

**Міністерство освіти і науки України**  
**Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя**  
**Природничо-географічний факультет**

**Кафедра хімії та фармації**

**МАГІСТЕРСЬКА РОБОТА**

**на тему:**

**«СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ ВІТАМІНУ РР»**

**Виконала:**

студентка другого (магістерського) рівня,  
групи Мхк – 21

Освітньо-професійної програми «Хімія,  
медична та фармацевтична хімія»  
зі спеціальності 102 Хімія

**Ручкіна Оксана Юріївна**

**Науковий керівник**

д. ф. н, професор

**Демченко А. М.**

**Рецензенти:**

к.х.н., завідувач кафедри хімії та фармації,  
професор **Суховєєв В.В.**

д.ф.н., головний науковий співробітник  
відділу фармацевтичної хімії ДУ "ІФТ  
НАМН України"

**Бобкова Л. С.**

**м. Ніжин 2019 рік**

## ЗМІСТ

ВСТУП .....	3
РОЗДІЛ I. ЗАГАЛЬНІ ВІДОМОСТІ ПРО ВІТАМІН РР .....	5
1.1. Загальна характеристика вітаміну РР .....	5
1.2. Роль нікотинаміду в біохімічних процесах.....	8
1.3. Антиоксидантна активність речовин.....	11
1.4. Заключення. Постановка задачі .....	15
РОЗДІЛ II. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ .....	16
2.1. Спеціальні методи досліджень .....	16
2.2. Матеріали досліджень .....	18
РОЗДІЛ III. СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ НОВИХ ПОХІДНИХ ВІТАМІНУ РР.....	20
3.1. Загальна методика синтезу нових похідних вітаміну РР.....	20
3.2. Експериментальна хімічна частина.....	24
3.3. Визначення антиоксидантних властивостей нових похідних нікотинаміду	
31	
ВИСНОВКИ.....	36
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	37

## ВСТУП

**Актуальність теми.** За останні роки зріс інтерес до природничих наук та особливо до фармацевтичної хімії. Час не стоїть на місці, наука стрімко розвивається, включаючи дослідження в області медицини [1]. З'являються нові хвороби від яких терміново потрібно шукати універсальні ліки, які володіють високою фармакологічною активністю та мінімальною токсичністю. Пошук таких лікарських препаратів є досить складним процесом, який потребує тривалого часу. В кінцевому результаті лише мізерна кількість синтезованих речовин доходить до фінішу, пройшовши низку перевірок [2, 3].

Дослідження синтезу похідних нікотинаміду та вивчення їх фармакологічних властивостей в наш час є досить перспективним. Вітамін РР приймає участь у багатьох окисно-відновних реакціях [1, 4], утворенні ферментів та обміні ліпідів та вуглеводів у клітинах. Препарати, які містять нікотинамід, з моменту виявлення вітамінних властивостей поширені в медичній практиці, перш за все як засіб від пелагри. Зазначений вітамін володіє низкою фармакологічних властивостей. Його вживають, при гіпо- та авітоміназах вітаміну РР, мальабсорбції, гастректомії, хворобі Хартнула, захворюваннях шлунково-кишкового тракту (ШКТ), спазмах судин, атеросклерозах, невриті лицевого нерва тощо. Тому синтез нових похідних нікотинаміду має не тільки науковий, а й практичний інтерес.

Нами було отримано та ідентифіковано ряд нових похідних амідів нікотинової кислоти та досліджено їх на антиоксидантні властивості.

Нами було отримано та ідентифіковано ряд нових похідних амідів нікотинової кислоти та досліджено їх на антиоксидантні властивості [6].

**Мета роботи:** синтезувати та дослідити нові похідні вітаміну РР.

**Для досягнення поставленої мети планувалося вирішення наступних завдань:**

- зробити огляд літератури із заявленої теми;
- підібрати методи синтезу нових похідних нікотинаміду;

- провести синтез невідомих в науковій літературі нових похідних амідів нікотинової кислоти;
- дослідити фізико-хімічні властивості нових синтезованих речовин;
- перевірити отримані нові похідні нікотинамідів на антиоксидантні властивості;

**Предмет дослідження:** нові похідні нікотинамідів.

**Об'єкт дослідження:** нові похідні амідів нікотинової кислоти в якості фармацевтичних препаратів антиоксидантної дії.

**Методи досліджень:** для виконання поставлених завдань були використані такі методи: теоретичні, спектральні, експериментальні, статистичні, визначення антиоксидантних властивостей.

**Наукова новизна отриманих результатів:** одержані нові похідні амідів нікотинової кислоти, що неописані в науковій літературі. Вперше досліджено синтезовані нами похідні нікотинамідів на антиоксидантні властивості.

**Особистий внесок дослідника:** дослідником була проведена експериментальна частина магістерської роботи. Ідея самої розробки належить науковому керівникові. Обробка результатів дослідження, формування структури роботи, та висновків проводилось сумісно з керівництвом.

**Апробація результатів дослідження:** за матеріалами магістерського дослідження опубліковано тези доповіді в матеріалах IV Міжнародної науково-практичної конференції «Координаційні сполуки: синтез і властивості» (Ніжин, 2018), та на II науково-практичній інтернет-конференції з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна кореляція» (Харків, 2019).

**Структура і обсяг магістерської роботи:** робота викладена на 42 сторінці та включає в себе вступ, три розділи, висновки та список опрацьованої літератури.

## РОЗДІЛ І. ЗАГАЛЬНІ ВІДОМОСТІ ПРО ВІТАМІН РР

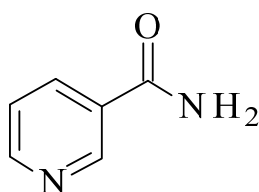
### 1.1. Загальна характеристика вітаміну РР

Нікотинова кислота та нікотинамід були відомі ще з минулого століття, але до вітамінів вони були віднесені лише в 1935 році. У першій третині ХХ століття в США лютувала дивна хвороба. Її епіцентром були південні штати. З 1910 по 1935 роки щорічно реєстрували в середньому 170 тис. випадків захворювань на цю недугу, десятки американців померли від неї. Це захворювання відоме під назвою пелагра. Відомо, що пелагра обумовлена неповноцінною низькокалорійною їжею. Тільки з 1937 року було з'ясовано, який вітамін відсутній при пелагрі [5].

У 1933 році німецький біохімік Генріх Варбург у результаті кропіткої роботи виділив кілька мг коферменту з 200 л кінської крові, кофермент містив абсолютно невідомий компонент. Були з'ясовані брутто-формула та температура плавлення невідомої речовини. Один із співробітників звернувся до довідника Бейльштейна. Яке було його здивування, коли він виявив, що там було точно описана невідома сполука. Це був нікотинамід, синтезований ще 1878 р. Сам Генріх Варбург не здогадувався, що тримає в руках ліки від пелагри [7]. У 1937 р. іншим вченим вдалося вилікувати пелагру за допомогою нікотинамиду і нікотинової кислоти. Тому нікотинову кислоту назвали вітаміном РР (в перекладі з англійської – оберігає від пелагри), а зараз називають ніацином, щоб не виникали неприємні асоціації з нікотинном, отруйним алкалоїдом тютюну.

Нікотинамід – вітамінний засіб, є який за хімічною будовою та фармацевтичною дією схожий до нікотинової кислоти. Його брутто формула  $C_6H_6N_2O$ . [6,8].

Структурна формула аміду нікотинової кислоти:



**Фізичні властивості нікотинамід:** біла кристалічна, безбарвна речовина, що дуже слабкий, гіркий смак,  $T_{пл.} = 131-132\text{ }^{\circ}\text{C}$ , молярна маса – 122,13 г/моль. Він легкорозчинний у воді, спирті та органічних розчинниках. Стійкий при зберіганні на повітрі та витримує нагрівання у водних розчинах при  $120\text{ }^{\circ}\text{C}$ . У розчинах кислот і лугів він перетворюється на нікотинову кислоту [9]. Речовина належить до групи ніацину (вітамін РР), який набув значного поширення в рослинному і тваринному світі, головним чином у вигляді складних сполук – нуклеотидів.

Зберігають нікотинамід у щільно закупореній тарі, в сухому місці. Не допускається попадання на нього прямого світла за кімнатної температури. Термін придатності вітаміну РР складає 36 місяців, при температурі  $<25\text{ }^{\circ}\text{C}$ . У незакритій оригінальній тарі його використання обмежено до дати, яка зазначена на етикетці.

Пакувальні матеріали вітаміну РР повинні щільно закриватися. Їми можуть бути скло, алюміній, харчові затверджені пластмаси [3, 5, 7] тощо.

**Медичне використання.** Нікотинамід застосовують аналогічно до нікотинової кислоти, але амід нікотинової кислоти не викликає великої кількості побічних реакцій. Нікотинамід є кращим за нікотинову кислоту при лікуванні пелагри, що викликана дефіцитом ніацину. Для лікування акне використовується нікотинамідний крем. Він має протизапальну дію, тому може принести користь людям, що страждають на запальні захворювання шкіри [2]. Нікотинамід може знижувати ризик раку шкіри, окрім меланоми, у осіб з високим ризиком.

Сучасна медицина розглядає роль вітаміну РР в профілактиці та лікуванні серцевих захворювань як дуже значну. І сьогодні вже доведено, що вітамін РР має захисні властивості щодо міокарду. Цей вітамін розширює дрібні периферичні судини, тим самим покращуючи кровообіг і обмін речовин в шкірі та підшкірних тканинах. Нікотинова кислота впливає на функціональний стан центральної нервової системи людини. Встановлено, що в головному мозку міститься найбільша, у порівнянні з іншими органами кількість

дифосфорпіридиннуклеотиду [4]. Харчовими джерелами вітаміну РР є м'ясні субпродукти, риба, біле м'ясо птиці, яйця, молоко, пивні дріжджі, хліб з борошна грубого помелу, бобові, сушені гриби, овочі (картопля, зелений горошок, томати, червоний солодкий перець), авокадо, фініки, чорнослив, насіння соняшнику та арахіс [8].

Великі дози вітаміну РР викликають почервоніння шкіри в результаті розширення кровоносних судин, яке не супроводжується шкідливим ефектом. Однією з форм вітаміну РР є нікотинамід не викликає будь-яких захворювань шкіри, однак його великі дози можуть пошкодити печінку і викликають депресію у деяких хворих. Потреба дорослої людини в цьому вітаміні становить 20-25 мг в день. Не слід щойно перенесеного серцевого нападу [4, 7] тощо. Слід зазначити, що у рослинних продуктах значна частка ніацину представлена нікотиновою кислотою, тоді як у продуктах тваринного походження – нікотинамідом, що входять до складу нікотинамідних коферментів [3, 9, 10].

При роботі в лабораторії з нікотинамідом варто бути обережним, адже недотримання техніки безпеки може призвести до небажаних наслідків. При вдиханні речовини, контакті зі шкірою та слизовими оболонками органів зору може відбутися інтоксикація організму. Така необережність при поводженні з речовиною негативно впливає в першу чергу на нирки та шлунково-кишкову систему. Симптомами отруєння нікотинамідом є нудота, блювота, діарея, запори, спазми та втрата апетиту. До хронічних наслідків налужать: некроз печінки (руйнування клітин печінки), подразнення очей та шкіри, погіршення стану здоров'я у хворих на діабет, подагра, виразки [3,11].

До заходів надання першої допомоги можна віднести наступні:

- при контакті нікотинаміду зі слизовими оболонками очей необхідно негайно промити їх водою протягом 10 хв. та відкрити повіки;
- при контакті зі шкірою потрібно негайно зняти забруднений одяг та вимити уражену шкіру, не використовуючи при цьому ніяких розчинників;

- при контакті з органами дихання необхідно вийти на свіже повітря [9].

**Синтез нікотинаміду.** Кожен рік у хімічній промисловості з 3-метилпіридину синтезується сотні тисяч тон нікотинаміду.

Для одержання нікотинаміду водний розчин 3-ціанпіридину нагрівають в присутності амоніаку [4] або інших слабких основ, наприклад  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$  чи  $\text{CaCO}_3$ .

Майже кількісний вихід амідру отримують при обробці нітрилу в слабо лужному розчині за температури 40-45 °С розведеним розчином перексиду водню. Відома є методика гідролізу 3-ціанпіридину в амід нікотинової кислоти, за участі аніону в ОН-формі обробка нітрилу у водному розчині протягом 2 годин за температурі 60-65 , що дозволяє одержати нікотинамід з виходом 87,5%.

