

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ ТА НАУКИ УКРАЇНИ
ВОЛИНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ЛЕСІ УКРАЇНКИ

Кафедра органічної та фармацевтичної хімії

На правах рукопису

КУКОБА ЮЛІЯ РОМАНІВНА
СИНТЕЗ ТА ОЦІНКА АНТИОКСИДАНТНОЇ АКТИВНОСТІ
3-АРИЛ-5,6,7,8-ТЕТРАГІДРОТІАЗОЛО[3,2-*a*][1,3]ДІАЗЕПІНІВ

Спеціальність: 226 «Фармація, промислова фармація»

Освітньо-професійна програма «Фармація»

Робота на здобуття освітнього ступеня «Магістр»

Науковий керівник:

САЛЄВА ЛЕСЯ МИКОЛАЇВНА,

кандидат хімічних наук

РЕКОМЕНДОВАНО ДО ЗАХИСТУ

Протокол № _____

Засідання кафедри органічної та фармацевтичної хімії

від _____ 2024 р.

Завідувач кафедри

доц. Сливка Н.Ю.

ЛУЦЬК – 2024

АНОТАЦІЯ

Кукоба Ю.Р. 3-арил-5,6,7,8-тетрагідротіазоло[3,2-*a*][1,3]діазепіни: синтез та антиоксидантна активність. Спеціальність 226 “Фармація, промислова фармація”. – Волинський національний університет імені Лесі Українки, Луцьк, 2024 р.

Робота присвячена розробці загальної та зручної методології конструювання функціоналізованих 3-арил-5,6,7,8-тетрагідротіазоло[3,2-*a*][1,3]діазепінів.

Вихідну сполуку, 1,3-діазепан-2-тіон, синтезували взаємодією бутан-1,4-діаміну та сірковуглецю.

Циклоконденсацією 1,3-діазепан-2-тіону та α -бромацетофенонів отримано низку 3-арил-5,6,7,8-тетрагідротіазоло[3,2-*a*][1,3]діазепінів з виходами 42-74%.

За допомогою DPPH-тесту здійснено оцінку антиоксидантного потенціалу синтезованих 3-арил-5,6,7,8-тетрагідротіазоло[3,2-*a*][1,3]діазепінів.

З'ясовано, що синтезовані сполуки характеризуються високою антиоксидантною дією, інгібуючи 90-97% радикалів DPPH, та можуть бути використані як потенційні синтетичні антиоксиданти.

Ключові слова: 1,3-діазепан-2-тіон, α -бромацетофенони, реакція циклоконденсації, аналіз DPPH.

SUMMARY

Kukoba Y. R. 3-aryl-5,6,7,8-tetrahydrothiazolo[3,2-*a*][1,3]diazepines: synthesis and antioxidant activity. Specialty 226 “Pharmacy, Industrial Pharmacy.” - Lesya Ukrainka Volyn National University, Lutsk, 2024.

The work is devoted to the development of a general and convenient methodology for the design of functionalized 3-aryl-5,6,7,8-tetrahydrothiazolo[3,2-*a*][1,3]diazepines.

The starting compound, 1,3-diazepan-2-thione, was synthesized by the interaction of butane-1,4-diamine and carbon disulfide.

A series of 3-aryl-5,6,7,8-tetrahydrothiazolo[3,2-*a*][1,3]diazepines were obtained in 42-74% yields by cyclocondensation of 1,3-diazepan-2-thione and α -bromoacetophenones.

The antioxidant potential of the synthesized 3-aryl-5,6,7,8-tetrahydrothiazolo[3,2-*a*][1,3]diazepines was evaluated using the DPPH test.

It was found that the synthesized compounds are characterized by high antioxidant activity, inhibiting 90-97% of DPPH radicals, and can be used as potential synthetic antioxidants.

Keywords: 1,3-diazepan-2-thione, α -bromacetophenones, cyclocondensation reaction, DPPH analysis.

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ.....	2
SUMMARY.....	3
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	5
ВСТУП.....	6
РОЗДІЛ 1. СИНТЕЗ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ ФУНКЦІОНАЛІЗОВАНИХ ТА КОНДЕНСОВАНИХ ПОХІДНИХ ТІАЗОЛО[3,2- <i>a</i>][1,3]ДІАЗЕПІНІВ (літературний огляд).....	7
1.1.Методи синтезу бензоконденсованих тіазоло[3,2- <i>a</i>][1,3]діазепінів.....	8
1.1.1. Анелювання бензодіазепінового ядра до (бензо)тіазольного циклу	
1.1.2. Анелювання тіазольного ядра до бензодіазепінового циклу.....	9
1.1.3. Інші методи конструювання похідних тіазоло[3,2- <i>a</i>][1,3]діазепіну.....	11
1.2.Методи синтезу 5,6,7,8-тетрагідротіазоло[3,2- <i>a</i>][1,3]діазепінів.....	12
1.2.1. Анелювання діазепінового ядра до тіазольного циклу	
1.2.2. Анелювання тіазольного ядра до тетрагідродіазепін-2-тіону.....	13
1.3.Біологічна активність функціоналізованих та конденсованих похідних тіазоло[3,2- <i>a</i>][1,3]діазепінів.....	16
РОЗДІЛ 2. СИНТЕЗ ТА ОЦІНКА АНТИОКСИДАНТНОЇ АКТИВНОСТІ 3-АРИЛ-5,6,7,8-ТЕТРАГІДРОТІАЗОЛО[3,2- <i>a</i>][1,3]ДІАЗЕПІНІВ (обговорення результатів).....	18
2.1. Синтез 3-арил-5,6,7,8-тетрагідротіазоло[3,2- <i>a</i>][1,3]діазепінів	
2.2. Дослідження антиоксидантної дії 3-арил-5,6,7,8-тетрагідротіазоло- [3,2- <i>a</i>][1,3]діазепінів.....	27
РОЗДІЛ 3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА.....	29
ВИСНОВКИ.....	31
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	32
ДОДАТОК А.....	36

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

PPA – поліфосфорна кислота

AIBN – азобісізобутиронітрил

NCS – *N*-хлоросукцинімід

DCE – дихлоретан

Pу – піридин

Δ – нагрівання

DPPH – 2,2-дифеніл-1-пікрилгідрозил

Спектр ЯМР (^1H) – спектр ядерного магнітного резонансу на ядрах ^1H

Спектр ЯМР (^{13}C) – спектр ядерного магнітного резонансу на ядрах ^{13}C

ДМСО- d_6 – дейтерований диметилсульфоксид

δ – хімічний зсув

м.ч. – мільйонна частка

J – константа спіно-спінової взаємодії

т.топл – температура топлення

ВСТУП

Актуальність теми. Тіазоло[3,2-*a*][1,3]діазепіни важливі фармакоформні системи, що займають важливе місце серед наявного масиву гетероциклічних систем, хоча мають досить вузький спектр дії на організм. Серед представників даного класу знайдено сполуки, які чинять протисудомну, міорелаксуючу та анестезуючу дії, які зумовлені їх дією на ГАМК-рецептори.

Мета та завдання роботи. Мета роботи полягала у розробці синтетично зручного методу отримання 3-арил-5,6,7,8-тетрагідротіазоло[3,2-*a*][1,3]діазепінів та дослідженні їх антиоксидантної активності на предмет інгібування радикалів DPPH.

Для досягнення поставленої мети необхідно було розв'язати такі завдання:

- здійснити ґрунтовний аналіз наявного масиву літературних джерел, що стосуються методів синтезу та біологічної дії тіазолодіазепінів;
- розробити оптимальні реакційні умови для отримання 3-арил-5,6,7,8-тетрагідротіазоло[3,2-*a*][1,3]діазепінів;
- дослідити антиоксидантний потенціал синтезованих похідних 5,6,7,8-тетрагідротіазоло[3,2-*a*][1,3]діазепіну.

Об'єкти дослідження – 3-(феніл)-5,6,7,8-тетрагідротіазоло[3,2-*a*][1,3]діазепін, 3-(3-нітрофеніл)-5,6,7,8-тетрагідротіазоло[3,2-*a*][1,3]діазепін, 3-(4-хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідротіазоло[3,2-*a*][1,3]діазепін, 3-(4-бромфеніл)-5,6,7,8-тетрагідротіазоло[3,2-*a*][1,3]діазепін.

Предмет дослідження: реакції циклоконденсації як метод синтезу 3-арил-5,6,7,8-тетрагідротіазоло[3,2-*a*][1,3]діазепінів, елементний аналіз, спектральні методи (ЯМР ¹H- та ¹³C-спектроскопія, хроматомас-спектрометрія), аналіз інгібування радикалів DPPH.

Елементи наукової новизни. Знайдено, що реакція циклоконденсації 1,3-діазепан-2-тіону та α-бромацетофенонів є зручним методом побудови частково гідрованих тіазоло[3,2-*a*][1,3]діазепінів.

Показано, що синтезовані 3-арил-5,6,7,8-тетрагідротіазоло[3,2-*a*][1,3]діазепіни характеризуються високою антиоксидантною активністю ($I = 90-97\%$) та представляють інтерес для поглиблених фармакологічних досліджень та дизайну потенційних синтетичних антиоксидантів.

**РОЗДІЛ 1. СИНТЕЗ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ
ФУНКЦІОНАЛІЗОВАНИХ ТА КОНДЕНСОВАНИХ ПОХІДНИХ
ТІАЗОЛО[3,2-*a*][1,3]ДІАЗЕПІНІВ**

(літературний огляд)

1.1. Методи синтезу бензоконденсованих тіазоло[3,2-*a*][1,3]діазепінів

1.1.1. Анелювання (бензо)діазепінового ядра до (бензо)тіазольного циклу

Зручним методом конструювання бенз[*e*]тіазоло[3,2-*a*][1,3]діазепінового ядра **3** є міжмолекулярна циклоконденсація 2-амінотіазолу **1** та фталоїлдихлориду **2** у хлороформі за присутності піридину як основи (схема 1.1.1.1.) [1].

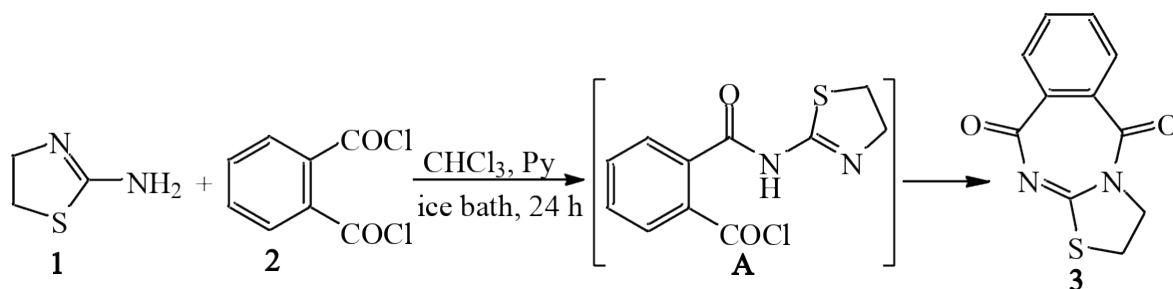


Схема 1.1.1.1.

Як варіант отримання 5,10-дигідробензо[*e*]тіазоло[3,2-*a*][1,3]діазепін-3(2*H*)-ону **6** було використано циклоконденсацію 2-іміно-4-тіазолідинону **4** із 1,2-біс(хлорметил)бенzenом **5** (схема 1.1.1.2.) [2].

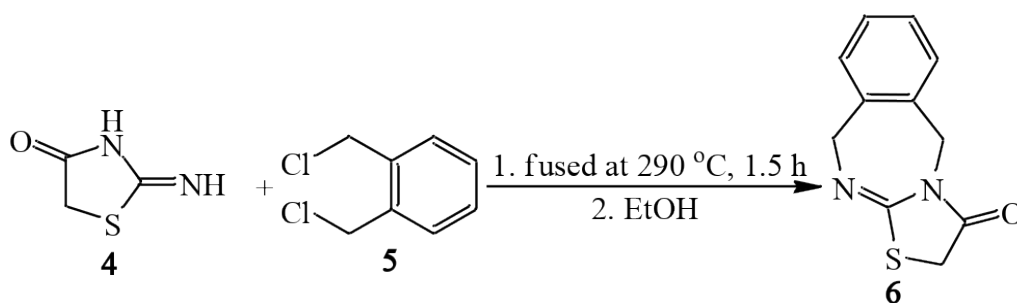


Схема 1.1.1.2.

