

В. Б. ДІСТАНОВ, Л. С. МИРОНЕНКО, В. В. КАДОЧКИНА, А. О. ПОРОДНОВ, Н. Ю. КІБЕНКО

БІФЛУОРОФОРИ НА ОСНОВІ ПОХІДНИХ НАФТАЛЕВОЇ КИСЛОТИ В ЯКОСТІ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН

На сьогоднішній день відома велика кількість органічних сполук, здатних люмінесцювати під дією різних видів випромінювання. Дані речовини називають люмінофорами. Особливості хімічної структури цих сполук зумовлюють їх люмінесцентні властивості і поведінку молекул конкретного люмінофора в тому чи іншому оточенні. Володіючи рядом спектральних властивостей, люмінофори широко застосовуються в багатьох сферах діяльності людини. Важливе значення відіграє використання їх в біології та медицині. Число нових методик біологічних досліджень, розроблених на основі люмінесцентних барвників, росте дуже швидко. Це пояснює потребу в синтезі нових люмінесцентних барвників. Яскраві і водорозчинні флуоресцентні барвники, наприклад, важливі для чутливого виявлення ДНК флуоресціюючими зондами. В даний час пошук нових потенційних противірусних агентів впливає з двох основних стратегій. Одна тенденція стосується синтезу нових похідних вже існуючих противірусних препаратів; хімічний синтез таких сполук орієнтований на створення нового, більш ефективного препарату. Іншою тенденцією роботи над новими противірусними препаратами є пошук природних сполук, головним чином рослинного походження, з метою отримання потенційних хімотерапевтичних засобів. Цікавим об'єктом синтезу є формазани – клас органічних речовин з різноманітною біологічною активністю. Біологічне і промислове застосування формазанів починається від використання їх в якості аналітичних реагентів та барвників, і закінчується, насамперед цікавим для нас, застосуванням у фармакології. Вони знайшли широке практичне використання як барвники, індикатори окисно-відновних реакцій та інше. У медицині формазани використовуються за рахунок їх антиоксидантних, противірусних, протимікробних, обезболюючих, антигельмінтних та інших властивостей. Багато формазанів використовуються в медицині в якості індикаторів ракових клітин, засобів проти туберкульозу, грипу, грибкових захворювань. Важливою перевагою в синтезі формазанів є достатньо легкі й дешеві способи їх отримання, доступні вихідні речовини й швидкість процесів синтезу. Окрім цього цікавим напрямком пошуку ефективних речовин є синтез формазанів з люмінесцентними властивостями, які значно розширюють області їх застосування. В нашому випадку такими органічними люмінофорами являються формазаноафталиміді і близькі до них за своєю структурою формазаноаценафтенхіноні.

Ключові слова: органічні люмінофори, нафталиміді, аценафтенхінон, 4-гідразіноафталиміді, 4-гідразіноаценафтенхінон, гідразіноафталиміді, формазаноафталиміді

В.Б.ДИСТАНОВ, Л.С.МИРОНЕНКО, В.В.КАДОЧКИНА, А.А.ПОРОДНОВ, Н.Ю.КИБЕНКО

БИФЛУОРОФОРИ НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНЫХ НАФТАЛЕВОЙ КИСЛОТЫ В КАЧЕСТВЕ БИОЛОГИЧНО АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

На сегодняшний день известно большое количество органических соединений, способных люминесцировать под действием различных видов излучения. Данные вещества называют люминофорами. Особенности химической структуры этих соединений обуславливают их люминесцентные свойства и поведение молекул конкретного люминофора в том или ином окружении. Обладая рядом спектральных свойств, люминофори широко применяются во многих областях деятельности человека. Большое значение играет использование их в биологии и медицине. Число новых методик биологических исследований, разработанных на основе люминесцентных красителей, растет очень быстро. Это объясняет потребность в синтезе новых люминесцентных красителей. Яркие и водорастворимые флуоресцентные красители, например, важны для чувствительного обнаружения ДНК при помощи флуоресцирующих зондов. В настоящее время поиск новых потенциальных противовирусных агентов вытекает из двух основных стратегий. Одна тенденция относится к синтезу новых производных уже существующих противовирусных препаратов; химический синтез таких соединений ориентирован на создание нового более эффективного препарата. Другой тенденцией работы над новыми противовирусными препаратами является поиск природных соединений, главным образом растительного происхождения с целью получения потенциальных химиотерапевтических средств. Интересным объектом синтеза является формазаны – класс органических веществ с разнообразной биологической активностью. Биологическое и промышленное применение формазанов начинается от использования их в качестве аналитических реагентов и красителей, и заканчивается, прежде всего, интересным для нас, применением в фармакологии. Они нашли широкое практическое использование в качестве красителей, индикаторов окислительно-восстановительных реакций и другие. В медицине формазаны используются за счет их антиоксидантных, противовирусных, противомикробных, обезболивающих, антигельминтных и других свойств. Многие формазаны используются в медицине в качестве индикаторов раковых клеток, средств против туберкулеза, гриппа, грибковых заболеваний. Важным преимуществом в синтезе формазанов являются достаточно легкие и дешевые способы их получения, доступные исходные вещества и скорость процессов синтеза. Окрім цього цікавим напрямком пошуку ефективних речовин є синтез формазанів з люмінесцентними властивостями, які значно розширюють області їх застосування. В нашому випадку такими органічними люмінофорами являються формазаноафталиміді і близькі до них за своєю структурою формазаноаценафтенхіноні. Крім цього цікавим напрямком пошуку ефективних речовин є синтез формазанів з люмінесцентними властивостями, які значно розширюють області їх застосування. В нашому випадку такими органічними люмінофорами являються формазаноафталиміді і близькі до них за своєю структурою формазаноаценафтенхіноні. Крім цього цікавим напрямком пошуку ефективних речовин є синтез формазанів з люмінесцентними властивостями, які значно розширюють області їх застосування. В нашому випадку такими органічними люмінофорами являються формазаноафталиміді і близькі до них за своєю структурою формазаноаценафтенхіноні.

Ключевые слова: органические люминофори, нафталимиды, аценафтенхинон, 4-гидразиноафталимиды, 4-гидразиноафтенхинон, гидразиноафталимиды, формазаноафталимиды.

