

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

БІОЛОГІЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ

Кафедра хімії

**Кваліфікаційна робота / проєкт
магістра**

на тему СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ АКРИДИН-9(10H)-ОНІВ

Виконав: студент 2-го курсу, групи 8.1029

спеціальності 102 Хімія

освітньої програми Хімія

Гербут А.В.

Керівник д.фарм.н., проф. Омелянчик Л. О.

Рецензент к.б.н., доц. Генчева В.І.

Запоріжжя
2020

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Біологічний факультет
Кафедра хімії
Рівень вищої освіти магістерський
Спеціальності 102 Хімія
Освітня програма Хімія

ЗАТВЕРДЖУЮ

Завідувач кафедри хімії, д.б.н., проф.

_____ О.А. Бражко

«28» жовтня 2019 року

ЗАВДАННЯ
НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ (ПРОЄКТ) СТУДЕНТУ

_____ Гербуту Андрію Владиславовичу _____

1. Тема роботи Синтез та властивості похідних акридин-9(10H)-онів
керівник роботи Омельянчик Людмила Олександрівна, д.фарм.н., професор
затверджені наказом ЗНУ від « 13 » липня 2020 року № 1027-с
2. Строк подання студентом роботи 10 грудня 2020 року
3. Вихідні дані до роботи Літературний огляд за обраним напрямком дослідження
4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити) 1. Вивчити стан питання згідно меті та завданням; 2. розробити ефективні шляхи синтезу похідних 5-гетерил-2-арил-1,3,4-оксадіазолів
3. вивчити фізико-хімічні властивості; 4. Дослідити антибактеріальні властивості синтезованих сполук.
5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень):
2 таблиці, 32 рисунка

6. Консультанти розділів роботи

Розділ	Консультант	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
4	Петруша Ю. Ю, к.б.н., доцент		

7. Дата видачі завдання 28.10.2019 р.

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Строк виконання етапів роботи	Примітка
1	Огляд літературних джерел. Написання відповідного розділу роботи	жовтень – грудень 2019	Виконано
2	Вивчення, засвоєння методик дослідження. Написання відповідного розділу роботи	січень – лютий 2020	Виконано
3	Засвоєння правил техніки безпеки під час виконання експериментальної частини. Написання відповідного розділу роботи	квітень – березень 2020	Виконано
4	Проведення експериментальних досліджень. Оформлення результатів експерименту (таблиці, рисунки). Написання відповідного розділу роботи	травень, червень, вересень 2020	Виконано
5	Оформлення кваліфікаційної роботи. Передзахист роботи	жовтень – грудень 2020	Виконано
6	Рецензування кваліфікаційної роботи	грудень 2020	Виконано
7	Захист кваліфікаційної роботи	грудень 2020	Виконано

Студент _____

А.В. Гербут

Керівник роботи _____

Л.О. Омелянчик

Нормоконтроль пройдено

Нормоконтролер _____

Ю.Ю. Петруша

РЕФЕРАТ

Робота викладена на 68 сторінках друкованого тексту, містить 4 таблиці, 37 рисунків. Перелік посилань включає 71 джерело, з них на іноземній мові – 32.

Об'єктом дослідження були похідні 5-гетерил-2-арил-1,3,4-оксадіазолів. У літературі недостатньо інформації про синтез сполук в рядах похідних акридин-9(10*H*)-тіонів, акридин-9(10*H*)-онів, та їх деяких *S*-похідних, в той же час є достатня кількість прикладів, що демонструють синтетичний і біологічний потенціал для сполук подібного роду. На підставі отриманих результатів зроблені висновки.

У результаті проведених досліджень ресинтезовані та синтезовані нові похідні 5-гетерил-2-арил-1,3,4-оксадіазолів та досліджені їх фізико-хімічні властивості. Синтезовано нові сполуки – основи Шиффа, проведений їх компютерний скринінг і досліджено антибактеріальну активність, підтверджено будову сучасними фізико-хімічними методами.

Новизна роботи полягає в тому, що вперше ресинтезовані та синтезовані нові похідні 5-гетерил-2-арил-1,3,4-оксадіазолів та досліджені їх фізико-хімічні властивості, що є актуальним в галузі органічної хімії.

Значущість роботи – застосування сучасних методів фізико-хімічного дослідження нових похідних 5-гетерил-2-арил-1,3,4-оксадіазолів з метою створення комбінаторної бібліотеки.

ГЕТЕРИЛ, АРИЛ, 1,3,4-ОКСАДІАЗОЛ, АКРИДИН-9(10*H*)-ОН, ЯМР, ЕЛЕМЕНТНИЙ АНАЛІЗ, ОСНОВИ ШИФФА

ABSTRACT

The work is presented on 68 pages of printed text, contains 4 tables, 37 figures. The list of references includes 71 sources, 32 of them in foreign language.

The object of the study were derivatives of 5-heteryl-2-aryl-1,3,4-oxadiazoles. In the literature, there is insufficient information on the synthesis of compounds in the series of derivatives of acridine-9(10H)-thion, acridine-9(10H)-one, and some of their S derivatives, at the same time there are a sufficient number of examples demonstrating the synthetic and biological potential for compounds of this kind. Based on the obtained results, conclusions are drawn.

As a result of the conducted researches new derivatives of 5-heteryl-2-aryl-1,3,4-oxadiazoles were synthesized and synthesized and their physicochemical properties were investigated. New compounds were synthesized - Schiff basics, their computer screening was performed and antibacterial activity was investigated, the structure was confirmed by modern physicochemical methods.

The novelty of the work is that for the first time new derivatives of 5-heteryl-2-aryl-1,3,4-oxadiazoles have been synthesized and synthesized and their physicochemical properties have been investigated, which is relevant in the field of organic chemistry.

The significance of the work is the use of modern methods of physical and chemical research of new derivatives of 5-heteryl-2-aryl-1,3,4-oxadiazoles in order to create a combinatorial library.

HETERYL, ARYL, 1,3,4-OXADIAZOLE, ACRIDIN-9-(10H)-OH, NMR, ELEMENTAL ANALYSIS, SCHIFF BASES

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ.....	8
ВСТУП.....	9
1 ОГЛЯД НАУКОВОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	11
1.1 Синтез та загальна характеристика гетероциклічної системи – акридин-9(10 <i>H</i>)-она.....	11
1.2 Отримання похідних акридин-9(10 <i>H</i>)-онкарбонових кислот.....	14
1.3 Синтез арилліденгідразидів акридин-9(10 <i>H</i>)-онкарбонових кислот...	15
1.4 Синтез 2,5-дизаміщених-1,3,4-оксадіазолів.....	17
1.5 Біологічна активність похідних акридин-9(10 <i>H</i>)-онів і акридинів.....	23
1.6 Біологічна активність похідних 1,3,4-оксадіазолів	25
2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	26
2.1 Визначення температури плавлення.....	26
2.2 Елементний аналіз.....	28
2.3 Ядерний магнітний резонанс	29
2.4 Високоєфективна рідинна хроматографія (ВЕРХ, LCMS).....	31
3 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА.....	34
3.1 Реакція гідразидів 2-(2 <i>R</i> -9-оксоакридин-10(9 <i>H</i>)-іл)ацетатної кислоти з карбон дисульфідом.....	34
3.2 Синтез естерів 2-((5-((2 <i>R</i> -9-оксоакридин-10(9 <i>H</i>)-іл)метил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл)тіо)пропанових кислот	35
3.3 Синтез гідразидів 2-((5-((2 <i>R</i> -9-оксоакридин-10(9 <i>H</i>)-іл)метил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл)тіо)пропанових кислот.....	36
3.4 Синтез основ Шиффа	37
3.5 Комп'ютерний прогноз біологічної активності.....	40

3.6 Дослідження антибактеріальної активності та гострої токсичності основ Шиффа на основі нових гібридів 1,3,4-оксадіазолу з акридин-9(10H)-оновим фрагментом.....	45
3.7 Опис експериментів.....	47
4 ОХОРОНА ПРАЦІ ТА БЕЗПЕКА В НАДЗВИЧАЙНИХ СИТУАЦІЯХ...	51
ВИСНОВКИ.....	60
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	61
ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ.....	62

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ,
СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АО – атомна орбіталь

АОК – акридинооцтова кислота

ВКС – внутрішньокмплексні сполуки

ІЧ-спектри – інфрачервоні спектри

ЛЗР – легкозаймисті речовини

МО – молекулярна орбіталь

ТШХ – тонкошарова хроматографія

УФ-спектри – ультрафіолетові спектри

а. о. м. – атомна одиниця маси

год. – година

кГц – кілогерц

мг – міліграм

МГц – мегагерц

м. д. – мільйонна доля

мкм – мікромметр

мм – міліметр

нм – наномметр

с – секунда

см – сантиметр

хв. – хвилинка

δ – хімічний зсув

ν – частота

M_r – молекулярна маса

R – радикал

R_f – швидкість переміщення речовини при хроматографічному розділенні

ВСТУП

Дослідженню та вивченню методів синтезу, фізико-хімічних і біологічних властивостей акридин-9(10*H*)-ону та його похідних присвячена значна кількість робіт вітчизняних та зарубіжних авторів [1-4].

На кафедрі хімії ЗНУ синтезуються нові біологічно активні сполуки, які мають у своїй основі хінолін, акридин, акридин-9(10*H*)-он, 1,3,4-оксадіазол [4,5].

Представники ряду похідних акридин-9(10*H*)-ону і акридину застосовуються в якості протипухлинних, противірусних, антибактеріальних, протималярійних, протигрибкових і протизапальних засобів [6, 7].

Слід виділити 2-(9-оксоакридин-10(9*H*)-іл)етанову кислоту і, створену на її основі сіль «Циклоферон®», що має противірусну, імуностимулюючу, протизапальну дію за відсутності побічних ефектів [8].

У літературі недостатньо інформації про синтез сполук в рядах похідних акридин-9(10*H*)-тіонів, акридин-9(10*H*)-онів, та їх деяких *S*-похідних, в той же час є достатня кількість прикладів, що демонструють синтетичний і біологічний потенціал для сполук подібного роду [9, 10].

При синтезі або виділенні нової, невідомої раніше органічної сполуки виникає необхідність у виявленні її будови. Для цієї мети нова сполука підлягає спектроскопічному та елементному аналізу. Методами цього аналізу є елементний аналіз, спектроскопія протонного магнітного резонансу та тонкошарова хроматографія.

У зв'язку з вищесказаним, можна стверджувати, що пошук методів синтезу таких речовин, що мають високу біологічну активність при мінімальних побічних ефектах, є актуальним завданням.

Метою роботи є синтез 5-гетерил-2-арил-1,3,4-оксадіазолів та їх деяких *S*-похідних і встановлення їх будови (елементний аналіз, ЯМР-спектроскопія,

хромато-мас-спектрометрія) і фізико-хімічних властивостей (температура плавлення).

Завдання роботи:

1) Ресинтезувати сполуки – похідні 5-гетерил-2-арил-1,3,4-оксадіазолів та їх деяких S-похідних.

2) Вперше синтезувати основи Шиффа на базі нових 10-((1,3,4-оксадіазол-2-іл)метил)акридин-9(10*H*)-онів.

3) Встановити будову синтезованих сполук за допомогою елементного аналізу, ЯМР-спектроскопії та хромато-мас-спектрометрії.

4) Провести комп'ютерний прогноз біологічної активності.

5) Дослідити антибактеріальну активність синтезованих сполук.

Об'єктом дослідження – 5-гетерил-2-арил-1,3,4-оксадіазоли та їх S-похідні, основи Шиффа.

Предмет дослідження: дослідження фізико-хімічних властивостей синтезованих сполук.

Методи дослідження: визначення температури плавлення, елементний аналіз, ядерний магнітний резонанс, хромато-мас-спектрометрія.

З теми дослідження опубліковані тези на VI міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні проблеми біології, екології та хімії» присвячена 90 річчю заснування Запорізького національного університету, Запоріжжя, 16-17 жовтня 2020 року.

1 ОГЛЯД НАУКОВОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Синтез та загальна характеристика гетероциклічної системи – акридин-9(10*H*)-она

Акридин-9(10*H*)-он (акридин-9-он, 9-гідроксиакридин) (рис 1.1) – дуже стійка в звичайних розчинниках жовта речовина голчастої структури; вона плавиться при високій температурі (354°C). Нерозчинна у воді, дуже важко розчинна в етанолі й ефірі, добре розчинна в гарячій оцтовій кислоті. Акридин-9(10*H*)-он відрізняється від ізомерних йому оксиакридинів відсутністю явно виражених кислотних і основних властивостей [1].

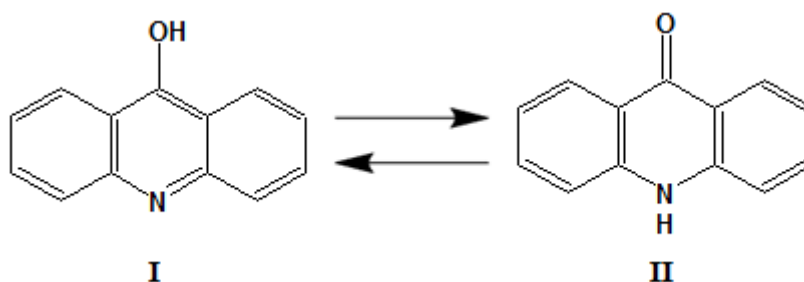


Рисунок 1.1 – Структурні формули 9-гідроксиакридину (I) та акридин-9(10*H*)-ону (II)

Питання про те, яка формула, кетонна або оксиакридинова, точніше описує властивості сполуки, було предметом тривалої дискусії [2-5].

Молекулярна маса акридин-9(10*H*)-ону $M = 195,22$ г/моль. Визначений кріоскопічно у фенолі; виявилось, що в цих умовах акридин-9(10*H*)-он мономірний (рис. 1.1, II); проте Хунтер [11] доказав, що речовини такого типу можуть складатися з коротких ланцюгів молекул, сполучених водневим зв'язком.

Не лише нітроакридин-9(10*H*)-они, але і деякі з аміноакридин-9(10*H*)-онів (особливо 3-аміноакридин-9(10*H*)-он) виявляють явно кислотні властивості, не характерні для самого акридин-9(10*H*)-ону; 4-метоксиакридин-

9(10*H*)-он (єдиний з ізомерів) є основою, сильнішою, ніж акридин-9(10*H*)-он, хлоргідрат якого гідролізується навіть в 3*n*. хлоридній кислоті. Причини цього явища досі невідомі [12].

Важливим аспектом для розуміння реакційної спроможності сполуки є її електронна будова та заряд атомів. Акридин-9(10*H*)-он – гетероциклічна ароматична система, що відповідає правилу Хюкеля ($4n+2$). Молекула має два фрагмента з гетероатомами – карбонільну групу та ядро піридину. У просторі акридин-9(10*H*)-он має плоску форму. Карбонільна група виявляє акцепторний характер зв'язку, донор електронів в даній системі – атом Нітрогену (рис. 1.2). Сахно Т.В. [13] було встановлено, що є взаємозв'язок геометрії фрагменту C=O і енергії π-рівнів молекул акридин-9(10*H*)-ону. Зі збільшення довжини C=O зв'язку відбувається закономірне зниження енергії π-рівнів молекули, що зменшує реакційну здатність акридону.

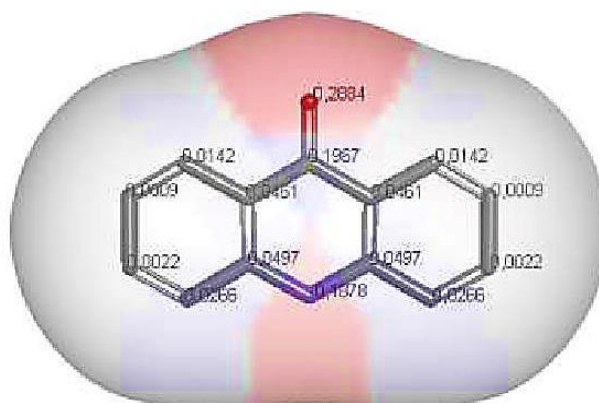


Рисунок 1.2 – Електронна будова акридин-9(10*H*)-ону

Акридин-9(10*H*)-он можна синтезувати різними способами. Найчастіше використовуються – циклізація 2-анілінбензойної кислоти [13]:

1) З використанням сульфатної кислоти і фосфор (V) трихлороксиду (рис. 1.3).

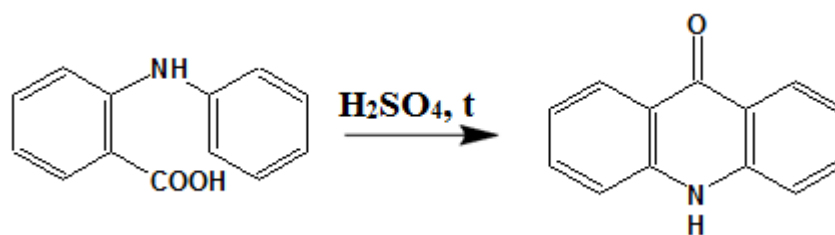


Рисунок 1.3 – Синтез акридин-9(10H)-ону з 2-анілінбензойної кислоти з використанням сульфатної кислоти

2) Більш сучасний метод отримання акридин-9(10H)-ону – взаємодія 2-анілінбензойної кислоти з фосфор (V) трихлороксидом [14]. Кислоту кип'ячать з 6 об'ємами фосфор (V) трихлороксиду до розчинення осаду і 30 хв. після розчинення. Фосфор (V) трихлороксид відганяють і продукт реакції (сіль відповідного 9-хлоракридину) гідролізується до акридин-9(10H)-ону (рис. 1.4).

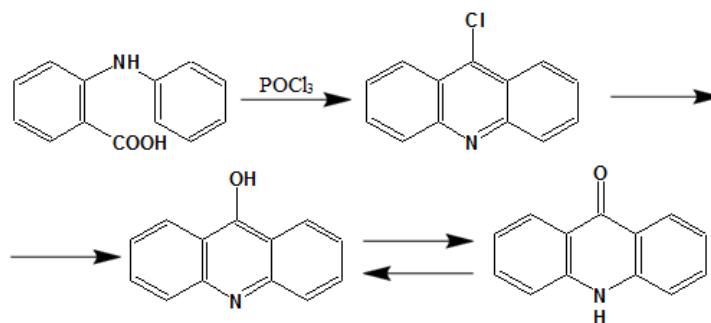


Рисунок 1.4 – Синтез акридин-9(10H)-ону з 2-анілінбензойної кислоти з використанням фосфор (V) трихлороксиду

Іноді використовують реакцію заміни меркаптогрупи. Для акридин-9-тіонів відоме окисне десульфування [15]. Так акридин-9-тіон перетворюється в акридин-9(10H)-он при нагріванні з сульфатною кислотою до 200 °C (рис 1.5).