Не менш відомим способом одержання нікотинаміду з 3-нікотин нітрилу є нагрівання з розведеним водним розчином амоніаку під тиском [10]. При цьому, крім нікотинаміду, утворюються й солі нікотинової кислоти, що призводить до втрат продуктів реакції і необхідності їх поділу. Вихід нікотинаміду при цьому способі складає 75%.

Метод отримання нікотинаміду з нітрилу нікотинової кислоти за допомогою нерозчинного у воді каталізатора – синтетичної смоли АВ-17. При кип'ятінні нітрилу нікотинової кислоти у водному розчині за участі аніоніту, він перетворюється на нікотинамід з високим виходом (97%) [11].

## **1.2. Роль нікотинаміду в біохімічних процесах**

Нікотинамід є водорозчинною амідною формою вітаміну РР і ключовим компонентом метаболічного шляху, який приймає участь в утворенні нікотинамідаденіндинуклеотиду ( $\text{НАД}^+$ ). Одним з основних джерел амідру нікотинової кислоти у продуктах харчування є: яйця, м'ясо, риба та гриби. Іншим джерелом надходження нікотинаміду є метаболізм ендогенного



триптофану, незамінної амінокислоти. Нікотинамід утворюється нікотинової кислоти через НАД<sup>+</sup> [12,13,14, 26, 32].

Нікотинамід може накопичуватися лише в невеликій кількості в печінці. При цьому більшість його виводиться або катаболізується для забезпечення інших ключових продуктів метаболізму. Важко досягти несприятливих наслідків від надмірного прийому навіть при фармакологічно високих дозах, але передозування може викликати у людей гепатотоксичність у рідкісних випадках.

Фермент нікотинамід-фосфорибосилтрансфераза (НАДФТ), каталізує синтез мононуклеотиду нікотинаміду (НМН) з нікотинаміду (див. Схему 1) [15]. Його роль у метаболічному шляху біосинтезу НАД (окислена форма НАД<sup>+</sup>; зменшена форма НАДН) говорить про його значення в клітинах, чутливих до зниження рівня НАД, таких як нейрони. НАД гомеостаз, також було встановлено, може бути змінений зі старінням. Таким чином, впливаючи на рівень НАД<sup>+</sup> всередині нейронів, нікотинамід може відігравати ключову роль у дозріванні нейронів та нейропротекції [16, 19, 25, 28, 33].

У людини нікотинамід зазнає деякого рівня деградації, в першу чергу через *N*-метилування до *N*-метил-нікотинаміду завдяки активності ферменту нікотинаміду *N*-метилтрансферази. Як було зазначено вище, метаболізм, що залишився нікотинаміду, виробляє коферменти НАД як в окисленій, так і в редукованій формах (НАД<sup>+</sup> та НАДН) на додаток до фосфату нуклеотиду аденіну нікотинаміду [21, 30], який життєво необхідний при мітохондріальному диханні для отримання трифосфату аденозину (АТФ), а також до участі у більш ніж 200 ферментативних реакціях, включаючи ті, що надають захисну та антиоксидантну роль клітин (див. Схема 1).

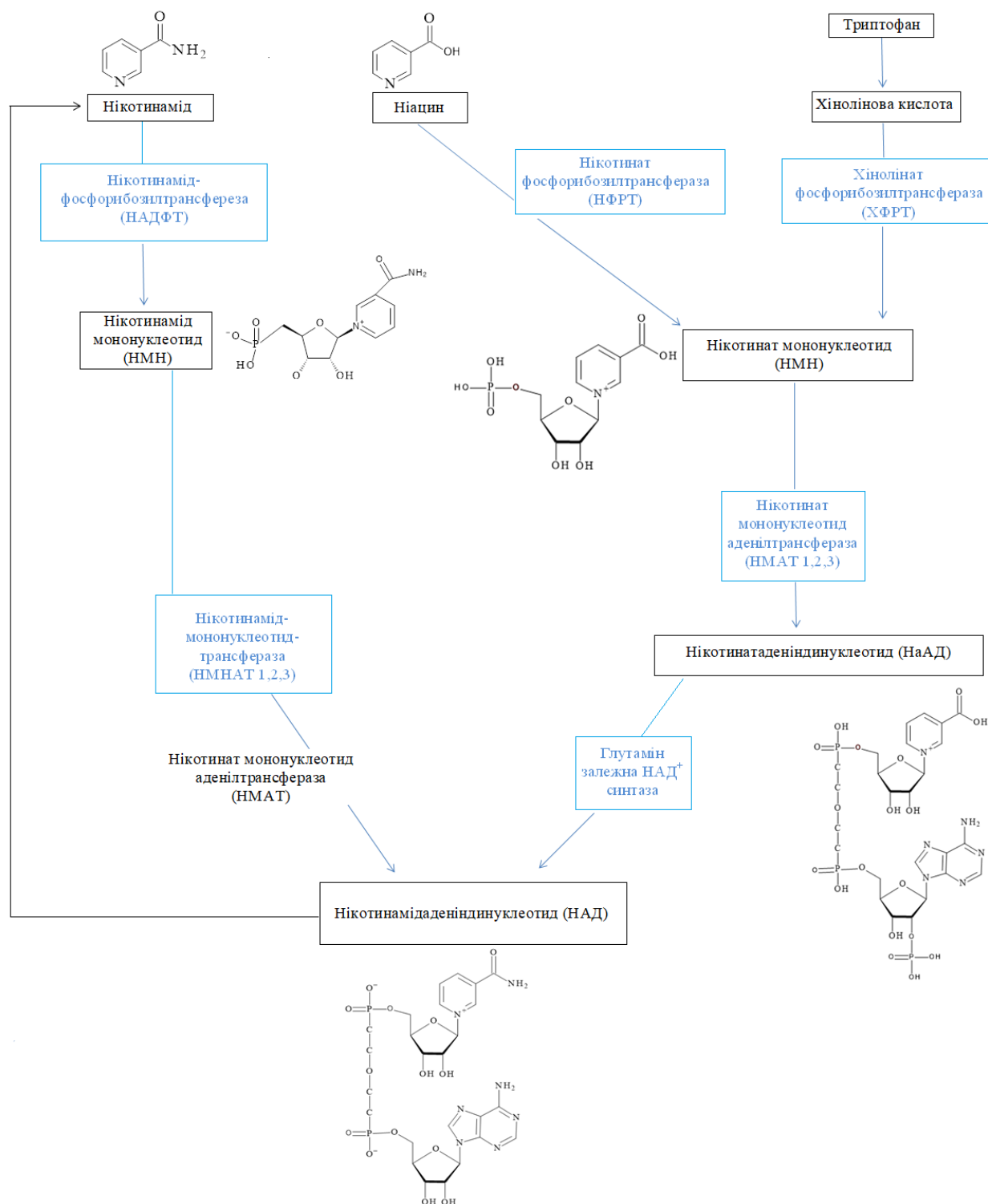


Схема 1. Основні шляхи метаболізму нікотинамід, ніацину та триптофану при виробництві  $\text{NAD}^+$  [20, 23, 29].

$\text{NAD}^+$  також може бути вироблений за допомогою метаболізму триптофану в печінці та нирках, а також від дієтичної нікотинової кислоти та ніацину. Триптофан може метаболізуватися у невеликій кількості

мононуклеотиду нікотинової кислоти (НАМН), який потім може бути перетворений у НАД<sup>+</sup>. Однак потрібно 60 мг триптофану для отримання еквівалентної кількості НАМД, що утворюється з 1 мг ніацину. Таким чином, триптофан не є необхідним доповненням до багатьох західних дієт, хоча триптофану в поодиночку може бути досить, щоб запобігти дефіциту ніацину [22, 31]. Метаболізм триптофану – це 9-етапний процес, і перша частина цього, відома як шлях кинуреніну, змінюється при ряді нейродегенеративних захворювань, включаючи хворобу Хантінгтона та хворобу Альцгеймера, та інших неврологічних порушень. Ці порушення можуть збільшувати вироблення нейротоксинів, або також знижує рівень НАД<sup>+</sup>, залишаючи нейрони більш чутливими до пошкодження. Таким чином, тонко збалансований зв'язок між нікотинамідом та НАД<sup>+</sup> може сильно вплинути на здоров'я нейронів [23, 24, 32].

Ряд досліджень [34-37]. свідчать про те, що нікотинамід має важливе значення для підтримки центральної нервової системи (ЦНС), діючи відповідно на диференціацію нейронів та їх виживання. Велика кількість внутрішньоклітинних систем, на які впливає рівень нікотинаміду в організмі, ускладнює визначення точних механізмів дії цього дієтичного метаболіту. Однак стає зрозуміло, що нікотинамід слід застосовувати для збалансованої роботи ЦНС, щоб уникнути нервових наслідків, спричинених або надто малою, або занадто високою дозою нікотинаміду в зрілих нейронах.

### **1.3. Антиоксидантна активність речовин**

Окиснювальний стрес є важливим фактором ризику в патогенезі численних хронічних захворювань. Вільні радикали та інші активні (реактивні) види Оксигену визнаються збудниками, які беруть участь у патогенезі таких захворювань, як астма, артропатія, діабет, хвороби Паркінсона та Альцгеймера, рак, а також атеросклероз. Відомо, що активні види Оксигену є відповідальними за старіння людини [38].

Антиоксидантом може бути як будь-яка речовина, що здатна затримувати або гальмувати окисне пошкодження молекули-мішені. Головна характеристика антиоксиданту – його здатність захоплювати вільні радикали. Антиоксидантні сполуки, такі як фенольні кислоти, поліфеноли та флавоноїди, очищують вільні радикали, такі як пероксид, гідрпероксид або пероксиди ліпідів. У свою чергу вільні радикали гальмують окиснювальні механізми, що призводить до дегенеративних захворювань.

Антиоксиданти класифікуються на два типи, в залежності від їх розчинності у воді (гідрофільні) або в ліпідах (ліпофільні) [39, 38]. Як правило, водорозчинні антиоксиданти реагують з окисниками в клітині (у цитозолі та у плазмі крові), тоді як ліпофільні антиоксиданти захищають клітинні мембрани від перекисного окиснення ліпідів. Ці сполуки можуть бути синтезовані в організмі або отримані з продуктами харчування. Різні антиоксиданти, як гідрофільні, так і ліпофільні, містяться в рідинах та тканинах організму, причому такі, як глутатіон або убіхінон, присутні переважно в клітинах, а інші, такі як сечова кислота розподіляється більш рівномірно (див. табл. 1.3.) [40, 42].

Таблиця 1.1.

Приклад біологічноактивних антиоксидантних сполук

Антиоксидант	Розчинність	Концентрація в сироватці людини ( мкМ )	Концентрація в тканині печінки ( мкмоль / кг )
Аскорбінова кислота ( вітамін С )	Вода	50-60	260 (людина)
Глутатіон	Вода	4	6400 (людина)
Ліпоєва кислота	Вода	0,1-0,7	4-5 (щур)
Сечова кислота	Вода	200-400	1600 (людина)

Каротини	Ліпід	$\beta$ -каротин : 0,5-1 ретинол (вітамін А): 1-3	5 (людина, загальні каротиноїди)
$\alpha$ -Токоферол (вітамін Е)	Ліпід	10-40	50 (людина)
Убіхінол (коензим Q)	Ліпід	5	200 (людина)

Відносна важливість та взаємодія між цими різними антиоксидантами є дуже складним питанням, коли різні антиоксидантні сполуки та антиоксидантні ферментні системи мають синергетичний та взаємозалежний вплив один на іншого. Отже, дія одного антиоксиданту може залежати від належної функції інших антиоксидантів антиоксидантної системи. Об'єм захисту, який надає будь-який один антиоксидант, також буде залежати від його концентрації, його реакційної здатності до конкретного виду реактивного Оксигену та стану антиоксидантів, з якими він взаємодіє [41, 42].

