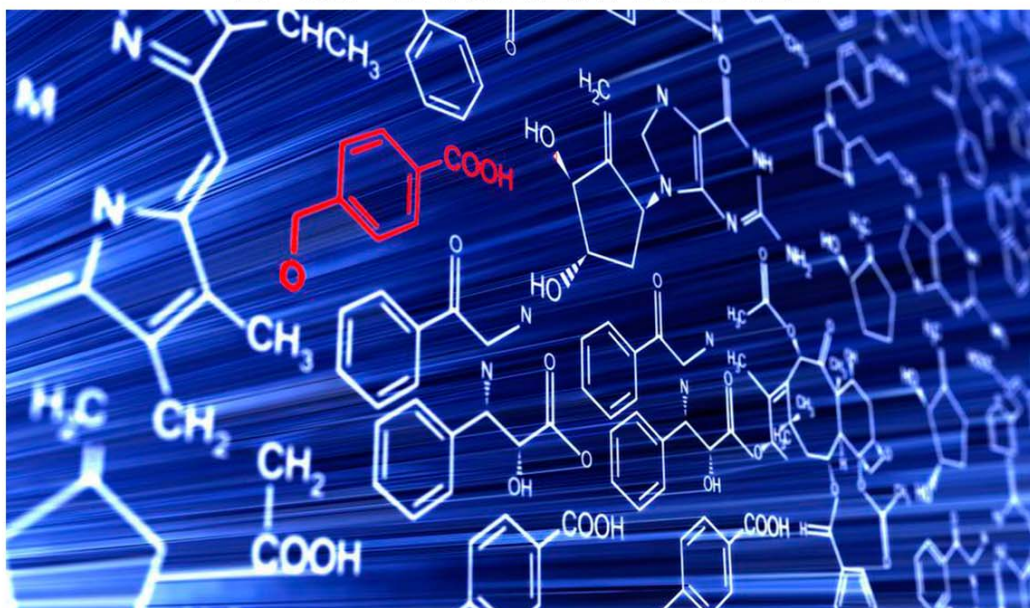


Національна академія наук України
Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України
Міністерство освіти і науки України
Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя
Чернівецький національний університет імені Ю.Федьковича
Луганський національний університет ім. Тараса Шевченка
Тернопільський національний педагогічний університет імені Володимира Гнатюка
Чернігівський національний педагогічний університет імені Т.Г. Шевченко
Національний педагогічний університет імені М.П. Драгоманова
Міністерство освіти республіки Білорусь
Гомельський державний університет імені Франциска Скорини
Міністерство освіти і науки Російської Федерації
Брянська державна інженерно-технологічна академія
Міністерство освіти Грузії
Телавський державний університет імені Гогебашвілі Арчил Джорджадзе
Міністерство науки та вищої освіти Польщі
Краківська політехніка ім. Тадеуша Костюшка

Матеріали I Міжнародної заочної науково-практичної конференції молодих учених

«ФУНДАМЕНТАЛЬНІ ТА ПРИКЛАДНІ ДОСЛІДЖЕННЯ В СУЧАСНІЙ ХІМІЇ»



Ніжин

11 квітня 2014 року

Національна академія наук України
Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України
Міністерство освіти і науки України
Ніжинський державний університет ім. Миколи Гоголя
Чернівецький національний університет ім. Ю. Федьковича
Луганський національний університет ім. Тараса Шевченка
Тернопільський національний педагогічний університет ім. Володимира Гнатюка
Чернігівський національний педагогічний університет ім. Т. Г. Шевченка
Національний педагогічний університет ім. М. П. Драгоманова
Міністерство освіти Республіки Білорусь
Гомельський державний університет ім. Франциска Скорини
Міністерство освіти і науки Російської Федерації
Брянська державна інженерно-технологічна академія
Міністерство освіти Грузії
Телавський державний університет ім. Гогебашвілі Арчіл Джорджадзе
Міністерство науки та вищої освіти Польщі
Краківська політехніка ім. Тадеуша Костюшка

