

**Міністерство освіти і науки України**  
**Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя**  
**Факультет природничо-географічних і точних наук**  
**Кафедра хімії та фармації**

Освітньо-професійна програма «Середня освіта (Хімія)»  
Спеціальність 014.06 Середня освіта (Хімія)

**КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА**

на здобуття освітнього ступеня магістр

**Синтез та властивості нових похідних 4-R-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,4а-  
триазациклопента[cd]азулену**

**Студентки Івасенко Аліни Миколаївни**

**Науковий керівник: д.фарм.н., професор Демченко А. М.**

**Рецензенти: к.б.н., доцент кафедри агрономії**

**ВП НУБПІ України «Ніжинський агротехнічний інститут»**

**Семеніхін А.В.;**

**к.х.н., доцент кафедри хімії та фармації НДУ імені Миколи  
Гоголя, Москаленко О.В.**

Допущено до захисту

Завідувач кафедри хімії та фармації

«17» грудня 2021 р. \_\_\_\_\_/В.В. Суховєєв/

## Зміст

Вступ .....	3
<b>РОЗДІЛ I. БУДОВА ТА ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ АЗУЛЕНУ</b>	
1.1. Характеристика будови та реакційної здатності азуленів та його похідних .....	6
1.2. Одержання азуленів та його похідних .....	8
1.3. Фармакологічна активність похідних азуленів .....	11
1.4. Існуючі препарати з потенційним терапевтичним застосуванням для лікування COVID-19 .....	15
1.5. Будова коронавірусу .....	20
1.6. Ключові білки коронавірусу та їх роль у вірусному зараженні людей .....	22
1.7. ДНК-вакцини проти COVID-19 .....	24
<b>РОЗДІЛ II. Синтез та противірусна активність похідних 4-R-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,4а-триазаціклопента[cd] азулену .....</b>	
<b>28</b>	
<b>РОЗДІЛ III. Дослідження біологічних властивостей похідних 4-R-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,4а-триазаціклопента[cd] азулену</b>	
3.1. PASS-прогнозування біологічної активності нових похідних 4-R-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,4а-триазаціклопента[cd] азулену .....	37
3.2. Дослідження противірусної активності похідних 4-R-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,4а-триазаціклопента[cd] азулену .....	43
<b>РОЗДІЛ IV Використання матеріалу з теми «Гетероцеклічні сполуки» у профільній школі .....</b>	
<b>44</b>	
Висновки .....	46
Список використаних джерел .....	47

## Вступ

**Актуальність теми.** Азулен набув своєї популярності понад століття тому через широке застосування в медицині. Він має потенційні перспективи в сфері виготовлення лікарських засобів, через те, що вважається структурним ізомером нафталену. Азулен має величезний спектр біологічної активності через біциклічну структуру. Його похідні активно застосовуються в медицині, а саме: при подоланні таких захворювань, як рак легенів, цукровий діабет, виразка шлунку, грибкові інфекції, лейкоз, тощо .

Асортимент препаратів, які пригнічують репродукцію вірусів та які не впливають на процеси життєдіяльності клітин, на сьогоднішній день дуже обмежена. Основним напрямом сучасної біології та медицини є впровадження етіотропних методів терапії.

Тому протеаза PLpro є однією з перспективних мішеней для розробки ефективних протівірусних препаратів.

Наразі є підстави вважати, що похідні 4-R-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,4а-триазаціклопента[cd]азулену є преспективними інгібіторами PLpro.

Інформація про азулен активно використовується для підготовки учнів у закладах профільної освіти, через унікальну біологічну активність їх похідних.

**Мета роботи:** синтез нових похідних 4-R-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,4а-триазаціклопента[cd]азулену та дослідження їх протівірусної ефективності.

### **Завдання дослідження:**

- здійснити огляд наукової літератури з теми кваліфікаційної роботи;
- синтезувати нові похідні 4-R-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,4а-триазаціклопента [cd]азулену;
- дослідити фізико-хімічні та спектральні властивості синтезованих похідних 4-R-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,4а-триазаціклопента [cd]азулену;
- провести молекулярний докінг на мішенях вірусу SARS-CoV-2 синтезованих похідних 4-R-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,4а-триазаціклопента [cd]азулену;

-відібрати перспективні речовини для подальших біологічних досліджень.

**Об'єкт дослідження:** нові похідні 4-R-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,4а-триазаціклопента[сd]азулену.

**Предмет дослідження:** синтез та протівірусна активність нових похідних 4-R-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,4а-триазаціклопента[сd]азулену.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Одержані нові похідні 4-R-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,4а-триазаціклопента[сd]азулену. Ефективність сполук визначалася за допомогою одержаних даних про енергію зв'язку синтезованих сполук з РLрго, які були одержані за допомогою молекулярного докінгу. Встановлена залежність ймовірної фармакологічної активності досліджуваних сполук від їх будови. Доведено, що синтезовані сполуки мають практичний інтерес щодо пошуку нових протівірусних препаратів.

**Особистий внесок дослідника.** Особисто автором було здійснено пошук та огляд наукової літератури з теми кваліфікаційної роботи. Особисто автор брав участь у виконанні експериментальної частини роботи. Науковому керівнику належить ідея розробки заміщених 4-R-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,4а-триазаціклопента[сd]азулену та дослідження їх біологічних властивостей. Проаналізовано одержані результати дослідження, узгоджено структуру роботи, а також сформульовані висновки. Наукове консультування щодо оформлення кваліфікаційної роботи здійснено д.хім.н, проф. Суховєєвим В. В.

**Апробація результатів досліджень.** Результати, які були отримані внаслідок проведеної роботи, доповідалися та були обговорені на:

V Міжнародній науково-практичній інтернет-конференції «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії»;

V Міжнародній науково-практичній конференції «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів».

**Методи дослідження:** визначення будови та чистоти синтезованих речовин здійснено за допомогою ПМР-спектроскопії, а фармакологічна ефективність одержаних сполук – за допомогою молекулярного докінгу та програми PASS.

**Публікації.** опубліковано 2 тези доповідей у матеріалах Міжнародних - науково-практичних конференціях.

**Структура і обсяг дипломної роботи.** Робота викладена на 55 сторінках друкованого тексту та включає вступ, огляд літератури, експериментальну частину, висновки та список використаних джерел.

## РОЗДІЛ І. БУДОВА ТА ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ АЗУЛЕНУ

(Огляд літератури)

### 1.1. Характеристика будови та реакційної здатності азуленів та його похідних.

Азулен (рис.1.1) відноситься до ароматичних вуглеводнів та є ізомером нафталену [13].

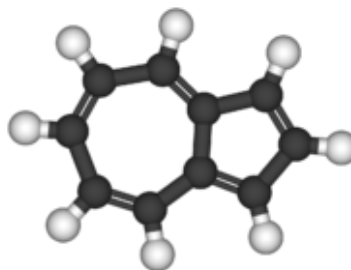


Рис.1.1. Молекулярна формула азулену

Вперше сполуку азулену одержали у 15 столітті, яка була представлена синім барвником. В той час йому не надали ніякого значення, а його речовину не визначили. Остаточо азулен був виявлений в 1863 році в деревені полину вченим Септімусом, тоді ж він і отримав назву «Азулен» [23]. Структуру азулена (рис.1.2) та його перший синтез здійснив в 1937 році хімік Леопольд Ружичка. Молекула азулену має цікаві біологічні властивості та унікальну хімічну структуру [2].

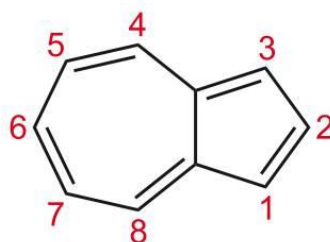


Рис.1.2. Структурна формула азулену

Похідні азулену існують в природі, а саме є компонентами багатьох рослин та грибів: *Matricaria chamomilla*, *Achillea millefolium*, *Lactarius indigo*, *Artemisia absinthium* [34]. Похідні азулену через хіміко-фізичні властивості мають величезний спектр застосувань: техніці (оптоелектронні пристрої),

медицині (протиалергічних, антибактеріальних та протизапальних терапіях). Використання сполук азулену стосується різних областей медицини. Включаючи протизапальну, протипухлинну, виразкову, протидіабетичну, протимікробну терапію [3].

Азулен та похідні гваязулен 3 (рис.1.3) та хамазулен 4 (рис.1.4) відносяться до ароматичних вуглеводнів з унікальними біологічними та фізико-хімічними властивостями [58]. Азулен складається з двох конденсованих кілець: циклопентадієнового та циклогептатрієнового. Має 10π електронів, тому як наслідок підлягає правилу Хюкеля. Азулен має насичений синій колір, який ізомерний безбарвному нафталіну [72].

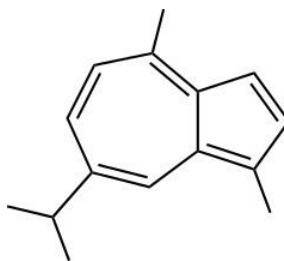


Рис.1.3. Структурна формула гваязулену 3

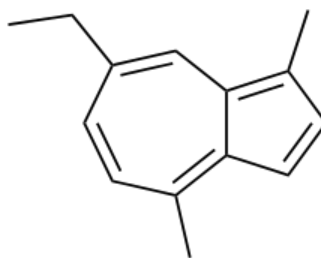


Рис. 1.4. Структурна формула хамазулену 4

Сполуки азулену походять з лікарських рослин, тому дослідники привертають увагу шукаючи нові активні інгредієнти (API). Похідні азулену зустрічаються в грибах- *Lactarius indigo* [51]. Хамазулен знаходиться в олії полину, ромашки, ахілеї. Рецепт олеогелю олії ромашки має ефективність проти болю [36].

## 1.2. Одержання азуленів та його похідних

У вільному стані азулен (рис.1.5) зустрічається дуже рідко, тому утворюється дегідруванням *S* та *Se* азуленогенів - кетонів, сесквітерпенових вуглеводнів, спиртів [1].

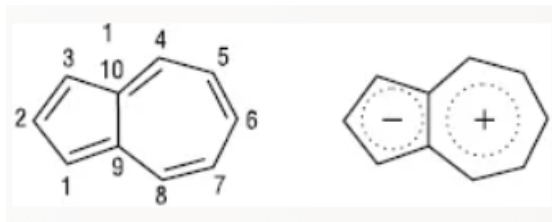


Рис.1.5. Азулен

Вони містяться в ефірних оліях - реак. Сабетая і Мюллера (рис.1.6). Також проазуленів - сесквітерпенових  $\gamma$ -лактонів. Численність азулену при дегідруванні, незначна [4].

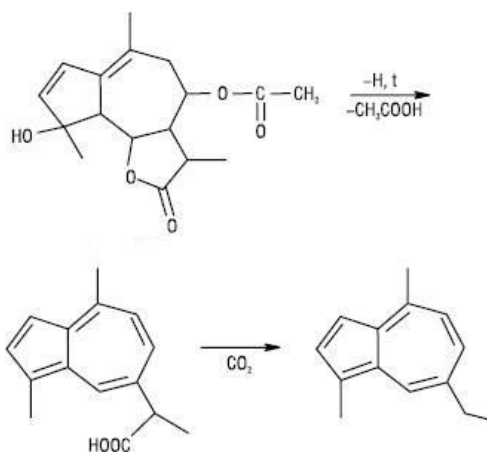


Рис.1.6. Реакція Сабетая і Мюллера

Азулен присутній в родинях: селерових, айстрових, ясноткових, перцевих, лаврових, валеріанових, геранієвих, аралієвих. Азуленогени містяться у більшості квіткових рослинах, та грибів (рис.1.7) [68].

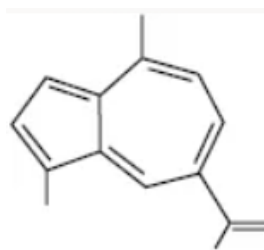


Рис.1.7. Лактаразулен (1,4-диметил-7-ізопропенілазулен)



Також азулен утворюються хімічними реакціями. При піролізі вуглеводнів з буровугільної смоли та махоркового диму. Азулен був виявлений у побічних продуктах обміну тварин (сеча жеребних кобил) [54].

У ефірних оліях азулен міститься у мізерній кількості як 1:10 000. Азулен виділений з гваякової смоли має назву - гвайазулен (рис.1.9) [65]. А з олії ветиверії — ветивазулен (рис.1.10), а хамоміли — хамазулен (рис.1.8). Тобто назви були сформованні додавання частки ефірної олії до слова «азулен» [71].

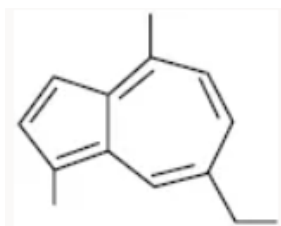


Рис.1.8. 1,4-Диметил-7-етилазулен (хамазулен)

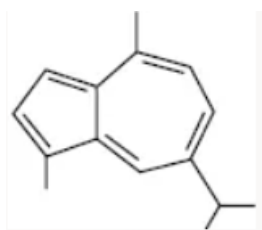


Рис.1.9. 1,4-Диметил-7-ізопропілазулен (s-гвайазулен)

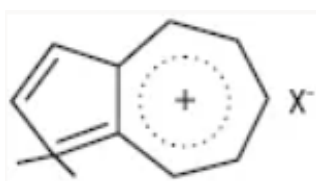


Рис.1.10. Ветивазулен

Похідні азулену розчині у вуглеводнях та при температурі 300 °С ізомеризуюються у нафталін та їх гомологи [35]. Їм притаманна висока активність через підвищену електрону щільність на атомах карбону п'ятичленного циклу у реакціях з електрофільними агентами [49]. Азулен утворює

солі зі сполук з максимальною основністю за допомогою мінеральних апротонних кислот [50].

Азулени у промисловості одержують дегідуванням (рис.1.11) при окиснюванні *S* або *Se* сесквітерпенів (напр. гвайазулен одержано дегідратацією гвайолу, синтезованого з смоли деревини гваяка) [61].

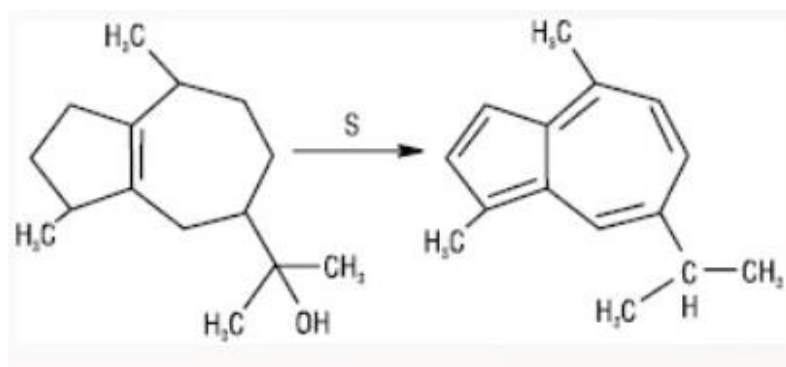


Рис.1.11. Дегідування

При одержанні азулену також використовується синтез солей пірлію (рис.1.12) або піридинію і циклопентадієну, а також їх гомологів [8].

