

**ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
ЖУРНАЛ Т. 80, № 6**
**FARMATSEVTYCHNYI
ZHURNAL**

Науково-практичний
рецензований журнал
Виходить шість разів на рік

ЗАСНОВАНИЙ У 1928 р.

ЛИСТОПАД–ГРУДЕНЬ
2025 • Київ

ДП «Державний експертний центр
МОЗ України»

ЗМІСТ

**ОРГАНІЗАЦІЯ І УПРАВЛІННЯ
ФАРМАЦІЄЮ**

Панфілова Г. Л., Самборський О. С.,
Терещенко Л. В., Білик І. П.,
Ціхонь Г. М. Аналіз проблем
впровадження Національного каталогу
цін на лікарські засоби у систему
фармацевтичного забезпечення
населення України..... 3

Покотило О. О., Будняк Л. І.,
Дуб А. І., Равлів Ю. А., Малярчук В. В.
Товарознавчий аналіз аптечного
асортименту лікувально-столових
мінеральних вод..... 21

Алексєєв О. Г. Ретроспективний
аналіз законодавчого регулювання
рекламування лікарських засобів як
об'єкта правової охорони..... 39

**СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ
БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ
СПОЛУК**

Карпенко Ю. В. Квантово-хімічна
оцінка антиоксидантної активності
похідних 6-(4-*R*-5-меркапто-4*H*-1,2,4-
триазол-3-іл)-піримідин-2,4(1*H*,3*H*)-
діонів: термохімія 54

Шишкін І. О., Голубчик Х. О.,
Нікітін О. В., Гельмбольдт В. О.
Експрес-методи хімічного аналізу
лікарських засобів за аналітичними
центрами для протидії фальсифікації.. 65

CONTENT

**ORGANIZATION AND
MANAGEMENT OF PHARMACY**

*Panfilova H. L., Samborskyi O. S.,
Tereshchenko L. V., Bilyk I. P.,
Tsikhon H. M.* Analysis of problems
in implementing the National catalog
of medicinal products prices into the
system of pharmaceutical provision of
the population of Ukraine.....

*Pokotylo O. O., Budniak L. I.,
Dub A. I., Ravliv Yu. A., Maliarchuk V. V.*
Commodity analysis of the
pharmaceutical assortment of mineral
medicinal-table waters.....

Aleksieiev O. H. Retrospective
analysis of legislative regulation of
advertising of medicinal products as
an object of legal protection.....

**SYNTHESIS AND ANALYSIS
OF BIOLOGICALLY ACTIVE
COMPOUNDS**

Karpenko Yu. V. Quantum-chemical
assessment of the antioxidant activity
of 6-(4-*R*-5-mercapto-4*H*-1,2,4-
triazol-3-yl)-pyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-
dione derivatives: thermochemistry.....

*Shyshkin I. O., Holubchuk K. O.,
Nikitin O. V., Gelmboldt V. O.*
Express methods of chemical analysis
of medicines by analytical centers to
prevent counterfeit.....

КВАНТОВО-ХІМІЧНА ОЦІНКА АНТИОКСИДАНТНОЇ АКТИВНОСТІ ПОХІДНИХ 6-(4-R-5-МЕРКАПТО-4H-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛ)-ПІРИМІДИН-2,4(1H,3H)-ДІОНІВ : ТЕРМОХІМІЯ

Ключові слова: похідні 1,2,4-триазолу, піримідин-2,4(1H,3H)-діони, антиоксидантна активність, квантово-хімічні розрахунки

АНОТАЦІЯ

Окиснювальний стрес є ключовою ланкою патогенезу багатьох захворювань, а брак безпечних і водночас ефективних низькомолекулярних антиоксидантів стимулює пошук нових хімічних платформ із передбачуваними механізмами дії.

Метою роботи була квантово-хімічна оцінка антиоксидантного потенціалу ряду 6-(4-R-5-меркапто-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-піримідин-2,4(1H,3H)-діонів порівняно з аскорбіновою кислотою.

Обчислення виконано в квантово-хімічній програмі ORCA із використанням методу теорії функціоналу густини (DFT, Density Functional Theory). Оцінювали BDE(X–H), адіабатичні IP/EA, а також $\Delta G/\Delta H$ для механізмів HAT, SET-PT і SPLET, використовуючи термодинамічні цикли з урахуванням $G(H^+, MeOH)$ та $G(e^-, MeOH)$.

Одержані результати демонструють, що для сполук $BDE(N-H) \approx 106-107$ ккал·моль⁻¹, тобто пряма передача атома гідрогена (HAT) є термодинамічно невигідною щодо DPPH•. Натомість у метанолі, де солватація стабілізує заряджені проміжні частинки, домінують електронні маршрути – первинний перенос електрона з утворенням радикал-катиона сполуки та подальший протонний крок (SET-PT). Усі сполуки мають близькі IP $\sim 6,8-7,0$ еВ, це додатково вказує, що їх антирадикальна здатність у спиртовому середовищі визначатиметься насамперед електронодонорними властивостями (зменшенням ефективного бар'єра для окиснення) і кислотністю активного сайту (зменшенням PDE), а не зменшенням BDE(N–H). Таким чином, механістичний контраст між сполуками і аскорбіновою кислотою полягає в тому, що сполуки реалізують переважно electron-first сценарій (SET-PT) із мінімальним внеском HAT, тоді як аскорбінова кислота має H-first або SPLET-канали.

Узагальнюючи, представлена *in silico*-стратегія дає змогу розмежувати внесок конкуруючих механізмів гасіння вільних радикалів у спиртовому середовищі, ідентифікувати ключові термодинамічні дескриптори активності (IP, PDE, BDE), сформулювати чіткі орієнтири для подальшого дизайну похідних із поліпшеним антиоксидантним профілем. Запропонований протокол може слугувати основою для цілеспрямованої оптимізації складу серій та пріоритизації сполук перед розгорнутими *in vitro/in vivo* випробуваннями.