ФУНДАМЕНТАЛЬНІ ТА ПРИКЛАДНІ ДОСЛІДЖЕННЯ В СУЧАСНІЙ ХІМІЇ

Матеріали I Міжнародної заочної науково-практичної
конференції молодих учених

(Ніжин, 11 квітня 2014 року)

Национальная академия наук Украины
Институт биоорганической химии и нефтехимии НАН Украины
Министерство образования и науки Украины
Нежинский государственный университет им. Николая Гоголя
Черновицкий национальный университет им. Ю. Федьковича
Тернопольский национальный педагогический университет им. Владимира Гнатюка
Луганский национальный университет им. Тараса Шевченко
Черниговский национальный педагогический университет им. Т. Г. Шевченко
Национальный педагогический университет им. М. П. Драгоманова
Министерство образования Республики Беларусь
Гомельский государственный университет им. Франциска Скорины
Министерство образования и науки Российской Федерации
Брянская государственная инженерно-технологическая академия
Министерство образования Грузии
Телавский государственный университет им. Гогебашвили Арчил Джоржадзе
Министерство науки и высшего образования Польши
Краковская политехника им. Тадеуша Костюшко

**ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ
И ПРИКЛАДНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
В СОВРЕМЕННОЙ ХИМИИ**

Материалы I Международной заочной научно-практической
конференции молодых учёных

(Нежин, 11 апреля 2014 года)

Нежин

2014

National Science Academy of Ukraine
Bioorganic chemistry and petrochemistry Institute of NAN of Ukraine
Ministry of Education and Science of Ukraine
Nizhyn Gogol State University
Yuriy Fedkovich Chernivtsy National University
Ternopil Vladimir Gnatiuk National Pedagogical University
Luhansk Taras Shevchenko National University
Chernigiv Shevchenko National Pedagogical University
National Pedagogical Dragomanov University
Ministry of Education of Republic Byelorussia
Gomel Frantsisko Skorina State University
Ministry of Education and Science of Russia
Bryansk State Engineering and Technology Academy
Ministry of Education of Georgia
Gogebashvili Telavi State University
Ministry of Science and Higher Education of Poland
Cracow University of Technology

**FUNDAMENTAL AND APPLIED RESEARCH
IN MODERN CHEMISTRY**

Materials of the First International Extramural
Scientific and Practical Conference
of Young Scientists

(Nizhyn, April 11, 2014)

Nizhyn
2014

УДК 54
ББК 24
С 91

Рекомендовано Вченою радою НДУ ім. М. Гоголя,
(Протокол № 9 від 8.05.2014 р.)

Редакційна колегія :

д.х.н., проф. В. В. Суховєєв (*головний редактор*), д.х.н., проф. А. І. Вовк,
д.х.н., проф. Б. Д. Гришук, д.фарм.н., проф. А. М. Демченко, к.х.н.,
доц. Н. І. Дроздова, д.х.н, проф. В. Д. Дяченко, к.х.н., доц. І. М. Курмакова,
д.х.н., проф. О. С. Лявинець, к.х.н., доц. О. В. Москаленко, д.х.н., проф. А. О. Пашаян,
к.х.н., проф. В. С. Толмачова, к.х.н., доц. С. А. Циганков, к.фарм.н., доц. В. О. Янченко

Рецензенти :

І. В. Комаров – д-р хім. наук, професор;
В.А. Чебанов – д-р хім. наук, професор

Фундаментальні та прикладні дослідження в сучасній хімії : матеріали
I Міжнародної заочної науково-практичної конференції молодих учених (Ніжин,
11 квітня 2014 р.) / за заг. ред. В. В.Суховєєва. – Ніжин : НДУ ім. Миколи Гоголя,
2014. – 231 с.

ISBN

Збірник містить матеріали I Міжнародної науково-практичної конференції
молодих учених “**Фундаментальні та прикладні дослідження в сучасній хімії**”
(м. Ніжин, 11 квітня 2014 р.).

Для молодих науковців та фахівців, що працюють у галузі органічної,
біоорганічної, фармацевтичної, неорганічної та нафтохімії у наукових закладах та
вищій школі.