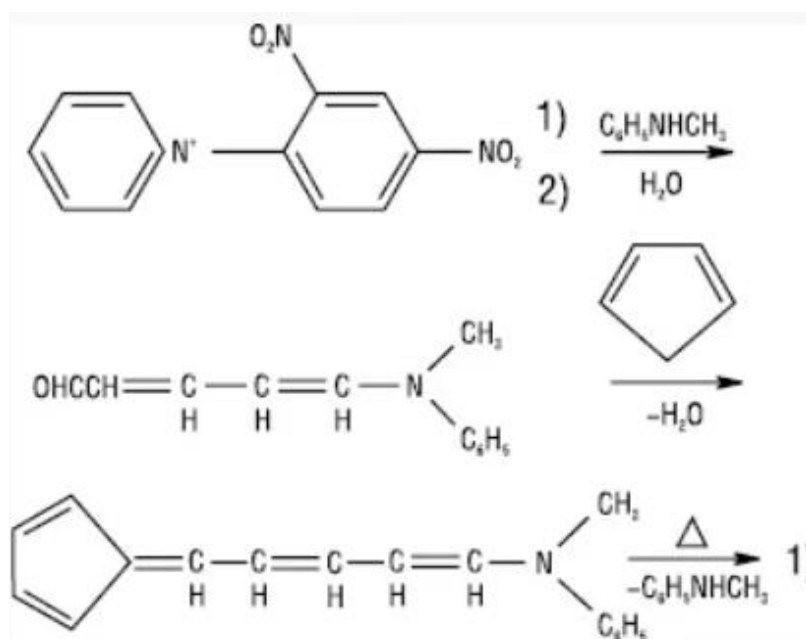


Рис.1.12. Синтез солей пірлію

### 1.3. Фармакологічна активність похідних азуленів

Найважливішою проблемою людства з якою доводиться боротися, є боротьба із спалахами вірусів, які впливають на життя людей [41]. Тому синтез нових противірусних сполук є вирішальним та актуальним. Похідні азулену (рис.1.13) можуть допомогти вирішити ці проблеми та дати нові уявлення цих питань [70].

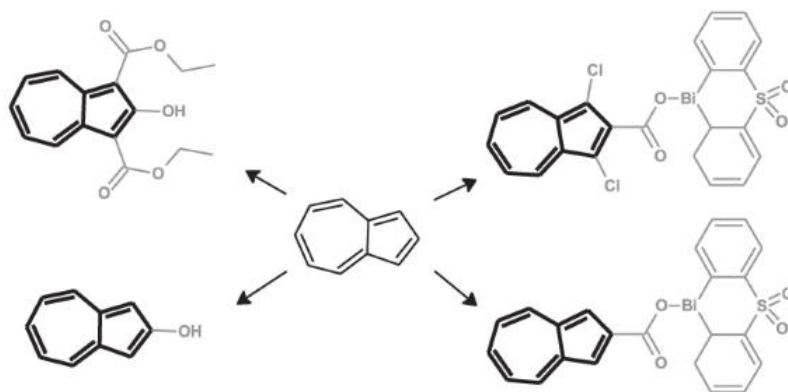


Рис.1.13. Похідні азулену

Антиретровірусна активність похідних 5–7 азулену (рис.1.14) пояснюється інгібуванням зворотної транскриптази [35]. Похідні азулену можуть бути потенційними лікарськими препаратами на розробку антиретровірусних засобів [25].

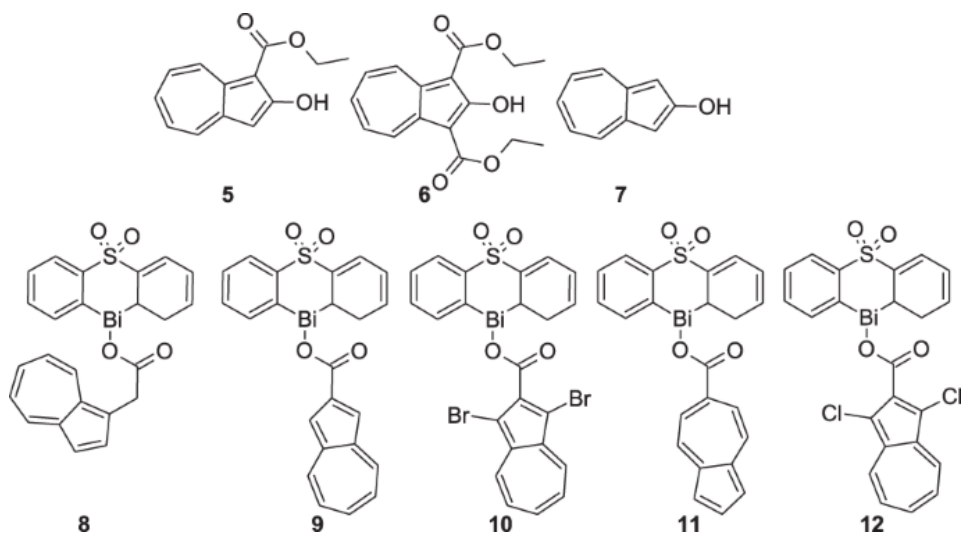


Рис.1.14. Хімічна структура похідних 2-гідроксиазулену 5–7 та гетероциклічних карбоксилатів органобісмуту (III) з азуленовими фрагментами 8–12

### Протизапальна активність

Нестероїдні протизапальні засоби (рис.1.15) діють за допомогою інгібування циклооксигенази та глюкокортикоїди, що приводять до пригнічення імунної відповіді та синтезу двох головних продуктів запалення: лейкотрієнів та простагландинів [39].

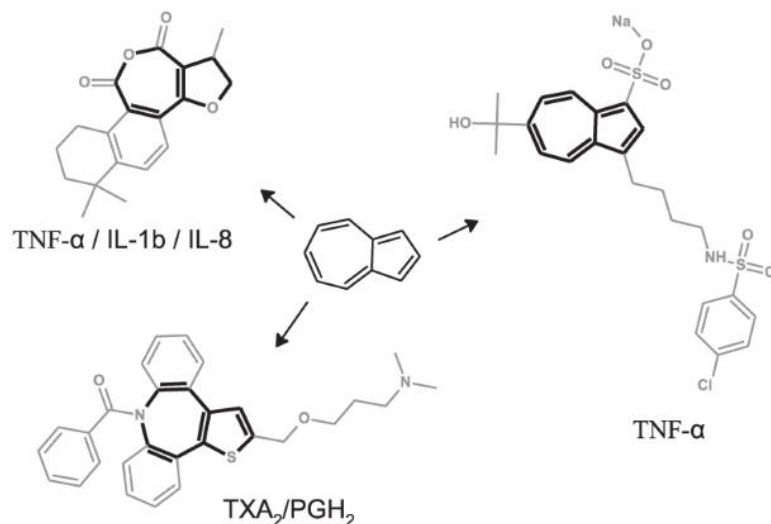


Рис.1.15. Можливі модифікації похідних азулену, що мають протизапальний потенціал

Гексагідротриметиленафтоазулендіон 13 (рис.1.16) має протизапальну дію. Він інгібує синтез IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-8 в активованих ліпополісахаридом макрофагах THP-1 [53].

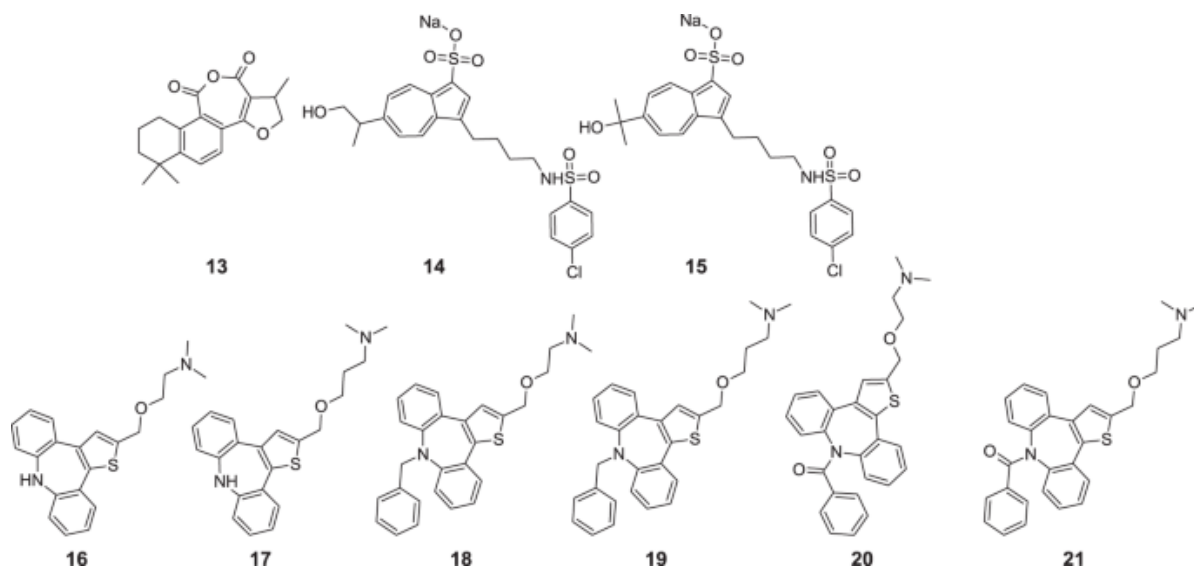


Рис. 1.16. Хімічні структури похідних азулену, що мають протизапальну дію

### Противираzkова активність

Натрієва сіль 3-етил-7-пропан-2-іл-азулен-1-сульфонової кислоти (рис.1.17) застосовується при лікуванні виразки шлунка. Також існують похідні азулену [22-38] які мають проти виразкову активність (рис.1.18-рис.1.19) [69].

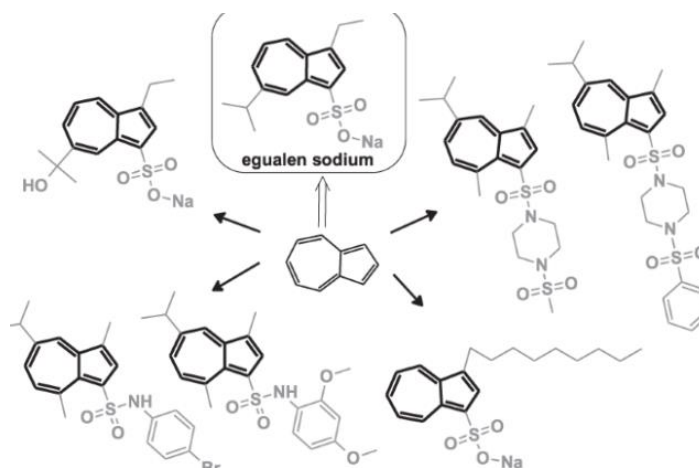


Рис.1.17. Можливі модифікації похідних азулену, що мають противираzkовий потенціал

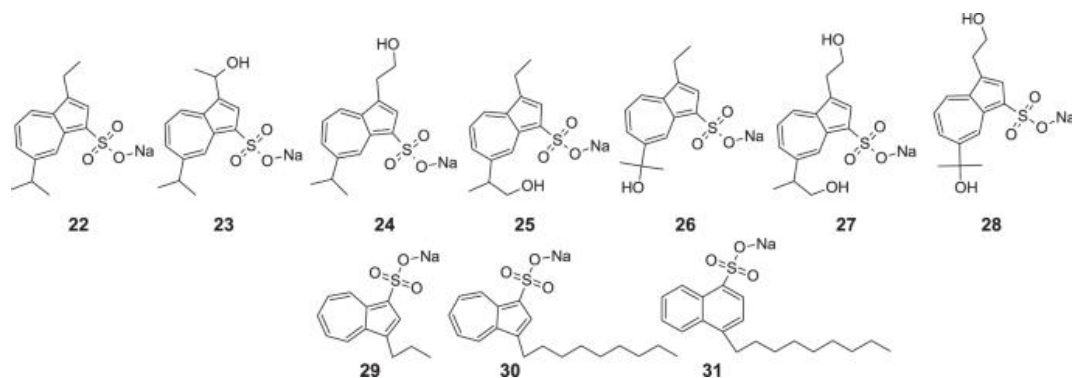


Рис.1.18. Похідні азулену які мають противираzkову активність

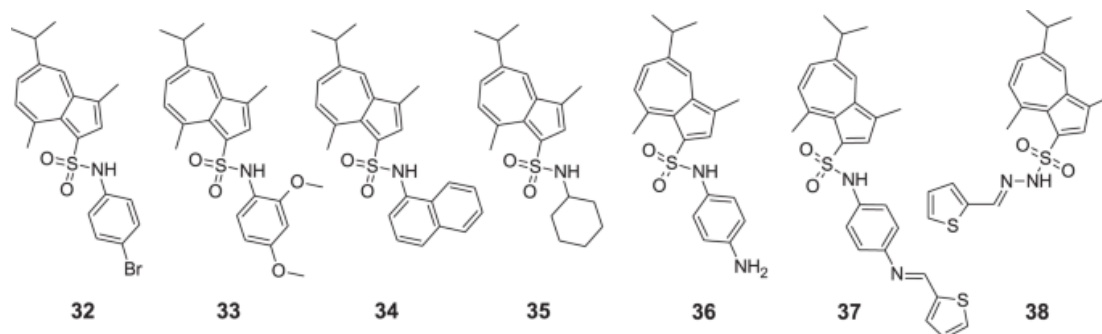


Рис.1.19. Похідні азулену які мають проти виразкову активність

### Протипухлинна активність

Азуленовий фрагмент - це елемент молекулярних консорціумів, який дає велику надію на ефективні протипухлинні лікарські препарати. Ефірні олії які багаті на хамазулен та містяться в рослинах *Artemisia arborescens* у співвідношені 63% [14]. Показали активність до клітин раку меланому. Він є потужним антиоксидантом. Модифікації азуленової (рис.1.20) системи мають протипухлинну активність [48].

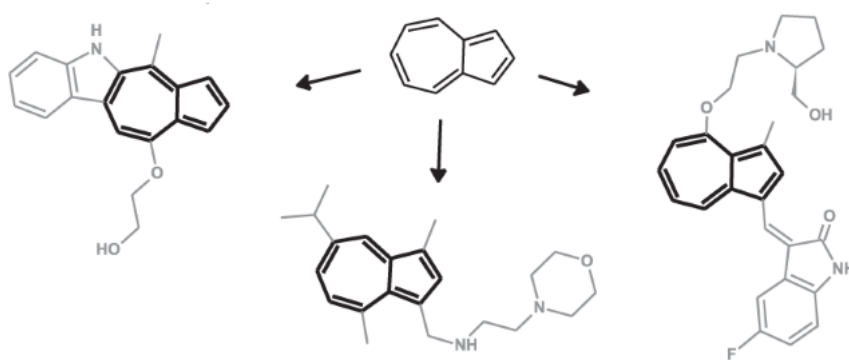


Рис.1.20. Можливі модифікації похідних азулену протипухлинного потенціалу

#### 1.4. Існуючі препарати з потенційним терапевтичним застосуванням для лікування COVID-1

Для створення препаратів які пригнічують репродукцію вірусів та які не впливають на процеси життєдіяльності клітин на сьогоднішній день дуже обмежена [21]. Основним напрямом сучасної біології та медицини є впровадження етіотропних методів терапії [43].

Крім пошуку синтетичних сполук, що мають противірусну активність, увага приділяється пошуку противірусних речовин природного походження. Основним джерелом для прототипів антивірусних та антимікробних препаратів - є речовини рослинного походження. Серед них особливе місце має рослинний поліфенол [31].

У 1940-х роках в експериментах *in vitro* та *in vivo* досліджувалися антивірусні властивості природніх флавоноїдів, а саме придушення репродукції вірусів різних таксономічних груп [16].