Деякі сполуки сприяють антиоксидантному захисту шляхом хелатування перехідних металів і не дозволяють їм каталізувати вироблення вільних радикалів у клітині. Особливо важливою функцією білків є здатність до секвестрування Феруму. Протеїди, такі як трансферин та феритин можуть зв'язувати Ферум, [39]. Селен і Цинк прийнято називати поживними речовинами антиоксидантів, але ці хімічні елементи самі не мають антиоксидантної дії, але потрібні для виявлення активності деякими антиоксидантними ферментами.

Сечова кислота є на сьогоднішній день антиоксидантом найвищої концентрації в крові людини. Сечова кислота – це антиоксидант оксипурин, що утворюється з ксантину за допомогою ферменту ксантинооксидази, і є проміжним продуктом метаболізму пурину [38]. Сечова кислота має найвищу концентрацію будь-якого антиоксиданту в крові та забезпечує понад половину загальної антиоксидантної здатності сироватки людини. Антиоксидантна

діяльність сечової кислоти є складною, враховуючи, що вона не реагує з деякими окисниками, такими як супероксид, але діє проти пероксинітриту, пероксидів та гіпохлорної кислоти [39, 40].

Аскорбінова кислота або вітамін С – це моносахаридний окисно-відновний каталізатор, який зустрічається як у тварин, так і у рослин. Оскільки один з ферментів, необхідних для утворення аскорбінової кислоти, був втрачений мутацією під час еволюції приматів, людина повинна отримувати її зі свого раціону, тому це дієтичний вітамін. Більшість тварин здатні виробляти вітамін С, і не потребують його у своєму раціоні харчування як дієтичну добавку [42]. Аскорбінова кислота необхідна для перетворення проколагену в колаген шляхом окиснення залишку проліну до гідроксипроліну. В інших клітинах він підтримується у зниженій формі реакцією з глутатіоном, який може каталізуватися дисульфідною ізомеразою та глутаредоксинами. Аскорбінова кислота є окисно-відновним каталізатором, який може знижувати та нейтралізувати реактивні форми Оксигену, такі як пероксид водню. Крім прямого антиоксидантного впливу, аскорбінова кислота є й субстратом окисно-відновного ферменту – аскорбату пероксидази [41].

Глутатіон є цистеїном відпрацьованого пептиду в більшості форм аеробного живлення. Він не вимагається в раціоні, а натомість синтезується в клітинах зі складових амінокислот. Глутатіон володіє антиоксидантними властивостями, оскільки група тіолів у його цистеїновій частині є відновлювальним агентом і може бути оборотно окиснена та знижена. У клітинах глутатіон підтримується у зниженій формі ферментом глутатіонредуктазою. В свою чергу, він зменшує інші метаболіти та ферментні системи, такі як аскорбат у циклі глутатіон-аскорбат, а також реагує безпосередньо з окисниками. Через високу концентрацію та центральну роль у підтримці окислювально-відновного стану клітини глутатіон є одним з найважливіших клітинних антиоксидантів [38].

Вітамін Е – спільна назва для набору восьми споріднених токоферолів та токотрієнолів, які є жиророзчинними вітамінами з

антиоксидантними властивостями. З них  $\alpha$ -токоферол був найбільш вивченим, оскільки має найбільшу біодоступність, бо організм переважно поглинає та метаболізує цю форму.

Було заявлено [40, 41], що форма  $\alpha$ -токоферолу є найважливішим ліпідно розчинним антиоксидантом та захищає мембрани від окиснення, реагуючи з ліпідними радикалами, що утворюються в ланцюговій реакції пероксидації ліпідів. Це видаляє проміжні продукти вільних радикалів і запобігає продовженню реакції поширення. Зазначена реакція виробляє окиснені радикали  $\alpha$ -токофероксилу, що можуть бути перероблені знову до активної відновленої форми при взаємодії з іншими антиоксидантами, такими як аскорбат, ретинол або убихінол. Це узгоджується з висновками, що  $\alpha$ -токоферол, ефективно захищає клітини-дефіцити глутатіонпероксидази 4 (GPX4) від загибелі клітин. GPX4 є єдиним відомим ферментом, який ефективно знижує ліпід-гідропероксидази в біологічних мембранах [42].

#### **1.4. Заключення. Постановка задачі**

З огляду літератури можна зробити висновки, що дослідження властивостей похідних нікотинаміду, є досить перспективним напрямком, бо вони можуть застосовуватися як аналоги лікарських засобів. Отже, синтез нових похідних нікотинаміду має як науковий, так і прикладний інтерес.

## РОЗДІЛ II. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ.

### 2.1. Спеціальні методи досліджень

I. У ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», у відділі медичної хімії було розроблено методика, щодо визначення антиоксидантних властивостей досліджуваних речовин.

Для пошуку нових лікарських препаратів, які можуть проявляти антиоксидантні властивості, нами було взято для дослідження ряд похідних нікотинаміду, а саме: 2a, 2b, 2c, 3, 4, 5, 6, 7.

Як речовину порівняння було взято аскорбінову кислоту. Дослідження проведено по наступним етапам:

1. Проведення пробопідготовки. Для цього необхідно гомогенізувати яєчний білок в калій-фосфатному буфері у співвідношенні 1:1
2. Розведення, отриманої емульсії на попередньому етапі, гомогенізованого яєчного білка з калій-фосфатним буфером. Розведення в 25 разів, за схемою: до 1мл отриманої емульсії додаємо 24 мл калій-фосфатного буферу.
3. Підготовка пробірок для речовин, що досліджуються (2a, 2b, 2c, 3, 4, 5, 6, 7), та препарату порівняння – вітамін С. Пронумеруємо 11 чистих пробілок, та ставимо їх до термоштативу.
4. Проведення розчинення досліджуваних речовини в диметилсульфоксиді (DMSO), концентрація якого становить 3мг/мл. До кожної пробірки з досліджуваними речовинами додаємо по 1 мл DMSO із зазначеною вище концентрацією.
5. До розведеної емульсії, в кожному пробірку (2a, 2b, 2c, 3, 4, 5, 6, 7) за допомогою одноканальної піпетки, послідовно вносимо по 1 мл:
  - 0,5 мл (3мг/мл) досліджуваної речовини;
  - FeSO<sub>4</sub> 0,7% – 0,5 мл ;
  - Калій-фосфатний буфер – 3 мл.
6. Проведення інгібування на водяній бані, за температури 37 °С, протягом 60 хв.



7. Після охолодження необхідно додати до розчинів:

- 2 мл трихлороцтової кислоти (ТХО) (20%);
- Трилон В 50мг/мл – 0,05 мл.

8. Центрифугування протягом 10 хв, при 4000 обертів.

9. Необхідно обережно відібрати супернотант в окремій чистій пробірці, які заздалегідь пронумерувати та додати:

- 2 мл супернотанту;
- 2 мл ТБК 1%. Обов'язково повинен бути щойно виготовлений розчин!

10. Інгібування на водяній бані за температури 95 °С, протягом 35 хв.

11. Вимірювання оптичної густини отриманого розчину на КФК (довжина хвилі  $\lambda$  540) [5].

II. Приготування калій-фосфатного буферу:

- Зважуємо 2,7 г –  $\text{K}_2\text{HPO}_4$  та 3,9 г –  $\text{KCl}$  (40 mM  $\text{K}_2\text{HPO}_4$  + 105 mM  $\text{KCl}$ ), рН= 7,5
- Доводимо значення рН за допомогою розчину  $\text{KOH}$  [7].

III. Приготування розчину трилону В:

- Зважуємо 1 г трилону В, кількісно переносимо до стакану та доводимо дистильованою  $\text{H}_2\text{O}$  до 40 мл.

IV. Приготування розчину ТХО (трихлороцтової кислоти) 20%:

- розводимо 10 мл ТХО на 40 мл дистильованої  $\text{H}_2\text{O}$  [4].

V. Константи Гамета – це вираз для лінійної залежності вільних енергій, фундаментального принципу фізичної органічної хімії, яке стверджує, що кількісні зміни реакційної здатності в одній реакції з двох схожих (тобто в яких вихідні реагенти розрізняються лише деякими замісниками) корелюють з кількісними змінами реакційної здатності в іншій [6].

Рівняння Гамета в органічній хімії описує лінійне співвідношення вільної енергії, що відносить швидкість реакції та константу рівноваги для багатьох реакцій за участі похідних мета- і пара- замісників [9].

Основна ідея полягає в тому, що для будь-яких двох реакцій з двома ароматичними реагентами, що відрізняються лише типом замісника, зміна вільної енергії активації пропорційна зміні вільної енергії Гіббса. Це поняття не впливає з елементарної термодинаміки чи хімічної кінетики і було введене Гамметтом інтуїтивно.

Константи Гамета ( $\sigma_{\text{пара}}$ ,  $\sigma_{\text{мета}}$ ) є мірою електронних ефектів (поля і резонансного ефекту) групи X, пов'язаної з бензеновим кільцем (табл. 2.1.).

Таблиця

## 2.1

Значення констант замісників Гамета [46]

Група	$\sigma_{\text{пара}}$	$\sigma_{\text{мета}}$	Група	$\sigma_{\text{пара}}$	$\sigma_{\text{мета}}$
O <sup>-</sup>	-0,81	-0,47	Br	0,26	0,37
NMe <sub>2</sub>	-0,63	-0,10	I	0,28	0,34
NH <sub>2</sub>	-0,57	-0,09	COOH	0,44	0,35
OH	-0,38	0,13	COOR	0,44	0,35
OMe	-0,28	0,10	COMe	0,47	0,36
CMe <sub>3</sub>	-0,15	-0,09	CF <sub>3</sub>	0,53	0,46
Me	-0,14	-0,06	NH <sub>3</sub> <sup>+</sup>	0,60	0,86
H	0,00	0,00	CN	0,70	0,62
Ph	0,05	0,05	SO <sub>2</sub> Me	0,73	-
COO <sup>-</sup>	0,11	0,02	NO <sub>2</sub>	0,81	0,71
F	0,15	0,34	NMe <sub>3</sub> <sup>+</sup>	0,82	0,88
Cl	0,24	0,37	N <sub>2</sub> <sup>+</sup>	1,93	1,65 [21]

## 2.2. Матеріали досліджень

В ході проведення синтезу та досліджень похідних амідів нікотинової кислоти, було використано лабораторний посуд та лабораторне обладнання.

*Ваги аналітичні* – це різновид лабораторних ваг, які використовуються при виконанні фізичних і хімічних аналізів, в яких результати, одержувані в

процесі вимірювання маси предмета, потрібно отримувати з особливо високою точністю. Їх використовують для визначення маси твердих, сипучих і рідких речовин з точністю від 0,01 до 0,00001 мг.

*Магнітна мішалка* – це лабораторний прилад, який створює безперервне перемішування матеріалів за допомогою електромагнітного поля.

За допомогою магнітної мішалки, можна виконувати наступні види робіт з хімічними реактивами (в тому числі в'язкими):

- змішування;
- диспергування;
- надання однорідності;
- титрування;
- проведення хімічних реакцій;
- температурна обробка хімічного реактиву [42].

*Гомогенізатор лабораторний* – це прилад для отримання однорідних, дрібно подрібнених сумішей, а також емульсій високої дисперсності. Широко використовуються в лабораторних і виробничих організаціях.

