

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

Хімія
102 Хімія

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на здобуття освітнього ступеня бакалавр

Синтез та властивості 1,2-діарилімідазол[1,2- α]піридинієвих солей
студента Гаврилюка Руслана Олександровича

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

Допущено до захисту Рецензент д.хім.н., професор Суховєєв В.В.

Завідувач кафедри д.хім.н., професор Суховєєв В.В.

АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота складається з анотації, списку умовних позначень вступу, трьох розділів, висновків та списку використаної літератури. У вступі обґрунтовано актуальність та практичну цінність обраної теми, поставлено мету та завдання дослідження. Об'єктом дослідження є синтез та властивості 1,2-діарилімідазол[1,2- α]піридинієвих солей. Предмет дослідження – фармакологічна дія нових піридинієвих солей. Перший розділ присвячений загальним відомостям про піридин та піридинові солі. Розглянуто також синтез та властивості піридинієвих солей та описано методики їх одержання. У другому розділі описані матеріали та методи дослідження. У третьому розділі описано синтез невідомих в науковій літературі 1,2-діарилімідазол[1,2- α]піридинієвих солей та досліджено їх деякі фізико-хімічні, спектральні властивості та противірусну дію.

Ключові слова: піридин, піридинові солі, лікарські засоби.

ANNOTATION

Qualification work consists of an annotation, a list of symbols of the introduction, three sections, conclusions and a list of references. The introduction substantiates the relevance and practical value of the chosen topic, sets the goal and objectives of the study. The object of study is the synthesis and properties of 1,2-diarylimidazole [1,2- α] pyridinium salts. The subject of research is the pharmacological action of new pyridinium salts. The first section is devoted to general information about pyridine and pyridine salts. The synthesis and properties of pyridinium salts are also considered and the methods of their production are described. The second section describes the materials and research methods. The third section describes the synthesis of unknown in the scientific literature 1,2-diarylimidazole [1,2- α] pyridinium salts and investigates some of their physicochemical, spectral properties and antiviral activity.

Key words: pyridine, pyridine salts, drugs.

ЗМІСТ

УМОВНІ ПОЗНАЧЕННЯ	4
ВСТУП	5
РОЗДІЛ I. КОРИСНІ ВЛАСТИВОСТІ ТА НАПРЯМИ СИНТЕЗУ ПОХІДНИХ ПІРИДИНУ ТА ПІРИДИНІЄВИХ СОЛЕЙ	10
1.1 Історія відкриття піридину	10
1.2 Загальна характеристика піридину	11
1.2.1 Фізичні властивості піридину	12
1.2.2 Хімічні властивості піридину	13
1.3 Реакційна здатність піридину	14
1.3.1 Застосування піридину	17
1.4 Хімічні властивості солей піридинію	18
1.5 Отримання солей піридинію	27
1.6 Використання солей піридинію	30
1.7 Заключення. Постановка задачі	30
РОЗДІЛ II. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	32
2.1 Матеріали	32
2.2 Хімічний аналіз	32
2.3 Хемометричні методи аналізу	33
РОЗДІЛ III. СИНТЕЗ НОВИХ 1,2-ДІАРИЛІМІДАЗОЛ[1,2-α]ПІРИДИНІЄВИХ СОЛЕЙ	35
3.1. Синтез нових 1,2-діарилімідазол[1,2-α]піридинієвих солей	35
3.2. Дослідження противірусної активності синтезованих солей	38
ВИСНОВКИ	39
ПЕРЕЛІК ІНФОРМАЦІЙНИХ ДЖЕРЕЛ	41

УМОВНІ ПОЗНАЧЕННЯ

CDC - Центр США з контролю та профілактики захворювань;

SARS-CoV-2 - Одноланцюговий РНК-вмісний штам виду SARS-CoV роду бетакоронавірусів (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2);

COVID-19 - Коронавірусна хвороба 2019 (Coronavirus disease 2019);

ДМСО - Диметилсульфоксид;

ТГФ - Тетрагідрофуран;

ТБАГС – Тетрабутиламонію гідросульфат ;

АІБН – Азо-біс-ізобутиронітрил;

ВСТУП

Актуальність теми. Вірусні та бактеріальні хвороби є надзвичайно заразними інфекційними захворюваннями. Вони мають катастрофічний вплив і на демографію населення планети, бо можуть викликати епідемії та пандемії.

ВООЗ визначає пандемії, епідемії захворювання на основі швидкості поширення хвороби. Таким чином, різниця між епідемією та пандемією полягає не в тяжкості захворювання, а в ступені його поширення.

Пандемія перетинає міжнародні кордони, на відміну від регіональних епідемій. Завдяки такому широкому географічному охопленню пандемії призводять до великомасштабних соціальних руйнувань, економічних втрат і загальних труднощів. Важливо зазначити, що раз оголошена епідемія може прогресувати в статус пандемії. Хоча епідемія є великою, вона також зазвичай стримується або очікується в її поширенні, тоді як пандемія є міжнародною та неконтрольованою.

Центри контролю та профілактики захворювань (CDC) описують епідемію як несподіване збільшення кількості випадків захворювання в певній географічній зоні. Жовта лихоманка, віспа, кір та поліомієліт є яскравими прикладами епідемій. Епідемічна хвороба не обов'язково має бути заразною. Лихоманка Західного Нілу та швидке зростання рівня ожиріння також вважаються епідемією. Епідемії можуть означати хворобу або іншу специфічну поведінку, пов'язану зі здоров'ям (наприклад, куріння) з частотою, яка явно перевищує очікувану появу в громаді чи регіоні [1].

Говорячи про це, коротко можна згадати про найгірші пандемії та епідемії минулого. Пандемія Бубонної чуми, згадки про яку датуються 14 століттям, вона отримала назву «Чорна смерть». Після епідемії 14 століття, в наступний раз вона виникла в Лондоні в 1665 році. Велика лондонська чума, знищила 20% населення Лондона. Через велику кількість загиблих, почали з'являтися братські могили, велика кількість котів та собак була знищена, так як на той момент, через необізнаність, вважали, що вони являються

переносниками «Чорної смерті». Випадки зараження Бубонною чумою є і сьогодні — іноді зустрічається в сільській місцевості на заході США, хоча, за іншими даними, вона частіше зустрічається в різних частинах Африки та Азії, через умови проживання та антисанітарію. Люди зазвичай заражаються однією з трьох інфекційних хвороб, вони поділяються на бубонну чуму, септицемічну чуму та легеневу чуму, залежно від способу передачі, через контакт із інфікованою блохою або твариною. Симптоми бубонної чуми: лихоманка, головний біль, озноб, слабкість і один або кілька набряклих, лімфатичних вузлів. На щастя, сучасні антибіотики успішно лікують чуму [1].

Іспанський грип є видом грипу, який був поширений по всьому світу у 1918 - 1919 роках. Він був викликаний вірусом, пташиного походження, H1N1 хоча досі не зрозуміло де саме з'явився вірус. За оцінками CDC одна третина населення світу була заражені даним вірусом. По підрахункам вчених 50 мільйонів людей загинули від H1N1[1].

За даними CDC, грип 1918 року був особливо небезпечним. Вони зазначають, що одним добре задокументованим ефектом було швидке та серйозне пошкодження легенів у пацієнтів інфекційних відділень того часу. «У 1918 році у жертв пандемічного вірусу були наповнені рідиною легені, а також важка пневмонія та запалення легеневої тканини», – повідомляє CDC.

Вчені також працювали над реплікацією вірусу Іспанського грипу, починаючи з 2005 року, щоб оцінити його здатність викликати захворювання та пошкодження у хазяїна [1].

У 1957 році з'явилася ще одна пандемія грипу, «Азіатський грип», вона почалася у Східній Азії. Даний вірус грипу був доволі специфічним, тому що він був штамом H2N2, який вперше був виявлений в лютому 1957 року, в Сінгапурі. Потім даний вірус потрапив до Гонконгу в квітні 1957 року, а згодом і до прибережних містх Сполучених Штатів Америки, влітку 1957 року. Жертвами [азіатського](#) грипу стали 1,1 мільйон людей по всьому світі [1].

Також я хотів би згадати про Коронавірусну хворобу 2019 року. Коронавірусна хвороба (COVID-19) – це інфекційне захворювання, спричинене вірусом SARS-CoV-2.

Більшість людей, інфікованих даним вірусом, відчувають респіраторне захворювання легкого та середнього ступеня тяжкості та одужують без спеціального лікування. Однак є багато випадків тяжкого перенесення даної хвороби. Люди похилого віку та люди з такимим захворюваннями: серцево-судинні захворювання, діабет, хронічні респіраторні захворювання або рак, мають більшу ймовірність розвитку серйозних ускладнень, під час перенесення коронавірусної хвороби. Захворіти на COVID-19 та померти може будь-хто в будь-якому віці [2]. Офіційно пандемія коронавірусу забрала життя 6 341 245 людей в усьому світі. Про це йдеться у статті, опублікованій на сайті журналу Nature [2].

Окрім значних втрат населення, пандемії також призводять до зменшення засобів до існування через тривалі зупинки роботи, що впливають на світову економіку. Незважаючи на те, що значний прогрес у клінічних дослідженнях призвів до кращого розуміння вірусів і бактерій та боротьби з ними, тривале поширення різноманітних представників мікросвіту стало проблемою, що викликає все більше занепокоєння [3].

Тому пошук нових противірусних препаратів є актуальним напрямком досліджень для хіміків-синтетиків на сьогодні. Перспективними в цьому плані можуть бути нові похідні піридину.

У цій роботі розглянуто ряд препаратів на основі піридину та піридинієвих солей, які виявляють фармакологічну активність. Слід зазначити, що піридин є привілейованим ядром серед гетероциклів, а саме: його сполуки відомі своєю терапевтичною дією (протимікробною, противірусною, протипухлинною, знеболювальною, протисудомною, протизапальною, антиоксидантною, мають протиальцгеймерівську, противиразкову, протидіабетичну дії, тощо [4].

Структурно різноманітні солі піридинію є досить знайомими структурами як у багатьох природних речовинах, так і біологічно активних фармацевтичних препаратах. Протягом століть ці привілейовані каркаси відігравали значну роль у широкому колі тем досліджень. Отже, ця робота має на меті розкрити синтетичні можливості описаних та неописаних у науковій літературі солей піридинію, аналіз їх реакційної здатності, фізико-хімічних і спектральних властивостей, а також можливості використання в якості противірусних засобів [4].

Мета роботи: дослідження умов синтезу 1,2-діарилімідазол[1,2- α]піридинієвих солей та дослідження з виявлення противірусної дії зазначених солей, встановлення залежності: структура – фармакологічна активність одержаних речовин.

Завдання даного дослідження:

- здійснити огляд наукової літератури з теми кваліфікаційної роботи: «Синтез та властивості 1,2-діарилімідазол[1,2- α]піридинієвих солей»;
- синтезувати невідомі в науковій літературі піридинієві солі та ідентифікувати одержані сполуки;
- розглянути залежність між структурою та фармакологічною активністю синтезованих сполук піридинієвих солей.

Об'єкт дослідження: нові 1,2-діарилімідазол[1,2- α]піридинієві солі.

Предмет дослідження: синтез та фармакологічна дія нових 1,2-діарилімідазол[1,2- α]піридинієвих солей.

Гіпотеза: 1,2-діарилімідазол[1,2- α]піридинієві солі є перспективною групою речовин з ймовірністю виявлення високої противірусної та протибактеріальної дії.

Теоретичне та практичне значення отриманих результатів. Отримані результати досліджень можуть бути включені до тем лекцій у вищих закладах освіти за спеціальностями «226 Фармація, промислова фармація» та «102 Хімія». Отримані сполуки можуть стати синтетичними будівельними блоками

для отримання нових лікарських засобів з протибактеріальною та протівірусною дією.

Особистий внесок автора. Автором було здійснено огляд інформаційних джерел з теми кваліфікаційної роботи. Ним була виконана експериментальна частина роботи. Науковому керівникові, д.фарм.н., проф. Демченку А. М. належить ідея розробки 1,2-діарилімідазол[1,2- α]піридинієвих солей та дослідження їх на протівірусну активність.