Описана однореакторна Cu-каталізована [4+1]-циклоконденсація була також використана для синтезу бензанельованих похідних тіазоло[3,2-*a*][1,3]діазепіну **3**. Так, взаємодією бензтіазол-2-амінів **7** з бутан-1,3-діеном **8** отримано низку цільових продуктів **9** (схема 1.1.1.3.) [3].

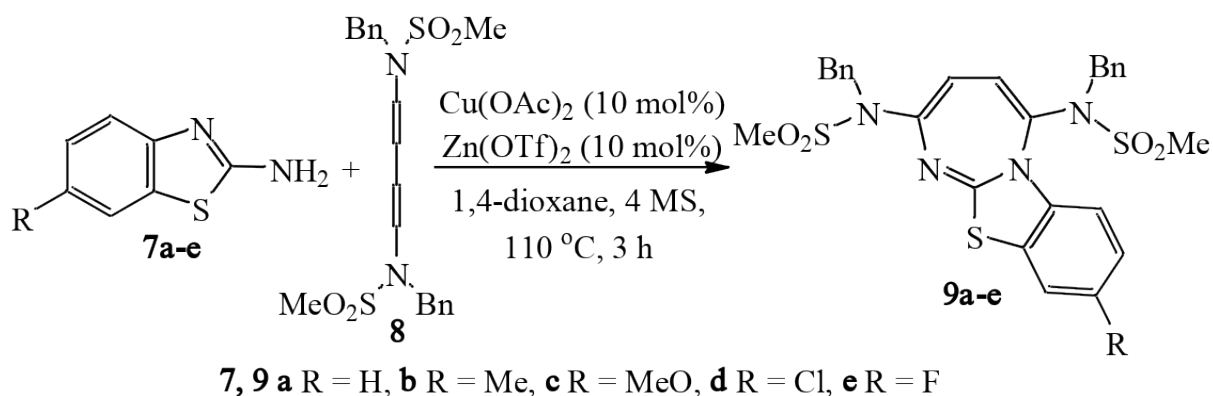


Схема 1.1.1.3.

Зручний спосіб конструювання поліциклічної системи **11** полягає у конденсації 6-фторбензо[*d*]тіазол-2-аміну **7e** та етил 2-(2-оксоциклогексил)ацетату **10**, промотованої поліфосфорною кислотою (PPA) (схема 1.1.1.4) [4].

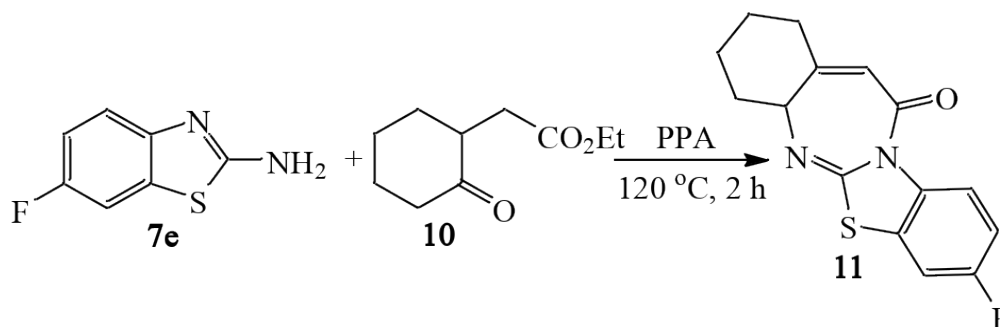


Схема 1.1.1.4.

1.1.2. Анелювання тіазольного ядра до бензодіазепінового циклу

Автори праці [5] синтезували низку бенз[*e*]тіазоло[3,2-*a*][1,3]діазепінів із різним ступенем насиченості у тіазольному ядрі. Так, циклоконденсацією 4,5-дигідро-1*H*-бенз[*e*][1,3]діазепін-3(2*H*)-тіону **12** із 1,2-диброметаном **13** отримано 2,3,5,10-тетрагідробенз[*e*]тіазоло[3,2-*a*][1,3]діазепін **14**, а з етил хлорацетатом та етил 2-бромгексаноатом **15** – 2-незаміщений та 2-бутил-5,10-дигідробенз[*e*]тіазоло[3,2-*a*][1,3]діазепін-3(2*H*)-он **16** відповідно. У свою чергу, взаємодія бензодіазепінтіону **12** із хлор пропан-2-оном та етил 2-хлорацетоацетатом **17** дала заміщені 5,10-дигідробенз[*e*]тіазоло[3,2-*a*][1,3]діазепіни **18** (схема 1.1.2.1.).

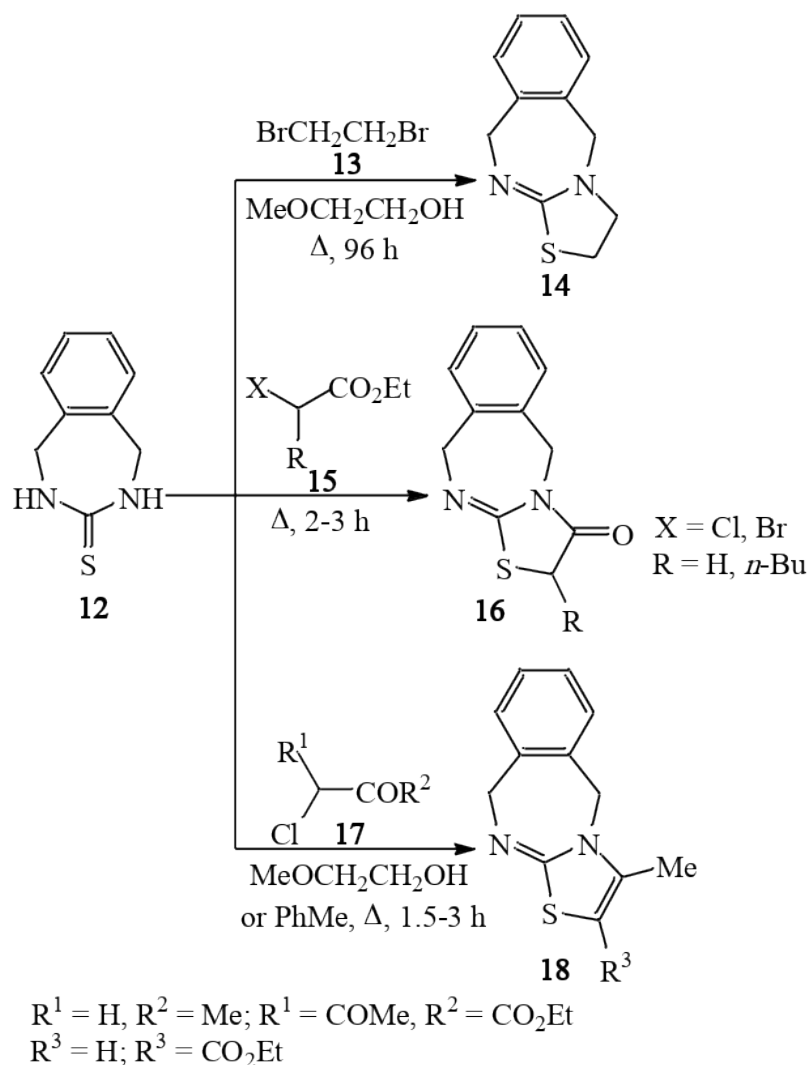


Схема 1.1.2.1.

Малу бібліотеку гідробромідів 3-арил- та 3-гетарил-5,10-дигідробензо[*e*]тіазоло[3,2-*a*][1,3]діазепінів **20** отримано конденсацією 4,5-дигідро-1*H*-бенз[*e*][1,3]діазепін-3(2*H*)-тіону **12** з 2-бром-1-арил(гетарил)етаноном або 1-бром-1-феніл-2-пропаном **19** при кип'ятінні у 2-метоксиетанолі (схема 1.1.2.2.) [6].

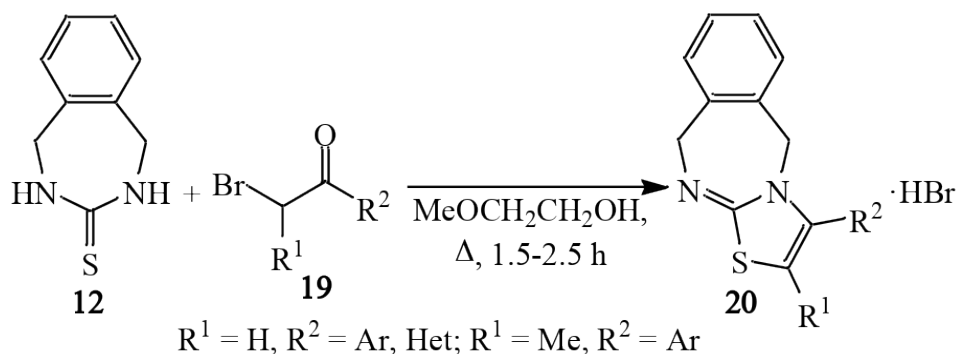


Схема 1.1.2.2.

Реакцією 4,5-дигідро-1*H*-бенз[*e*][1,3]діазепін-3(2*H*)-тіону **12** з 2-хлороциклогексаноном та 3-бромтіохроман-4-оном були отримані поліконденсовані похідні **22** та **24** (схема 1.1.2.3.) [5].

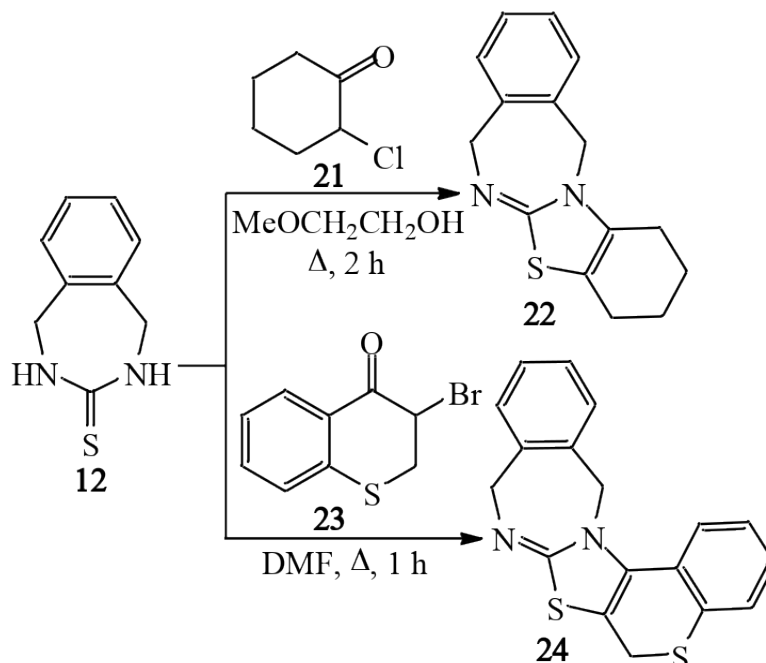


Схема 1.1.2.3.

1.1.3. Інші методи конструювання похідних тiazоло[3,2-*a*][1,3]діазепіну

Багатокомпонентний одnoreакторний варіант синтезу 2,3,4,5-тетрагідробенз[4,5]тіазоло[3,2-*a*][1,3]діазепіну **27** базується на взаємодії *трет.*-бутил {2-[(2-амінофеніл)дисульфаніл]феніл} карбамату **25** та ізонітрилу **26** у присутності AIBN, NCS та Et₃N у розчині дихлоретану (схема 1.1.3.1.) [7].

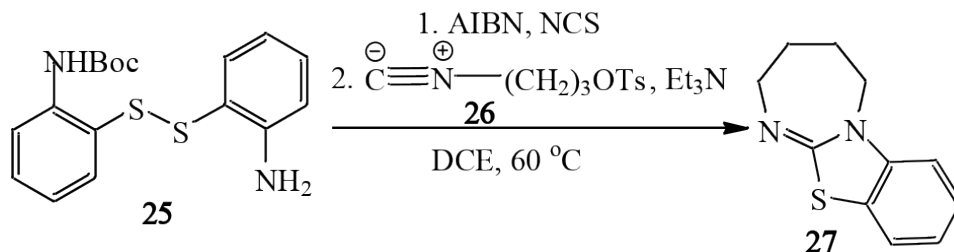


Схема 1.1.3.1.