V.B.DISTANOV, L.S.MYRONENKO, V.V.KADOCHKINA, A.A.PORODNOVN., N.Y.KIBENKO

BIFLUOROPHORES BASED ON NAPHTHALIC ACID DERIVATIVES AS BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES

A large number of organic compounds, capable to luminesce under influence of various types of radiation, are known nowadays. These substances are called luminophores. Features of the chemical structure of these compounds determine their luminescent properties and behavior of a specific luminophore molecules in one or another environment. Possessing a number of spectral properties, luminophores are widely used in many spheres of human a ctivity. Their usage in biology and medicine plays an important role. Number of new methods of biological research, developed on the basis of luminescent dyes, is growing very quickly. This explains the need for synthesis of new luminescent dyes. Bright and water-soluble fluorescent dyes, for example, are important for sensitive detection of DNA via fluorescent probes. Currently, search for new potential antiviral agents is divided in two main strategies. One trend concerns synthesis of new derivatives of already existing antiviral drugs; chemical synthesis of such compounds is aimed at creating a new, more effective drug. Another trend in work on new antiviral drugs is the search for natural compounds, mainly

of plant origin, in order to obtain potential chemotherapeutic agents. An interesting object of synthesis is formazans -- a class of organic substances with various biological activities. Biological and industrial application of formazans begins with their use as analytical reagents and dyes, and ends, primarily interesting for us, with their usage in pharmacology. They found wide practical usage as dyes, indicators of redox reactions, etc. In medicine, formazans are used due to their antioxidant, antiviral, antimicrobial, analgesic, anthelmintic and other properties. Many formazans are used in medicine as indicators of cancer cells, drugs against tuberculosis, influenza, and fungal diseases. Important advantage in of formazans synthesis is fairly easy and cheap methods of their production, available starting materials and speed of synthesis processes. In addition, an interesting direction in search for effective substances is the synthesis of formazans with luminescent properties, which significantly expand areas of their application. In our case, such organic luminophores are formazanaphthalimides and formazanoacenaphthenquinones, which are close to them in structure.

Key words: organic luminophores. naphthalimides, acenaphthenquinone, 4-hydrazinonaphthalimides, 4-hydrazinoacenaphthenquinone, hydrazonaphthalimides, formazanaphthalimides.

Вступ. Володіючи рядом спектральних властивостей, люмінофори широко застосовуються в багатьох сферах діяльності людини. Важливе значення відіграє використання їх в біології та медицині. Число нових методик біологічних досліджень, розроблених на основі люмінесцентних барвників, росте дуже швидко. Це пояснює потребу в синтезі нових люмінесцентних барвників. Яскраві і водорозчинні флуоресцентні барвники, наприклад, важливі для чутливого виявлення ДНК флуоресціюючими зондами. Група таких зондів, які випромінюють в різних областях спектру, може бути незалежно виявлена, що забезпечує потужний інструмент для співвіднесення багатьох генетичних або антигенетичних параметрів в індивідуальних клітинах і тканинах.

Люмінофори допомагають розширити межі видимості біологічних об'єктів у світловому мікроскопі, що дозволяє виявляти речовини, які містяться в організмі в дуже низькій концентрації. Крім збільшення чутливості виявлення речовин люмінесцентними методами, люмінофори успішно використовуються для вивчення структури різних біологічних молекул і їх конгломератів, що містяться в компартментах клітин.

Нам потрібні ліки з різноманітними спектрами дії, потрібні речовини для росту рослин і засоби боротьби з шкідниками сільського господарства, нові матеріали з "магічними" властивостями, пластмаси й гума, волокна й фарбники... Людство чекає від хімії нових джерел і акумуляторів енергії, чистих і безпечних технологій. З кожним днем усе більше речовин стають життєво необхідними. На сьогодні хіміки синтезували більш ніж 88 мільйонів сполук, приблизно 15000 нових речовин реєструється щодня.

Зростаюча небезпека вірусних інфекцій породжує необхідність пошуку нових противірусних препаратів, які не є токсичними для людини. Створення безпечних та ефективних противірусних препаратів складне завдання, оскільки віруси використовують клітини хазяїна для реплікації. Більш того, основна складність розробки вакцин та противірусних препаратів пов'язана з варіацією вірусу.

Постановка проблеми. Формазани – клас органічних речовин з різноманітною біологічною активністю.

Біологічне і промислове застосування формазанів починається від використання їх в якості аналітичних реагентів та барвників, і закінчується, насамперед цікавим для нас, застосуванням у фармакології. Вони знайшли широке практичне використання як барвники, індикатори окисно-відновних реакцій та інші. У медицині формазани використовуються за рахунок їх антиоксидантних, противірусних, протимікробних, обезболюючих, анти-гельмінтних та інших властивостей [1-6].

Окрім цього цікавим напрямком пошуку ефективних речовин є синтез формазанів з люмінесцентними властивостями, які значно розширюють області їх застосування. В нашому випадку такими органічними люмінофорами являються формазаноафталиміди і близькі до них за своєю структурою сполуки.

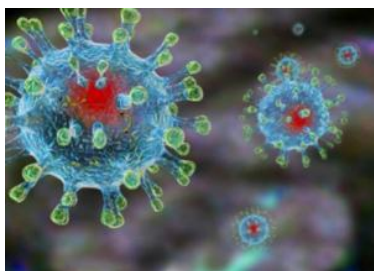
Мета і задачі досліджень. Метою даної роботи є синтез біфлуорофорів на основі гідразонів і формазанів з фрагментами похідних нафталевої кислоти і аценафтенхінону, дослідження їх фізико-хімічних, спектрально-люмінесцентних характеристик, а також вивчення біологічної активності синтезованих сполук.

Для досягнення заданої мети поставлено наступні задачі:

- синтезувати похідні гідразонів і формазанів;
- дослідити вплив замісників на течію реакції;
- визначити противірусну активність синтезованих формазанів.

Викладення основного матеріалу досліджень. Актуальною проблемою на даний час є розробка нових лікарських препаратів і біологічно активних речовин, які можуть поліпшити стан здоров'я людини. Тим більше, що останні дослідження вчених з використанням штучного інтелекту виявили майже 6000 нових вірусів.

Особливо ця проблема стає більш актуальною в сучасний час. Поява і розповсюдження коронавірусу SARS-CoV-2 та його модифікацій вже нанесла світу непоправні наслідки, які будуть ще збільшуватися.



Майже всі класи органічних сполук мають неабияку біологічну активність. І одним з класів органічних сполук, які можуть допомогти вирішенню цього питання є формазани.

Багато досліджень присвячено дії формазанів на грампозитивні (*B. subtilis*, *M. luteus*, *B. sphaericus*, *S. aureus*) та грамнегативні (*C. violaceum*, *K. aerogenes*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. ParatyphiA*) організми у порівнянні зі стандартними антибактеріальними агентами, як пеніцилін та стрептоміцин при однакових умовах порівняння.

Вірусні інфекції — це постійна проблема здоров'я людства. Зростаюча небезпека вірусних інфекцій породжує необхідність пошуку нових противірусних препаратів, які не є токсичними для людини. Створення безпечних та ефективних противірусних препаратів складне, оскільки віруси використовують клітини хазяїна для реплікації. Більш того, основна складність розробки вакцин та противірусних препаратів пов'язана з варіацією вірусу, його мутагенністю та здатністю призвичаюватися до антибіотиків тощо.