QUANTUM-CHEMICAL ASSESSMENT OF THE ANTIOXIDANT ACTIVITY OF 6-(4-R-5-MERCAPTO-4H-1,2,4-TRIAZOL-3-YL)-PYRIMIDINE-2,4(1H,3H)-DIONE DERIVATIVES: THERMOCHEMISTRY

Key words: 1,2,4-triazole derivatives, pyrimidine-2,4(1H,3H)-diones, DPPH, antioxidant activity, quantum-chemical calculations.

ABSTRACT

Oxidative stress is a key element in the pathogenesis of many diseases, and the lack of safe yet effective low-molecular-weight antioxidants stimulates the search for new chemical platforms with predictable mechanisms of action.

The aim of this work was a quantum-chemical assessment of the antioxidant potential of a series of 6-(4-R-5-mercapto-4H-1,2,4-triazol-3-yl)pyrimidine-2,4(1H,3H)-diones in comparison with ascorbic acid.

Calculations were performed using the ORCA quantum-chemical program with the density functional theory method (DFT, Density Functional Theory). BDE(X–H), adiabatic IP/EA, as well as $\Delta G/\Delta H$ for the HAT, SET-PT and SPLET mechanisms were evaluated using thermodynamic cycles that take into account $G(H^+, MeOH)$ and $G(e^-, MeOH)$. The obtained results show that for the compounds $BDE(N-H) \approx 106\text{--}107 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, i.e. direct hydrogen atom transfer (HAT) is thermodynamically unfavorable towards DPPH•. In contrast, in methanol, where solvation stabilizes charged intermediates, electron-transfer routes dominate: a primary electron transfer leading to the formation of a radical cation of the compound, followed by a proton transfer step (SET-PT). All compounds exhibit similar IP values of $\sim 6.8\text{--}7.0 \text{ eV}$, which additionally indicates that their antiradical capacity in alcoholic medium is determined mainly by their electron-donating properties (lowering the effective barrier to oxidation) and the acidity of the active site (decrease of PDE), rather than by a decrease in BDE(N–H).

Thus, the mechanistic contrast between the compounds and ascorbic acid lies in the fact that the compounds predominantly follow an electron-first scenario (SET-PT) with a minimal contribution from HAT, whereas ascorbic acid operates via H-first or SPLET channels.

In summary, the proposed *in silico* strategy makes it possible to differentiate the contributions of competing radical-quenching mechanisms in alcoholic medium, identify key thermodynamic descriptors of activity (IP, PDE, BDE), and formulate clear guidelines for the further design of derivatives with an improved antioxidant profile. The proposed protocol may serve as a basis for the targeted optimization of compound series and for the prioritization of molecules before extended *in vitro/in vivo* testing.

Вступ

Окиснювальний стрес (OS) є ключовою ланкою патогенезу широкого спектра захворювань – від нейродегенеративних і серцево-судинних до метаболічних і запальних станів. Надлишок активних форм кисню/азоту (АФК/АФА) ушкоджує ліпіди, білки та ДНК, спричиняючи порушення клітинних сигнальних шляхів і загибель клітин. При цьому клінічно значущою проблемою залишається брак безпечних і водночас ефективних низькомолекулярних антиоксидантів із прогнозованою біодоступністю та мультицільовою дією.

Антиоксиданти нейтралізують радикали кількома термодинамічно можливими шляхами: *HAT* (*Hydrogen Atom Transfer*) – пряма передача атома гідрогена радикалу в один етап; *SET-PT* (*Single Electron Transfer – Proton Transfer*) – двохетапний механізм, що передбачає спершу передачу електрона від антиоксиданту радикалу (утворюється катіон-радикал сполуки), а потім відщеплення протона від утвореного катіон-радикала; *SPLET* (*Sequential Proton Loss – Electron Transfer*) – інший двохетапний механізм,

який полягає спочатку у відщепленні протона від нейтральної молекули (утворюється аніон), а потім передачі електрона від цього аніона радикалу. Сучасні огляди підкреслюють потребу у стандартизації методів оцінки антиоксидантної дії й у пошуку нових хімічних платформ, здатних працювати в різних середовищах та реалізовувати кілька механізмів гасіння вільних радикалів (HAT, SET-PT, SPLET) [1].

Серед гетероциклічних «привілейованих» каркасів 1,2,4-триазол привертає стале зацікавлення завдяки широкому профілю біоактивності, зокрема й антиоксидантній дії. Узагальнюючий міні-огляд (2022) засвідчив, що похідні 1,2,4-триазолу демонструють перспективну радикал-поглинальну активність у класичних тестах DPPH (2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl, радикал-захоплювальна активність антиоксидантів), ABTS (радикальний катіон 2,2'-азино-біс(3-етилбензотіазолін-6-сульфонової кислоти ABTS^{•+}, знебарвлення якого відображає загальну антиоксидантну активність), FRAP (відновлювальна антиоксидантна здатність щодо іонів Fe³⁺) і можуть слугувати відправною точкою для створення більш потужних антиоксидантів. Останні експериментальні роботи 2023–2025 років підтверджують цю тенденцію на прикладах різних триазольних серій, зокрема молекулярних гібридів та сірковмісних триазол-3-тіонів [2].

Похідні піримідину, і особливо урацилу/піримідин-2,4-діону, також належать до фармакологічно значущих «привілейованих» фрагментів. Нещодавні огляди 2024–2025 років відзначають їхню багатовекторну активність (зокрема й антиоксидантну) та високу хімічну «пристосовуваність» до стратегій раціонального дизайну, що робить піримідинові системи привабливою матрицею для створення мультимішеневих агентів [3].