Каркас 2*H*-спіро{бенз[4,5]тіазоло[3,2-*a*][1,3]діазепін-3,1'-циклогексан}-5(4*H*)-ону **30** було побудовано з допомогою двокомпонентної тандемної

реакції, індукованої термолізом, за участю сульфоксиду **28** та ізоціаніду **29** (схема 1.1.3.2.) [8].

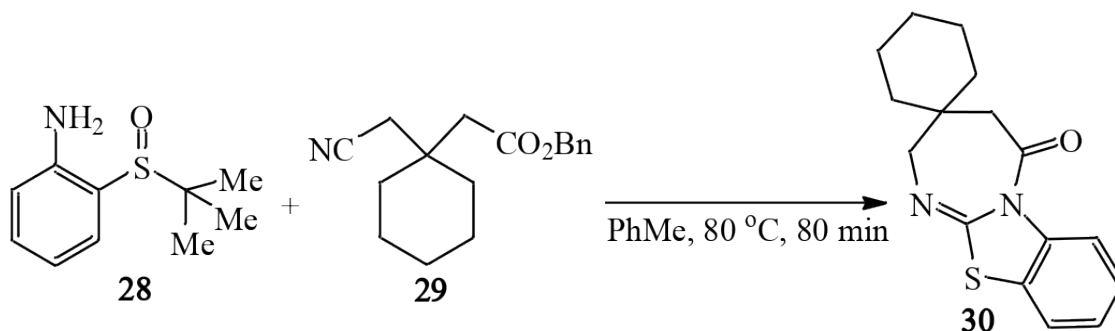


Схема 1.1.3.2.

1.2. Методи синтезу 5,6,7,8-тетрагідротіазоло[3,2-*a*][1,3]діазепінів

1.2.1. Анелювання діазепінового ядра до тіазольного циклу

Поширеним методом отримання 5,6,7,8-тетрагідротіазоло[3,2-*a*][1,3]діазепінів **34** є двостадійний синтез, що реалізується через стадію алкілювання похідних 2-амінотіазолу **31** 4-хлорбутаноїл хлоридом **32** в толуені у присутності K_2CO_3 як основи за кімнатної температури та наступною внутрішньомолекулярною циклізацією отриманих 4-хлор-*N*-(тіазол-2-іл)-бутанамідів **33** у цільові продукти **34** при кип'ятінні з діетил аміном у толуені [9] або піперидині [10, 11,12] (схема 1.2.1.1.).

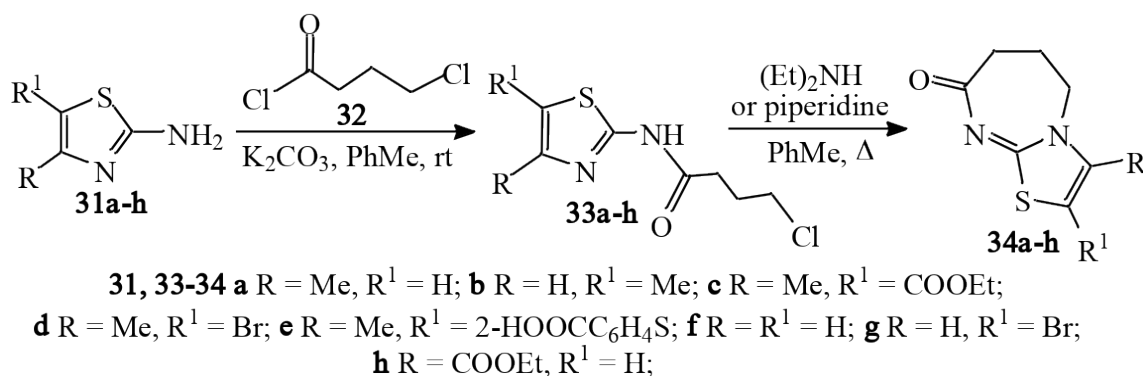


Схема 1.2.1.1.

Високофункціоналізований тіазоло[3,2-*a*][1,3]діазепін **38** був виділений як побічний продукт реакції Дільса-Альдера 2-аміно-4-метилтіазолу **31a** з диметил ацетилендикарбонатом **35** при кімнатній температурі (схема 1.2.1.2.) [13].

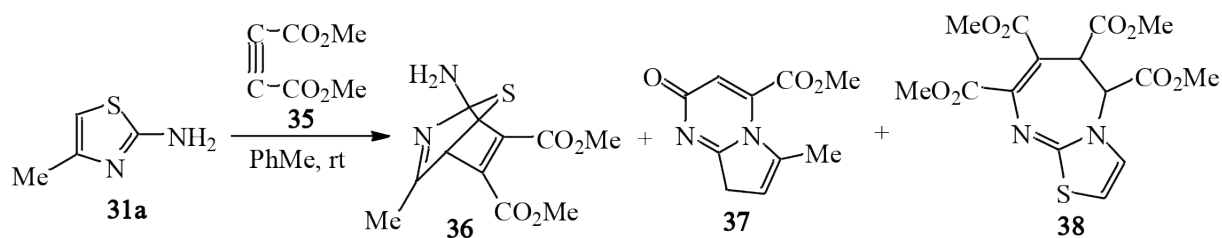


Схема 1.2.1.2.

Однореакторна Cu-каталізована [4+1]-циклоконденсація тiazол-2-аміну **31i** з бутан-1,3-дієном **39** була вдало використана для конструювання структурно унікального тiazоло[3,2-*a*][1,3]діазепіну **40** (схема 1.2.1.3.) [3].

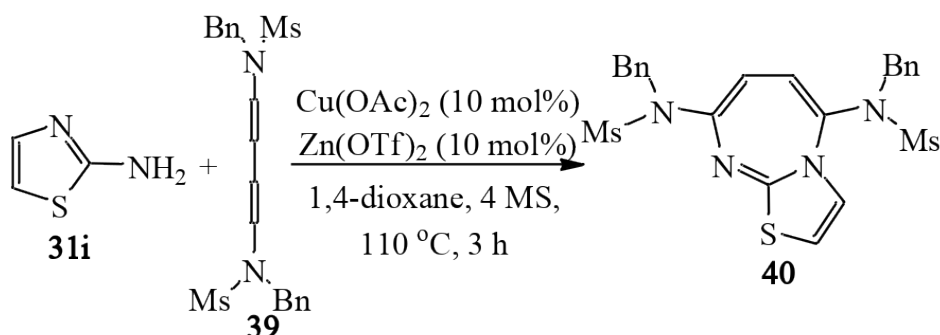


Схема 1.2.1.3.

1.2.2. Анелювання тiazольного ядра до тетрагідродіазепін-2-тіону

Автори роботи [14] анелювання тiazолодіазепінового ядра реалізовували шляхом циклоконденсації 1,3-діазепін-2-тіону **41** із бромцтовою кислотою або 2-бромобутановою кислотою **42** з отриманням відповідних бромідів 5,6,7,8-тетрагідротiazоло[3,2-*a*][1,3]діазепін-3(2*H*)-онів **43**. Взаємодія 1,3-діазепін-2-тіону **41** з естерами галогеноцтових кислот **15** за кімнатної температури приводила до утворення галогенідів S-алкільованих похідних **44**, нагрівання яких при пониженому тиску супроводжувалося циклізацією та формавунням хлориду 5,6,7,8-тетрагідротiazоло[3,2-*a*][1,3]діазепін-3(2*H*)-ону **45** (схема 1.2.2.1.).

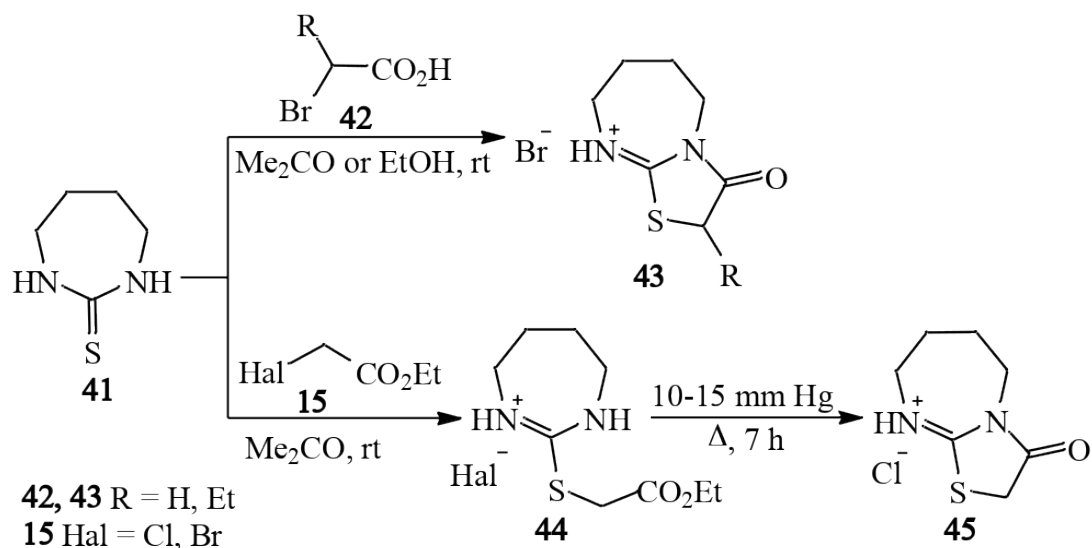
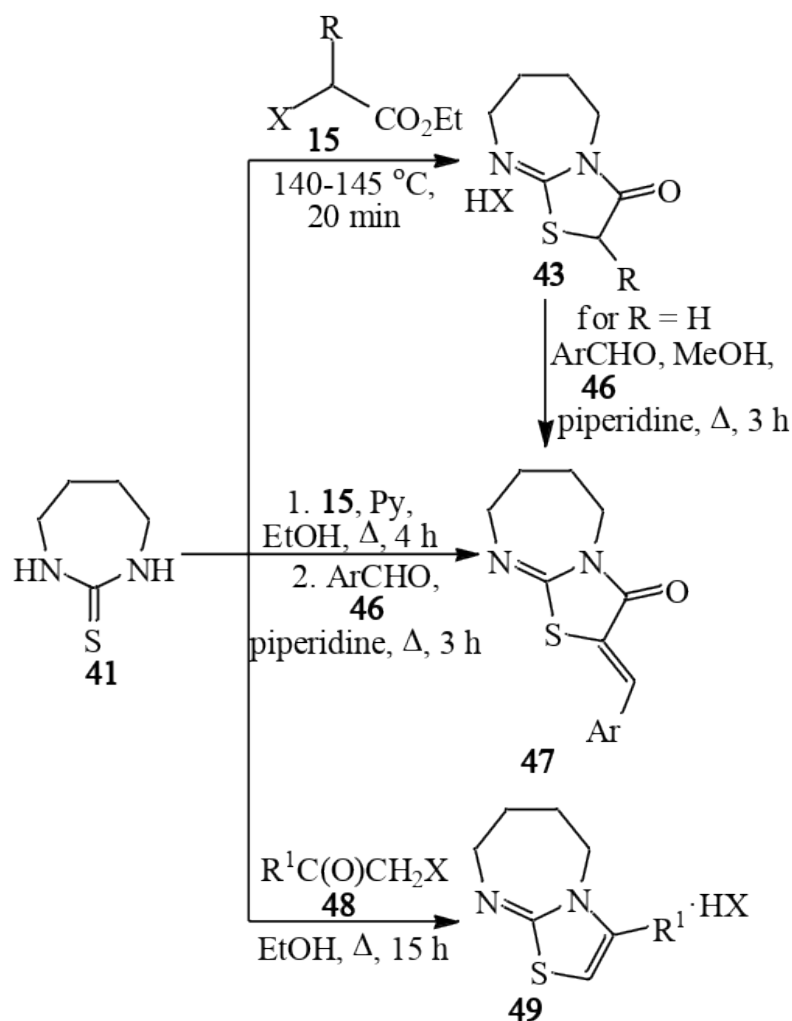


Схема 1.2.2.1.

