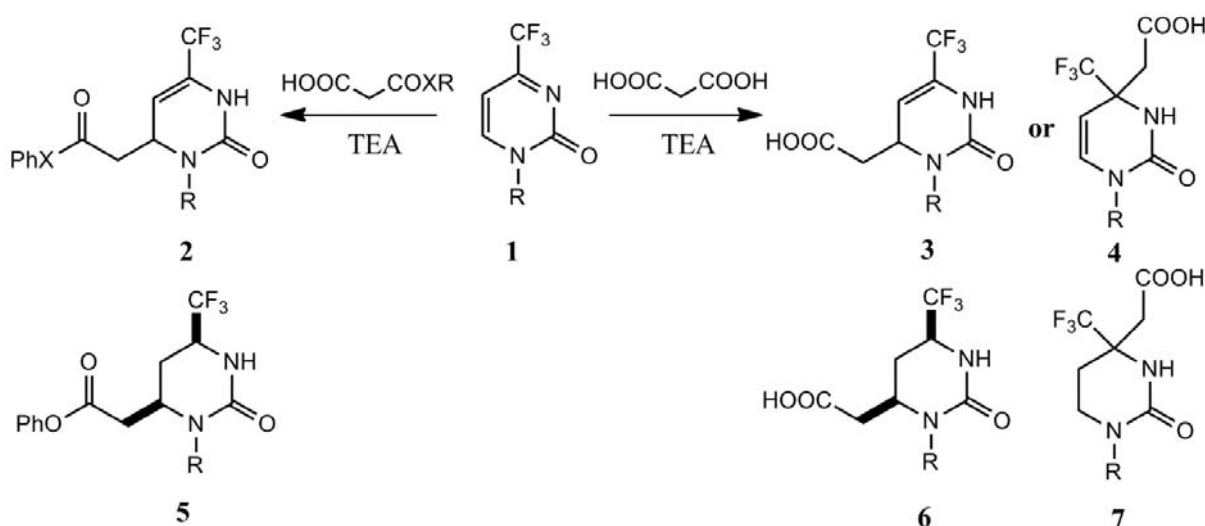
4-(ТРИФТОРОМЕТИЛ)ПРИМІДИН-2(1H)-ОНІВ

Мельников С.В., Сукач В.А., Ткачук В.М., Вовк М.В.

Інститут органічної хімії Національної академії наук України
02094, Україна, Київ, вул.Мурманська,5; melnykov8515@gmail.com.

Впродовж останніх років значна увага приділяється перспективному варіанту утворення С-С зв'язків, який ґрунтується на реакції декарбоксилювального приєднання похідних малонної кислоти до сполук із електрофільними подвійними зв'язками [1]. Нами досліджено органокаталітичне декарбоксилювальне приєднання малонної кислоти та її моно(тіо)естерів до 4-(трифлуорометил)піримідин-2(1H)-онів **1**, які можна розглядати як ефективні моделі гетероциклічних кетімінів із двома електрофільними центрами.

Встановлена залежність виходу продуктів регіоселективного приєднання від природи реагентів та умов перебігу реакції. Визначені параметри селективного декарбоксилювального приєднання малонної кислоти по положеннях 4 та 6 піримідинового циклу. При відновленні продуктів приєднання **2-4** отримані гідровані піримідони **5-7**, що мають *цис*-конфігурацію естерної (карбоксильної) та трифторометильної груп (**5,6**).



¹ Nakamura S., *Org. Biomol. Chem.*, **2014**, 12, 394-405.

МОДИФІКАЦІЯ АЛКІЛОВИХ ЕСТЕРІВ 4-АМІНОБЕНЗЕН-ТІОСУЛЬФОКИСЛОТИ ХІНОЛІНОВИМ ФРАГМЕНТОМ

***Монька Н.Я.¹, Василюк С.В.¹, Хоміцька Г.М.¹, Шиян Г.Б.¹, Баранович Д.Б.¹,
Вовк М.В.², Новіков В.П.¹, Лубенець В.І.¹***

¹Національний університет „Львівська політехніка”, 79013, м. Львів, вул. С. Бандери,
12, e-mail: vlubenets@gmail.com

²Інститут органічної хімії НАН України, 02660, вул. Мурманська, , м. Київ

Хінолін і його похідні є важливим класом гетероциклічних сполук, деякі з них проявляють протималарійну [1], протипухлинну [2,3], фунгіцидну, бактерицидну та рістстимулюючу [5] активності. В літературі також показано перспективність похідних 2-хлорхінолін-3-карбальдегіду як потенційних антиоксидантів [6] та нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази людини з ВІЛ-1 [7].

Не менш цікавими об'єктами досліджень з точки зору практичного застосування як ефективних біоцидних та лікарських субстанцій є естери 4-амінобензентіосульфоїкислоти, які будучи малотоксичними сполуками (LD₅₀=2000) проявляють широкий спектр протимікробної дії, високу антибактеріальну та фунгіцидну активність і є рекомендовані як ефективні засоби захисту рослин, біоцидні добавки, консерванти фруктів та овочів, лікарські засоби [8].

З метою пошуку перспективних біологічно активних субстанцій нами досліджено модифікацію алілових естерів 4-амінобензентіосульфоїкислоти естерів тіосульфоїкислот з 2-хлорохінолін-3-карбальдегідом.



R= -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₅, -C₃H₇, -C₄H₉, -C₆H₅

Будова та індивідуальність вперше синтезованих тіосульфоестерів з хіноліновим фрагментом підтвердженні даними ІЧ, ¹Н ЯМР спектроскопії елементним аналізом та методом ТШХ.

ХІМІЧНА МОДИФІКАЦІЯ БЕНЗЕНОВОЇ ЧАСТИНИ ХІНОЛОНОВОГО ЯДРА 4-ГІДРОКСИ-6,7-ДИМЕТОКСИ-2-ОКСО-*N*- (ПІРИДИН-3-ІЛМЕТИЛ)-1,2-ДИГІДРОХІНОЛІН-3-КАРБОКСАМІДУ

Моспанова О.В.¹, Українець І.В.², Алексєєва Т.В.²

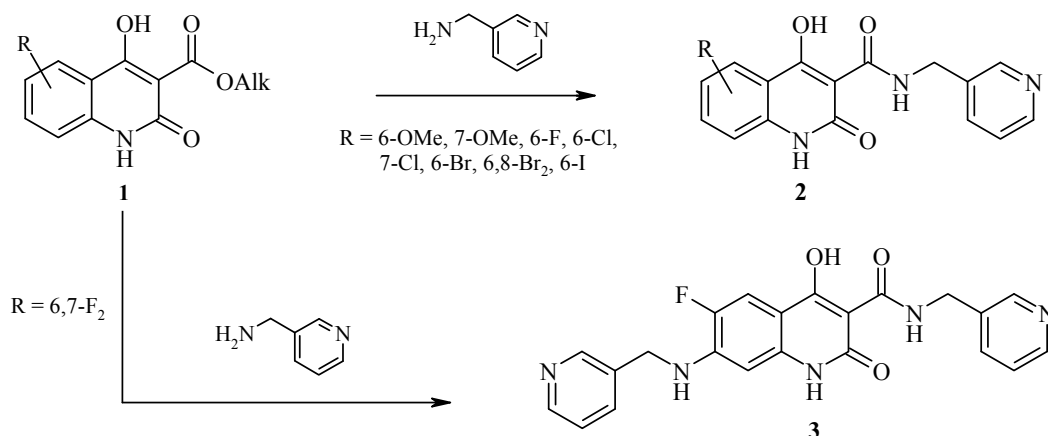
¹Київський національний університет технологій та дизайну,

²Національний фармацевтичний університет, м. Харків

вул. Немировича-Данченка, 2, 01011 Київ, Україна,

e-mail: evmospanova@ukr.net

Цілеспрямований пошук нових анальгетиків виявив 4-гідрокси-6,7-диметоксі-2-оксо-*N*-(піридин-3-ілметил)-1,2-дигідрохінолін-3-карбоксамід (**2**, R = 6,7-(MeO)₂), який завдяки високій активності та низькій токсичності був обраний структурою-лідером. Щоб встановити вплив на біологічний ефект окремих угруповань нами одержано серію близьких аналогів цієї сполуки, модифікованих виключно у бензеновій частині хінолонового ядра. Синтез об'єктів дослідження здійснено амідуюванням нижчих алкілових естерів **1** піколіл-3-аміном у суміші ДМФА з метанолом (3:1):



Реакція перебігає без ускладнень, приводячи до цільових амідів **2** з високими виходами. Виключення складає лише 6,7-дифлуорзаміщений естер **1**, у разі якого помічена серйозна конкуренція амідуюванню з боку нуклеофільного заміщення за 7-F-атомом, яка призводить до утворення продукту **3**. Будова одержаних сполук доведена даними елементного аналізу, спектроскопії ЯМР (¹H і ¹³C), а також мас-спектрометрії.

Фармакологічні дослідження показали, що введені нами у бензенову частину хінолонового ядра замісники на анальгетичному ефекті структури-лідера позначаються неоднозначно: наприклад, видалення однієї з метоксігруп супроводжується помітним спадом активності, тоді як 6-атом брому дещо її посилює.

