

3. Родигіна І.В. Компетентнісно орієнтований підхід до навчання / Ірина Вікторівна Родигіна. – Х.: Вид. група «Основа», 2005. – 96 с.
4. Лебедева Л. И. Метод проектов в продуктивном обучении / Л. Лебедева, Е. Иванова // Школьные технологии. – 2002. – № 5. – С. 116-120.

УДК 547.792.9

¹Ткаченко І. О., ²Макей О.П., ¹Янченко В.О.

¹Національний університет «Чернігівський колегіум» ім. Т. Г. Шевченка

²Науково-виробничий комплекс Укроргсинтез

АЦИЛЬОВАНІ ПОХІДНІ 5,6,7,8-ТЕТРАГІДРО[1,2,4]ТРИАЗОЛО[4,3-а]ПІРИДИН-3-ІЛАЦЕТОНІТРИЛУ ТА ЇХ ЙМОВІРНА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ

У даній статті наведено синтез нових похідних ацетонітрilів, здійснено моделювання фармакологічної активності одержаних похідних та з'ясовано їх ймовірну токсичність.

Ключові слова: похідні ацетонітрilів, токсичність, фармакологічна активність.

В данной статье показан синтез новых производных ацетонитрила, осуществлено моделирование фармакологической активности полученных производных и выяснено их вероятную токсичность.

Ключевые слова: производные ацетонитрила, токсичность, фармакологическая активность.

This article presents the synthesis of new derivatives of acetonitrile, simulated the pharmacological activity of the derivatives obtained, and their acute toxicity is elucidated.

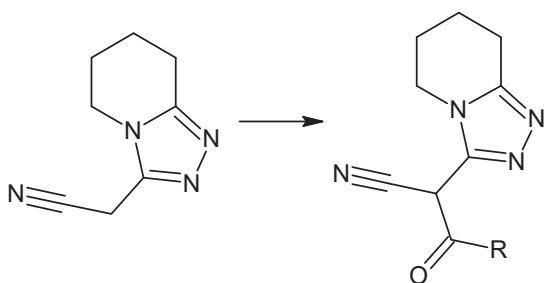
Key words: derivatives of acetonitrile, toxicity, pharmacological activity.

Останнім часом розроблено досить багато різноманітних методів синтезу 2-азагетарилацетонітрilів та детально досліджено їх взаємодію з Ацилюючими агентами. Серед продуктів ацилювання 2-азагетарилацетонітрilів чимала кількість речовин характеризується різними видами біологічної активності та має корисні властивості. Зокрема похідні ацетонітрilів використовуються в якості інсектицидів, акарицидів, гербіцидів, виявляють антибактеріальну та протигрибкову активності.

У літературі описано значну кількість прикладів ацилювання ціанметильних азолів та азинів [1, 2], однак взаємодія ацилюючих агентів з 5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-ілацетонітрilом не досліджувалася.

Метою нашої роботи є розглянути можливість взаємодії хлороангідридів та ангідридів карбонових кислот з 5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-ілацетонітрilом.

Для синтезу похідних 5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-ілацетонітрilу було використано наступну схему:



де

1	R	1	R
a	H	d	Et
b	CH ₃	e	i – Pr
c	CF ₃	f	C ₆ H ₅ CH ₂

Склад та будову синтезованих сполук підтверджено елементним аналізом та даними ЯМР ¹H-спектроскопії.

Таблиця 1

Залежність фармакологічної активності синтезованих сполук від їх будови

Фармакологічна властивість	1a	1b	1c	1d	1e	1f
HIV attachment inhibitor	49,2	48,9	48,0	46,9	48,2	51,3
Alopecia treatment	49,6	52,2	44,9	46,6	46,6	53,8
Gluconate 2-dehydrogenase (acceptor) inhibitor	-	87,9	46,7	62,3	58,7	-
HIF1A expression inhibitor	-	-	-	-	85,3	-
3-Methyl-2-oxobutanoate hydroxymethyltransferase inhibitor	-	-	-	-	71,6	-

Прогнозування фармакологічних властивостей нових похідних було здійснено за допомогою Prediction of Activity spectra for Substances. Встановлено, що синтезовані сполуки можуть проявляти активності HIV attachment inhibitor, alopecia treatment, gluconate 2-dehydrogenase (acceptor) inhibitor, HIF1A expression inhibitor, 3-methyl-2-oxobutanoate hydroxymethyltransferase inhibitor.