У текстах матеріалів конференції, опублікованих у цьому збірнику,
збережено авторський стиль у поданні матеріалу.

ISBN

© Автори статей, 2014
© Редакційна колегія, 2014
© НДУ ім. М. Гоголя, 2014

Гомельский государственный университет имени Франциска Скорины

ИЗУЧЕНИЕ ЗАГРЯЗНЕНИЯ МЯГКИХ ТКАНЕЙ БРЮХОНОГИХ МОЛЛЮСКОВ (GASTROPODA) ТЯЖЕЛЫМИ МЕТАЛЛАМИ ВОДОЕМОВ г. ГОМЕЛЯ И ПРИЛЕГАЮЩИХ ТЕРРИТОРИЙ

Накопление тяжёлых металлов в тканях различных гидробионтов непосредственно связано с количественными характеристиками их загрязнения водоёмов. Известно, что планктонные и бентосные организмы являются основными источниками поступления тяжёлых металлов в организм рыб. Целью настоящей работы явилось изучение особенностей накопления тяжёлых металлов в мягких тканях брюхоногих моллюсков водоёмов г. Гомеля, различающихся степенью антропогенной нагрузки и гидрологическими характеристиками.

Accumulation of heavy metals in fabrics of various hydrobionts is directly connected with quantitative characteristics of their pollution of reservoirs. It is known that planktonic and benthic organisms are the main sources of intake of heavy metals in an organism of fishes. The purpose of the real work was studying of features of accumulation of heavy metals in the soft fabrics the bryukhonogikh of mollusks of reservoirs of Gomel differing with degree of anthropogenous loading and hydrological characteristics.

Ключевые слова. Тяжелые металлы, донные отложения, концентрации, гидрологические условия, антропогенная нагрузка, экологические исследования.

Среди водных беспозвоночных моллюски характеризуются наибольшей способностью к накапливанию тяжелых металлов, легкостью определения до вида, широким распространением и простотой препарирования, а следовательно, достаточными преимуществами использования в качестве биоиндикаторов [1].

Многие тяжелые металлы крайне необходимы для жизнеобеспечения человека и других живых организмов и относятся к так называемым биогенным элементам. Другие вызывают токсический эффект, попадая в живой организм, приводят к его отравлению или гибели [1].

Специалистами по охране окружающей среды среди металлов-токсикантов выделена приоритетная группа. В нее входят кадмий, медь, цинк, мышьяк, ртуть, свинец, хром и никель [2].

Целью работы явилось установить содержание тяжелых металлов в мягких тканях брюхоногих моллюсков водоёмов г. Гомеля, испытывающих различную антропогенную нагрузку.

Определение содержания тяжелых металлов в мягких тканях брюхоногих моллюсков (катушки, прудовики и живородки) проводилось 2012–2013 гг. на базе РНИУП «Институт радиологии» в лаборатории массовых анализов методом атомно-абсорбционной спектрометрии на приборе SOLAAR M – 6.

В мягких тканях брюхоногих моллюсков количественно оценивали следующие элементы: цинк, медь, кобальт, железо и марганец.

В водоёмах опробования обитают представители класса брюхоногих моллюсков – Gastropoda и двустворчатых моллюсков – Bivalvia.

Исследования показали, что моллюски, обитающие в водоёмах, различающихся по степени антропогенной нагрузки и по гидрологическим условиям, характеризовались близким составом и соотношением концентрации микроэлементов. Однако имелись специфические особенности в накоплении тяжелых металлов телами моллюсков в различных водоёмах.

Сравнительная характеристика показала, что повышенное накопление тяжелых металлов в мягких тканях брюхоногих моллюсков характерно для таких элементов как свинец, цинк и кобальт.

Повышенные концентрации металлов в воде могут быть как следствием влияния загрязненных дождевых, талых, бытовых сточных вод, поступающих в водоемы, так и поллютантов из воздушных масс города, содержащих большое количество токсических веществ [2].

При изучении накопления тяжелых металлов в мягких тканях брюхоногих моллюсков было выявлено, что в фоновом водоеме, не испытывающем видимую антропогенную нагрузку, расположенным выше черты города, концентрация элементов была минимальна, следовательно, водоем может быть использован в качестве водоема сравнения при проведении экологических исследований.