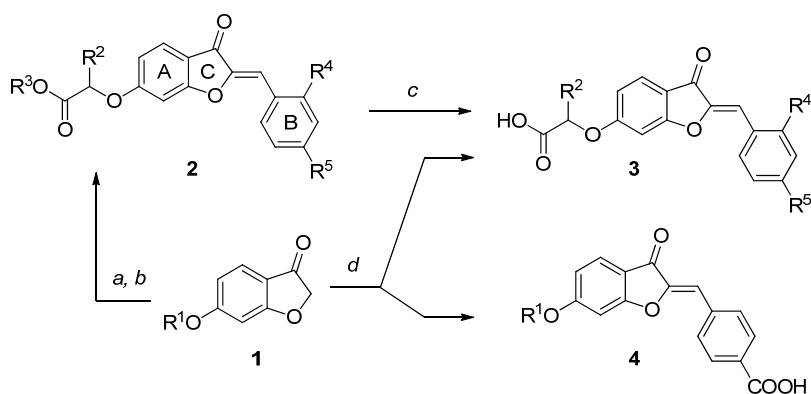
СИНТЕЗ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ КАРБОКСИЛЬОВАНИХ ПОХІДНИХ АУРОНУ ЯК ІНГІБІТОРІВ КСАНТИНОКСИДАЗИ

Музичка О.В., Кобзар О.Л., Попова А.В., Фрасинюк М.С., Вовк А.І.

Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України, вул. Мурманська, 1, Київ

vovk@bpci.kiev.ua

Метою цієї роботи був синтез похідних аурону, які містять карбоксильну групу у циклі А і В, та дослідження їх здатності інгібувати ксантиноксидазу *in vitro*. Відомо, що висока активність цього ензиму приводить до накопичення в крові сечової кислоти, що пов'язано з розвитком гіперурикемії, подагри, а також інших хронічних захворювань.



R¹ = H; Me; CH₂COOMe; CH₂C(=CH₂)Me; CH₂Ph; CH₂C₆H₃Me_{2-2,5}; 1-naphthylmethyl
 R² = H; Me; R³ = Me; Et; R⁴ = H; Cl; OMe; COOH; R⁵ = H, Cl, COOMe, COOH
 a) ArCHO, DMF, EtOH, KOH, r.t.; b) BrCH(R²)COOR³, K₂CO₃, DMF, 60-80°C;
 c) AcOH, H₂SO₄, reflux; d) ArCHO, NaOMe, MeOH, r.t.

Похідні аурону були синтезовані алкілуванням 6-гідроксиауронів похідними галогеноцтової кислоти з наступним омиленням естерної групи, а також конденсацією похідних бензофуранону-3 з 4-формілбензойною кислотою. Згідно з проведеним синтезом, ми дослідили *in vitro* дві групи похідних аурону, що характеризуються різною інгібувальною здатністю щодо ензиму. Аурони з карбоксильною групою в положенні 4' (В-кільце) (4) виявились ефективними інгібіторами ксантиноксидази зі значеннями IC₅₀ в низькомікромольному діапазоні. Вплив цих сполук був приблизно в 50 разів кращий, ніж дія ауронів з карбоксиметоксильною групою в положенні 6 кільця А (3) [1]. Таким чином, функціоналізовані аурони можуть представляти інтерес для подальших досліджень як потенційні інгібітори ксантиноксидази.

[1] O.V. Muzychka, O.L. Kobzar, A.V. Popova, M.S. Frasinuk, A.I. Vovk. *Bioorg. Med. Chem.*, **2017**, doi.org/10.1016/j.bmc.2017.04.048.

СИНТЕЗ ТІОСУЛЬФОНАТНИХ ПОХІДНИХ З ХРОМЕНОВИМ ФРАГМЕНТОМ

Наконечна А.В.¹, Бондаренко С. П.², Новіков В. П.¹, Лубенець¹ В.І.

¹Національний університет «Львівська політехніка»

вул. С.Бандери 12, 79013 м. Львів, Україна

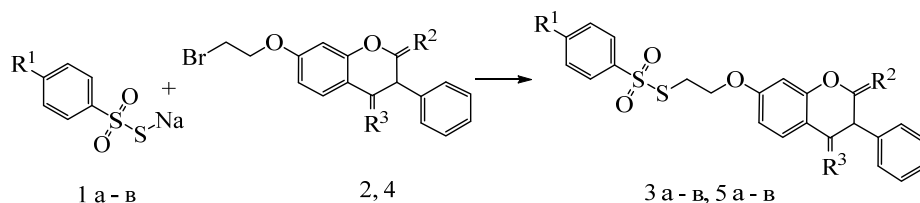
²Національний університет харчових технологій,

вул. Володимирська 68, 01601, м. Київ-33, Україна

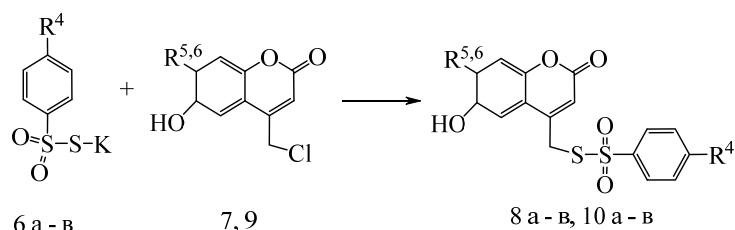
e-mail: vlubenets@gmail.com

Синтез перспективних біологічно активних сполук, введенням нових фармакоформних фрагментів, зокрема хроменових, в уже відомі біологічно активні речовини є одним з актуальних завдань у пошуку нових ефективних субстанцій.

Відомо, що природними структурними аналогами хроменових сполук є: флавоноїди, які проявляють антивірусну, протиракову, антибактерицидну, протизапальну, протиалергічну, антимуутагенну дії; та кумарини, які використовують в добавках до їжі, у косметиці, як оптичні відбілювачі, лазерні барвники, ароматизатори, пестициди, антиоксиданти, антикоагулянти та протимікробні агенти. Тому доцільною є модифікація тіосульфонатних сполук, які проявляють широкий спектр біологічної дії хроменовими фрагментами. Результати прогнозованого біологічного скринінгу за програмою PASS свідчать про перспективність таких структур як протипухлинних, хіміопротекторних, протигрибкових, гіпотензивних, антисептичних та антигельмінтних сполук. Нами синтезовано хроменові естери тіосульфокислот наступних структур: 3 а - в, 5 а - в, 8 а - в, 10 а - в.



де $R^1 = -\text{NHCOCH}_3$ (1а), $-\text{NH}_2$ (1б), $-\text{CH}_3$ (1в); 2,3: $R^2 = -\text{O}$; 4,5: $R^3 = -\text{O}$.



де $R^1 = -\text{NHCOCH}_3$ (6а), $-\text{NH}_2$ (6б), $-\text{CH}_3$ (6в); 7,8: $R^6 = -\text{CH}_3$; 9,10: $R^5 = \text{H}$.

N-ФЕНАЦИЛЬНІ ТА N-БЕНЗИЛЬНІ ТІАЗОЛІЄВІ СОЛІ ЯК ІНГІБІТОРИ ХОЛІНЕСТЕРАЗ

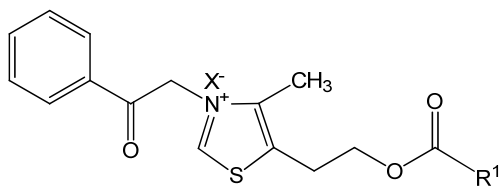
Очеретнюк А.Д., Кобзар О.Л., Бабій Л.В., Вовк А.І.

Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України

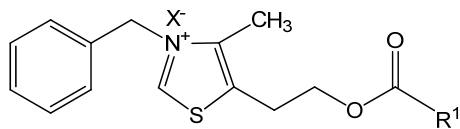
vovk@bpci.kiev.ua

Використання інгібіторів холінестераз є важливим терапевтичним підходом при симптоматичному лікуванні пацієнтів з нейродегенеративними захворюваннями, в тому числі хворобою Альцгеймера. Однією з причин її виникнення є дефіцит ацетилхоліну, що бере участь у передачі нервового імпульсу. Інгібування холінестераз сповільнює гідроліз нейромедіатора, що дозволяє пом'якшити негативні ефекти його дефіциту. Відомо, що тіамін (вітамін B₁), який виявляє нейротропні властивості та залучений до механізму синтезу ацетилхоліну, є дуже слабким інгібітором холінестераз. Метою цього дослідження був пошук і вивчення інгібіторів холінестераз серед N-фенацильних та N-бензильних тіазолієвих солей – структурних аналогів вітаміну B₁.

За результатами молекулярного моделювання було синтезовано та досліджено *in vitro* ряд сполук загальної формули **I** та **II**, що вміщували в положенні 5 тіазолієвого циклу норборнільний, фенільний, 3-нітрофенільний, 4-нітрофенільний або 3-нітро-4-морфолінофенільний замісник. N-Фенацильні похідні **I** інгібували активність холінестераз зі значенням IC₅₀ в інтервалі від 2 до 50 мкМ. При цьому вони дещо краще



I



II

впливали на активність бутирилхолінестерази, ніж ацетилхолінестерази. В свою чергу, N-бензильні тіазолієві солі загальної формули **II** значно ефективніше впливали на активність холінестераз (значення IC₅₀ в інтервалі від 0,03 до 10 мкМ) та виявились селективними інгібіторами ацетилхолінестерази.

Отримані дані свідчать про те, що тіазолієвий скафолд може бути використаний для конструювання нових ефективних і селективних інгібіторів ацетилхолінестерази та бутирилхолінестерази.