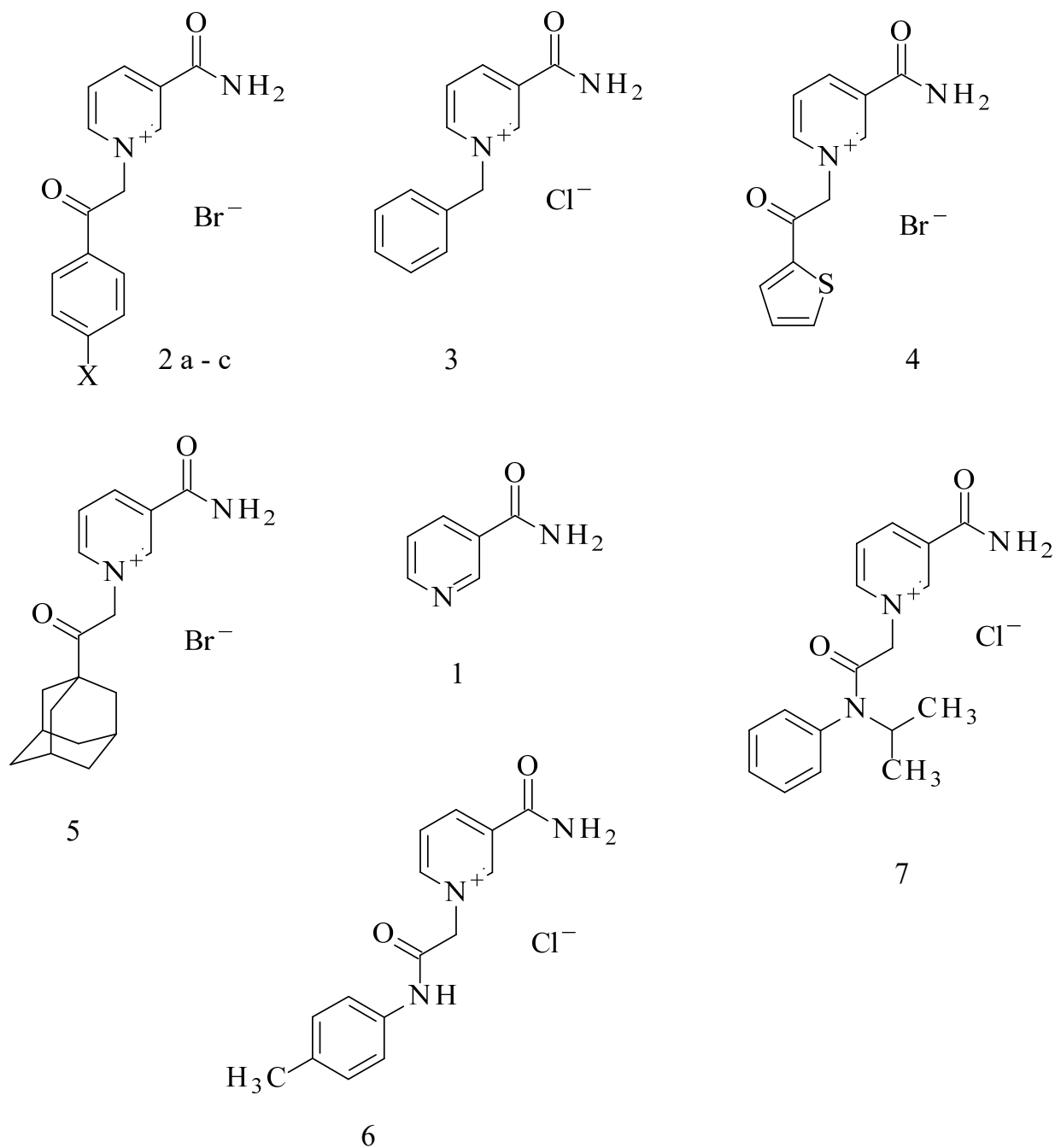
*Центрифуга*. Принцип дії приладу заснований на поділі часток різної щільності в полі сили тяжіння. Центрифуги в лабораторній практиці застосовуються для розділення крові, осадження клітин, субклітинних органел, вірусів, білків і нуклеїнових кислот в розчині.

*Спектрометр* - оптичний прилад, який призначений для накопичення спектра, його кількісної обробки та аналізу. Для отримання аналізованого спектра використовується певний вид випромінювання (рентгенівське, лазерне, іскрове), а його реєстрація відбувається шляхом флуоресценції. Як правило, в ході дослідження вимірюються інтенсивність випромінювання, його довжина, хвиля, частота, але можуть бути визначені й інші параметри. Прилади працюють в діапазоні довжин хвиль: від  $\gamma$  до ІЧ-випромінювання [43].

## РОЗДІЛ III. СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ НОВИХ ПОХІДНИХ ВІТАМІНУ РР

### 3.1. Загальна методика синтезу нових похідних вітаміну РР

Нами було синтезовано та досліджено на антиоксидантні властивості ряд похідних амідів нікотинової кислоти, а саме [44].



де **a)** H, **b)** Cl, **c)** OCH<sub>3</sub>

Після проведення синтезу нових похідних нікотинамідів було пороховано вихід продуктів синтезу нових похідних нікотинамідів (табл.2).

Таблиця 3.2.

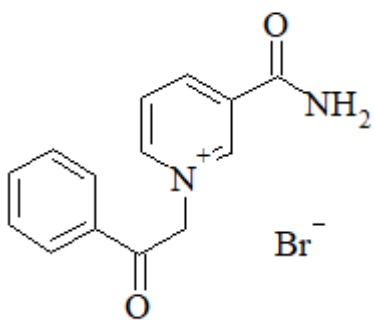
## Практичний вихід продуктів реакції

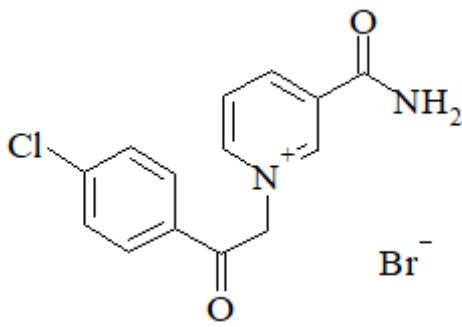
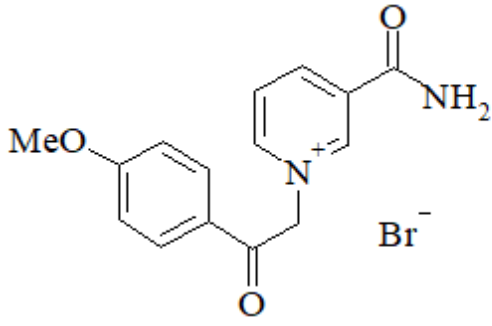
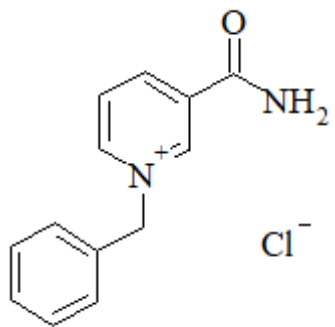
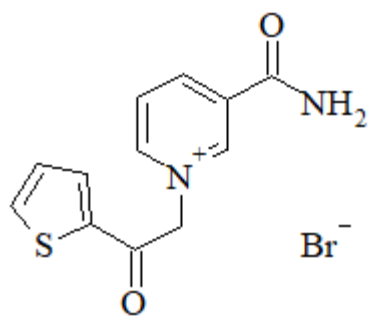
Результат синтезу	Теоретина маса, г	Практична маса, г	Вихід, %
2a	3,20	2,47	77
2b	3,55	3,02	85
2c	3,50	2,42	69
3	3,95	1,9	48
4	3.26	2,09	64
5	3,79	2,96	78
6	3,05	1,56	51
7	3,33	1,97	59

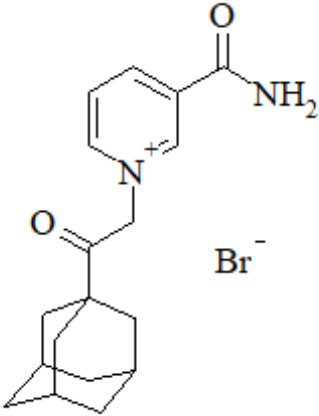
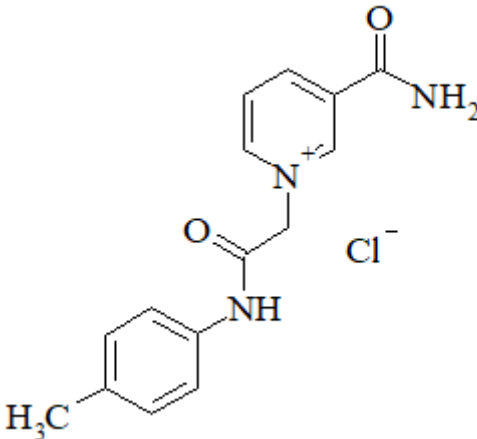
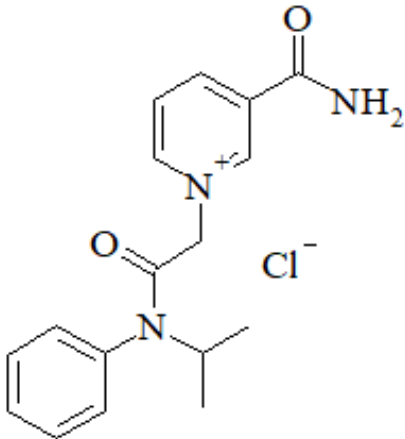
Дані про фізико-хімічні параметри отриманих похідних амідів нікотинової кислоти табл. 3 .

Таблиця 3

## Фізико-хімічні параметри синтезованих сполук

Сполука	Структурна формула	Брутто-формула	Mr	Тпл, °C
2a		$C_{14}H_{13}BrN_2O_2$	321	217-218

2b	 <chem>CC(=O)Nc1ccn([CH2]C(=O)c2ccc(Cl)cc2)c1.[Br-]</chem>	$C_{14}H_{12}BrClN_2O_2$	355	246-247
2c	 <chem>CC(=O)Nc1ccn([CH2]C(=O)c2ccc(OC)cc2)c1.[Br-]</chem>	$C_{15}H_{15}BrN_2O_3$	351	251-263
3	 <chem>CC(=O)Nc1ccn([CH2]c2ccccc2)c1.[Cl-]</chem>	$C_{13}H_{13}ClN_2O$	248	>260
4	 <chem>CC(=O)Nc1ccn([CH2]C(=O)c2ccsc2)c1.[Br-]</chem>	$C_{12}H_{11}BrN_2O_2S$	327	232-233

5		$C_{18}H_{23}BrN_2O_2$	379	>260
6		$C_{15}H_{16}ClN_3O_2$	309	242-243
7		$C_{17}H_{20}ClN_3O_2$	333	280-281

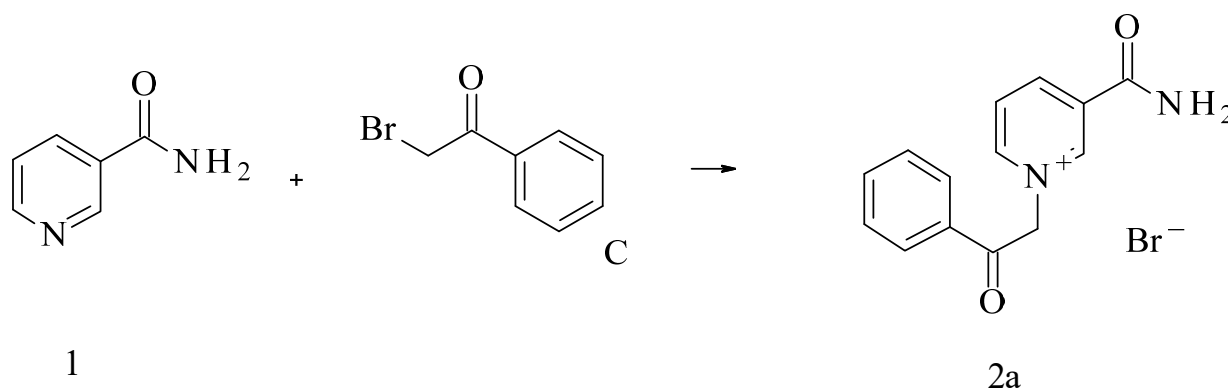
Отже, синтезовані нові похідні (2a-b, 3, 4, 5, 6, 7) за своїми фізичними властивостями схожі на нікотинамід. Одержані речовини є кристалічними, не мають різкого запаху та гарно розчиняються в органічних розчинниках, стійкий при зберіганні на повітрі.

### 3.2. Експериментальна хімічна частина

Нами було проведено синтез ряду нових похідних нікотинаміду, невідомих у науковій літературі. Методики проведеного синтезу наведено нижче.