Логічним кроком є поєднання двох «привілейованих» мотивів у межах єдиної молекули. Підхід молекулярної гібридизації – одна з провідних стратегій сучасного медичного хімдизайну, він дає змогу інтегрувати комплементарні фармакофори задля сумарної або синергічної дії, розширення спектра мішеней і подолання обмежень окремих фрагментів (розчинність, проникність, селективність). Для триазол-і піримідинвмісних систем показано, що «ф'юзинг» (злиття двох циклічних систем) / «лінкінг» (зв'язування двох окремих фрагментів (кілець, фармакофорів) через місток) може підсилювати біоактивність, зокрема антиоксидантні властивості завдяки сприятливій делокалізації електронної густини та можливості реалізації альтернативних шляхів перенесення електрона/протона [4].

Додатковий інтерес до ряду 6-(4-R-5-меркапто-4H-1,2,4-триазол-3-іл)-піримідин-2,4(1H,3H)-діонів зумовлений наявністю тіольного/тіонного центру в триазольному фрагменті. Сірковмісні триазоли (1,2,4-триазол-3-тіони/меркапто-триазоли) здатні інактивувати радикали прямим перенесенням атома гідрогена, виступати м'якими лігандами для іонів перехідних металів (зменшуючи Fenton-подібне генерування •OH) та модулювати редокс-ферментні шляхи. Низка свіжих робіт демонструє виражені значення IC₅₀ в ABTS/DPPH-тестах для 5-меркаптозаміщених триазолів [5, 6].

Методологічно коректна оцінка антиоксидантного потенціалу вимагає сукупності комплементарних випробувань з урахуванням їхніх обмежень. Сучасні дослідження наголошують – результати DPPH/ABTS/FRAP слід інтерпретувати комплексно, по

можливості доповнювати ORAC (Oxygen Radical Absorbance Capacity – метод визначення здатності зразка поглинати кисневі радикали) купроредукційними підходами та нормувати умови (рН, іонна сила, концентрації радикал-донорів/акцепторів), адже відсутність стандарту часто ускладнює міждослідні порівняння. Паралельно, теоретичні оцінки термодинаміки HAT, SET-PT і SPLET суттєво підвищують інтерпретованість SAR (Structure–Activity Relationship – структурно-активнісні залежності), особливо для нових гібридів у водно-органічних середовищах [7].

Поєднання триазольного та піримідин-2,4-діонового фрагментів у межах 6-(4-R-5-меркапто-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)-піримідин-2,4(1*H*,3*H*)-діонів відповідає сучасним трендам молекулярної гібридизації й мультимішеневої терапії, а наявність S-центрів створює передумови до ефективнішого гасіння радикалів і потенційного метало-хелатування. З огляду на актуальність і потребу у відтворюваних, стандартизованих оцінках антиоксидантного потенціалу та на обмеженість даних саме для цього ряду, систематичне дослідження таких похідних є науково й практично значущим [8].

Метою дослідження є оцінка антиоксидантного потенціалу серії похідних 6-(4-R-5-меркапто-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)-піримідин-2,4(1*H*,3*H*)-діонів шляхом *in silico*-аналізу термохімії HAT, SET-PT та SPLET для ідентифікації домінуючих механізмів та дескрипторів активності.

Матеріали та методи дослідження

Предметом нашого дослідження є S-похідні 6-(4-етил-5-меркапто-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)піримідин-2,4(1*H*,3*H*)-діонів (рис. 1, **1–7**), які було попередньо синтезовано за відомими методиками [9, 10].

Аскорбінова кислота розглядалась як позитивний контроль у розрахунках та слугувала «референтом» для сполук.

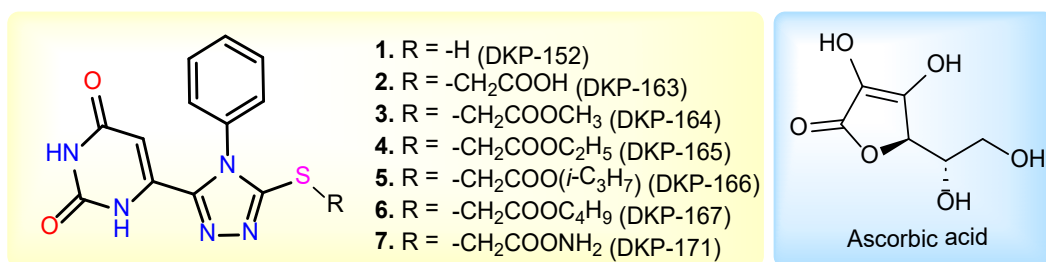


Рис. 1. Молекулярні гібриди 1,2,4-триазолу та піримідин-2,4(1*H*,3*H*)-діонів як потенційні поліфункціональні агенти з низькою токсичністю

Комп'ютерні розрахунки робили таким чином. Наша обчислювальна схема ґрунтувалася на DFT-розрахунках у пакеті ORCA: повні оптимізації геометрій і частотні розрахунки виконували на рівні def2-SV(P) у газовій фазі та з безперервною моделлю розчинника для MeOH (CPCM, Conductor-like Polarizable Continuum Model – провідникова модель поляризованого континууму), після чого здійснювали одноточкові підрахунки енергії на більшій основі def2-TZVP; термохімічні величини (ΔH , ΔG) одержували з урахуванням корекцій за 298 К. Параметри BDE для X–H визначали за

різницею ентальпій між радикалом, атомом Н та нейтральною формою; адіабатичні IP/EA – як різниці вільних енергій між катіон-/аніон-радикалом і нейтраллю. Для SPLET у MeOH використовували стандартні термодинамічні цикли з додатковими константами $G(H^+, MeOH)$ та $G(e^-, MeOH)$; SET-PT і HAT оцінювали за відповідними $\Delta G/\Delta H$ згідно з сучасними підходами до аналізу механізмів гасіння радикалів. Усі сполуки та аскорбінову кислоту розраховували за однаковим протоколом [11, 12].