Також гостро стоїть проблема лікування людини після хірургічних втручань або після опікових травм. Перепоною цього є деякі бактерії, які заважають загоюванню поранених місць та не дають можливості скорішого одужання людини.

На даний момент пошук нових потенційних противірусних агентів впливає з двох основних стратегій. Одна з котрих стосується синтезу нових похідних вже існуючих противірусних препаратів; хімічний синтез таких сполук орієнтований на створення нового, більш ефективного препарату.

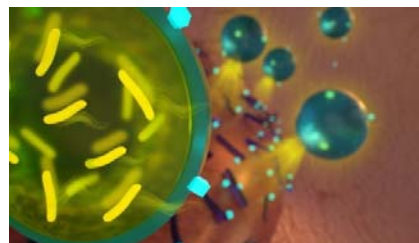
Як показали наші попередні дослідження, а також дослідження закордонних вчених, деякі формазани являються перспективними для боротьби з наступними культурами: *P. aeruginosa*, *E. coli*, *S. aureus*, *B. subtilis*, *C. albicans*.

Як виглядають ці бактерії?

Нижче наведені фотографії бактерій, проти яких ми намагаємось розробити противірусні препарати.



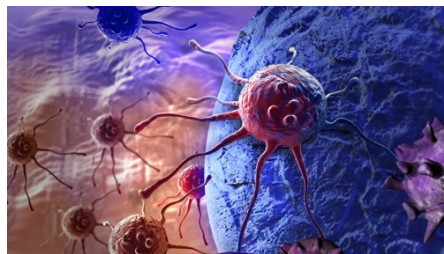
Кишкова паличка *E. coli*



Стафілокок *S. aureus*



Синьогнійна паличка *P. Aeruginosa*



Непатогенна бактерія *B. subtilis*



Диплоїдний грибок *C. albicans*, яку виростили на агарі

Реакція діазонієвих сполук з гідразонами альдегідів є основним способом отримання 1,3,5-тріарилзаміщених формазанів.

Але, слід відзначити, що будова вихідних продуктів, наявність замісників, які можуть впливати на протікання реакції за рахунок просторової дії або утворення внутрішньомолекулярних зв'язків (ВМЗ)

завжди повинні враховуватися при розробці методики отримання нових похідних в будь якому класі органічних сполук. Ці фактори були нами враховані при визначенні і розробці методики отримання як гідразонів, так і формазанів.

Також слід зауважити, що будь-які сполуки, котрі мають люмінесцентні характеристики, розширюють спектр властивостей нових похідних.

Одним з таких фрагментів може бути залишок нафталевої кислоти чи аценафтенхінону [7].

Для вирішення поставленої задачі бромованням аценафтену та подальшим його окисненням була отримана суміш 4-бромнафталевого ангідриду і бромаценафтенхінону, який був виділений з реакційної

суміші обробкою бікарбонатом натрію. В результаті цього було виділено 18% бромценафтенхінону від загальної кількості отриманого продукту.

Враховуючи, що взаємодія 4-бромнафталевого ангідриду з первинними амінами може протікати по двом реакційним центрам, ми перевели його в відповідний нафталімід реакцією з β -оксіетиламіном в оцтовій кислоті за наступною схемою (рис. 1):

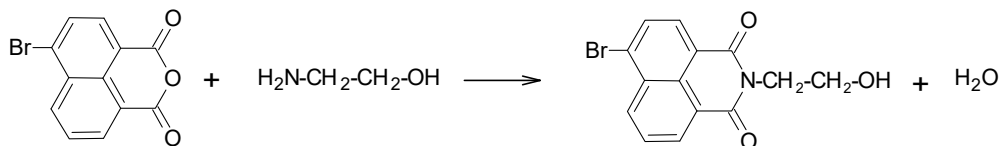


Рисунок 1 – Схема отримання β -оксіетиліміду 4-бромнафталевої кислоти

Далі взаємодією 4-бромценафтенхінону і β -оксіетиліміду 4-бромнафталевої кислоти з гідразин-гідратом кип'ятінням в диметилформаміді на протязі 5 годин отримали відповідні похідні гідразинів (рис. 2, 3).

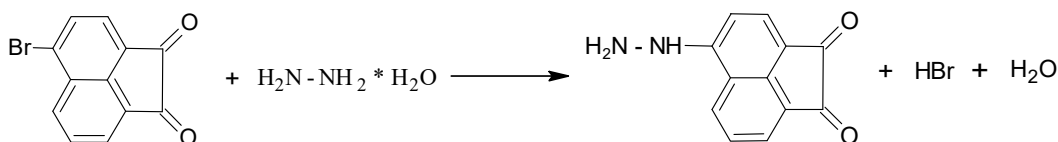


Рисунок 2 – Схема отримання гідразиноаценафтенхінону

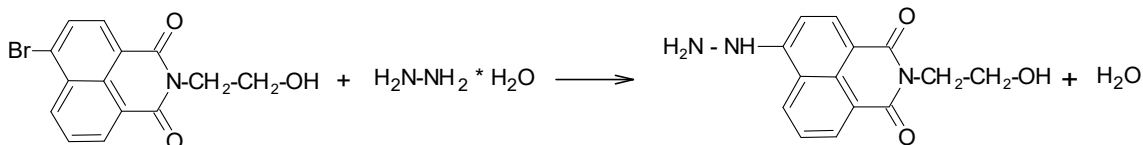


Рисунок 3 – Схема отримання β -оксіетиліміду 4-гідразинонафталевої кислоти

Для досягнення поставленої мети отримані продукти взаємодією з *n*-диметилбезальдегідом в ізопропиловому спирті отримані відповідні гідразони по наступним реакціям (рис 4, 5).