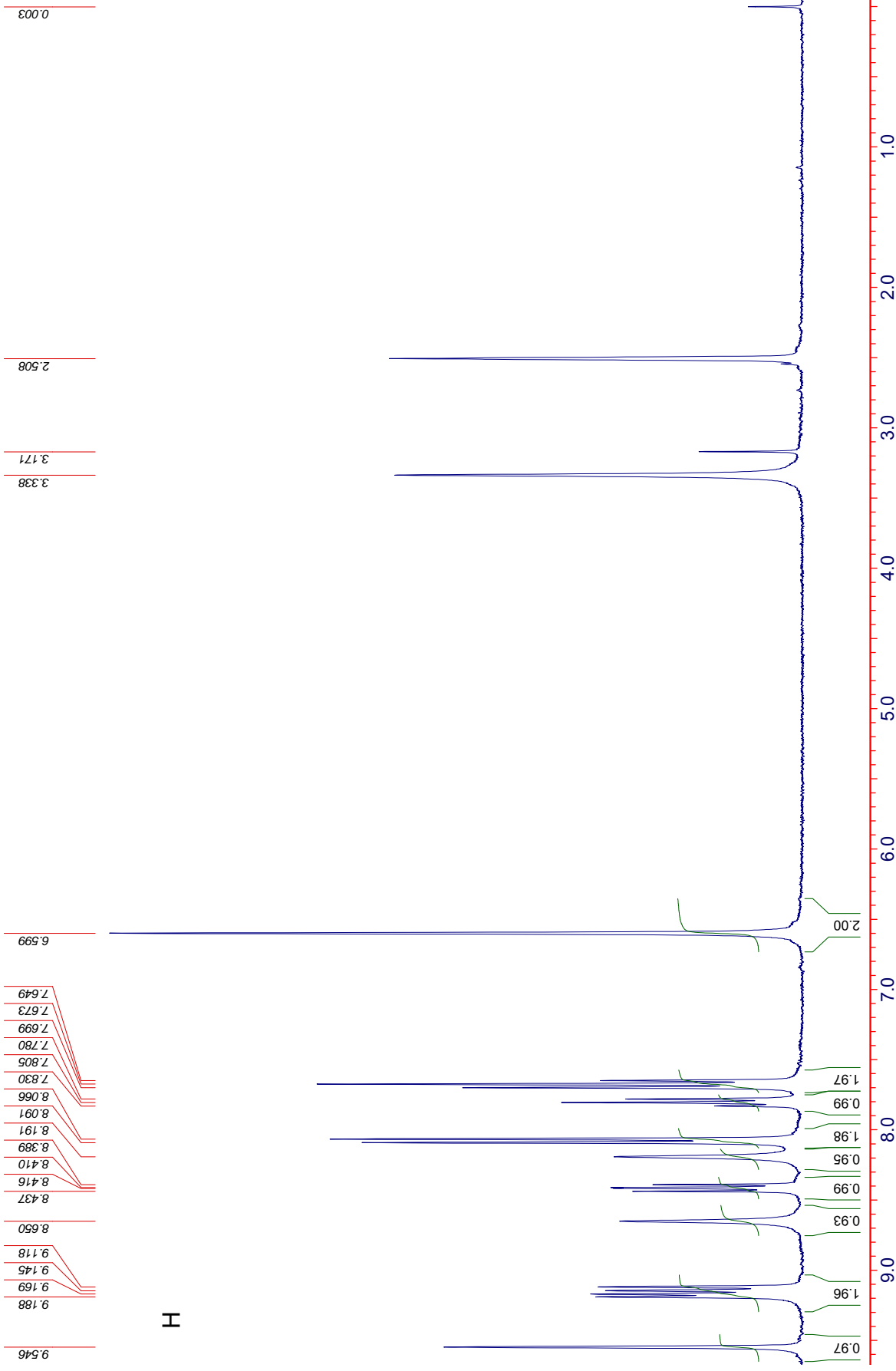
#### Синтез броміду 3-карбомойл-1-(2-оксо-2-фенілетил)-піридинію (2a).

До розчину 1,22 г (0,01 моль) аміду нікотинової кислоти (1) в 100 мл етанолу при перемішуванні додавали 1,99 г (0,01 моль)  $\alpha$ -бромацетофенону (8). Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 3-х години. Після охолодження осад, що випав відфільтровували, промили етанолом та висушили. Вихід цільового продукту 2,47 г (77%).  $T_{пл.}=217-218\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Знайдено, %: N=8,88  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}_2$ . Вирахувано, %: N=8,72.



Спектр ПМР (ДМСО- $d_6$ , ТМС): 6.60 (с, 2H,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 7.65 - 8.09 (м, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 8.19 та 8.65 (уш.с.+ уш.с., 1H+1H,  $\text{NH}_2$ ), 8.41 (т, 1H,  $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$ ), 9.13 (д, 1H,  $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$ ), 9.18 (д, 1H,  $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$ ), 9.55 (с, 1H,  $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$ ).

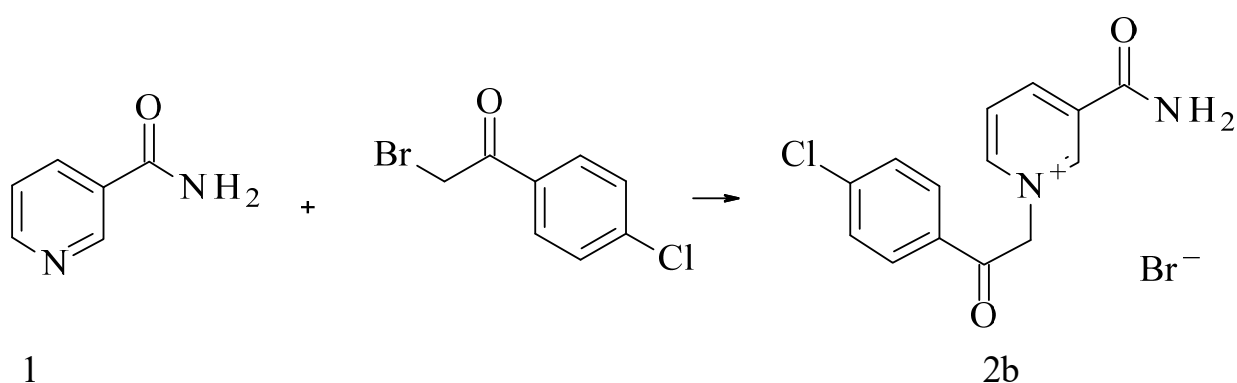




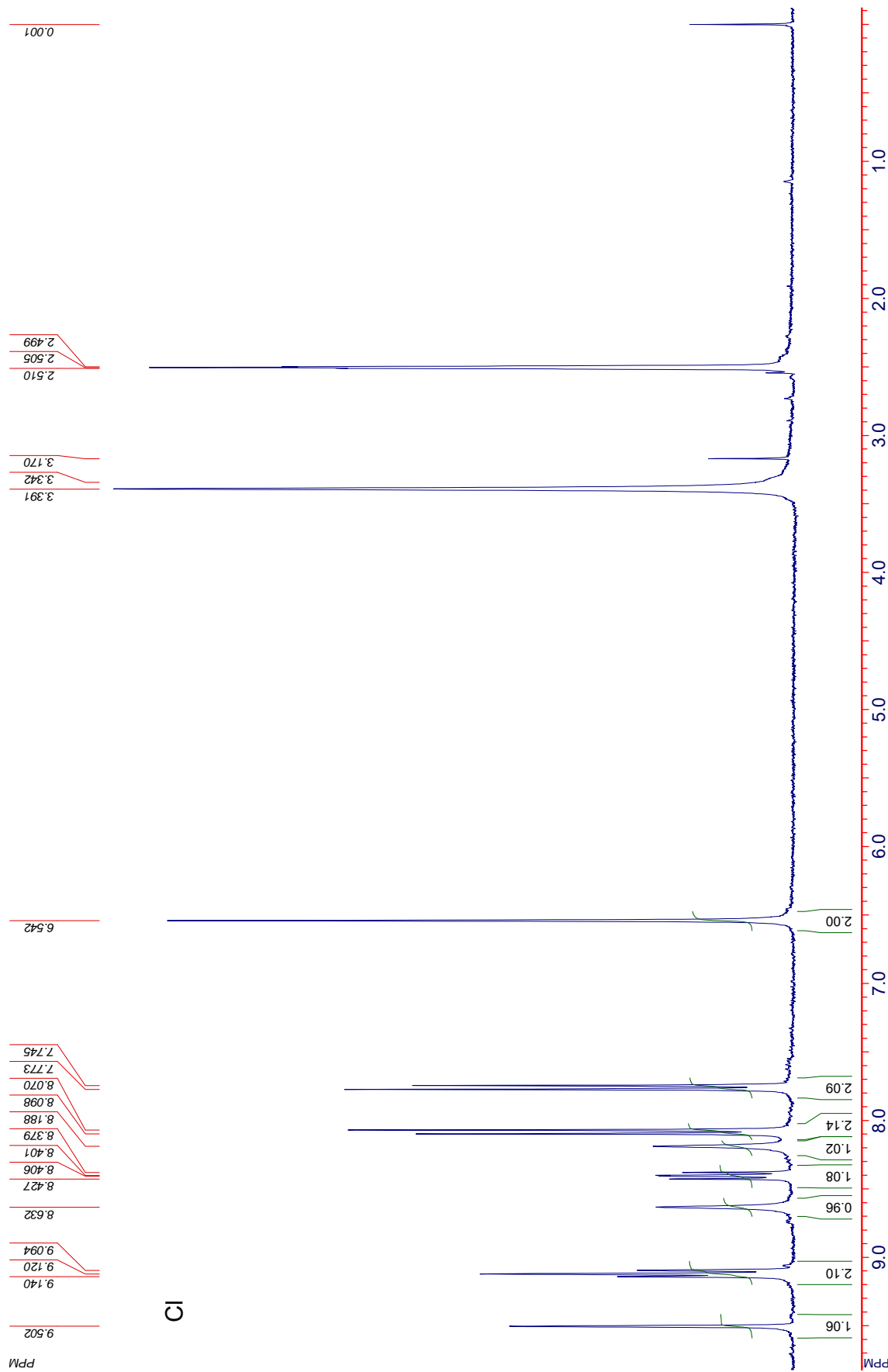
File name: H	Operator:	SF: 299.9450 MHz	NSC: -1	PW: 6.00 usec, RG: 0	SI: 16384
Date:	Solvent:	SW: 5099 Hz	TE: 0 K	AQ: 3.21 sec, RD: 2.00 sec	

**Синтез броміду 3-карбомойл-1-[2-(4-хлорофеніл)-2-оксоетил]-піридинію (2b).**

До розчину 1,22 г (0,01 моль) аміду нікотинової кислоти (1) та 100 мл етанолу (9) при перемішуванні додавали 2,33 г (0,01 моль)  $\alpha$ -бром-4-хлорацетофенону. Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 3-х годин. Після охолодження осад, що випав, відфільтровували, промили етанолом та сушили. Вихід складає 3,02 г (85%). Т.пл.=246-247 °С. Знайдено, %: N=7,73  $C_{14}H_{12}BrClN_2O_2$ . Вираховано, %: N=7,87.



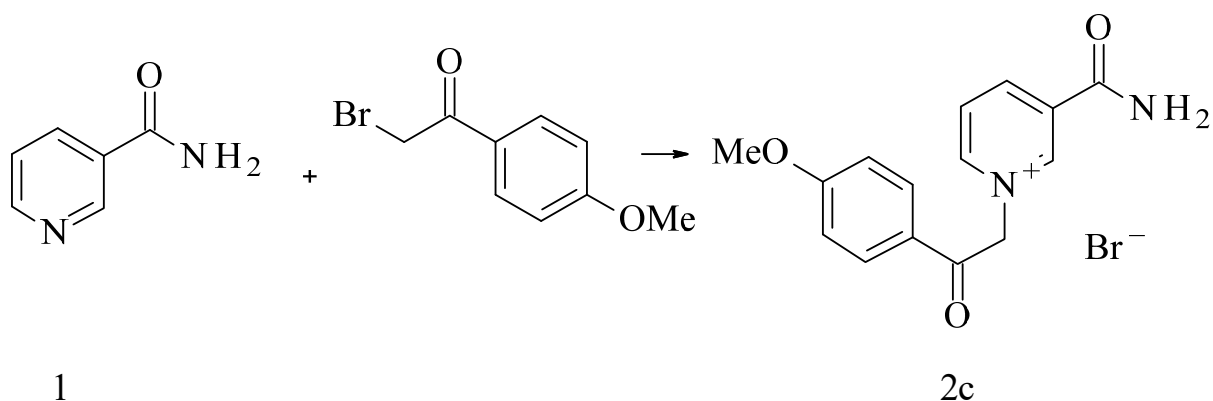
Спектр ПМР (ДМСО- $d_6$ , ТМС): 6.54 (с, 2H,  $CH_2CO$ ), 7.76 та 8.09 (д-д, 4H,  $C_6H_4$ ), 8.19 та 8.65 (уш.с.+ уш.с., 1H+1H,  $NH_2$ ), 8.40 (т, 1H,  $C_5H_4N$ ), 9.11 (д, 1H,  $C_5H_4N$ ), 9.13 (д, 1H,  $C_5H_4N$ ), 9.50 (с, 1H,  $C_5H_4N$ ).