ОКИСНЕННЯ НІТРОГЕНВМІСНИХ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СПОЛУК ПЕРОКСИКИСЛОТАМИ В РІЗНИХ РОЗЧИННИКАХ

Дутка В. С., Ощановська Н. В., Мельник Д. Я.

Львівський національний університет імені Івана Франка

вул.. Кирила і Мефодія 6, 79005, Львів, Україна

e-mail: vdutka@ukr.net

Окиснення гетероциклічних сполук пероксидами різного типу привертає велику увагу завдяки можливості отримувати N-оксиди досліджуваних сполук. Нами вивчений процес окиснення піридину, акридину, хіноліну та 8-оксихіноліну пероксидекановою кислотою в середовищі різних органічних розчинників. Окиснення цих сполук відбувається за подібним механізмом (рис.1). На першій стадії процесу окиснення швидко формується проміжна сполука гетероциклічна сполука-ПДК, яка розпадаючись на другій стадії дає продукти реакції. Як на першу, так і на другу стадію буде впливати розчинник в якому перебігає процес.

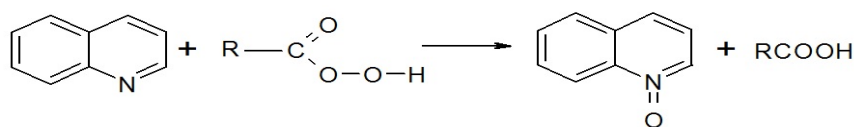


Рис.1. Загальна схема окиснення хіноліну пероксикислотою.

Кінетичні криві для реакції окиснення досліджуваних сполук у всіх розчинниках лінійні в координатах $\ln(C_0/C_t)$ від τ , що вказує на те, що кінетику процесу можна описати кінетичним рівнянням швидкості реакції першого порядку. Отримані результати вказують на те, що середовище в якому проводять реакцію впливає на швидкість окиснення, а саме на числові значення (k), та ($E_{ак}$).

На основі отриманих результатів були розраховані параметри перехідного стану реакції окиснення (ΔH^\ddagger , ΔS^\ddagger і ΔG^\ddagger). Значення ΔS^\ddagger є від'ємні, що свідчить про більшу впорядкованість перехідного стану порівняно з вихідним. Залежність між параметрами ΔH^\ddagger і ΔS^\ddagger є лінійна. Це свідчить про наявність компенсаційного ефекту у серії дослідів.

Для підтвердження механізму реакції проведено квантово-хімічні розрахунки досліджуваних процесів. Всі квантово-хімічні розрахунки молекул досліджуваних гетероциклічних сполук за допомогою програми МОРАК-2016 з графічним інтерфейсом Winmostar. Проведено розрахунок теплових ефектів досліджуваних процесів окиснення. Теоретично розраховані теплоти реакції задовільно співпадають з результатами, отриманими експериментально.

РОЗРОБКА ГЕТЕРОГЕННО-КАТАЛІТИЧНОГО СИНТЕЗУ

N-(2-ЕТОКСИЕТИЛ)-ПІПЕРИДИНУ

Павлов О.В., Сова С.Б., Білов В.В.

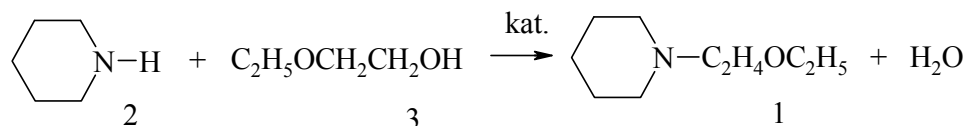
ДВНЗ «Український державний хіміко-технологічний університет»,

49005, Україна, м. Дніпро, пр. Гагаріна, 8 (каф. ТОРФП),

bvv1956@rambler.ru

Сполуки, що містять піперидиновий цикл з N-2-етоксиетильним фрагментом, виділяються широким спектром біологічної активності: лікарські властивості, рістрегулююча активність, пестицидна дія.

Інформація про отримання модельної сполуки (1) з 2-етоксиетанолу (3) та піперидину (2) в умовах гетерогенного каталізу нами не виявлена. Мета даної роботи - дослідження можливості отримання продукту (1) екологічно чистим каталітичним методом за реакцією:



Випробування нових каталізаторів (1-5) проводили на лабораторній установці з реактором проточного типу; зразки попередньо сушили та активували воднево-азотною сумішшю. Показники їх ефективності наведено в табл. 1.

Таблиця 1 - Порівняння каталітичного впливу контактів (1-5) на перебіг даної реакції при навантаженні вихідної суміші 0,4 г / (Г_{кат}×год), молярному співвідношенні (3) : (2) : Н₂ = 1 : 1 : 8 та температурі синтезу 220°C

Каталізатор	Питома каталітична активність, моль (3) / (Г _{кат} ×год)	Вихід (1), %
48% CuO-ZnO-Al ₂ O ₃ -CaO (1)	0,00218	45,8
48% CuO-ZnO-Al ₂ O ₃ -CaO (2)	0,00104	21,9
51,6% CuO-ZnO-Al ₂ O ₃ -CaO (3)	0,00182	41,1
44,7% CuO-ZnO-Al ₂ O ₃ -CaO-ZrO ₂ (4)	0,00203	39,8
50,0% CuO-Al ₂ O ₃ -CaO (5)	0,00292	63,9

Спосіб приготування Cu-(Zn)-алюмокальцієвих каталізаторів (послідовність введення окремих компонентів) та їх склад суттєво впливають на ефективність перебігу даного синтезу. Кращими є зразки (5) та (1).

СИНТЕЗ 3-(3-АРИЛ-1-ФЕНІЛ-1H-4-ПІРАЗОЛІЛ)ХРОМЕН-2-ОНІВ

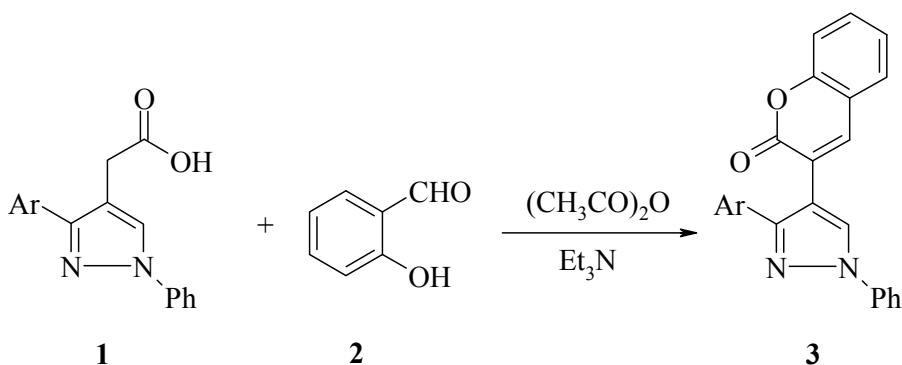
Панасенко Н. В.¹, Братенко М. К.¹, Вовк М. В.²¹Вищий державний навчальний заклад України

«Буковинський державний медичний університет», Театральна пл., 2, Чернівці

²Інститут органічної хімії НАН України, вул. Мурманська, 5, Київpanasenko.n@bsmu.edu.ua

Синтез нових сполук, які мають перспективу застосування в ролі лікарських засобів, є одним із ключових завдань органічної та фармацевтичної хімії. В контексті дизайну біологічно активних речовин для потреб медичної хімії ця проблема вирішується варіантами створенням нових підходів до синтезу оригінальних поліфункціоналізованих, схильних до подальшої структурної модифікації фармакофорними фрагментами.

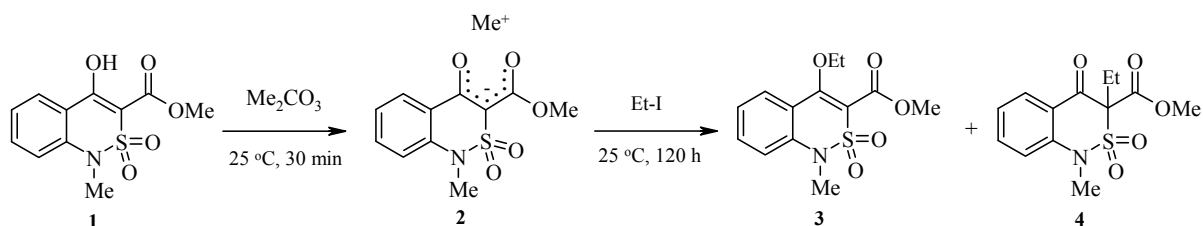
З цієї точки зору привабливими видаються гібридні структури із біофорними піразольним та кумариновим ядрами. Нами розроблено ефективний підхід до їх побудови, який ґрунтується на використанні раніше описаних нами 1,3-дизаміщених 4-піразолілоцтових кислот **1**. Показано, що конденсація останніх із саліциловим альдегідом **2** в оцтовому ангідриді в присутності органічної основи може бути вдало використана для синтезу 3-(3-арил-1-феніл-1H-4-піразоліл)хромен-2-онів **3** із високими виходами.

Ar = C₆H₅, 4-FC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 3,4-(OCH₂)₂C₆H₃

Склад та структура одержаних сполук **3** підтверджені методами хроматомас-спектрометрії, ІЧ- та ЯМР ¹H спектроскопії.