У праці [15] описано три шляхи формування тiazоло[3,2-*a*][1,3]діазепінового ядра. Так, взаємодією тетрагідродіазепін-2-тіону **41** з естерами 2-галогенокарбонових кислот **15** отримано відповідні хлориди та броміди **43**, які у конденсації Кневенагеля з ароматичними альдегідами **46** давали 2-арилідензаміщені тiazоло[3,2-*a*][1,3]діазепін-3-они **47**. Похідні **47** також були отримані двостадійним одnoreакторним методом із тетрагідродіазепін-2-тіону **41**. Міжмолекулярною конденсацією тетрагідродіазепін-2-тіону **41** із 2-хлорацетоном та 2-галогенацетофенонами **48** отримано низку гідрогалогенідів 3-заміщених похідних **49** (схема 1.2.2.2.).



15, 43 R = H, X = Cl; R = Me, X = Br

46 Ar = Ph, *p*-Me₂NC₆H₄

48, 49 R¹ = Me, X = Cl; R¹ = 2,3,4-(OH)₃C₆H₂, X = Cl; R¹ = Ph, X = Br;

R¹ = 4-PhC₆H₄, X = Br; R¹ = 4-NO₂C₆H₄, X = Br

Схема 1.2.2.2.

3-Феніл-5,6,7,8-тетрагідротіазоло[3,2-*a*][1,3]діазепін **50** був синтезований реакцією міжмолекулярної циклоконденсації 1,3-діазепін-2-тіону **41** та α -бромацетофенону **19** з наступною нейтралізацією до «вільної» основи та опробований як органокаталізатор у реакції ацилювання 1-фенілетанолу (схема 1.2.2.3.) [16].

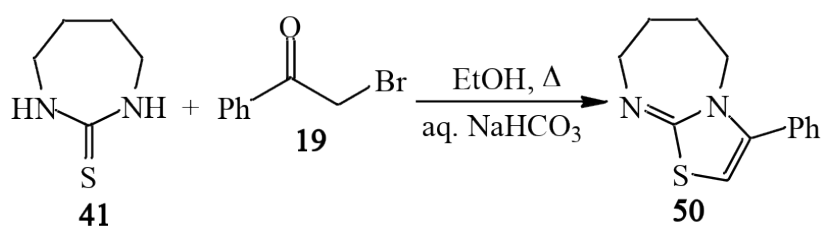
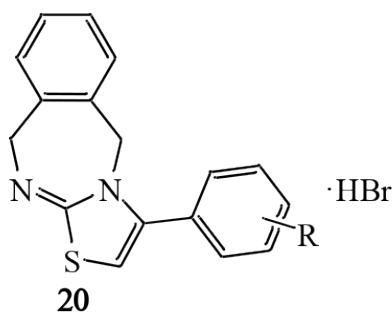


Схема 1.2.2.3.

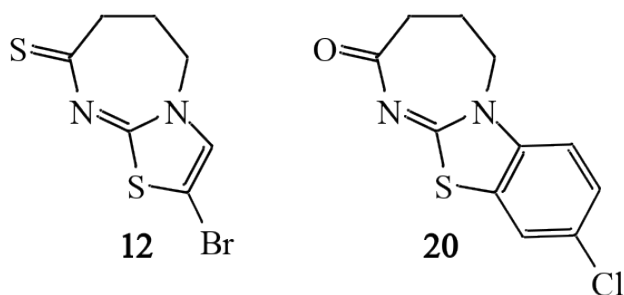
1.3. Біологічна активність функціоналізованих та конденсованих похідних тiazоло[3,2-*a*][1,3]діазепінів

Ряд гідробромідів 3-арил-5,10-дигідробенз[*e*]тіазоло[3,2-*a*][1,3]діазепінів було протестовано як інгібітори агрегації тромбоцитів. У результаті проведеного скринінгу встановлено, що похідні **20** (R = H, OH, MeO) інгібують 32-100% АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів *in vitro* в концентраціях від 10^{-6} до $5 \cdot 10^{-5}$ М. Варто відмітити, що 2-метоксизаміщений бензтіазолодіазепін також інгібував АДФ-індуковану агрегацію тромбоцитів у плазмі крові кроликів, яким вводили одноразові внутрішньовенні дози 1,6-6 мг/кг. 2-Гідрокси-, 2-метокси- та 2,5-диметоксипохідні викликали значне збільшення часу первинної або вторинної кровотечі з мікропроколової рани в брижі миші через 4 години після одноразової пероральної дози 50 мг/кг. [6].

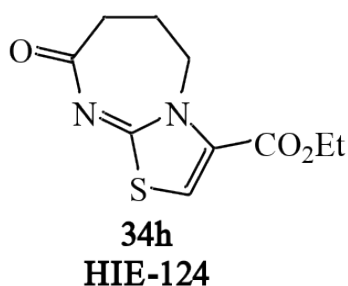


R = H, 2-OH, 3,4-(OH)₂,
2-MeO, 3-MeO, 4-MeO, 2,5-(MeO)₂

Для серій 6,7-дигідротіазоло[3,2-*a*][1,3]діазепінів та бензо[*d*]тіазоло[5,2-*a*][12,6]діазепінів була вивчена протисудомна активність. Так, серед похідних знайдено сполуки, які продемонстрували 100% захист проти PTZ- та бікукулін-індукованих судом; 70% та 33% захист від MES-індукованого тонізуючого розширення; 70% та 66% захист від судом, викликаних пікротоксином, відповідно. Доведено, що сполуки 12 та 20 діють як агоністи рецептора GABA_A, зі значеннями ED₅₀ 252 мг/кг та 380 мг/кг; значення TD₅₀ 398 мг/кг та 417 мг/кг; значення PI 1.58 та 1.09; значення LD₅₀ 380 мг/кг та 617 мг/кг і значення TI 1.51 та 1.62 відповідно [10].



Біологічна оцінка етил 8-оксо-5,6,7,8-тетрагідротіазоло[3,2-а][1,3]діазепін-3-карбоксилату (НІЕ-124) **34h** показала, що ця сполука є снодійним засобом дуже короткої дії. Початок дії дуже короткий порівняно з тіопенталом натрію. Та складає менше 60 секунд. Крім того, досліджувана сполука не виявила жодних ознак гострої толерантності, про яку повідомлялося при другій (підтримуючій) дозі тіопенталу натрію. Таким чином, сполука НІЕ-124 **34h** може бути використана не тільки як препарат перед анестезією та індукцією анестезії, але також має потенціал для використання з тіопенталом натрію для підтримки анестезії протягом більш тривалого періоду, ніж використання тіопенталу натрію окремо [11].



* * *

Таким чином, аналіз літературних джерел засвідчив, що тіазолодіазепіни користуються підвищеною увагою науковців. Проте, біциклічна частково гідрована система тіазоло[3,2-а][1,3]діазепіну є менш вивченою, ніж їхні бензанельовані аналоги. Саме тому, розробка зручної методології до конструювання тіазолодіазепінів гідрованих у тіазольному або діазепіновому ядрі є науково-обґрунтованою задачею.

РОЗДІЛ 2. СИНТЕЗ ТА ОЦІНКА АНТИОКСИДАНТНОЇ АКТИВНОСТІ 3-АРИЛ-5,6,7,8-ТЕТРАГІДРОТІАЗОЛО[3,2-*a*][1,3]ДІАЗЕПІНІВ (обговорення результатів)

2.1. Синтез 3-арил-5,6,7,8-тетрагідротіазоло[3,2-*a*][1,3]діазепінів

Діазепінове ядро належить до привілейованих мотивів як в органічному синтезі, так і у медицині. Серед конденсованих похідних діазепіну найбільш детально вивченими є бензодіазепіни – клас препаратів з анксиолітичною, седативною, міорелаксуючою та снодійною дією [17]. Не менш цікавими та біологічно привабливими є азолоанельовані діазепіни. Так, в ряду піразоло[1,4]діазепінів роздобрено діючі субстанції такі як анксиолітик золазепам [18] та антидепресант зометапін [19]. Серед імідазо[1,4]діазепінів відкрито інгібітор металоензиму гуанази – продукт природного походження азепіноміцин [20] та антагоністи аденозинових рецепторів [21]. Проте, мало вивченими залишаються гетероконденсовані [1,3]діазепіни – тіазолодіазепіни, зокрема.

З врахуванням вищезазначеного, видвалося обґрунтованим розробити зручний спосіб синтезу тіазоло[3,2-*a*][1,3]діазепінів.

На початковому етапі роботи було синтезовано вихідну сполуку – 1,3-діазепан-2-тіон **1**, що використовувався для отримання 3-арил-5,6,7,8-тетрагідротіазоло[3,2-*a*][1,3]діазепінів. Так, взаємодією 1,4-діамінобутану із сірковуглецем протягом в етанолі при кімнатній температурі отримано проміжну тіоуронієву сіль, подальше кип'ятіння якої у воді протягом 14 год привело до утворення цільового 1,3-діазепан-2-тіону **1** (схема 2.1.1) [22].

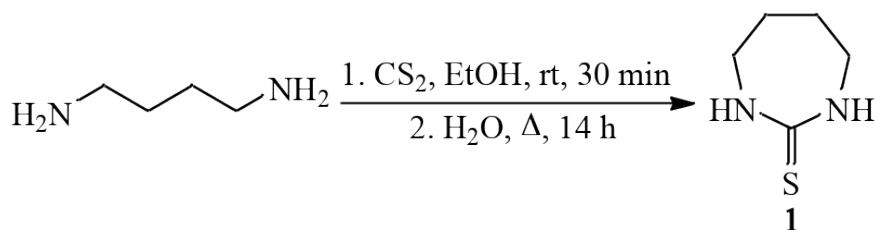


Схема 2.1.1.

Отриманий 1,3-діазепан-2-тіон **1** був опробований у реакції циклоконденсації з низкою α -бромацетофенонів **2**. Експериментально встановлено, що 4-годинне кип'ятіння спиртового розчину реакційної суміші супроводжується аелюванням тіазольного циклу та утворенням проміжних продуктів солеподібної будови **A**. Подальша нейтралізація яких натрій гідрокарбонатом у суміші розчинників ацетон-вода приводить до утворення відповідних 3-арил-5,6,7,8-тетрагідротіазоло[3,2-*a*][1,3]діазепінів **3-6** (схема 2.1.2).

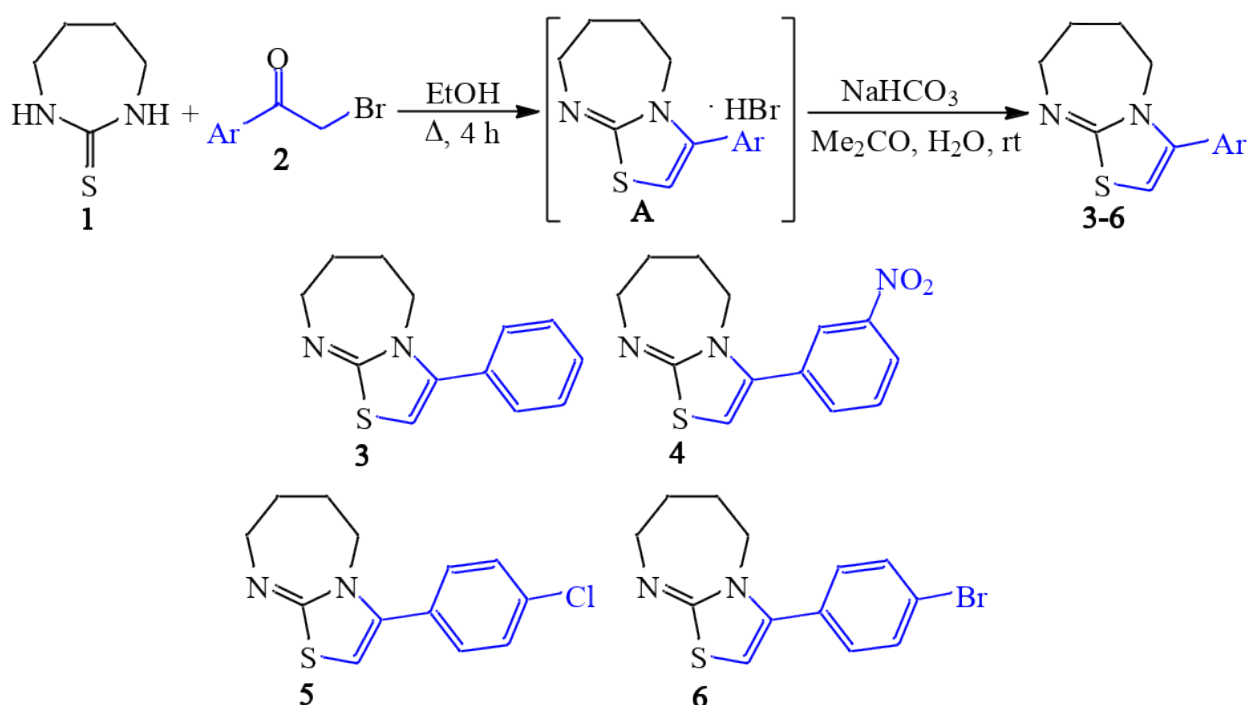


Схема 2.1.2.