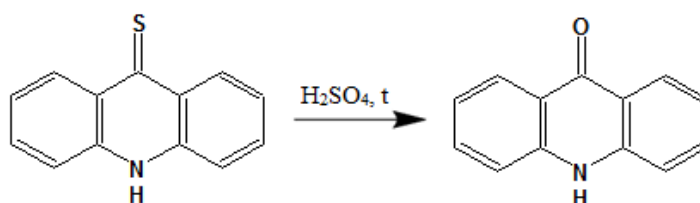


Рисунок 1.5 – Синтез акридин-9(10*H*)-ону з акридин-9-тіону з використанням сульфатної кислоти

1.2 Отримання похідних акридин-9(10*H*)-онкарбонових кислот

Введення гідразидної групи в структуру речовини значною мірою змінює біологічні властивості. Тому на основі гідразидів і їх функціональних похідних був синтезований цілий ряд лікарських препаратів, що мають протитуберкульозну, антибактеріальну й інші види біологічної активності [1-7, 17].

Одним з основних способів отримання гідразидів є взаємодія складних ефірів карбонових кислот з гідразин-гідратом [2, 8, 18].

Кип'ятінням суміші, метилового естеру 2-карбоксіакридин-9(10*H*)-ону і 98%-го гідразин-гідрату впродовж 24 годин в диметилсульфоксиді (ДМСО), був виділений гідразид 2-карбоксіакридин-9(10*H*)-ону з виходом 64% (рис. 1.6) [19, 20]:

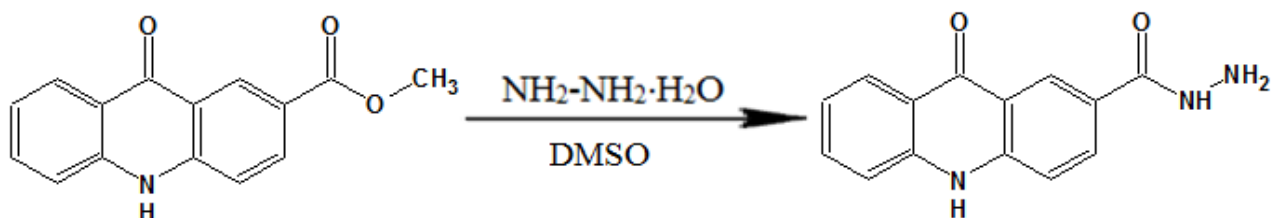


Рисунок 1.6 – Синтез гідразиду 2-карбоксіакридин-9(10*H*)-ону

На базі акридин-9(10H)-оноцтової кислоти була отримана активна субстанція, що має здатність підвищувати опір організму через індукцію, або стимуляцію ендogenous (внутрішнього) інтерферону, наявного в клітинах і тканинах людини, що визначає стійкість організму проти внутрішньоклітинних паразитів, зокрема, вірусів. Її назвали «Камедоном» (торгова назва) [21]. Ця речовина має інтерферогенну активність відносно усіх типів інтерферону. Дослідження показали, що Камедон володіє не лише антивірусними і імуномодельючими властивостями, але і здатний пригнічувати розвиток ряду мікробів. У їх числі - збудники туляремії, бруцельозу, хламідійних інфекцій та ін. Камедон істотно допомагає при лікуванні злоякісних пухлин.

Помічена інгібуюча дія ліків на розвиток інфекції ВІЛ. Проведені випробування препарату, які показали істотне поліпшення стану хворих СНІДом з різними термінами захворювання [22].

1.3 Синтез арилліденгідразидів акридин-9(10H)-онкарбонових кислот

Основним способом отримання арилліденгідразидів є конденсація гідразидів карбонових кислот з альдегідами або кетонами [1, 2].

У роботі [23] описаний спосіб отримання деяких арилліденгідразидів 4-акридин-9(10H)-онкарбонової кислоти при взаємодії гідразиду 4-акридин-9(10H)-онкарбонової кислоти з альдегідами або кетонами в метанолі в присутності хлоридної кислоти (рис. 1.7):

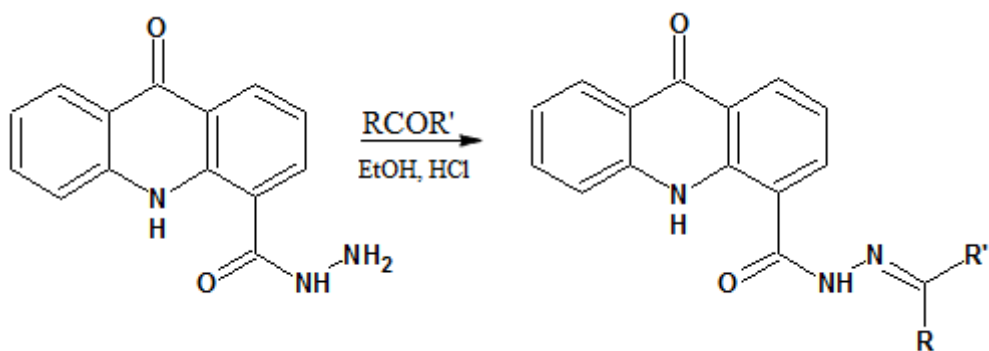


Рисунок 1.7 – Синтез арилліденгідразидів 4-акридин-9(10*H*)-онкарбонової кислоти

Реакція проходить при кімнатній температурі впродовж 1 години для альдегідів і 24 годин для кетонів. Конденсацією 9-оксо-9,10-дигідроакридин-4-карбогідразиду з акридин-9-карбальдегідом в метанолі у присутності хлоридної кислоти впродовж 3,5 годин при кімнатній температурі, з виходом 28 % був отриманий *N'*-(акридин-9-ілметилен)-9-оксо-9,10-дигідроакридин-4-карбогідразид (рис. 1.8) [24]:

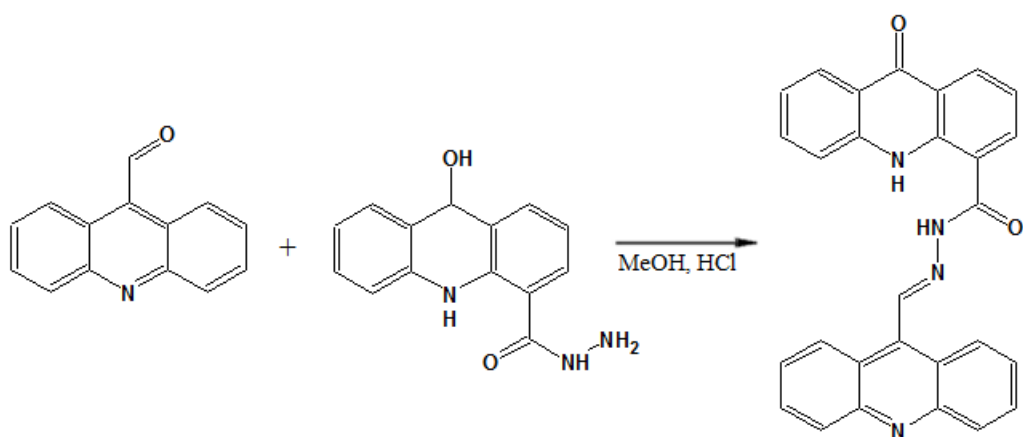


Рисунок 1.8 – Синтез *N'*-(акридин-9-ілметилен)-9-оксо-9,10-дигідроакридин-4-карбогідразиду

Арилліденгідразиди акридин-9(10*H*)-оноцтової кислоти отримували конденсацією гідразиду АОК з ароматичними альдегідами. Реакцію проводили в *n*-бутанолі, при кімнатній температурі, у присутності хлоридної кислоти, впродовж 2 годин (рис. 1.9) [25]:

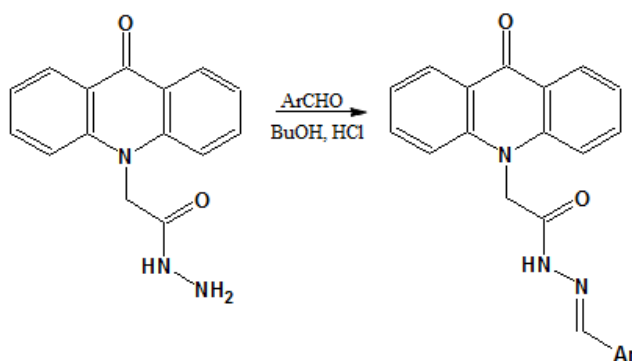


Рисунок 1.9 – Синтез арилліденгідразида акридин-9(10H)-оноцтової
кислоти

1.4 Синтез 2,5-дизаміщених-1,3,4-оксадіазолів

Одним з поширених способів отримання 2,5-дизаміщених-1,3,4-оксадіазолів є реакція окислювальної циклізації арилліденгідразидів під дією окисників: Br_2 , HgO , KMnO_4 , CAN (церій амоній нітрат), хлорамін-Т та ін. [26-28].

При обробці N' -арилліден-9-оксо-9,10-дигідроакридин-4-карбогідразидів бромом, у присутності натрій ацетату, в оцтовій кислоті, були синтезовані 4-(5-заміщені-1,3,4-оксадіазол-2-іл) акридин-9(10H)-они (рис. 1.10) [29]:

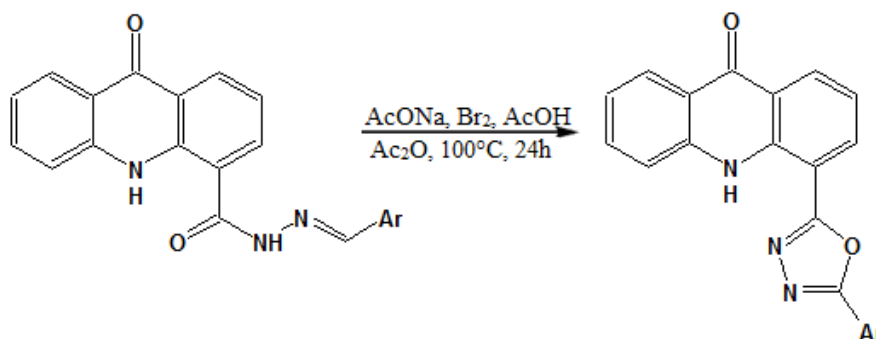


Рисунок 1.10 – Синтез 4-(5-заміщених-1,3,4-оксадіазол-2-іл)акридин-
9(10H)-онів

Ще одним способом синтезу 2,5-дизаміщених-1,3,4-оксадіазолів є реакція циклодегідратації N,N' -діацілгідрозидів з використанням дегідратуючих агентів, як POCl_3 , H_2SO_4 , поліфосфорної кислоти (ПФК/PPA), трифтороцтової кислоти, PCl_5 , P_2O_5 , SOCl_2 , пропілфосфорного ангідриду (T_3P). В деяких випадках використовують реагенти, такі як похідні карбодійміду, TsCl /піридин і інші [26–30].

При кип'ятінні N,N' -діацілгідрозиду в фосфор (V) трихлороксиді був виділений 2-(хлорметил)-5-(1-(піридин-2-іл)піперидин-4-іл)-1,3,4-оксадіазол (рис. 1.11), з виходом 80% [31]:

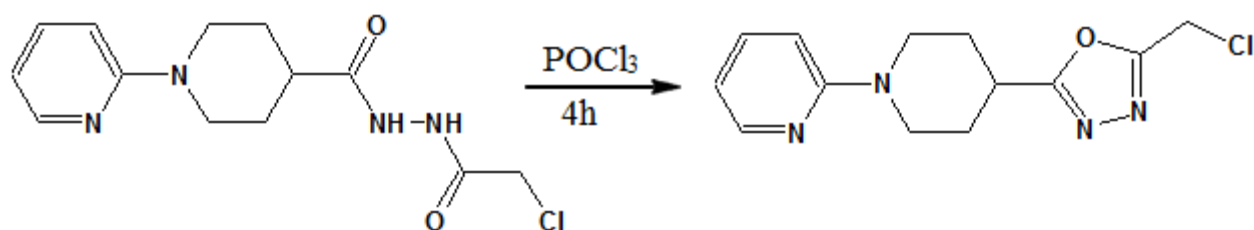


Рисунок 1.11 – Синтез 2-(хлорметил)-5-(1-(піридин-2-іл)піперидин-4-іл)-1,3,4-оксадіазолу

В іншій роботі [32] 1,3,4-оксадіазоли отримували циклізацією заміщених N,N' -діацілгідрозидів β -карболіну в середовищі ПФК, нагрітому до $100\text{--}110^\circ\text{C}$, впродовж 3 годин (рис. 1.12):

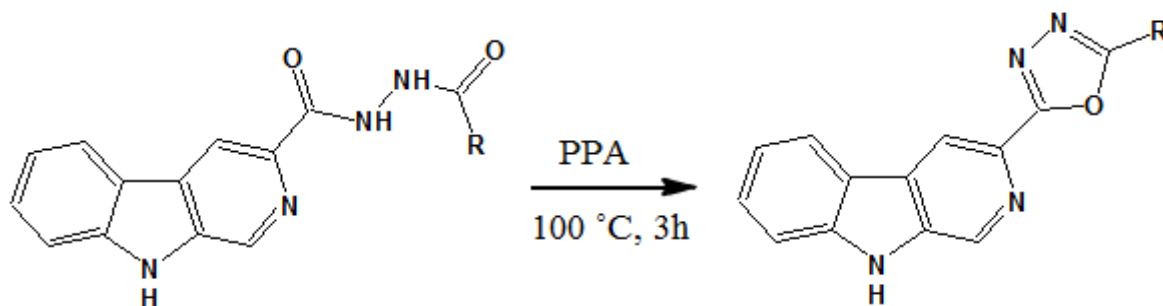


Рисунок 1.12 – Синтез 1,3,4-оксадіазолу в середовищі ПФК

2,5-дизаміщені-1,3,4-оксадіазоли також отримуються взаємодією між карбоновими кислотами і гідрازیдами в середовищі дегідратууючих агентів (POCl_3 , PCl_5 , P_2O_5 , SOCl_2 , H_2SO_4 , трифтороцтової кислоти) [26-29].

Так, в статті [32] описаний спосіб отримання 4-([5-(1-метилоксиарил)]-1,3,4-оксадіазол-2-іл)хінолінів з гідразиду 2-(2,4-дихлор-5-фторфеніл)-4-хінолінкарбонової кислоти і арилоксиоцтової кислоти (рис. 1.13):

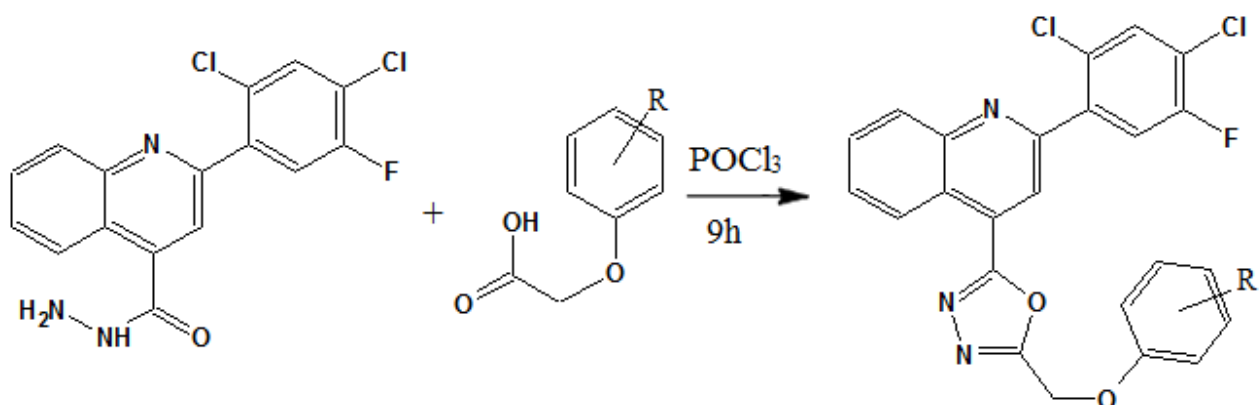


Рисунок 1.13 – Синтез 4-([5-(1-метилоксиарил)]-1,3,4-оксадіазол-2-іл)хінолінів

У статті [33] зазначається спосіб синтезу 2-(4-бромфеніл)-5-(4-(третбутил)феніл)-1,3,4-оксадіазолу з виходом 94% заснованому на взаємодії пара-бромбензойної кислоти і відповідного гідразиду з використанням пропілфосфорного ангідриду (T_3P), що виступає водовід'ємним агентом (рис 1.14):

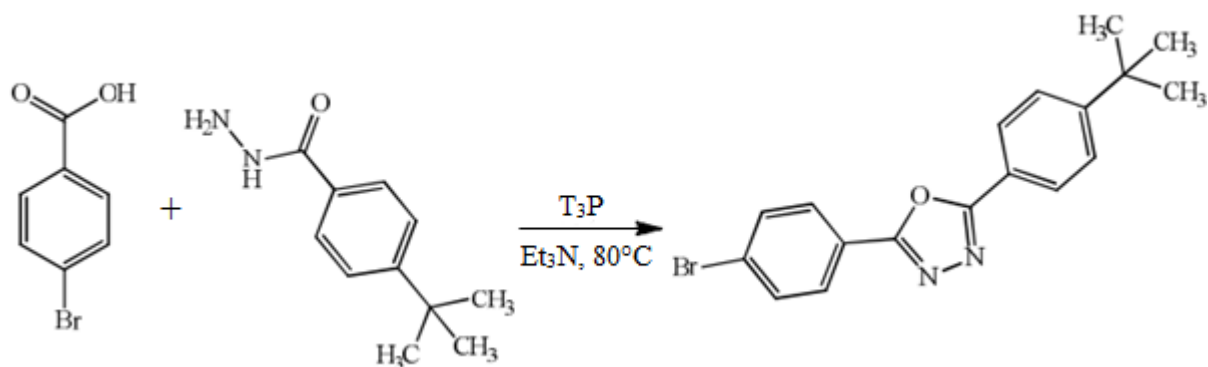


Рисунок 1.14 – Синтез 2-(4-бромфеніл)-5-(4-(третбутил)феніл)-1,3,4-оксадіазолу

Використання оцтового ангідриду дозволяє проводити внутрішньомолекулярну циклізацію гідразонів карбонових кислот в відповідні гетероцикли. У роботі [34] автори повідомляють про синтез 1-(5-(2-хлор-6-метилхінолін-3-іл)-2-(піридин-4-іл)-1,3,4-оксадіазол-3(2H)-іл)етанона, шляхом кип'ятіння, впродовж 5 годин, початкового гідразона в надлишку оцтового ангідриду, вихід склав 70% (рис. 1.15):

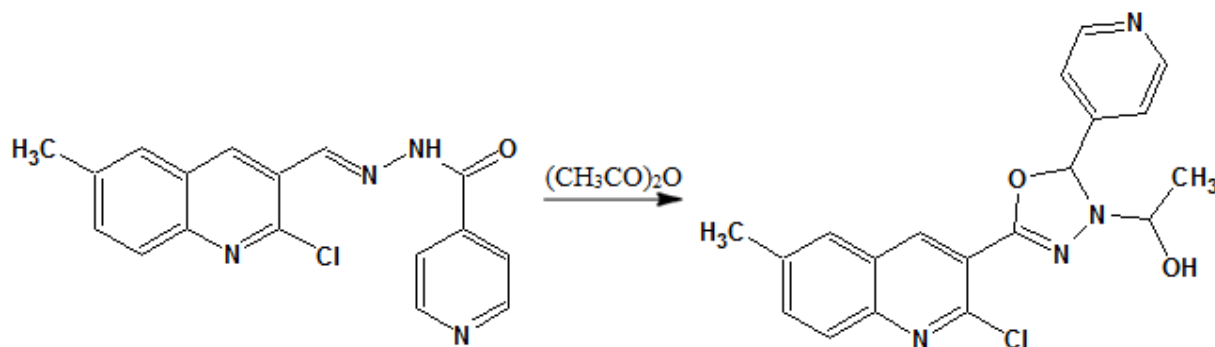


Рисунок 1.15 – Синтез 1-(5-(2-хлор-6-метилхінолін-3-іл)-2-(піридин-4-іл)-1,3,4-оксадіазол-3(2H)-іл)етанона

Також, добре відомий спосіб синтезу 5-заміщених-1,3,4-оксадіазол-2-тіолів, в якому гідразиди карбонових кислот циклізуються під дією карбон (IV) сульфіді [35, 36].