Как показали исследования, пробы, отобранные в фоновом водоеме выше черты города, по содержанию тяжелых металлов приближаются к минимальным показателям. Исключение составляет такой элемент как цинк, поэтому этот факт требует дальнейшего изучения.

Наибольшая концентрация свинца в телах тканей брюхоногих моллюсков зафиксирована в оз. Любенском и составляет 0,006 мг/кг, что в 6 раз больше, чем в фоновом водоеме (0,001 мг/кг).

Предполагалось, что наибольшая концентрация данного металла будет в оз. У-образном, т.к. оно испытывает значительное антропогенное воздействие по сравнению с оз. Любенское, но предполагаемые результаты не подтвердились практически.

Накопление до высоких уровней свинца в телах моллюсков Гребного канала, практически не испытывающего антропогенного воздействия, свидетельствует о возможности аккумуляции микроэлементов моллюсками из донных отложений. Незначительные количества свинца содержали моллюски в остальных водоемах исследования. Минимальное содержание элемента отмечено в мягких тканях особей оз. Шапор, в воде которого определён низкий уровень содержания свинца.

При изучении содержания кобальта необходимо отметить, что наименьшая концентрация данного элемента зафиксирована в оз. Любенском и составляет 3,88 мг/кг, а наибольшая в оз. У-образном – 5,82 мг/кг, где в непосредственной близости водоем принимает стоки двух коллекторов Прудковского и Хатаевичского, а также в который впадают ливневые стоки с улицы Крупской. На втором месте по накоплению данного элемента был отмечен фоновый водоем (3,97 мг/кг). Максимальное количество ионов кобальта содержалось в воде оз. Любенское, что, скорее всего, объясняется влиянием бытовых стоков, поступающих с городской территории. Соединения кобальта были определены в мягких тканях в концентрациях, которые оказались в 2–4 раза ниже допустимых величин [3]. Это говорит о том, что кобальт не является загрязнителем природных

вод водоёмов пригородной зоны отдыха и водоёмов черты города. Возможно, в водоеме соединения кобальта находятся в недоступных для моллюсков форме.

На втором месте из всех изучаемых металлов по содержанию был отмечен цинк. Цинк является необходимым для жизнедеятельности организмов элементом. Содержание данного элемента в фоновом водоеме составило 5,38 мг/кг, что в 1,5 раза больше, чем в оз. Любенском (3,58 мг/кг). Возможно, повышенный сток с крупных автотрасс несет в водоем тяжелые металлы.

Различия в степени концентрирования тяжелых металлов в мягких тканях могут быть вызваны как особенностями самих водоемов, так и дополнительными загрязнениями из внешних источников поступления вещества [1].

Накопление свинца, кобальта и цинка в мягких тканях моллюсков зависит от содержания микроэлементов в донных отложениях и водных массах водоёмов [2], что делает возможным использовать их в качестве биоиндикаторных организмов в мониторинге загрязнения водных экосистем. Однако не исключено влияние других факторов (температура воды, освещенность, формы нахождения металла в воде, донных отложениях и др.).

Анализ полученных данных показал, что приоритетными загрязнителями мягких тканей моллюсков в водоемах исследования являются тяжелые металлы, которые можно расположить в следующем ряду: $Mn > Zn > Cu > Ni > Cr > Pb > Co$. Высокие концентрации, по сравнению с фоновым водоемом, характерны для таких водоемов исследования, как Гребной канал и оз. У-образное. Максимальные концентрации характерны для таких элементов, как свинец и кобальт. Высокая концентрация свинца определена для оз. Любенского, относящегося к городской зоне отдыха. Для кобальта повышенный уровень содержания характерен для такого водоема, как оз. У-образное, а для цинка – это контрольный водоем.

Низкий уровень содержания металлов, кроме цинка, отмечен в фоновом водоеме и поэтому данный водоем требует дальнейшего изучения.