АЛКІЛУВАННЯ МЕТИЛ-1-МЕТИЛ-4-ГІДРОКСИ-2,2-ДІОКСО-1H-2λ⁶,1-БЕНЗОТІАЗИН-3-КАРБОКСИЛАТУ ЕТИЛІОДИДОМ*Петрушова Л.О., Українець І.В., Гриневиц Л.О.**Національний фармацевтичний університет,**вул. Пушкінська 53, 61002 Харків, Україна, e-mail: lidiyapetrushova@gmail.com*

Виявлена нами раніше у естерів 1-R-4-гідрокси-2,2-діоксо-1H-2λ⁶,1-бензотіазин-3-карбонових кислот висока анальгетична активність відкриває перспективу створення на їх основі нових пероральних знеболюючих засобів. В той же час, досить виражені кислотні властивості 4-ОН-груп цих сполук можуть стати причиною небажаних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту і тим самим понизити ефективність їх використання як лікарських препаратів. Одним з варіантів усунення таких недоліків є добре відоме у медичній хімії блокування ОН-груп шляхом їх алкілування. Ми вивчили можливість практичної реалізації означеної методології на прикладі алкілування метил-4-гідрокси-1-метил-2,2-діоксо-1H-2λ⁶,1-бензотіазин-3-карбоксилату (**1**) етилйодидом у різних умовах: як основу використовували карбонати літію, натрію чи калію, а як розчинник – воду, тетрагідрофуран, диметилкетон або ДМСО.



За результатами проведеного дослідження знайдено, що в усіх випадках реакція призводить до утворення суміші 4-О- та 3-С-етилзаміщених продуктів **3** та **4**, причому на їх кількісне співвідношення впливають як протийон у солі **2**, так використаний розчинник. Зокрема показано, що у воді та тетрагідрофурані етилування проходить надто повільно незалежно від основи і практичного інтересу не має. У розчині ДМСО швидкість реакції помітно зростає, а найкраще співвідношення (з перевагою 4-О-етилпохідного **3**) досягається у присутності K₂CO₃.

Будову синтезованих ізомерних естерів **3** та **4** однозначно підтверджено за допомогою рентгеноструктурного аналізу та спектроскопії ЯМР. Експериментально доведено, що притаманна 4-ОН-естеру **1** виражена ульцерогенна дія для його 4-етоксіпохідного **3** вже не характерна, тобто 4-О-алкілування дійсно є досить ефективним інструментом усунення небажаних ефектів сполук досліджуваного нами класу.

ЕПОКСИДУВАННЯ 2-(ЦИКЛОПЕНТ-2-ЕН-1-ІЛ)ТІОФЕНУ

Писаненко Д.А., Клімко Ю.Є., Гайдай О.В., Левандовський І.А.

Національний технічний університет України

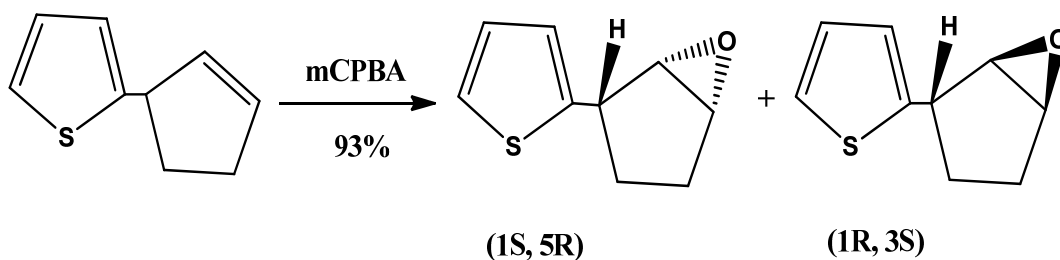
«Київський політехнічний інститут» ім.І.Сікорського

просп. Перемоги, 37, м. Київ, Україна,

e-mail: dpisanenko@ukr.net

Дослідження тіофену інтенсивно розвиваються, що пов'язано з відкриттям важливих напрямків застосування, зокрема, фармацевтичних препаратів (антигістамінний препарат комбатрин, модифіковані антибіотики цефалотин та цефалоридин) та барвників. В цьому сенсі актуальною уявляється задача функціоналізації похідних тіофену, що мають циклічний замісник.

Метою цієї роботи стала спроба такої функціоналізації на прикладі нещодавно синтезованого та відносно доступного 2-(циклопент-2-ен-1-іл)тіофену. Одним з найбільш перспективних уявлявся шлях епоксидування подвійного зв'язку у п'ятичленному циклі з можливістю подальших трансформацій.



Реагентом слугувала *m*-хлорнадбензойна (mCPBA). Реакцію проводили при 0°C у хлористому метилені. В результаті з виходом 93% утворювались ізомерні (1S,5R)- (тіофен-2-іл)-6-оксабіцикло[3.1.0]гексан та (1R,5S)- (тіофен-2-іл)-6-оксабіцикло[3.1.0]гексан у співвідношенні 1 : 1. Вони були розділені на сілікагелі та ідентифіковані методами мас-спектрометрії (GCMS) та ЯМР ¹H спектроскопії (400 МГц).

СИНТЕЗ 2-ЦИКЛОАЛКЕНІЛТІОФЕНІВ

Писаненко Д.А., Климко Ю.Є.

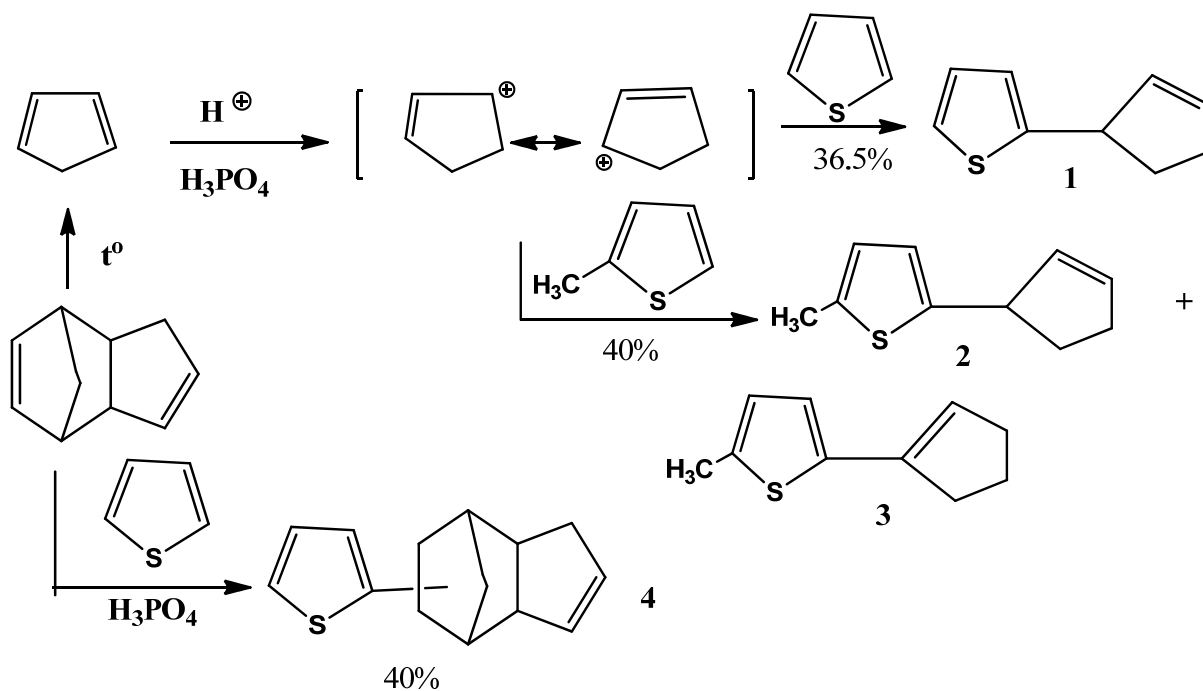
Національний технічний університет України

«Київський політехнічний інститут» ім.І.Сікорського

просп. Перемоги, 37, м. Київ, Україна,

e-mail:dpisanenko@ukr.net

У структурі багатьох лікарських засобів присутні тіофенові фрагменти і в останній час асортимент таких засобів збільшується. Для створення їх потрібні доступні похідні тіофену, модифікацією яких можна конструювати структури з потенційною біологічною активністю. До них відносяться, наприклад, заміщені тіофени з ненасиченим зв'язком у циклічних замісниках, наявність якого дозволить одержувати сполуки різних класів. Нами запропоновано метод синтезу таких сполук за наведеною схемою:



Досліди проводили при мольному співвідношенні арен, дієн і каталізатор H_3PO_4 2:1:0,075 у CHCl_3 при 30°C . За даними GCMS співвідношення продуктів 2 і 3 складає 87 і 13%, відповідно. Вихід продукту (4) досягає 40%. Структура продуктів підтверджена спектральними методами ЯМР та MS.

**КОМПЛЕКСНА КОМП'ЮТЕРНА ПРОГРАМА
З ОРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ
ДЛЯ ПРОГРАМОВАНОГО НАВЧАННЯ СТУДЕНТІВ**

Речицький О.Н., Решнова С.Ф., Засименко В.В.