Флавоноїди є інгібіторами низки ферментів, а саме - оксидоредуктаз, фосфатаз, гідролаз, ДНК-синтаз, РНК-полімераз, оксигеназ, протеїнофосфокіназ [37]. Ефекти у клітинах залежать від здатності надавати модулюючий вплив на компоненти каскадів внутрішньоклітинної передачі сигналів [46]. До неї включається: MAP-кіназ, каскади тирозинкіназ, протеїнкінази С. Інгібування ферментів може бути двох типів. Перший це - конкурентний, другий - неконкурентний [30]. Ефективність інгібування залежить від структури флавоноїдів та стеричної відповідності ферментам. Противірусні ефекти цих природніх сполук проявляються завдяки інгібуванню активності ферментів [63].

Таблиця 1.1

**Лікарські препарати, які мають терапевтичний потенціал для лікування  
COVID-19 [10]**

<b>Лопінавір</b>	192725-17-0	Вірусні протеази: 3CLpro або PLpro	Інгібітори протеази, які можуть інгібувати вірусні протеази: 3CLpro або PLpro	Лопінавір та ритонавір є схваленою комбінацією препаратів для ВІЛ-інфекції
<b>Фавіпіравір (фавілавір)</b>	259793-96-9	RdRp	Пуриновий нуклеозид, який діє як альтернативний субстрат, що призводить до неточного синтезу вірусної РНК	Вірусні інфекції
<b>Ремдесивір</b>	180924-9-37-3		Аналог нуклеотиду, який може блокувати синтез вірусного нуклеотиду, щоб зупинити реплікацію вірусу	Інфекція вірусом Ебола
<b>Рибавірин</b>	36791-04-5			RSV-інфекція, гепатит С, деякі вірусні геморагічні лихоманки
<b>Арбідол</b>	131707-23-8	S білок / ACE2 <sup>d</sup>	Інгібітор, який може порушити зв'язування білка оболонки вірусу з клітинами-господарями та запобігти потраплянню вірусу до клітини-мішені	Противірусний препарат проти грипу



<b>Хлорохін</b>	54-05-7	Ендосома /ACE2	Препарат, який може підвищити рН ендосом і перешкоджати глікозилуванню ACE2	Зараження малярійними паразитами
<b>Нітазоксанид</b>	55981-09-4	Не застосовується	препарат, який може інгібувати експресію вірусного білка	різні гельмінтозні, найпростіші та вірусні інфекції, викликані діареєю

*Лопінавір* (рис.1.21) - пригнічує цитохром P450 3A4, який метаболізує ксенобіотики. Препарат індукує гіпермутацію у механізмі реплікації РНК-вірусів (SARS-CoV). При використанні лопінавіру не відбулося зниження вірусного навантаження РНК [19] .

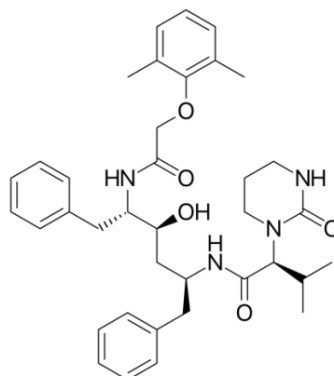


Рис.1.21. Структурна формула Лопінавірину

*Фавіпіравір* (рис.1.22) - інгібітор вірусної полімерази. Механізм дії полягає у селективному пригніченні ферменту РНК-полімерази РНК-залежної. Фавіпіравір не інгібує синтез РНК та ДНК у клітинах [56].

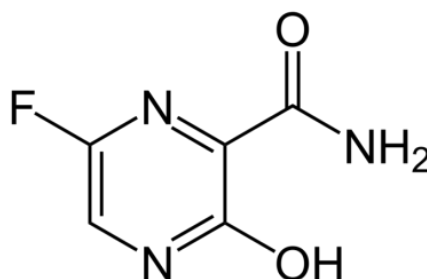


Рис.1.22. Структурна формула Фавіпіравіру

*Ремдесивір* (рис.1.23) - нуклеозидний аналог який пригнічує РНК-залежну РНК-полімеразу. Внаслідок чого відбувається повне припинення зростання РНК-ланцюга, а також зупиняється синтез нових РНК по матриці РНК, що заважає реплікації вірусу. Він імітує АТФ, а саме конкурує з нею [6].

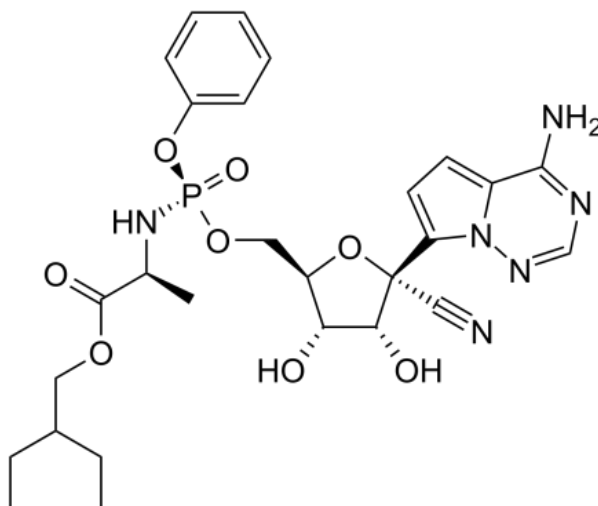


Рис.1.23. Структурна формула Ремдесивіру

*Рибавірин* (рис.1.24) - дія препарату полягає в утворенні рибамідилу моно фосфату. Який інгібує фермент вірусів та пригнічує синтез вірусної РНК та ДНК [28]. Препарат активний до групи РНК-вірусів: буньявіруси, Paramyxoviridae, аренавіруси, ретровіруси. Та ДНК-вмісних вірусів: герпесвіруси, Adenoviridae, цитомегаловіруси [32].

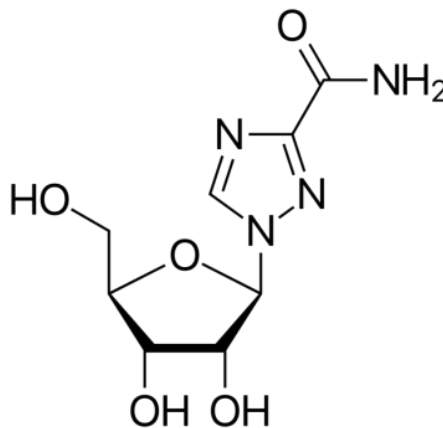


Рис.1.24. Структурна формула Рибавіруну

*Арбідол* (рис.1.25) - запобігає проникненню вірусу у клітину шляхом пригнічення взаємодії ліпідної оболонки з мембраною клітини вірусу [7].

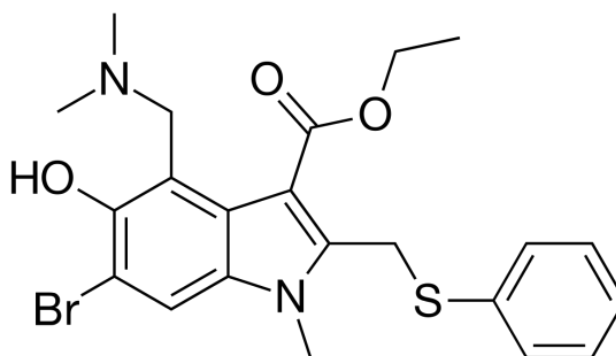


Рис.1.25. Структуна формула Арбідолу

*Хлорохін* (рис.1.26) - пригнічує рН-залежні стадії реплікації вірусу *in vitro* [59].

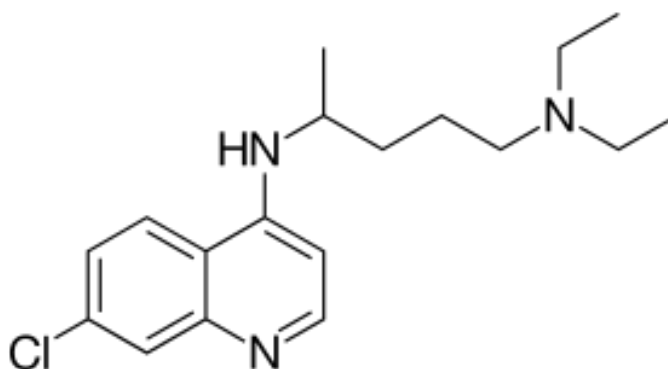


Рис.1.26. Структуна формула Хлорохіну

## 1.5. Будова коронавірусу

Найважливішою медико-соціальною проблемою світового масштабу є - коронавірусна хвороба збудником якої є вірус SARS-CoV-2 [64] .

У популяції людини циркулює чотири типи коронавірусу. Родина Coronaviridae має широкий спектр вірусів, які можуть уражати як тварин так і людей, та мають незвичайну морфологією віріону(рис.1.28) [40].

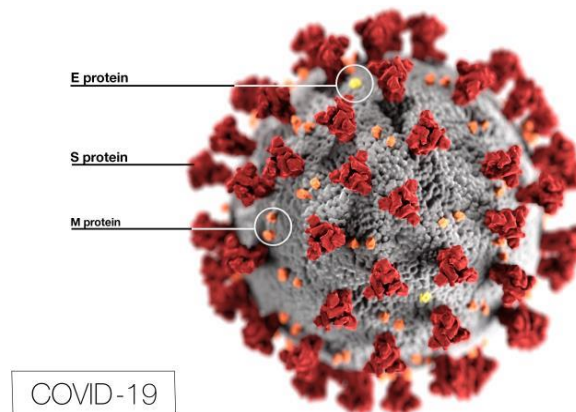


Рис.1.28. Будова віріона

Назва походить від лат. corona, що пов'язано з місцем пепломерів, які здатні створювати навколо оболонки чітку облямівку, яка ніби ілюструє зубці корони [27]. За генотипом їх можна розділити на три групи. Віруси I та II уражають тільки ссавців, а III група птахів. Будова коронавірусу складна. Вона має складні оболонкові віруси з позитивною одноланцюговою нефрагментованою РНК [40]. Віріони мають середній розмір (100-120 нм). Віріон SARS-CoV-2 має поверхнево-біліпідні мембрани особливої форми пепломери. Які як наслідок утворюють короноподібний поверхневий шар (рис.1.29) [47].

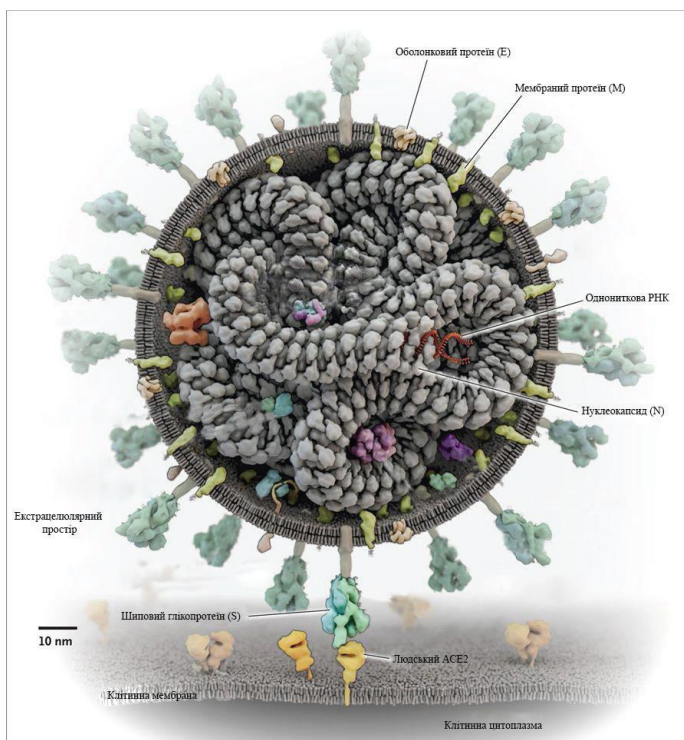


Рис 1.29. Структура віріона SARS-CoV-2

"Шип" вірусу зв'язується на клітині-мішені з рецептором. Саме SARS - це перетворюючий ангіотензинний фермент, який є мішенню багатьох антигіпертензивних препаратів [66]. Зв'язування його S-білка та АПФ запускає ендоцитоз вірусу. Усередині клітини вивільняється РНК-геном вірусу. Він транслюється в два великих поліпротеїни, які потім нарізаються двома протеазами вірусу: головною і папаїн-подібною. Після реплікації РНК та синтезу білків вірусу віріони збираються в цитоплазмі та залишають клітину шляхом екзоцитозу(рис.1.30) [5].

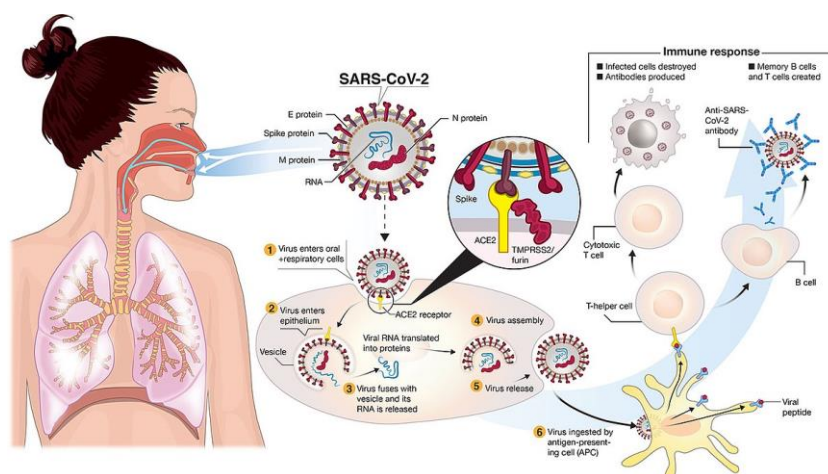


Рис.1.30. Ілюстрація структури коронавірусу SARS-CoV та його життєвий цикл.

## 1.6.Ключові білки коронавірусу та їх роль у вірусному зараженні людей

Таблиця 1.2.

Основні білки та їх роль у процесі вірусної інфекції [9]

Цільовий кандидат	Повна назва	Роль під час вірусної інфекції	Кандидат у ліки
<b>3CLpro</b>	Коронавірус основна протеаза 3CLpro	Протеаза для протеолізу вірусного поліпротеїну на функціональні одиниці	Лопінавір
<b>PLpro</b>	Папаїноподібна протеаза PLpro	Протеаза для протеолізу вірусного поліпротеїну на функціональні одиниці	Лопінавір
<b>RdRp</b>	РНК-залежна РНК-полімераза	РНК-залежна РНК-полімераза для реплікації вірусного геному	Ремдесивір, рибавірин
<b>S білок</b>	Вірусний спайковий глікопротеїн	Вірусний поверхневий білок для зв'язування з рецептором клітини-господаря ACE2	Арбідол
<b>TMPRSS2</b>	Трансмембранна протеаза, серин 2	Продуктована клітиною-хазяїном протеаза, яка ґрунтує білок S, щоб полегшити його зв'язування з ACE2	Камостатмезилат
<b>ACE2</b>	Ангіотензинперетворюючий фермент 2	Білок вірусного рецептора на клітинах-хазяїнах, який зв'язується з вірусним S білком	Арбідол
<b>AT2</b>	Рецептор ангіотензину AT2	Важливий ефектор, що бере участь у регуляції артеріального тиску та об'єму серцево-судинної системи	L-163491

На (рис.1.31) зображенні збіги поєднань між собою та з негативними прикладами MNA- і QNA-дескрипторів. PLPro, 3CLpro, TMPRSS2 до відповідних білків-мішеней [62]. Позначка «+» вказує на групу попарних збігів, які було отримано між активними до мішені поєднань. Позначка «-» вказує групу попарних збігів між активними поєднанням та поєднаннями в яких дана активність відсутня [67].