Прогнозування можливої токсичності було здійснено за допомогою програми GUSAR Online.

Таблиця 2

Гостра токсичність та класи токсичності синтезованих сполук

Сполука	Rat IP LD ₅₀ , mg/kg Classification	Rat IV LD ₅₀ , mg/kg Classification	Rat Oral LD ₅₀ , mg/kg Classification	Rat SC LD ₅₀ , mg/kg Classification
1a	63,860 Class 3	92,060 Class 4	171,500 Class 3	112,300 Class 3
1b	63,610 Class 3	72,440 Class 4	197,000 Class 3	152,800 Class 4
1c	199,300 Class 4	122,100 Class 4	186,200 Class 3	199,400 Class 4
1d	124,000 Class 4	56,410 Class 4	268,300 Class 3	220,100 Class 4
1e	124,000 Class 4	56,410 Class 4	268,300 Class 3	220,100 Class 4
1f	189,100 Class 4	22,730 Class 3	202,700 Class 3	121,600 Class 3

Виявлено, що всі синтезовані сполуки, не залежно від шляху введення, належать до 3-4 класів токсичності. При внутрішньочеревному шляху введення токсичність сполук коливається в межах від 63,61 до 199,300 мг/кг, при внутрішньовенному введенні в межах 22,73 – 122,10 мг/кг, при оральному шляху введення в межах 186,20 – 268,3 мг/кг а при підшкірному — від 152,80 до 220,10 мг/кг.

За допомогою пакету програм ACDLABS було визначено коефіцієнти ліофільності та біоконцентрації. Отримані дані (табл. 3) вказують, що сполуки мають низку ліофільність і можуть легко проникати крізь мембрану клітину і не проявляють здатності до біоконцентрації.

Таблиця 3

Коефіцієнти ліофільності та біоконцентрації синтезованих сполук

Сполука	LogP	LogBCF
1a	0,35±0,66	0,0±1,0
1b	0,72±0,64	0,3±1,0
1c	3,20±1,13	1,1±1,0
1d	0,88±0,66	0,4±1,0
1e	1,23±0,66	0,6±1,0
1f	1,89±0,71	0,8±1,0

Таким чином, вказаний метод є досить зручним для синтезу похідних 5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-ілацетонітрилу і може бути застосований у подальшому для отримання нових сполук вказаного ряду а ацильовані похідні 5,6,7,8-тетрагідро[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин-3-ілацетонітрилу є перспективними для подальшого дослідження та пошуку високоефективних біологічно-активних сполук.

Список використаних джерел

1. Elmoghayar M. R., Ghali E. A., Ramiz M. M., Elnagdi M. H. Synthesis of 1,3,4-thiadiazole derivatives. *Justus Liebigs Annalen der Chemie*.1985.Vol.10.P.1962–1968.
2. Preparation of 3-heterocyclyl-2-thiazolidinylidene-3-oxopropionitrile derivatives and insect rest control agents: пат. 9633995 Японія, МКИ C07D417/06. № 96/95,096; заявл. 17.04.96; опубл. 31.10.96. - с 183.

УДК 547.32+547.556.7

Тулайдан М.Д., Пастернак В.А., Васильків О.А., Петрушка Б.М.,
Симчак Р.В., Барановський В.С.

Тернопільський національний педагогічний університет
імені Володимира Гнатюка

РЕАКЦІЇ АРИЛДІАЗОНІЄВИХ СОЛЕЙ З КОРИЧНОЮ КИСЛОТОЮ У ПРИСУТНОСТІ АНІОННИХ НУКЛЕОФІЛІВ

Досліджено купрокаталітичну взаємодію хлоридів та тетрафлуороборатів арилдіазонію з коричною кислотою в умовах реакцій Меєрвейна та тіоціанатоарилування і з'ясовано основні закономірності їх перебігу. Встановлено, що хлор- та тіоціанатоарилування коричної кислоти відбувається з утворенням продуктів приєднання арильного радикалу та атомів хлору або тіоціанатної