Результати дослідження та обговорення

Антиоксидантну активність сполук оцінювали шляхом квантово-хімічних розрахунків термодинамічних параметрів їх радикал-захисних механізмів. DPPH• широко використовують як модельну систему для оцінки здатності антиоксидантів гасити вільні радикали [12]. Відомо, що відновлення DPPH• до гідразину DPPH-H може відбуватися через передачу атома гідрогена або електрона, при цьому для DPPH-H характерні такі параметри: BDE N–H $\approx$ 75,3 ккал/моль, $pK_a \approx$ 8,5 та потенціал окиснення $\sim$ 0,30 В [13]. Нижче наведено результати розрахунків BDE (енергії розриву зв'язку X–H), перших потенціалів іонізації (IP, Ionization Potential) та пов'язаних величин для механізмів HAT, SET-PT і SPLET кожної сполуки.

Залежно від структури сполуки та середовища один із механізмів може бути енергетично вигіднішим. У неполярному середовищі часто домінує пряма передача Н (HAT), тоді як у полярному розчиннику значну роль можуть відігравати механізми з утворенням заряджених часток (SET-PT, SPLET) за рахунок стабілізації іону розчинником [12].

У результаті розрахунків (метод DFT, ORCA) одержано наступні величини для нейтральних молекул сполук та відповідних радикальних, катіон-радикальних і аніонних форм (енергії наведено з урахуванням поправок на ентальпію та вільну енергію при 298 К). У таблиці нижче узагальнено ключові параметри – BDE (для найслабшого зв'язку X–H кожної молекули) та перший потенціал іонізації (IP).

Таблиця

Термодинамічні розрахунки сполук

Сполука	BDE X–H, ккал/моль	IP, eВ (адіабат.)
Аскорбінова кислота	110,7 (OH ¹), 108,1 (OH ²), 80,0 (OH ³) та 85,0 (OH ⁴)	$\sim$ 7,99
1 (N–H)	106,5	6,9
2 (N–H)	$\sim$ 107	$\sim$ 6,9
(O–H)	$\sim$ 109	$\sim$ 7,1
3 (N–H)	$\sim$ 106,8	$\sim$ 6,9
4 (N–H)	$\sim$ 106,8	$\sim$ 6,8
5 (N–H)	$\sim$ 106,8	$\sim$ 7,0
6 (N–H)	$\sim$ 107,0	$\sim$ 7,0
7 (N–H)	107,2	6,9

Для сполуки **2** розглянуто два потенційні донорські центри (N–H та O–H). Розрахунки показали, що гомолітичний розрив N–H є дещо енергетично вигіднішим: BDE(N–H) $\approx$ 107 ккал/моль проти BDE(O–H) $\approx$ 109 ккал/моль (ентальпії). Це озна-

час, що атом гідрогена при N більш схильний до відщеплення, можливо через кращу стабілізацію радикалу на N . Надалі для сполуки **2** як основний шлях розглядається донорство H від NH -групи. Потенціали іонізації (IP) наведено як адіабатичні, розраховані для реакції $R-H \rightarrow R-H^+ + e^-$ (у газовій фазі). Всі сполуки мають близькі значення IP ($\sim 6,8-7,0$ eV), що відповідає енергіям $\sim 155-160$ ккал/моль для видалення електрона.

Енергія розриву зв'язку (BDE). З отриманих значень видно, що BDE для зв'язків $N-H$ у сполуках дуже високі – приблизно 100–107 ккал/моль (вільна енергія Гіббса $\sim 99-100,5$ ккал/моль для стандартного стану 1 М). Це набагато більше, ніж, наприклад, у типових фенольних антиоксидантів (для фенолу $O-H$ BDE ~ 87 ккал/моль) чи у референтної системи DPPH-H ($N-H$ BDE ~ 75 ккал/моль). Високі значення BDE вказує, що механізм HAT є термодинамічно малоімовірним для цих сполук, особливо щодо гасіння радикала DPPH. Для реакції передачі атома H від сполуки до DPPH• ($R-H + DPPH\bullet \rightarrow R\bullet + DPPH-H$) ентальпійна зміна приблизно дорівнює різниці $BDE(R-H) - BDE(DPPH-H)$. Підставляючи числа: ~ 106 ккал/моль – 75 ккал/моль $\approx +31$ ккал/моль – тобто реакція ендергонічна. Тому пряме відщеплення атома гідрогена від цих сполук не є вигідним: DPPH• не може ефективно витягнути H із настільки міцного зв'язку. Це узгоджується з даними літератури, що за високих BDE та у полярних умовах механізм HAT, як правило, не домінує. На рис. 2 показано порівняння BDE (ентальпії) досліджених сполук із рівнем BDE референтного радикалу DPPH-H.