Литература

1. Макаренко Т. В. Сравнительный анализ содержания тяжелых металлов в мягких тканях моллюсков водоемов Гомеля и прилегающих территорий / Т. В. Макаренко // Экологический вестник. – 2009. – № 3/4 (9/10). – С. 161–169.
2. Будников Г. К. Тяжелые металлы в экологическом мониторинге водных экосистем/ Г. К. Будников // Соровский образовательный журнал. – 1998. – № 5. – С. 23–29.
3. Сборник санитарно-гигиенических нормативов и метода контроля вредных веществ в объектах окружающей среды. – М. : Международный фонд конверсии. Центр экологических проблем, 1991. – 370 с.

¹ Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя² Чернігівський національний педагогічний університет імені Т. Г. Шевченка**СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ 4-АМІНО-6-(*трет*-БУТИЛ)-3-МЕТИЛТІО-4,5-ДИГІДРО-1,2,4-ТРИАЗИН-5-ОНУ**

Реакцією нуклеофільного заміщення метилмеркаптогрупи 4-аміно-6-(*трет*-бутил)-3-метилтіо-4,5-дигідро-1,2,4-триазин-5-ону ароматичними амінами синтезовано нові похідні 4-аміно-6-(*трет*-бутил)-3-ариламіно-4,5-дигідро-1,2,4-триазин-5-ону, структуру яких підтверджено методом ЯМР ¹H-спектроскопії. Здійснено прогнозування фармакологічних властивостей синтезованих речовин.

Ключові слова: 4-аміно-6-(*трет*-бутил)-3-ариламіно-4,5-дигідро-1,2,4-триазин-5-он, нуклеофільне заміщення, прогнозування фармакологічної активності.

Реакцией нуклеофільного замещения метилмеркаптогруппы 4-амино-6-(*трет*-бутил)-3-метилтио-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-5-она ароматическими аминами синтезированы новые производные 4-амино-6-(*трет*-бутил)-3-ариламино-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-5-она, структура которых подтверждена методом ЯМР ¹H-спектроскопии. Осуществлено прогнозирование фармакологических свойств синтезированных веществ.

Ключевые слова: 4-амино-6-(*трет*-бутил)-3-ариламино-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-5-он, нуклеофильное замещение, прогнозирование фармакологической активности.

It has been synthesized new 4-amino-6-(*tert*-butyl)-3-arylamino-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-5-one derivatives by the reaction of nucleophilic substitution methylmercapto group of 4-amino-6-(*tert*-butyl)-3-methylthio-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-5-one of aromatic amines, the structure of which has been confirmed by the method of NMR ¹H-spectroscopy. It has been realized the prognostication pharmacological properties of the synthesized substances.

Key words: 4-amino-6-(*tert*-butyl)-3-arylamino-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-5-one, nucleophilic substitution, prognostication of pharmacological properties.

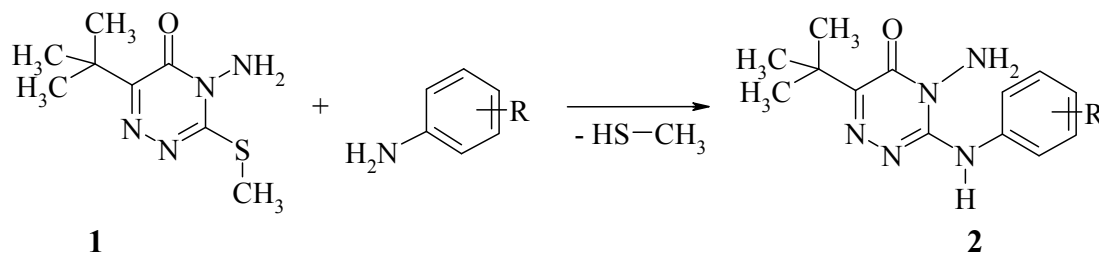
Несиметричні триазини – перспективний клас гетероциклічних сполук з широким спектром біологічної дії [3–6]. Найбільший інтерес становить наявність у похідних 1,2,4-триазину високого рівня пестицидної і фармакологічної активності. Так, серед них виявлено речовини, які використовують в якості гербіцидів, регуляторів росту рослин, фунгіцидів, стабілізаторів-антиоксидантів для полімерів та лікарських препаратів [1–3]. Отже, синтез нових похідних 1,2,4-триазинів із потенційно високою біологічною активністю та дослідження їх практично корисних властивостей становить не лише науковий, але і практичний інтерес.