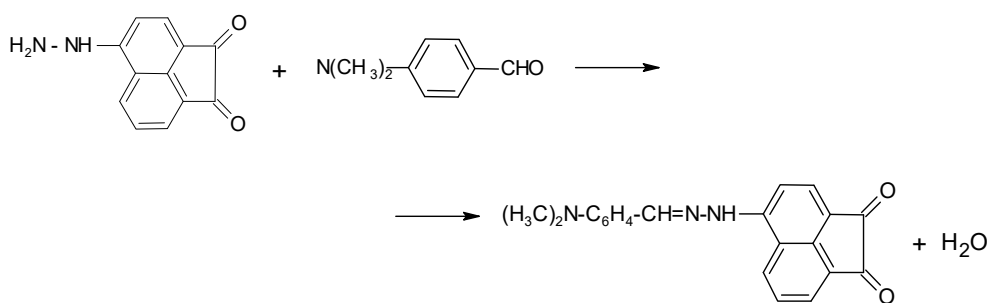


Рисунок 4 – Схема отримання 4-гідразиноаценафтенхінону

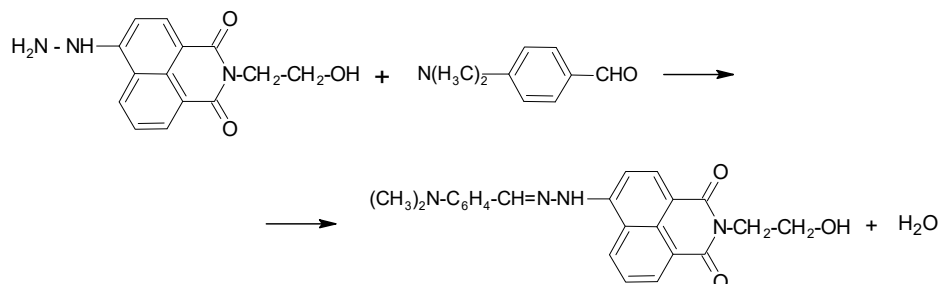


Рисунок 5 – Схема отримання β -оксіетиліміду 4-гідразинонафталевої кислоти

Отриманий 4-гідразоаценафтенхінон при реакції з 5-сульфонафтил-1-діазонійхлоридом був перетворений у відповідний формазан за наступною схемою (рис. 6)

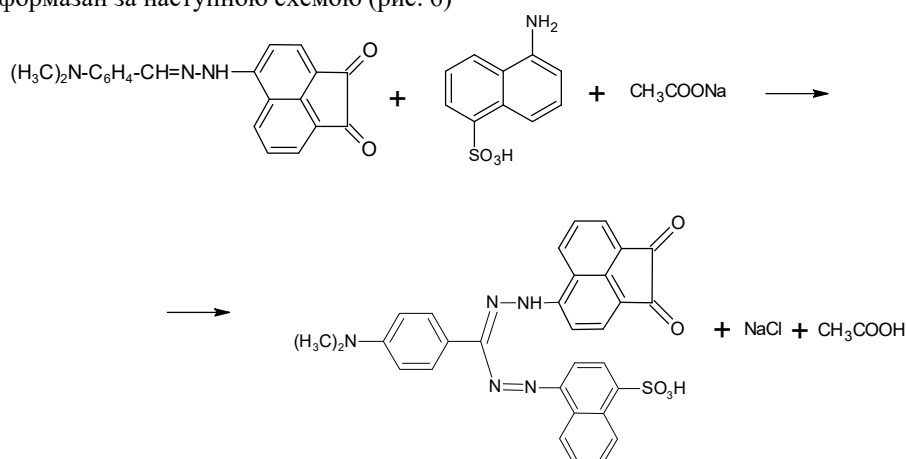


Рисунок 6 – Схема отримання 4-формааноаценафтенхінону

Повнота проходження реакції та чистота продуктів контролювалась методом тонкошарової хроматографії на пластинках «Silufol» (елюент – діоксан), а також підтверджена даними високоефективної рідинної хроматографії на хроматографі LC 5000 (рисунок 7).

Будова отриманих сполук підтверджується даними елементного аналізу на Нітроген за методом Дюма-Прегдтля та електронними спектрами поглинання, які виміряні на спектрофотометрі «SpecordM-40».

Як видно з рисунку 7, ступінь чистоти 95-98 %, що опосередковано підтверджує, що ми отримали бажану сполуку. Такі ж хроматограми отримані і для інших синтезованих гідразонів.

На жаль, формазани в своїй структурі мають сульфогрупу, яка не дає можливості таким похідним переміщуватися по колонці. Тому хроматограми синтезованого формазану не знімалися.

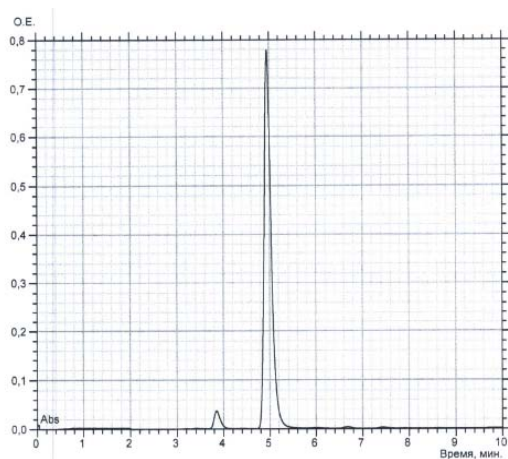


Рисунок 7 – Хроматограма 4-гідразоаценафтенхінону

Будова отриманих сполук підтверджується даними елементного аналізу на Нітроген за методом Дюма-Прегдтля (таблиця 1).

Для підтвердження структури отриманих сполук зазвичай використовуються спектри поглинання в етанолі, які прийняті за еталон.

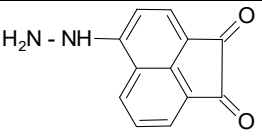
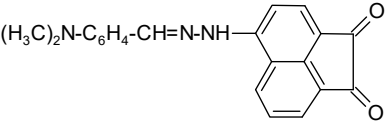
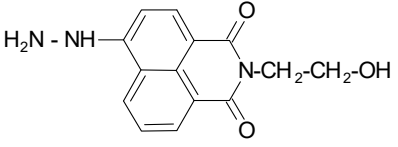
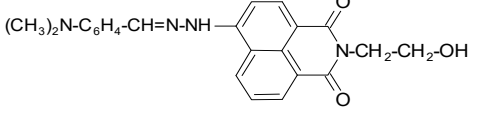
В той же час обставини, які склались в Україні не дозволили нам довести синтез похідних формазанів та дослідження, як спектральних характеристик, так і біологічної активності синтезованих сполук в повній мірі.

Тому на даному етапі на спектрофотометрі SpecordM-40 були виміряні спектри поглинання в толуолі тільки гідразино- та гідразонопохідних (таблиця 2).

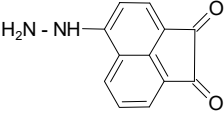
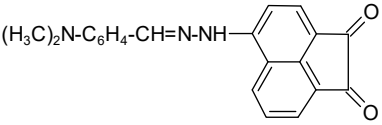
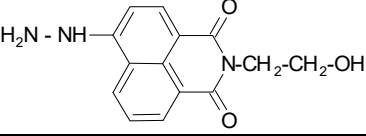
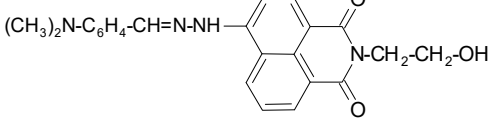
Враховуючі результати наших досліджень та закордонну інформацію ми визначили можливу біологічну активність синтезованих сполук.