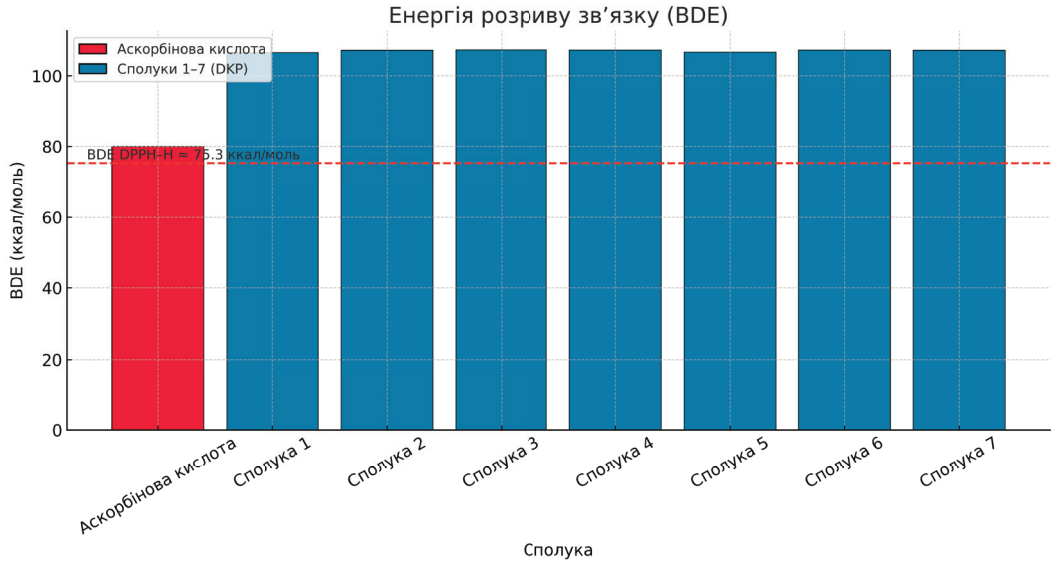


Рис. 2. Енергія розриву зв'язку $X-H$ (BDE, ккал/моль; ентальпія, газова фаза, 298 K) для сполук 1–7
Пунктир – $BDE(DPPH-H) \approx 75,3$ ккал/моль

Порівняння розрахованих термодинамічних показників для сполук. Високі енергії розриву зв'язку сполук свідчать про термодинамічну невідповідність механізму HAT порівняно з референтом DPPH-H, тоді як значення IP є помірними та подібними для всіх сполук. На відміну від сполук із високими $BDE(N-H) \approx 106-107$ ккал/моль, ас-

корбінова кислота має $BDE(O-H) = 80-85$ ккал/моль ($OH^{3/4}$). Це робить НАТ-механізм термодинамічно сприятливим для аскорбінової кислоти і пояснює її ефективність як референту в DPPH-тесті.

Потенціал іонізації (IP). Усі розглянуті сполуки мають IP $\sim 6,8-7,0$ eV, без різкого розходження між ними (рис. 3).

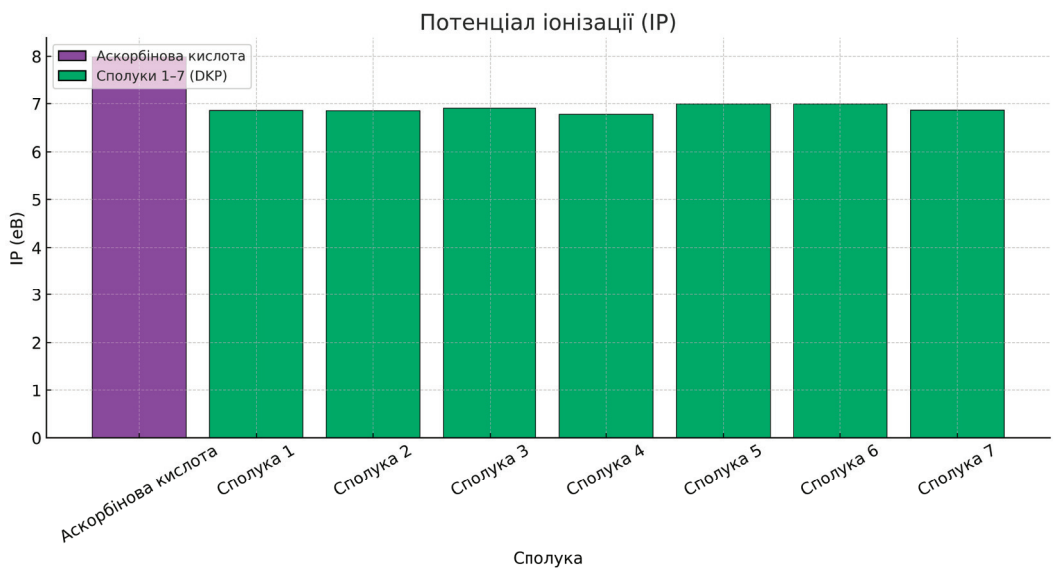


Рис. 3. Адіабатичний потенціал іонізації IP (eV) для сполук

Це відповідає приблизно 155–160 ккал/моль енергії, необхідної для видалення електрона з нейтральної молекули в газовій фазі. З погляду антиоксидантного механізму, такий енергетичний бар'єр є значно вищим за енергію, необхідну для відновлення самого радикала DPPH – окисно-відновний потенціал $DPPH/DPPH^{\cdot-}$ становить лише $\sim 0,30$ В, що еквівалентно $\sim 6,9$ ккал/моль для передачі електрона. Іншими словами, $DPPH^{\cdot}$ є відносно слабким окисником, а досліджені сполуки не надто схильні віддавати електрон. Прямий механізм SET (передача електрона) для нейтральних сполук у газовій фазі є ендотермічним (~ 158 ккал/моль). Втім, у розчині ця ситуація змінюється: полярний розчинник стабілізує заряджені частинки, тому ефективний бар'єр для іонізації знижується. За даними літератури, зі збільшенням полярності середовища потенціал іонізації фенольних антиоксидантів суттєво знижується (в етанолі IP менший, ніж у газі, на десятки ккал). Таким чином, у розчині метанолу механізм SET-PT стає більш імовірним: радикал $DPPH^{\cdot}$ може прийняти електрон від антиоксиданту, якщо той хоч трохи стабілізований у розчині, утворюючи аніон $DPPH^{\cdot-}$.