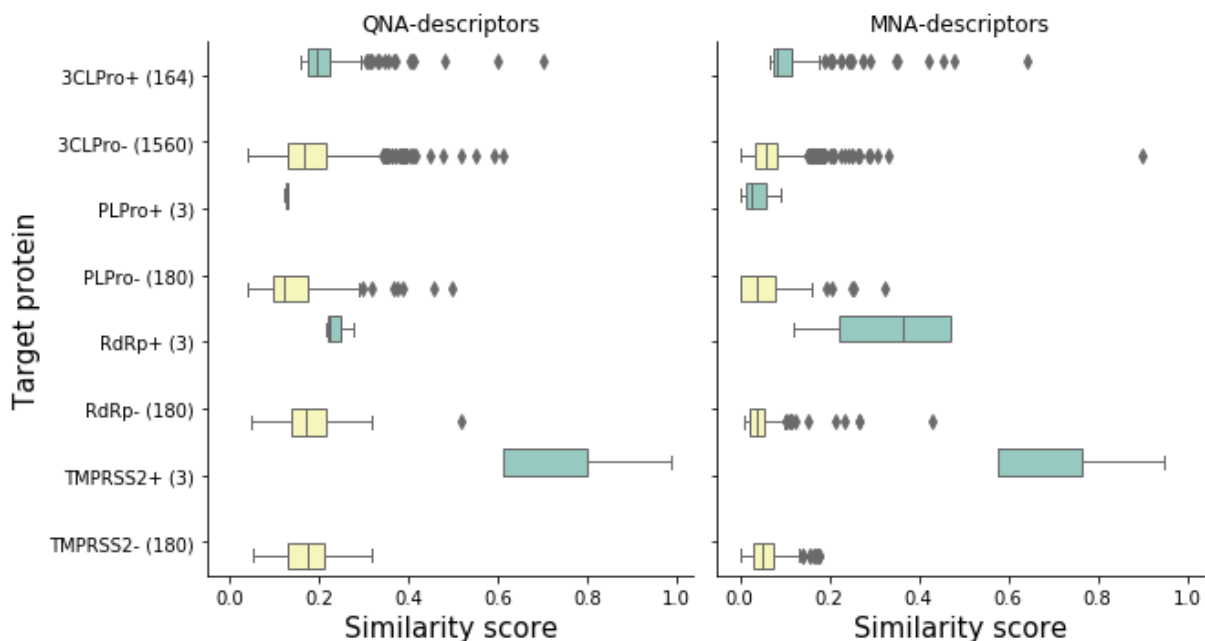


Рис.1.31. Оцінка збігів групи активних поєднань між собою

## 1.7 ДНК-вакцини проти COVID-19

Коронавірус має спайкові білки, які необхідні тільки для проникнення в саму клітину. В одноланцюговій РНК закодована інформація про білки. Коли вірус потрапляє в клітину розпочинається синтез вірусного білка [33].

Вакцина має назву- Ad26.COV2.S. Це модифікований аденовірус який вмонтували в ДНК ген, які кодують білки коронавірусу [11].

Він може проникати у клітини організму, але головним його недоліком є те, що він не може здійснювати процес реплікації [42].

Вірус SARS-CoV-2 (рис.1.32) насичений спайковими білками які використовує для проникнення в клітину [52].

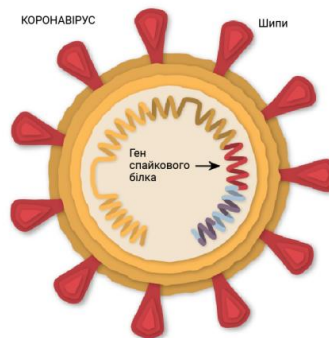


Рис.1.32. Вірус SARS-CoV-2 насичений білками

Вакцина Ad26.COV2.S використовує дволанцюгову ДНК, та складається с таких етапів [52]:

*1 етап.* ДНК всередині аденовірусу (рис.1.33).

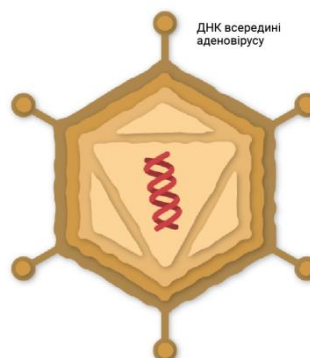


Рис.1.33. ДНК всередині аденовірусу



### II етап. Проникнення в клітину.

Аденовірус прикріплюється до клітини утворюючи пухирець, який поглинається в клітину (рис.1.34). Потрапивши в клітину вивільняється із пухирця, а потім проникає в саме ядро клітини, де міститься ДНК. Тоді як гени білка скануються клітиною та копіюються в молекулі [52].

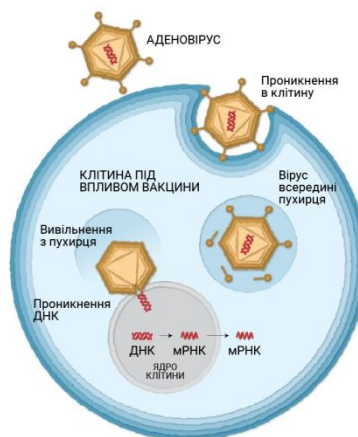


Рис.1.34. Проникнення в клітину аденовіруса

### III етап. Утворення спайкових білків.

В клітині розпочинається зчитування послідовності інформації та синтез спайкових білків тоді як мРНК залишає ядро (рис.1.35). Білки які були синтезовані розщеплюються на фрагменти. Аденовірус також стимулює імунну систему [24].

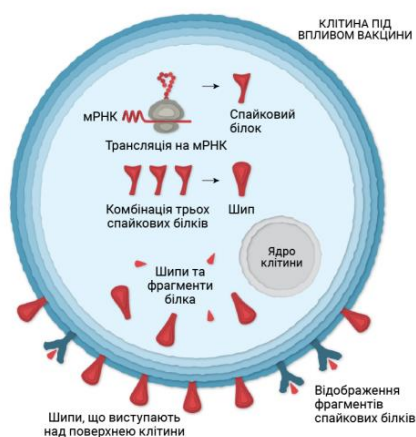


Рис.1.35. Утворення спайкових білків

#### IV етап. Розпізнавання збудника.

В той момент як клітина помирає фрагменти та спайкові білки розпізнаються імунною системою (антигенпрезентувальною клітиною). Т-хелпери розпізнають фрагменти та дають сигнал іншим клітинам В-клітинам (рис.1.36) [25].

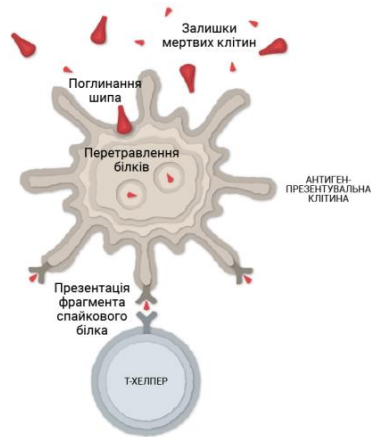


Рис.1.36. Розпізнавання збудника

#### V етап. Вироблення антитіл.

В-клітини можуть знешкоджувати білкові шипи (1.37). При активізації В-клітини та Т-хелпером, вони розмножуються та виробляють антитіла проти спайкових білків [35].

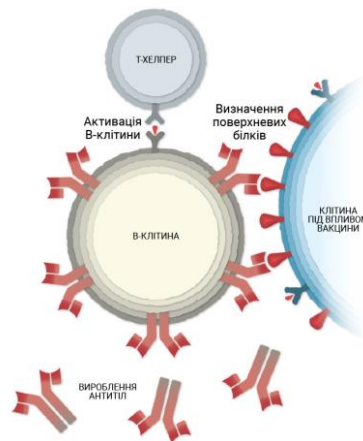


Рис.1.37. Вироблення антитіл

#### VI етап. Зупинення вірусу.

Антитіла які були вироблені прикріплюються до спайкових білків та маркують його для знешкодження шипів до інших клітин(1.38) [24].

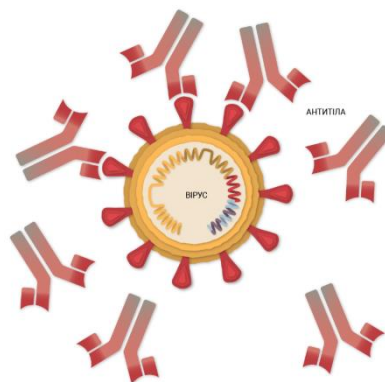


Рис.1.38. Зупинення вірусу

*VII етап* . Руйнування інфікованих клітин.

Клітина активізує Т-кілери (рис.1.39). Цей процес допомагає пошуку та знищення інфікованих коронавірусом клітин які містять на своїй поверхні фрагменти спайкового білка [24].

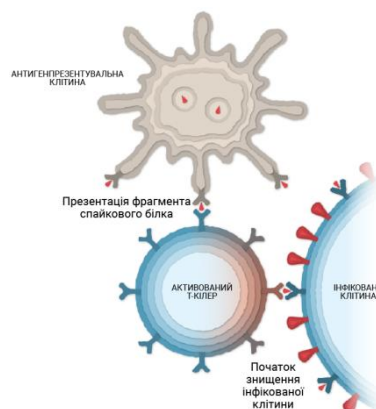


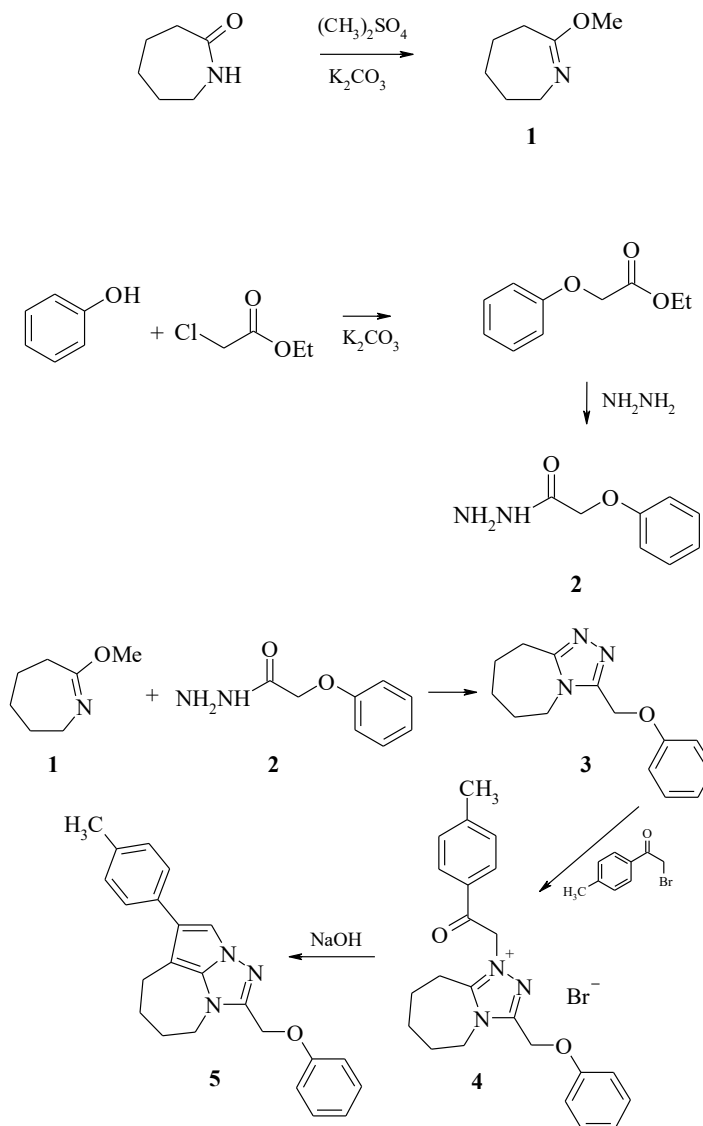
Рис.1.39. Руйнування інфікованих клітин

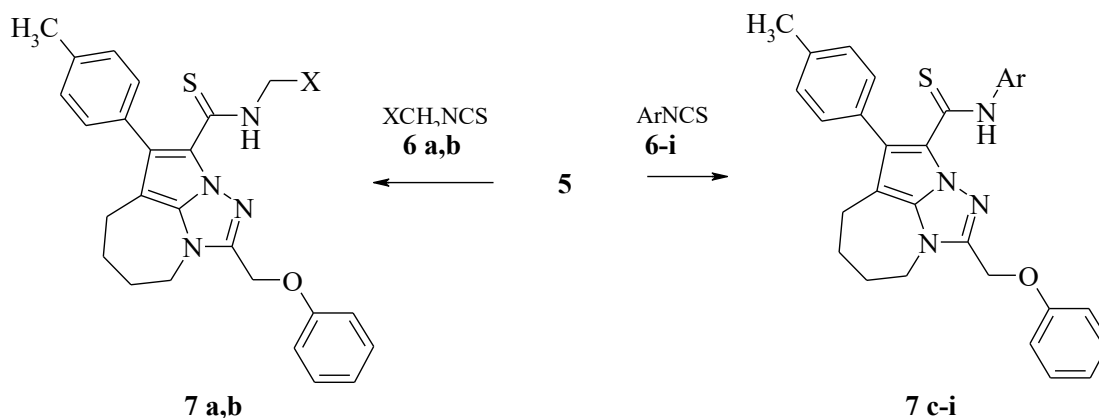
Численість Т-кілерів частково знижується, але імунна система має Т- та В-клітини пам'яті, які можуть зберігати інформацію [55].

**РОЗДІЛ II. СИНТЕЗ ТА ПРОТИВІРУСНА АКТИВНІСТЬ ПОХІДНИХ  
4-R – 5,6,7,8-ТЕТРАГІДРО-2,2А,4А - ТРИАЗАЦИКЛОПЕНІТА [cd]  
АЗУЛЕНУ.**

(Експериментальна частина)

Аналіз літературних джерел свідчить про різноманітну фармакологічну активність нових похідних азуленів. Тому з метою пошуку потенційних біологічно активних речовин нами синтезовано похідні 4-R-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,4а-триазациклопента[cd]азулену за схемою 2.1.





Схемою 2.1 Де **6-9 a)** X= -CH=CH<sub>2</sub>, **b)** X= Ph, **c), 1** Ar=Ph, **d)** 2MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **e)** 3MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **f)** 4MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **g)** 2MeOC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, **h)** 4MeOC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, **i)** 3,4Me<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>,

**Синтез-1-феноксиметил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8-триазациклопента[cd]азулену 5.** До розчину 2.43 г (0.01 моль) 3-феноксиметил -6,7,8,9- тетрагідро -5*H*-[1,2,4] триазоло[4,3-а]азепіну у 50 мл етилацетату при перемішуванні додають розчин 0.01 моль α-бром-4-метилацетофенону в 25 мл етилацетату. Реакційну суміш кип'ячать зі зворотним холодильником 2 години. Після охолодження розчинник декантують від олевоподібної солі 4, яку використовували в подальшому без виділення та ідентифікації. До залишку приливають 15 мл 10% водного розчину NaOH і кип'ячать зі зворотним холодильником 1 годину. Після охолодження, кристалічний продукт, що утворився, відфільтровують, промивають водою, висушують. Очищають перекристалізацією із бензену.