Склад та будову синтезованих похідних **3-6** було надійно підтверджено комплексним фізико-хімічним аналізом. Зокрема, даними ЯМР ¹H-, ¹³C- та хромато-мас-спектрів, а також даними елементного аналізу.

Рис. 1. Спектр ЯМР ^1H 3-(феніл)-5,6,7,8-тетрагідротіазоло-
[3,2-*a*][1,3]діазепіну 3.

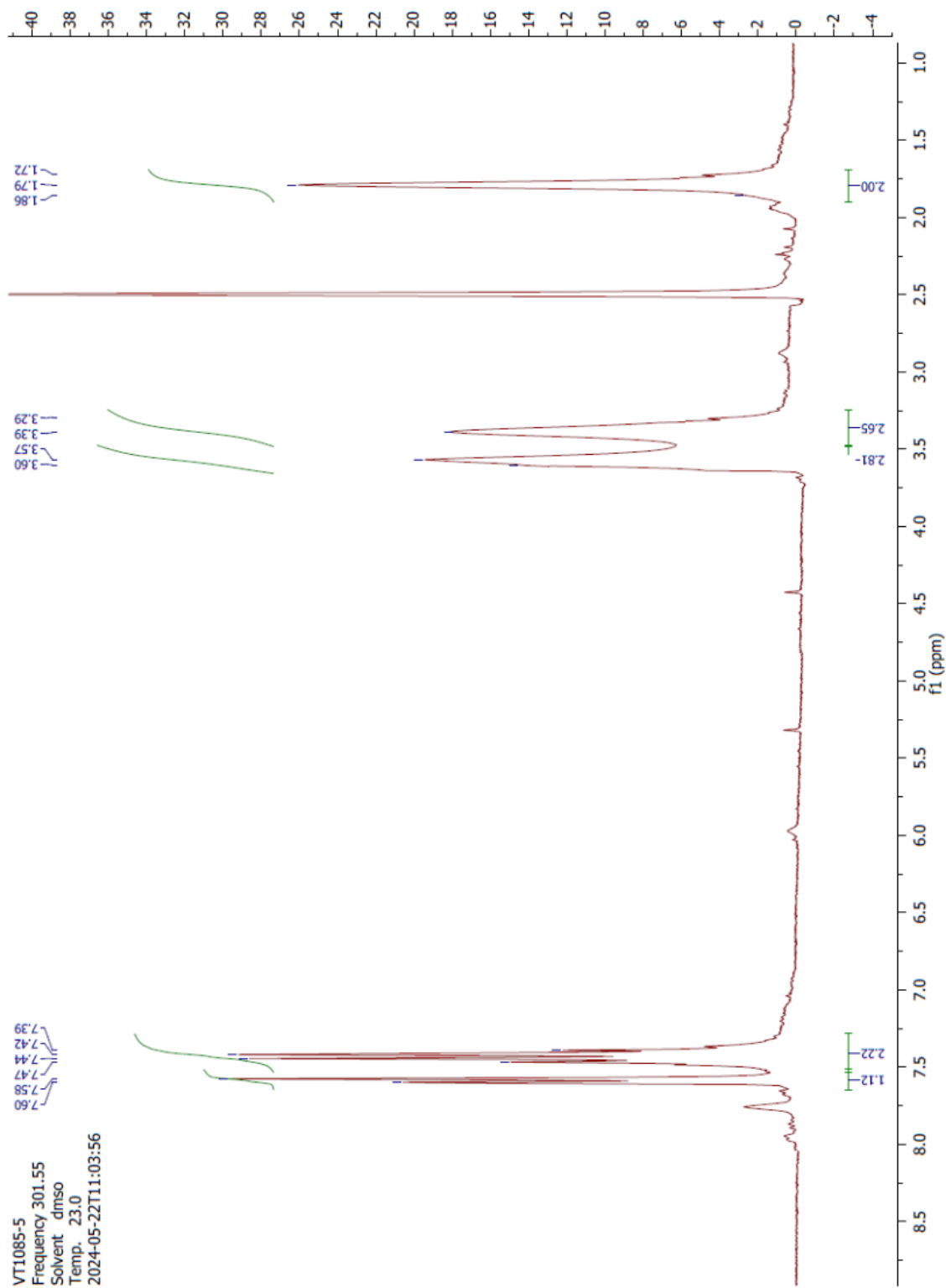


Рис. 2. Спектр ЯМР ^{13}C 3-(феніл)-5,6,7,8-тетрагідротіазоло-
[3,2-*a*][1,3]діазепіну 3.

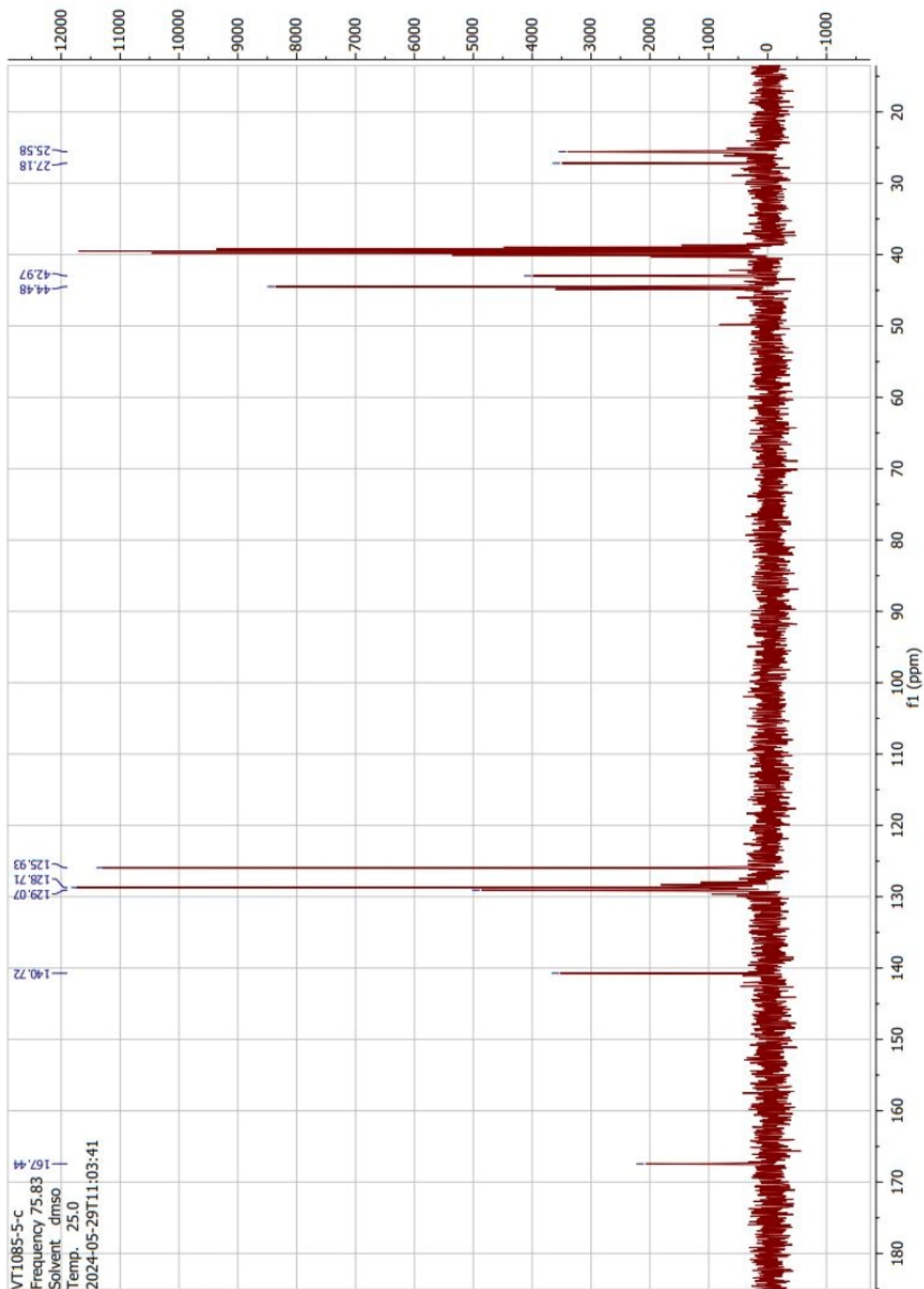


Рис. 3. Спектр ЯМР ^1H 3-(4-нітрофеніл)-5,6,7,8-тетрагідротіазоло-
[3,2-*a*][1,3]діазепіну 4.

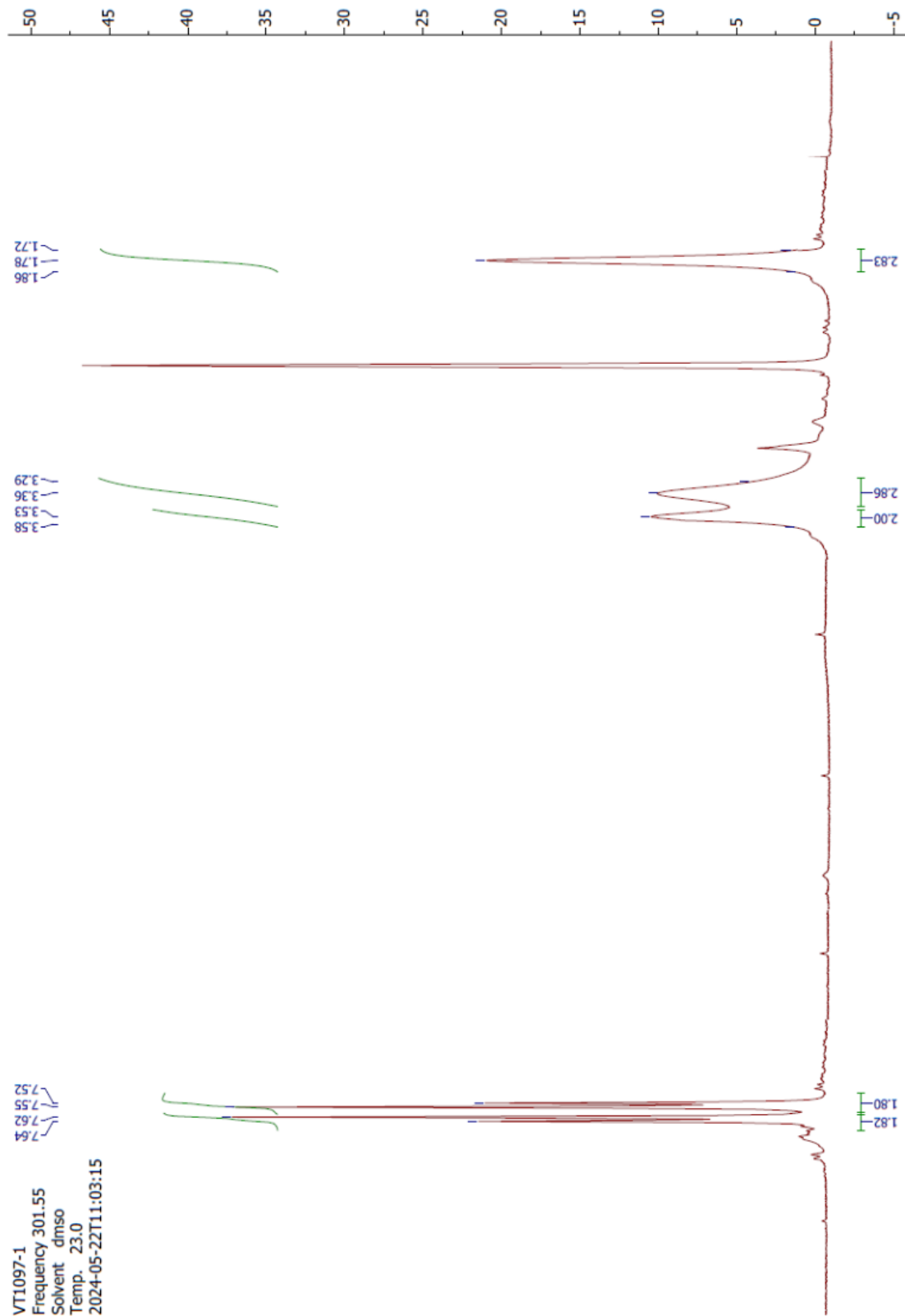


Рис. 4. Спектр ЯМР ^{13}C 3-(4-нітрофеніл)-5,6,7,8-тетрагідротіазоло-
[3,2-*a*][1,3]діазепіну **4**.