Після стадії SET утворюється катіон-радикал антиоксиданту ($R-H^{\cdot+}$). Друга стадія PT – це відщеплення протона від нього. Розрахунки показують, що відщеплення протона від радикала-катіона є відносно легким. Наприклад, для сполуки 1 ентальпія реакції $R-H^{\cdot+} \rightarrow R^{\cdot} + H^+$ становить ~ 63 ккал/моль (у газовій фазі). Якщо врахувати сольватацію протона, цей крок може стати екзергонічним. Тобто, щойно молекула втратила електрон, вона легко віддає протон. У випадку сполуки 7 з амідною N–H

групою можна очікувати, що позитивний заряд на N значно знижує її pK_a , сприяючи дегідруванню. Отже, загальний механізм SET-PT для N–H сполук цілком можливий: 1) $R-H + DPPH\bullet \rightarrow R-H^{+\bullet} + DPPH^-$ (ендотермічно, але полярний розчинник знижує бар'єр), 2) $R-H^{+\bullet}$ (радикал-катіон) $\rightarrow R\bullet + H^+$ (екзотермічно); 3) в присутності розчинника або основи H^+ приєднується до $DPPH^-$, утворюючи $DPPH-H$. Нетто-реакція збігається з НАТ ($R-H + DPPH\bullet \rightarrow R\bullet + DPPH-H$), але термодинамічний шлях інший – через проміжні заряджені частинки.

Механізм SPLET. Для сполук, що мають достатньо кислотний протонноносій, альтернативою є послідовна дисоціація протона з утворенням аніона та передача електрона від цього аніона радикалу. Серед досліджених, певний інтерес становить сполука **2**, яка містить гідроксильну групу. Розрахункова ентальпія депротонування O–H виявилась ~ 288 кДж/моль, тоді як для N–H (у всіх сполуках) ~ 293 – 295 кДж/моль (газофазні значення). Це означає, що карбоксильний O–H в сполуці **2** є більш кислим, ніж амідні N–H інших сполук (різниця ~ 6 – 7 кДж/моль). У розчиннику ця різниця відповідатиме нижчому pK_a – можна очікувати, що O–H група сполуки **2** у полярному середовищі здатна віддавати протон значно легше. Таким чином, для сполуки **2** у полярному середовищі може реалізуватися механізм SPLET: спочатку відщеплення протону від O–H з утворенням карбоксил-аніона, а далі передача електрона від цього аніона на радикал.

Для аскорбінової кислоти у метанолі послідовна дисоціація протона з «енедіольних» O–H (низька PDE) та подальша передача електрона (ETE) дають сумарний $\Delta G_{SPLET} \approx 104$ – 106 ккал/моль ($OH^{3/4}$), що нижче, ніж для альтернативних сайтів ($OH^{1/2}$, ≈ 134 – 137 ккал/моль), отже саме $OH^{3/4}$ є домінантними донорами у SPLET-шляху.

Важливо підкреслити, що другий крок SPLET є дуже вигідним. Розрахункова ентальпія передачі електрона від аніона ($R^- \rightarrow R\bullet + e^-$) набагато менша, ніж від нейтральної молекули. Так, для карбоксил-аніона сполуки **2** (O^-) ентальпія передачі електрона ~ 30 – 34 ккал/моль, а для аніона, утвореного відщепленням N–H, ~ 30 ккал/моль. Це відповідає $\sim 1,3$ eV – значно менше за $6,8$ – $7,0$ eV IP нейтральної молекули. Отже, якщо молекула спочатку втратила протон, то надання електрона радикалу стає термодинамічно легким кроком. Саме тому в дуже полярних середовищах (водний FRAP-тест) для карбонових кислот, фенолів головним шляхом є SPLET. В етанолі (DPPH-тест) умови менш полярні, проте і тут, за наявності навіть слабкої основності середовища, SPLET може робити внесок.

Аналіз одержаних даних дає змогу зробити висновок, що переважаючим механізмом нейтралізації радикала DPPH цими сполуками є SET-PT, а не НАТ. Усі сполуки мають занадто високу енергію зв'язку N–H, щоб ефективно віддати атом гідрогена радикалу DPPH (BDE значно вища за референтну BDE DPPH-H). Натомість, їхні потенціали іонізації знаходяться в межах, за яких у розчині можливе часткове окиснення молекули радикалом DPPH (особливо якщо врахувати стабілізацію проміжних іонів етанолом). Таким шляхом утворюється радикал-катіон сполук, який швидко віддає протон, завершуючи реакцію. Зниження BDE органічного радикала DPPH під час переходу до DPPH-H та стабілізація заряду у розчині сприяють саме електронно-протонному механізму.

Для сполуки **2** із карбоксильним гідроксилом можливий комбінований сценарій – частково реалізується SPLET, оскільки О–Н достатньо кислий (що полегшує перший крок – дисоціацію протона), а карбоксил-аніон дуже легко віддає електрон радикалу DPPH. Однак навіть у цьому разі кінцевий результат – утворення того самого радикала сполука• та DPPH-H, тобто різниця лише в послідовності кроків. В інших же сполуках (без достатньо кислотних протонів) шлях SPLET малоімовірний, і SET-PT залишається основним.

Відомо [15], що у етанольній системі DPPH механізми HAT, SET-PT і SPLET можуть конкурувати, але для сполук із низькою здатністю до відриву атома Н переважають маршрути з передачею електрона. Досліджувані сполуки здебільшого працюють за SET-PT (HAT не вигідний через високі BDE(N–H)), тоді як аскорбінова кислота демонструє два доступні шляхи – HAT (з $\text{OH}^{3/4}$) та SPLET у MeOH (також із $\text{OH}^{3/4}$). Це чітко відповідає ролі аскорбінової кислоти як «активного» референта для DPPH і пояснює контраст у кінетиці знебарвлення.