Структура і обсяг дипломної роботи. Бакалаврська робота складається із вступу, огляду літератури, матеріалів і методів досліджень, експериментальної частини, що включає виклад отриманих результатів та їх обговорення, висновків та списку інформаційних джерел.

Кваліфікаційна робота налічує 45 сторінок друкованого тексту.

РОЗДІЛ I. КОРИСНІ ВЛАСТИВОСТІ ТА НАПРЯМИ СИНТЕЗУ ПОХІДНИХ ПІРИДИНУ ТА ПІРИДИНІЄВИХ СОЛЕЙ

1.1 Історія відкриття піридину

Наприкінці 1840-х років лікар/хімік Томас Андерсон з Единбурзького університету отримав невідому на той час сполуку шляхом нагрівання кісток тварин до високих температур. Цією сполукою був піридин, який він назвав на честь грецького слова руг (вогонь).

Через 20 років хіміки Вільгельм Кернер з Міланського університету (Італія) і Джеймс Дьюар з Кембриджського університету (Великобританія), працюючи окремо, з'ясували структуру піридину. Пізніше вивченням структури піридину займалися Томсен, Бамбергер і Пехман, Чамічан і Деннштедт. В 1879 А. Вишнеградський висловив думку, що всі рослинні основи, можливо, є похідними піридину або хіноліну, а в 1880-х роках, Кенігс навіть пропонував називати алкалоїдами тільки ті рослинні основи, які можуть розглядатися як похідні піридину.

У 1881 році німецький хімік Артур Рудольф Ганцш з Лейпцигського університету (Німеччина) розробив громіздкий, малопродуктивний синтез піридину. Пізніше, в 1924 році, російський хімік Олексій Чичібабін придумав вдосконалений метод, який використовується і сьогодні: реакція між формальдегідом, ацетальдегідом і аміаком над каталізатором фтору перехідного металу з утворенням дигідропіридину з наступним високотемпературним каталітичним окисненням до піридину. Використовуються також кілька інших методів, включаючи окисне дезалкілювання алкілпіридинів.

Сьогодні щороку виробляється десятки тисяч тонн піридину, в основному за допомогою вдосконалених технологій, оскільки основний метод Чичібабіна ефективніший, від способу 1920-х років, лише на 20 відсотків [5].

1.2 Загальна характеристика піридину

Атоми Карбону й атом Нітрогену перебувають у стані sp^2 -гібридизації. Гібридизація електронних орбіталей атома Нітрогену має деякі особливості порівняно з атомом Карбону.

Згідно з електронною конфігурацією атома Нітрогену — $1s^2 2s^2 2p^3$. У нього в зовнішньому електронному шарі міститься 5 електронів. У sp^2 -гібридизації беруть участь орбіталі чотирьох типів з них: двох s - і двох p -електронів. Третій p -електрон розміщений на негібридизованій орбіталі, як у атома Карбону. Одна з гібридних електронних орбіталей атома Нітрогену належить до пари електронів, що не беруть участь в утворенні зв'язків (Рис. 1, с. 11). Утворення σ -зв'язків відбувається, коли дві інші гібридні орбіталі, що містять по одному електрону, перекриваються зі схожими орбіталями атома Карбону (Рис. 2, с. 12). Негібридизовані p -електронні орбіталі атомів Нітрогену й Карбону перекриваються між собою над і під площиною молекули піридину й утворюють спільну π -електронну систему, для прикладу, як у молекулі бензену (Рис. 3 та 4, с. 12) [6].

Неподілену пару електронів позначають біля атома Нітрогену. В молекулі бензену всі $C-C$ - зв'язки однакові й мають довжину 0,140 нм. З появою гетероатома властивості молекули можуть змінюватися: у молекулі піридину довжина $C-C$ - зв'язків становить 0,139 нм, а довжина $C-N$ - зв'язків — 0,134 нм [6].

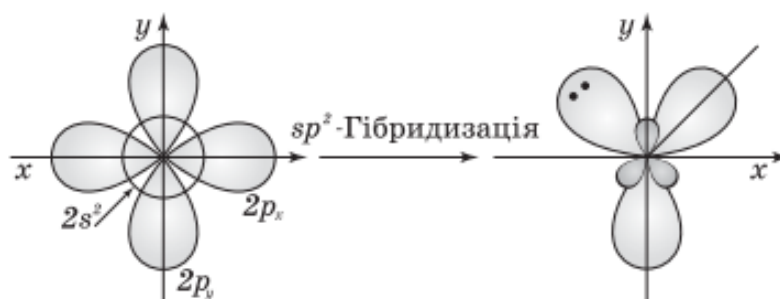


Рис 1. Утворення sp^2 -гібридних електронних орбіталей атома Нітрогену.

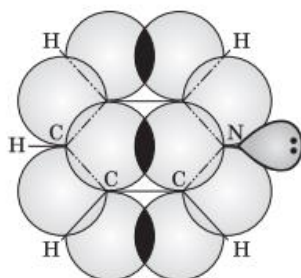


Рис 2. Утворення σ -зв'язків у молекулі піридину

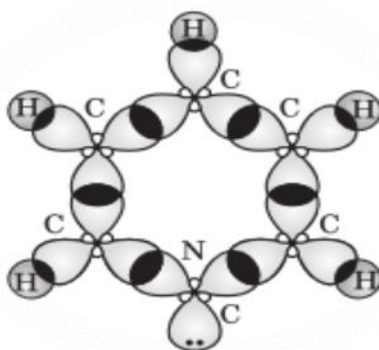


Рис 3. Перекривання p - електронних орбіталей у молекулі піридину

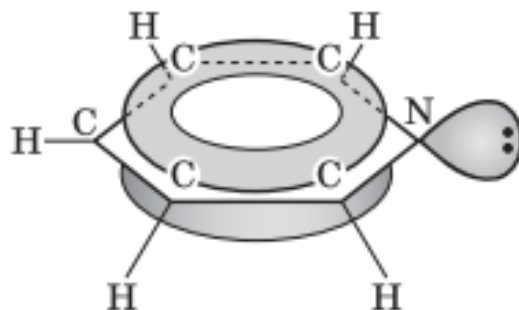


Рис 4. Утворення π -електронної системи в молекулі піридину

1.2.1 Фізичні властивості піридину

Піридин є безбарвною рідиною з характерним запахом, який нагадує рибу. Дана сполука є отруйною, при вдиханні пару відбуваються тяжкі ураження центральної нервової системи. Він є добрим розчинником, у тому числі й неорганічних сполук, оскільки через наявність неподіленої пари

електронів атома Нітрогену молекула піридину є полярною [6].

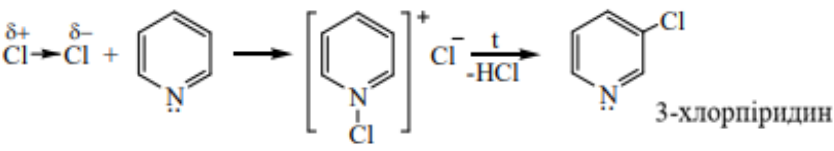
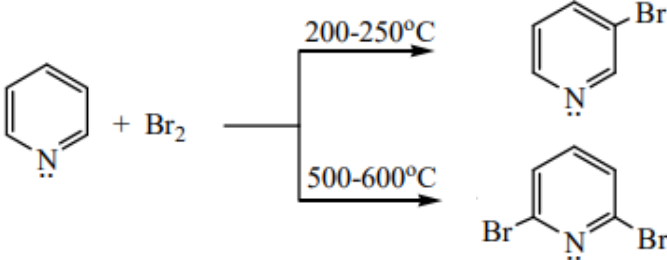
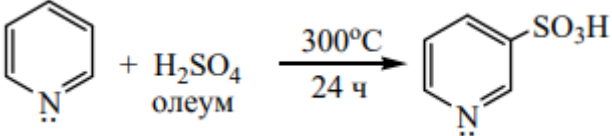
1.2.2 Хімічні властивості піридину

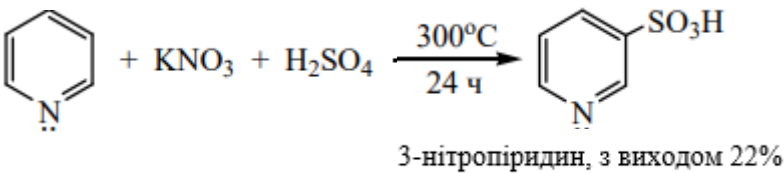
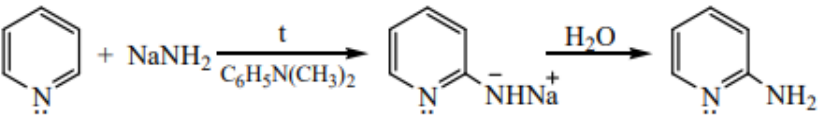
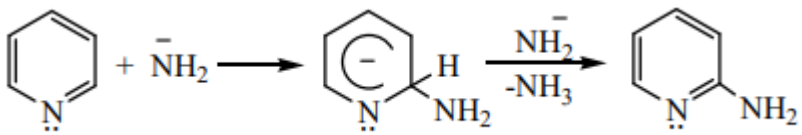
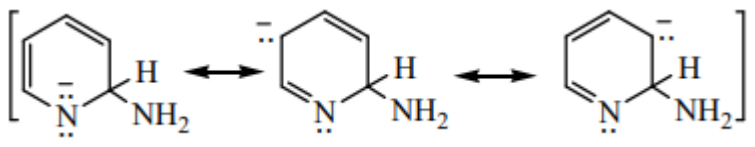
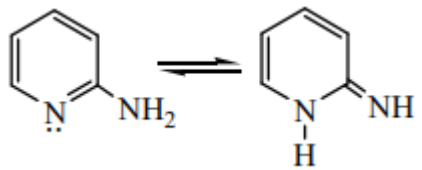
Показник		Замітки
Колір	безбарвний	
$T_{\text{кип.}}, ^\circ\text{C}$	115,4	
$T_{\text{плав.}}, ^\circ\text{C}$	-42,7	
Густина, г/см^3	0,9832	При 20°C
Вміст хлоридів, %	не більше 0,001	
Вміст сульфатів, %	не більше 0,001	
Вміст амонію, %	не більше 0,002	
Вміст Cu, %	не більше 0,0005	
Вміст води, %	не більше 0,1	
Розчинність у воді, $\text{г/100г H}_2\text{O}$ при 25°C	1	Змішується у всіх відносинах з більшістю органічних розчинників.

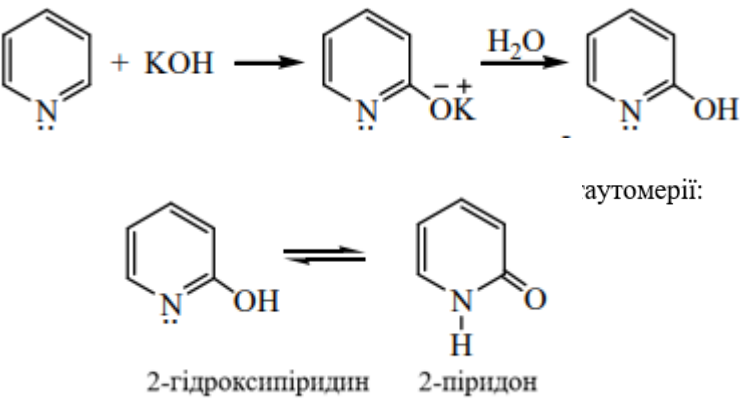
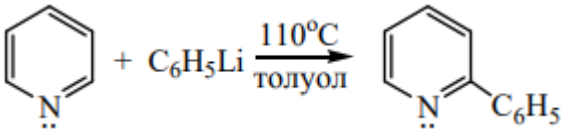
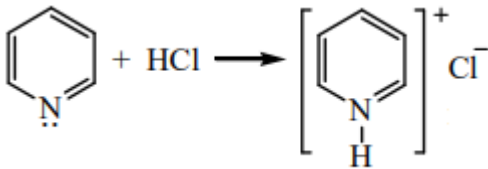
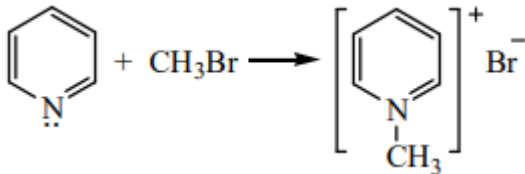
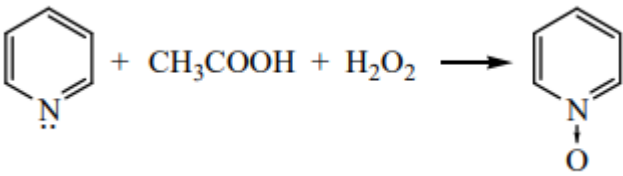
Рівняння реакцій з піридином наведено на с. 14. Як і бензен, піридин стійкий проти дії окисників таких як: нітратна, нітритна, хромова кислоти, вони не реагують з ним навіть під час кип'ятіння.