Рис. 5. Спектр ЯМР ^1H 3-(4-хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідротіазоло-
[3,2-*a*][1,3]діазепіну 5.

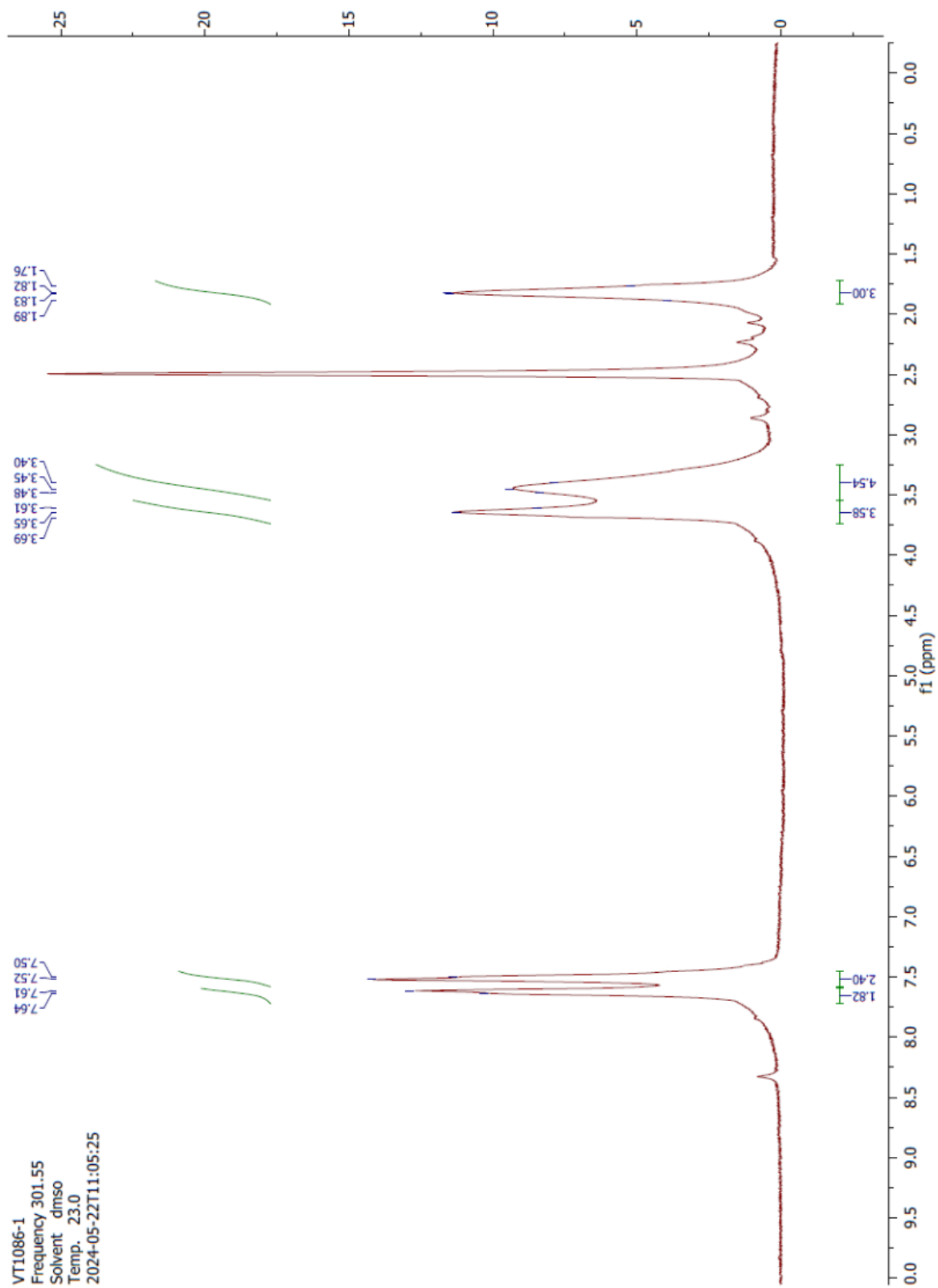
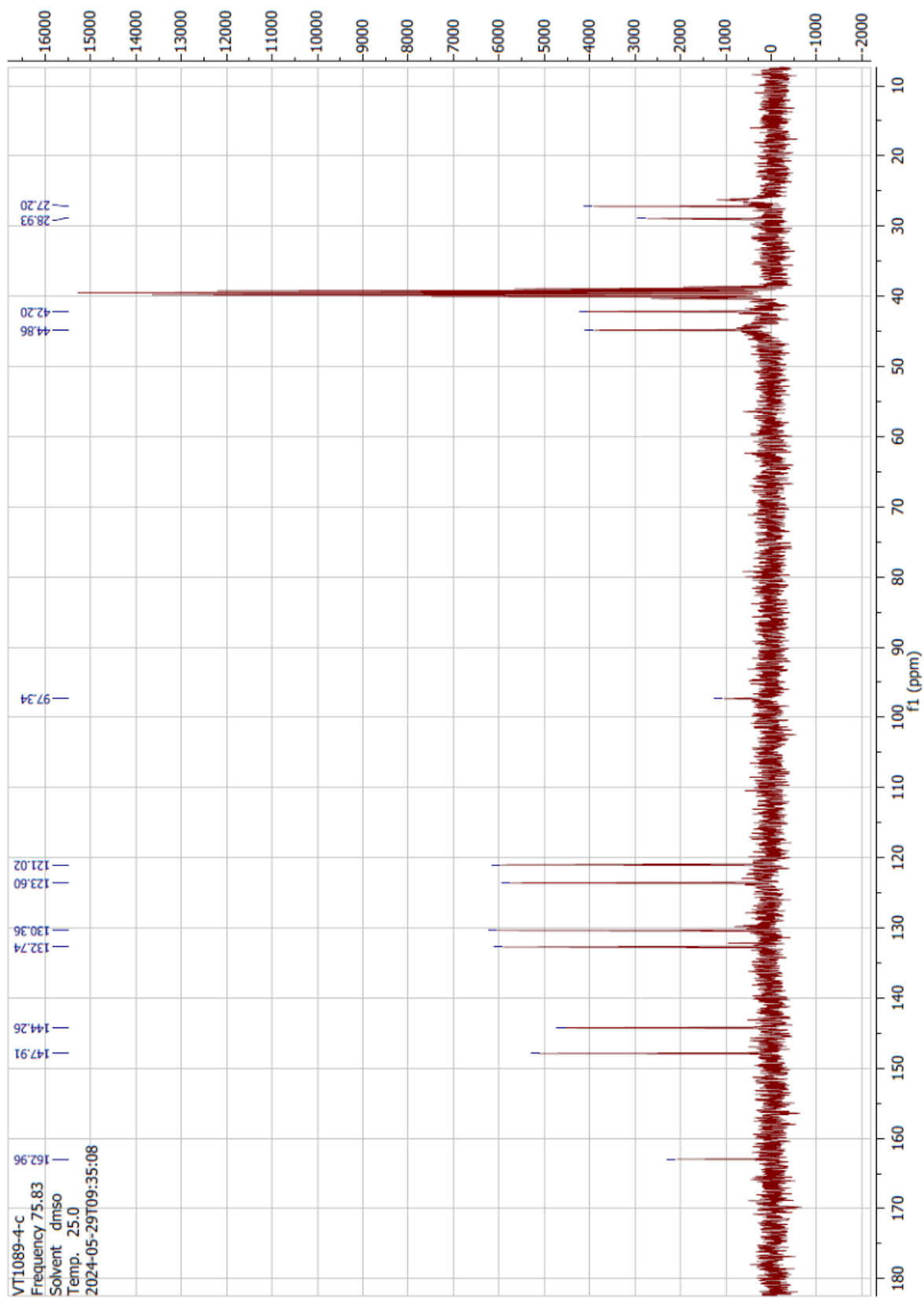


Рис. 6. Спектр ЯМР ^1H 3-(4-бромофеніл)-5,6,7,8-тетрагідротіазоло[3,2-*a*]
[1,3]діазепіну **6**.

Рис. 7. Спектр ЯМР ^{13}C 3-(4-бромофеніл)-5,6,7,8-тетрагідротіазоло-
[3,2-*a*][1,3]діазепіну 6.



2.2. Дослідження антиоксидантної дії 3-арил-5,6,7,8-тетрагідро-тіазоло[3,2-а][1,3]діазепінів

Оцінку антиоксидантної активності синтезованих сполук здійснювали з використанням аналізу інгібування радикалів DPPH згідно описаної методики [23]. До метанольних розчинів досліджуваних сполук та аскорбінової кислоти як еталону додавали по 1 мл розчину DPPH (8 мг/100 мл) та залишали при кімнатній температурі в темному місці на 1 год. Величину поглинання визначали за допомогою спектрофотометра UV-1800 (Shimadzu, Японія) при довжині хвилі 517 нм відносно контролю. Кожен зразок аналізували в трьох повторах. Відсоток інгібування розраховували відносно холостого зразка:

$$I\% = \frac{A_{\text{blank}} - A_{\text{sample}}}{A_{\text{blank}}} \cdot 100$$

де A_{blank} – абсорбція контрольної реакції (включає всі реагенти, крім досліджуваних сполук);

$A_{\text{sample+DPPH}}$ – абсорбція досліджуваних сполук після 60 хв інкубації з розчином DPPH;

A_{sample} – абсорбція досліджуваних сполук без розчину DPPH.

Оцінку активності поглинання радикалів DPPH 5,6,7,8-тетрагідротіазоло[3,2-а][1,3]діазепінами **3-6** здійснювали за концентрації 5 мМ (метанольний розчин, вимірювання після 60 хв). Такий підхід дозволяє швидко знаходити потенційні сполуки-хіти з економією часу та кількостей речовин. Як стандартну сполуку використовували аскорбінову кислоту. Результати скринінгу активності поглинання радикалів похідними **3-6** представлені на рис. 8.

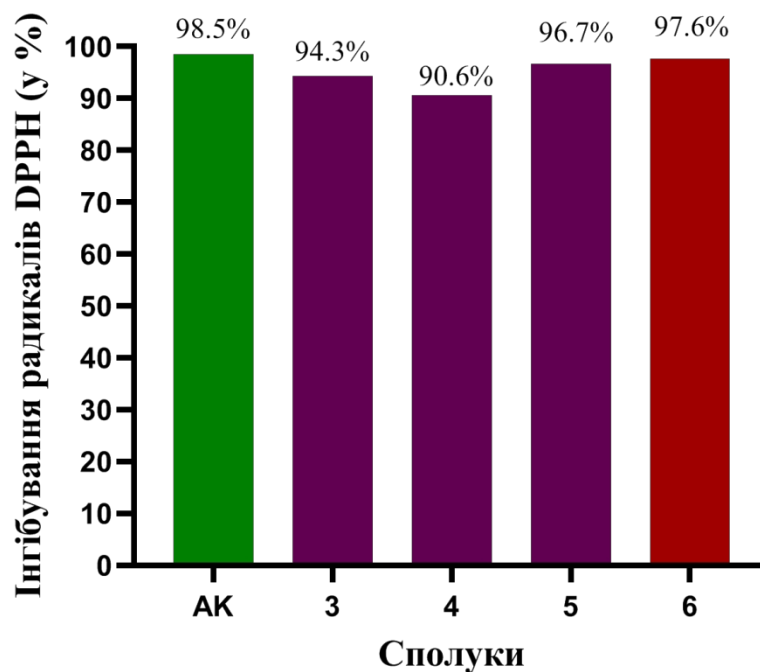


Рис. 8. Інгібування DPPH радикалів 3-арил-5,6,7,8-тетрагідротіазоло-[3,2-*a*][1,3]діазепінами **3-6** за концентрації 5 *mM*

Так, 3-арил-5,6,7,8-тетрагідротіазоло-[3,2-*a*][1,3]діазепіни **3-6** характеризуються багатообіцяючою антиоксидантною дією з рівнем поглинання радикалів DPPH 90.6-97.6%. Найвищий показник інгібування радикалів продемонстрував 3-(4-бромовеніл)-5,6,7,8-тетрагідротіазоло[3,2-*a*][1,3]діазепін **6** ($I = 97.6\%$), а найнижчий результат – 3-(3-нітровеніл)-5,6,7,8-тетрагідротіазоло[3,2-*a*][1,3]діазепін **4** ($I = 90.6\%$).