Таким чином, комп'ютерне моделювання підтверджує, що антиоксидантна дія досліджених сполук зумовлена головним чином електронодонорними властивостями (передача e^- з наступним відщепленням H^+), а не прямою передачею атома гідрогена. Це важливий результат для розуміння механізму їхньої радикал-захисної активності та кореляції з експериментальними даними DPPH, і його слід врахувати під час подальшого дизайну ефективних антиоксидантів на основі похідних дикетопіперазину.

Висновки

1. ORCA-розрахунки показали високі BDE(N–H) для досліджуваних сполук (~106–107 ккал/моль), що робить HAT термодинамічно не вигідним; у спиртовому середовищі для сполук переважають електронні маршрути (SET-PT/частково SPLET), що добре узгоджується з кінетикою DPPH-тесту. Натомість аскорбінова кислота з низькими BDE(O–H) на $\text{OH}^{3/4}$ (80–85 ккал/моль) реалізує HAT і внесок SPLET, виступаючи «швидким» позитивним контролем.

2. Ефективність досліджуваних сполук визначається не стільки здатністю віддавати атом гідрогена, скільки електронодонорними властивостями (нижчий IP) і кислотністю донорного сайту (менший PDE у SPLET). Введення карбоксильної О–Н групи (сполука **2**) знижує BDE/PDE і підсилює SPLET-шлях, що є раціональним напрямом для подальшого дизайну похідних.

3. Для умов DPPH у MeOH/EtOH антиоксидантна активність досліджуваних сполук очікувано корелюватиме з меншим IP та PDE (а не зі зменшенням BDE N–H). Тож перспективною стратегією є створення сполук із карбоксильними/тіольними донорами Н, електронодонорними замісниками (для зниження IP) і середовищем/сольватацією, що сприяють SPLET; доцільна валідація через проточну цитометрію (CV), pK_a у розчиннику та часові DPPH/ESR-вимірювання.

Автор статті щиро дякує Збройним Силам України та науковому журналу «Фармацевтичний журнал» за можливість працювати та публікувати результати досліджень.

Список використаної літератури

1. Pachuta-Stec A. Antioxidant activity of 1,2,4-triazole and its derivatives: A mini review. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*. 2022. Vol. 22 (7). P. 1081–1094. <https://doi.org/10.2174/1389557521666210401091802>
2. Venugopala K. N., Kamat V. Pyrimidines: A new versatile molecule in the drug development field, scope, and future aspects. *Pharmaceuticals*. 2024. Vol. 17 (10). P. 1258. <https://doi.org/10.3390/ph17101258>
3. Saragatsis M., Pontiki E. Synthesis and antioxidant activities of novel pyrimidine derivatives. *Molecules*. 2024. Vol. 29 (6). P. 1189. <https://doi.org/10.3390/molecules29061189>
4. Dai X.-J., Xue L.-P., Ji S.-K., Zhou Y., Gao Y., Zheng Y.-C., Liu H.-M., Liu H.-M. Triazole-fused pyrimidines in target-based anticancer drug discovery. *Eur. J. Med. Chem.* 2023. Vol. 249. P. 115101. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2023.115101>
5. Кучеренко Л. І., Карпенко Ю. В., Оглобліна М. В., Зажарський В. В., Білан М. В., Кулішенко О. М., Бушуєва І. В., Парченко В. В. Моніторинг властивостей похідних 1,2,4-триазолу щодо створення оригінальних антимікробних препаратів. *Запорізький медичний журнал*. 2024. Т. 26. №. 6. С. 481–489. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2024.6.309034>
6. Карпенко Ю. В. *In silico* дослідження протизапального потенціалу нових похідних тіопіримідину з 1,2,4-триазолом як інгібіторів ключових мішеней запалення. *Фармац. журн.* 2025. Т. 80. № 3. С. 58–69. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.3.25.05>
7. Spiegel M. Current trends in computational studies of antioxidant mechanisms (HAT/SET-PT/SPLET). *J. Chem. Inf. Model.* 2022. Vol. 62 (11). P. 2639–2658. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.2c00104>
8. Silvestrini A., Meucci E., Ricerca B. M., Mancini A. Total antioxidant capacity: Biochemical aspects and clinical significance. *Int. J. Mol. Sci.* 2023. Vol. 24 (13). P. 10978. <https://doi.org/10.3390/ijms241310978>
9. Karpenko Y., Tüzün G., Parchenko V., Aydın Köse F., Ogloblina M., Yıldırım Ş., Bushuieva I., Kocyigit U. M., Khilkovets A., Tüzün B., Parchenko M. Cytotoxic potential of novel triazole-based hybrids: design, synthesis, in silico evaluation, and in vitro assessment against cancer cell lines. *Bioorganic Chemistry*. 2025. Vol. 163. P. 108749. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2025.108749>
10. Karpenko Y. Absorption of free radicals of new S-derivatives (1,2,4-triazole-3(2H)-yl)methyl thiopyrimidines. *Chemistry Proceedings*. 2024. Vol. 16 (1). P. 62. <https://doi.org/10.3390/ecsoc-28-20181>
11. Neese F. Software update: The ORCA program system – Version 5.0. *WIREs Computational Molecular Science*. 2022. Vol. 12. P. e1606. <https://doi.org/10.1002/wcms.1606>
12. Kaur C., Mandal D. The scavenging mechanism of hydrazone compounds towards HOO[•] and CH₃OO[•] radicals: a computational mechanistic and kinetic study. *RSC Advances*. 2025. Vol. 15. P. 357–369. <https://doi.org/10.1039/D4RA07625G>
13. Chen J., Yang J., Ma L., Li J., Shahzad N., Kim C. K. Structure–antioxidant activity relationship of methoxy, phenolic hydroxyl, and carboxylic acid groups of phenolic acids. *Scientific Reports*. 2020. Vol. 10. P. 2611. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-59451-z>
14. Ionita P. The chemistry of DPPH[•] free radical and congeners. *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol. 22 (4). P. 1545. <https://doi.org/10.3390/ijms22041545>
15. Przybylski P., Konopko A., Łętowski P., Jodko-Piórecka K., Litwinienko G. Concentration-dependent HAT/ET mechanism of the reaction of phenols with 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH[•]) in methanol. *RSC Advances*. 2022. Vol. 12. P. 8131–8136. <https://doi.org/10.1039/D2RA01033J1>