Коли піридин горить то виділяється: азот, вуглекислий газ та вода . Він схожий на бензен, це виявляється тоді коли піридин взаємодіє з відновниками. Коли присутній каталізатор, він приєднує три молекули водню, перетворюючись на насичену сполуку під назвою піперидин. Як і бензен, піридин вступає в реакції електрофільного заміщення (галогенування, нітрування), вони проходять значно важче, ніж у бензену. У них піридин себе поводить як сильно дезактивована похідна бензену. Електрофільні частинки (NO_2^+ , Br^+) атакують атом Карбону в положенні 3. Якщо в бензеновому ядрі π -електронна хмара розподілена рівномірно між атомами Карбону, то в піридиновому під впливом електронегативного гетероатома вона певною мірою деформована, тобто спостерігається індукційний ефект. Саме впливом останнього можна пояснити дезактивацію молекули піридину в реакціях заміщення, характерних для ароматичних сполук [6].

1.3 Реакційна здатність піридину

1. Електрофільне заміщення у піридині протікає по β -положенню	
<p>Хлорування</p> <p>Електрофільний реагент спочатку реагує з атомом азоту, що має неподілену пару електронів, тим самим ще більше збільшуючи позитивний заряд у кільці піридину, ускладнюючи реакцію електрофільного заміщення[5].</p>	 <p style="text-align: right;">3-хлорпіридин</p>
<p>Бромовання.</p> <p>Реакція йде в жорстких умовах.</p>	
<p>Сульфуровання</p>	

<p>Нітрування</p> <p>Якщо температура вища 400°C, можна отримати 3-нітропіридин.</p>	 <p>3-нітропіридин, з виходом 22%</p>
<p>2. Реакції алкілювання та ацилювання піридину неможливі.</p>	
<p>3. Нуклеофільне заміщення</p> <p>Ароматичне кільце молекули піридину збіднене електронною щільністю, це полегшує реакції нуклеофільного заміщення. На відміну від бензолу, піридин легко реагує з нуклеофільними реагентами, причому атака йде за положеннями 2 та 4.</p>	
<p>Амінування піридину (Реакція Чичібабіна)</p>	 <p>Механізм реакції Чичібабіна:</p>  <p>σ-комплекс може бути описаний набором резонансних структур:</p>  <p>2- та 4-амінопіридини здатні до таутомерних перетворень:</p>  <p>аміно-форма аміно-форма</p>

<p>Реакція з гідроксидом калію</p>	 <p style="text-align: right;">таутомерії:</p> <p style="text-align: center;">2-гідроксипіридин 2-піридон</p>
<p>Реакція з літійорганічними сполуками</p>	
<p>4. Реакції піридину як основи</p>	
<p>Взаємодія з мінеральними кислотами Піридин володіє слабкими основними властивостями, $K_d = 1,7 \cdot 10^{-9}$. З мінеральними кислотами дає солі</p>	 <p style="text-align: center;">гідрохлорид піридину</p>
<p>Алкілювання азоту Піридин легко алкілюється по азоту з утворенням N-алкілпіридинових основ</p>	
<p>Утворення N-оксидів При нагріванні піридину з оцтовою кислотою та перекисом водню</p>	

<p>утворюється N-оксид піридину. N-оксид на відміну від піридину значно простіше вступає в реакції електрофільного Заміщення[6].</p>	
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

1.3.1 Застосування піридину

Області застосування:

- піридин є розчинником і реагентом в органічній хімії та промисловості;
- піридин використовують при виготовленні інсектицидів, гербіцидів, фунгіцидів, барвників, добавок до каучуків, клеїв, вибухових речовин, дезінфікуючих засобів [7];
- Піридин використовують для синтезу фармацевтичних препаратів, харчових ароматизаторів;
- використовують як добавку до технічного етилового спирту, антифризів;
- він є допоміжною речовиною в процесі фарбування тканин та ін;
- похідні піридину, наприклад 2-метил-5-вінілпіридин, застосовують у виробництві вінілпіридинових каучуків. Піридинсульфотріоксид $C_5H_5N \cdot SO_3$ м'який сульфуючий агент;
- піридин застосовується для осадження у вигляді гідроксидів - заліза (III), алюмінію(III), хрому (III) та інших елементів та відокремлення їх від марганцю (II), кобальту (II) та нікелю (II);
- для визначення цинку (II), міді (II), кадмію (II), ртуті (II), нікелю (II), кобальту (II) та інших металів;
- при фотометричному визначенні міді (II) та сурми (III), а також для виявлення елементарної сірки [7].

1.4 Хімічні властивості солей піридинію

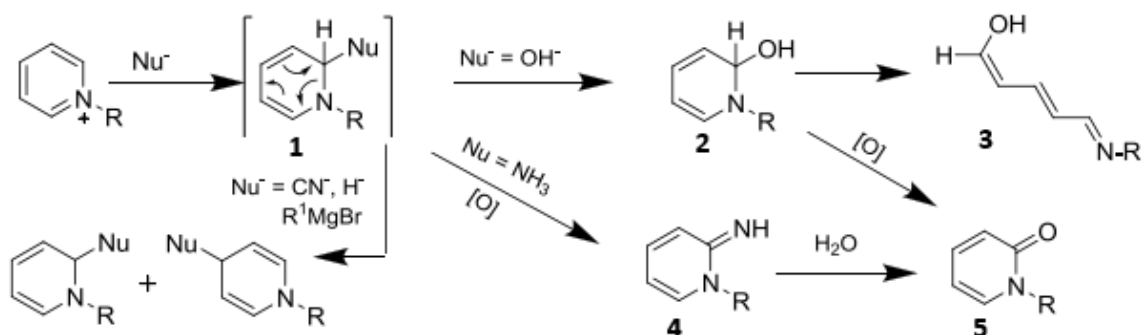
Солі піридинію інтенсивно використовуються як алкілюючі агенти, каталізатори міжфазного перенесення, антисептики з широким спектром антимікробної дії, барвників, іонних рідин, поверхнево-активних речовин, антикорозійні засоби і прекурсори у синтезі нових органічних молекул. Широкий діапазон областей застосування диктує постійну потребу у пошуку нових сполук, що мають максимальний набір корисних властивостей, і зумовлює безперервний розвиток хімії солей піридинію.

Наявність електроноакцепторного атома азоту у структурі галогенідів N-алкілпіридинію призводить до зниження енергії ароматичної системи, внаслідок чого солі майже не реагують з електрофілами. Підвищену реакційну здатність в піридиновому кільці мають другий і четвертий атом вуглецю, вони схильні до нуклеофільної атаки [7].

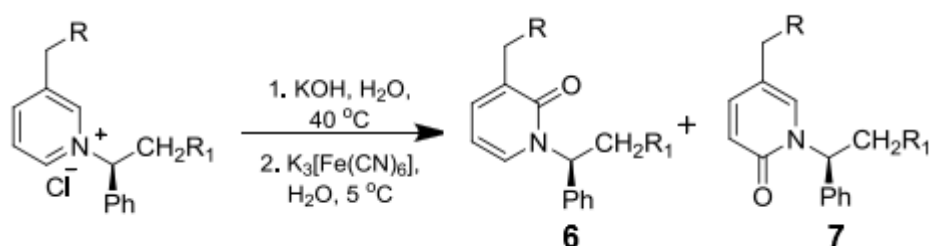
Солі N-алкілпіридинію менш електрофільні, ніж їх N-ацильні аналоги, тому приєднання нуклеофілів вимагає жорсткіших умов проведення реакції [8].

У піридинієвому кільці позитивний заряд на атомі азоту полегшує атаку нуклеофільними реагентами положення 2 або 4. Гідроксид-, алкоксид-, сульфід-, ціанід- і гідрид- (у складі боргідриду) іони, деякі карбаніони легко атакують положення 2 в м'яких умовах, утворюючи початкові аддукти типу (1).

Ці неароматичні аддукти можуть бути виділені в деяких випадках, але, здебільшого, вони швидко піддаються подальшим перетворенням з утворенням анілів глутаконового альдегіду, піридону-2, піридин-2(1H)-іміну, дигідропіридину тощо [8].



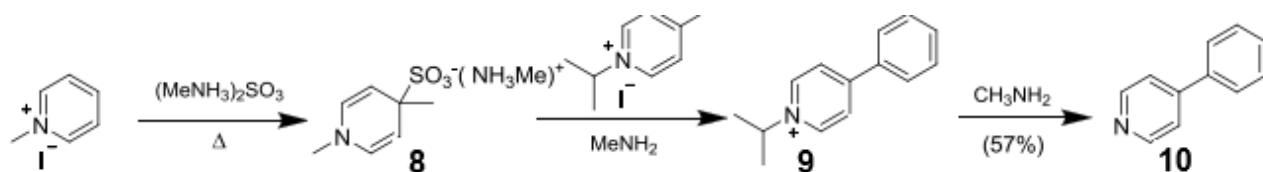
У водних розчинах лугів з солями піридинію - спочатку утворюється «псевдооснова» (2), яка може бути окислена гексаціанофератом калію до N-заміщеного піридон-2. Заступники у піри новому кільці впливають на будову продуктів, що утворюються. У разі окиснення солей 3-метил- або 3-етилпіридину утворюється тільки 3-заміщений піридон-2 (6), в то час як об'ємні заступники у 3-му положенні піридину створюють утруднення для нуклеофільної атаки гідроксид-іона по другому атому вуглецю, внаслідок чого переважно утворюється 5-заміщений піридон-2 (7) [9].



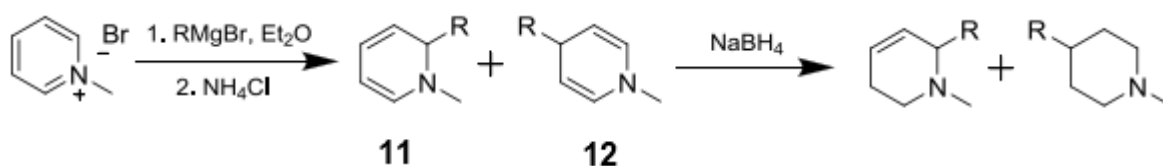
Взаємодія піридинієвої солі з аміаком у присутності перманганату калію призводить до формування піридин-2(1H)-іміну (4), що перетворюється на 2-піридон (5) при гідролізі [10].

Лужний гідроліз піридинієвих солей, який також називають реакцією Цинке, призводить до розкриття гетероциклу з утворенням 5-імінопентадієн-1,3-ола-1 (3), який далі розпадається на первинний амін та глутаконовий альдегід [11]. На основі реакції Цинке був розроблений метод отримання 4-арилпіридинів з піридинієвих солей. Маршрут реакції полягає в початковій нуклеофільній атаці сульфат-аніону по γ -положенню йодиду 1-метилпіридинію, що призводить до формування нестійкого 1,4-дигідропіридину (8), який розкривається з утворенням похідного глутаконового діальдегіду.

Далі під дією основи діальдегід вступає в конденсацію з метильною групою солі 4-метилпіридинію, внаслідок чого утворюється сіль 4-фенілпіридинію (9), N-дезалкілювання яке призводить до 4-фенілпіридину (10) [12].