File name: CI	Operator:	SF: 299.9450 MHz	NSC: -1	PW: 6.00 usec, RG: 0	SI: 16384
Date:	Solvent:	SW: 5099 Hz	TE: 0 K	AQ: 3.21 sec, RD: 2.00 sec	

### Синтез бромиду 3-карбомоїл-1-[2-(4-метоксифеніл)-2-оксоетил]-піридинію (2с).

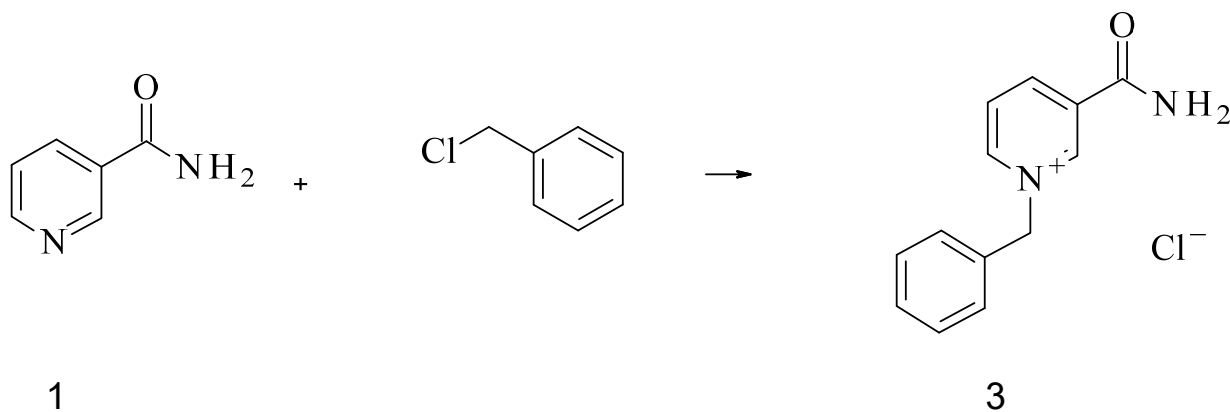
До розчину 1,22 г (0,01 моль) аміді нікотинової кислоти (1) в 100 мл етанолу при перемішуванні додавали 2,29 г (0,01 моль)  $\alpha$ -бром-4-метоксиацетофенону (10). Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 3-х годин. Після охолодження осад, що випав відфільтровували, промивали етанолом, сушили. Вихід складає 2,42 г (69%).  $T_{пл.} = 251-263\text{ }^\circ\text{C}$ . Знайдено, %: N=7,98  $C_{15}H_{15}BrN_2O_3$ . Вирахувано, %: N=7,83.



Спектр ПМР (ДМСО- $d_6$ , ТМС): 3.91 (с, 3Н, OCH<sub>3</sub>), 6.52 (с, 2Н, CH<sub>2</sub>CO), 7.12 та 8.05 (д-д, 4Н, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 8.09 та 8.59 (уш.с.+ уш.с., 1Н+1Н, NH<sub>2</sub>), 8.37 (т, 1Н, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N), 9.12 (д, 1Н, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N), 9.17 (д, 1Н, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N), 9.57 (с, 1Н, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N).

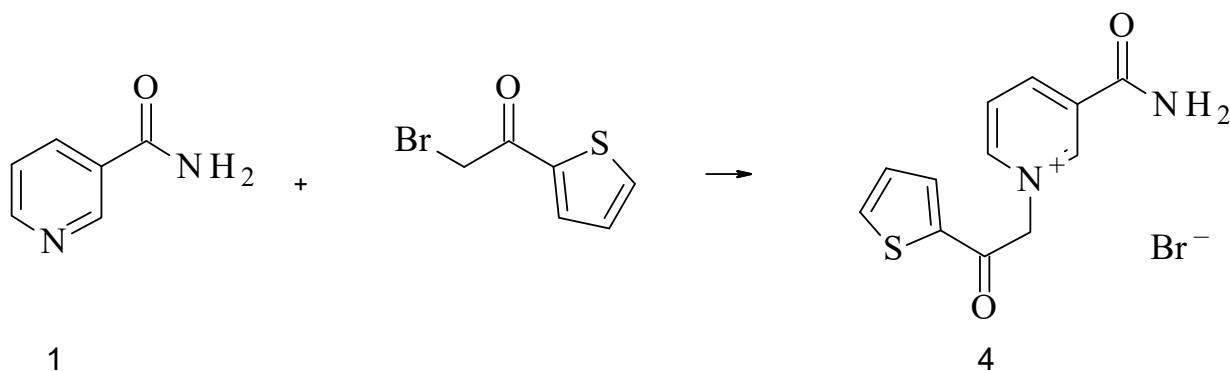
### Синтез хлориду 3-карбомоїл-1-бензилпіридинію (3).

До розчину 1,22 г (0.01 моль) аміді нікотинової кислоти (1) в 100 мл етанолу при перемішуванні додавали 1,27 г (0,01 моль) бензилхлориду(11). Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 8-ми годин. Після охолодження осад, що випав відфільтровували, промивали етанолом, сушили. Вихід складає 1,19 г (48%).  $T_{пл.} = >260\text{ }^\circ\text{C}$ . Знайдено, %: N=11,5  $C_{13}H_{13}ClN_2O$ . Вирахувано, %: N=11,3.



**Синтез броміду 3-карбомойл-1-(2-оксо-2-тіофен-2-іл-етил)-піридинію (4).**

До розчину 1,22 г (0,01 моль) аміду нікотинової кислоти (1) в 100 мл етанолу при перемішуванні додавали 2,05 г (0,01 моля) 2-бром-1-тіофен-2-іл-етанону (12). Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником 3 години. Після охолодження осад, що випав відфільтровували, промивали етанолом, сушили. Вихід 2,09 г (64%).  $T_{пл.}=232-233^{\circ}C$ . Знайдено, %: N=8,43  $C_{12}H_{11}BrN_2O_2S$ . Вирахувано, %: N=8,56.

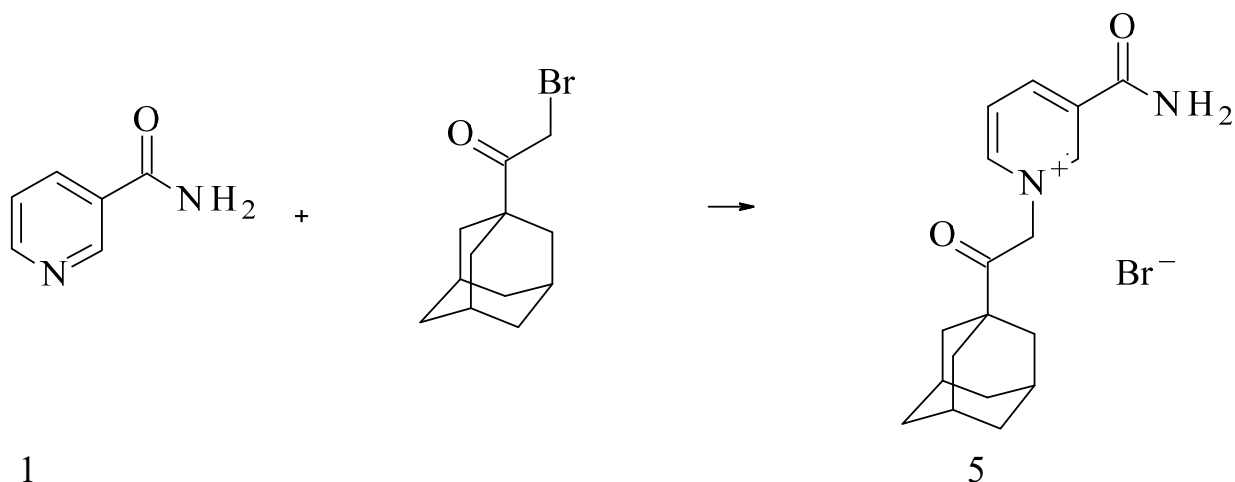


Спектр ПМР (ДМСО- $d_6$ , ТМС): 6.51 (с, 2H,  $CH_2CO$ ), 7.41 (т, 1H,  $C_4H_3S$ ), 8.22 (м, 2H,  $C_4H_3S$ ), 8.13 та 8.59 (уш.с.+ уш.с., 1H+1H,  $NH_2$ ), 8.39 (т, 1H,  $C_5H_4N$ ), 9.11 (д, 1H,  $C_5H_4N$ ), 9.18 (д, 1H,  $C_5H_4N$ ), 9.55 (с, 1H,  $C_5H_4N$ ).

**Синтез броміду 3-карбомойл-1-(2-адамантан-1-іл-2-оксоетил)-піридинію (5).**

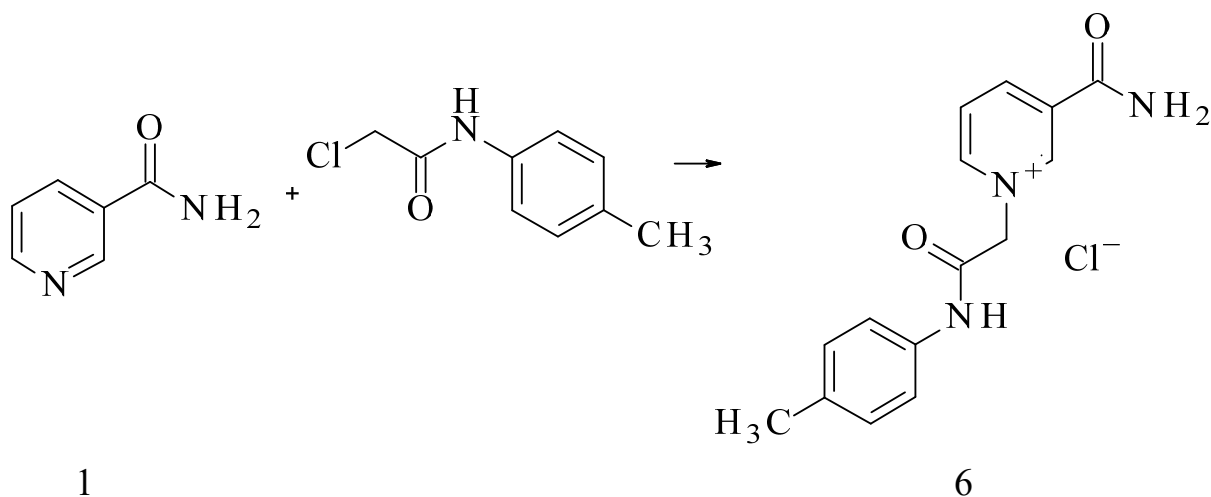
До розчину 1,22 г (0,01 моль) аміду нікотинової кислоти (1) в 100 мл етанолу при перемішуванні додавали 2,57 г (0,01 моль) 1-адамантан-1-іл-2-брометанону (13). Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 8-ми годин. Після охолодження осад, що випав відфільтровували,

промивали етанолом, сушили. Вихід складає 2,96 г (78%).  $T_{пл.} \Rightarrow 260^\circ\text{C}$ .  
Знайдено, %: N=7,52  $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{BrN}_2\text{O}_2$ . Вираховано, %: N=7,39.