Кип'ятінням 9-оксо-9,10-дигідроакридин-2-карбогідразиду і карбон (IV) сульфіді з лугом в етанолі, впродовж 24 годин, був отриманий 2-(5-меркапто-1,3,4-оксадіазол-2-іл)акридин-9(10H)-он з виходом 87% (рис. 1.16) [37]:

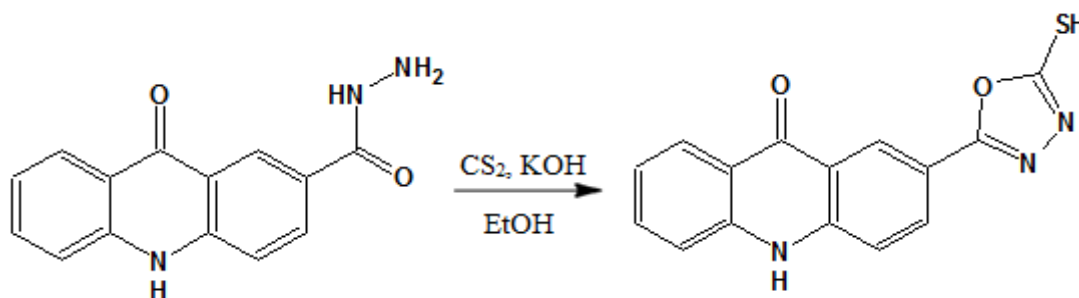


Рисунок 1.16 – Синтез 2-(5-меркапто-1,3,4-оксадіазол-2-іл)акридин-9(10H)-ону

У випадках, коли необхідно отримати 1,3,4-оксадіазоли без замісника в п'ятому положенні, можна використати метод, заснований на взаємодії гідразидів з триетил ортоформіатом [38].

У роботі [39] досліджений ефективний метод отримання 5-незаміщених-2-стирил-1,3,4-оксадіазолів з гідразиду цинамілової кислоти і триетил ортоформіату (рис. 1.17):

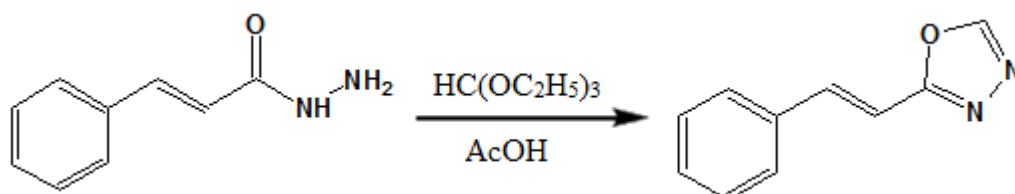


Рисунок 1.17 – Синтез 5-незаміщених-2-стирил-1,3,4-оксадіазолів

Незаміщені оксадіазоли також можна отримувати в дві стадії. Так, кип'ятінням 3-хлорбензо[*b*]тіофен-2-карбогідразиду в надлишку мурашиної кислоти був отриманий 3-хлор-2-(*N*-формілгідразид)бензо[*b*]тіофен, який в подальшому циклізували в суміші P_2O_5 з ксилолом. Вихід 2-(3-хлор-1-бензотіофен-2-іл)-1,3,4-оксадіазолу склав 53% (рис. 1.18) [40]:

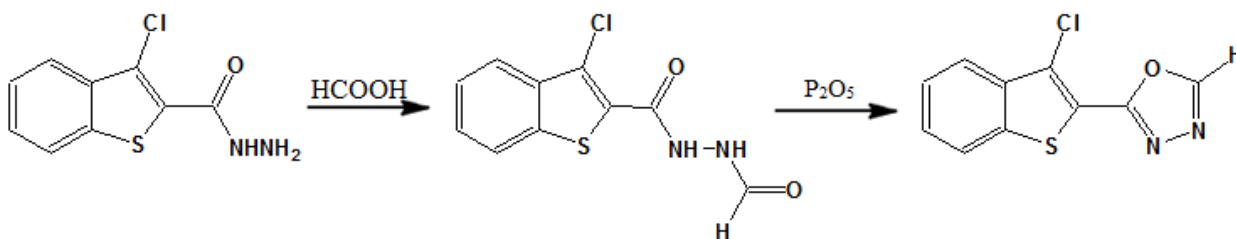


Рисунок 1.18 – Синтез 2-(3-хлор-1-бензотіофен-2-іл)-1,3,4-оксадіазолу

Велике значення мають способи синтезу 5-заміщених-1,3,4-оксадіазол-2-амінів. Автори роботи [41] описують спосіб отримання 2-аміно-5-(2-нафтилоксиметил)-1,3,4-оксадіазолу з виходом 62 % взаємодією початкового гідразиду з бромціаном в етанолі, нагрітому до $60^\circ C$ впродовж 2 годин (рис. 1.19):

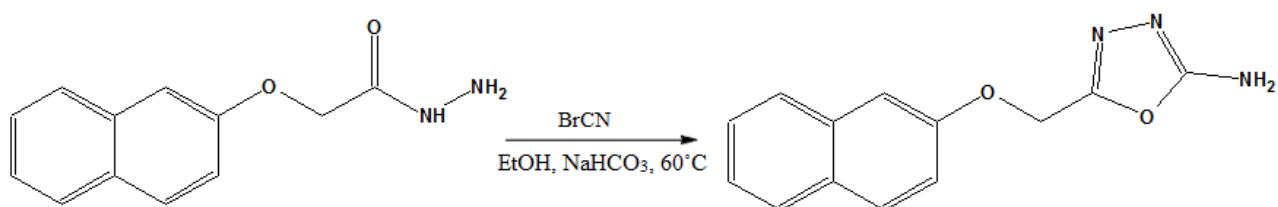


Рисунок 1.19 – Синтез 2-аміно-5-(2-нафтилоксиметил)-1,3,4-оксадіазолу

Одним із способів отримання 5-заміщених-1,3,4-оксадіазол-2-амінів є реакція циклізації ацилтіосемікарбазидів, у присутності йоду і гідроксиду натрію, в середовищі етанолу (рис. 1.20) [42, 43]:

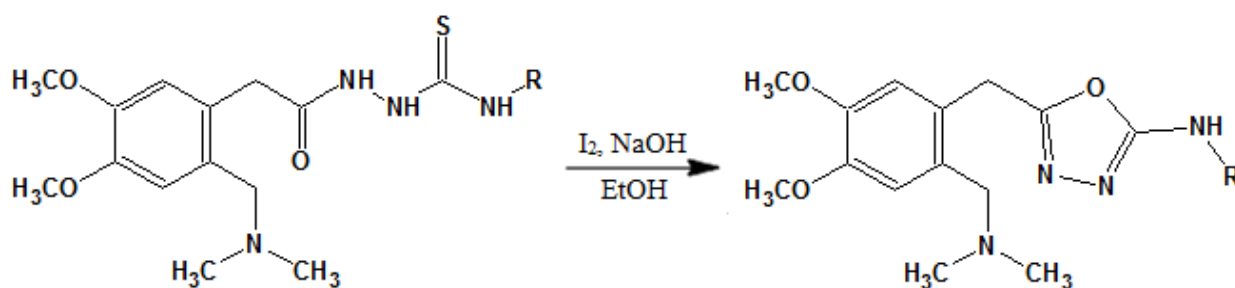


Рисунок 1.20 – Синтез 5-заміщених-1,3,4-оксадіазол- 2-амінів

Оригінальний спосіб отримання оксадіазоламінів запропонований авторами статті [44]: вони пропонують використати в якості циклізуючого агенту тозилхлорид. Такий метод дозволив синтезувати 5-бензил-N-феніл-1,3,4-оксадіазол-2-амін з виходом 84% кип'ятінням N-бензил-2-(2-фенілацетил)гідразинкарботіоаміду з тозилхлоридом, у присутності піридину, в тетрагідрофурані (рис 1.21):

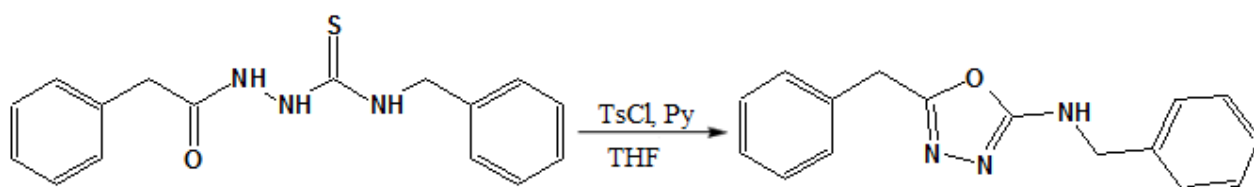


Рисунок 1.21 – Синтез 5-бензил-N-феніл-1,3,4-оксадіазол-2-аміну

У роботі [45-47] описаний спосіб отримання 1,3,4-оксадіазоламінів, ґрунтований на взаємодії ацилтіосемікарбазидів і N,N-

дициклогексилкарбодіміду, реакція проходить в середовищі безводного ацетонітрилу впродовж 3 годин (рис 1.22):

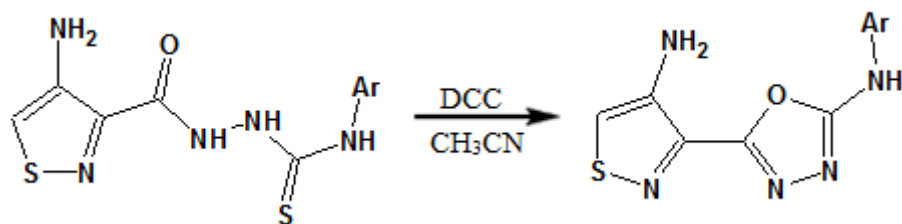


Рисунок 1.22 – Синтез 1,3,4-оксадіазоламінів

Кип'ятінням 2,2'-[1,4-феніленбіс(метилен)]біс(N-фенілгідразин-карбоксоаміду) в середовищі POCl_3 , з подальшою обробкою лугом, був отриманий 5,5'-(1,4-фенілен)біс(N-феніл-1,3,4-оксадіазол-2-амін), з виходом 73% (рис. 1.23) [48, 49]:

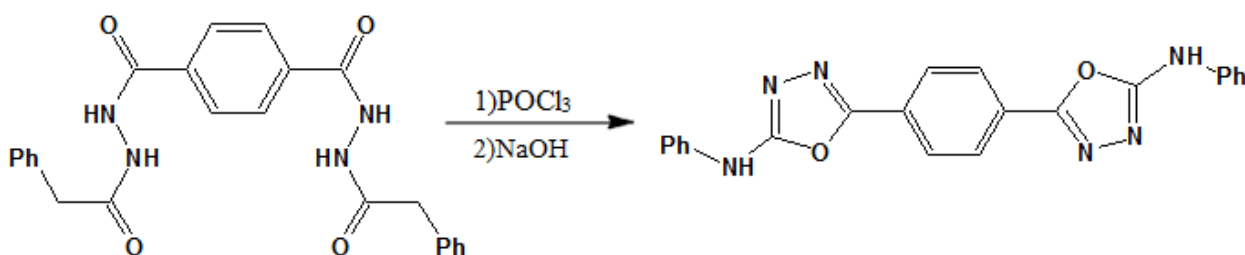


Рисунок 1.23 – Синтез 5,5'-(1,4-фенілен)біс(N-феніл-1,3,4-оксадіазол-2-аміну)

1.5 Біологічна активність похідних акридин-9(10H)-онів і акридинів

Похідні ряду акридин-9(10H)-ону як сполуки, що мають різноманітний спектр біологічної активності, викликають значний інтерес серед дослідників. Можливості широкого спектру застосування похідних акридин-9(10H)-ону і акридину виправдовують інтерес дослідників до сполук цього класу.

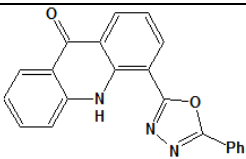
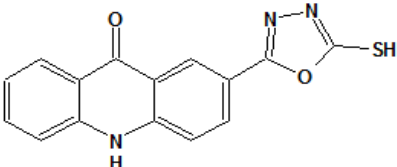
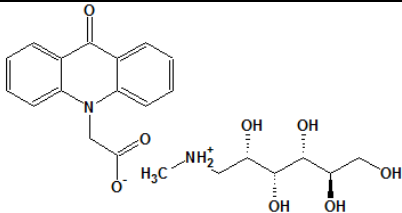
Ця особливість АОК пояснюється поєднанням в її структурі високої ліпофільності, за рахунок плоского трициклічного акридин-9(10H)-онового

ядра і гідрофільності за рахунок кільцевої кетогрупи ($C_9=O$), а також залишку оцтової кислоти у атома азоту. Саме наявність такої хімічної структури дозволяє АОК проявляти високу біологічну активність, сприяючи легкому проникненню її молекул в органи і тканини, а також взаємодіяти з рецепторами клітини і впливати на метаболізм організму в цілому [20-21, 50].

Нині у вітчизняній медицині активно застосовуються такі препарати на основі АОК, як Циклоферон® і Неовір® [51].

Дані про види біологічної активності похідних акридин-9(10*H*)-ону і акридину представлені в табл. 1.1.

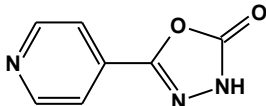
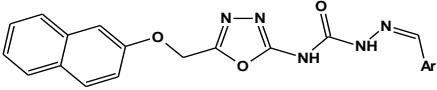
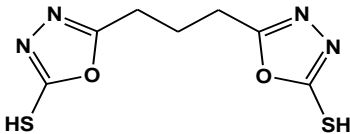
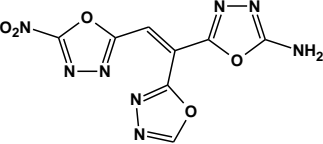
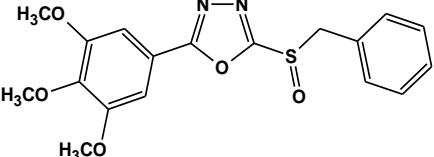
Таблиця 1.1 – Біологічна активність похідних акридин-9(10*H*)-ону та акридину

Сполука	Тип біологічної активності	Посилання
1	2	3
	Протипухлинна активність	8
	Антимікробна та протигрибкова активність	9
	Противірусна та імуномодельюча дія	25

1.6 Біологічна активність похідних 1,3,4-оксадіазолів

Серед гетероциклічних сполук похідні 1,3,4-оксадіазолів є важливими структурними фрагментами при розробці різних лікарських препаратів [26-29]. Похідні 1,3,4-оксадіазолів мають широкий спектр біологічної дії: антибактеріальну, протигрибкову, знеболюючу, протизапальну, протівірусну, протипухлинну, гіпотензивну, протисудомну. У таблиці 1.2 приведені дані для деяких сполук.

Таблиця 1.2 – Біологічна активність похідних 1,3,4-оксадіазолу

Сполука	Тип біологічної активності	Посилання
1	2	3
	Протитуберкульозна активність	4
	Протисудомна активність	21
	Антибактеріальна та протигрибкова	42
	Антибактеріальна активність	43
	Протигрибкова активність	44

У літературі є мало інформації про синтез сполук у рядах похідних 10-метилакридонів, що містять п'ятичленні азотовмісні гетероциклічні фрагменти, у той же час є достатня кількість прикладів, що демонструють синтетичний і біологічний потенціал для сполук подібного роду.

2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Комерційно доступні реагенти та розчинники використовувалися без додаткового очищення. Як проявник використовували УФ-лампу. Елементний аналіз виконаний на PerkinElmer 2400. ЯМР ^1H спектри записані на спектрометрі «Bruker AM-400» (робоча частота 400.13 МГц), в ДМСО- d_6 ; зрушення виміряні щодо тетраметилсілана.

2.1 Визначення температури плавлення

Однією з найголовніших для характеристики чистоти речовини констант є температура плавлення. Найзручніше (та загалом прийнято) визначати температуру плавлення в капілярі [53-57].

Для приготування капілярів беруть широку (діаметром близько 10 мм) тонкостінну скляну трубку, ретельно миють її дистильованою водою та висушують. Висушену трубку нагрівають (неперервно обертаючи її) на полум'я паяльного пальника до розм'якшення, потім швидко виймають з полум'я та розтягують до отримання капіляра діаметром близько 1 мм.

Після охолодження отриману капілярну трубку нарізають гострим напильником на відрізки 40-50 мм. З одного, більш вузького кінця, ці капіляри запаюють, для цього їх вводять направленим угору кінцем в полум'я пальника та, обертаючи, нагрівають протягом короткого відрізка часу.

Для заповнення капіляру його вводять відкритим кінцем в досліджувану речовину, при цьому невелику кількість останнього падає у капіляр. Речовину переміщують на дно капіляра наступним чином: тонку скляну трубку (довжиною 20-30 см) ставлять у вертикальному положенні на стіл, у верхній кінець трубки вносять капіляр та відпускають його. Падаючи, капіляр

вдаряється об кришку столу, у результаті чого речовина спадає на дно капіляру та уплотнюється там. Такий прийом повторюють кілька разів. Для визначення температури плавлення речовина повинна заповнювати капіляр шаром заввишки в 2-3 мм.

Капіляр прикріплюють до термометра за допомогою відрізка гумової трубки шириною в 1мм. Стовпчик речовини повинен знаходитися на рівні середини кульки термометра; гумове кільце повинне охоплювати верхній кінець капіляра.

Термометр з капіляром за допомогою пробки з прорізом укріплюють в пробірці, що має розширення у верхній частині; цю пробірку вставляють в невелику колбу. В колбу наливають вазелінове масло. У разі необхідності вести нагрівання до температури вище 140° беруть концентровану сульфатну кислоту. Так як гаряча сульфатна кислота може заподіяти важкі опіки, то при роботі з нею треба бути обережними [58].

Прилад нагрівають на сітці з невеликим полум'ям пальника так, щоб температура підвищувалася повільно. Якщо температура плавлення речовини відома і визначення роблять з метою встановлення ступеня чистоти речовини, то спочатку швидко нагрівають прилад до температури, що лежить приблизно на 10° нижче очікуваної температури плавлення, потім полум'я пальника зменшують і далі піднімають температуру дуже повільно (не більш ніж на 1° за хвилину).