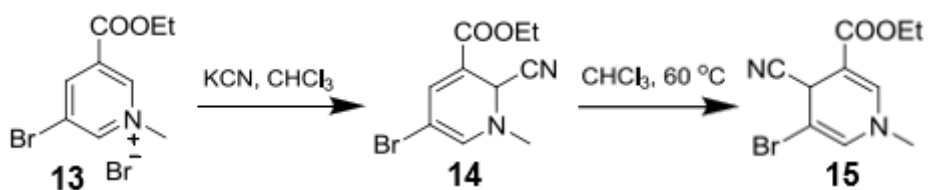


Взаємодія солей із реактивом Гриньяра призводить до утворенню суміші 1,2- та 1,4-дигідропіридинів (**11**) та (**12**), які без виділення піддають подальшим перетворенням, наприклад, відновлення для більш стабільних продуктів реакції [13].

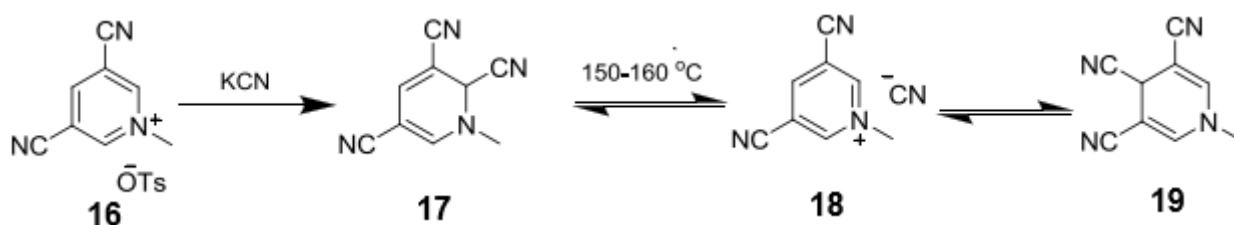


Високі виходи продуктів нуклеофільного приєднання ціанід-іону спостерігаються тільки у піридинієвих солей, що містять електроноакцепторні заступники при β -вуглецевому атомі кільця [14].

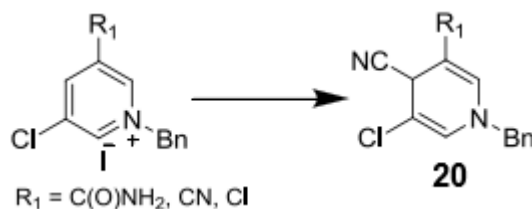
В реакції броміду (**13**) з ціанідом калію основним продуктом є 1,2-дигідропіридин (**14**). Однак продукт 1,2-приєднання (**14**) нестійкий і при кип'ятінні в хлороформі перетворюється на більш стабільний 1,4-дигідропіридин (**15**):



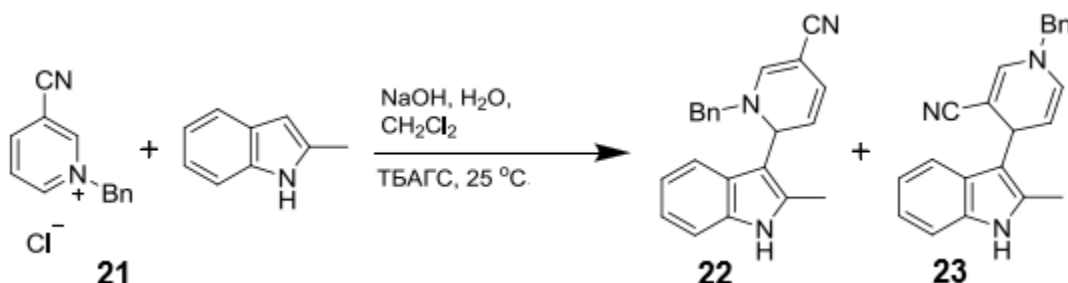
Було показано, що в перетворенні 1,2-дигідропіридину (**17**), отриманого з тозилату (**16**), 1,4-дигідропіридин (**19**) проходить через стадію утворення ціаніду піридинію (**18**), що свідчить про оборотність всього процесу загалом [14].



Проведення реакції в диметилсульфоксиді призводить до утворення 4-ціано-1,2-дигідропіридинію (**20**). Регіоселективність приєднання ціанід-іона може бути пов'язана з ефектами розчинника і не залежить від природи заступників у піридиновому кільці [15].



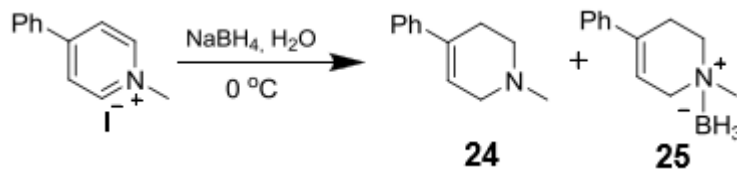
В результаті нуклеофільного приєднання індолу до солей піридинію утворюються дигідропіридини [15]. При проведенні реакції з сіллю (**21**) у системі водний луг – хлористий метилен у присутності каталізатора міжфазного перенесення (ТБАГС) переважно утворюється продукт α -приєднання (**22**). При використанні толуолу виділено тільки продукт γ -приєднання (**23**).



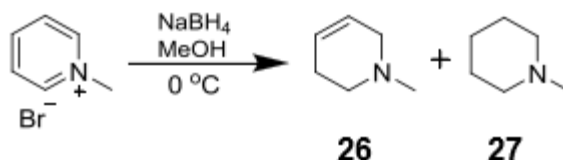
Ще однією поширеною реакцією нуклеофільного приєднання є взаємодія солей піридинію з комплексними гідратами металів.

Відновлення боргідриду натрію солей піридинію спочатку призводить до утворенню нестабільних дигідропіридинів, присутність яких можна виявити лише з допомогою ЯМР-спектроскопії. Ці дигідропіридини швидко відновлюються в тетрагідропіридинах, якщо концентрація протонів не буде зменшено додаванням лугу або ціанід-іону. В цьому випадку виходить суміш 1,2- і 1,6-дигідропіридинів [16].

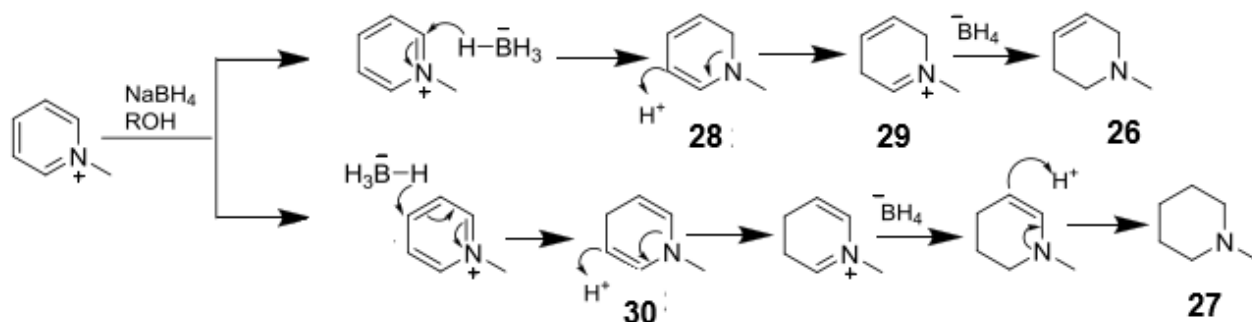
Обробка четвертинних солей боргідридом натрію у воді призводить до утворенню відповідного 1,2,3,6-тетрагідропіридинію (**24**) у суміші з аміноборановим комплексом (**25**).



При проведенні аналогічної реакції в метанолі продуктом реакції є суміш 1,2,3,6-тетрагідропіридинію (**26**) і піперидину (**27**) [17].

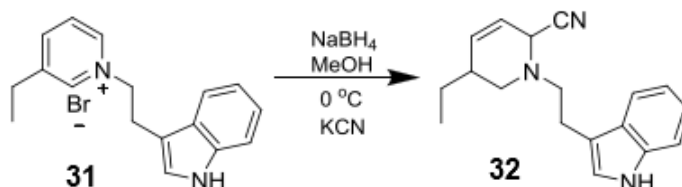


Механізм цих перетворень полягає у початковій нуклеофільній атаці тетрагідроборат-іоном за положенням 2 піридинового циклу, кінетично більше вигідному, з утворенням 1,2-дигідропохідного (**28**). За відсутності значних просторових труднощів діенамін (**28**) протонується по центру вищої електронної щільності, та проміжна іммонієва сіль (**29**) швидко відновлюється борогідридом натрію до тетрагідропохідного (**26**). Нуклеофільна атака тетрагідроборат-іону на γ -вуглецевий атом призводить до формування 1,4-дигідропіридинію (**30**), який послідовно відновлюється до піперидину (**27**).

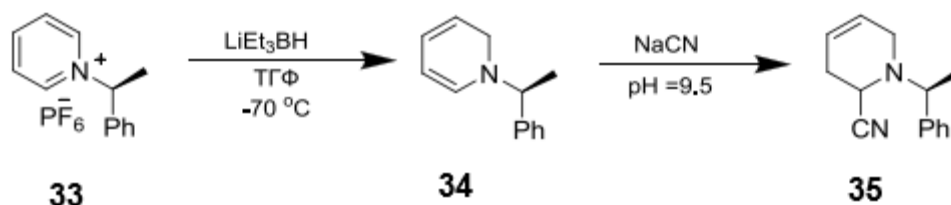


Іноді в суміші продуктів відновлення спостерігаються піперидини, 1,2-дигідропіридини та продукти розкриття піридинового кільця – алкіламіно-1,3-пентадієни [18,19].

Відновлення солі піридинію (**31**) борогідридом натрію при ціаніді калію веде до регіоселективної 2-ціано-1,2,5,6-тетрагідропіридинію (**32**).

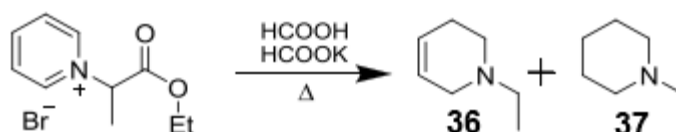


Обробка 1,2-дигідропіридину (**34**), отриманого взаємодією солі (**33**) з триетилборгідридом літію при знижених температурах, ціанід-аніоном призводить до селективного утворення 2-ціано-1,2,3,6-тетрагідропіридинію (**35**) [20].



Солі піридинію здатні відновлюватися не тільки під дією комплексних гідридів металів. Наприклад, відновлення солей піридину в розведеній сірчаній кислоті на свинцевих електродах було отримано похідні 1,2,3,6-тетрагідропіридинію та піперидину [24]. Пізніше було показано, що присутність у реакційній суміші аліфатичного кетону (ацетону або циклопентанону) призводить до суміші продуктів, що містить похідні N-алкілпіперидину, N-алкіл1,2,3,6-тетрагідропіридину і N-алкіл-1,2,3,4-тетрагідропіридину [21].

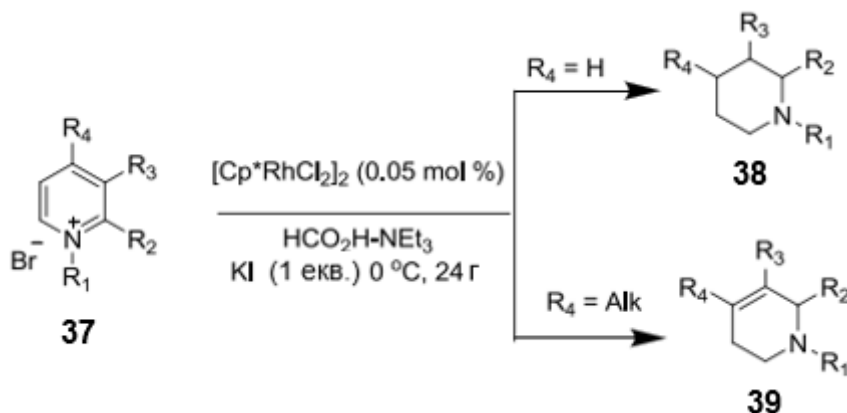
Р. Лукеш показав, що з солей піридину з деякими етиловими ефірами аліфатичних бромкислот під дією мурашиної кислоти у присутності плавленого формиату калію виходить суміш 1,2,3,6-тетрагідропіридинію (**36**), піперидину (**37**) у співвідношенні 2:1 [22].