У своєму дослідженні, ми використовували програму, яка дозволяє прогнозувати велику кількість ймовірних видів біологічної речовини на основі її структурної формули. Програма використовує єдиний опис хімічної структури та універсальний математичний алгоритм встановлення залежностей «структура – активність», і має назву PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances). Середня точність прогнозу програми PASS C&T відповідає 84 %. На основі структурної формули хімічної речовини, програма прогнозує 6825 видів біологічної активності, включаючи основні та побічні фармакологічні ефекти, механізми дії, ембріотоксичність, канцеро-, терато- та мутагенність [8].

Таблиця 1 – Виходи, температура плавлення і дані елементного аналізу синтезованих сполук

Сполука	Вихід, %	T _{пл} , °C	Елементний аналіз		
			Знайдено N, %	Брутто- формула	Виравовано N, %
	42	254- 255	13.15 13.17	C ₁₂ H ₈ N ₂ O ₂	13.21
	72.72	237- 238	12.27 12.14	C ₂₁ H ₁₇ N ₃ O ₂	12.24
	81.34	240- 241	15.43 15.39	C ₁₄ H ₁₃ N ₃ O ₃	15.50
	82	218- 219	13.78 13.83	C ₂₃ H ₂₂ N ₄ O ₃	13.93

Таблиця 2 - Спектрально-люмінесцентні характеристики синтезованих сполук в толуолі

Сполука	Поглинання		Люмінесценція	
	λ _{макс} , нм	ε·10 ⁻⁴	λ _{макс} , нм	η
	405	1.39	480	0,55
	409	1.12	480	0.5
	408	1.18	480	0.5
	403	2.17	510	0.5

Середня точність прогнозу за допомогою програми PASS C&T (поточний контроль з черговим виключенням по одній сполуці з ряду, який досліджується) складає 84 %.

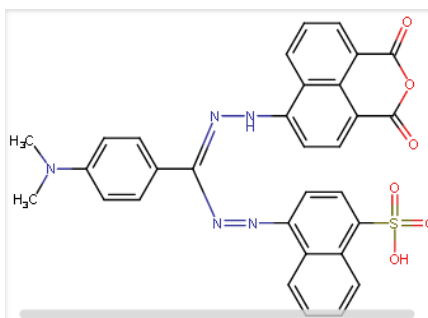
Оцінка біоактивності в PASS C&T здійснюється шляхом оцінки так/ні. Результати прогнозу, які наведені нижче, окрім назви активності вміщують оцінку можливої присутності (P_a) будь-якої активності

та оцінку приналежності сполуки до підкласу неактивних сполук (P_i).

Метою дослідження є пошук речовин для лікарських засобів, які представляють собою елементи новизни та мають необхідні показники біологічної активності з P_a > 0.3.

В таблицях 3 – 7 наведені дані розрахунку ймовірної біологічної активності деяких з синтезованих формазанофталімідів.

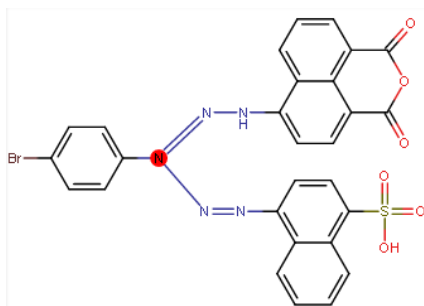
Таблиця 3 – Розрахована біологічна активність 1-(5-сульфонафтил)-3-(*n*-диметиламінофеніл)-5-(4-нафталоїл)-формазану



P_a	P_i	Активність
0.863	0.003	Інгібітор гамма-гуанідинобутиральдегід дегідрогенази
0.843	0.002	Інгібітор амінобутиральдегід дегідрогенази
0.818	0.005	Інгібітор гліцерил-естер монооксигенази
0.654	0.001	Інгібітор азобензен редуктази
0.640	0.009	Інгібітор алкоголь О-ацетилтрансферази
0.571	0.007	Інгібітор манноцил-глікопротеїн ендо-бета-N-ацетилглюкозамінідази
0.600	0.047	Інгібітор фосфатази
0.554	0.003	Інгібітор 1,2- α -L-фукозидази
0.535	0.003	Протигеморагічний фактор
0.554	0.023	Інгібітор (S)-6-гідроксинікотин оксидази
0.559	0.040	Стимулятор агрегації тромбоцитів
0.499	0.009	Інгібітор гліцин-tРНК лігази

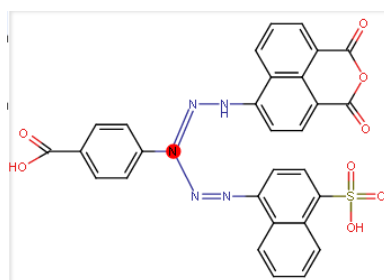
Таблиця 4 – Розрахована біологічна активність 1-(5-сульфонафтил)-3-(*n*-бромфеніл)-5-(4-нафталоїл)-формазану

P_a	P_i	Активність
0.874	0.003	Інгібітор L-глюкуронат редуктази
0.838	0.004	Інгібітор монооксигенази гліцерил-естеру
0.771	0.004	Інгібітор (НАДФ+) алкогольдегідрогенази
0.712	0.020	Інгібітор ферулоїлестерази
0.692	0.003	Протигеморагічний фактор
0.671	0.007	Інгібітор алкоголь О-ацетилтрансферази
0.638	0.001	Інгібітор азобензен редуктази
0.605	0.005	Інгібітор манноцил-глікопротеїн ендо- β -N-ацетилглюкозамінідази
0.631	0.033	Інгібітор фосфатази
0.614	0.021	Інгібітор IgA-специфічної серінендопептідази
0.593	0.010	Подразнення шкіри, неактивний
0.580	0.003	Інгібітор 1,2- α -L-фукозидази
0.589	0.021	Інгібітор амінобутиральдегід дегідрогенази
0.585	0.030	Стимулятор агрегації тромбоцитів
0.593	0.040	Субстрат GST A
0.527	0.007	Інгібітор гліцин-tРНК лігази
0.544	0.025	Інгібітор арилацетонітрилази
0.500	0.004	Інгібітор метилглутамат дегідрогенази
0.497	0.003	Інгібітор малеатізомерази
0.557	0.079	Інгібітор глікозилфосфатидилінозитол фосфоліпази D

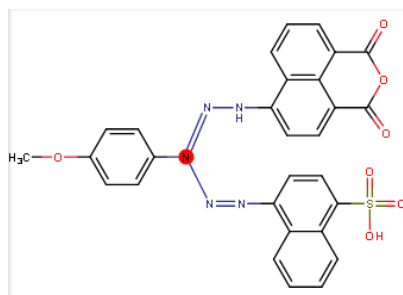


Таблиця 5 – Розрахована біологічна активність 1-(5-сульфонафтил)-3-(*n*-карбоксифеніл)-5-(4-нафталоліл)-формазану