Таким чином, проведений скринінг антиоксидантної активності 3-арил-5,6,7,8-тетрагідротіазоло-[3,2-*a*][1,3]діазепінів **3-6** засвідчив, що всі синтезовані похідні представляють інтерес для поглиблених фармакологічних досліджень та дизайну потенційних синтетичних антиоксидантів.

РОЗДІЛ 3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Спектри ЯМР ^1H і ^{13}C записані на спектрометрі Varian VXR-400 (400 і 126 МГц відповідно) в імпульсному Фур'є-режимі в $\text{DMSO-}d_6$, внутрішній стандарт TMS. Мас-спектри записані на приладі Agilent LC/MSD SL, колонка Zorbax SB-C18, 4.6×15 мм, 1.8 мкм (PN 82(c)75-932), розчинник $\text{DMSO-}d_6$, іонізація електророзпиленням при атмосферному тиску. Елементний аналіз виконаний на приладі PerkinElmer ЧН Analyzer серії 2400 в аналітичній лабораторії Інституту органічної хімії НАН України. Температури топлення усіх синтезованих речовин визначались на приладі Сиволобова.

Синтез 1,3-діазепан-2-тіону 1. До розчину 2 г (22,7 ммоль) бутан-1,4-діаміну у 25 мл етанолу при охолодженні повільно прикапували 1,36 мл CS_2 . Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Утворену тіоуронієву сіль відфільтровували та сушили. Далі додавали 25 мл дистильованої води та кип'ятили впродовж 14 год, охолоджували до кімнатної температури. Утворений осад відфільтровували та сушили.

Синтез 3-арил-5,6,7,8-тетрагідротіазоло[3,2-*a*][1,3]діазепінів 3-6. До розчину 0,5 г (4,9 ммоль) 1,3-діазепан-2-тіону в 20 мл етанолу додавали 4,9 ммоль відповідного галогенацетофенону. Реакційну суміш кип'ятили протягом 4 год, охолоджували, розчинник випарювали до утворення кристалічного залишку, який розчиняли у 20 мл ацетону та нейтралізували розчином NaHCO_3 . Екстрагували хлороформом (3x10 мл), органічний шар сушили Na_2SO_4 та випарювали до залишку. Отриманий продукт перекристалізовували з етил ацетату.

3-(Феніл)-5,6,7,8-тетрагідротіазоло[3,2-*a*][1,3]діазепін 3. Вихід: 42%, т. топл. 120-123 °С. ЯМР ^1H спектр, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.ч. (КССВ, *J*, Гц): 1.72-1.86 м (2H, CH_2), 3.29-3.39 м (3H, CH_2), 3.57-3.60 м (3H, CH_2), 7.39-7.47 м (3H, $\text{CH}_{\text{аром.}}$), 7.59 д (2H, $^3J = 6.0$, $\text{CH}_{\text{аром.}}$). ЯМР ^{13}C спектр, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.ч.: 25.6, 27.2, 43.0, 44.5, 125.9, 128.7, 129.1, 140.7, 167.4. Мас-спектр, *m/z*. 231 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Знайдено, %: С, 68.07; Н, 6.11; N, 12.31. $C_{13}H_{14}N_2S$. Вирахувано, %: С, 67.79; Н, 6.13; N, 12.16.

3-(4-Нітрофеніл)-5,6,7,8-тетрагідротіазоло[3,2-*a*][1,3]діазепін 4. Вихід: 74%, т. топл. 130-132 °С. ЯМР 1H спектр, DMSO- d_6 , δ , м.ч. (КССВ, *J*, Гц): 1.67-1.78 м (2H, CH_2), 3.35-3.52 м (6H, CH_2), 7.70-7.75 м (1H, $CH_{аром.}$), 8.01 д (1H, $^3J=9.0$, $CH_{аром.}$), 8.23 д (1H, $^3J=9.0$, $CH_{аром.}$), 8.37 с (1H, $CH_{аром.}$). ЯМР ^{13}C спектр, DMSO- d_6 , δ , м.ч.: 27.2, 28.9, 42.2, 44.9, 97.3, 121.0, 123.6, 130.4, 132.7, 144.3, 147.9, 163.0. Мас-спектр, m/z . 276 $[M+H]^+$. Знайдено, %: С, 56.99; Н, 4.72; N, 15.43. $C_{13}H_{13}N_3O_2S$. Вирахувано, %: С, 56.71; Н, 4.76; N, 15.26.

3-(4-Хлорофеніл)-5,6,7,8-тетрагідротіазоло[3,2-*a*][1,3]діазепін 5. Вихід: 58%, т. топл. 140-143 °С. ЯМР 1H спектр, DMSO- d_6 , δ , м.ч. (КССВ, *J*, Гц): 1.76-1.89 м (3H, CH_2), 3.40-3.48 м (3H, CH_2), 3.61-3.69 м (2H, CH_2), 7.50-7.52 м (2H, $CH_{аром.}$), 7.61-7.64 (2H, $CH_{аром.}$). Мас-спектр, m/z . 266 $[M+H]^+$. Знайдено, %: С, 59.24; Н, 4.94; N, 10.31. $C_{13}H_{13}ClN_2S$. Вирахувано, %: С, 58.97; Н, 4.95; N, 10.58.

3-(4-Бромфеніл)-5,6,7,8-тетрагідротіазоло[3,2-*a*][1,3]діазепін 6. Вихід: 61%, т. топл. 132-134 °С. ЯМР 1H спектр, DMSO- d_6 , δ , м.ч. (КССВ, *J*, Гц): 1.72-1.86 м (3H, CH_2), 3.29-3.36 м (3H, CH_2), 3.53-3.58 м (2H, CH_2), 7.54 д (2H, $^3J=9.0$, $CH_{аром.}$), 7.63 д (2H, $^3J=9.0$, $CH_{аром.}$). ЯМР ^{13}C спектр, DMSO- d_6 , δ , м.ч.: 25.7, 27.2, 42.6, 44.6, 99.3, 122.3, 128.4, 131.6, 140.5, 166.4. Мас-спектр, m/z . 310 $[M+H]^+$. Знайдено, %: С, 50.71; Н, 4.19; N, 9.21. $C_{13}H_{13}BrN_2S$. Вирахувано, %: С, 50.49; Н, 4.24; N, 9.06.

ВИСНОВКИ

1. Взаємодією бутан-1,4-діаміну із сірковуглецем синтезовано вихідну сполуку – 1,3-діазепан-2-тіон.
2. Циклоконденсацією 1,3-діазепан-2-тіону із α -бромацетофенонами синтезовано серію 3-арил-5,6,7,8-тетрагідротіазоло[3,2-*a*][1,3]діазепінів з виходами 42-74%.
3. Склад та структуру отриманих 3-арил-5,6,7,8-тетрагідротіазоло[3,2-*a*][1,3]діазепінів надійно підтверджено комплексним фізико-хімічним аналізом. Зокрема, даними ЯМР ^1H - та ^{13}C -спектроскопії, хроматомас-спектрометрії, а також даними елементного аналізу.
4. Здійснено оцінку антиоксидантної активності 3-арил-5,6,7,8-тетрагідротіазоло[3,2-*a*][1,3]діазепінів з допомогою експрес-методу DPPH.
5. Встановлено, що всі сполуки характеризуються високою антиоксидантною активністю, інгібуючи 90-97% радикалів, та можуть бути використані для подальших досліджень як синтетичні антиоксиданти.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Gondi, Sudershan R.; Son, David Y; Synthesis of *N,N'*-bis(2-Thiazolinyl)-, *N,N'*-bis(2-Thiazolyl)-, and *N,N'*-bis(2-Pyrimidinyl)-Benzene Dicarboxamides. *Synthetic Comm.*, **2004**, 34, 17, 3061 – 3072.
2. Hamama, Wafaa S.; Ismail, Mohadamed A.; Soliman, Mamdoh; Shaaban, Saad; Zoorob, Hanafi H., Behavior of 2-Iminothiazolidin-4-one with Different Reagents. *J.Heterocyclic Chem.*, **2011**, 48, 5, 1169 – 1174.
3. Choudhary, Shivani; Gayyur, None; Ghosh, Nayan; Cu(II)-Catalyzed[4+1] and [4+3] Annulation Reactions: A Modular Approach to N-Aryl/Alkyl Substituted 2,5-di-Amidopyrroles and Diazepines. *Org. Biomol. Chem.*, **2022**, 20, 35, 7017 – 7021.
4. Hilal; Ali-Shtayeh; Arafat; Al-Tel; Voelter; Barakat: Synthesis of a new series of heterocyclic scaffolds for medicinal purposes. *Eur. J. Med. Chem.*, **2006**, 41, 8, 1017 – 1024.
5. Elslager, E.F. et al.: The Synthesis of 5,10-Dihydro- and 2,3,5,10-Tetrahydrothiazolo[3,2-*b*][2,4]benzodiazepines, 1,2,3,4,7,12-Hexahydrobenzothiazolo[3,2-*b*][2,4]benzodiazepine, and 9,14-Dihydro-6*H*-[1]benzothiopyrano-[4',3':4,5]thiazolo[3,2-*b*][2,4]benzodiazepine via 1,2,4,5-Tetrahydro-3*H*-2,4-benzodiazepine-3-thione; *J. Heterocyclic Chem.*, **1968**, 5, 609 – 613.
6. Elslager; McLean; Perricone; Potoczak; Veloso; Worth; Wheelock; Inhibitors of platelet aggregation. 5,10-Dihydro-3-(phenyl, thienyl, and furyl(thiazolo[3,2-*b*][2,4]benzodiazepines and related compounds. *J. Med. Chem.*, 1971, 14, 5, 397 – 401.
7. Wang, Jun; Sun, Zhihua; One-pot Synthesis of Cyclic Isothioureas. *Synlett*, **2021**, 32, 17, 1751 – 1756.
8. Wu, Shengfeng; Lei, Xiaofang; Fan, Erkang; Sun, Zhihua: Thermolysis-Induced Two- or Multicomponent Tandem Reactions Involving Isocyanides and Sulfenic-Acid-Generating Sulfoxides: Access to Diverse Sulfur-Containing Functional Scaffolds. *Org. Lett.*, **2018**, 20, 3, 522 – 525.