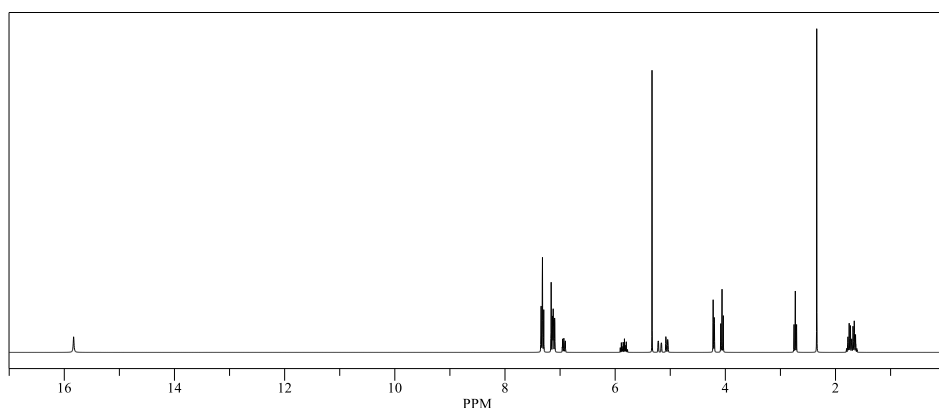
**Аналітично розраховано на C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O, % N 11,7. Знайдено, % N 11,8.** <sup>13</sup>C-ЯМР (100 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ: 21,76, 25,79, 26,78, 46,26, 70,17, 96,18, 113,3, 121,3, 121,8, 124,2, 124,3, 126,4, 128,9, 131,5, 136,5, 144,8, 148,0, 156,7.

**Синтез амідів 1-феноксиметил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро-2а,4а,8а-триазациклопента[cd]азулен-3-карботіонової кислоти 7а-9і.** Суміш 0,005 моль 1-феноксиметил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8-триазациклопента[cd]азулену 5 і 0,005 моль відповідного арилізотіоціанату 6 а-і кип'ячать в 50 мл сухого бензену протягом 2 годин. Після охолодження

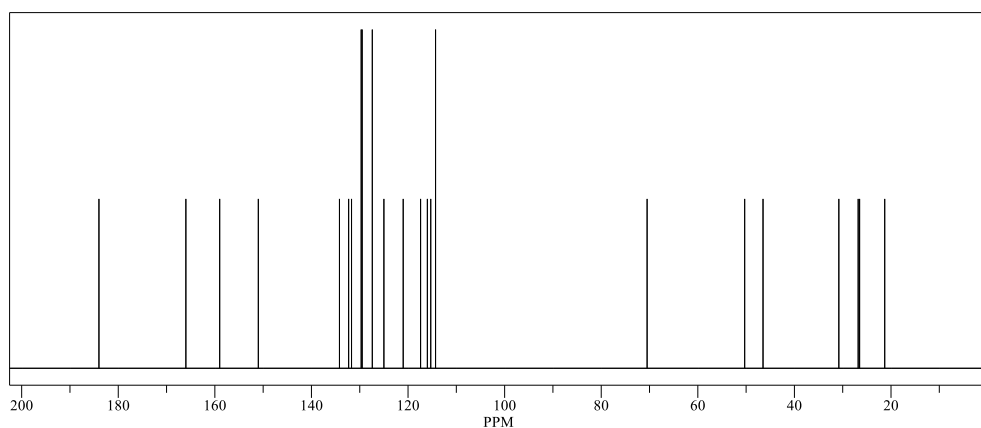
тверду речовину 7 а-і відфільтровують, промивають бенzenом, потім сушать на повітрі і перекристалізують з бензену або пропанолу-2.

**Алліламід-1-феноксиметил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8-триазациклопента[сd]азулен-3-карботійової кислоти 7а.**

Вихід 65%,  $T_{пл.} = 4910\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,  $^1\text{H-ЯМР}$  (спектр 2.1) (500 МГц, DMSO-d6),  $\delta$ : 1,96 (м, 2H, 6-CH<sub>2</sub>), 2,08 (м, 2H, 7-CH<sub>2</sub>), 2,45 (м, 2H, 5-CH<sub>2</sub>), 4,19 (м, 2H, 8-CH<sub>2</sub>), 4,33 (м, 2H, CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>), 5,19 (м, 2H, CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>), 5,39 (с, 2H, CH<sub>2</sub>O), 5,96 (м, 1H, CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>), 7,00 - 7,35 (м, 10H, 2Ph), 9,09 (т, 1H, NH). Аналітично розраховано на C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>OS, % N 12,3; П 7.00. Знайдено, % N 12,5; S 7.14.  $^{13}\text{C-ЯМР}$  (спектр 2.2) (100 МГц, DMSO-d6):  $\delta$ : 21.77, 25.82, 26.80, 42.25, 48.36, 70.15, 90.31, 113,3, 115,5, 121,8, 123,0, 125,6, 128,9, 130,5, 131,3, 134,5, 138,6, 139,5, 146,5, 152,4, 156,7, 191,3.



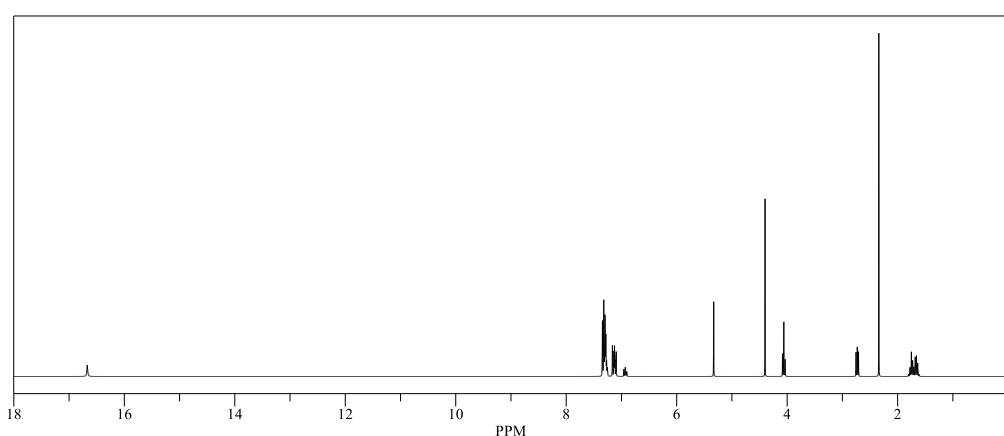
Спектр 2.1.  $^1\text{H-ЯМР}$



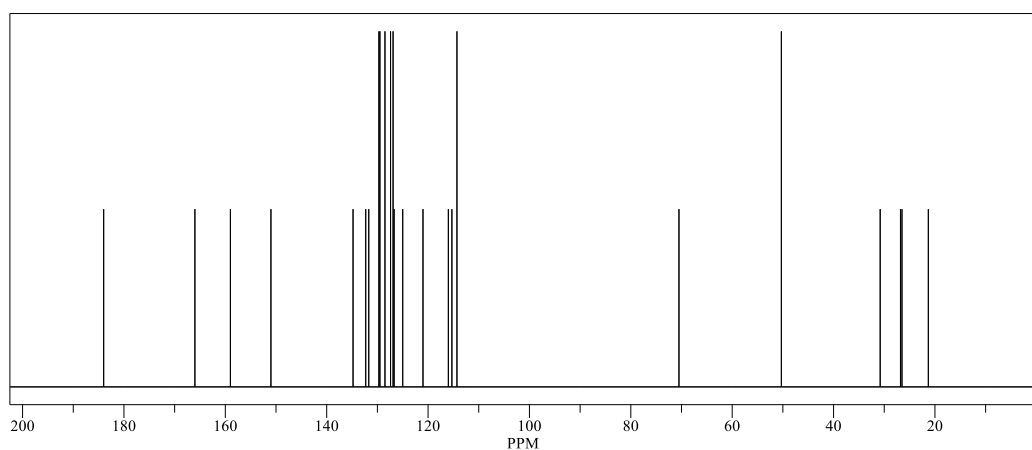
Спектр 2.2.  $^{13}\text{C-ЯМР}$

**Бензиламід-1-феноксиметил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8-триазациклопента[*cd*]азулен-3-карботієвої кислоти 7b.**

Вихід 70%,  $T_{\text{пл.}} = 4905\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,  $^1\text{H-NMR}$  (спектр 2.3) (500 МГц, DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ : 1,92 (м, 2H, 6- $\text{CH}_2$ ), 2,09 (м, 2H, 7- $\text{CH}_2$ ), 2,41 (м, 2H, 5- $\text{CH}_2$ ), 4,19 (м, 2H, 8- $\text{CH}_2$ ), 4,94 (д, 2H,  $\text{NHCH}_2$ ), 5,37 (с, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 6,98 - 7,33 (м, 15H, 3Ph), 9,30 (т, 1H, NH). Аналітично розраховано на  $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{OS}$ , % N 11,1; S 6.32. Знайдено, % N 11,0; S 6.39.  $^{13}\text{C-NMR}$  (спектр 2.4) (100 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ : 21.74, 25.78, 26.77, 46.23, 54.39, 70.16, 94.89, 113,2, 212,7, 122,5, 125,5, 127,6, 128,8, 130,0, 130,4, 131,2, 138,8, 139,1, 140,2, 146,5, 152,4, 156,6, 195,0.



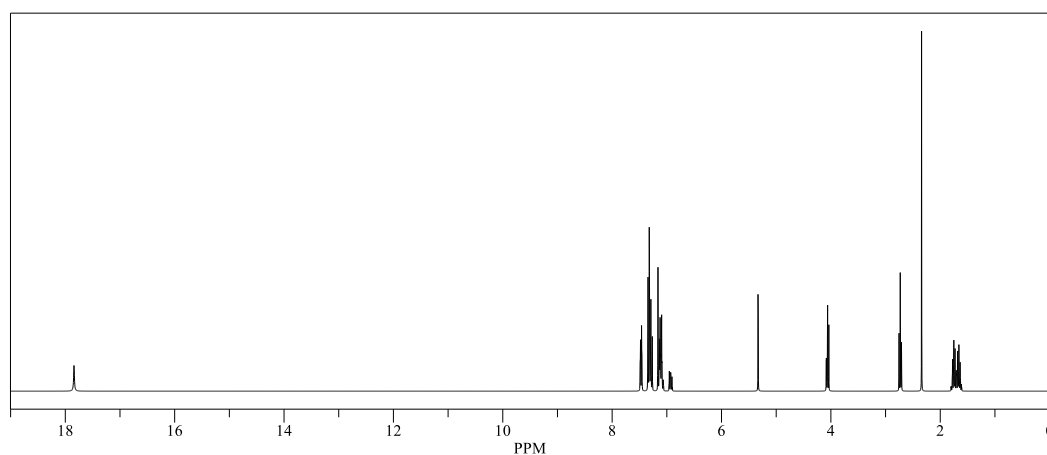
Спектр 2.3.  $^1\text{H-NMR}$



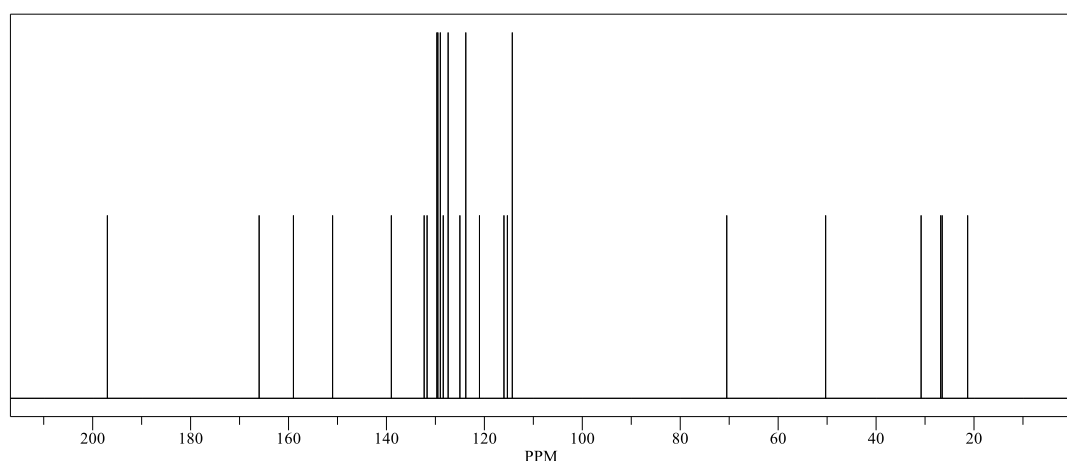
Спектр 2.4.  $^{13}\text{C-NMR}$

**Феніламід-1-феноксиметил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8-триазациклопента [cd]азулен-3-карботійової кислоти 7с.**

Вихід 79%,  $T_{пл.} = 4903\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,  $^1\text{H-ЯМР}$  (спектр 2.5) (500 МГц, DMSO-d6),  $\delta$ : 1,94 (м, 2H, 6-CH<sub>2</sub>), 2,11 (м, 2H, 7-CH<sub>2</sub>), 2,48 (м, 2H, 5-CH<sub>2</sub>), 4,20 (м, 2H, 8-CH<sub>2</sub>), 5,40 (с, 2H, CH<sub>2</sub>O), 7,00 - 7,59 (м, 15H, 3Ph), 10,5 (с, 1H, NH). Аналітично розраховано на C<sub>30</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>OS, % N 11,4; S 6.50. Знайдено, % N 11,6; S 6.61.  $^{13}\text{C-ЯМР}$  (спектр 2.6) (100 МГц, DMSO-d6):  $\delta$ : 21.70, 25.73, 26.81, 46.25, 70.17, 95.73, 113.4, 114.6, 121.8, 124,9, 126,6, 128,4, 128,9, 131,1, 131,6, 136,1, 139,6, 146,6, 149,7, 156,7, 193,1.