Херсонський державний університет

73000, Херсон, вул. Університетська, 27, alex_r@ksu.ks.ua

Створена комплексна комп'ютерна навчальна програма з органічної хімії, яка включає: а) електронний підручник, б) електронний задачник, в) програму комп'ютерного контролю знань, г) програму статистичного аналізу результатів контролю, д) програму зворотного зв'язку. Перші три програми орієнтовані на студента, а програми статистичного аналізу результатів контролю та зворотного зв'язку призначені для роботи викладача. Для розробки електронного підручника було обрано навчальний посібник "Органічна хімія в схемах" (Речицький О.Н., Решнова С.Ф.). Написання коду електронної книги здійснено за допомогою програми Adobe Dreamweaver. Електронний посібник має формат самостійної програми, не потребує відкриття через Інтернет-браузери і має вигляд програми-довідки. Студент працює з гіпертекстом не лише послідовно, лінійно, подібно до звичайного читання, але і використовуючи посилання, має вільний доступ до будь-яких елементів тексту. Для навчальної (електронний задачник) та контролюючої програм створені тестові завдання різних видів і трьох рівнів складності. Створення електронного задачника для програмованого навчання було здійснено за технологією HTML. В електронному задачнику до кожного завдання розроблені розгорнуті відповіді, пояснення і вказівки. Завдання пропонуються після певної порції інформації, повторюючи структуру викладу теоретичного матеріалу в посібнику. У випадку невірної відповіді, автоматично пропонуються завдання, рішення яких допомогло би у розв'язанні попередніх. Для контролю та оцінювання рівня знань студентів використано програмне забезпечення конструювання тестів ADSoft Tester, яке дозволяє проводити аналіз результатів тестування та генерувати звіти. Програма статистичної обробки результатів контролю представляє в обробленому вигляді як узагальнену інформацію, так і індивідуальну по кожному з студентів. Можливе перенесення будь-якої з форм її представлення у документи MS Office. Програма зворотного зв'язку виконує корегуючу функцію у навчальному процесі.

ВЗАЄМОДІЯ

4-АЛІЛ-5-(2-ГІДРОКСИФЕНІЛ)-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОНУ

З 4-АЛКОКСИФЕНІЛТЕЛУРТРИХЛОРИДАМИ

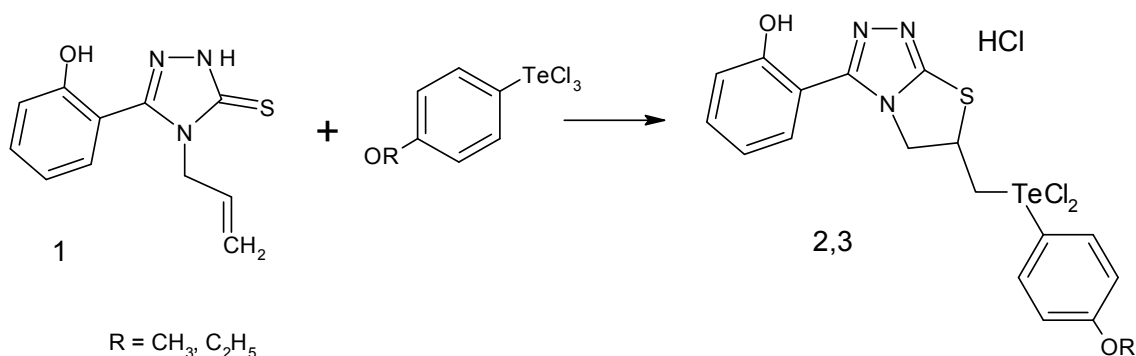
Стебівка Л.В., Кут М.М., Русин І.Ф., Онисько М.Ю., Лендел В.Г.

ДВНЗ «Ужгородський національний університет» вул. Підгірна, 46, м. Ужгород

Телурурганічні сполуки є цікавим та практично важливим об'єктом вивчення завдяки їх унікальним фізико-хімічним та біологічним властивостям. Перспективним видається створення нових телуровмісних гетероциклічних систем на основі 1,2,4-триазолу, який володіє широким спектром фізіологічної активності.

Для одержання телуровмісних поліконденсованих гетероциклів широко застосовується електрофільна гетероциклізація ненасичених субстратів під дією тетрагалогенідів телуру, в той час як застосування для цих цілей арилтелуртригалогенідів вивчено недостатньо.

Нами досліджено взаємодію 4-аліл-5-(2-гідроксифеніл)-1,2,4-триазол-3-тіону **1** з 4-алкоксифенілтелуртрихлоридами.



Реакцію здійснювали в середовищі хлороформу при кімнатній температурі протягом 8 год. Одержано телуровмісні продукти **2,3** склад яких підтверджено елементним аналізом, а будову – ЯМР ¹H спектрами.

Здійснено *in silico* прогнозування спектру біологічної активності одержаних телуровмісних гетероциклів.

БРОМОМЕТИЛПОХІДНІ 4,7-ДИГІДРО-1,2,4-ТРИАЗОЛО[1,5-А]ПРИМІДИНІВ І ЇХ ПЕРЕТВОРЕННЯ

Ткаченко І.Г.^{1,2}, Коміхов С.О.^{1,3}

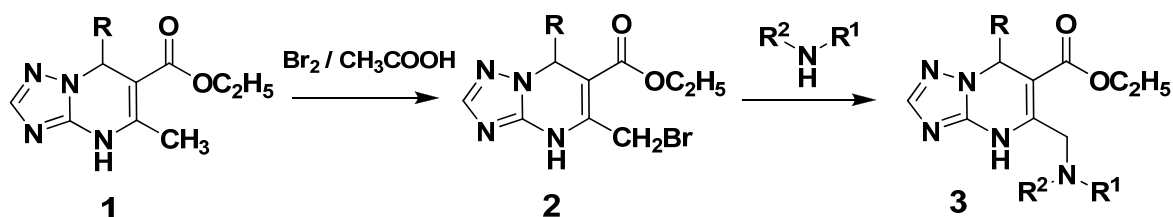
¹ДНУ НТК "Інститут монокристалів" НАН України, пр. Науки, 60, Харків

²Харківський науково-дослідний експертно-криміналістичний центр МВС України,
вул. Ковтуна, 32, Харків

³Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, пл. Свободи, 4, Харків
irulitka@gmail.com

Серед дигідрозолопіримідинів з вузловим атомом азоту є багато представників з доведеною біологічною активністю, що зумовлює постійний інтерес до синтезу їх нових похідних. Отримання дигідрозолопіримідинів з низькою молекулярною масою дозволяє використовувати їх у якості основи для подальшого спрямованого конструювання ліків.

З метою отримання нових біологічно активних сполук дигідрозолопіримідинового ряду з якомога нижчою молекулярною масою нами було використано синтезовані раніше 4,7-дигідро-1,2,4-триазоло[1,5-а]піримідини **1** з виключно аліфатичними замісниками з виявленою біологічною активністю [1] і здійснено їх хімічну функціоналізацію шляхом бромовання. Синтезовані таким чином бромометилпохідні **2** є високо реакційними білдинг-блоками для отримання рядів нових органічних сполук з дигідрозолопіримідиновим фрагментом шляхом взаємодії з різноманітними нуклеофільними реагентами. Зокрема, реакцією сполук **2** з амінами синтезовано амінометилпохідні **3**:



R = H, CH₃; R¹, R²=C₂H₅, Ar, C₅H₁₀.

Будову сполук **1-3** підтверджено методами ІЧ-спектроскопії, ЯМР ¹H спектроскопії та мас-спектроскопії.

1. Komykhov S.A., Tkachenko I.G., Musatov V.I., Diachkov M.V., Chebanov V.A., Desenko S.M. Arkivoc 2016, iv: 277-287.

ПРОТИПУХЛИННА АКТИВНІСТЬ АМІДІВ БЕНЗО[1,2,3]ТІАДІАЗОЛ-6-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ

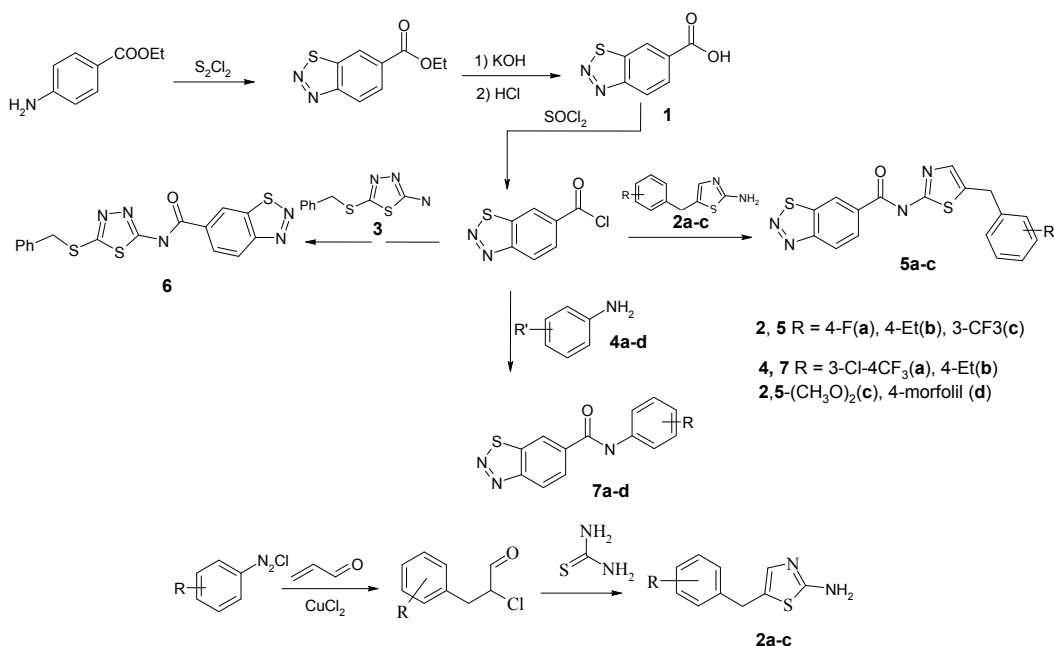
Фролов Д. А., Остап'юк Ю. В., Матійчук В. С.