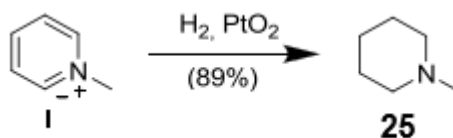
Галогеніди N-алкілпіридинію та його аналогів при обробці сумішшю мурашиної кислоти та формиату натрію перетворюються на відповідні 1-алкілпіперидини.

Заміна формиату натрію на триетиламін призводить до часткового гідрування піридинового кільця з утворенням тетрагідропіридинію (**36**) [22].

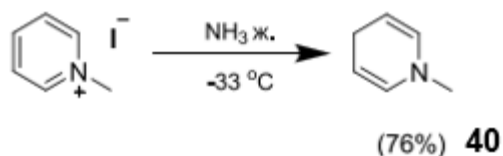
Як виявилось, заступники у гетероциклічному кільці можуть надавати істотний вплив на напрямок відновлення. При гідруванні піридинієвих солей (37) із заступниками при другому або третьому атомі вуглецю кількісно утворюються піперидини (38). У разі 4-заміщених піридинієвих солей в аналогічних умовах виходять тільки 1,2,3,6-тетрагідропіридини (39). На думку авторів, наявність аліфатичної або ароматичної групи у четвертому положенні піридину перешкоджає гідруванню шляхом 1,4-приєднання, внаслідок чого утворюється 1,2,3,6-тетрагідропіридиній. Відновлення солей незаміщеного піридину, наприклад, броміду 1-бензилпіридинія, призводить до суміші піперидину і тетрагідропіридину в співвідношенні 3:2 [23].



Для селективного відновлення солей піридинію до N- алкілпіперидинів зазвичай вдаються до гідрування на каталізаторі Адамса.

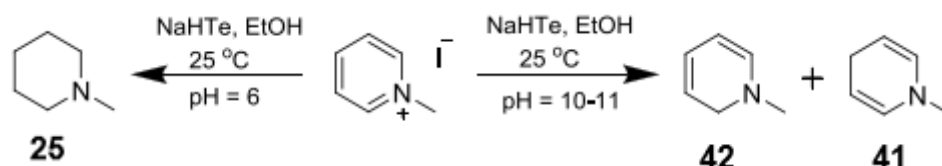


Відновлення по Берчу йодиду 1-метилпіридинію призводить до утворення 1,4- дигідропіридинію (40) [24].

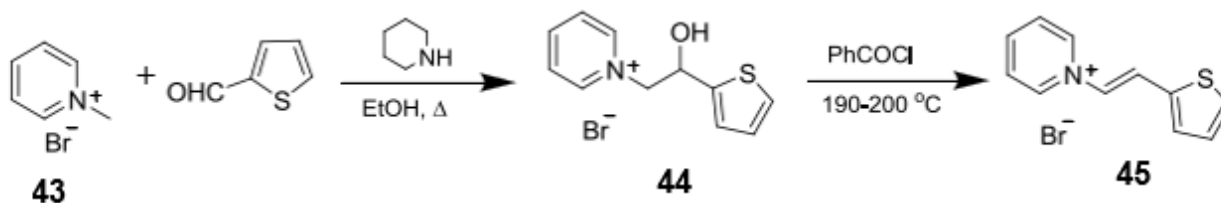


Будова продуктів відновлення йодиду 1-метилпіридинію гідротелуридом натрію залежить від рН середовища. При рН = 10⁻¹¹ утворюється суміш 1,2- і

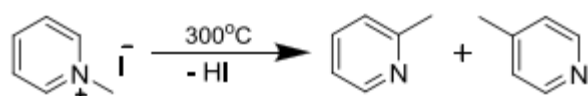
1,4-дигідропідинів (**42** та **41**) у співвідношенні 2:1. При рН=6 утворюється лише 1-метилпіперидин (**25**) [25].



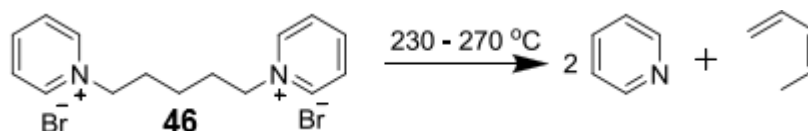
Солі 1-метилпіридинію під дією сильних основ можуть вступати в реакцію нуклеофільного приєднання з ароматичними альдегідами. Так із солі (**43**) та 2-тіофенового альдегіду у присутності піперидину утворюється 2-(піридил-1)етанол (**44**), дегідратацією якого можна отримати вінільне похідне (**45**) із сумарним виходом 18% [26].



Під дією високих температур солі здатні зазнавати перегрупування або руйнуватися з виділенням алкену. У 1888 році Ладенбург показав, що нагрівання іодиду 1-метилпіридинію в скляній ампулі при температурі понад 300°C призводить до внутрішньомолекулярного перегрупування з утворенням 2- і 4-метилпіридинів [26]:

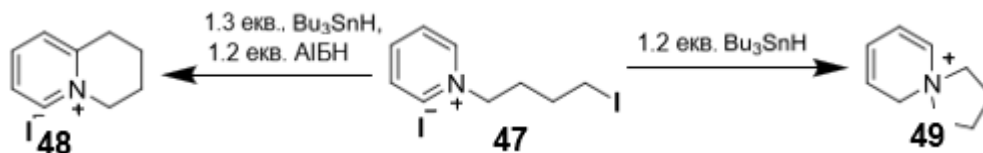


Пізніше було показано, що нагрівання біс-кватернізованої солі (**46**) до 230°C призводить до термічної деструкції з утворенням вільного піридину та пентадієну-1,3 [27]:

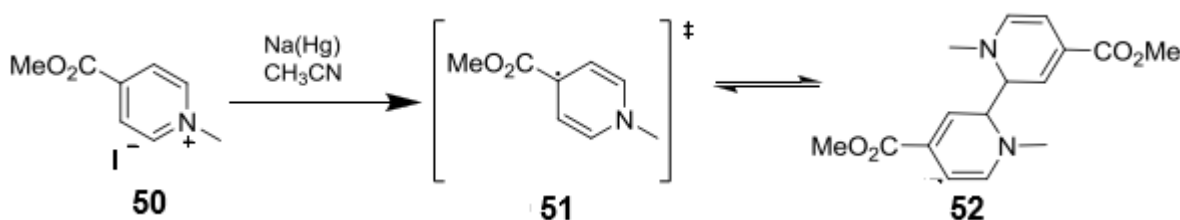


Піридинієві солі здатні зазнавати різних перетворень за участю радикальних реагентів, багато з них аналогічні до реакцій бензолу. В результаті взаємодії йодиду (**47**) з трибутилоловогідридом при АІБН відбувається

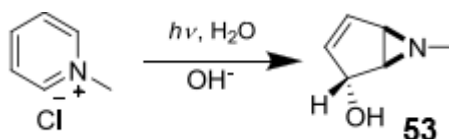
внутрішньомолекулярна циклізація з утворенням тетрагідрохінолізینیєвої солі (**48**) [27]. Реакція йодиду (**47**) з трибутилоловогідридом за відсутності АІБН призводить до утворення лише спіро-похідного (**49**) [28].



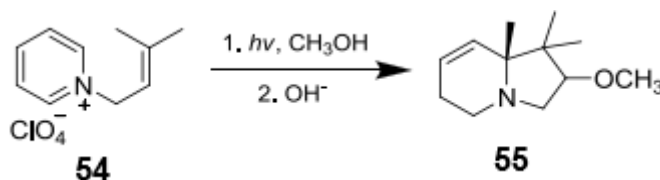
У роботі [29], показана взаємодія солі (**50**) в ацетонітрилі з амальгамою натрію, що призводить до утворення стабільного радикала (**51**), який, на думку авторів, димеризується при 350 °С продукт (**52**).



Цікавою властивістю солей піридинію є здатність піддаватися фотохімічним перетворенням. Наприклад, опромінення лужного розчину хлориду 1-метилпіридинію призводить до утворення 3-гідрокси-1-метилазабіцикло[3.10]пентена-3 (**53**) [30].



Солі піридину з алільним заступником при атомі азоту під дією ультрафіолетового опромінення піддаються внутрішньомолекулярній циклізації із заснуванням похідних індолізіну. Опромінення метанольного розчину солі (**54**) призводить до утворення гексагідроіндолізіну (**55**) [31].



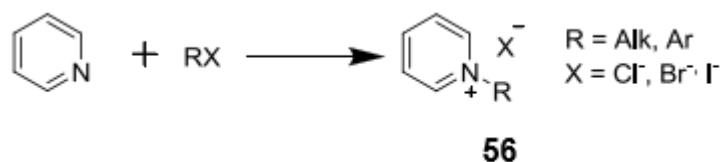
На основі розглянутих прикладів можна зробити висновок, що наявність електроноакцепторного четвертинного азоту підвищує реакційну здатність піридинієвих солей у реакціях нуклеофільного приєднання з утворенням

неароматичні продукти. Як правило, об'ємні заступники у 2-му та 4-му положенні піридинового циклу істотно впливають на напрям нуклеофільної атаки [31].

1.5 Отримання солей піридинію

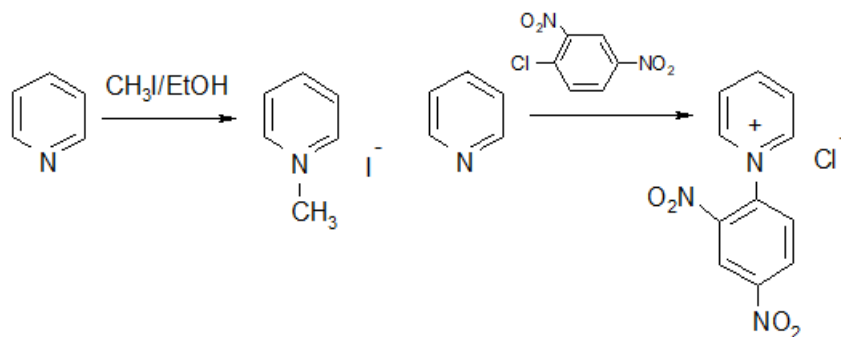
Завдяки наявності неподіленої пари електронів при атомі азоту, не включеної в стабільну ароматичну систему, піридин і його похідні виявляють типові властивості третинних амінів - зв'язуються в комплекси з кислотами Льюїса, дають солі з неорганічними кислотами, утворюють N-оксиди під дією перекисів, реагують з та ацилюючими агентами з утворенням N-алкіл- та N-ацилпіридинієвих солей.

Основним підходом до синтезу солей піридинію (56) є реакція Меншуткіна, або кватернізація, заснована на взаємодії піридину з алкіл-або арилгалогенід [31].



На сьогодні реакція кватернізації досить докладно вивчена з погляду якісних та кількісних аспектів. Встановлено, що на перебіг кватернізації впливають такі фактори, як будова субстрату та реагенту, розчинник та температура реакції [32].