P_a	P_i	Активність
0.919	0.003	Інгібітор арилацетонітрилази
0.883	0.003	Інгібітор L-глюкоронат редуктази
0.880	0.003	Інгібітор монооксигенази гліцерил-ефіру
0.867	0.003	Інгібітор алкогольдегідрогенази (НАДФ+)
0.842	0.003	Інгібітор гамма-гуанідінобутиральдегід дегідрогенази
0.832	0.003	Інгібітор амінобутиральдегід дегідрогенази
0.790	0.018	Інгібітор бензоат-КоА лігази
0.756	0.005	Подразнення шкіри, неактивний
0.758	0.007	Інгібітор 3-гідроксибензоат-6-монооксигенази
0.729	0.004	Інгібітор алкоголь O-ацетилтрансферази
0.667	0.003	Протигеморагічний
0.666	0.006	Інгібітор кротоноіл-[ацилпротеїнового носія] гідратази
0.671	0.016	Інгібітор <i>bis</i> -фосфогліцерат фосфатази
0.664	0.022	Інгібітор фосфатази
0.641	0.009	Інгібітор холестерин-26-монооксигенази
0.632	0.007	Інгібітор рамнулозо-1-фосфатальдолази
0.625	0.001	Інгібітор азобензен редуктази
0.626	0.005	Інгібітор міозин АТФази
0.626	0.006	Інгібітор саліцилат 1-монооксигенази
0.628	0.011	Інгібітор гліоксилат редуктази
0.617	0.002	Інгібітор 1,2- α -L-фукозидази
0.603	0.004	Інгібітор гліцин-тРНК лігази
0.609	0.010	Інгібітор S-формілглутатіон гідролази
0.604	0.006	Інгібітор CDP-4-дегідро-6-деоксиглюкози редуктази
0.607	0.023	Стимулятор агрегації тромбоцитів
0.615	0.032	Інгібітор оксидоредуктази
0.604	0.028	Інгібітор 2-гідроксиквінолін-8-монооксигенази
0.579	0.006	Інгібітор ціаноаланін нітрилази
0.575	0.003	Інгібітор метилглутамат дегідрогенази
0.586	0.014	Подразнення очей, неактивний
0.575	0.012	Інгібітор нікотиндегідрогенази
0.548	0.002	Інгібітор малеат ізомерази
0.550	0.005	Інгібітор глутатіон дегідрогенази (аскорбат)
0.567	0.027	Інгібітор супероксиддисмутази
0.539	0.006	Інгібітор Gly-X карбоксипептидази
0.585	0.069	Інгібітор глікоцилфосфатидиліносітол фосфоліпази D
0.493	0.004	Противірусний (грип А)

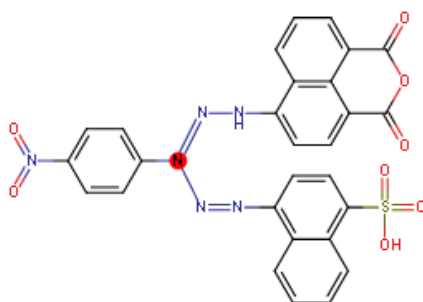


Таблиця 6 – Розрахована біологічна активність 1-(5-сульфонафтил)-3-(*p*-метоксифеніл)-5-(4-нафталол)-формагану



P_a	P_i	Активність
0.838	0.004	Інгібітор гліцерил-естера монооксигенази
0.663	0.003	Протигеморагічний
0.655	0.008	Інгібітор алкоголь О-ацетилтрансферази
0.628	0.001	Інгібітор азобензен редуктази
0.604	0.005	Інгібітор маннозил-глікопротеїн ендο-β-N-ацетилглюкозамінідази
0.631	0.033	Інгібітор фосфатази
0.609	0.023	Стимулятор агрегації тромбоцитів
0.662	0.076	Інгібітор аспульвіон диметилалілтрансферази
0.593	0.010	Подразнення шкіри, неактивний
0.587	0.021	Інгібітор амінобутиральдегід дегідрогенази
0.567	0.003	Інгібітор 1,2-α-L-фукозидози
0.527	0.007	Інгібітор гліцин-тРНК лігази
0.535	0.026	Інгібітор арилацетонітрилази
0.500	0.004	Інгібітор метилглутамат дегідрогенази
0.482	0.003	Інгібітор малеат ізомерази
0.494	0.016	Інгібітор L-глюкуронат редуктази
0.499	0.028	Інгібітор нікотиндегідрогенази
0.505	0.038	Інгібітор пероксидази
0.457	0.009	Інгібітор коензим-В сульфостиліотрансферази
0.445	0.005	Противірусний (грип А)

Таблиця 7 – Розрахована біологічна активність 1-(5-сульфонафтил)-3-(*n*-нітрофеніл)-5-(4-нафтолоїл)-формазану



P_a	P_i	Активність
0.891	0.004	Інгібітор арилацетонітрилази
0.838	0.004	Інгібітор гліцерил-ефіра монооксигенази
0.765	0.014	GST A субстрат
0.742	0.004	Інгібітор алкоголь О-ацетилтрансферази
0.717	0.004	Інгібітор субтилізину
0.692	0.003	Протигеморагічний
0.705	0.030	Інгібітор бензоат-КоА лігази
0.690	0.014	Інгібітор <i>bis</i> фосфогліцерат фосфатази
0.638	0.001	Інгібітор азобензен редуктази
0.638	0.005	Інгібітор міозин АТФази
0.615	0.012	Подразнення очей, неактивний
0.605	0.005	Інгібітор маннозил-глікопротеїн ендо- β -N-ацетилглюкозамінідази
0.631	0.033	Інгібітор фосфатази
0.614	0.021	Інгібітор IgA-специфічної серін ендопептидази
0.595	0.008	Інгібітор саліцилат 1-монооксигенази
0.593	0.011	Інгібітор S-формілглутатіон гідролази
0.580	0.003	Інгібітор 1,2- α -L-фукозидази
0.574	0.005	Інгібітор гліцин-тРНК лігази
0.589	0.021	Інгібітор амінобутиральдегід дегідрогенази
0.585	0.030	Стимулятор агрегації тромбоцитів
0.576	0.025	Інгібітор супероксиддисмутази
0.532	0.015	Протипротозойні (трипаносоми)
0.518	0.021	Інгібітор монодегідроаскорбат редуктази (НАДН)
0.500	0.004	Інгібітор метилглутамат дегідрогенази
0.497	0.003	Інгібітор малеат ізомерази
0.494	0.004	Противірусний (грип А)

Як можна побачити з наведених таблиць 3-7 запропоновані сполуки можуть мати багато різноманітної активності. Окрім того, ці формагани також мають противірусну і антибактеріальну активність.