References

1. Pachuta-Stec, A. (2022). Antioxidant activity of 1,2,4-triazole and its derivatives: A mini-review. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 22 (7), 1081–1094. <https://doi.org/10.2174/1389557521666210401091802>
2. Venugopala, K. N., & Kamat, V. (2024). Pyrimidines: A new versatile molecule in the drug development field, scope, and future aspects. *Pharmaceuticals*, 17 (10), 1258. <https://doi.org/10.3390/ph17101258>
3. Saragatsis, M., & Pontiki, E. (2024). Synthesis and antioxidant activities of novel pyrimidine derivatives. *Molecules*, 29 (6), 1189. <https://doi.org/10.3390/molecules29061189>
4. Dai, X.-J., Xue, L.-P., Ji, S.-K., Zhou, Y., Gao, Y., Zheng, Y.-C., Liu, H.-M., & Liu, H.-M. (2023). Triazole-fused pyrimidines in target-based anticancer drug discovery. *Eur. J. Med. Chem.*, 249, 115101. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2023.115101>

5. Kucherenko, L. I., Karpenko, Yu. V., Ohloblina, M. V., Zazharskyi, V. V., Bilan, M. V., Kulishenko, O. M., Bushuieva, I. V., & Parchenko, V. V. (2024). Monitoryng vlastyvostei pokhidnykh 1,2,4-triazolu shchodo stvorennia oryhinalnykh antymikrobynykh preparativ [Monitoring the properties of 1,2,4-triazole derivatives for the development of original antimicrobial drugs]. *Zaporozhye Medical Journal*, 26(6), 481–489. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2024.6.309034> [in Ukrainian].
6. Karpenko, Yu. V. (2025). *In silico* doslidzhennia protyzapalnoho potentsialu novykh pokhidnykh tiopirymidynu z 1,2,4-triazolom yak inhibitoriv kliuchovykh mishenei zapalennia [*In silico* study of the anti-inflammatory potential of new thiopyrimidine derivatives with 1,2,4-triazole as inhibitors of key inflammatory targets]. *Farmats. zhurn.*, 80, 3, 58–69. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.3.25.05> [in Ukrainian].
7. Spiegel, M. (2022). Current trends in computational studies of antioxidant mechanisms (HAT/SET-PT/SPLET). *J. Chem. Inf. Model.*, 62 (11), 2639–2658. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.2c00104>
8. Silvestrini, A., Meucci, E., Ricerca, B. M., & Mancini, A. (2023). Total antioxidant capacity: Biochemical aspects and clinical significance. *Int. J. Mol. Sci.*, 24 (13), 10978. <https://doi.org/10.3390/ijms241310978>
9. Karpenko, Yu., Tüzün, G., Parchenko, V., Aydın Köse, F., Ogloblina, M., Yıldırım, Ş., Bushuieva, I., Kocyigit, U. M., Khilkovets, A., Tüzün, B., & Parchenko, M. (2025). Cytotoxic potential of novel triazole-based hybrids: design, synthesis, *in silico* evaluation, and *in vitro* assessment against cancer cell lines. *Bioorganic Chemistry*, 163, 108749. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2025.108749>
10. Karpenko, Yu. (2024). Absorption of free radicals of new S-derivatives (1,2,4-triazole-3(2H)-yl methyl)thiopyrimidines. *Chemistry Proceedings*, 16 (1), 62. <https://doi.org/10.3390/ecsoc-28-20181>
11. Neese, F. (2022). Software update: The ORCA program system – Version 5.0. *WIREs Computational Molecular Science*, 12, e1606. <https://doi.org/10.1002/wcms.1606>
12. Kaur, C., & Mandal, D. (2025). The scavenging mechanism of hydrazone compounds towards HOO· and CH₃OO· radicals: A computational mechanistic and kinetic study. *RSC Advances*, 15, 357–369. <https://doi.org/10.1039/D4RA07625G>
13. Chen, J., Yang, J., Ma, L., Li, J., Shahzad, N., & Kim, C. K. (2020). Structure–antioxidant activity relationship of methoxy, phenolic hydroxyl, and carboxylic acid groups of phenolic acids. *Scientific Reports*, 10, 2611. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-59451-z>
14. Ionita, P. (2021). The chemistry of DPPH· free radical and congeners. *Int. J. Mol. Sci.*, 22 (4), 1545. <https://doi.org/10.3390/ijms22041545>
15. Przybylski, P., Konopko, A., Łętowski, P., Jodko-Piórecka, K., & Litwinienko, G. (2022). Concentration-dependent HAT/ET mechanism of the reaction of phenols with 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH·) in methanol. *RSC Advances*, 12, 8131–8136. <https://doi.org/10.1039/D2RA01033J>

Конфлікт інтересів відсутній.

Внесок автора:

Карпенко Ю. В. – ідея, дизайн дослідження, збір та аналіз літератури, анотації, висновки, резюме, написання тексту, корекція статті.

Надійшла до редакції 6 жовтня 2025 р.
Прийнято до друку 14 листопада 2025 р.
Опубліковано 26 грудня 2025 р.

Електронна адреса для листування з автором: karpenko.y.v@gmail.com

(Карпенко Ю. В.)