Температурою плавлення вважається та температура, при якій помічається перша поява рідкої фази. Якщо речовина чиста, то вона повністю плавиться в межах $0,5-1,0^{\circ}$.

Визначення температури плавлення проводять не тільки з метою встановлення чистоти відомого продукту, а й для ідентифікації речовини, тобто встановлення тотожності досліджуваного з'єднання з якою-небудь відомою (описаною в літературі) речовиною.

Часто на підставі уявлення про ймовірне протікання реакції, на підставі попереднього ознайомлення з властивостями і складом отриманої речовини,

можна зробити припущення про його структуру. Перш ніж робити ґрунтовне дослідження для встановлення структури даної речовини, слід перевірити, чи не була раніше описана в хімічній літературі речовина з аналогічними властивостями. Тотожність досліджуваної речовини з описаним встановлюють на підставі схожості характерних реакцій, збіги складу і фізичних констант, з яких температура плавлення має найбільше значення, так як її величина сильно змінюється навіть при незначних відмінностях в будові речовин.

Якщо обидві речовини ідентичні, то їх суміш буде плавитися при тій же температурі, що і кожна з речовин окремо. Якщо ж речовини різні, то їх суміш, як правило, плавиться при більш низькій температурі, ніж чисті речовини [59].

2.2 Елементний аналіз

Роботи Дасволла і Брандта [60], Сандберга і Мареша [61], Уоліша [62] дали початок створенню основних типів автоматичних приладів для елементного аналізу. Проте запропоновані методи ще не забезпечували визначення окремих елементів з точністю класичних методів, прийнятою в мікроаналізі і рівній $\pm 0,2-0,3$, необхідною для надійної ідентифікації нових органічних речовин.

Успіху в розвитку автоматичних методів елементного аналізу сприяло створення загальнодоступних мікро- і ультрамікровагів, робота яких заснована на електромагнітному принципі, а також поява сучасних електронних пристроїв. Це у багато разів прискорило зважування, дозволив працювати з навішуваннями менше 1 мг, дало можливість значно удосконалити обробку сигналу детектора, а також максимально автоматизувати аналіз.

Принцип роботи CHNS-аналізаторів полягає в наступному. Проба органічної сполуки піддається. Розкладання починається в місці розташування проби і закінчується в зоні доокислення.

Газоподібні продукти окислення, що утворилися, потім проходять через відновну зону, де поглинається надлишок кисню, введений в реактор або виділений реагентами, і відбувається відновлення оксидів азоту до елементного азоту.

Отримана суміш газів (CO_2 , H_2O , N_2 , SO_2) далі проходить етап розділення, з використанням, головним чином, різних варіантів газової хроматографії, або селективної адсорбції або поєднання обох методів. В деяких випадках між реактором і розділовою частиною поміщають камеру розбавлення. Камера впливає на роботу реактора (можливість вибору різних умов реакції), розділової частини і детектора.

Найчастіше кінцеві продукти окислення вимірюють за допомогою детектора по теплопровідності – катарометру. У останніх моделях приладів передбачено застосування сучасної обчислювальної техніки (мікропроцесор, комп'ютер). Прилади щодня калібрують по навішуваннях стандартних речовин, дані аналізу яких використовують для розрахунку калібрувальних коефіцієнтів [63].

2.3 Ядерний магнітний резонанс

У останні роки одним із найбільше поширених методів дослідження органічних сполук став метод ядерного магнітного резонансу (ЯМР) [64]. Особливо широко застосовується ядерний магнітний резонанс на протонах – протонний магнітний резонанс (ПМР), принцип якого полягає в тому, що ядра деяких атомів, у тому числі і водню (протон), мають магнітний момент. Якщо протон знаходиться в постійному магнітному полі, то його магнітний момент

може бути орієнтований у напрямку магнітного поля або проти нього. Оскільки орієнтація в напрямку цього поля більш вигідна, перемінити його на протилежне можна тільки при поданні протону додаткової енергії (ΔE). Якщо зразок речовини опромінювати радіохвилями з перемінною частотою, то можна підібрати таке значення ν , при якому квант енергії $h\nu$ для конкретного протону буде дорівнює E , тобто при цьому можливо зміна орієнтації магнітного моменту (спин $-1/2$ змінюється на $+1/2$). У цей час буде спостерігатися поглинання випромінювання речовиною, що відзначається появою відповідного піку поглинання. Змінюючи частоту в області всього спектра, можна одержати сигнали всіх протонів, що утримуються в молекулі зразка. Сигнали протонів, що належать до різноманітних груп (CH_3 , CH_2 , CH та ін.), знаходяться один від одного на визначеній відстані, що називається хімічним зсувом. Цей зсув вимірюється по відношенню до сигналу еталону—тетраметилсилану (CH_3)₄Si (ТМС) і виражається у відносних одиницях – мільйонних долях магнітного поля або резонансної частоти (м.д.) [65].

На рис. 2.1 приведено ПМР-спектр етилового спирту, що містить три різноманітних протони.

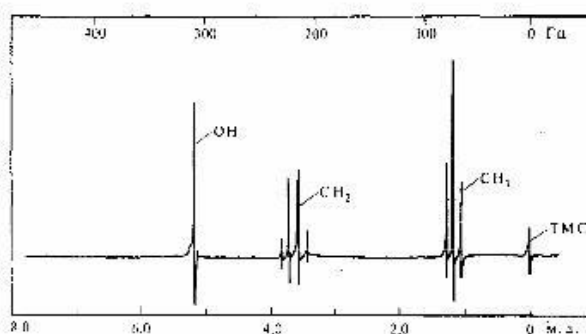


Рисунок 2.1 – ПМР-спектр етилового спирту, що містить три різноманітних протони

Кількість сигналів у спектрі ПМР показує, скільки типів протонів утримується в молекулі речовини, а хімічний зсув (положення сигналів) визначає вид протонів (аліфатичні, ароматні, первинні, повторні і т.д.). Це

пов'язано з тим, що хімічний зсув сигналу протона визначається його електронним оточенням [66].

2.4 Високоєфективна рідинна хроматографія (ВЕРХ, LCMS)

Особливістю ВЕРХ є високий тиск проведення процесу хроматографії і малі розміри зерен нерухомої фази. Зерна в колонках для ВЕРХ дуже дрібні, діаметром до 10 мкм. Активна зона розташована на поверхні цих зерен і має товщину близько 0,1 - 0,3 мкм. Високий тиск забезпечує значну швидкість проведення процесу і знижує коефіцієнт молекулярної дифузії. Модернізація апаратури, що застосовується в класичній рідинній колонковій хроматографії, зробила ВЕРХ одним з перспективних і сучасних методів аналізу [49].

Обладнання для проведення високошвидкісної рідинної хроматографії (рис. 2.2) подібне за конструктивним оформленням до газових хроматографів, за виключенням того, що замість балону з газом встановлений резервуар з елюентом, насос та система, яка регулює швидкість потоку.

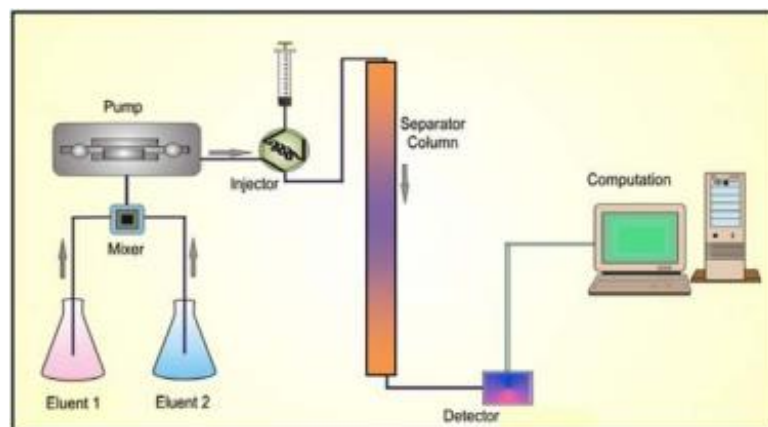


Рисунок 2.2 – Принципова будова хроматографа

Дві ємності з первинними елюентами (Eluent 1 і Eluent 2) необхідні для приготування в змішувачі (Mixer) програмованого складу рухомої фази в

режимі градієнтного елюювання. В режимі ізократичного елюювання в змішувачі задається суміш постійного складу.

Насос високого тиску (Pump) створює регульований потік елюенту крізь колонку. Шприцем в потік елюенту вводиться проба, яку аналізують. Поток елюенту проба переноситься в колонку (Separator column), де розділяється на компоненти. Колонку виготовляють із скла, нержавіючої сталі, алюмінію, тefлону або інших матеріалів. Її діаметр може складати 1–6 мм, довжина – від декількох сантиметрів до декількох метрів. Вибір розміру колонки залежить від конкретних завдань хроматографічного розділення [50].

За розмірами колонок ВЕРХ поділяється на:

- капілярну (діаметр колонки 0,18-0,5 мм, довжина від 5 см -55 м);
- мікроколонкову (діаметр колонки < 2 мм);
- аналітичну (діаметр колонки 2-6 мм, довжина 5-25 см);
- напівпрепаративну (діаметр колонки 7-10 мм),
- препаративну (діаметр колонки 10-40 мм, довжина 10-30 см);
- великомасштабну препаративную (діаметр колонки > 40 мм).

Колонки здатні витримати високий тиск в залежності від умов проведення хроматографії від 40-60 атм до 150 – 400 атм. В деяких випадках умови проведення хроматографії вимагають тиску до 790 атм і більше [51].

Введення проби в рідинно-рідинну систему аналогічне способу, який використовується в газовій хроматографії, але при високих тисках спосіб введення проби шприцем стає непридатним через нещільності в поршні шприца. В такому випадку необхідно використовувати петльовий дозатор.

Спектрометричні детектори можуть працювати при будь-якій довжині хвилі (190–650 нм), зазвичай використовується поглинання (абсорбція) світла в ультрафіолетовій області спектру, рідше – в інфрачервоній через сильне поглинання світла типовими елюентами, такими як вода і метанол. Швидкозаписуючий спектрофотометр дозволяє записати всю спектральну область за 20 с. Принцип дії спектрофотометричних детекторів заснований на законі Бугера – Ламберта – Бера.

УФ-детектор. Найчастіше застосовують ультрафіолетові детектори, тому що більшість органічних речовин поглинає світло при 210 нм (C=O) та 250 нм (ароматичні кільця).

Електрохімічні детектори налаштовані на визначення електрохімічних властивостей з'єднання у потоці елюента. Розрізняють детектори, які реагують або на зміну властивостей елюата, або на конкретний компонент суміші, що розділяється. До першого типу відноситься кондуктометричний детектор, до другого - амперометричний. Більшість електрохімічних детекторів працюють в амперометричному режимі, при якому підтримується постійна напруга між двома електродами, зануреними в потік елюента, і реєструється залежність сили струму від часу.

Електрохімічні детектори використовуються для детектування речовин, які легко окиснюються або відновлюються: феноли, меркаптани, аміни, ароматичні нітро- і галогенпохідні, альдегіди кетони, бензидини.

Фактори утримування визначали за допомогою рідинного хроматографу Agilent 1260 Infinity HPLC System. Умови проведення ВЕРХ-МС дослідження: 1) Бінарний градієнт – А: H₂O (НСООН 0,1 %), В: CH₃CN (НСООН 0,1 %); 2) Колонка Zorbax SB-C18; 30 мм x 4,6 мм; 1,8 мкм; 3) Температура колонки: 40°C; 4) DAD: 210, 254 нм; 5) Джерело іонів: API-ES (іонізація при атмосферному тиску – електро-спрей); 6) Сканування в діапазоні m/z: 160-1000; 7) Фрагментор: 10V; 8) Позитивна полярність. 9) Температура азоту – 300°C; 10) Тиск на небулайзері 40 psi; 11) Швидкість газу осушувача (азоту) – 10 л/хв.

Приготування розчину сполук: 1 мг субстанції речовини розчиняли в 1 мл диметилсульфоксиду, фільтрували через фільтр з розміром пор 0,22 мкм в віалу, 2 мкл розчину вводили в потік елюенту за допомогою автосамплеру.

3 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

3.1 Реакція гідразидів 2-(2R-9-оксоакридин-10(9H)-іл)ацетатної кислоти з карбон дисульфідом

Для збільшення функціоналізації 1,3,4-оксадіазолу в 2 положенні був проведений *ресинтез* нових гібридів 1,3,4-оксадіазол-2(3H)-тіонів з акридин-9(10H)-оном. В якості замісників в 2-положення 1,3,4-оксадіазолу можуть бути введені різні ароматичні, гетероциклічні або алкільні групи [1–7]. Це засвідчує, що тема синтетичного дизайну таких сполук до кінця не вичерпана і є актуальною на даний час.

2-(2R-9-Оксоакридин-10(9H)-іл) ацетогідразиди (3.1, 3.2) були використані нами для отримання калій 5-((9-оксоакридин-10(9H)-іл)метил)-1,3,4-оксадіазол-2-тіолатів (3.3, 3.4) під дією карбон дисульфїду з калій гідроксидом в середовищі етанолу (рис. 3.1). Подальше підкислення (3.3, 3.4) дало змогу отримати відповідні тіони.

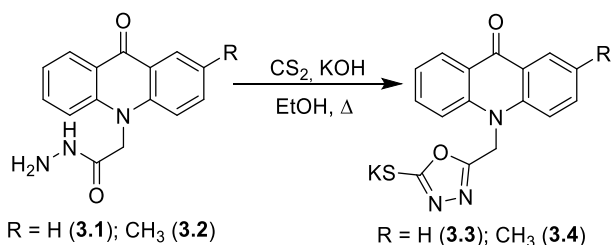


Рисунок 3.1 – Синтез калій 5-((2R-9-оксоакридин-10(9H)-іл)метил)-1,3,4-оксадіазол-2-тіолатів

На користь реакції циклізації і, отже, утворення 1,3,4-оксадіазольного гетероциклу свідчить комплекс аналітичних і спектральних методів. Зокрема, в ^{13}C ЯМР-спектрах тіонів містяться сигнали атома С-17 і С-22 при 159.93-159.96, 176.92-177.1 м.ч., що узгоджується з літературними даними [1,7,8] (рис. 3.2). Також на спектрі присутні сигнали ароматичного ядра акридин-9(10H)-она і метиленового зв'язку.

В ЯМР ^1H -спектрі сигнали протонів, що входять до складу метиленової групи, реєструється у вигляді синглету з хімічним зсувом 5.9 м.ч. Також ми можемо побачити зникнення характерного уширеного синглету (-NH-) в 9,6 м.ч. і синглет в 4,32 м.ч., що характерно для тіонів.

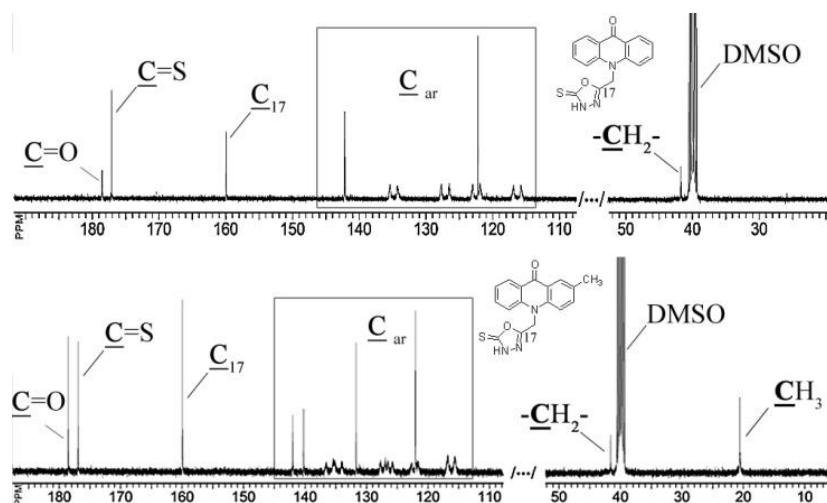


Рисунок 3.2 – Спектри ЯМР ^{13}C сполук в ДМСО- d_6

3.2 Синтез естерів 2-((5-((2R-9-оксоакридин-10(9H)-іл)метил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл)тіо)пропанових кислот

Висока реакційна здатність атома Сульфуру у 2 положенні оксадіазольного кільця, дозволило нам з високими виходами (65-90%) проводити алкілування похідними 3-хлоропропанової кислоти. Представлене на рис. 3.3 перетворення ефективно реалізовано в середовищі етилового спирту та ДМФА при еквімолярних співвідношеннях вихідних сполук.

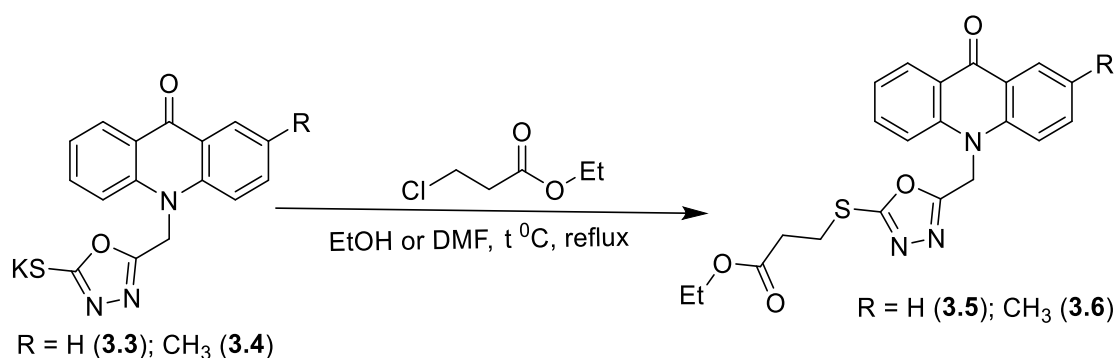


Рисунок 3.3 – Синтез етил 2-((5-((2*R*-9-оксоакридин-10(9*H*)-ілметил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл)тіо)ацетатів

Речовини є індивідуальні сполуки світло-жовтого кольору, не розчинні у воді, розчинні в органічних розчинниках. Будова синтезованих сполук підтверджена за допомогою температури плавлення, а їх індивідуальність – хромато-мас-спектрометричним методом.

3.3 Синтез гідразидів 2-((5-((2*R*-9-оксоакридин-10(9*H*)-іл)метил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл)тіо)пропанових кислот

Подальші перетворення ряду 10-((1,3,4-оксадіазол-2-іл)метил)акридин-9(10*H*)-онів створюють сприятливі умови щодо пошуку нових біологічно активних сполук.

Гідразиди 3-((5-((2*R*-9-оксоакридин-10(9*H*)-іл)метил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл)тіо)пропанових кислот (3.7, 3.8) отримані методом гідразинолізу етилових естерів (3.5, 3.6) гідразин-гідратом (рис. 3.4).