Спектр 2.5.  $^1\text{H-ЯМР}$

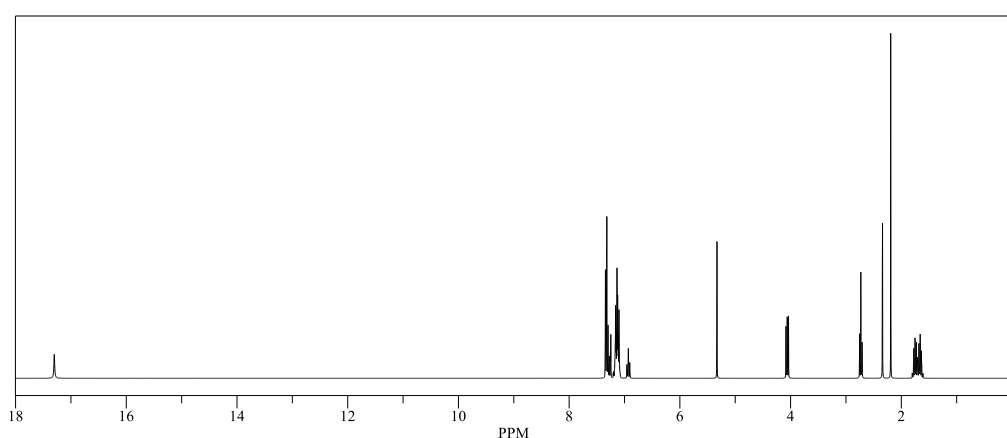


Спектр 2.6.  $^{13}\text{C-ЯМР}$

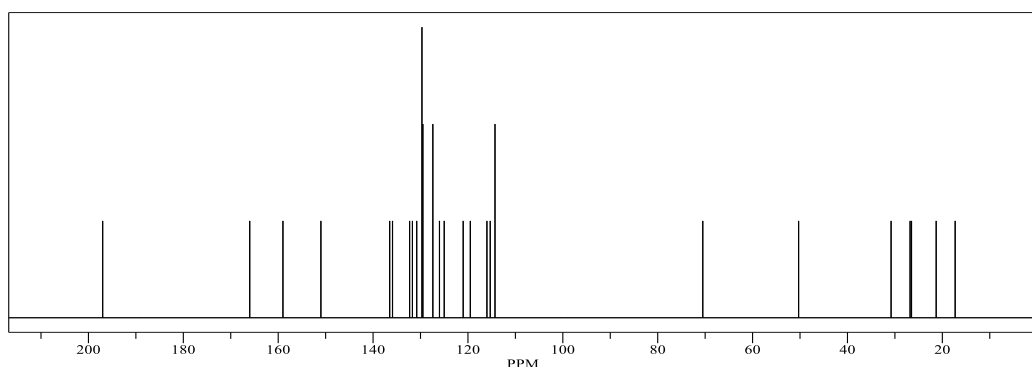


**1-феноксиметил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8-триазациклопента [cd]азулен-3-карботієва кислота о-толіламід 7d.**

Вихід 63%,  $T_{пл.} = 4902\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,  $^1\text{H-ЯМР}$  (спектр 2.7) (500 МГц, DMSO-d6),  $\delta$ : 1,96 (м, 2H, 6-CH<sub>2</sub>), 2,10 (м, 2H, 7-CH<sub>2</sub>), 2,21 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,47 (м, 2H, 5-CH<sub>2</sub>), 4,22 (м, 2H, 8-CH<sub>2</sub>), 5,41 (с, 2H, CH<sub>2</sub>O), 6,99 - 7,49 (м, 14H, 2Ph+C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 10,3 (с, 1H, NH). Аналітично розраховано на C<sub>31</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>OS, % N 11,1; S 6.32. Знайдено, % N 11,3; S 6.23.  $^{13}\text{C-ЯМР}$  (спектр 2.8) (100 МГц, DMSO-d6):  $\delta$ : 17.90, 21.73, 25.81, 26.79, 46.26, 70.16, 95.69, 113,3, 114,5, 121,7, 123,5, 123,8, 125,7, 128,9, 131,0, 131,5, 131,8, 136,5, 139,6, 144,9, 146,5, 149,6, 156,6, 192,8.



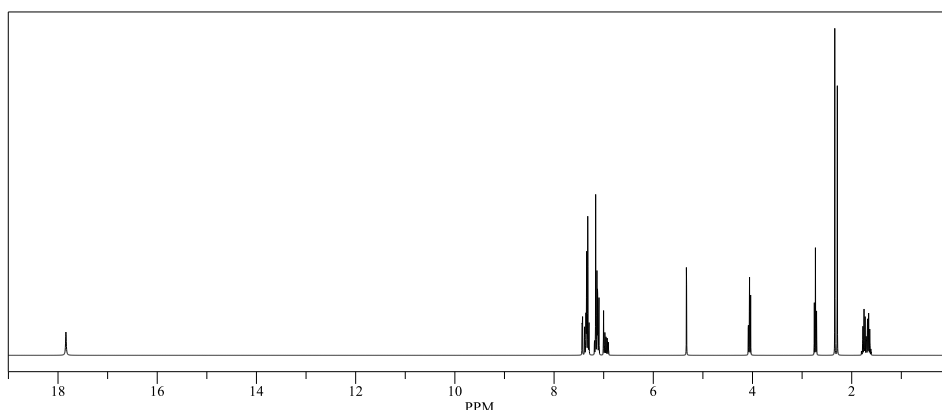
Спектр 2.7.  $^1\text{H-ЯМР}$



Спектр 2.8.  $^{13}\text{C-ЯМР}$

**1-феноксиметил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8-триазаціклопента [cd]азулен-3-карботієва кислота м-толіламід 7e.**

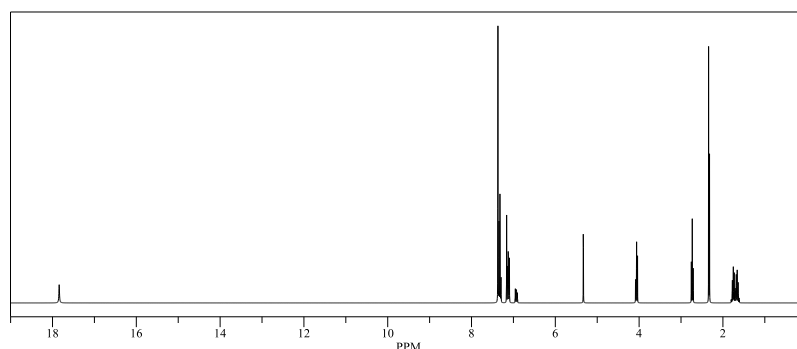
Вихід 68%,  $T_{пл.} = 4904\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,  $^1\text{H-ЯМР}$  (спектр 2.9) (500 МГц, DMSO-d6),  $\delta$ : 1,94 (м, 2H, 6-CH<sub>2</sub>), 2,10 (м, 2H, 7-CH<sub>2</sub>), 2,30 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,48 (м, 2H, 5-CH<sub>2</sub>), 4,21 (м, 2H, 8-CH<sub>2</sub>), 5,41 (с, 2H, CH<sub>2</sub>O), 6,92 - 7,41 (м, 14H, 2Ph+C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 10,4 (с, 1H, NH). Аналітично розраховано на C<sub>31</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>OS, % N 11,1; S 6.32. Знайдено, % N 11,2; S 6.41.



Спектр 2.9.  $^1\text{H-ЯМР}$

**1-феноксиметил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8-триазаціклопента [cd]азулен-3-карботієва кислота п-толіламід 7f.**

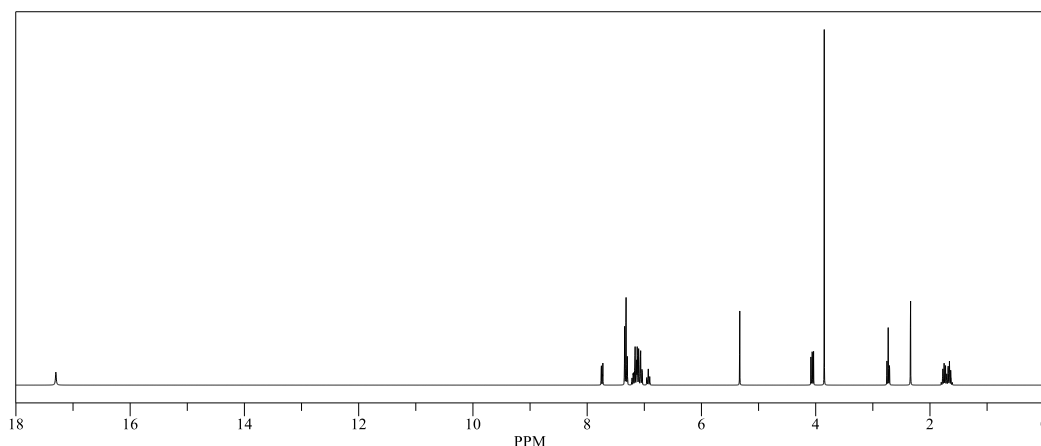
Вихід 77%,  $T_{пл.} = 4897\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,  $^1\text{H-ЯМР}$  (спектр 2.10) (500 МГц, DMSO-d6),  $\delta$ : 1,94 (м, 2H, 6-CH<sub>2</sub>), 2,10 (м, 2H, 7-CH<sub>2</sub>), 2,29 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,49 (м, 2H, 5-CH<sub>2</sub>), 4,20 (м, 2H, 8-CH<sub>2</sub>), 5,41 (с, 2H, CH<sub>2</sub>O), 7,00 - 7,47 (м, 14H, 2Ph+C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 10,4 (с, 1H, NH). Аналітично розраховано на C<sub>31</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>OS, % N 11,1; S 6.32. Знайдено, % N 11,0; S 6.22.



Спектр 2.10.  $^1\text{H-ЯМР}$

**1-феноксиметил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8-триазациклопента [cd]азулен-3-карботієвої кислоти (2-метоксифеніл)амід 7г.**

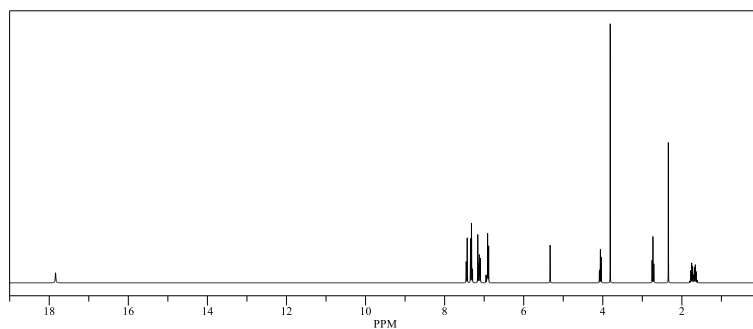
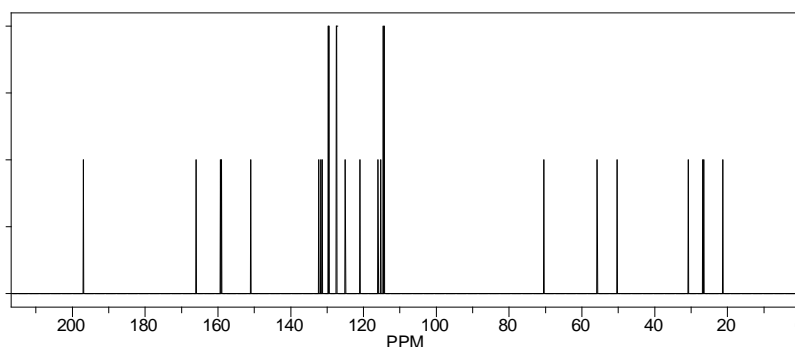
Вихід 59%,  $T_{пл.} = 4896\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,  $^1\text{H-ЯМР}$  (спектр 2.11) (500 МГц, DMSO-d6),  $\delta$ : 1,93 (м, 2H, 6-CH<sub>2</sub>), 2,11 (м, 2H, 7-CH<sub>2</sub>), 2,41 (м, 2H, 5-CH<sub>2</sub>), 3,80 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,21 (м, 2H, 8-CH<sub>2</sub>), 5,41 (с, 2H, CH<sub>2</sub>O), 6,89 - 8,60 (м, 14H, 2Ph+C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 10,5 (с, 1H, NH). Аналітично розраховано на C<sub>31</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S, % N 10,7; S 6.12. Знайдено, % N 10,8; S 6.18.



Спектр 2.11.  $^1\text{H-ЯМР}$

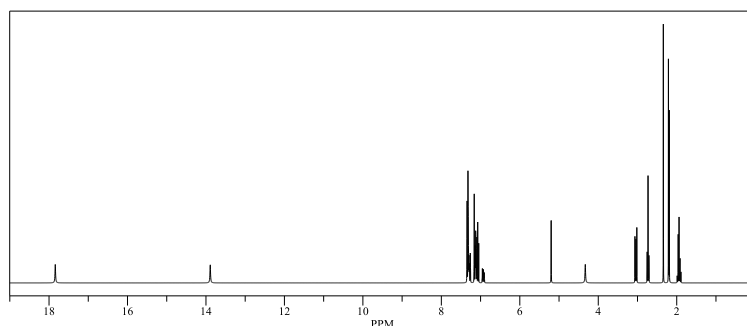
**1-феноксиметил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8-триазациклопента [cd]азулен-3-карботієва кислота (4-метоксифеніл)амід 7ч.**

Вихід 69%,  $T_{пл.} = 4898\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,  $^1\text{H-ЯМР}$  (спектр 2.12) (500 МГц, DMSO-d6),  $\delta$ : 1,94 (м, 2H, 6-CH<sub>2</sub>), 2,10 (м, 2H, 7-CH<sub>2</sub>), 2,47 (м, 2H, 5-CH<sub>2</sub>), 3,74 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,20 (м, 2H, 8-CH<sub>2</sub>), 5,40 (с, 2H, CH<sub>2</sub>O), 6,92 - 7,45 (м, 14H, 2Ph+C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 10,4 (с, 1H, NH). Аналітично розраховано на C<sub>31</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S, % N 10,7; S 6.12. Знайдено, % N 10,6; S 6.03.  $^{13}\text{C-ЯМР}$  (спектр 2.13) (100 МГц, DMSO-d6):  $\delta$ : 21.71, 25.77, 26.81, 46.23, 55.64, 70.18, 95.74, 113,3, 114,5, 121,7, 125,5, 128,9, 131,1, 131,5, 134,7, 136,1, 139,6, 146,5, 149,6, 155,6, 193,1.

Спектр 2.12.  $^1\text{H}$ -ЯМРСпектр 2.13.  $^{13}\text{C}$ -ЯМР

**1-феноксиметил-4-(*p*-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8-триазациклопента [*cd*]азулен-3-карботієва кислота (3,4-диметилфеніл)амід 7і.**

Вихід 70%,  $T_{\text{пл.}} = 9122\text{ }^\circ\text{C}$ ,  $^1\text{H}$ -ЯМР (спектр 2.14) (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ : 1,93 (м, 2H, 6- $\text{CH}_2$ ), 2,13 (м, 2H, 7- $\text{CH}_2$ ), 2,14 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2,29 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2,43 (м, 2H, 5- $\text{CH}_2$ ), 4,22 (м, 2H, 8- $\text{CH}_2$ ), 5,43 (с, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 6,98 - 7,41 (м, 13H, 2Ph+ $\text{C}_6\text{H}_3$ ), 10,3 (с, 1H, NH). Аналітично розраховано на  $\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_5$ , % N 10,8; S 6.15. Знайдено, % N 11,0; S 6.29.

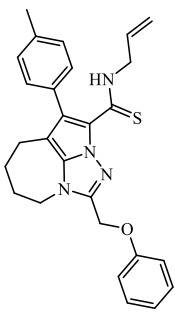
Спектр 2.14.  $^1\text{H}$ -ЯМР

**РОЗДІЛ III. ДОСЛІДЖЕННЯ БІОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ  
ПОХІДНИХ 4-R-5,6,7,8-ТЕТРАГІДРО-2,2А,4А-ТРИАЗАЦИКЛОПЕНТА  
[CD] АЗУЛЕНУ.**

**3.1. PASS-прогнозування біологічної активності нових похідних 4-  
R-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,4а-триазаціклопента[cd]азулену.**

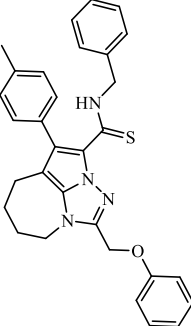
*Алліламід 1-феноксиметил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8-  
триазаціклопента[cd]азулен-3-карботійової кислоти 7а (таблиця 3.1).*

Таблиця 3.1.

		
Pa	Pi	Activity
0,472	0,025	Antihypertensive
0,500	0,137	Antieczematic

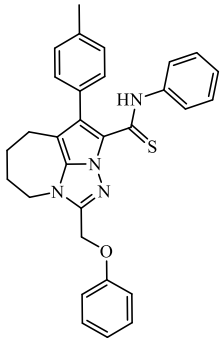
**PASS-прогнозування для бензиламід 1-феноксиметил-4-(*n*-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8-триазаціклопента[сd]азулен-3-карботієвої кислоти 7b**  
(таблиця 3.2).