9. Al-Rashood, Sarah T.A.; Hassan, Ghada S.; El-Messery, Shahenda M.; El-Taher, Kamal E.H.; Hefnawy, Mohamed M.; Al-Omar, Mahmmmed A.; El-Subbagh, Hussein I.; Synthesis, biological evaluation and molecular modeling study of some new thiazolodiazepine analogs as CNS active agents; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2016**, 26, 2, 445 – 453.
10. El-Subbagh, Hussein I.; Hassan, Ghada S.; El-Azab, Adel S.; Abdel-Aziz, Alaa A.-M.; Kadi, Adnan A.; Al-Obaid, Abdulrahman M.; Al-Shabanah, Othman A.; Sayed-Ahmed, Mohamed M.: Synthesis and anticonvulsant activity of some new thiazolo[3,2-*a*][1,3]diazepine, benzo[*d*]thiazolo[5,2-*a*][12,6]diazepine and benzo[*d*]oxazolo[5,2-*a*][12,6]diazepine analogues. *Eur. J. Med. Chem.*, **2011**, 46, 11, 5567 – 5572.
11. Kadi, Adnan A.; El-Kashef, Hassan A.; Abdel-Aziz, Alaa A.-M.; Hassan, Ghada S.; Tettey, Justice; Grant, Mary H.; Lehmann, Jochen; El-Subbagh, Hussein I.; Synthesis, Ultra-Short Acting Hypnotic Activity, and Metabolic Profile of Ethyl 8-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-thiazolo[3,2-*a*][1,3]diazepin-3-carboxylate (HIE-124). *Archiv der Pharmazie*, **2008**, 341, 2, 81 – 89.
12. El-Subbagh, Hussein I.; El-Kashef, Hassan A.; Kadi, Adnan A.; Abdel-Aziz, Alaa A.-M.; Hassan, Ghada S.; Tettey, Justice; Lehmann, Jochen: New ultra-short acting hypnotic: Synthesis, biological evaluation, and metabolic profile of ethyl 8-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-thiazolo[3,2-*a*][1,3]diazepin-3-carboxylate (HIE-124); *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2008**, 18, 1, 72 – 77.
13. Crank; Khan; Reactions of 2-Aminooxazoles and 2-Aminothiazoles with Dienophiles. Isolation of Stable Diels-Alder Adducts; *J. Heterocyclic Chem.*, **1985**, 22, 5, 1281 – 1284.
14. Kushakova; Ramsh; Lifontova; Garabadgiu; Belobrzhetskaja Kosta; New data on the alkylation of cyclic thioureas with α -halocarboxylic acids and their esters. Alkylation of butylenethioureas; *Chem. Heterocyclic Comp.*, **2006**, 42, 6, 823-829.
15. Chadha, V.K, et al.; Reaction of 4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-diazepine-2-thiol with α -halo esters and with halo ketones; *Aust. J. Chem.*, **1969**, 22, 2697 – 2701.

16. Okamoto, Sentaro; Sakai, Yuzo; Watanabe, Saki; Nishi, Shohei; Yoneyama, Aya; Katsumata, Hitomi; Kosaki, Yu; Sato, Rumi; Shiratori, Megumi; Shibuno, Misuzu; Shishido, Tsukasa; Structure-activity relationship of dihydroimidazo-, dihydropyrimido, tetrahydrodiazepino-[2,1-*b*]-thiazoles, and -benzothiazoles as an acylation catalyst; *Tetrahedron Lett.*, **2014**, 55, 11, 1909 – 1912.
17. S. H. Stewart and H. A. Westra: Introduction to the Special Issue on: Benzodiazepine Side-Effects: From the Bench to the Clinic; *Curr. Pharm. Des.*, **2002**, 8, 1, 1-3.
18. Jonathan M. Sleeman, Kenneth Cameron, Antoine B. Mudakikwa, John-Bosco Nizeyi, Susanne Anderson, John E. Cooper, H. Melvyn Richardson, Elizabeth J. Macfie, Barkley Hastings, and James W. Foster, Field anesthesia of free-living mountain gorillas (*gorilla gorilla beringei*) from the virunga volcano region, central africa. *J. Zoo Wildlife Med.* **2000**, 31, 9-14.
19. R.J. Katz Effects of zometapine, A structurally novel antidepressant, in an animal model of depression *Pharmacol. Biochem. Behavior.* **1984**, 21, 487-490.
20. Isshiki K., Takahashi Y., Iinuma H., Naganawa H., Umezawa Y., Takeuchi T., Umezawa H., Nishimura S., Okada N., Tatsuta K. Synthesis of Azepinomicin and its β -D-Ribofuranoside. *J. of Antibiotics*, 40, 1461–1463.
21. J.W. Daly, I. Hide, P.K. Bridson Imidazodiazepinediones: a new class of adenosine receptor antagonists *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 2818-2821.
22. A.F. McKay, M.E. Kreling. *Can. J. Chem.*, 1957, 35, 1438.
23. W. Brand-Williams, M.E. Cuvelier, C. Berset Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity. *LWT – Food Science and Technology*, **1995**, 28, 1, 25-30.
24. Волошина О.С. Доклінічні дослідження лікарських засобів: конспект лекцій для студ. напряму підготовки 6.051401 «Біотехнологія» ден. та заоч. форм навч. / О.С. Волошина. – К.: НУХТ, **2013**. – 102 с.
25. Глубіш П.А. Органічний синтез: навч. посібник. Частина I. / П.А. Глубіш. – К.: ІЗМН, **1997**. – 320 с.

26. Ранський А.П. Органічна хімія. Теорія та практикум / А.П. Ранський, М.В. Євсєєва, О.А. Гордієнко. – Вінниця, 2009.

ДОДАТОК А

Правила техніки безпеки під час роботи в хімічній лабораторії

Перед початком проведення кожного дослідження слід ознайомитися з його метою, проаналізувати ті хімічні і біохімічні процеси, що відбуватимуться під час експерименту. У хімічній лабораторії необхідно дотримуватися правил поведінки та безпечної роботи. Більшість органічних речовин горючі, багато з них отруйні, мають неприємний запах. Тому починаючи працювати в хімічній лабораторії, необхідно засвоїти правила техніки безпеки. Недотримання цих правил може призвести до травм, нещасних випадків, псування одягу або устаткування.

Правила безпечної роботи з кислотами і лугами

Всі роботи з концентрованими кислотами та лугами слід проводити у витяжній шафі, при необхідності використовувати засоби індивідуального захисту (маска, окуляри, гумові рукавиці).

Розливати кислоти та інші агресивні рідини з великих ємкостей у видаткові склянки слід за допомогою сифона з гумовою грушею, ручним насосом або ножною повітродувкою. Використовувати електричні повітродувки з цією метою не дозволяється.

Переносити або навіть підіймати склянки з агресивними реактивами за шийку посудини не дозволяється.

Для одержання розчинів із концентрованих кислот необхідно лити кислоту у воду, а не навпаки, постійно перемішуючи. Розчинення концентрованої кислоти у воді (особливо сульфатної) супроводжується сильним нагріванням і розбризкуванням рідини, що може призвести до опіків.

Для розбавлення концентрованих кислот, їх змішування, а також для змішування речовин, що супроводжуються виділенням теплоти, потрібно користуватися хімічним тонкостінним скляним або фарфоровим посудом.

Щоб уникнути опіків порожнини рота, а також отруєння, забороняється набирати розчини кислот, лугів та інших агресивних рідин у піпетку ротом. Для засмокування цих речовин потрібно користуватися піпетками з різними пастками та гумовою грушею.

Розчиняти луги слід у фарфоровому посуді, повільно додаючи до води невеликі порції лугу при безперервному перемішування. Шматочки лугу можна брати тільки пінцетом або щипцями.

Великі шматки їдких лугів потрібно розколювати на дрібні в спеціально відведеному місці.

Відпрацьовані кислоти і луги слід збирати в спеціально призначений посуд окремо і зливати в каналізацію тільки після нейтралізації.

Розлиті кислоти або луги необхідно негайно засипати піском, нейтралізувати і після цього прибрати.

При опіках концентрованими кислотами уражені ділянки шкіри необхідно промити водою протягом 10 хв, а потім обробити 2 %- ним розчином натрій гідрокарбонату та знову промити водою. При опіках концентрованими лугами обпалену ділянку слід промити великою кількістю води, потім – 1 %- ним розчином ацетатної кислоти. При потраплянні кислот або лугів в очі їх слід відразу промити водою протягом 10-15 хв, потім, у випадку потрапляння кислоти – 2 %-ним розчином натрій гідрокарбонату, при потраплянні лугу – ізотонічним розчином натрій хлориду протягом 30-60 хв. Потім слід звернутися до лікаря.

Правила безпечної роботи з органічними розчинниками

На практичних заняттях в кабінеті хімії використовуються органічні розчинники, які мають значну токсичність і утворюють з повітрям вибухонебезпечні суміші: ацетон, бензин, бензол, етиловий, бутиловий і метиловий спирти тощо.

Під час роботи з органічними розчинниками слід бути особливо обережним, роботу виконувати обов'язково у витяжній шафі.

Перед початком роботи з легкозаймистими розчинниками всі пальники, що є у витяжній шафі, де виконується дослід, треба загасити, а електричні нагрівники — вимкнути.

Нагрівання і перегонку легкозаймистих і горючих органічних розчинників дозволяється виконувати лише на водяній або паровій бані, використовуючи електронагрівники.

Не дозволяється вливати в каналізацію органічні розчинники. Відпрацьовані рідини потрібно збирати у призначену тару, що герметично закривається, і знищувати в місцях, погоджених із органами із санітарного та пожежного нагляду.

Зберігати розчинники слід в товстостінному скляному посуді з притертою пробкою. Зберігати ці рідини в товстостінному посуді не дозволяється.

Правила користування витяжною шафою

Витяжну шафу вмикають не пізніше, ніж за 15 хв до початку роботи. Стулки витяжної шафи під час роботи мають бути максимально закритими з невеликим зазором для тяги. Відкривати їх дозволяється тільки на час використання встановлених у шафі приладів або в разі іншої потреби на висоту, зручну для роботи, але не більше, як половина висоти отвору.

Підняті стулки на час роботи у витяжній шафі закріплюють за допомогою наявних для цього пристроїв.

Якщо витяжна шафа має кілька стулок, то ті, якими не користуються, повинні бути закритими. У разі порушення цього правила знижується ефективність вентиляції.

Щоб запобігти проникненню шкідливих газів і пари з витяжної шафи до приміщення кабінету, вентиляцію треба відрегулювати так, щоб у шафі утворювалося невелике розрідження [24].

Правила роботи зі скляним лабораторним посудом та іншими виробами зі скла

Перед використанням скляного та порцелянового посуду перевіряють його чистоту та цілісність. Забороняється працювати з посудом, що має тріщини, відколи та глибокі подряпини.

Під час збирання скляних приладів застосовувати підвищені зусилля не дозволяється. При з'єднанні окремих частин зі скла необхідно захищати руки тканиною. Щоб полегшити збирання приладів, кінці скляних трубочок змочують водою, вазеліном або гліцерином.

Усі види механічної і термічної обробки скла слід виконувати з використанням захисних окулярів.

Кінці скляних трубок і паличок, що застосовують для розмішування розчинів та іншої мети, мають бути оплавлені.

Для змішування або розбавлення речовин, що супроводжуються виділенням теплоти, а також для нагрівання хімічних речовин слід використовувати фарфоровий або тонкостінний скляний посуд. Пробірки, кругло донні колби, фарфорові чашки можна нагрівати на відкритому вогні, плоскодонні колби і стакани слід нагрівати тільки на металевому розсікачі полум'я.

Посудину з гарячою рідиною не можна закривати притертою пробкою доти, поки вона не охолоне.

Великі хімічні стакани слід піднімати двома руками так, щоб вігнуті краї (бортики) спиралися на вказівний та великий пальці.

Установку або окремі частини її, що перебувають під вакуумом, слід захищати дротяним екраном (сіткою); під час роботи користуватися захисними окулярами.

Роботу з отруйними, вогне- і вибухонебезпечними речовинами, а також роботи, що проводяться під тиском або вакуумом, слід виконувати в приладах і посуді з високоякісного, термостійкого скла.

Нагріваючи рідину в пробірці або колбі, необхідно закріплювати їх так, щоб отвір пробірки або шийка колби були направлені в напрямі від себе і сусідів по роботі; при цьому посуд наповнюють рідиною не більше, ніж на третину об'єму. Протягом усього процесу нагрівання не дозволяється нахилитися над посудиною і заглядати в неї.

При нагріванні хімічних речовин в пробірці або колбі не дозволяється тримати їх руками, треба закріплювати в тримачі для пробірок або в лапці штатива (зажим повинен бути біля отвору пробірки).

Під час миття скляного посуду треба пам'ятати, що скло крихке, легко ламається і тріскається від ударів, різкої зміни температури. Для миття посуду щітками («йоржиками») дозволяється направляти дно посудини тільки від себе або вниз [25].

Правила роботи з отруйними речовинами

Роботу з отруйними речовинами обов'язково потрібно проводити тільки у витяжній шафі, в захисних окулярах і гумових рукавицях, які можна знімати тільки після закінчення роботи [26].