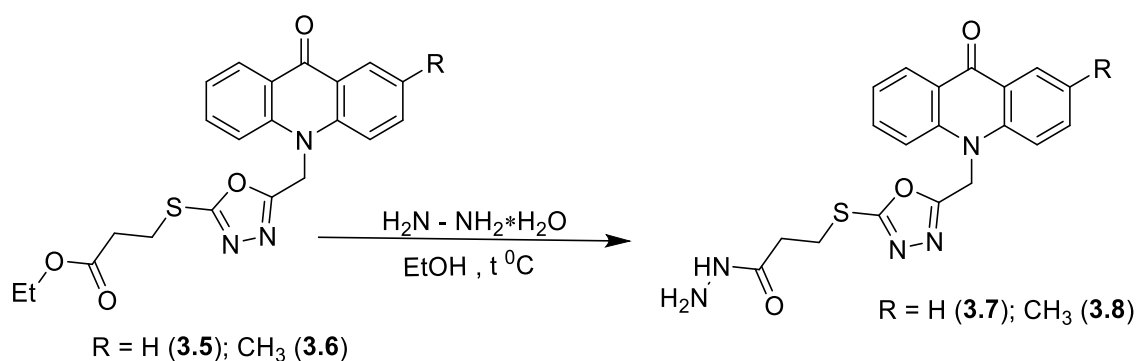


Рисунок 3.4 – Синтез 2-((5-((2R-9-оксоакридин-10(9H)-іл)метил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл)тіо)пропаногідразидів

Речовини є індивідуальні сполуки білого кольору, не розчинні у воді, погано розчинні в органічних розчинниках. Будова синтезованих сполук підтверджена за допомогою температури плавлення, а їх індивідуальність – хромато-мас-спектрометричним методом.

3.4 Синтез основ Шиффа

Основи Шиффа – важливий клас органічних сполук, який застосовують у медичній і фармацевтичній галузях. Це альдегідо- або кетоподібні сполуки, в яких карбонільна група замінена іміно- чи азометиноювою групою. Вони демонструють широкий спектр біологічної дії. Основи Шиффа добре описані в фаховій літературі через противірусну та протимікробну активності.

Основи Шиффа отримували (рис. 3.5) конденсацією відповідних гідразидів (3.7, 3.8) з альдегідами і кетонами аліфатичного та ароматичного ряду.

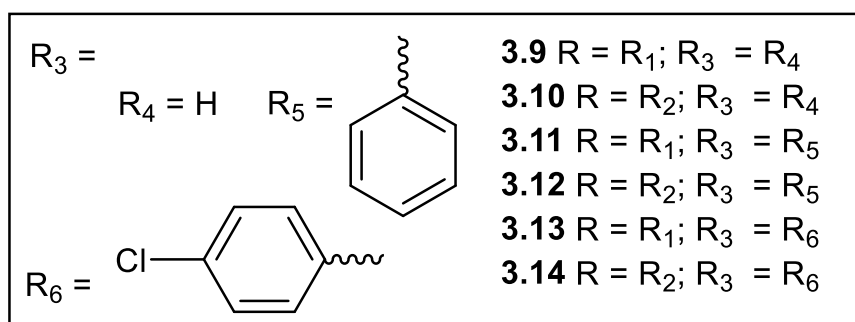
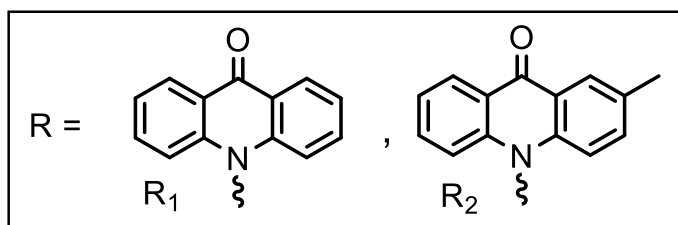
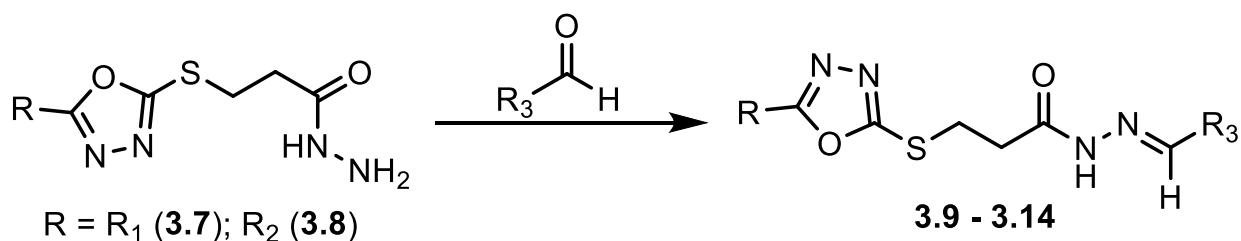


Рисунок 3.5 – Синтез основ Шиффа на основі нових гібридів 1,3,4-оксадіазолу з акридин-9(10*H*)-оновим фрагментом

Речовини є індивідуальні сполуки жовтого кольору, не розчинні у воді, погано розчинні в органічних розчинниках. Будова синтезованих сполук підтверджена за допомогою температури плавлення, а їх індивідуальність – хромато-мас-спектрометричним методом.

В ЯМР ^1H -спектрі (рис. 3.6) сигнали протонів, що входять до складу первинної аміно групи, яка входять до складу змінно групи реєструється у вигляді синглету з хімічним зсувом 10.16 м.ч. Метиленова група іледенгідразиду зсунута в більш слабке поле та реєструється у вигляді двох дуплетів при 5.26 і 5.86 м.ч.

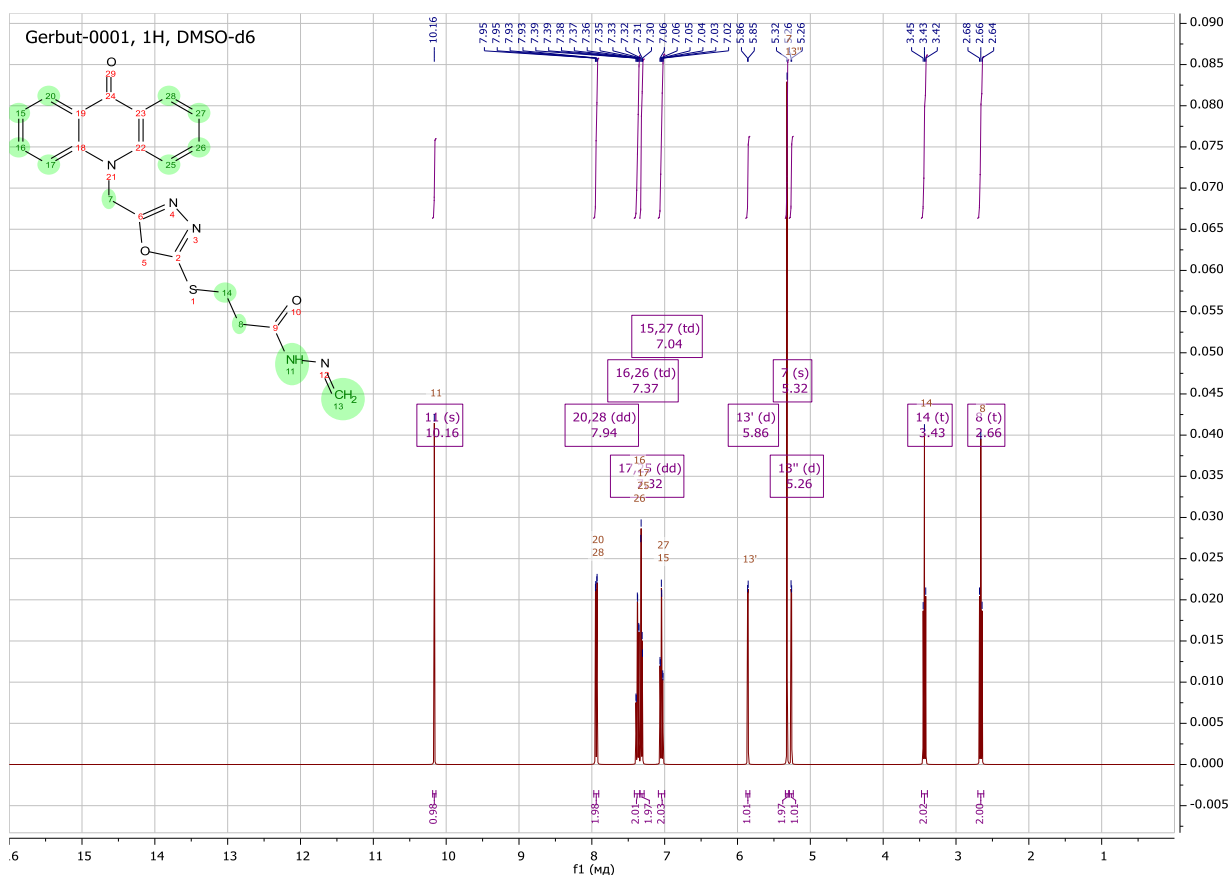


Рисунок 3.6 – Фрагмент спектру *N'*-метилен-2-((5-((9-оксоакридин-10(9*H*)-іл)метил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл)тіо)пропаногідразиду

Зокрема, в ^{13}C ЯМР-спектрах (рис. 3.7) містяться сигнали метиленової групи при 116 м.ч., що свідчить про утворення сполук основ Шиффа. Дана область характерна для сполук, що містять подвійний зв'язок при атомі Карбону. Також на спектрі присутні сигнали ароматичного ядра акридин-9(10*H*)-она і метиленового зв'язку. Атоми Карбону пропанової кислоти реєструються при 28 та 33 м.ч. відповідно у вигляді синглетів.

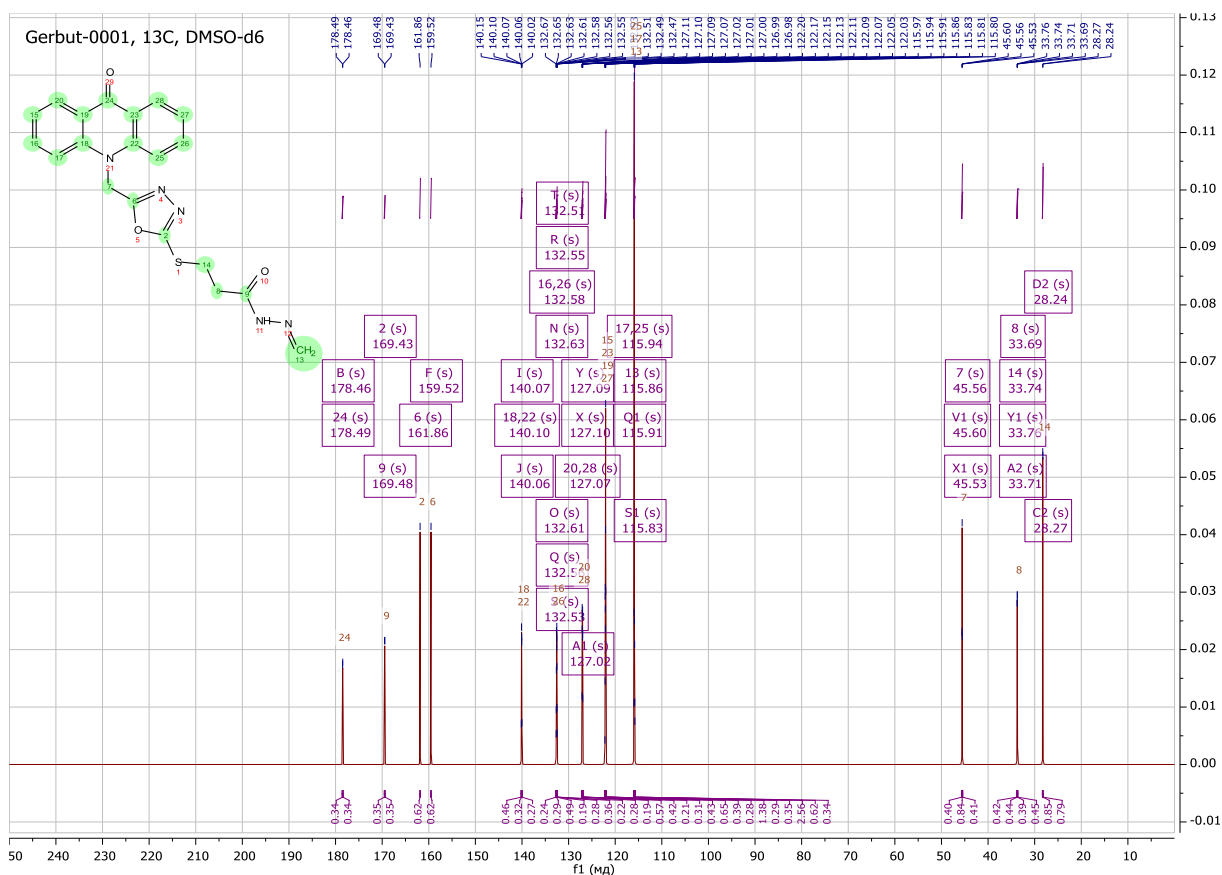


Рисунок 3.7 – Фрагмент спектру *N'*-метилен-2-((5-((9-оксоакридин-10(9*H*)-іл)метил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл)тіо)пропаногідразиду

3.5 Комп'ютерний прогноз біологічної активності

Предбачення вірогідності прояву речовиною конкретних видів біологічної активності дозволяють визначити, які тести найбільш адекватні для вивчення біологічної активності конкретної хімічної речовини, і які речовини з тих, що є в розпорядженні дослідника найімовірніше проявлять необхідні ефекти [105, 119]. Основа для такого предбачення пов'язана з твердженням – «Біологічна активність речовини є функцією її біологічної структури». Отже, прогноз здійснюється на основі структурної формули хімічної сполуки і може бути виконаний на етапі планування синтезу. Із теоретично можливих будуть відібрані найбільш вірогідні базові структури

нових сполук з необхідною біологічною дією, яка найбільш задовольняє поставленим задачам. Базуючись на даних комп'ютерного прогнозу, дослідник може виявити нові ефекти і механізми дій для раніше вивчених речовин.

Результати попередньої оцінки загального біологічного потенціалу сполук наведені у вигляді гістограми (рис. 3.8).

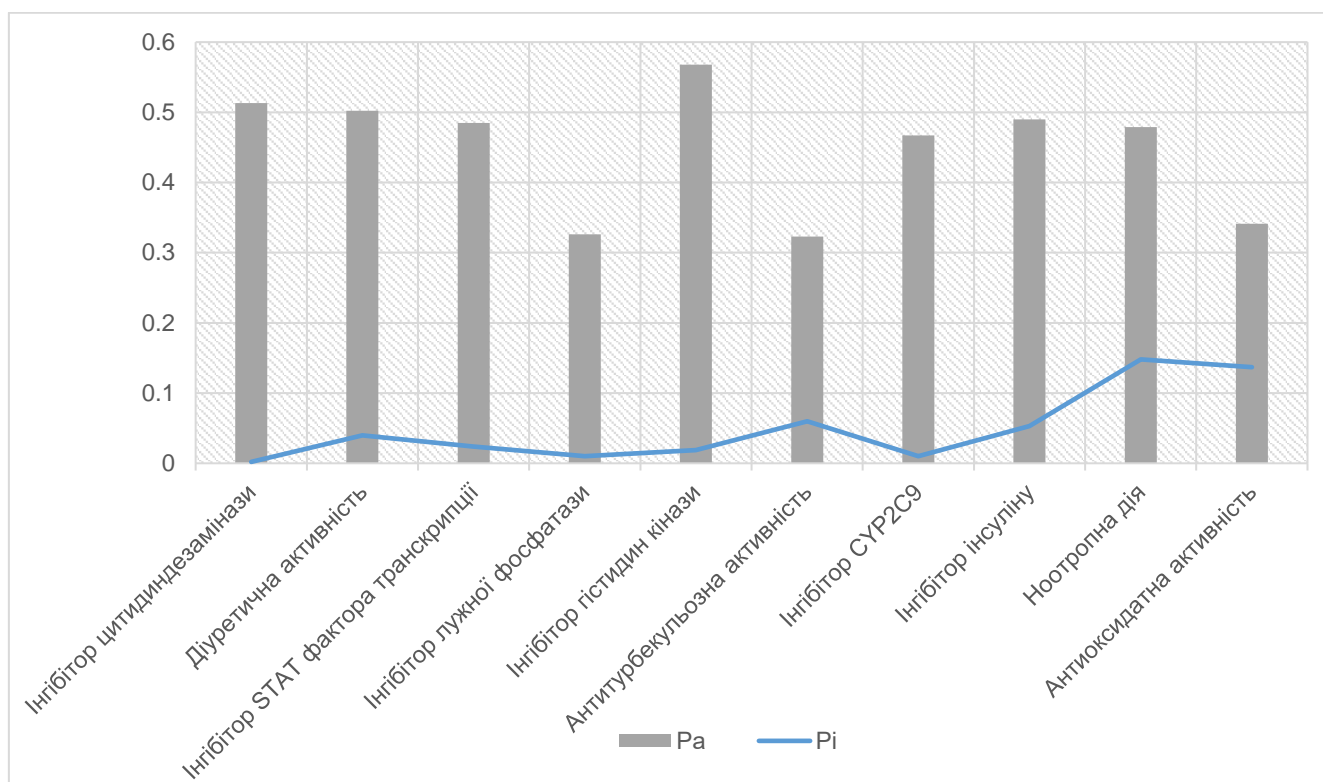


Рисунок 3.8 – Результати прогнозу біологічної активності основ Шиффа на основі нових гібридів 1,3,4-оксадіазолу з акридин-9(10*H*)-оновим фрагментом.

Фосфорилування білка та гістидину добре відоме у прокаріотів, особливо у бактерій, через велике сімейство сигнальних систем, що називаються двокомпонентними регуляторними системами (TCS). Ці системи складаються з сенсорного білка (рецептор) і білка регулятора відповіді (ефектор). Активація домену «EC 2.7.13.3 Histidine kinase» в сенсорі відбувається, як правило, у відповідь на зв'язування ліганду з рецепторним доменом, а НК-домен потім каталізує перенесення фосфату з АТФ в активний сайт гістидину (His). Потім цей фосфат переноситься з рецептора на аспарагін

(Asp) в ефекторному білку для активації регулятора реакції, або фосфат також може бути перенесений з pAsp на His у вторинний регулятор в релейній системі His-Asp-His (рис. 3.9) [5].