matichuk@mail.lviv.ua

Львівський національний університет імені Івана Франка

вул. Кирила і Мефодія, 6, м. Львів, 79005, Україна

Досліджено протипухлинну активність амідів бензо[1,2,3]тіадіазол-6-карбонової кислоти. Бензо[1,2,3]тіадіазол-6-карбонову кислоту **1** отримували взаємодією етилового естеру *para*-амінобензойної кислоти з S_2Cl_2 з наступним гідролізом KOH. 5-(R-бензил)-1,3-тіазол-2-аміни **2a-c** синтезували взаємодією 3-арил-2-хлоропропаналів з тіосечовиною. 3-Арил-2-хлоропропаналі в свою чергу отримано арилюванням акролеїну арендіазонієвими солями. 5-Бензилсульфаніл-[1,3,4]тіадіазол-2-іламін **3** – алкілюванням 2-аміно-5-меркаптотіадіазолу бензилхлоридом.



Протипухлинну активність синтезованих сполук вивчали методом високоефективного біологічного скринінгу згідно міжнародної наукової програми Національного інституту здоров'я США – DTP (Developmental Therapeutic Program) Національного інституту раку (Бетезда, Меріленд, США). За результатами досліджень протиракової активності ідентифіковано сполуку-лідер – *N*-(5-R-бензил-1,3-тіазол-2-іл)-[1,2,3]-бензотіадіазол-6-карбокамід **5c**. Встановлено, що вона є високоефективною щодо наступних ліній SF-295 (рак ЦНС), SF-539 (рак ЦНС), MALME-3M (меланома), RXF 393 (рак нирок), HS 578T (рак молочної залози).

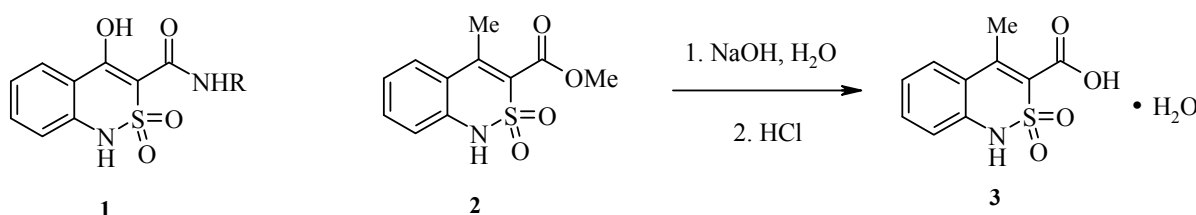
СИНТЕЗ ТА ПРОСТОРОВА БУДОВА 4-МЕТИЛ-2,2-ДИОКСО-
1H-2λ⁶,1-БЕНЗОТІАЗИН-3-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ

Хамза Г.М., Українець І.В., Сидоренко Л.В.

Національний фармацевтичний університет,

вул. Пушкінська 53, 61002 Харків, Україна, e-mail: annahamza@ukr.net

Здатність 4-гідрокси-2,2-діоксо-1H-2λ⁶,1-бензотіазин-3-карбоксамідів загальної формули **1** ефективно боротися з болями та больовими синдромами різного походження послугувала передумовою для залучення у коло пошуку нових знеболюючих засобів їх біоізостерів – 4-метилзаміщених аналогів. На жаль, добре опрацьована на численних 4-ОН-амідах **1** синтетична схема, яка полягала у прямій взаємодії відповідних естерів та амінів, для синтезу 4-метилбензотіазин-3-карбоксамідів виявилася взагалі непридатною, оскільки естер **2** вже не піддається амідуванню первинними амінами навіть у досить жорстких умовах. З цієї причини було вирішено естер **2** перевести у кислоту **3**, на основі якої далі можна було б відомими методами одержувати більш реакційно здатні сполуки (хлорангідрид, імідазолід, активовані естери та інш.).



Гідроліз естеру **2** проблем не викликає. Однак рентгеноструктурне дослідження виявило важливу особливість – одержаний продукт легко утворює моногідрат **3**, що необхідно враховувати при здійсненні подальших запланованих перетворень.

Крім того знайдено, що дигідротіазиновий цикл гідрату кислоти **3** знаходиться у конформації, проміжній між твіст-ванною та софою: відхилення атомів S та C(3) від середньоквадратичної площини інших атомів цього фрагменту складає 0.82 Å і 0.25 Å відповідно. Атом нітрогену має планарну конфігурацію – сума центрованих на ньому валентних кутів складає 360°. Карбоксильний замісник помітно розвернутий відносно ендоециклічного подвійного зв'язку C(3)-C(4) [торсійний кут C(4)-C(3)-C=O 44.8(4)°], незважаючи на внутрішньомолекулярний водневий зв'язок C(4)-H₂C-H...O=C [H...O 2.30 Å, O-H...O 131°]. В молекулі гідрату кислоти **3** також спостерігається стеричне відштовхування між 4-метильною групою і атомами бензенового ядра.

НОВІ ШЛЯХИ ДО СИНТЕЗУ ФЛУОРОВМІСНИХ ІНДОЛІЗИНІВ

Хайрулін А.Р.^{1,2}, Богза С.Л.¹, Богдан Н.М.¹, Демченко А.М.²

¹ Інститут органічної хімії НАН України, Київ, вул. Мурманська, 5

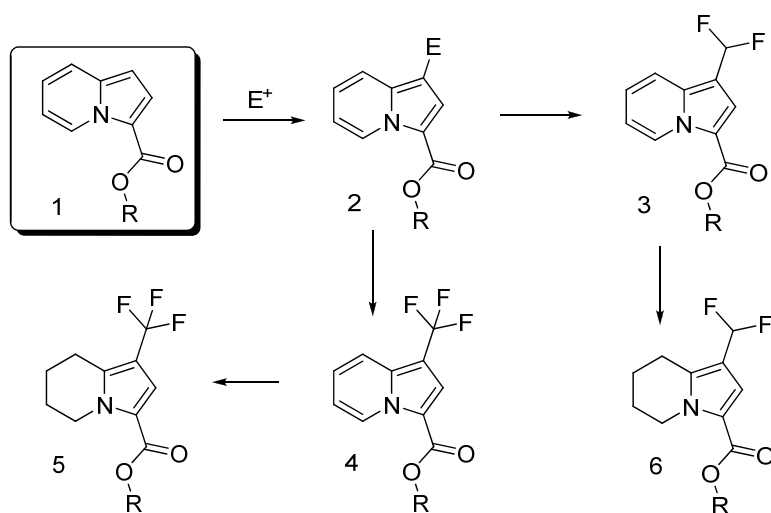
² Інститут фармакології та токсикології НАМН України, 03068 Київ, вул. Ежена

Потьє, 14, e-mail: khairulin.chem@gmail.com

Серед всіх класів органічних сполук гетероцикли є найбільш вагомим джерелом сполук для функціонально-орієнтованого дизайну. Особливий інтерес для медичної хімії являють собою конденсовані похідні піридину з фторованими замісниками.

Базовими об'єктами для наших досліджень стали естери 3-індолізин карбонової кислоти **1**.

Ароматичність індолізину пов'язана з делокалізацією неподіленої пари вузлового атому нітрогену, яка переважно зміщується до атому С(3) піррольного фрагменту та надає індолізину деяких властивостей піридинієвого іліду. Реакції естерів **1** з реагентом Вільсмаєра-Хаака та галогенами дало змогу отримати 1-галоген- та 1-формілпохідні **2**, які були використані для синтезу фторованих похідних індолізину **3,4**. При каталітичному гідрогенуванні речовин **3** та **4** отримані тетрагідроіндолізینی **5** та **6** відповідно.



$E^+ = \text{Hal}, \text{CHO}$ $R = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5$

Структури синтезованих сполук підтверджено даними ЯМР ¹H та ¹⁹F спектроскопії.

Робота виконана за підтримки гранту ДФФД № Ф71/20156.

МЕРОЦІАНИНИ З ДІОКСАБОРИНОВИМ ЦИКЛОМ ЯК ФРАГМЕНТОМ ПОЛІМЕТИНОВОГО ЛАНЦЮГА

Поліщук В.М.¹, Шандура М.П.²

¹НТУУ «КПІ ім. Ігоря Сікорського»

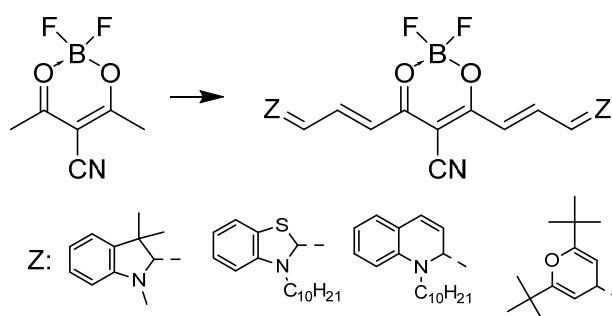
03056, Київ, просп. Перемоги, 37

²Інститут органічної хімії Національної академії наук України

02660, Київ, вул. Мурманська, 5

Відомо лише декілька найпростіших прикладів барвників (бісстирилів) на основі бороdifлуоридних комплексів ацетилацетону, де діоксаборин є фрагментом поліметинового ланцюга [1]. Це пов'язано з малою реакційною здатністю метильних груп в 4,6-диметил-1,3,2-діоксаборині для ціанінових конденсацій.