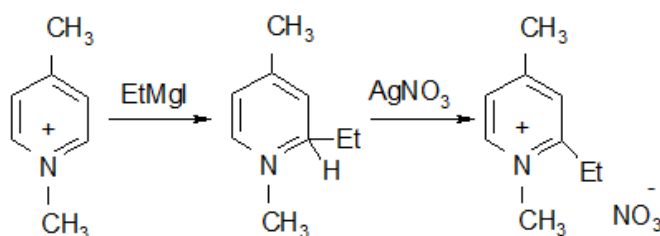
Солі піридинію виходять алкілуванням піридинів. Відбувається кватернізація атома азоту на кшталт отримання солей амонію. З високоактивними арилгалогенидами (наприклад з 2,4-динітрохлорбензолом) також відбувається кватернізація атома азоту:



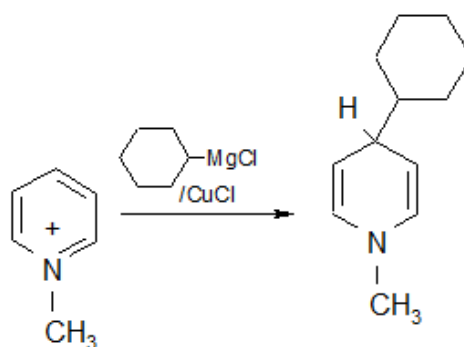
Йодид 1-метилпіридинію

Сіль «Цинке»

Солі піридинію приєднують нуклеофіли до положень 2, 4 або 6. Якщо одне з цих положень зайняте, приєднання, як правило, йде інакше - незайняте. Наприклад, іодид 1,4-диметилпіридинію приєднує етилмагнійіодид за положенням 2. Дигідропіридин, що утворився, може бути легко окислений нітратом срібла до нової піридинієвої солі з етильним замісником у положенні 2. Дія реактиву Гриньяра на сіль піридинія, присутність солей міді сприяє реакції за положенням 4 :



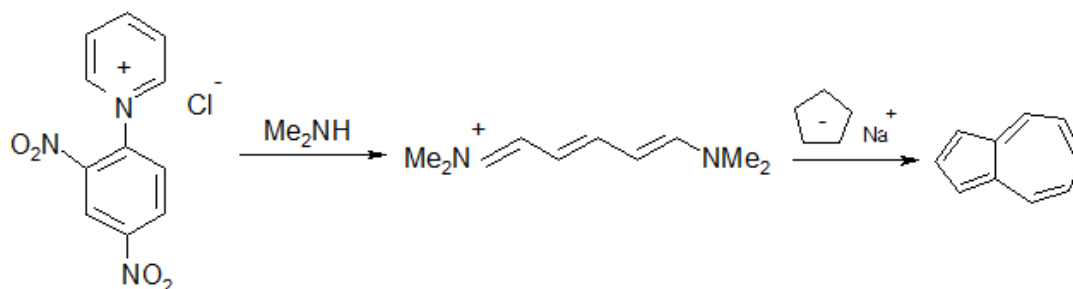
Дія реактиву Гриньяра на сіль піридинію у присутності CuCl:



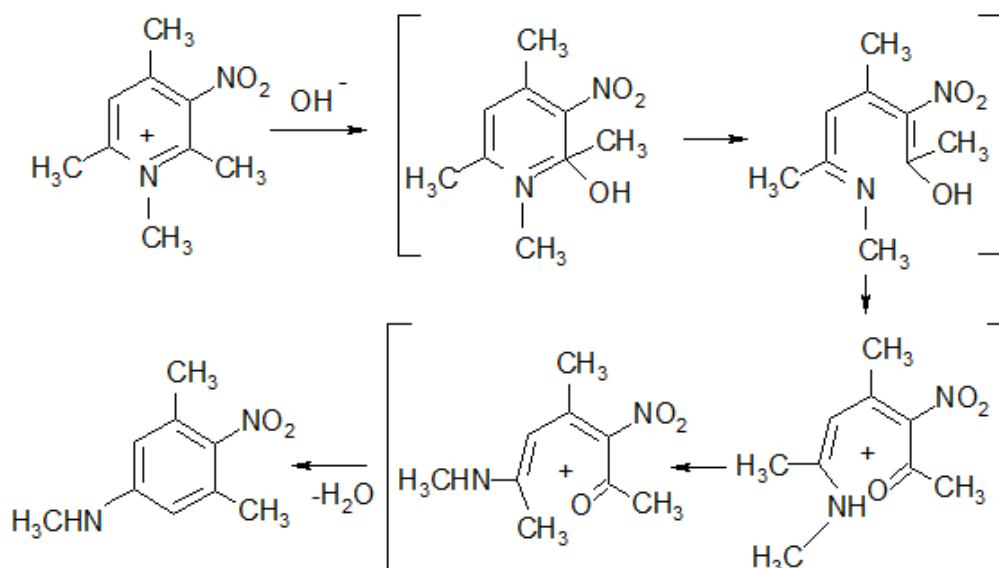
Солі піридинію здатні до розкриття циклу та рециклізації. Сіль Цинке використовується у синтезі азулену. На сіль піридинію, отриману з піридину та 2,4-динітрохлорбензолу, діють 2 моль диметиламіну. Утворюється

відкритоланцюгова сіль, яку вводять у взаємодію з натрієвою сіллю циклопентадієну. В результаті відбувається утворення семичленного кільця та утворюється азулен [32].

Солі піридинію здатні вступати в рециклізацію з утворенням похідних бензену. Такого роду процес називається реакцією Коста – Сагітуліну.



Як вихідні речовини зазвичай використовуються нітропіридини, оскільки їх кільце більш схильне до розкриття під дією нуклеofilів у порівнянні з циклом піридину. Вихідний нітропіридин обробляють лугом. Це призводить до приєднання гідроксигрупи до положення 2 кільця. Електроциклічне розкриття циклу та подальше прототропне перегрупування дає ненасичений кетон, який після *Z-E* ізомеризації втрачає воду і циклізується у похідне нітробензолу, що спостерігається. На заключній стадії відбувається взаємодія металльної групи з карбонільним атомом вуглецю (внутрішньо-молекулярна кротонова конденсація) [32]:



1.6 Використання солей піридинію

Солі піридинію широко застосовуються як синтетичні будівельні блоки для отримання заміщеного піридину, дигідропіридину або піперидину. Ця синтетична стратегія була описана для різних застосувань, таких як повний синтез гейсошизину, канабісативину 1, лепадину В та інших. Солі піридинію також використовувалися для досягнення асиметричного та регіоселективного синтезу шляхом додавання реагентів Гриньяра [32]. Крім того, солі піридинію застосовувалися як ацилюючі агенти, каталізатори міжфазного перенесення або іонних рідин і барвників в результаті їх власної флуоресценції. Зовсім недавно фрагменти біспіридину були використані в тандемній циклізації для синтезу похідних індолізіну. Доступні різні методи синтезу солей піридину в залежності від симетрії навколо катіону. Один з них пов'язаний з використанням солей піридинію як попередника. Ці солі являють собою катіонні органічні молекули з тривалентним киснем у шестичленному ароматичному кільці. Ці сполуки використовувалися для розробки сенсорів для аніонів, амінів, амінокислот та міток-хамелеонів для кількісного визначення білків [33].

1.7 Заключення. Постановка задачі

З інформації яка була розглянута вище, можна зрозуміти, що сполуки з піридиновим циклом виявляють широкий спектр фізіологічної активності, похідні піридинових солей можуть бути перспективними противірусними препаратами. З цього можна зробити висновки що синтез нових 1,2-діарилімідазол[1,2- α]піридинієвих солей має не лише науковий, а й практичний інтерес. Для досягнення мети кваліфікаційної роботи необхідно вирішити наступні задачі, а саме:

– За допомогою хемометричного методу перевірити можливість використання нових 1,2-діарилімідазол[1,2- α]піридинієвих солей в якості біологічно активних хімічних сполук;

– синтезувати та підтвердити структуру нових 1,2-діарилімідазол[1,2- α]піридинієвих солей за допомогою елементного аналізу, мас-спектроскопії та ^1H ЯМР-спектроскопії;

– провести контроль чистоти отриманих хімічних сполук;

– здійснити віртуальний відбір найбільш ефективних піридинієвих солей, що можуть виявляти протівірусну дію, та перевірити їх на зазначену активність.

– зробити висновки, щодо їх практично-корисних властивостей та можливості їх використання [34].

РОЗДІЛ II. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Матеріали

Досліджувані сполуки є похідними піридину, а саме: 1,2-діарилімідазол[1,2- α]піридинієвими солями, що синтезовані у відділі медичної хімії ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України» під керівництвом д.фарм.н., проф. Демченка А.М., а також на кафедрі хімії та фармації Ніжинського державного університету імені Миколи Гоголя.

Нами була підтверджена структура отриманих сполук за допомогою елементного аналізу, мас-спектроскопії та ^1H ЯМР-спектроскопії.

Для того, щоб синтезувати нові похідні та дослідити їх біологічні властивості ми використали наступні хімічні реактиви:

1. Диметилсульфоксид (ДМСО) ЧДА
2. Кислота ацетатна – за ГОСТ 61-75;
3. Фенацилброміду; – за ГОСТ 26-45;
4. Спирт етиловий – за ТУ 6-09-402-87;

2.2 Хімічний аналіз

Спектри ПМР були зареєстровані на спектрометрі Bruker DRX -300, робоча частота 299,945 МГц, внутрішній стандарт ТМС в розчині DMSO-d₆.

Температури плавлення нових 1,2-діарилімідазол[1,2- α]піридинієвих солей визначено на приладі Electrothermal IA 9200.

Контроль чистоти синтезованих речовин був здійснений за допомогою ТХС на пластинках Silufol UV -254 в системі з хлороформом та метанолом в співвідношенні 9:1.

Структури сполук, їх назви, а також розрахунок елементного аналізу нових піридинієвих солей було зроблено за допомогою програми ChemAxon Marvin Sketch [35].

2.3 Хемоетричні методи аналізу

Розвиток хемоетрики, як дисципліни, тісно пов'язаний з використанням комп'ютерів у хімії. Деякі аналітичні групи у 1970-х роках вже працювали зі статистичними та математичними методами, які в даний час відносять до хемоетричних методів. Ці ранні дослідження були пов'язані з використанням мейнфреймів. Поняття хемоетрика було представлено у 1972 році шведом Сванте Вольдом та американцем Брюсом Р. Ковальськи.

Хемоетрика – хімічна дисципліна, в якій використовуються математичні та статистичні методи, для розробки або вибору оптимальних процедур вимірювання та експериментів, а також для надання максимальної хімічної інформації шляхом аналізу хімічних даних.

Дана дисципліна вирішує наступні хімічні завдання [37]:

- створення баз даних з хімії, управління та їх редагування;
- аналітика властивостей хімічних сполук і матеріалів, та їх прогнозування;
- пошук подібних стеричних та електронних особливостей у сполуках;
- здійснення віртуального відбору та виявлення нових хімічних сполук, а також ймовірного способу їх застосування;
- створення молекулярного дизайну хімічних сполук із заданими властивостями.

Однією із проблем QSAR є виявлення та розрахунки біологічної активності хімічних сполук. До пакету програм, які допомагають вирішити дану проблему належать: Avogadro, HYPERCHEM, DRAGON, ACDLabs, PASS, тощо.