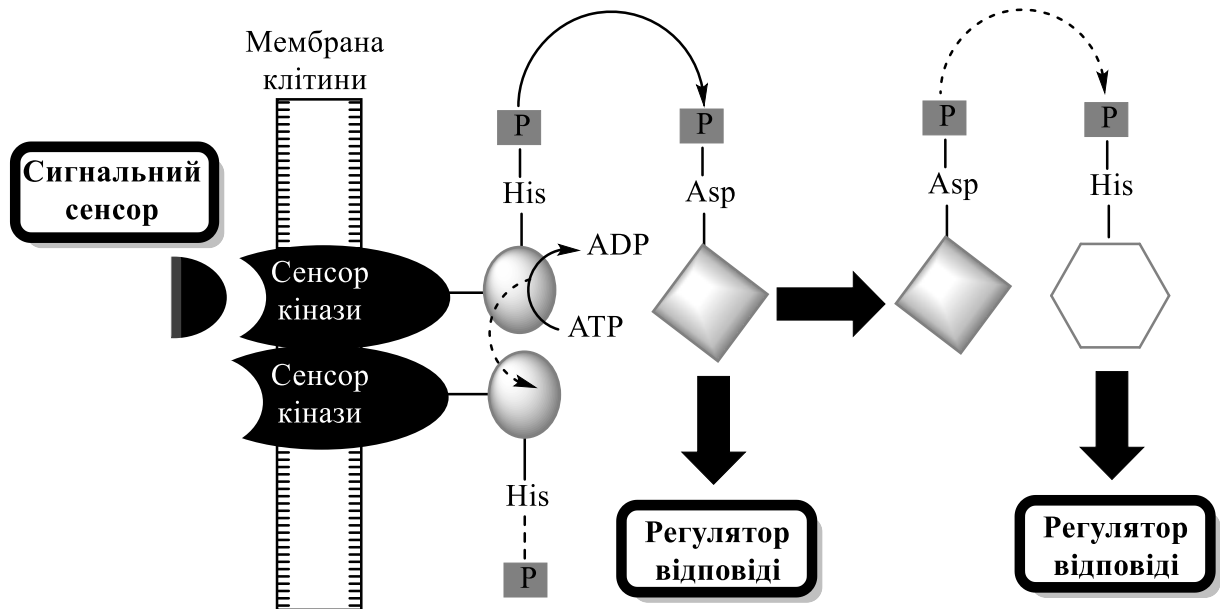


Рисунок 3.9 – TCS для аутофосфорильовання трансмембранної «ЕС 2.7.13.3 Histidine kinase». Датчик сприймає позаклітинний подразник. Субстратом для кінрази є регулятор реакції, який стає фосфорильованим на конкретному залишку Asp. У бактерій регулятор реакції, як правило, має загальний домен із щонайменше двома залишками Asp та одним Lys

Широке існування археальної та бактеріальної систем TCS є причиною того, що його фосфорильовання вважалось «примітивною» схемою сигналізації, але ця система не обмежується прокаріотів, і гомологічні системи можуть бути також знайдені у простих еукаріотів, як гриби, і в рослини, де їх зазвичай використовують для передачі та реагування на стресові подразники з навколишнього середовища [6].

Двокомпонентна система, що включає «ЕС 2.7.13.3 Histidine kinase» та білок регулятора змінної реакції, може мати вирішальне значення для вірулентності деяких бактеріальних штамів. Оскільки людині бракує цієї

двокомпонентної системи, це може бути хорошою мішенню для протимікробних препаратів [5].

У поєднанні з віртуальним скринінгом корисно проводити дослідження *in silico* для прогнозування орієнтації та спорідненості ліганду до зв'язування в активному центрі ферменту. Результати молекулярного докінгу обраних сполук на кристалографічній структурі ферменту «ЕС 2.7.13.3 Histidine kinase» наведено на рис. 3.10.

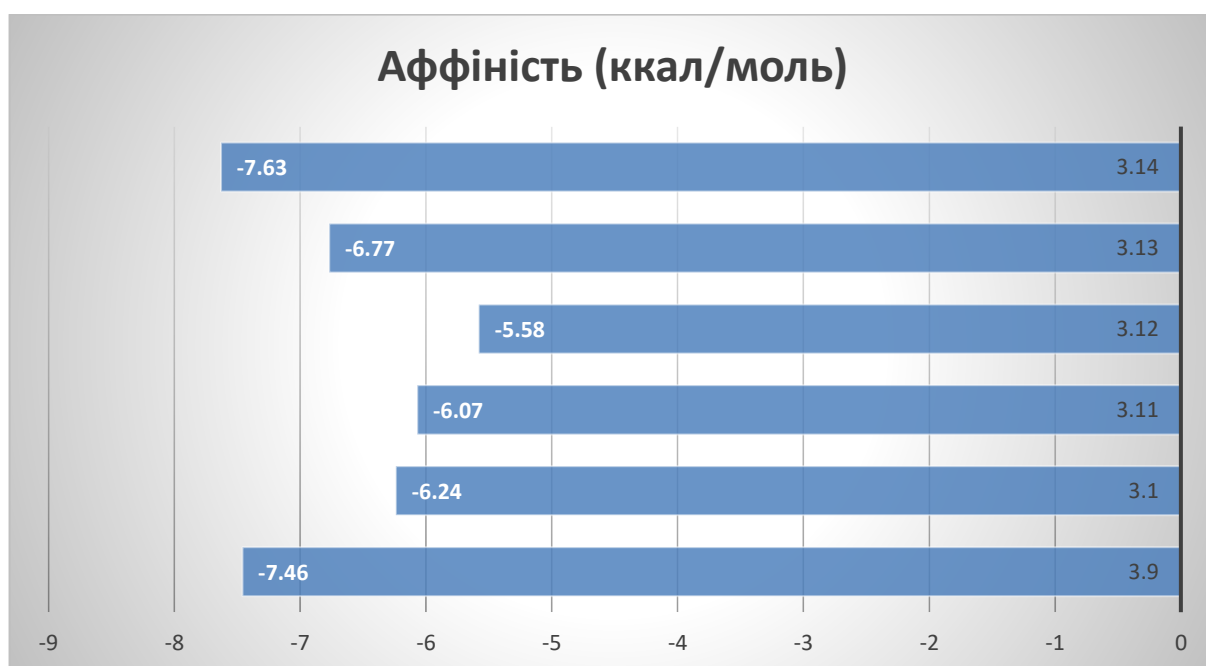


Рисунок 3.10 – Спорідненість основ Шиффа на основі нових гібридів 1,3,4 оксадіазолу з акридин-9(10*H*)-оновим фрагментом до ферменту «ЕС 2.7.13.3 Histidine kinase».

Молекулярний докінг показав високу афінність обраних сполук до ферменту «ЕС 2.7.13.3 Histidine kinase», а сполуки 3.9 (-7.46 ккал/моль), 3.14 (-7.63 ккал/моль) проявили найбільшу спорідненість до даного ферменту. Результати молекулярного докінгу наведені у табл. 3.1.

Таблиця 3.1 – Результати молекулярного докінгу отриманих в програмі Autodock 4.2.6

№ сполуки	Афінність (ккал/моль)	Кількість водневих зв'язків	Водневі зв'язки	Гідрофобні зв'язки
3.14	-7.63	1	НОН A:816	TRP A:759; GLN A:730; GLY A: 714, 733; HIS A:761; ALA A:721; ILE A:717; LYS A:716

Взаємодія ліганду з активним центром ферменту достатньо складна та забезпечена в основному Ван-дер-Вальсовими і π -зв'язками з молекулами води та амінокислотними залишками ферменту. Важливим моментом для зв'язку з ферментом є наявність атому Сульфуру в молекулах досліджуваних сполук

Сполуки 3.14 утворюють водневі зв'язки з молекулою водою НОН A:816 в активному місці ферменту з достатньо високою спорідненістю зв'язування, отже, вважаються одними з найкращих конформацій проведеного молекулярного докінгу (рис. 3.11).

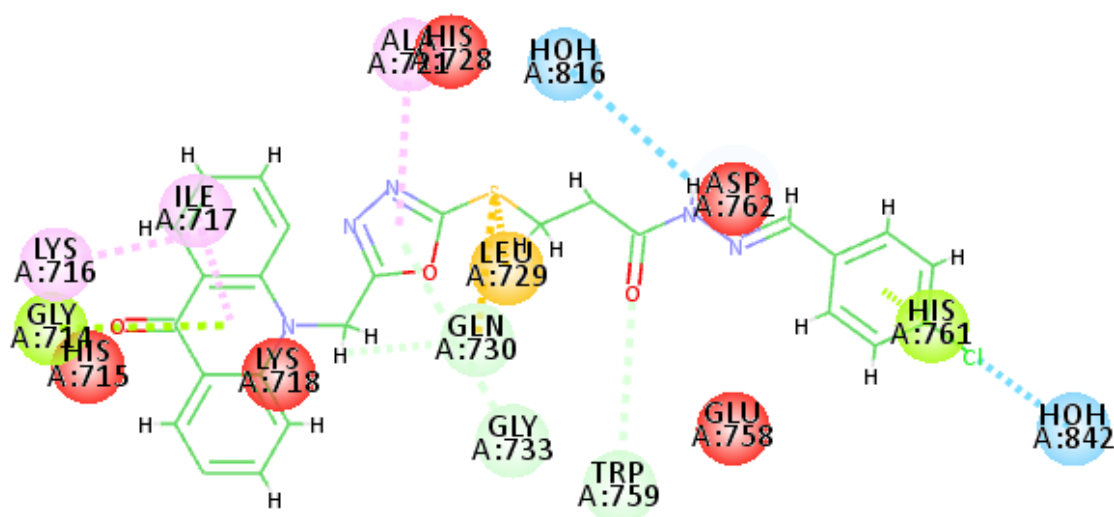


Рисунок 3.11 – Мережа взаємодії між ферментом «EC 2.7.13.3 Histidine kinase» та сполукою.

Візуалізація 3D структури комплексу «ліганд-фермент» наведена на рис. 3.12.

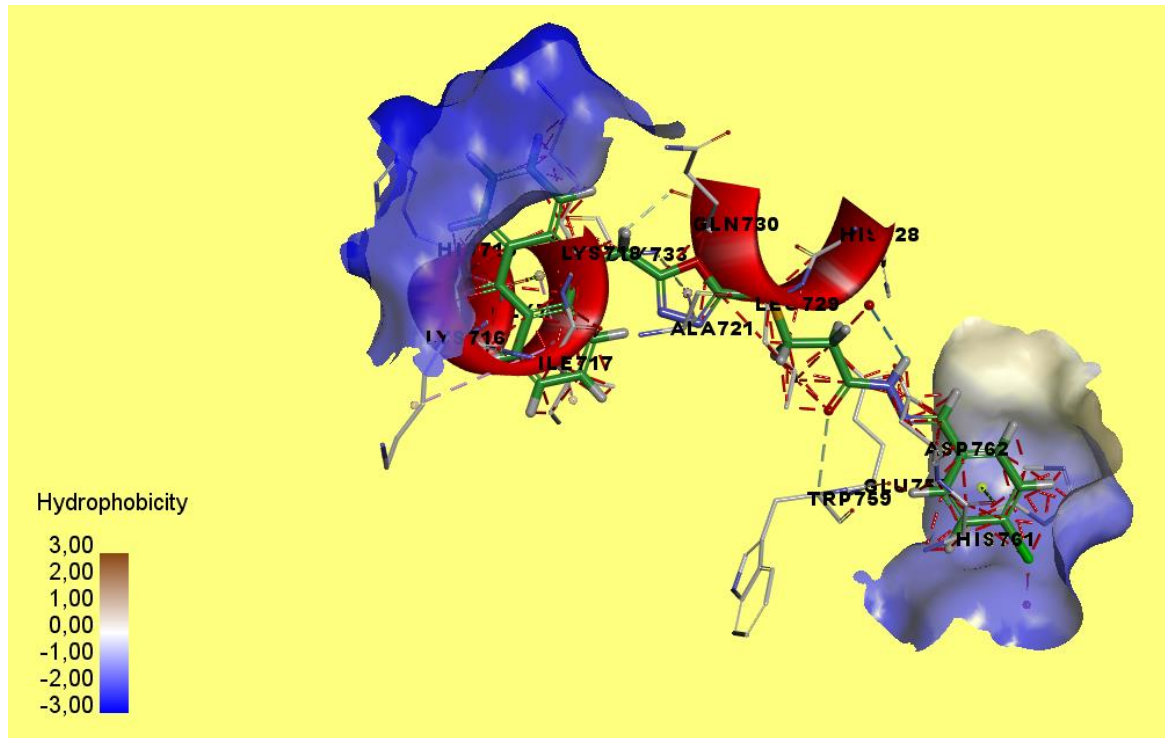


Рисунок 3.12 – Візуалізація 3D структури комплексу «ліганд-фермент».

3.6 Дослідження антибактеріальної активності та гострої токсичності основ Шиффа на основі нових гібридів 1,3,4-оксадіазолу з акридин-9(10*H*)-оновим фрагментом

Резистентність мікроорганізмів до багатьох хімотерапевтичних засобів та високе поширення захворювань, викликаних патогенними бактеріями, потребують постійного цілеспрямованого пошуку та створення нових малотоксичних сполук з протимікробною активністю. Похідні 1,3,4-оксадіазолу широко відомі як антибактеріальні та фунгіцидні препарати [15], тому цікаво проаналізувати сполуки, які, ймовірно, наділені високою антибактеріальною активністю. Підсиленням прояву бактеріостатичної дії сполук є також, безперечно, наявність акридинового ядра, яке впливає на

структуру та функцію нуклеїнових кислот. Механізм їх протимікробної дії пояснюється утворенням комплексних сполук з ДНК або РНК, що, крім того, знижує резистентність мікроорганізмів до антибіотиків і сульфаніламідних препаратів [38]. Похідні акридин-9(10H)-ону вбудовуються в молекули нуклеїнових кислот між сусідніми парами основ (інтеркаляція) та змінюють їх структуру. Інший механізм дії пов'язаний з інгібуванням ДНК-полімерази бактерій шляхом зв'язування з матричною ДНК.

Також відомо, що деякі похідні акридину, наприклад риванол (етакридину лактат), викликають коагуляцію білків та інгібують ферменти мікроорганізмів.

Значною антибактеріальною активністю відрізняються сполука (3.11), яка блокує ріст *Bacillus subtilis* за 15,6 мкг/мл і *Staphilococcus aureus* за >31,2 мкг/мл, та сполука (3.13) – за 15,6 мкг/мл відповідно (табл. 3.2).

Варто відзначити особливості при дослідженні антибактеріальної активності, а саме виключну дію похідних тільки на штами грампозитивних бактерій (*B. subtilis*, *S. aureus*). Синтезовані сполуки значно перевищують референт-препарат «Етакридину лактат» по антибактеріальній дії.

При дослідженні гострої токсичності S-похідних нових гібридів 1,3,4-оксадіазол-2(3H)-тіонів з акридин-9(10H)-оновим фрагментом було встановлено, що всі досліджувані сполуки відносяться до IV го класу токсичності за класи фікацією К.К. Сидорова.

Після проведення аналізу залежності гострої токсичності від будови досліджуваних сполук в даному ряду було виявлено ряд закономірностей. Так, введення метильного замісника в друге положення гетероциклічного кілля акридин-9(10H)-ону в усіх випадках зменшує показник гострої токсичності. Подальший аналіз результатів показав, що калієві солі у випадку ацетатних кислот менш токсичні, ніж відповідні натрієві солі, а у випадку пропанових кислот значення гострої токсичності калієвих солей вище, ніж у натрієвих.

Перехід до метилових естерів підвищує гостру токсичність в 1,2-2 рази. Введення алкільних замісників за наявності атома Сульфуру в 1,3,4-

оксадіазол-2(3H)-тіоні підвищує їх біологічну активність та знижує гостру токсичність. Виведені деякі закономірності залежності між хімічною будовою і гострою токсичністю ряду похідних S- та N-заміщених акридину в подальшому будуть використовуватися для цілеспрямованого синтезу з метою отримання малотоксичних і нетоксичних сполук.

Таблиця 3.2 – Значення мінімальної пригнічувальної концентрації синтезованих сполук

№ сполуки	Мінімальна пригнічувальна концентрація, мкг/мл			
	<i>Escherichia coli</i>	<i>Bacillus subtilis</i>	<i>S. aureus</i>	<i>P. aeruginosa</i>
3.9	≈ 250	> 15,6	> 62,5	> 250
3.10	> 250	> 15,6	> 62,5	≈ 250
3.11	> 250	> 15,6	> 31,2	> 250
3.12	> 250	≈ 250	> 62,5	> 250
3.13	> 250	> 15,6	> 15,6	> 250
3.14	≈ 250	≈ 250	> 62,5	> 250
Етакридину лактат	31,2	> 250	31,2	250

3.7 Опис експериментів

2-(2R-9-Оксоакридин-10(9H)-ил)ацетогідразиди (3.1, 3.2) ресентизовано за методикою описаною в літературі [12].

Загальна методика отримання калій 5-((2R-9-оксоакридин-10(9H)-іл)метил)-1,3,4-оксадіазол-2-тіолатів (3.3, 3.4). До 0,01 моль гідразиду (3.1, 3.2) і 2,41 мл (0,04 моль) карбон дисульфіді додаємо 0,56 г (0,01 моль) калій гідроксиду в 30 мл етанолу. Отриману суспензію нагріваємо впродовж 24

годин на магнітній мішалці зі зворотнім холодильником до темно-помаранчевого забарвлення. Залишаємо для кристалізації на 10 годин і отриманні кристали сушимо на повітрі.

Калій 5-((9-оксоакридин-10(9H)-іл)метил)-1,3,4-оксадіазол-2-тіолат (3.3). Вихід 3.13г (90 %), порошок жовтого кольору, т. пл. 238-240 °С (MeOH). ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 1352, 1590, 3211. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 348 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Знайдено, %: С 55.34; Н 2.92; N 12.03; S 9.26. $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{KN}_3\text{O}_2\text{S}$. Розраховано, %: С 55.31; Н 2.90; N 12.09; S 9.23.

Калій 5-((2-метил-9-оксоакридин-10(9H)-іл)метил)-1,3,4-оксадіазол-2-тіолат (3.4). Вихід 3.32 г (92 %), порошок жовтого кольору, т. пл. 248-250 °С (MeOH). ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 751.29, 1180.98, 1264, 1408, 1494., 1555, 3212. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 362 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Знайдено, %: С 56.46; Н 3.41; N 11.61; S 8.89. $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{KN}_3\text{O}_2\text{S}$. Розраховано, %: С 56.42; Н 3.44; N 11.63; S 8.87.

Загальна методика отримання естерів 3-((5-((2R-9-оксоакридин-10(9H)-іл)метил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл)тіо)пропанових кислот (3.13, 3.14).

Метод А. Суміш 0,01 моль відповідної кислоти (3.9, 3.10) в 25 мл спирту MeOH, 0,5 мл концентрованої сульфатної кислоти кип'ятять протягом 12 год, охолоджують, розчинник випарюють, суміш промивають 1,5 мл розчину насиченого водного NaHCO_3 . Отриманий осад відфільтровують, промивають на фільтрі 50 мл дистильованої води.

Метод Б. До розчину 0,01 моль тіолу (3.3, 3.4) в 30 мл етанолу додають 0,01 моль відповідного естеру монохлороцтової кислоти. Реакційну суміш кип'ятять протягом 3 год, охолоджують, осад відфільтровують, розчинник випаровують, сухий залишок кристалізують з метанолу.

Сполуки, отримані за методом А-Б не дають депресії температури плавлення.

Метил 3-((5-((9-оксоакридин-10(9H)-іл)метил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл)тіо)пропаноат (3.13). Вихід 78 %, жовтий порошок, т. пл. 250 °С (MeOH– H_2O , 1:1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J, Гц): 3.54 (3H, с, OCH_3); 4.18 (2H, с, SCH_2CO); 6.00 (2H, с, CH_2); 7.34 (2H, уш. т, J = 6.0, $\text{H}_{\text{аром}}$); 7.76-7.84 (4H, м,

$H_{аром}$); 8.32 (2H, д, $J = 7.6$, $H_{аром}$). Мас-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 382 $[M+H]^+$ (100). Знайдено, %: C 59.80; H 3.99; N 11.02; S 8.41. $C_{19}H_{15}N_3O_4S$. Розраховано, %: C 59.83; H 3.96; N 11.00; S 8.45.