Таблиця 3.2.

		
<b>Pa</b>	<b>Pi</b>	<b>Activity</b>
0,426	0,045	Heat shock protein 27 antagonist
0,417	0,154	Calcium channel (voltage-sensitive) activator

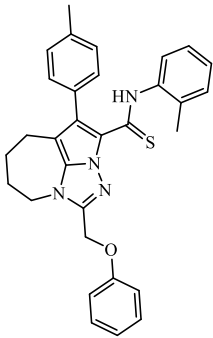
**PASS-прогнозування для феніламід 1-феноксиметил-4-(*n*-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8-триазаціклопента[сd]азулен-3-карботійової кислоти 7c**  
(таблиця 3.3).

Таблиця 3.3.

		
<b>Pa</b>	<b>Pi</b>	<b>Activity</b>
0,447	0,034	Heat shock protein 27 antagonist

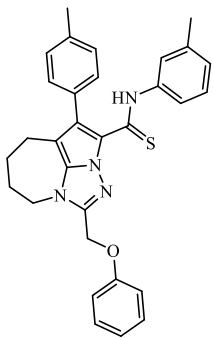
*PASS-прогнозування для 1-феноксиметил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8-триазаціклопента [сd]азулен-3-карботієва кислота о-толіламід 7d (таблиця 3.4).*

Таблиця 3.4.

		
<b>Pa</b>	<b>Pi</b>	<b>Activity</b>
0,420	0,049	Heat shock protein 27 antagonist

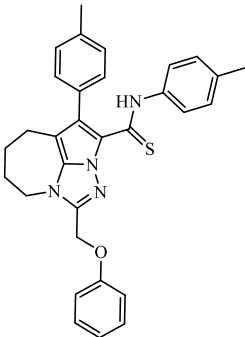
*PASS-прогнозування для 1-феноксиметил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8-триазаціклопента [сd]азулен-3-карботієва кислота о-толіламід 7d (таблиця 3.5).*

Таблиця 3.5.

		
<b>Pa</b>	<b>Pi</b>	<b>Activity</b>
0,438	0,038	Heat shock protein 27 antagonist
0,333	0,051	Alzheimer's disease treatment

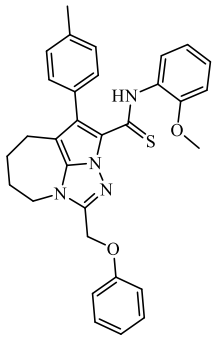
**PASS-прогнозування для 1-феноксиметил-4-(*n*-толil)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8-триазаціклопента [сd]азулен-3-карботієва кислота *n*-толіламід 7f (таблиця 3.6).**

Таблиця 3.6.

		
<b>Pa</b>	<b>Pi</b>	<b>Activity</b>
0,447	0,034	Heat shock protein 27 antagonist
0,350	0,110	Spasmolytic, urinary

**PASS-прогнозування для 1-феноксиметил-4-(*n*-толil)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8-триазаціклопента [сd]азулен-3-карботієвої кислоти (2-метоксифеніл)амід 7г (таблиця 3.7).**

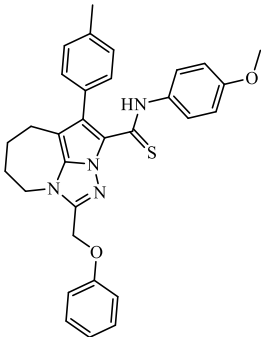
Таблиця 3.7.

		
<b>Pa</b>	<b>Pi</b>	<b>Activity</b>
0,433	0,041	Heat shock protein 27 antagonist
0,352	0,126	Antianginal



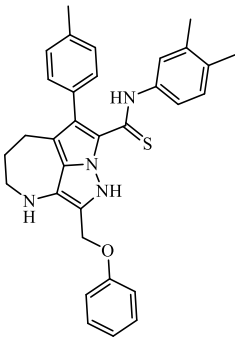
**PASS-прогнозування для 1-феноксиметил-4-(*n*-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8-триазаціклопента [сd]азулен-3-карботієва кислота (4-метоксифеніл)амід 7ч (таблиця 3.8).**

Таблиця 3.8.

		
<b>Pa</b>	<b>Pi</b>	<b>Activity</b>
0,458	0,029	Heat shock protein 27 antagonist
0,384	0,315	Gluconate 2-dehydrogenase (acceptor) inhibitor

**PASS-прогнозування для 1-феноксиметил-4-(*n*-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8-триазаціклопента [сd]азулен-3-карботієва кислота (3,4-диметилфеніл)амід 7і (таблиця 3.9).**

Таблиця 3.9.

		
<b>Pa</b>	<b>Pi</b>	<b>Activity</b>
0,323	0,009	Cyclic GMP phosphodiesterase inhibitor
0,331	0,158	Heat shock protein 27 antagonist

Найбільший відсотковий показник імовірної активності показала Heat shock protein 27 antagonist, для 7 з 9 сполук. А на другому місці - Antianginal, теж з непоганим показником активності.

### 3. 2. Дослідження противірусної активності похідних 4-R-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,4а-триазациклопента[cd]азулену.

Комп'ютерний докінг на найбільш перспективну мішень PLpro вірусу SARS-CoV-2 був проведений dr. Candida Manelfi (Computational Chemist - R&D Platforms & Services) [57].

PLpro - це вірусна папаїноподібна протеаза, що відповідає за розщеплення вірусних пептидів до функціональних одиниць для реплікації та упаковки вірусу в клітини хазяїна, яка контролює реплікацію коронавірусу і є важливим для його життєвого циклу [37].

Синтезований Феніламід-1-феноксиметил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8-триазациклопента[cd]азулен-3-карботійової кислоти 7с показав високий рівень взаємодії з мішенню вірусу SARS-CoV-2 [29].

У результаті молекулярного докінгу показало, що сполука 7 с з білком PLpro вірусу SARS-CoV-2 має енергію зв'язку 5.63 ккал/ моль.

Тобто, ми одержали сполуку яка має значний вплив на переробку поліпротеїнів, які транслюються з вірусної РНК через порушення нормального функціонування протеази PLpro [20].

Феніламід-1-феноксиметил-4-(п-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8-триазациклопента [cd]азулен-3-карботійової кислоти 7с може бути перспективною основою для створення ефективних препаратів з метою лікування хвороби COVID-19, спричиненої вірусом SARS-CoV-2 [52].

#### РОЗДІЛ IV. ВИКОРИСТАННЯ МАТЕРІАЛУ З ТЕМИ «ГЕТЕРОЦЕКЛІЧНІ СПОЛУКИ» У ПРОФІЛЬНІЙ ШКОЛІ

Результати магістерської роботи можуть бути використані при викладанні хімії в профільній школі. При вивченні теми «Гетероцеєклічні сполуки», яка вивчається в 10 класі потрібно звернути увагу на загальні відомості про гетероциєклічні сполуки [18]. Гетероциєкли як складники біологічно активних речовин, барвників, ліків. Піридин як представник нітрогеновмісних гетероциєклічних сполук. Порівняння хімічних властивостей бензену та піридину (повне та часткове окиснення, заміщення, приєднання водню, утворення солей) [15]. Також, під час вивчення даної теми потрібно сформуєвати знання про класифікацією, фізичні та хімічні властивості гетероциєклічних сполук. Вивчити номенклатуру та добування, а також ознаєомитись із областями їх застосування та структурною будовою гетероциєклічних сполук.

Для органічної хімії, завдяки специфічним властивостям Карбону, характерна велика різноманітність структур, в тому числі і циклічних [15]. Поява в складі сполук хоча б одного гетероатома значно розширює асортимент можливих структур та змінює їх фізичні та хімічні властивості. Гетероатоми можуть входити як до складу функціональних груп, так і до складу циклічних систем. Вплив гетероатомів функціональних груп на фізичні та хімічні властивості сполук розглядається при вивченні окремих класів органічних сполук (спирти, аміни, нітросполуки) [17]. Особливості впливу гетероатома на властивості циклічних сполук вивчає хімія гетероциєклічних сполук. Число синтетичних гетероциєклічних сполук значно перевищує число відомих аліфатичних та карбоциєклічних сполук. Однак слід відмітити, що увага, яка приділяється хімії гетероциєклів в навчальних посібниках та підручниках з органічної хімії, не адекватна значенню гетероциєклічних сполук для науки та практики [45].

Гетероциєклічні сполуки широко розповсюєжені у природі. Вони входять до складу ряду природних речовин, як хлорофіл, гемоглобін,

вітаміни, алкалоїди, нуклеїнові кислоти, ферменти та ін. Більшість з гетероциклічних сполук мають високу біологічну активність [45].

Гетероциклічні сполуки класифікують у залежності від розміру циклу, природи і числа гетероатомів, а також міри насиченості циклу. За розміром циклу розрізняють три-, чотири-, п'яти-, шести- та семичленні гетероцикли. У залежності від природи гетероатома гетероциклічні сполуки поділяють на оксиген-, нітроген- та сульфурвмістні. За мірою насиченості усі гетероциклічні сполуки класифікують на насичені, ненасичені й ароматичні [44].

При викладанні теми потрібно застосовувати такі методи викладання, як:

- практичний (досліди, вправи);
- наочний (ілюстрація, демонстрація, спостереження);
- словесний (пояснення, бесіда, роз'яснення, лекція, дискусія);
- робота з книгою (читання, виклад цитування) [12].

При вивченні теми потрібно піднімати проблемні питання та використовувати методу учень-вчитель, щоб був взаємозв'язок. А при демонстрації теми «Гетероциклічні сполуки» важливо акцентувати увагу учнів на їх фізичні та хімічні властивості [60].

## ВИСНОВКИ

1. Зроблено огляд наукової літератури похідних азулену як противірусних препаратів щодо коронавірусу проти COVID-19.
2. Проведено дослідження властивостей синтезованих сполук та проаналізованні одержанні результати щодо противірусної ефективності.
3. Підібрано методики синтезу нових похідних 4-R-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,4а-триазаціклопента[cd]азулену.
4. Проведено синтез нових похідних 4-R-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,4а-триазаціклопента[cd]азулену.
5. Досліджено фізико-хімічні властивості синтезованих речовин, їх практичний вихід, температури плавлення та спектральні властивості.
6. Проведено дослідження на перевірку антивірусних властивостей нових похідних 4-R-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,4а-триазаціклопента[cd]азулену.
7. Матеріали кваліфікаційної роботи доповідались на міжнародних науково-практичних конференціях та опубліковані в Збірках матеріалів цих конференцій.
8. Результати досліджень можуть бути використані для проведення факультативних занять з хімії в закладах профільної середньої освіти та у закладах вищої освіти.

## ПЕРЕЛІК ІНФОРМАЦІЙНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Demchenko S. A., Ivasenko A. M., Suchoveev V.V., Demchenko A.M. Synthesis of 1-phenoxyethylphenyl-4-aryl-5,6,7,8-tetrahydro-2,2a,4a-triazacyclopenta [cd ] azulene derivatives and their activity to polymerase NSP12 virus SARS-CoV-2. Medicine for man. Modern problems of pharmacotherapy and prescription of drugs: materials IV International. scientific-practical conf., m. Kharkiv, March 12-13, 2020. T. 2. S. 270 - 272.

2. Demchenko S. A., Ivasenko A. M., Sukhoveev V.V., Demchenko A.M. Search for connections 1-phenoxyethyl-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro-2,2a,4a-triazacyclopenta[cd]azulene derivatives active to polymerase NSP12 virus SARS-CoV-2. Technological and biopharmaceutical aspects of drugs developing with different orientation of action: materials of the intern. scientific-practical conf., Kharkiv, November 26, 2020. P. 590 – 592.

3. Demchenko S.A Synthesis and antiviral activity of 1- (para-tolyl) -4-aryl-5,6,7,8-tetrahydro-2,2a,8a-triazacyclopenta[c, d] azulene-3-carbothionic acid arylamides / Demchenko S.A ., Fedchenkova Y.A., Ivasenko A.M., Sukhoveev V.V., Demchenko A.M. // *Pharmaceutical Journal*. - 2019. - T. 74, vip. (6). - P. 33–42.

4. Buica G.O., Lazar I.G., Birzan L. Azulene-ethylenediaminetetraacetic acid: a versatile molecule for colorimetric and electrochemical sensors for metal ions. *J. Electrochim Acta*. 2018. Vol. 263. P. 382–390.

5. Dong J.X., Zhang H.L. Azulene-based organic functional molecules for optoelectronics. *J. Chin Chem Lett*. 2016. Vol. 27. P. 1097–1104.

6. Carret, Sébastien, Blanc, et. al. Approach to the Blues: A Highly Flexible Route to the Azulenes. *J. Angewandte Chemie International Edition*. 2005. Vol. 44. P. 5130–5133.

7. Vijay Kumar Bhardwaj, Rahul Singh, Pralay Das, Rituraj Purohit Evaluation of acridinedione analogs as potential SARS-CoV-2 main protease

inhibitors and their comparison with repurposed anti-viral drugs : *Comput Biol Med* : 2021. T. 128. № 104117.

8. Yunjeong Kim, Scott Lovell, Kok-ChuanTiew, Sivakoteswara Rao Mandadapu Broad-Spectrum Antivirals against 3C or 3C-Like Proteases of Picornaviruses, Noroviruses, and Coronaviruses : *J Virol* : 2021. T. 86(21). P. 11754 – 11762.

9. Vincent AL, Swenson SL, Lager KM, Gauger PC, Loiacono C, Zhang Y. Characterization of an influenza A virus isolated from pigs during an outbreak of respiratory disease in swine and people during a county fair in the United States. *Vet Microbiol* 2009;online publication ahead of print.

10. Robert N. Kirchdoerfer, Andrew B. Ward. Structure of the SARS-CoV nsp12 polymerase bound to nsp7 and nsp8 co-factors : *Nature Communications* : 2019. T. 10. № 2342.

11. Hauke S. Hillen, Goran Kokic, Lucas Farnung, Christian Dienemann, Dimitry Tegunov, Patrick Cramer. Structure of replicating SARS-CoV-2 polymerase : *Nature* : 21 May 2020. T. 584. P. 154–156.

12. Cynthia Liu, Qiongqiong Zhou, Yingzhu Li, Linda V. Garner Research and Development on Therapeutic Agents and Vaccines for COVID-19 and Related Human Coronavirus Diseases. *J. ACS Cent Sci.* 2020. Vol. 6. P. 315–331

13. Demchenko S. A., Fedchenkova Yu. A., Sukhovieiev V. V., Demchenko A. M. Fenilamid (1-para-tolyl)-4-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro-2,2a,4a-triazacyklopenta[cd]azulen-2-karbothionovoi kysloty, shcho proiavlialie antyvirusnu aktyvnist po vidnoshenniu do virusu Flu A H1N1 California/07/2009. Pat. № 135687 Ukrainy na korysnu model. № u 2019 01415. Zaiavl. 12. 02. 2019; Opubl. 10. 07. 2019, Biul. № 13/2019.

14. International diabetes federation Diabetes Atlas – 8th edition <http://www.diabetesatlas.org>

15. Vlasenko I. A., Davtyan L. L. Mikrobnyi skringing – osnova sozdaniya lekarstvennykh sredstv dlya lecheniya troficheskikh yazv // *Retsept* (mezhdunar. nauchno-prakt. zhurn.). – 2017. – T. 20, № 1. – S. 69–78.