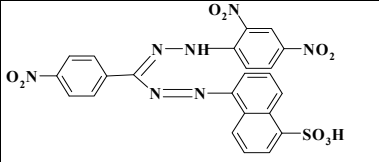
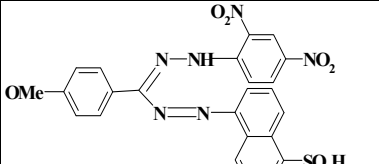
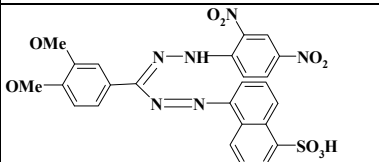
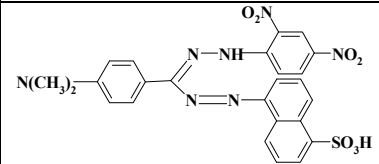
Синтезовані похідні формаганів розглядаються нами як потенційні біологічно активні речовини.

Біологічно активні речовини (БАР) — це сполуки, які внаслідок своїх фізико-хімічних властивостей мають певну специфічну активність і виконують, змі-

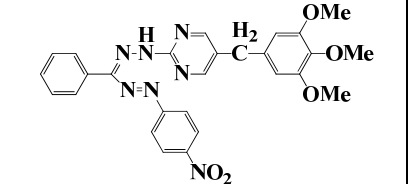
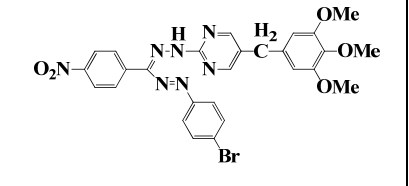
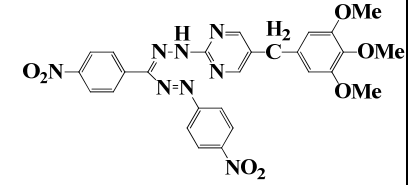
нюють або впливають на каталітичну, енергетичну, пластичну, регуляторну або інші функції в організмі. За одиницю біологічної активності хімічної речовини приймають мінімальну кількість цієї речовини, здатної пригнічувати розвиток чи затримувати ріст певного числа клітин, тканин стандартного штаму (біотесту в одиниці поживного середовища).

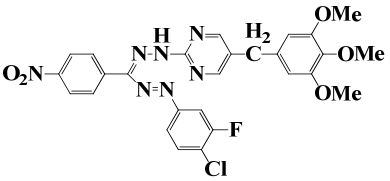
В таблиці 8 наведені дані з досліджень антимікробної дії раніше синтезованих нами сполук [9].

Таблиця 8 – Бактеріостатичний ефект синтезованих формазанів

Формазан	Зона затримки мікробної діяльності, мм				
	Культура				
	P.aeruginosa	E.coli	S.aureus	B.subtilis	C.albicans
	19	21	22	17	22
	21	22	23	18	21
	24	23	25	21	23
	23	23	24	21	22

Таблиця 9 – Бактеріостатичний ефект формазанів, синтезованих закордонними дослідниками [10-12]

Формазан	Зона затримки мікробної діяльності, мм			
	Культура			
	P.aeruginosa	E.coli	S.aureus	B.subtilis
	12	20	15	22
	21	19	22	25
	20	21	21	25

	18	20	21	15
Std - стандартна доза препарату ципрофлоксацину (100 мкг/диск)	21	22	20	21

Якщо взяти до уваги інші дослідження формазанів, які наведені в таблиці 8, то порівнюючи їх, можна виявити наступні факти:

1. Синтезовані нами формазани проявляють гарну антимікробну дію у порівнянні зі стандартною дозою препарату ципрофлоксацину, а два останні зразки взагалі перевищують його показники.
2. Порівнюючи результати протибактеріальної активності отриманих формазанів з результатами інших досліджень, можна висловити думку, що в подальшій роботі бажане додаткове вивчення протівірусної активності отриманих формазанів і розширити асортимент таких похідних.

Висновки. На підставі вищенаведених результатів дослідження можна висловити наступне:

- синтезовані нові похідні гідразонів і з їх використанням деяких формазанів, які мають гарні показники в якості протівірусних препаратів;
- структура синтезованих сполук підтверджена даними елементного аналізу, результатами УФ-спектроскопії і ВЕРХ;
- розрахована біологічна активність синтезованих біфлуорофорів, яка показала їх перспективність не тільки в якості протівірусних і антимікробних препаратів, а також і ефективних органічних люмінофорів жовто-зеленого світіння.

Список літератури

1. Бузыкин Б. И., Липунова Г. Н., Сыроева Л. П., Русинова Л. И. *Химия формазанов*. Москва: Наука, 1992. 375 с.
2. Китаев Ю. П., Бузыкин Б. И. *Гидразоны*. Москва: Наука, 1974. 416 с.
3. Бузыкин Б. И., Липунова Г. Н., Первова И. Г. *Прогресс в химии формазанов*. Москва: Научный мир, 2009. 291 с.
4. Shawali A. S., Samy N. A. Functionalized formazans: A review on recent progress in their pharmacological activities. *Journal of Advanced Research*. 2015, vol. 6, no. 3, pp. 241-254.
5. Habib Tezcan, Şendil Can, Ramazan Tezcan The synthesis and spectral determination of 3-substituted phenyl-1,5-diphenylformazans. *Dyes and pigments*. 2002, vol. 52, pp. 121-127.
6. Marjadi S. I., Solsnki J. H., Patel A. L. Synthesis and Antimicrobial Activity of Some New Formazan Derivatives. *E-Journal of chemistry*. 2009, vol. 6, no. 3, pp. 844-848.

7. Дістанов В. Б., Певна Г. В. Синтез та дослідження 4-формазано-нафталімідів. *Матеріали I Міжнародної наукової конференції присвяченої 100-річчю Дніпровського державного аграрно-економічного університету «Теоретичні та експериментальні аспекти сучасної хімії та матеріалів ТАСХ-2022»*. Дніпро, 2022. С. 227-230.
8. PASS Online [Електронний ресурс] / Way2Drug – Predictive Services – Режим доступу до ресурсу: www.pharmaexpert.ru/passonline/index.php
9. Дістанов В. Б., Голубенко Є. А., Породнов А. О., Мироненко Л. С., Фалалеева Т. В. Вивчення властивостей гідразонів, в якості вихідних продуктів отримання протівірусних препаратів. *Тези доповідей XXVII міжнародної науково-практичної конференції «Інформаційні технології: наука, техніка, технологія, освіта, здоров'я» (MicroCAD-2019)*. Ч. 2. Харків: НТУ"ХПИ", 2019. С. 247.
10. Babu A. N., Nadendla R. R. Synthesis and Antimicrobial Activity of 1-Substituted Phenyl-3-substituted Phenyl-4-[(3,4,5-trimethoxy)-5-benzyl]-4-aminopyrimidine formazans. *Asian Journal of Chemistry*. 2011, vol. 23, no. 1, pp. 278-280.
11. Gurusami Mariappan, Rejaul Korim, Nand Madhwa Joshi, Faruk Alam, Rajib Hazarika, Deepak Kumar, Tiewlasubon. Synthesis and biological evaluation of formazan derivatives. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & research*. 2010, vol. 1, issue 4. pp. 396-400.
12. Revanasiddappa B. C., Subrahmanyam E. V. S. Synthesis and biological studies of some novel formazans. *Oriental Journal of chemistry*. 2010, vol. 26, no. 1, pp. 243-246.
13. Дістанов В. Б., Мироненко Л. С., Бондарев В. В., Кадочкина В. В. Нафталимиды – синтез и применение. *Proceedings of the VIII International Scientific and Practical Conference "Modern research in world science"*. Lviv, 2022. P. 232-238.