Метил 3-((5-((2-метил-9-оксоакридин-10(9H)-іл)метил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл)тіо)пропаноат (3.14). Вихід 74 %, жовтий порошок, т. пл. 236 °C (MeOH–H₂O, 1:1). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 2.37 (3H, с, CH_3); 3.67 (3H, с, OCH_3); 4.17 (2H, с, SCH_2CO); 5.97 (2H, с, CH_2); 7.32 (1H, уш. т, $J = 6.8$, $H_{аром}$); 7.62 (1H, уш. д, $J = 8.8$, $H_{аром}$); 7.72-7.82 (3H, м, $H_{аром}$); 8.11 (1H, с, $H_{аром}$); 8.32 (1H, уш. д, $J = 8.1$, $H_{аром}$). Мас-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 396 $[M+H]^+$ (100). Знайдено, %: C 60.76; H 4.35; N 10.62; S 8.09. $C_{20}H_{17}N_3O_4S$. Розраховано, %: C 60.75; H 4.33; N 10.63; S 8.11.

Загальна методика отримання гідразидів 2-((5-((2-R-9-оксоакридин-10(9H)-іл)метил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл)тіо)пропанових кислот (3.7, 3.8).

До розчину 0,01 моль естеру (3.5, 3.6) в 30 мл етанолу додають 0,01 моль гідразин-гідрату. Реакційну суміш кип'ятять протягом 3 год, охолоджують, осад відфільтровують, сушать.

2-((5-((9-Оксоакридин-10(9H)-іл)метил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл)тіо)пропаногідрозид (3.7). Вихід 87 %, білий порошок, т. пл. 301 °C. Мас-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 368 $[M+H]^+$ (100).

2-((5-((2-Метил-9-оксоакридин-10(9H)-іл)метил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл)тіо)пропаногідрозид (3.7). Вихід 74 %, білий порошок, т. пл. 306 °C. Мас-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 382 $[M+H]^+$ (100).

Загальна методика отримання основ Шиффа (3.9-3.14).

До розчину 0,01 моль гідрозиду (3.7, 3.8) в 30 мл оцтовій кислоті додають 0,01 моль відповідного альдегіду. Реакційну суміш залишають протягом 24 год., осад відфільтровують, сушать.

N'-Метилен-2-((5-((9-оксоакридин-10(9H)-іл)метил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл)тіо)пропаногідрозид (3.9). Вихід 68 %, жовтий порошок, т. пл. 256 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.75 (s, 1H), 7.94 (dd, $J = 7.5, 1.5$ Hz, 4H), 7.39 – 7.27 (m, 8H), 7.03 (td, $J = 7.4, 1.8$ Hz, 4H), 5.86 (d, $J = 3.3$ Hz, 2H), 5.34 (s, 3H),

5.26 (d, $J = 3.3$ Hz, 2H), 4.02 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 178.44, 178.40, 167.08, 167.03, 161.70, 160.05, 140.15, 140.12, 132.65, 132.62, 132.60, 132.59, 132.57, 132.55, 132.52, 127.09, 127.08, 127.07, 127.04, 127.01, 126.99, 122.14, 122.12, 122.10, 122.06, 122.05, 122.03, 116.03, 116.00, 115.97, 115.94, 115.92, 115.89, 45.18, 32.70, 32.64. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 394 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100).

N'-Метилен-2-((5-((2-метил-9-оксоакридин-10(9*H*)-іл)метил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл)тіо)пропаногідразид (3.10). Вихід 66 %, жовтий порошок, т. пл. 306 °С. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 408 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100).

N'-Бензиліден-2-((5-((9-оксоакридин-10(9*H*)-іл)метил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл)тіо)пропаногідразид (3.11). Вихід 59 %, жовтий порошок, т. пл. 306 °С. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 470 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100).

N'-Бензиліден-2-((5-((2-метил-9-оксоакридин-10(9*H*)-іл)метил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл)тіо)пропаногідразид (3.12). Вихід 62 %, жовтий порошок, т. пл. 306 °С. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 484 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100).

N'-(4-хлоробензиліден)-2-((5-((9-оксоакридин-10(9*H*)-іл)метил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл)тіо)пропаногідразид (3.13). Вихід 81 %, жовтий порошок, т. пл. 218 °С. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 504 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100).

N'-(4-хлоробензиліден)-2-((5-((2-метил-9-оксоакридин-10(9*H*)-іл)метил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл)тіо)пропаногідразид (3.14). Вихід 76 %, жовтий порошок, т. пл. 216 °С. Мас-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 518 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100).

4 ОХОРОНА ПРАЦІ ТА БЕЗПЕКА В НАДЗВИЧАЙНИХ СИТУАЦІЯХ

Тема моєї роботи «Синтез і антибактеріальна активність основ Шиффа на базі *N*-похідних акридин-9(10*H*)-ону». Предметом дослідження в даній роботі були біологічно активні речовини. Дослідження проводилось в хімічній лабораторії. Основними небезпечними та шкідливими факторами були: органічні сполуки (кислоти та розчинники), робота з електроприладами та з електронагрівачами, робота з комп'ютером.

Перед початком роботи у лабораторії № 313 зі мною був проведений інструктаж науковим керівником з охорони праці для лаборанта хімічного аналізу №83.

Загальні вимоги до безпечного проведення робіт

За правилами техніки безпеки, жодна людина не повинна працювати в хімічній лабораторії одна, тому виконання моєї дипломної роботи проходило під чітким керівництвом наукового керівника.

Умови праці в лабораторії.

В умовах, що розглядаються, можливими забруднювачами повітря можуть бути органічні кислоти та розчинники. Для забезпечення складу повітря робочої зони згідно з 12.1.016-79 ССБП «Повітря робочої зони» проектом передбачено: 1) проведення робіт з даними речовинами у витяжній шафі (згідно з ГОСТ 22360-86 «Шафи демонстраційні, витяжні»; 2) використання природної вентиляції (БНіП 2.04.05-91) [67].

Виробничий шум. Єдиним джерелом шуму в лабораторії є витяжна шафа, її шум не перевищує допустимі норми і не заважає при роботі.

Виробничі вібрації. Джерелом вібрації в умовах, що розглядаються в роботі є робота витяжної шафи. Вібрації, які вона викликає не перевищують допустимі норми і не заважають при роботі.

При роботі зі шкідливими та небезпечними речовинами лаборант повинен працювати у спеціальному одязі, спеціальному взутті та у інших засобах індивідуального захисту:

- халат бавовняний ГОСТ ССБП 12.4.103-83;
- ковпак бавовняний ГОСТ ССБП 12.4.011-89;
- взуття шкіряне ГОСТ ССБП 12.4.137-84*;
- окуляри захисні ГОСТ ССБП 12.4.013-85;
- респіратор ШБ «Пелюстка» ГОСТ ССБП 12.4.004-74;
- рукавички гумові ГОСТ ССБП 12.4.103-83;
- фартух спеціальний ГОСТ ССБП 12.4.029-76.

При проведенні робіт в умовах можливого впливу на людину агресивних хімічних речовин (наприклад, кислот, луги та ін.), повинен застосовуватись спецодяг, виготовлений з матеріалів, що забезпечують захист від цих впливів.

При виконанні своїх обов'язків лаборант зобов'язаний дотримуватися вимог санітарних норм та особистої гігієни:

- приступати до роботи тільки у засобах індивідуального захисту;
- прийняти і утримувати на протязі зміни робоче місце у чистоті й порядку;
- зберігати і приймати їжу тільки у відведених місцях;
- зберігати харчові продукти, в тому числі й молочні, що видаються на підприємстві, в холодильниках, які використовуються тільки з цією метою;
- після роботи вимити забруднені частини тіла.

Перед початком роботи лаборант зобов'язаний перевірити та одягти засоби індивідуального захисту. Включити систему припливно-витяжної вентиляції за 10-15 хвилин до початку роботи. На робочому місці лаборанта повинні бути тільки необхідні для виконання конкретної роботи реактиви, прилади і обладнання.

Лаборант перед роботою зобов'язаний перевірити справність приладів і обладнання, включити загальнообмінну припливно-витяжну вентиляцію і при необхідності вентиляцію у витяжній шафі.

При виявлених несправностях обладнання та засобів колективного захисту сповістити керівника робіт та не приступати до роботи до усунення виявлених несправностей.

Всі операції, пов'язані із застосуванням або можливим утворенням і виділенням отруйних, їдких, вибухонебезпечних речовин або речовин, які володіють запахом, виконувати тільки у витяжній шафі при працюючій загальнообмінній вентиляції із застосуванням засобів індивідуального захисту.

Для нагрівання легкозаймистих та горючих рідин не використовувати відкрите полум'я. Змішування або розведення хімічних речовин, що супроводжуються виділенням тепла слід виконувати в термостійкому або порцеляновому посуді. При нагріванні рідини у пробірці необхідно спрямовувати її у бік від себе і осіб, які знаходяться поруч. При збовтуванні розчину у колбах і пробірках закривати їх тільки пробками.

Не здійснювати відбір дрібних порцій речовин безпосередньо з великих бутлів, бочок.

Лаборант повинен:

- не залишати запалені пальники та інші нагрівальні прилади без нагляду;
- не зберігати будь-які речовини невідомого походження без напису і етикеток;
- зливати відпрацьовані ефір, бензол та інші горючі рідини (ГР), відходи кислот і луги тільки у спеціальну тару.

При збиранні скляних приладів і з'єднань окремих частин гумовими трубками необхідно захищати руки рушником. При роботі зі склом необхідно стежити за відповідністю марки скла характеру роботи, що проводиться. Скляний посуд не застосовуються для роботи при підвищеному тиску. При перенесенні посудин з гарячою рідиною слід посудину брати рушником двома руками, однієї підтримуючи дно.

Вимоги безпеки при роботі з легкозаймистими речовинами (ЛЗР) і ГР. Роботи з ЛЗР та ГР повинні виконуватись тільки у витяжній шафі, пристосованій для цієї роботи, у невеликих кількостях, при працюючій загальнообмінній вентиляції, вимкнених електроприладах і газових пальниках. Нагрівання і розгонку невеликих кількостей горючих рідин виконувати тільки на водяній лазні і закритих електроплитах.

ЛЗР і ГР переносити у щільно закритому посуді, розміщеному у спеціальному металевому ящику з ручками. Розлиті ЛЗР необхідно засипати піском. Забруднений пісок необхідно збирати тільки дерев'яною лопатою або совком. Нагрівання ЛЗР можна виконувати тільки у приладах, що забезпечують повну конденсацію пари, що утвориться. Посудини, в яких виконувались роботи з ЛЗР і ГР, після проведення роботи повинні негайно промиватись гарячою водою.

Вимоги безпеки при роботі з їдкими та отруйними речовинами. Луги, кислоти та інші їдкі й отруйні речовини необхідно набирати у піпетку тільки за допомогою гумової груші, неприпустимо засмоктувати їдкі й отруйні рідини у піпетку ротом. Для приготування розчинів кислот, кислоти необхідно приливати у воду тонкою цівкою при безперервному перемішуванні, а не навпаки. Роботи у лабораторії повинні проводитись тільки на справному електрообладнанні. При відкритті дефектів в ізоляції приводів, несправності рубильників, штепселів, розеток, вилок та іншої апаратури слід негайно повідомити черговому електрику.

Треба використовувати тільки переносні лампи з напругою 36 В у сухих приміщеннях і 12 В у приміщеннях з підвищеною небезпекою ураження електрострумом.

У випадках припинення подачі електроенергії всі електроприлади повинні бути знеструмлені.

Вимоги безпеки під час роботи у витяжній шафі. Перед початком роботи необхідно перевірити наявність тяги. Зачинити всі відділення витяжної шафи створами, крім тієї, де буде вестись робота, опустити створу нижче рівня

обличчя, але не нижче 0.4 м². Всі роботи, пов'язані з можливістю виділення вибухо- та пожежонебезпечної пари і газу, повинні проводитись у витяжних шафах і при працюючій припливно-витяжній вентиляції.

При виявленні під час роботи несправностей на робочому місці, в обладнанні та засобах колективного захисту зупинити роботу, вимкнути обладнання, прилади. Повідомити про це керівника робіт та без його вказівки роботу не відновлювати.

Вимоги після закінчення роботи. Вимкнути обладнання, газові пальники, електроприлади, закрити газ, воду, вимкнути електроенергію. Усунути вогненебезпечні речовини у сховище. Прибрати робоче місце. Ключі здати в установлене місце. При виявленій недоліків в роботі обладнання та засобах колективного захисту повідомити безпосереднього керівника робіт чи іншу посадову особу [68].

Правила електробезпеки. Робота з електроприладами в хімічній лабораторії вимагає великої уваги і безумовно виконання правил електробезпеки згідно з ДНАОП 0.00-1.21.-98 «Правила безпечної експлуатації електроустановок споживачів». В хімічній лабораторії слід користуватися електронагрівниками закритого типу та іншим електричним обладнанням тільки заводського виготовлення.

Заземлення електрообладнання необхідно виконувати згідно з ГОСТ 12.1.030-81 ССБП «Електробезпека. Захисне заземлення, занулення».

Перша медична допомога.

При ураженні електрострумом потерпілого звільняють від контакту з електрострумом (якщо це не зроблено раніше). Виключають джерело електроживлення, а якщо це неможливо, те скидають обірваний провід дерев'яним сухим ціпком. При зупинці подиху проводять штучне дихання, вводять серцеві і серцево-судинні засоби (0.1% розчин адреналіну — 1 мл, кордіамін — 2 мл, 10% розчин кофеїну — 1 мл підшкірно), засоби, що стимулюють подих (1% розчин лобеліну — 1 мл внутрішньовенно чи повільно внутрішньом'язово).

Накладають стерильну пов'язку на електроопікову рану. Штучне дихання не припиняють протягом тривалого часу. При зупинці серця — непрямий масаж серця, внутрішньо серцеве введення розчину адреналіну і 10 мл 10% розчину кальцій хлориду. Госпіталізація. Транспортування лежачи на носилках в опікове чи хірургічне відділення.

Отруєння лугами. Причини: попадання лужних сполук натрію і калію, які є у регенеративній речовині, у дихальні шляхи.

Ознаки: неприємний лужний смак у роті, кашель, різка печія слизових оболонок очей і гортані, біль за грудиною, розширення зіниць, різка слабкість, загальні судоми.

Допомога. Забезпечити потерпілому приплив свіжого повітря, вивільнити його від одягу, який утруднює дихання, дати понюхати нашатирний спирт. У разі припинення дихання необхідно проводити штучне дихання [69].

Опіки шкіри. При опіках I і II ст. слід негайно покласти на вражене місце примочку зі спиртом, горілкою, одеколоном або слабким розчином марганцевокислого калію. Спирт та його похідні стримують подальше руйнування клітини і водночас знезаражують місце ушкодження. При III-IV ст. на вражені місця накладають стерильні пов'язки. При великих опіках використовують чисті, випрасувані простирадла. Потерпілого слід напоїти чаєм або мінеральною водою і терміново доставити до лікарні.

Перелік негайних заходів при сильних опіках:

1. Перевірте дихання і роботу серця. Якщо відсутнє дихання чи пульс, негайно починайте штучне дихання рот в рот і масаж серця.

2. Перевірте, чи не перебуває потерпілий в шоці.

3. Негайно опустіть попечену частину тіла на 10 хвилин в чисту воду. Якщо немає достатньої кількості води, накрийте опік намоченим тампоном.

4. Промийте рану водою і зав'яжіть грубою сухою пов'язкою. Потерпілому можна дати обезболюючі таблетки. Ніколи не змазуйте рану кремом чи маззю. Вони створять тверду шкірку поверх опіку, яка може

відкрити рану. Використовуйте дезинфікуючі розчини: фурациліну і перманганату калію (1:5000), 3—4 рази в день.

При важких опіках ковток гарячої кави чи чаю допоможе відновити втрачену рідину і заспокоїть потерпілого.

Охорона праці являє собою систему законодавчих актів, соціально — економічних, організаційних, технічних і лікувально-профілактичних заходів та засобів, що забезпечують безпеку, збереження здоров'я і працездатності людини в процесі праці.

Вимоги пожежної безпеки (послідовність дій під час виникнення пожежі). Забезпечення пожежної безпеки в лабораторії визначається «Правилами пожежної безпеки в Україні»:

В лабораторії повинні бути справні первинні засоби пожежогасіння:

- вогнегасники вуглекислотні, пінні або порошкові, які розміщують безпосередньо в лабораторії;
- ящик або відро з піском (об'ємом близько 0,01 м²) і совком;
- покривало з вогнетривкого матеріалу. До них обов'язково необхідно забезпечити вільний доступ.

Загорання в лабораторії слід відразу ліквідувати. У разі пожежі необхідно:

- повідомити пожежну охорону;
- вжити заходів щодо евакуації людей з приміщення;
- вимкнути електромережу.

Техніка безпеки під час роботи на ПК

Розпочинаючи працювати на ПК, необхідно пам'ятати, що це дуже складна апаратура, яка потребує акуратного й обережного ставлення до неї, високої самодисципліни на всіх етапах її експлуатації.

Забороняється:

- торкатися екрана і тильного боку дисплея, проводів живлення та заземлення, з'єднувальних кабелів;
- порушувати порядок увімкнення й вимикання апаратних блоків;

- класти на апаратуру сторонні предмети;
- працювати на комп'ютері у вологому одязі та вологими руками;
- палити в приміщенні, де знаходяться комп'ютери.

Перед початком роботи на комп'ютері необхідно отримати дозвіл на роботу в уповноважених осіб педагогічно-лаборантського складу. Під час роботи на комп'ютері необхідно:

- суворо дотримуватися інструкції з експлуатації апаратури;
- працювати на клавіатурі чистими сухими руками, не натискаючи на клавіші без потреби чи навмання;
- працюючи з дискетами, оберігати їх від ударів, дії магнітного поля й тепла, правильно вставляти дискети в дисковод;
- коректно завершувати роботу з тим чи іншим програмним засобом.

У разі появи запаху горілого, самовільного вимикання апаратури, незвичних звуків треба негайно повідомити про це обслуговуючий персонал та вимкнути комп'ютер. Не можна працювати на комп'ютері при недостатньому освітленні, високому рівні шуму тощо [70].

Під час роботи комп'ютера екран дисплея є джерелом електромагнітного випромінювання, яке руйнує зір, викликає втому, знижує працездатність. Через це треба, щоб очі користувача знаходилися на відстані 60-70 см від екрана, а безперервна робота за комп'ютером тривала не більше 25 хв. для дітей та 40 – 45 хв. для дорослих.

Напруга живлення ПК (220 В) є небезпечною для життя людини. Через це в конструкції блоків комп'ютера, міжблочних з'єднувальних кабелів передбачена достатньо надійна ізоляція від струмопровідних ділянок. Користувач практично має справу лише з декількома вимикачами живлення і, здавалось би, застрахований від ураження електричним струмом. Однак в практичній роботі можуть зустрічатись непередбачені ситуації, і щоб вони не стали небезпечними для користувача, необхідно знати та чітко виконувати ряд правил техніки безпеки.