16.Kunisaki KM, Janoff EN. Influenza in immunosuppressed populations: a review of infection frequency, morbidity, mortality, and vaccine responses. *Lancet Infect Dis* 2009;9:493-504.

17.Ribavirin – ofical'naya instrukciya po primeneniyu [Elektronnyi resurs]. – Rezhym dostupu: [https://medi.ru/instrukciya/ribavirin\\_1672/](https://medi.ru/instrukciya/ribavirin_1672/)

18.Demchenko S. A., Er'omina G. O., Perekhoda L. O. ta in. Sintez ta anal'gezuyuchi vlastivosti pohidnih (3-allil-4-aril-3N-tiazol-2-iliden)-[4-(6,7,8,9-tetragidro-5N[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepin-3-ïl)fenil]aminiv // *Farmac. zh.* – 2017. – N 1. – S. 67–73.

19.Pan'kiv V. I., Khutors'ka L. A. Ryzyk zahal'noyi i sertsevo-sudynnoyi smertnosti, osnovnykh sertsevo-sudynnykh podiy u khvorykh na tsukrovyy diabet 2-ho typu zalezno vid vyboru terapiyi pislya vstanovlennya diahnozu // *Bukovyns'kyy med. visnyk.* – 2013. – T. 17, № 1 (65). – S. 80–85.

20.Olga Abian, David Ortega-Alarcon, Ana Jimenez-Alesanco, Laura Ceballos-Laita Structural stability of SARS-CoV-2 3CLpro and identification of quercetin as an inhibitor by experimental screening : *Macromolecules* : 2020. T. 164. P. 1693 – 1703.

21.Punjani, A., Rubinstein, J. L., Fleet, D. J. & Brubaker, M. A. cryoSPARC: algorithms for rapid unsupervised cryo-EM structure determination. *Nat. Methods* 14, 290–296 (2017).

22.CanrongWu, YangLiu, YueyingYang, PengZhang, WuZhong Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods : *Acta Pharmaceutica Sinica B* : May 2020. T. 10. P. 766 788.

23.Rohlmann R., Stopka T., Richter H. et al. Iron-catalyzed oxidative tandem reactions with TEMPO oxoammonium salts: Synthesis of dihydroquinazolines and quinolines // *J. Organic Chem.* – 2013. – V. 78, N 12. – P. 6050–6064.

24. Mokryy V. Ya., Zyablitsev S. V., Borys R. M. Porushennya systemy perekysnoho okyslennya lipidiv pry tsukrovomu diabeti 2-ho typu // *Mezhdunar. éndokrynolohycheskyy zhurn.* – 2015. – № 7 (71). – S. 41–44.

25. Bhumi Shah, Palmi Modi, Sneha R. Sagar. In silico studies on therapeutic agents for COVID-19: Drug repurposing approach. *J. Life Sciences.* 2020. Vol. 252. № 117652.

26. Zivanov, J., Nakane, T. & Scheres, S. H. W. A Bayesian approach to beam-induced motion correction in cryo-EM single-particle analysis. *IUCrJ* 6, 5–17 (2019).

27. Alexis Madrigal (April 26, 2010). "1889 Pandemic Didn't Need Planes to Circle Globe in 4 Months". *Wired*. Wired Science. Archived from the original on April 29, 2010. Retrieved April 28, 2010.

28. Demchenko S. A., Bagreeva O. S., Sukhoveev V.V., Demchenko A.M. Searching for compounds active against SARS-CoV-2 virus among 4-(3,4-dichlorophenyl)-1-(4-methoxyphenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-2a,4a-diazacyclopenta[cd]azulene derivatives Technological and biopharmaceutical aspects of drugs developing with different orientation of action : materials of the intern. scientific-practical conf., Kharkiv, November 26, 2020. P. 587-589.

29. Vijay Kumar Bhardwaj, Rahul Singh, Pralay Das, Rituraj Purohit Evaluation of acridinedione analogs as potential SARS-CoV-2 main protease inhibitors and their comparison with repurposed anti-viral drugs : *Comput Biol Med* : 2021. T. 128. № 104117.

30. Gorshunskaya M. Yu. Kombinirovannaya terapiya antigiperqlikemieskimi peroral'nimi preparatami (metformin, proizvodnyye sul'fonilmocheviny) s insulinom v menedzhmente bol'nykh sakharnym diabetom 2-go tipa (patogeneticheskaya obosnovannost' i klinicheskaya tselesoobraznost') // *Tam zhe.* – 2015. – № 4 (68). – S. 61–75.

31. Tchesnokov, E. P., Feng, J. Y., Porter, D. P. & Götte, M. Mechanism of inhibition of Ebola virus RNA-dependent RNA polymerase by remdesivir. *Viruses* 11, 326 (2019).

32. Anthony King: What four coronaviruses from history can tell us about covid-19, on: *New Scientist*, 29 April 2020.

33. Gao, Y. et al. Structure of the RNA-dependent RNA polymerase from COVID-19 virus. *Science* 368, 779–782 (2020).

34. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2 : *Nature Microbiology* : 2020. T. 5. P. 536-544.

35. Bo Ram Beck, Bonggun Shin, Yoonjung Choi, Sungsoo Park, Keunsoo Kang. Predicting commercially available antiviral drugs that may act on the novel coronavirus (SARS-CoV-2) through a drug-target interaction deep learning model : *Computational and Structural Biotechnology Journal* : 2020. T. 18. P. 784-790.

36. Afonine, P. V. et al. Real-space refinement in PHENIX for cryo-EM and crystallography. *Acta Crystallogr. D* 74, 531–544 (2018).

37. Ilkhanizadeh B., Shirpoor A., Khadem Ansari M. H. et. al. Protective Effects of Ginger (*Zingiber officinale*) Extract against Diabetes-Induced Heart Abnormality in Rats // *Diabetes Metab. J.* – 2016. – V. 40 (1). – P. 46–53. Sohrabi, C., Alsai, Z., O'Neill, N., Khan, M., Kerwan, A., Al-Jabir, A., Iosiadis, C., & Agha, R. (2020) World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). *International Journal of Surgery*. DOI: 10.1016/j.ijssu.2020.02.034

38. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nature Microbiology*. 2020. Vol. 5. P. 536–544.

39. Hauke S. Hillen, Goran Kokic, Lucas Farnung, Christian Dienemann, Dimitry Tegunov, Patrick Cramer. Structure of replicating SARS-CoV-2 polymerase : *Nature* : 21 May 2020. T. 584. P. 154-156.

40. Tegunov, D. & Cramer, P. Real-time cryo-electron microscopy data preprocessing with Warp. *Nat. Methods* 16, 1146–1152 (2019).

41.Kupferschmidt, K. & Cohen, J. Race to find COVID-19 treatments accelerates. *Science* 367, 1412–1413 (2020).

42.Lurie N., Saville M., Hatchett R., Halton J., Developing Covid-19 vaccines at pandemic speed. *N. Engl. J. Med.* 10.1056/NEJMp2005630 (2020).

43.Tkachenko V. I., Vydyborets' N. V., Kovalenko O. F. Analiz poshyrenosti ta zakhvoryuvanosti na tsukrovyy diabet i yoho uskladnennya sered naselelnya Ukrainy ta u Kyiv's'kiy oblasti za 2004–2013rr. // *Zdobutky klinichnoyi i eksperymental'noyi medytsyny*. – 2014. – № 2. – S. 177–182.

44.Zhou P., Yang X.L., Wang X.G., Hu B., Zhang L., Zhang W., et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;

45.Gorshunskaya M. Yu. Kombinirovannaya terapiya antigiperqlikemicheskimi peroral'nimi preparatami (metformin, proizvodnyye sul'fonilmocheviny) s insulinom v menedzhmente bol'nykh sakharnym diabetom 2-go tipa (patogeneticheskaya obosnovannost' i klinicheskaya tselesoobraznost') // *Tam zhe*. – 2015. – № 4 (68). – S. 61–75.

46.Amarandei, C.-A.; Buica, G.-O.; Inel, G.A.; Birzan, L.; Ungureanu, E.-M. Study of the complexation of diethyl 2-[(E)-3-azulen-1-ylprop-2-enylidene]propanedioate with lanthanide cations. *Acta Chim. Slov.* 2014, 61, 894–899.

47.Sheng-Nan Zou, Chen-Chen Peng, Sheng-Yi Yang, Yang-Kun Qu, You-Jun Yu, Xing Chen, Zuo-Quan Jiang, Liang-Sheng Liao. Fully Bridged Triphenylamine Derivatives as Color-Tunable Thermally Activated Delayed Fluorescence Emitters. *Organic Letters* 2021, 23 (3) , 958-962.

48. Md. Arif Billah, Md. Mamun Miah, Md. Nuruzzaman Khan. Reproductive number of coronavirus: A systematic review and meta-analysis based on global level evidence. *J. PLoS One*. 2020. Vol. 15. №e0242128.

49.Hanshen Xin, Jing Li, Ru-Qiang Lu, Xike Gao, Timothy M. Swager. Azulene–Pyridine-Fused Heteroaromatics. *Journal of the American Chemical Society* 2020, 142 (31) , 13598-13605.

50. Arnold, G.-L.; Lazar, I.G.; Buica, G.-O.; Ungureanu, E.-M.; Birzan, L. New Azulene Modified Electrodes for Heavy Metal Ions Recognition. *Bulg. Chem. Commun.* 2017, 49, 205–210.

51. Shengyou Qian, Xingwen Pu, Guanjun Chang, Ying Huang, Yudong Yang. Rh(III)-Catalyzed Oxidative C–H Activation/Domino Annulation of Anilines with 1,3-Diynes: A Rapid Access to Blue-Emitting Tricyclic N,O-Heteroaromatics. *Organic Letters* 2020, 22 (14) , 5309-5313.

52. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses , The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: Classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat. Microbiol.* 5, 536–544 (2020).

53. Javier Urieta-Mora, Inés García-Benito, Iwan Zimmermann, Juan Aragón, Agustín Molina-Ontoria, Enrique Ortí, Nazario Martín, Mohammad Khaja Nazeeruddin. Tetrasubstituted Thieno[3,2-b]thiophenes as Hole-Transporting Materials for Perovskite Solar Cells. *The Journal of Organic Chemistry* 2020, 85 (1) , 224-233.

54. Buica, G.-O.; Ungureanu, E.-M.; Birzan, L.; Razus, A.C.; Mandoc, L.-R. Voltammetric sensing of lead and cadmium using poly(4-azulen-1-yl-2,6-bis(2-thienyl)pyridine) complexing films. *J. Electroanal. Chem.* 2013, 693, 67–72.

55. Birzan, L.; Cristea, M.; Draghici, C.C.; Tecuceanu, V.; Maganu, M.; Hanganu, A.; Arnold, G.-L.; Ungureanu, E.-M.; Razus, A.C. 1-vinylazulenes— Potential host molecules in ligands for metal ions detectors. *Tetrahedron* 2016, 72, 2316–2326.

56. Arnold, G.-L.; Lazar, I.G.; Buica, G.-O.; Ungureanu, E.-M.; Birzan, L. New Azulene Modified Electrodes for Heavy Metal Ions Recognition. *Bulg. Chem. Commun.* 2017, 49, 205–210.

57. Mousavi, S.M.; Zarei, M.; Hashemi, S.A.; Babapoor, A.; Amani, A.M. A conceptual review of rhodanine: Current applications of antiviral drugs, anticancer and antimicrobial activities. *Artif. Cells Nanomed. Biotechnol.* 2019, 47, 1132–1148.

58.Kshirsagar, V.; Gandhem, S.; Gautam, M.D. Electrochemical studies on p-dimethylaminobenzylidene rhodanine and its application as amperometric reagent. *Rasayan J. Chem.* 2010,3, 772–776.

59.Bahrieieva Oksana, Demchenko Sergii. Synthesis of 1,4-diaryl-5,6,7,8-tetrahydro-2a,4a-diazacyclopenta[cd]azulene-2-carbothioic acid allylamide and molecular docking with the 3Clpro protein of the SARS-CoV-2 virus Modern aspects of drug development : theses add. 89 *International scientific-practical distance conference dedicated to the 100th anniversary Department of Analytical Chemistry NUPh, Kharkiv, April 16, 2021.* P. 7-8.

60.Thamaraiselvi, P.; Duraipandy, N.; Kiran, M.S.; Easwaramoorthi, S. Triarylamine rhodanine derivatives as red emissive sensor for discriminative detection of Ag<sup>+</sup> and Hg<sup>2+</sup> ions in buffer-free aqueous solutions. *ACS Sustain. Chem. Eng.* 2019,7, 9865–9874

61.Wang, F.; Lai, Y.H.; Han, M.Y. Stimuli-Responsive Conjugated Copolymers Having Electro-Active Azulene and Bithiophene Units in the Polymer Skeleton: Effect of Protonation and p-Doping on Conducting Properties. *Macromolecules* 2004,37, 3222–3230

62.Dongwan Kim, Joo-Yeon Lee, Jeong-Sun Yang, Jun Won Kim, V. Narry Kim The Architecture of SARS-CoV-2 Transcriptome : *J Cell Press* : 2020 T. 181(4). P. 914-921.

63.Lash, T.D.; Colby, D.A.; Graham, S.R.; Ferrence, G.M.; Szczpura, L.F. Organometallic chemistry of azuliporphyrins: Synthesis, spectroscopy, electrochemistry and structural characterization of nickel(II), palladium(II) and platinum(II) complexes of azuliporphyrins. *Inorg. Chem.* 2003,42, 7326–7338.

64.Md. Arif Billah, Md. Mamun Miah, Md. Nuruzzaman Khan Reproductive number of coronavirus: A systematic review and meta-analysis based on global level evidence : *PLoS One* : 2020. T. 15(11). №e0242128.

65.Ungureanu, E.-M.; Razus, A.C.; Birzan, L.; Cretu, M.-S.; Buica, G.-O. Electrochemistry of Functionalized Azo Azulenes. *Electrochim. Acta* 2008,53, 7089–7099.

66.J. Pšenčík , J. B. Arellano , A. M. Collins , P. Laurinmäki , M. Torkkeli , B. Löflund , R. E. Serimaa , R. E. Blankenship , R. Tuma and S. J. Butcher , J. Bacteriol., 2013, 195 , 1727 —1734

67.Wakabayashi, S.; Uchida, M.; Tanaka, R.; Habata, Y.; Shimizu, M. Synthesis of Azulene Derivatives That Have an AzathiocrownEther Moiety and Their Selective Color Reaction Towards Silver Ions. *Asian J. Org. Chem.* 2013,2, 786–791.

68.H.-J. Werner , P. J. Knowles , G. Knizia , F. R. Manby and M. Schütz , Wiley Interdiscip. Rev.: *Comput. Mol. Sci.*, 2012, 2 , 242 —253

69.Arnold, G.-L. Sensors Based on Azulene Modified Electrodes for Testing Metals in Waters. Ph.D. Thesis, University Politehnica of Bucharest, Bucharest, Romania, 2017.

70.Dong J.X., Zhang H.L. Azulene-based organic functional molecules for optoelectronics : *Chin Chem Lett* : 2016. T. 27. P. 1097-1104.

71.Henderson DA, Courtney B, Inglesby TV, et al. Public health and medical responses to the 1957-58 influenza pandemic. *Biosecur Bioterror* 2009;7:265-73.

72.Finelli L, Fiore A, Dhara R, et al. Influenza-associated pediatric mortality in the United States: increase of Staphylococcus aureus coinfection. *Pediatrics* 2008;122:805-11.