### Синтез хлориду 3-карбомоїл-1-(*пара*-толілкарбомоїлметил)-піриди- нію (6).

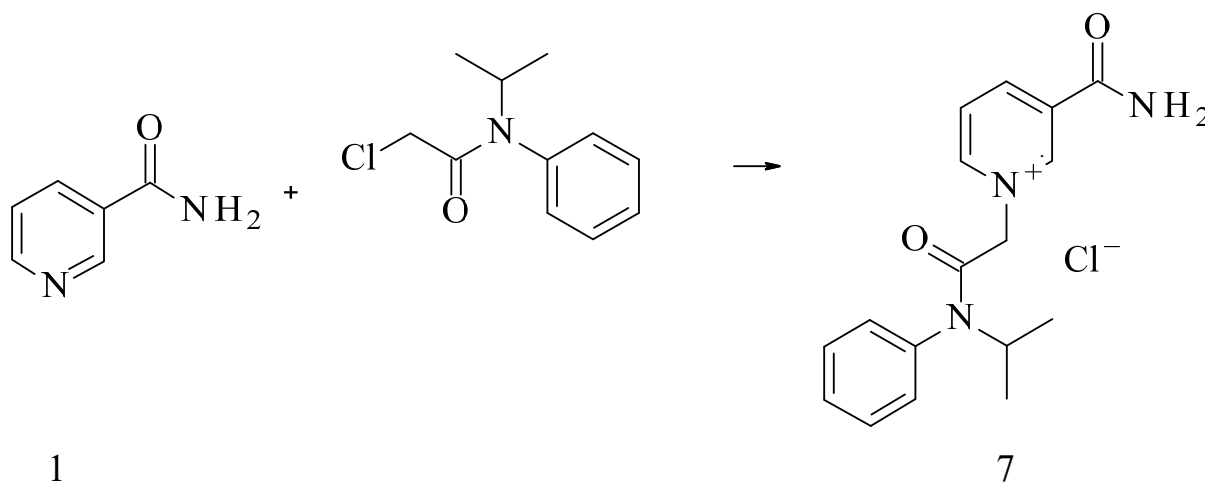
До розчину 1,22 г (0,01 моль) аміду нікотинової кислоти (1) в 100 мл етанолу при перемішуванні додавали 1,84 г (0,01 моль) 2-хлоро-N-(*пара*-толіл)-ацетаміду (14). Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником 5 годин. Після охолодження осад, що випав, відфільтровували, промивали етанолом, сушили. Вихід складає 1,56 г (51%).  $T_{пл.} = 242-243^\circ\text{C}$ . Знайдено, %: N=13,5  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_2$ . Вираховано, %: N=13,7.



Спектр ПМР (ДМСО- $d_6$ , ТМС): 2.26 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 5.83 (с, 2H,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 7.13 та 7.55 (д-д, 4H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 8.20 та 8.88 (уш.с.+ уш.с., 1H+1H,  $\text{NH}_2$ ), 8.34 (т, 1H,  $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$ ), 9.17 (д, 1H,  $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$ ), 9.27 (д, 1H,  $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$ ), 9.68 (с, 1H,  $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$ ), 11.3 (с, 1H, NH).

### Синтез хлориду 3-карбомойл-1-[(ізопропілфеніл-карбомойл)-метил]-піридинію (7).

До розчину 1,22 г (0,01 моль) аміду нікотинової кислоти (1) в 100 мл етанолу при перемішуванні додавали 2,12 г (0,01 моль) 2-хлоро-N-ізопропіл-N-фенілацетаміду (15). Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником 5 годин. Після охолодження осад, що випав, відфільтровували, промивали етанолом, сушили. Вихід склав 1,97 г (59%).  $T_{пл.} = 280-281\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Знайдено, %: N=13,5  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_2$ . Вираховано, %: N=13,7.



Спектри ПМР були зареєстровані на спектрометрі Bruker DRX-500, робоча частота 500,13 МГц, внутрішній стандарт ТМС у розчині DMSO-d<sub>6</sub> + CCl<sub>4</sub> (1:3). Контроль за чистотою синтезованих сполук здійснювався за допомогою ТХС на пластинках Silufol UV-254 у системі хлороформ – метанол 9:1. Ліпофільність (LogP) синтезованих сполук була розрахована за допомогою програми ACD LogP.

### 3.3. Визначення антиоксидантних властивостей нових похідних нікотинаміду

За допомогою запропонованої методики, що описана у розділі 2, було проведено дослідження на визначення антиоксидантної активності (АОА) нових похідних аміду нікотинової кислоти. Дослідження проводилися у науково-дослідницькій лабораторії, відділ медичної хімії при ДУ «Інститут

фармакології та токсикології НАМН України». Досліди проводилися у трикратному повторенні (табл. 3.3.) [46].

Таблиця 3.3.  
Антиоксидантні властивості нових похідних вітіміну РР

№	Речовина	Оптична густина				Вміст МДА (нмоль/мл емульсії ЖПЛ)	АОА (% до контролю)
		1	2	3	Середнє значення		
	ДМСО	0,14	0,14	0,14	0,14	0,94	
	Вітамін С	0,06	0,06	0,06	0,06	0,41	
2a	C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	0,11	0,10	0,11	0,10	0,68	48,39
2b	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> BrClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	0,05	0,05	0,05	0,05	0,32	116,94
2c	C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	0,17	0,17	0,17	0,17	1,08	-28,23
3	C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>2</sub> O	0,241	0,24	0,24	0,24	1,54	-114,11
4	C <sub>12</sub> H <sub>11</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S	0,08	0,08	0,08	0,08	0,54	75,40
5	C <sub>18</sub> H <sub>23</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	0,23	0,23	0,23	0,23	1,47	-100,81
6	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	0,10	0,10	0,10	0,10	0,64	56,45
7	C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	0,27	0,27	0,27	0,27	1,78	-158,87

За даними таблиці, тільки чотири речовини з досліджених володіють антиоксидантними властивостями, а саме: 2a, 2b, 4 та 6 (Рис. 3). Досліджувані речовини 2c, 3, 5 та 7 володіють протилежними властивостями – прооксидантними, вони здатні завдавати окислювальної шкоди, взаємодіючи з різними біомолекулами, такими як ліпіди, білки та ДНК.



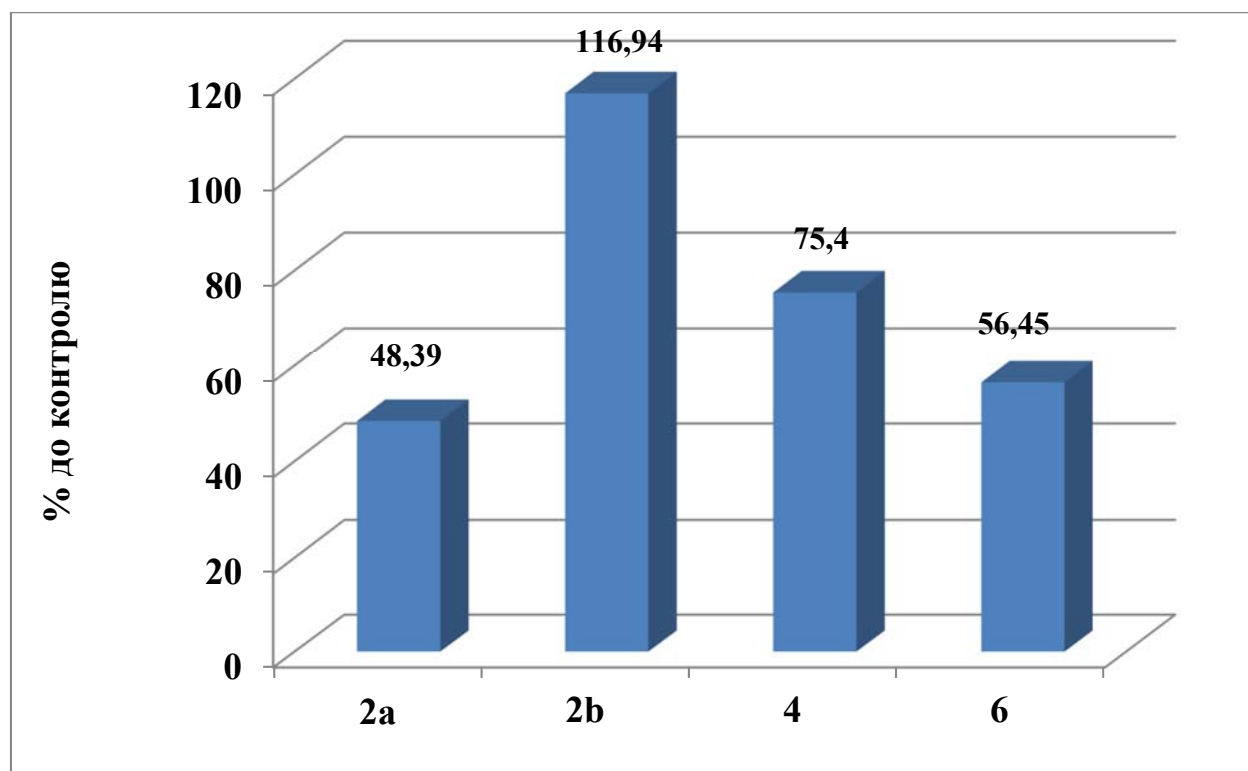


Рис.3. Антиоксидантні властивості нових похідних вітаміну РР

Використовуючи константи Гамета, було розроблено та побудовано графік залежності замісників речовин від їх антиоксидантних властивостей.

За допомогою отриманого графіку можна передбачити антиоксидантні властивості ще не синтезованих речовин, знаючи тільки значення замісника по константам Гамета, при цьому відпадає потреба у виконанні синтезу та дослідженнях визначення антиоксидантних властивостей широкого ряду речовин.

Для побудови графіку (Рис.2) було використано константи Гамета замісників досліджуваних речовин, а саме: бромід 3-карбомоїл-1-(2-оксо-2-фенілетил)-піридиній (2a), бромід 3-карбомоїл-1-[2-(4-хлорофеніл)-2-оксоетил]-піридиній (2b) та 3-карбомоїл-1-[2-(4-метоксифеніл)-2-оксоетил]-піридиній (2c).

В табл. 3.4. подано значення замісників Гамета та АОА (%), які використовувались для побудови графіку (Рис.2).

Таблиця 3.4.

Дані для побудови графіку залежності антиоксидантних властивостей речовин від значень замісників за константами Гаммета

№	Група	$\sigma_{\text{пара}}$	АОА, %
2a	Cl	0,24	116
2b	H	0	48
2c	OMe	-0,28	-28

За допомогою програми Microsoft Excel було побудовано графік залежності антиоксидантних властивостей речовин від значень замісників за константами Гамета (Рис.2).

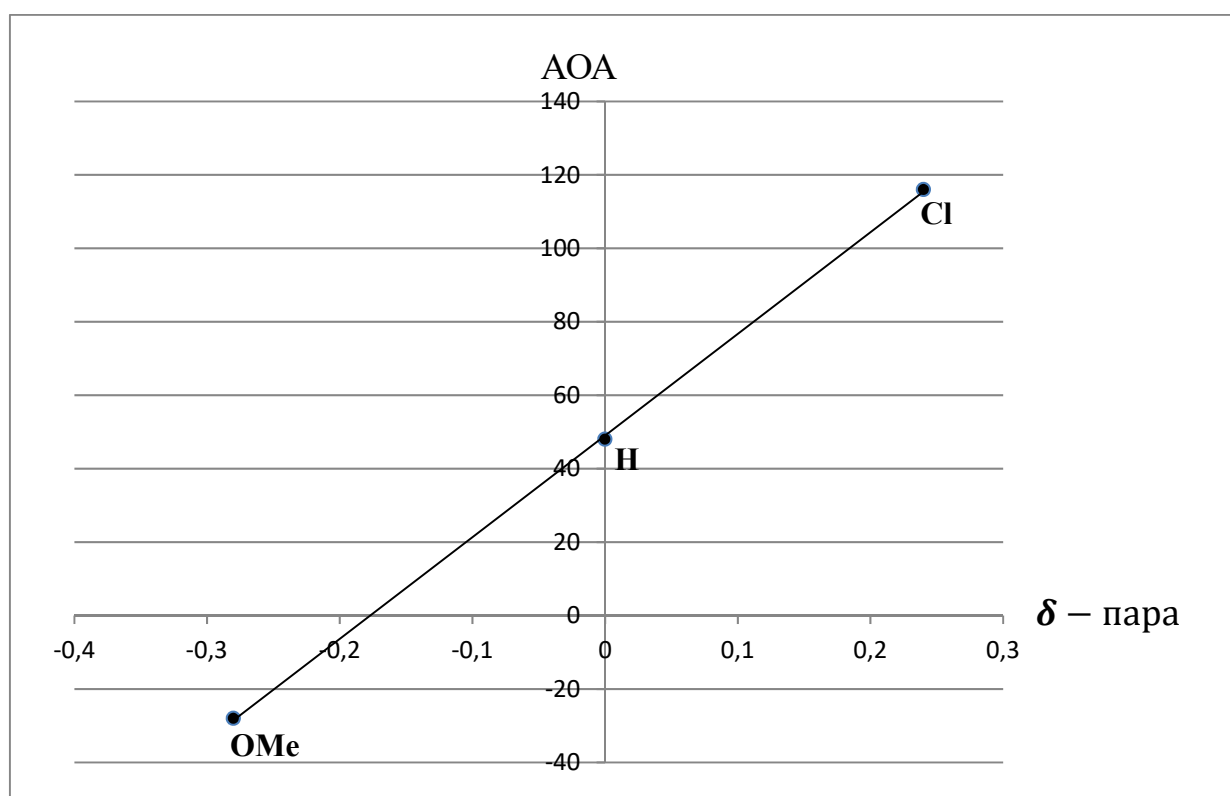


Рис.2. Графік залежності антиоксидантних властивостей речовин від значень замісників за константами Гаммета

На прикладі Феруму можна передбачити можливі антиоксидантні властивості сполуки, яка містить замісник Fe. За даними (табл. 4) значення

замісника Феруму – 0,15. При використанні графіка (Рис. 3) знаходимо АОА, яке становить 90. Отже, сполуки які містять у своєму складі замісник Fe, можуть володіти антиоксидантними властивостями.