Особливо уважним треба бути при роботі з дисплеєм, електронно-променевою трубкою якого використовує високу напругу і є джерелом електромагнітного випромінювання. Неправильне поводження з дисплеєм та іншою електронною апаратурою може призвести до тяжких уражень електричним струмом, спричинити загоряння апаратури [71].

ВИСНОВКИ

1. Отримана серія похідних 5-гетерил-2-арил-1,3,4-оксадіазолів на основі реакції 2-(2R-9-оксоакридин-10(9H)-іл)пропаногідразидів з карбон дисульфідом.
2. Розроблено нову стратегію синтезу основ Шиффа на базі нових 10-((1,3,4-оксадіазол-2-іл)метил)акридин-9(10H)-онів.
3. Будова всіх синтезованих сполук підтверджена за допомогою елементного аналізу, ^1H та ^{13}C ЯМР-спектроскопії, іноді застосовувався зустрічний синтез.
4. Комп'ютерний прогноз біологічної дії показав імовірність прояву протитуберкульозної, антибактеріальної, протипухлинної, антимікобактеріальної та антивірусної активності.
5. Значною антибактеріальною активністю відрізняються сполука (3.11), яка блокує ріст *Bacillus subtilis* за 15,6 мкг/мл і *Staphilococcus aureus* за >31,2 мкг/мл, та сполука (3.13) – за 15,6 мкг/мл відповідно. Синтезовані сполуки значно перевищують референт-препарат «Етакридину лактат» по антибактеріальній дії.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Актуальним питанням є вивчення залежності біологічної активності сполук від їх структури.

Зацікавленість до глибшого вивчення біологічних властивостей наведених гетеросистем та її похідних виросла в останній час у зв'язку з тим, що вони є доступними, реакційно спроможними і досить перспективними синтонами для синтезу різноманітних біологічно активних речовин.

Результати експериментальних досліджень кваліфікаційної роботи можуть бути використані у змісті наступних навчальних дисциплін:

«Біоорганічна хімія» – для студентів бакалаврів.

«Хімія лікарських засобів» – для студентів магістрів.

ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ

1. Эльдерфильд Р. Гетероциклические соединения : Р. Эльдерфильд ; пер. з англ. О. У. Реутова [и др.] ; под ред. Ю. К. Юрьева. Москва : Изд-во иностр. лит., 1961. Т. 7 : Гетероциклические соединения. 499 с.
2. Омелянчик Л. А. Синтез, свойства и биологическая активность N- и S-замещенных акридина, хинолина, пиридин : дис. ... доктора фармац. наук : 15.00.02. Запорожье, 1991. 367 с.
3. Сысоев П. И. Синтез гетероциклических соединений на основе производных акридонуксусной кислоты : дис. ... канд. хім. наук : 02.00.03. Москва, 2015. 140 с.
4. Бражко О. А., Омелянчик Л. О., Завгородній М. П., Мартиновський О. О. Хімія та біологічна активність 2(4)-тіохінолінів і 9-тіоакридинів: монографія. Запоріжжя: ЗНУ, 2012. 239 с.
5. Омелянчик Л. О., Карпенко Ю. В. Гетероциклічні сполуки на основі акридінооцтової кислоти. *Актуальні проблеми та перспективи розвитку медичних, фармацевтичних і природничих наук* : матеріали доповідей. 27.11.2015. С. 152-153.
6. Машковский М. Д. Лекарственные средства : пособие для врачей. Москва : Новая волна, 2004. 540 с.
7. Машковский М. Д. Лекарственные средства : пособие для врачей. [14-е изд.]. Москва : Новая волна, 2004. Т. 2. 608 с.
8. Солдатенков А. Т., Колядина Н. М., Шендрик И.В. Основы органической химии лекарственных веществ. Москва : Химия, 2001. 192 с.
9. Несынов Е. П., Греков А. П. Химия производных 1,3,4-оксадиазола. *Успехи химии*. 1994. С. 1184-1197.
10. Oliveira C. S., Lira B. F., Barbosa-Filho J. M. Synthetic approaches and pharmacological activity of 1,3,4-oxadiazoles: a review of the literature from 2000-2012. *Molecules*. 2012. Vol. 17, № 9. P. 10192-10231.

11. Hunter C. A., Singh J., Thornton J. M. Acridone. *J. Mol. Biol.* 1991. N 218. P. 837-846.
12. Реутов О. А., Курц А. Л., Бутин К. П. Органическая химия. Москва : Бинум, 2009. 624 с.
13. Сахно Т. В., Короткова И. В. Теоретическое исследование влияния среды на электронное строение производных кумарина и хинолина. *Біофізичний вісник.* 1999. Т.3. С. 46-50.
14. Дроздов Н. С., Лезнова Н. С. О получении и свойствах мезохлоракридина, акридона и их дериватов. *Журн. общ. химии.* 1993. Т.5, вып. 5. С. 670-700.
15. Ляхов С. А., Литвинова Л. А., Сувейздис Я. И. Интерферониндуцирующие свойства моно- и бис-акридинов. *Хим.-фармац. журн.* 2000. Т. 34, № 9. С. 20-21.
16. Коншин М. Е. Исследование в области 2,3-полиметиленихинолинов, акридинов и 2,3-бензо-1,8-нафтиридинов: Автореф. ... д-ра хим. наук: 02.00.03. Пермь, 1975. 36 с.
17. Китаев Ю. П. Гидразоны. Москва : Наука, 1974. 405 с.
18. Fröhlichová Z., Tomaščíková J., Imrich I. Synthesis and properties of novel biologically interesting polycyclic 1,3,4-oxadiazoles containing acridine/acridone moieties. *Heterocycles.* 2009. Vol. 77. № 2. P. 1019-1035.
19. Salimon J., Salih N., Yousif E. Synthesis and pharmacological evaluation of 9(10H)-acridone bearing 1,3,4-oxadiazole derivatives as antimicrobial agents. *Arab. J. Chem.* 2016. № 3. P. 205-210.
20. Маркович Ю. Д., Сысоев П. И., Кудрявцева Т. Н. Синтез и исследование гидразидов акридиноуксусной кислоты. *Ученые записки Курск Гос. Ун-та.* 2017. № 3. С. 34-35.
21. Бажанова Е. Д. Обзор литературы циклоферон: механизм действия, функции и применение в клинике. *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2012. Том 75, № 7. С. 24-46.

22. Коваленко А. Л., Алексеева Л. Е. Циклоферон в клинической практике. Санкт-Петербург, 2000 179 с.
23. Fröhlichová Z., Imrich J., Danihel I. Spectroscopic, structural and theoretical studies of novel, potentially cytotoxic 4-acridonecarboxamide imines. *Spectrochim. Acta Part A*. 2019. Vol. 73. P. 238-248.
24. Bedlovičová Z., Imrich J., Kristian P. Novel carbohydrazide and hydrazone biomarkers based on 9-substituted acridine and anthracene fluorogens. *Heterocycles*. 2018. Vol. 80. № 2. P. 1047-1066.
25. Маркович Ю. Д., Сысоев П. И., Кудрявцева Т. Н. Синтез и исследование биологической активности арилиденгидразидов акридонуксусной кислоты. *Ученые записки Курск Гос. Ун-та*. 2013. № 3. С. 32-33.
26. Majumdar P., Pati A., Patra M. Potent Reagents for Synthesis of Oxygen-, Nitrogen-, and/or Sulfur- Containing Heterocyclic Rings acid hydrazides. *Chemical Reviews*. 2014. Vol. 114, № 5. P. 2942-2977.
27. Maslat A. O., Abussaud M., Tashtoush H., Al-Talib M. Synthesis antibacterial, antifungal and genotoxic activity of bis-1,3,4 -oxadiazole derivatives. *Pol. J. Pharmacol. Pharm.* 2002. Vol. 54. № 1. P. 55-59.
28. Kashaw S. K., Gupta V., Kashaw V. Anticonvulsant and sedative-hypnotic activity of some novel 3-[5-(4- substituted) phenyl-1,3,4-oxadiazole-2yl]-2-styrylquinazoline-4(3H)-ones. *Med. Chem. Res.* 2010. Vol. 19. № 3. P. 250-261.
29. Каплан Г. И., Кукаленко С. С. Триазолы и их пестицидная активность. Москва : НИИТЭХИМ. 1983. 36 с.
30. Singh P., Kaur J., Kaur P., Kaur S. Search for MDR modulators: design, syntheses and evaluations of N-substituted acridones for interactions with p-glycoprotein and Mg²⁺. *Bioorg. Med. Chem.* 2019 Vol. 17. № 6. P. 2423-2427.
31. Beal D. M., Bryans J. S., Johnson P. S. Preparation of triazolobenzodiazepine derivatives as Vasopressin V1a antagonists. *Tetrahedron Lett.* 2011. Vol. 52. № 45. P. 5913-5917.

32. Karthikeyan M. S., Prasad D. J., Mahalinga M. Antimicrobial studies of 2,4-dichloro-5-fluorophenyl containing oxadiazoles. *Eur. J. Med. Chem.* 2018. Vol. 43. № 1. P. 25-31.
33. Augustine J. K., Vairaperumal V., Narasimhan S. Propylphosphonic anhydride (T3P): an efficient reagent for the one-pot synthesis of 1,2,4-oxadiazoles, 1,3,4-oxadiazoles, and 1,3,4-thiadiazoles. *Tetrahedron.* 2009. Vol. 65. № 48. P. 9989-9996.
34. Desai N. C., Dodiya A. M. Synthesis, characterization and in vitro antimicrobial screening of quinoline nucleus containing 1,3,4-oxadiazole and 2-azetidinone derivatives. *J. S. Chem. Soc.* 2014. Vol. 18. №. 5. P. 425-431.
35. Курьянов М. К. Токарев И. П. Изучение антимикробной активности новых синтетических химиопрепаратов. *Ученые записки ТНУ.* 2015. Т.22 (61), № 7. С.65-68.
36. Yar M. S., Siddiqui A. A., Ali M. A. Synthesis and anti tuberculostatic activity of novel 1,3,4-oxadiazole derivatives. *J. Chin. Soc.* 2007. Vol. 54. № 1. P. 5-8.
37. Salimon J., Salih N., Yousif E. Synthesis and pharmacological evaluation of 9(10H)-acridone bearing 1,3,4-oxadiazole derivatives as antinflamatory agents. *Arab. J. Chem.* 2012. № 1. P. 205-210.
38. Liu F., Luo X., Song B. Synthesis and antifungal activity of novel sulfoxide derivatives containing trimethoxyphenyl substituted 1,3,4-thiadiazole and 1,3,4-oxadiazole moiety. *Bioorg. Med. Chem.* 2018. Vol. 16. № 7. P. 3632-3640.
39. Kudelko A.; Zieliński W. Microwave-assisted synthesis of 2-styryl-1,3,4-oxadiazoles from cinnamic acid hydrazide and triethylorthoesters. *Tetrahedron Lett.* 2012. Vol. 53. № 1. P. 76-77.
40. Sharba A. H. K., Al-Bayati R. H., Aouad M., Rezki N. Synthesis of Oxadiazoles, Thiadiazoles and Triazoles Derived from Benzo[b]thiophene. *Molecules.* 2015. Vol. 10. № 9. P. 1161-1168.
41. Rajak H., Deshmukh R., Veerasamy R. Novel semicarbazones based 2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazoles: One more step towards establishing four

binding site pharmacophoric model hypothesis for anticonvulsant activity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2010. Vol. 20. № 14. P. 4168-4172.

42. Zoumpoulakis P., Camoutsis C., Pairas G. Synthesis of novel sulfonamide-1,2,4-triazoles, 1,3,4- thiadiazoles and 1,3,4-oxadiazoles, as potential antibacterial and antifungal agents. Biological evaluation and conformational analysis studies. *Bioorg. Med. Chem.* 2012. Vol. 20. № 4. P. 1569-1583.

43. Abdel-Aziz H. A., Hamdy N. A., Farag A. M., Fakhr I. M. I. Synthesis and reactions of 3-methylthiazolo[3,2-a]benzimidazole-2-carboxylic acid hydrazide: synthesis of some new pyrazole, 1,3-thiazoline, 1,2,4-triazole and 1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiadiazine derivatives pendant to thiazolo[3,2-a]benzimidazole moiety. *J. Chin. Chem. Soc.* 2017. Vol. 54. № 6. P. 1573-1582.

44. Dolman S. J., Gosselin F., O'Shea P. D., Davies I. W. Superior Reactivity of thiosemicarbazides in the synthesis of 2-amino-1,3,4-oxadiazoles. *J. Org. Chem.* 2016. Vol. 71. № 25. P. 9548-9551.

45. Kiselyov A. S., Semenova M. N., Chernyshova N. B. Novel derivatives of 1,3,4-oxadiazoles are potent mitostatic agents featuring strong microtubule depolymerizing activity in the sea urchin embryo and cell culture assays. *Eur. J. Med. Chem.* 2010. Vol. 45. № 5. P. 1683-1697.

46. Farshori N. N., Banday M. R., Ahmad A. Synthesis, characterization, and in vitro antimicrobial activities of 5- alkenyl/hydroxyalkenyl-2-phenylamine-1,3,4-oxadiazoles and thiadiazoles. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2010. Vol. 20. №6. P. 1933-1938.

47. Kaur H., Kumar S., Vishwakarma P. Synthesis and antipsychotic and anticonvulsant activity of some new substituted oxa/thiadiazolylazetidinyll/thiazolidinonylcarbazoles. *Eur. J. Med. Chem.* 2010. Vol. 45. № 7. P. 2777-2783.

48. Shaker R. M., Mahmoud A. F., Abdel-Latif F. F. Synthesis and biological activities of novel 1,4-bridged, bis-1,2,4-triazoles, bis-1,3,4-thiadiazoles and bis-1,3,4-oxadiazoles. *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* 2015. Vol. 180. № 2. P. 397-406.

49. Al-Araji S. M., Dawood R. S. Synthesis and characterization of new heterocyclic thioxanthone derivatives. *J. Baghdad Sci.* 2013. Vol. 10. № 3. P. 779-791.
50. Циклоферон. Клиническая фармакология и терапия: Руководство для врачей : Ф.И. Ершов [и др.]. Москва : СПб., 1998. 109 с.
51. Szulc Z., Mlochowski J., Palus J. Synthesis of carbocyclic derivatives of 9 (10H)-acridinone, 9H-carbazole and 10H-phenothiazine 5,5-dioxide as potential immunomodulating agents. *J. prakt. Chem.* 2018. № 6. P. 1023-1029.
52. Szulc Z. Synthesis of halogen derivatives of 9-охо-10-acridineacetic acid as potential interferon inducers. *J. prakt. Chem.* 2017. № 4. P. 741-744.
53. Вольнец М. П. Тонкослойная хроматография в неорганическом анализе. Москва : Наука, 2014. 156 с.
54. Шаршунова М., Березкин В. Г., Соколов С. Д. Тонкослойная хроматография в фармации и клинической биохимии. Москва : Мир, 1980. 296 с.
55. Кирхнер Ю., Березкин В. Г. Тонкослойная хроматография. Москва : Мир, 1981. 616 с.
56. Измайлов Н. А. Капельно-хроматографический метод анализа и его применение в фармации. *Фармация.* 2018. № 3. С. 1-7.
57. Mackay D. Handbook of Physical-Chemical Properties and Enviromental Fate for Organic Chemacals. London : Org.Chem, 2016. 75 p.
58. Катраков И. Б. Лабораторные работы по органической химии. Малый практикум Барнаул, 2000. 56 с.
59. Hoover W. G., Gray S. G., Johnson K. W. Thermodynamic Properties of the Fluid and Solid Phases for Inverse Power Potentials. *J. Chem. Phys.* 2017. № 55. P. 1128.
60. Гельман Н. Э., Кипаренко Л.М. Автоматический элементный анализ органических соединенийю *ЖВХО им. Менделеева.* 1980. Т. 25. № 6. С. 641.

61. Масленникова Н. Д., Кипаренко А. М., Буяновская А. Г., Терентьева Е. А. Использование автоматического элементного анализатора фирмы «Карло Эрба», модель 1106 (Италия), для определения углерода, водорода и азота в элементарорганических соединениях. *Журн. Анал. Химии*. 1993. Т. 48. № 3. С. 547-554.
62. Фадеева В. П., Тихова В. Д., Никуличева О. Н. Элементный анализ органических соединений с использованием автоматических CHNS – анализаторов. *Журн. аналит. хим.* 2018. Т. 63., № 11. С. 1197.
63. Walisch W. Eine Ultramikroschnellmethode zur gleichzeitigen Bestimmung des C-H-und N-Gehaltes organischer Verbindungen. *Chem.Ber.* 2016. V.94., №8. P. 2314-2319.
64. Фармацевтична хімія. Навч. посіб. для студ. вищ. фарм. навч.закл. III-IV рівнів акредитації : за заг. ред. П.О. Безуглого. Вінниця : Нова книга, 2008. 560 с.
65. Карташов В. С. Идентификация лекарственных средств, производных хинолина и акридина, методом спектроскопии ЯМР. *Вопросы биологической медицинской и фармацевтической химии*. 2000. № 3. С. 50-52.
66. Браун Д. Спектроскопия органических соединений. Пер.с англ. Москва : Мир, 1992. 278 с.
67. Лунячек В. Є., Давиденко Ю.С. Охорона праці і пожежна безпека в закладах освіти. Київ : Наукова думка, 2000. 123 с.
68. Гандзюк М. П., Желібо Е. П. Основи охорони праці. Київ : Каравела, 2003. 405 с.
69. Денисенко Ф. К. Охорона праці. Москва : Вища школа, 1995. 320 с.
70. Кузнецов В. А. Пожежна безпека. Харків : Фактор, 2008. 575 с.
71. Основи охорони праці: Навчальний посібник для студентів вищих закладів освіти України / [ред. Б.М. Коржика]. Харків : ХДАМГ, 2002. 105 с.

**Декларація
академічної доброчесності
здобувача ступеня вищої освіти ЗНУ**

Я Гербут Андрій Владиславович, студент 2 курсу, форми навчання денної, факультету біологічного, спеціальність Хімія, адреса електронної пошти : andrey.1em0n13@gmail.com,

– підтверджую, що написана мною кваліфікаційна робота на тему «Синтез та властивості похідних акридин-9(10*H*)-онів» відповідає вимогам академічної доброчесності та не містить порушень, що визначені у ст. 42 Закону України «Про освіту», зі змістом яких ознайомлений;

– заявляю, що надана мною для перевірки електронна версія роботи є ідентичною її друкованій версії;

згодний на перевірку моєї роботи на відповідність критеріям академічної доброчесності у будь-який спосіб, у тому числі за допомогою інтернет-системи, а також на архівування моєї роботи в базі даних цієї системи.

Дата _____ Підпис _____

ПІБ Гербут А.В.
(студент)

Дата _____ Підпис _____

ПІБ Омельянчик Л.О.
(науковий керівник)