Bibliography (transliterated)

1. Buzykin B. I., Lipunova G. N., Sysoeva L. P., Rusinova L. I. *Himija formazanov* [Chemistry of formazans]. Moscow, Nauka Publ., 1992. 375 p.
2. Kitaev Ju. P., Buzykin B. I. *Gidrazony* [Hydrazons]. Moscow, Nauka Publ., 1974. 416 p.
3. Buzykin B. I., Lipunova G. N., Pervova I. G. *Progress v himii formazanov* [Progress in formazan chemistry]. Moscow, Nauchnyj mir Publ., 2009. 291 p.
4. Shawali A. S., Samy N. A. Functionalized formazans: A review on recent progress in their pharmacological activities. *Journal of Advanced Research*. 2015, vol. 6, no. 3, pp. 241-254.

- logical activities. *Journal of Advanced Research*. 2015, vol. 6, no. 3, pp. 241-254.
5. Habib Tezcan, Şendil Can, Ramazan Tezcan The synthesis and spectral determination of 3-substituted phenyl-1,5-diphenylformazans. *Dyes and pigments*. 2002, vol. 52, pp. 121-127.
 6. Marjadi S. I., Solsnki J. H., Patel A. L. Synthesis and Antimicrobial Activity of Some New Formazan Derivatives. *E-Journal of chemistry*. 2009, vol. 6, no. 3, pp. 844-848.
 7. Distanov V. B., Pevna G. V. Syntez ta doslidzhennya 4-formazanonaftalimidiv. *Materialy I Mizhnarodnoi naukovoyi konferenciyi prysvyachenoyi 100-richchyu Dniprovskogo derzhavnogo agrarno-ekonomichnogo universytetu «Teoretychni ta eksperymentalni aspekty suchasnoyi khimiyi ta materialiv TASX-2022»*. Dnipro, 2022. pp. 227-230.
 8. *Way2Drug – Predictive Services / PASS Online*. URL: <http://www.pharmaexpert.ru/passonline/index.php> (accessed: 10.12.2018).
 9. Distanov V. B., Golubenko Je. A., Porodnov A. O., Myronenko L. S., Falaljejeva T. V. Vychennya vlastyvostryy gidrazoniv, v yakosti vyhidnyh produktiv otrymannja protyvirusnyh preparativ [Study of hydrazones properties as the raw products for production of antiviral drugs]. *Tezy dopovidej XXVII mizhnarodnoi' naukovo-praktychnoi' konferencii' «Informacijni tehnologii': nauka, tehnika, tehnologija, osvita, zdorov'ja» (MicroCAD-2019). Ch. 2*. [Abstracts of the XXVII Int. Sci.-Pract. Conf. "Information Technologies: Science, Technology, Technology, Education, Health" (MicroCAD-2019). Part 2]. Kharkiv, NTU "KhPI" Publ., 2019, p. 247.
 10. Babu A. N., Nadendla R. R. Synthesis and Antimicrobial Activity of 1-Substituted Phenyl-3-substituted Phenyl-4-[(3,4,5-trimethoxy)-5-benzyl]-4-aminopyrimidine formazans. *Asian Journal of Chemistry*. 2011, vol. 23, no. 1, pp. 278-280.
 11. Gurusami Mariappan, Rejaul Korim, Nand Madhwa Joshi, Faruk Alam, Rajib Hazarika, Deepak Kumar, Tiewlasubon. Synthesis and biological evaluation of formazan derivatives. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & research*. 2010, vol. 1, issue 4. pp. 396-400.
 12. Revanasiddappa B. C., Subrahmanyam E. V. S. Synthesis and biological studies of some novel formazans. *Oriental Journal of chemistry*. 2010, vol. 26, no. 1, pp. 243-246.
 13. Dystanov V. B., Myronenko L. S., Bondarev V. V., Kadochkyna V. V. Naftalymyd – syntez y pryomenenye. *Proceedings of the VIII International Scientific and Practical Conference “Modern research in world science”*. Lviv, 2022. P. 232-238.

Відомості про авторів / Сведения об авторах / About the Authors

Дістанов Віталій Баламірович (Distanov Vitaliy Balamirovich) – кандидат хімічних наук, старший науковий співробітник, Національний технічний університет «Харківський політехнічний інститут», доцент кафедри органічного синтезу і фармацевтичних технологій; м. Харків, Україна; тел.: (068) 607-72-31; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3170-5252>; e-mail: distanov@ukr.net.

Мироненко Лілія Сергіївна (Myronenko Liliya Sergeevna) – кандидат технічних наук, Національний технічний університет «Харківський політехнічний інститут», доцент кафедри біотехнології, біофізики та аналітичної хімії; м. Харків, Україна; тел.: (096) 895-58-480; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7345-6450>; e-mail: Liliya.Myronenko@khpi.edu.ua, Fox-phenek@ukr.net.

Кадочкіна Владислава Віталіївна (Kadochkina Vladislava Vitaliivna) – магістр кафедри органічного синтезу і фармацевтичних технологій; Національний технічний університет «Харківський політехнічний інститут»; м. Харків, Україна; e-mail: vladislavakadochkina@gmail.com

Породнов Андрій Олексійович (Porodnov Andrej Alekseevich) – Національний технічний університет «Харківський політехнічний інститут», аспірант кафедри органічного синтезу і фармацевтичних технологій; м. Харків, Україна; e-mail: andreyrep17@gmail.com.

Кібенко Наталія Юрїївна (Kibenko Nataliia Yurievna) – старший викладач кафедри біотехнології, молекулярної біології та водних біоресурсів; Державний біотехнологічний університет; м. Харків, Україна; тел.: (095) 589-80-54; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9414-6881>; e-mail: natalkibenko@gmail.com