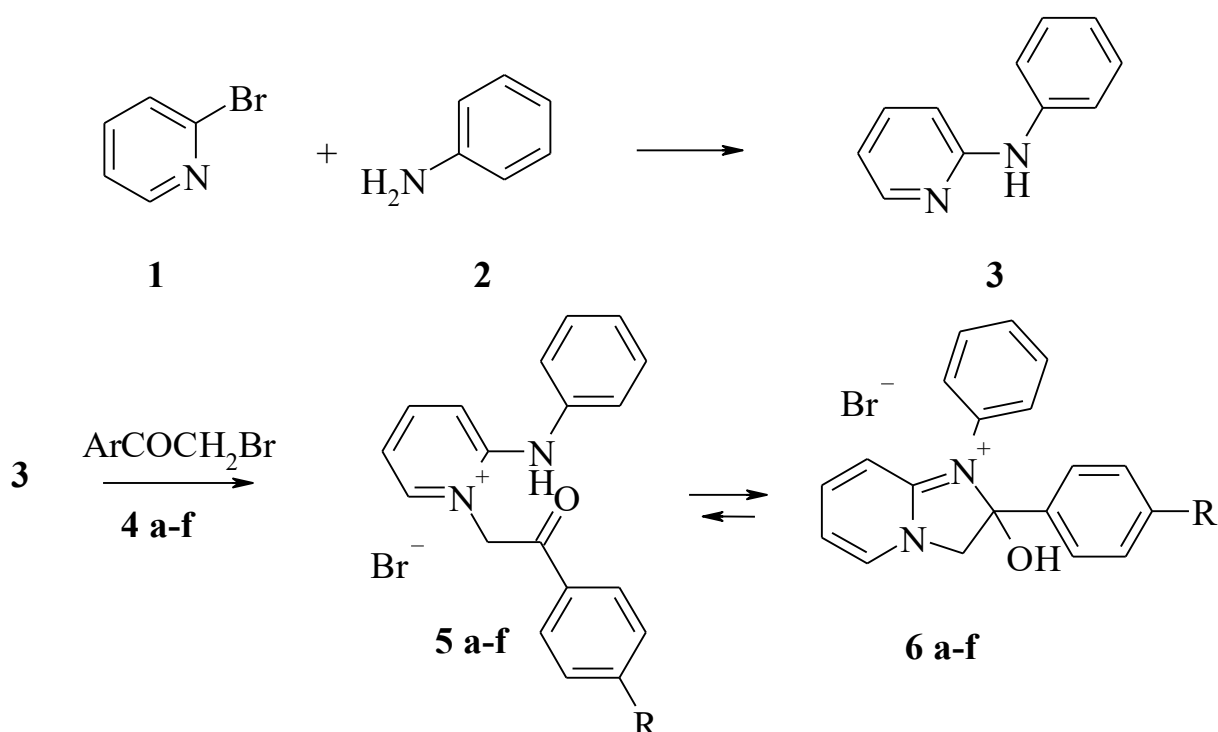
Ми змоделювали, та дослідили фармакологічну активність 1,2-діарилімідазол[1,2- α]піридинієвих солей за допомогою веб-платформи PASS online. За допомогою комп'ютера, як для реальних, так і для віртуальних хімічних структур, можна спрогнозувати їх біологічну активність. В середньому точність даного прогнозу може досягати 95% [38].

Основою для прогнозу є список прогнозованих видів біологічної та хімічної активності. Оцінкою ймовірної наявності активностей є P_a , а вірогідність відсутності активностей, це P_i . Вони мають значення від нуля до одиниці. Якщо значення P_a більше, а значення P_i менше, то ймовірність певної активності зростає. Якщо при аналізі активностей вибирати ті, для яких $P_a > 90\%$, то ймовірність хибних прогнозів буде меншою; для $P_a > 80\%$ – ймовірність хибних прогнозів буде вища, а у разі, коли $P_a = P_i$, ймовірності помилок будуть рівні. Даний поріг використовують для того щоб відсікти можливі види активності при прогнозі. Якщо поставлена така задача, то є можливість зробити прогноз взаємопротилежних між собою активностей, для прикладу агоніст і антагоніст конкретного рецептора (стимулятор і блокатор, активатор або інгібітор). В даному випадку програма PASS не дозволяє проводити поділ можливих «внутрішніх» активностей сполуки, а вказує лише на можливу наявність спорідненості по відношенню до певного рецептора [38].

РОЗДІЛ III. СИНТЕЗ НОВИХ 1,2-ДІАРИЛІМІДАЗОЛ[1,2- α]ПІРИДИНІЄВИХ СОЛЕЙ

3.1. Синтез нових 1,2-діарилімідазол[1,2- α]піридинієвих солей

З метою пошуку нових противірусних препаратів, зокрема активних по відношенню до вірусу SARS-CoV-2, нами було здійснено синтез бромідів 1-феніл-2-арил-2-гідрокси-2,3-дигідроімідазо[1,2- α]піридинію **6 a-f** за наступною схемою [41,42]:



Де R = a) H, b) OCH₃, c) OC₂H₅, d) C₂H₅, e) F, f) Cl

Синтез 1,2-дифеніл-2-гідрокси-2,3-дигідроімідазо[1,2- α]піридинію **6 a**.

До розчину 1.7 г (0.01 моль) 2-анілінопіридину **3** в 80 мл етилацетату при перемішуванні додавали розчин 1.99 г (0.01 моль) фенацилброміду **4 a** в 50 мл етилацетату. Реакційну суміш кип'ятили при перемішуванні три години. Після охолодження осад, що випав, відфільтровували, промивали етилацетатом, кристалізували з етанолу, сушили. Вихід 2.77 г (75%). $T_{\text{пл.}} = 188-189\text{ }^{\circ}\text{C}$. Знайдено: Br = 21.6 N = 7.58 C₁₉H₁₇BrN₂O. Вирахувано Br = 21.4 N = 7.43.

Спектр ПМР (300 МГц, ДМСО-d₆, ТМС, δ (ppm): 4.89 та 5.00 (д-д, 2Н, 3-СН₂), 6.93 - 8.31 (м, 14Н, ароматичні протони), 7.91 (с, 1Н, ОН).

Синтез 1-феніл-2-(4-метоксифеніл)-2-гідрокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-а]піридинію 6 b. До розчину 1.7 г (0.01 моль) 2-анілінопіридину **3** в 80 мл етилацетату при перемішуванні додавали розчин 2.29 г (0.01 моль) 4-метоксифенацилброміду **4 b** в 50 мл етилацетату. Реакційну суміш кип'ятили при перемішуванні три години. Після охолодження осад, що випав, відфільтровували, промивали етилацетатом, кристалізували з етанолу, сушили. Вихід 2.84 г (71%). $T_{пл.} = 175-176 \text{ }^\circ\text{C}$. Знайдено: Br = 20.2 N = 7.18 $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{BrN}_2\text{O}_2$. Вирахувано Br = 20.0 N = 7.01. Спектр ПМР (300 МГц, ДМСО-d₆, ТМС, δ (ppm): 3.79 (с, 3Н, ОСН₃), 4.85 та 4.99 (д-д, 2Н, 3-СН₂), 6.98 - 8.39 (м, 13Н, ароматичні протони), 7.89 (с, 1Н, ОН).

Синтез 1-феніл-2-(4-етоксифеніл)-2-гідрокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-а]піридинію 6 c. До розчину 1.7 г (0.01 моль) 2-анілінопіридину **3** в 80 мл етилацетату при перемішуванні додавали розчин 2.43 г (0.01 моль) 4-етоксифенацилброміду **4 c** в 50 мл етилацетату. Реакційну суміш кип'ятили при перемішуванні три години. Після охолодження осад, що випав, відфільтровували, промивали етилацетатом, кристалізували з етанолу, сушили. Вихід 2.69 г (65%). $T_{пл.} = 167-168 \text{ }^\circ\text{C}$. Знайдено: Br = 19.4 N = 6.68 $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{BrN}_2\text{O}_2$. Вирахувано Br = 19.3 N = 6.77. Спектр ПМР (300 МГц, ДМСО-d₆, ТМС, δ (ppm): 1.42 (т, 3Н, ОСН₂СН₃), 4.09 (кв, 2Н, ОСН₂СН₃), 4.79 та 4.98 (д-д, 2Н, 3-СН₂), 6.88 - 8.41 (м, 13Н, ароматичні протони), 7.85 (с, 1Н, ОН).

Синтез 1-феніл-2-(4-етилфеніл)-2-гідрокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-а]піридинію 6 d. До розчину 1.7 г (0.01 моль) 2-анілінопіридину **3** в 80 мл етилацетату при перемішуванні додавали розчин 2.13 г (0.01 моль) 4-етилфенацилброміду **4 d** в 50 мл етилацетату. Реакційну суміш кип'ятили при перемішуванні три години. Після охолодження осад, що випав, відфільтровували, промивали етилацетатом, кристалізували з етанолу, сушили. Вихід 2.34 г (59%). $T_{пл.} = 170-171 \text{ }^\circ\text{C}$. Знайдено: Br = 19.9 N = 6.86 $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{BrN}_2\text{O}$.

Вирахувано $\text{Br} = 20.1$ $\text{N} = 7.05$. Спектр ПМР (300 МГц, ДМСО- d_6 , ТМС, δ (ppm): 1.37 (т, 3Н, CH_2CH_3), 2.67 (кв, 2Н, CH_2CH_3), 4.69 та 4.81 (д-д, 2Н, 3- CH_2), 6.86 - 8.37 (м, 13Н, ароматичні протони), 7.86 (с, 1Н, ОН).

Синтез 1-феніл-2-(4-флуорофеніл)-2-гідрокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-а]піридинію 6 е. До розчину 1.7 г (0.01 моль) 2-анілінопіридину **3** в 80 мл етилацетату при перемішуванні додавали розчин 2.17 г (0.01 моль) 4-флуорофенацилброміду **4 е** в 50 мл етилацетату. Реакційну суміш кип'ятили при перемішуванні три години. Після охолодження осад, що випав, відфільтровували, промивали етилацетатом, кристалізували з етанолу, сушили. Вихід 2.71 г (70%). $T_{\text{пл.}} = 158-159$ °С. Знайдено: $\text{N} = 7.38$ $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{BrFN}_2\text{O}$. Вирахувано $\text{N} = 7.23$. Спектр ПМР (300 МГц, ДМСО- d_6 , ТМС, δ (ppm): 4.83 та 4.95 (д-д, 2Н, 3- CH_2), 7.01 - 8.43 (м, 13Н, ароматичні протони), 7.93 (с, 1Н, ОН).

Синтез 1-феніл-2-(4-хлорофеніл)-2-гідрокси-2,3-дигідроімідазо[1,2-а]піридинію 6 е. До розчину 1.7 г (0.01 моль) 2-анілінопіридину **3** в 80 мл етилацетату при перемішуванні додавали розчин 2.33 г (0.01 моль) 4-флуорофенацилброміду **4 е** в 50 мл етилацетату. Реакційну суміш кип'ятили при перемішуванні три години. Після охолодження осад, що випав, відфільтровували, промивали етилацетатом, кристалізували з етанолу, сушили. Вихід 3.19 г (79%). $T_{\text{пл.}} = 211-212$ °С. Знайдено: $\text{N} = 7.13$ $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{BrClN}_2\text{O}$. Вирахувано $\text{N} = 6.94$. Спектр ПМР (300 МГц, ДМСО- d_6 , ТМС, δ (ppm): 4.85 та 4.99 (д-д, 2Н, 3- CH_2), 7.00 - 8.45 (м, 13Н, ароматичні протони), 7.96 (с, 1Н, ОН).

Нами показано, що конденсація 2-анілінопіридину **3** з заміщеними фенацилбромідами **4 а-f** протікає саме по циклічному атому нітрогену з утворенням проміжних солей **5 а-f**. Методами ПМР- та ІЧ-спектроскопії було доведено що одержані солі, як в твердому стані, так і в розчинах існують виключно у вигляді циклічних таутомерів **5 а-f**.

3.2. Дослідження протівірусної активності синтезованих солей

Для синтезованих сполук методом молекулярного докінгу була спрогнозована їх протівірусна дія по відношенню до вірусу SARS-CoV-2 на чотирьох мішенях в рамках міжнародної програми E4C (Exscalate4CoV).

Розрахунки показали, що енергії зв'язку для цих сполук виявились достатньо високими для всіх чотирьох мішеней. Так для сполуки **6 c**, для мішені NSP12 енергія становить 4.99 ккал/моль, для мішені PLpro становить 5.54 ккал/моль, для мішені 3CLpro становить 6.21 ккал/моль та для мішені NSP13 становить 5.27 ккал/моль.

NSP12 – це репліказний поліпротеїн. Цей багатофункціональний білок містить активність, необхідну для транскрипції негативно-ланцюгової РНК, лідерної РНК, субгеномних мРНК та потомства віріон-РНК, а також протеїнази, що відповідають за розщеплення поліпротеїну до функціональних продуктів.

PLpro – це папаїноподібна протеаза. Вона має важливе значення для реплікації коронавірусу. Функції PLpro: скоординована обробка вірусного поліпротеїну та позбавлення убиквітину від білків клітини-господаря.

3CLpro – це 3-хімотрипсин-подібна цистеїнова протеаза, яка контролює реплікацію коронавірусу і є важливим для його життєвого циклу. Має суттєву роль в переробці поліпротеїнів, які транслюються з вірусної РНК.

NSP13 – це безструктурний білок під назвою геліказа. Даний фермент важливий для реплікації вірусів та проліферації клітин. Вважається, що інгібування цієї мішені може погіршити метаболізм вірусу, не впливаючи на нормальні клітини.