Для підвищення реакційної здатності метильних груп в 4,6-диметил-1,3,2-діоксаборині нами було введено нітрильну групу в 5-те положення циклу, що дало змогу проводити конденсації по обох метильних групах та отримувати барвники, в яких діоксаборин є фрагментом поліметинового ланцюга. Синтезовано мероціаніни з гетероциклічними залишками різної електронодонорності та різною ефективною довжиною. Отримані барвники поглинають в ближній інфрачервоній області (максимуми поглинання - 680-760 нм в диметилформаміді) і є інтенсивно забарвленими сполуками (коефіцієнт молярної екстинкції становить 260000 – 300000 М⁻¹·см⁻¹). Мероціаніни з індоленіновим та бензотіазольним залишками також є ефективними довгохвильовими люмінофорами (λ_{em} = 702 нм, ϕ = 0.72 та λ_{em} = 730 нм, ϕ = 0.69 відповідно у дихлорометані).



[1] Guifeng Bai, Changjiang Yu, Chi Cheng, *Organic & biomolecular chemistry*, **2014**, 12, p.1618

КАСКАДНА ЦИКЛІЗАЦІЯ МЕТИЛ 2-(АЗИДОМЕТИЛ) ФУРАН-3-КАРБОКСИЛАТУ З 2-ЦІАНОАЦЕТАМИДАМИ ЯК ЕФЕКТИВНИЙ МЕТОД СИНТЕЗУ НОВОЇ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНОЇ СИСТЕМИ ФУРО[3,2-*i*][1,2,3]ТРИАЗОЛО[1,5-*a*][1,3]ДІАЗЕПІНУ

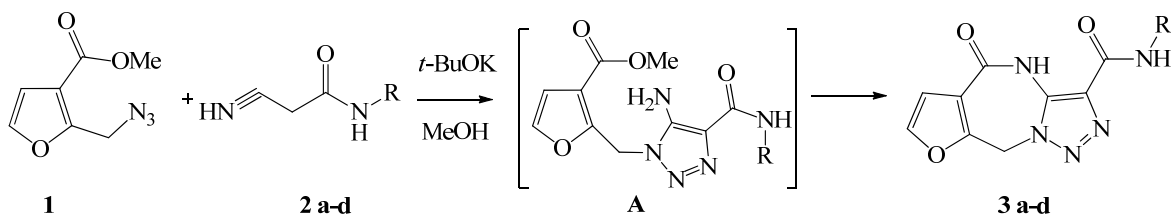
Ягодкіна-Яковенко М.С.¹, Яковенко Г.Г.¹, Більбут А.В.¹, Вовк М.В.¹

¹ Інститут органічної хімії НАН України, вул. Мурманська, 5, Київ

Конденсовані з фурановим циклом діазепінові системи вивчені у значно меншій мірі в порівнянні зі своїми ізостерами - бензодіазепінами. Нами розроблено препаративно зручний метод синтезу раніше невідомої трициклічної системи фуро-

[3,2-*i*][1,2,3]триазоло[1,5-*a*][1,3]діазепіну **3a-d**, що базується на каскадній циклізації доступного метил 2-(азидометил)-3-фуран-3-карбоксилату **1** із 2-ціанаацетамидами **2a-d**. Встановлені оптимальні умови перебігу реакції, які дозволяють отримувати цільові продукти з виходами 54-79%.

Найбільш вірогідно, що такого типу каскадне перетворення реалізується через стадію амініотриазольних інтермедіатів **A** з подальшим формуванням діазепінового циклу за рахунок внутрішньомолекулярного амідкування естерної групи фуранового ядра.



R= H (a), Me (b), PhCH₂(c), 4-MeOC₆H₄(d)

Структура отриманих сполук надійно доведена комплексом фізико-хімічних методів: ІЧ, ЯМР ¹H (¹³C) спектроскопія та мас-спектрометрія.

Отримані експериментальні результати засвідчують, що циклізація *орто*-азидометилфураноатів із ціанаацетамидами може розглядатись як ефективний синтетичний підхід до фуро[3,2-*i*][1,2,3]триазоло[1,5-*a*][1,3]діазепінових систем – перспективних скафолдів для дизайну потенційно біоактивних речовин.

Авторський покажчик

A-Z

Andrusevich Ya.	C-1	Mariychuk R.	C-40
Brazhko O.A.	C-52	Poli R.	Д-1
Brovarets V.	C-1	Shtompel O.	C-1
Daran J.-C.	Д-1	Tsygankova V.	C-1
Kopich V.	C-1	Yevlash A.S.	C-52
Manoury E.	Д-1		

-A-I-

Абдурахманова Е.Р.	C-2	Богза С.Л.	C-5, C-59, C-96
Алексеева Т.В.	C-81	Боднарчук О.В.	C-19, C-26
Андрійчук Ю.М.	C-39	Бойко В.І.	Д-1, C-14
Аніщенко А.О.	C-74	Большут А.В.	Д-8, C-66, C-98
Бабій Л.В.	C-84	Бондаренко С.П.	C-83, C-23
Баглай О.Ю.	C-53	Бородкін Я.С.	C-5
Балог Н.І.	C-40	Братенко М.К.	C-56, C-57, C-87
Бальон Я.Г.	Д-27 , C-54	Броварець В.С.	Д-13, C-2, C-11, C-36, C-47, C-54
Баранович Д.Б.	C-80	Букетов А.В.	C-9
Барановський В.С.	Д-11, C-3, C-4, C-8, C-9	Булденко В.М.	C-60
Барус М. М.	C-56, C-57	Бучковська О.С.	C-10
Баумер В.М.	C-40	Варениченко С.А	C-68
Бевз О.В.	C-55	Василишин Р.Я.	C-76
Безуглий П.О.	C-55	Василюк С.В.	C-80
Бентя А.В.	C-25	Васькевич Р.І.	Д-12, Д-18, C-13,
Білецький І.І.	C-41	Васькевич А.І.	Д-12, Д-18
Білобров В.М.	C-59	Вервес Є.В.	C-41
Білов В.В.	C-86		
Бобкова Л.С.	C-53		
Боброва К.І.	C-58		
Богдан Н.М	C-96,C-5,C-59		

VII Українська конференція «Домбровські хімічні читання-2017»

Винницька О.А.	С-61		
Вишневецький С.Г.	С-60	Гришук Б.Д.	Д-11,Д-28, С-3,С-4,С-8, С-9
Вовк А.І.	С-27, С-60, С-82, С-84	Гріневич Л.О.	С-88
Вовк М.В.	Д-8, Д-12, Д-14, Д-18, С-13, С-25, С-28, С-46, С-56, С-57, С-66, С-77, С-78, С-79, С-80, С-87, С-98	Грозав А.М.	Д-14, С-28, С-46
Войтенко З.В.	Д-1, Д-21	Губицька І.І	С-24
Войтира М.Н.	С-61	Гуренко А.О.	С-11
Воловенко Ю. М.	С-45, С-29, С-44	Гражулевічус Ю.В.	С-31
Воробйова Н.П.	Д-15	Данилюк І.Ю.	Д-12
Вороніна А.К.	С-53	Дейчаківський Ю.І.	С-43
Воскобойнік О.Ю.	С-62, С-69	Демченко А.М.	С-12, С-42, С-96, С-67
Вуйцик Л.Б.	Д-7	Демченко Н.Р.	С-67
Гавриш Ю.І.	С-24	Демченко С.А.	С-53
Гайдай О.В.	С-89	Дем'яненко Є.М.	Д-23
Гевусь О. І.	С-70, Д-7, С-58	Десенко С.М.	С-6
Гись В.Ю.	С-29	Длужевський В.А.	С-23
Гіржева Л.В.	С-63, С-76	Драпайло А.Б.	С-60
Гіюк В.М.	С-6	Дутка В.С.	С-85
Гладков Є.С.	С-6	Дяченко І.В.	С-13
Гладюк М.М.	Д-29	Дяченко О.Д.	С-63
Глиняна Н.В.	Д-4	Єгорова Т.В.	Д-21
Година Д.М.	Д-20	Єрьоміна Г.О.	С-67
Голік М.Ю.	С-64	Єрьоміна З.Г.	С-67
Головченко О.В.	С-2	Єсипенко О.А.	Д-1, С-14
Горак Ю.І.	С-7, С-31	Єфтенєва Р.І.	С-34, С-77
Гребенюк А.Г.	Д-23	Журахівська Л.Р.	С-24
Григорів Г.В.	С-65	Загорулько С.П.	С-68
Гринишин Є.В.	С-66	Загричук Г.Я.	Д-30
		Задорожко К.А.	С-15
		Задорожний П.В.	Д-26
		Замулко К.А.	С-33
		Запорожець О.А.	С-45

VII Українська конференція «Домбровські хімічні читання-2017»