Отже, в роботі було проведено аналіз антиоксидантної активності ряду похідних аміду нікотинової кислоти. З усіх досліджених сполук найбільш вираженою здатністю пригнічувати генерацію активних форм Оксигену і перспективним для подальшого дослідження в якості потенціального антиоксиданту є бромід 3-карбомоїл-1-(2-оксо-2-фенілетил)-піридиній (2a), бромід 3-карбомоїл-1-[2-(4-хлорофеніл)-2-оксоетил]-піридиній (2b), броміду 3-карбомоїл-1-(2-оксо-2-тіофен-2-їл-етил)-піридинію (4), хлориду 3-карбомоїл-1-(*пара*-толількарбомоїлметил)-піридинію (6).

## ВИСНОВКИ

1. Зроблено огляд наукової літератури з практично-корисних властивостей та методів синтезу вітаміну РР.
2. Підбрано та вдосконалено методики синтезу нових похідних нікотинаміду.
3. Проведено синтез 8 невідомих в науковій літературі нових похідних вітаміну РР.
4. За допомогою спектральних методів аналізу досліджено деякі фізико-хімічні властивості синтезованих нами речовин та їх практичний вихід.
5. Проведено дослідження на перевірку антиоксидантних властивостей нових синтезованих похідних нікотинаміду. Встановлено, що найбільш вираженою антиоксидантною здатністю володіє бромід 3-карбомойл-1-[2-(4-хлорофеніл)-2-оксоетил]-піридин (2b).
6. Апробовано результати магістерської роботи у вигляді тез на Всеукраїнських та Міжнародних науково-практичних конференціях.
7. Матеріали магістерської роботи можуть бути використані на лекційних та лабораторних заняттях з медичної та фармацевтичної хімії у ВНЗ.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Гонський Я. І., Максимчук Т. П. Біохімія людини: навч. посіб. Тернопіль: Укрмедкнига, 2001. 736 с.
2. Фармацевтична хімія: підручник для вищ. фармац. навч. закл. і фармац. ф-тів вищ. мед. навч. закл. III- IV рівнів акредитації /за загальною редакцією П.О. Безуглого. Вінниця: Нова книга, 2008. 560 с.
3. Боєчко Л. О. Основи біохімії вітамінів і гормонів: навч. посіб. Черкаси : Б.в., 2005. 294 с.
4. Губський Ю.И., Юршенко Н.Н., Шаповая Г.С. Вітаміни. *Укр. біохім. журн.* 1998. №3. С. 124-130.
5. Губський Ю.І, Юршенко Н.М. Наслідки дефіциту вітамінів групи В. *Одеський медичн. журн.* 1998. №4. С. 66-70.
6. Сарафанова Л. А. Пищевые добавки: энциклопедия. СПб: ГИОРД, 2004. С. 420 – 421.
7. Ластухін Ю.О. Харчові добавки. Е-коди. Будова. Одержання. Властивості: навч. посібник. Львів: Центр Європи. 2009. С. 287 – 289.
8. Биохимия: Учебник / Под ред. Е.С. Северина. 2-е изд., испр. Москва: ГЭОТАР-МЕД. 2004. С. 126-127.
9. Димань Т. Функціональні продукти: користь і здоров'я. *Харчова і переробна промисловість.* 2006. № 8–9. С. 24-25.
10. Вдовиченко В.І., Подорожний О.П., Вдовиченко О.В. Профілактична вітамінологія. Львів. 2012. 88 с.
11. Knip M., Douek I. F., Moore W. P. Safety of high-dose nicotinamide. USA: *Diabetologia.* 2000. P. 337–345.
12. Imai S. Nicotinamide phosphoribosyltransferase (Nampt): a link between NAD biology, metabolism, and diseases. *Curr Pharm Des.* 2009. P. 20–28.
13. Braidy N., Poljak A., Grant R. NAD<sup>+</sup> metabolism in the brain of ageing Wistar rats: potential targets for influencing brain senescence. USA: *Biogerontology.* 2014. P. 177–198.

14. Massudi H., Grant R., Braidy N., Guest J., Farnsworth B., Guillemin G.J. Age-associated changes in oxidative stress and NAD<sup>+</sup> metabolism in human tissue. USA: PLoS ONE. 2012. 7 p.
15. Zhu X-H., Lu M., Lee B-Y., Ugurbil K., Chen W. In vivo NAD assay reveals the intracellular NAD contents and redox state in healthy human brain and their age dependences. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015. P. 2876–2881.
16. Gomes A. P., Price N. L., Ling A. Y. Declining NAD<sup>+</sup> induces a pseudohypoxic state disrupting nuclear-mitochondrial communication during aging. *Cell*. 2013. №155. P. 1624–1638.
17. Jayaram H. N., Kusumanchi P., Yalowitz J. A. NMNAT expression and its relation to NAD metabolism. *Curr Med Chem*. 2011. № 18. P. 1962–1972.
18. Araki T., Sasaki Y., Milbrandt J. Increased nuclear NAD biosynthesis and SIRT1 activation prevent axonal degeneration. *Science*. 2004. № 305. P. 1010–1013.
19. Bedalov A., Simon J. A. Neuroscience. NAD to the rescue. *Science*. 2004. № 305. P. 954–955.
20. Williams A., Ramsden D. Nicotinamide: a double edged sword. *Park Relat Disord*. 2005. № 11. P. 413–420.
21. Williams A. C., Cartwright L. S., Ramsden D. B. Parkinson's disease: the first common neurological disease due to auto-intoxication? *QJM*. 2005. № 98. P. 215–226.
22. Anderson D.W., Bradbury K. A., Schneider J. S. Broad neuroprotective profile of nicotinamide in different mouse models of MPTP-induced parkinsonism. *Eur J Neurosci*. 2008. № 28. P. 610–617.
23. Fukuwatari T., Shibata K. Nutritional aspect of tryptophan metabolism. *Int J Tryptophan Res*. 2013. № 6. P. 3–8.
24. Ramsden D. B. Scientific opinion on dietary reference values for niacin. *EFSA J*. 2014. № 12. 3759 p.
25. Richard D. M., Dawes M. A., Mathias C.W., Acheson A., Hill-Kapturczak N., Dougherty DM. L-tryptophan: basic metabolic functions, behavioral

- research and therapeutic indications. *Int J Tryptophan Res.* 2009. № 2. P. 45–60.
26. Szabó N., Kincses Z. T., Toldi J., Vécsei L. Altered tryptophan metabolism in Parkinson's disease: a possible novel therapeutic approach. *J Neurol Sci.* 2011. № 310. P. 256–260.
27. Maddison D. C., Giorgini F. The kynurenine pathway and neurodegenerative disease. *Semin Cell Dev Biol.* 2015. № 40. P. 134–141.
28. Davis I, Liu A. What is the tryptophan kynurenine pathway and why is it important to neurotherapeutics? *Expert Rev Neurother.* 2015. № 15. P. 719–721.
29. Okuda S., Nishiyama N., Saito H., Katsuki H. 3-Hydroxykynurenine, an endogenous oxidative stress generator, causes neuronal cell death with apoptotic features and region selectivity. *J Neurochem.* 2002. № 70. P. 299–307.
30. Coleman M. P., Freeman MR. Wallerian degeneration, WldS, and Nmnat. *Annu Rev Neurosci.* 2010. № 33. P. 245–267
31. Conforti L., Gilley J., Coleman M. P. Wallerian degeneration: an emerging axon death pathway linking injury and disease. *Nat Rev Neurosci.* 2014. № 15. P. 394–409.
32. Brazill J. M, Li C., Zhu Y., Zhai R. G. NMNAT: it's an NAD<sup>+</sup> synthase. It's a chaperone. It's a neuroprotector. *Curr Opin Genet Dev.* 2017. № 44. P. 156–162.
33. Stefano M., Di Orsomando G., Mori V., et al. A rise in NAD precursor nicotinamide mononucleotide (NMN) after injury promotes axon degeneration. *Cell Death Differ.* 2015. № 22. P. 731–742.
34. Zhu Y., Zhang L., Sasaki Y., Milbrandt J., Giddy J. M. Protection of mouse retinal ganglion cell axons and soma from glaucomatous and ischemic injury by cytoplasmic overexpression of Nmnat1. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013. № 54. P. 25–36.

35. Williams P. A., Harder J. M., Foxworth N. E., et al. Vitamin B3 modulates mitochondrial vulnerability and prevents glaucoma in aged mice. *Science*. 2017. № 355. P. 756–760.
36. Trammell S. J., Schmidt M. S., Weidemann BJ, et al. Nicotinamide riboside is uniquely and orally bioavailable in mice and humans. *Nat Commun*. 2016. № 7. 129 p.
37. Меньщикова Е. Б., Ланкин В. З. и др. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты: монография. Москва: Фирма "Слово". 2006. 556 с.
38. Яшин Я. И., Рыжнев В. Ю., Яшин А. Я., Черноусова Н. И. Природные антиоксиданты. Содержание в пищевых продуктах и влияние их на здоровье и старение человека. Москва: Издательство «ТрансЛит». 2009. С. 1-129
39. Бєленічев І. Ф., Коваленко С. І., Дунаєв В. В. "Антиоксиданти: сучасне уявлення, перспективи створення". *Ліки*. 2002. № 1. С. 25-29.
40. Сирохман І. В. Антиоксиданти природного походження / І. В. Сирохман, Р. М. Бойдуник // Вісник Львівської комерційної академії. Серія товаровознавча. – 2009. – Вип. 10. – 138 с
41. Шарова Е.И. Антиоксиданты растений: учебн. пособие. – Санкт-Петербург: изд-во Санкт-Петербург. 2016. 140 с.
42. Особливості дотримання техніки безпеки при роботі в біохімічній та хімічній лабораторіях: навч. посібник для студентів та викладачів вузів / К. В. Александрова, В. М. Швець, М. В. Дячков, Д. А. Васильєв. - Запоріжжя: [ЗДМУ], 2017. – 76 с.
43. Крюковська О.А., Левчук К.О. Охорона праці в галузі (для хімічних спеціальностей) під редакцією к.т.н., доцента Толока А.О.: Навч. посібник. – 2011. – 230 с.
44. Ручкіна О.Ю., Суховєєв В.В., Дроздова Н.І., Демченко А.М. Синтез та властивості похідних вітаміну РР. *Координаційні сполуки: синтез і*



*властивості*: матеріали IV міжнародної науково-практичної конференції (м. Ніжин, 27-28 вер. 2018р.). Ніжин. 2018. 44 с.

45. Константы Гаммета. URL: [http://kochem.samsu.ru/OX\\_doc/constants.htm](http://kochem.samsu.ru/OX_doc/constants.htm)
46. Ручкіна О.Ю., Суховєєв В.В., Демченко А.М. Дослідження кореляції антиоксидантної активності від будови четвертинних солей вітаміну РР. *Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція*: матеріали II науково-практичної internet-конференції з міжнародною участю (м. Харків, 21 лист. 2019 р.) Харків. 2019. 309 с.