Все це може служити підставою для створення препаратів прямої протівірусної дії для лікування хвороби COVID-19.

ВИСНОВКИ

1. В рамках кваліфікаційної роботи здійснено пошук та аналіз інформаційних джерел щодо практично-корисних властивостей, синтезу та противірусної активності похідних гетероциклічних сполук. Показано, що піридинієві солі можуть виявляти поліфункціональні властивості і можуть бути використані для розробки сенсорів для аніонів, амінів, амінокислот та міток-хамелеонів для кількісного визначення білків та як основа для розробки лікарських препаратів.
2. Нами синтезовано п'ять невідомих у науковій літературі 1,2-діарилімідазол[1,2- α]піридинієвих солей, а саме: 1,2-дифеніл-2-гідрокси-2,3-дигідроімідазо[1,2- α]піридинію; 1-феніл-2-(4-метоксифеніл)-2-гідрокси-2,3-дигідроімідазо[1,2- α]піридинію; 1-феніл-2-(4-етоксифеніл)-2-гідрокси-2,3-дигідроімідазо[1,2- α]піридинію; 1-феніл-2-(4-флуорофеніл)-2-гідрокси-2,3-дигідроімідазо[1,2- α]піридинію; 1-феніл-2-(4-хлорофеніл)-2-гідрокси-2,3-дигідроімідазо[1,2- α]піридинію.
3. Проведено дослідження властивостей отриманих гетероциклічних солей за допомогою елементного аналізу, мас-спектроскопії та ^1H ЯМР-спектроскопії.
4. Методом молекулярного докінгу спрогнозована їх противірусна дія по відношенню до вірусу SARS-CoV-2 на чотирьох мішенях в рамках міжнародної програми E4C (Exscalate4CoV). Розрахунки показали, що енергії зв'язку для цих сполук виявились достатньо високими для всіх чотирьох мішеней, що може служити підставою для створення препаратів прямої противірусної дії для лікування хвороби COVID-19.
5. Матеріали дипломної роботи були опубліковані та апробовані на IV науково-практичній конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації».

6. Матеріали кваліфікаційної роботи можуть бути використані для проведення факультативних занять з хімії у закладах середньої освіти, а також можуть бути включені до тем лекцій у вищих закладах освіти за спеціальностями «226 Фармація, промислова фармація» та «102 Хімія».

ПЕРЕЛІК ІНФОРМАЦІЙНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Електронний журнал «Health» : веб-сайт, URL : (дата звернення: 15.06.2022). <https://www.health.com/condition/infectious-diseases/worst-pandemics-in-history>
2. Електронний журнал «Суспільне | Новини» : веб-сайт, URL : (дата звернення: 15.06.2022). <https://suspilne.media/199667-kilkist-smertej-vid-covid-19-v-sviti-visa-za-oficijnu-statistiku-nature>
3. Ольга Пищуліна. Соціально-економічні наслідки коронакризи. Видання представництва Фонду Ганнса Зайделя в Україні в рамках проекту «COVID-19: наслідки, виклики та можливості для України», Київ – 2021.
4. Громов С. П., Курчавов Н. А. Образование 4-арилпиридинов из солей пиридиния под действием сульфита метиламмония // Изв. АН. Сер. Хим. – 2003. – №7. – С. 1522-1525.
5. Лопина О.Д. Пиридин // Большая медицинская энциклопедия : в 30 т. / гл. ред. Б.В. Петровский. — 3 изд. — Москва : Советская энциклопедия, 1982. — Т. 19. Перельман - Пневмопатии. — 536 с.
6. Величко Л. П. Хімія : підруч. для 10 кл. закладів загальної середньої освіти: профіл. рівень / Л. П. Величко. — К. : Школяр, 2018. — 296 с.
7. Альбицкая В.М., Серкова В.И. Задачи и упражнения по органической химии. Изд. 2-е, под ред. А.А. Петрова. М.: Высш. школа, 1973.
8. Нейланд О.Я. Органическая химия. М.: Высш. школа, 1990 (гл. XXXVI).
9. Несмеянов А.Н., Несмеянов Н.А. Начала органической химии. Том II. М.: Химия, 1974 (с. 686 – 701).
10. Петров А.А., Бальян Х.В., Троценко А.Т. Органическая химия. Санкт-Петербург: Иван Федоров, 2002 , гл. 30.

11. Dzyuban, G. V. Protopopova, L. I. Reidalova, L. S. Sologub, G. A. Zalesskii, S. D. Moshchitskii, A. F. Pavlenko, *Fiziol. Akt. Veshchestva* 6, 76 (1974); *Chem. Abstr.* 82, 165834 (1975).
12. Abramovitch R. A., Vinutha A. R. Aromatic substitution. The alkaline ferricyanide oxidation of pyridinium salts. Effects of substituents and mechanism // *J. Chem. Soc. B.* – 1971. – P. 131-136.
13. Becher J. Synthesis and reactions of glutaconaldehyde and 5-amino-2,4-pentadienals // *Synthesis.* – 1980. – N. 8. – P. 589-612.
14. Buurman D. J., van der Plas H. C. Imination of N-methylpyridinium salts by liquid ammonia-potassium permanganate. A new synthesis of nudiflorine // *J. Heterocycl. Chem.* – 1986. – V. 23. – N. 4. – P. 1015-1018.
15. Cardellini M., Cingolani G. M., Claudi F., Gulini U., Cantalamessa F., Venturi F. Synthesis and pharmacological properties of 2-azabicyclo[2.2.2]octane derivatives representing conformational restricted isopethidine analogues // *Eur. J. Med. Chem.* - 1987. – V. 22. – N. 1. – P. 1-4
16. Cardellini M., Cingolani G. M., Claudi F., Gulini U., Cantalamessa F., Venturi F. Synthesis and pharmacological properties of 2-azabicyclo[2.2.2]octane derivatives representing conformational restricted isopethidine analogues // *Eur. J. Med. Chem.* - 1987. – V. 22. – N. 1. – P. 1-4.
17. Comins D. L., Zhang Y.M. Anionic cyclizations of chiral 2,3-dihydro-4-pyridones: a five-step, asymmetric synthesis of indolizidine 209D // *J. Am. Chem. Soc.* – 1996. – V. 118. – N. 48. – P. 12248-12249. 150
18. Delpech B. Formation and reactivity of 5-aminopenta-2,4-dienals: useful intermediates for nitrogen heterocycles synthesis // *Adv. Heterocycl. Chem.* – 2014. – V. 118. – Ch. 1. – P. 1-41.
19. Foster R., Fyfe C.A. Nuclear magnetic resonance spectra of intermediates formed by the action of nucleophiles on pyridine and pyridinium ions // *Tetrahedron.* – 1969. – V. 25. – N. 7. – P. 1489-1496.

20. Gessner W., Brossi A. Reduction of phenyl-substituted pyridinium methoiodides with sodium borohydride. Formation of amine-borane complexes in water // *Synth. Commun.* – 1985. – V. 15. – N. 10 – P. 911-916
21. Gnecco D., Marazano C., Enr uez R. G., Ter n J. L., del Rayo S nchez S. M., Galindo A. Oxidation of chiral non-racemic pyridinium salts to enantiopure 2-pyridone and 3- alkyl-2-pyridones // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 1998. – V. 9. – N. 12. – P. 2027-2029.
22. O'Callaghan J. P., Miller D. B., Train B. C., Callery P. S. Timedependent slowly-reversible inhibition of monoamine oxidase A by N-substituted 1,2,3,6-tetrahydropyridines // *Bioorg. Med. Chem.* – 2011. – V. 19. – N.– P. 7482- 7492.
23. Illuminati G., Stegel F. The formation of anionic σ -adducts from heteroaromatic compounds: structures, rates, and equilibria // *Adv. Heterocycl. Chem.* – 1983. – V. 34. – P. 305-444. 149
24. Lavilla R., Gotsens T., Guerrero M., Masdeu C., Santano M. C., Minguill n C., Bosch J. Azole additions upon azinium salts // *Tetrahedron Lett.* – 1997. – V. 53. – N. 40. – P. 13959-13968
25. Lyle R.E., Gauthier G.J. Reactions of nucleophiles with pyridinium ions. Cyanide ion reactions with some pyridinium ions // *Tetrahedron Lett.* – 1965. – V. 6. – N. 51. – P. 4615-4621.
26. Lyle R.E., Nelson D.A., Anderson P.S. The mechanism of the reduction of pyridinium ions with sodium borohydride // *Tetrahedron Lett.* – 1962. – V. 3. – N. 13. – P. 553-557.
27. Lyle R.E., White E. The reaction of organometallic reagents with pyridinium ions // *J. Org. Chem.* – 1971. – V. 36. – N. 6. – P. 772-777.
28. M. Sipyagin, V. S. Enshov, G. N. Boiko, A. T. Lebedev, N. K. Karakhanova, *Chem. Heterocycl. Compd.* 39, 1496 (2003).
29. M. Sipyagin, V. V. Kolchanov, Z. G. Aliev, N. K. Karakhanova, A. T. Lebedev, *Chem. Heterocycl. Compd.* 34(3), 297 (1998).

30. Takeda M., Jacobson A. E., Kanematsu K., May E. L. 4-Methoxy-1-methyl-pyridinium iodide. Grignard products and transformations thereof // J. Org. Chem. – 1969. – V. 34. – N. 12. – P. 4154-4157.
31. Mageswaran S., Ollis W. D., Sutherland I. O. Base catalysed rearrangements involving ylide intermediates. Part 9. The rearrangement reactions of cyclic allyl ammonium and phosphonium ylides // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1. – 1981. – V. 1. – P. 1953-1962.
32. Tern J. L., Gnecco D., Galindo A., Ju rez J. R., Enrí uez R. G., Soriano M., Reynolds W.F. Regioselective oxidation of 3-substituted pyridinium salts // Molecules. – 2000. – V. 5. – N. 10. – P. 1175-1181
33. Wallenfels K., Hanstein W. N-Methyl-3,4,5-tricyanopyridinium perchlorate, a pyridinium salt of extremely high electron affinity // Angew. Chem., Int. Ed. Engl. – 1965. – V. 4. – N. 10. – P. 869-870.
34. Ziegler F.E., Sweeny J.G. Elimination during the reduction of pyridinium salts // J. Org. Chem. – 1967. – V. 32. – N. 10. – P. 3216-3217
35. Zhang X., Manukumar H. M., Rakesh K.P., Qin H.-L. Master mechanisms of Staphylococcus aureus: consider its excellent protective mechanisms hindering vaccine development. Microbiological Research. 2018. Vol. 212-213. P. 59-66
36. Львов Д. К., Альховский С. В., Колобухина Л. В., Бурцева Е. И. Этиология эпидемической вспышки COVID-19 в г. Ухань (провинция Хубэй, Китайская Народная Республика), ассоциированной с вирусом 2019-nCoV (Nidovirales, Coronaviridae, Coronavirinae, Betacoronavirus, подрод Sarbecovirus): уроки эпидемии SARS-CoV. Вопр. вирусол. 2020. В. 65, № 1. С. 6-15.
37. Neu H.C. The crisis in antibiotic resistance. Science. 1992. Vol. 257. P.1064- 1073.
38. PASS Online: веб-сайт, URL : <http://www.pharmaexpert.ru/passonline> (дата звернения: 15.06.2022).

39. Southern Research Institute : веб-сайт, URL : <https://southernresearch.org/> (дата звернення: 16.06.2022).
40. Ribavirin. Вікіпедія : веб-сайт, URL : <https://en.wikipedia.org/wiki/Ribavirin> (дата звернення: 16.06.2022).
41. The University of Queensland : веб-сайт, URL : <https://www.uq.edu.au> (дата звернення: 16.06.2022).
42. Синтез та біологічна активність потенційних протизапальних засобів в ряду піролінових похідних 4-аміно-5-(піридин-4-іл)-4Н-1,2,4-тріазоло-3-ілтіо-ацетамідів : веб-сайт, URL : <http://dspace.nuph.edu.ua/bitstream/123456789/19292/1/65.pdf> (дата звернення: 16.06.2022).