Засименко В.В.	С-91	Зябрєв В.С.	С-16
Заярнюк Н.Л.	С-24	Івасюк І.М.	С-34
Зварич В.І.	С-78	Ісак О.Д.	Д-27, С-17, С-18, С-51
Зінченко Г.М.	С-41	Іщенко В.В.	С-75
Зінченко Н.Ю.	С-37		
Зубатюк Р.І.	Д-21		

-К-Я-

Казунін М.С.	С-69	Коваленко С.І.	С-62, С-69
Калашнікова Л.Є.	Д-20	Коваленко Ю.С.	С-42
Калин Т.І.	С-19	Ковалішин В.В.	Д-20
Кальченко О.І.	Д-1, Д-6	Колодяжна А.О.	Д-2, С-20, С-21, С-22
Кальченко В.І.	Д-1, Д-6, С-14, С-60	Колодяжний О.І.	Д-2, С-20, С-21, С-22
Каменська Т. А.	Д-9	Коломойцев О.О.	Д-15
Капарчук К.В.	С-39	Комихов С.О.	С-93
Карпенко Ю.В.	Д-16	Кондратюк К.М.	С-23
Карпусь А.О.	Д-1	Кононець Л.А.	С-60
Карцев В.Г.	Д-27, С-51	Копак Н.А.	С-78
Качасва М.В.	Д-13	Корнієнко А.М.	Д-13
Качковський О.Д.	Д-13	Король Н.	Д-19
Кеда Т.Є.	С-45	Короткіх М.І.	Д-4, С-48
Кемський С.В.	Д-8	Костюк О.М.	Д-3, С-15, С-49
Кирильчук А.І.	С-71	Котляр В.М.	Д-15
Кисельов В.В.	Д-26	Котляр В.Н.	С-6
Кисельова О.І.	С-33	Кравченко А.А.	Д-23
Кінаш Н. І.	С-70	Кравченко С.В.	С-74
Кінжибало В.В.	С-7	Кричківська А.М.	С-24
Клименко Н.О.	С-35	Кузів С.П.	С-75
Климнюк С.І.	С-8	Кулигіна З.П.	С-18, С-51
Клімко Ю.Є.	С-72, С-73, С-89, С-90	Курченко К.С.	С-63, С-76
Клоц Є.О.	С-74	Кут М.М.	Д-25, С-92
Кобзар О.Л.	С-82, С-84	Куцик Р.В.	С-19

VII Українська конференція «Домбровські хімічні читання-2017»

Кучер О.В.	С-41	Мілохов Д.С.	Д-17, С-29, С-44, С-45
Кушнір О.В.	С-77	Мітюхін О.П.	С-47
Лаба Є.-О.В.	С-7	Монька Н.Я.	С-80
Левандовський І.А.	С-89	Моспанова О.В.	Д-27, С-17, С-81
Лега Д.О.	С-65	Мотовильський О.В.	С-7
Лендєл В. Г.	Д-19, Д-25, С-32, С-40, С-92	Музичка Л.В.	С-30, С-41
Лесик Р.Б.	С-61	Музичка О.В.	С-82
Лещишак Х.В.	С-38	Мусійчук Г.Р.	С-66
Лисенко В.А.	С-49	Надашкевич З. Я.	С-70
Литвин Р.З.	С-7, С-31, С-38, С-39	Назаренко К.Г.	С-15, С-49
Літвінчук М.Б.	С-25	Наконечна А.В.	С-83
Лубенець В.І.	С-80, С-83	Ніколаєвський Д.В.	Д-15
Лунін В.В.	С-78	Новіков В.П.	С-24, С-78, С-80, С-83
Луцьо С.А.	С-40	Новікова Н.С.	С-71
Лявинець О.С.	С-10, С-34, С-77	Обушак М.Д.	С-26, С-38, Д-5, Д-10, С-7, С-31, С-39, С-50, С-76
Майборода О.І.	С-37	Околовська А.Г.	С-48
Макеєв А.М.	С-45	Омельянчик Л.О.	Д-16
Мандзюк Л.З.	С-26	Онисько М.Ю.	Д-25, С-32, С-92
Марінцова Н.Г.	С-24	Онисько П.П.	Д-22, С-33
Марков В.І.	С-68	Оніпко О.В.	С-6
Мартяк Р.Л.	Д-10	Орлов В.Д.	Д-15
Масуд Абдо-Аллах	С-17	Остап'юк Ю.В.	С-94
Матійчук В.С.	Д-5, С-7, С-26, С-76, С-94	Охтіна О.В.	Д-26
Мелі І.	Д-6	Очеретнюк А.Д.	С-84
Мельник А.К.	С-27	Ощаровська Н.В.	С-85
Мельник Д.О.	Д-12	Павлов О.В.	С-86
Мельник Д.Я.	С-85	Паладич Д.Л.	С-12
Мельник М.В.	С-19	Паламар А.О.	Д-14
Мельник О.Я.	С-28		
Мельников С.В.	С-79		
Метелиця Л.О.	Д-20		

VII Українська конференція «Домбровські хімічні читання-2017»

Панасенко Н. В.	С-56, С-57, С-87	Салієва Л.М.	Д-18
Пантьо В.В.	С-32	Сидоренко Л.В.	С-64, С-95
Педан П.І.	Д-15	Симчак Р.В.	С-3, С-4, С-8
Перехода Л.О.	С-67	Синенко В.О.	С-36
Петрушка Б.М.	С-3	Сідаш Р.В.	Д-15
Петрушова Л.О.	С-88	Сіленко О.М.	С-14
Писаненко Д.А.	С-89, С-90	Сімуров О.В.	С-35
Пільо С.Г.	Д-13, С-54	Сімурова Н.В.	С-35, С-37
Піткович Х.Є.	С-31	Скрипська О.В.	С-38, С-39
Покотило І.О.	Д-26	Сливка М.В.	Д-19, С-40
Поліщук В.М.	С-97	Сливка Н.Ю.	Д-18, С-25
Пономарьов М.Є.	Д-9	Сливчук С.Р.	С-36
Попов Є.В.	С-17	Смолій О.Б.	С-30, С-41
Попова А.В.	С-82	Сова С.Б.	С-86
Походило Н.Т.	Д-5, С-50	Соловійов В.О.	С-31
Прийменко Б.О.	С-69	Станько М.Є.	Д-22
Прокопенко В.М.	Д-13	Станько О.В.	Д-22
Раєнко Г.Ф.	Д-4	Стасевич М.В.	С-78
Рассукана Ю.В.	Д-22	Стебівка Л.В.	С-92
Речицький О.Н.	С-91	Сукач В.А.	С-79
Решнова С.Ф.	С-91	Суховеев В.В.	С-12, С-42
Рогальський С.П.	Д-20	Тарас Т.М.	С-43
Родік Р.В.	Д-6	Тесленко Ю.О.	С-26
Роженко О.Б.	С-16	Тихонюк О.І.	С-44
Романенко Х.В.	С-34	Ткаченко І.Г.	С-93
Русин І.Ф.	С-92	Ткачук В.М.	С-79
Руснак О.В.	С-39	Толмачов А.О.	С-15, С-49
Сіваєв І.Б.	Д-24	Трибрат О.О.	С-14
Сабєров В.Ш.	Д-4, С-48	Труш М.М.	Д-20

VII Українська конференція «Домбровські хімічні читання-2017»

Тупичак М.А.	Д-5, С-50	Шабликіна О.В.	С-75
Туров К.В.	С-11	Шандура М.П.	С-97
Українець І.В.	С-55, С-64, С-81, С-88, С-95	Швайка О.П.	С-48, Д-4
Фарат О.К.	С-68	Швиденко К.В.	С-15, С-49
Фізер М.М.	С-40	Швиденко Т.І.	С-15, С-49
Філак І.О.	С-32	Шемеген Р. В.	С-45, Д-17
Флейчук Р.І.	С-58	Шемчук Л.А.	С-65
Фрасинюк М.С.	С-23, С-82	Шендрик А.М.	Д-9
Фролов Д.А.	С-94	Шийка О.Я.	Д-5, С-50
Хайрулін А.Р.	С-5, С-96	Шипідченко М.В.	С-18, С-51
Хамза Г.М.	С-95	Шишкін О.В.	Д-21
Харченко О.В.	Д-26	Шишкіна С.В.	Д-21, С-55
Хиля В.П.	С-75	Шиян Г.Б.	С-80
Хиля О. В.	С-45, Д-17, С-44	Штамбург В.В.	С-74
Хоміцька Г.М.	С-80	Штамбург В.Г.	С-74
Цизорик Н.М.	С-66	Штиль Н.	Д-3
Черенок С.О.	Д-1, Д-6	Шупенюк В.І.	С-43
Чайковська О.	Д-3	Ягодинець П.І.	С-38, С-39
Чебанов В.А.	С-6	Ягодкіна-Яковенко М.С.	С-98
Черних В.П.	С-65	Якимович А.Б.	Д-7
Чорноус В.О.	Д-14, С-28, С-46	Яковенко Г.Г.	С-98
Чумаченко С.А.	С-47	Яковенко І.Н.	С-2
Шабликін О.В.	С-11, С-47	Яремчук І.О.	С-30, С-41
		Яцюк В.М.	С-3, С-8, С-9

Матеріали VII Української конференції

«Домбровські хімічні читання-2017»

12-16 вересня 2017 р., Яремче

Упорядники:

Вовк Михайло Володимирович

Чорноус Віталій Олександрович

Грозав Аліна Миколаївна

Відповідальні за випуск:

Кальченко Віталій Іванович

Вовк Михайло Володимирович