Аналіз літературних джерел показав, що похідні 4-аміно-6-(*трет*-бутил)-3-метилтіо-4,5-дигідро-1,2,4-триазин-5-ону мало досліджені [1–6]. Таким чином, ці похідні були обрані для цілеспрямованого синтезу та пошуку ефективних біологічно активних речовин.

Синтез сполук **2а-д** здійснено нуклеофільним заміщенням метилмеркаптогрупи 4-аміно-6-(*трет*-бутил)-3-метилтіо-4,5-дигідро-1,2,3-триа-

зин-5-ону **1** відповідними ароматичними амінами (схема 1). Реакцію проводили протягом 1 години при температурі 160–180 °С без розчинника.

Схема 1



2a R=H; **2б**: R=4-CH₃; **2в**: R=2,4-OCH₃; **2г**: R=4-COOCH₃; **2д**: R=3-CF₃

Склад та будову синтезованих сполук **2а-д** підтверджено елементним аналізом та даними ЯМР ¹H-спектроскопії (табл. 1).

Таблиця 1

Дані ЯМР ¹H-спектроскопії синтезованих сполук **2а-д**

Сполука	Хімічні зсуви (δ, м.д.), характерні сигнали				
	(CH ₃) ₃ C с, 9H	NH ₂ с, 2H	NH с, 2H	Ароматичні протони	Інші сигнали
2а	1,35	5,76	9,06	7,06-7,76 м, 5H	
2б	1,36	5,71	8,91	7,12 та 7,59 д-д, 4H	2,27 с, 3H CH ₃
2в	1,35	5,76	8,76	6,53 д, 1H; 6,68 с, 1H; 8,24 д, 1H	3,76 с, 3H, OCH ₃ ; 3,88 с, 3H, OCH ₃
2г	1,36	5,65	8,96	7,95-8,08 м, 4H	3,91 с, 3H, OCH ₃
2д	1,43	5,71	9,54	7,83-8,46 м, 4H	

Прогнозування фармакологічної активності синтезованих сполук **2а-д** проведено за допомогою комп'ютерної програми Prediction of Activity spectra for Substances [7]. При обробці даних враховували індекс активності, який становить більше 50 %.

З метою спрямованого синтезу нових лікарських засобів досліджено залежність будова – активність. Встановлено, що досліджувані сполуки можуть становити практичний інтерес для пошуку нових лікарських засобів у якості інгібіторів ферментних систем (табл. 2).

Таблиця 2

Імовірна фармакологічна активність синтезованих сполук **2а-д**

Інгібітори	Сполука				
	2а	2б	2в	2г	2д
1. Serum-glucocorticoid regulated kinase 1 inhibitor	0,99	0,99	0,98	0,98	0,99
2. Protein kinase (PKA, PKC, AKT, GRK, AGC-related, RSK, DBF2, SGK) inhibitor	0,99	0,98	0,96	0,96	0,98
3. Serum-glucocorticoid regulated kinase inhibitor	0,98	0,97	0,93	0,93	0,96
4. Maillard reaction inhibitor	0,94	0,92	0,9	0,89	0,9
5. Protein kinase inhibitor	0,68	0,57	0,49		0,54
6. 3-Hydroxybenzoate 6-monoxygenase inhibitor	0,56				
7. CYP2H substrate				0,61	
8. Platelet derived growth factor receptor kinase inhibitor					0,57

Варто зазначити, що індекс активності щодо Renal disease treatment знаходиться в інтервалі від 0,74 до 0,9, тобто всі синтезовані сполуки **2а-д** з високою вірогідністю здатні її проявити. Імовірна фармакологічна активність залежно від природи замісника R в ароматичному ядрі змінюється наступним чином (рис. 1.1):

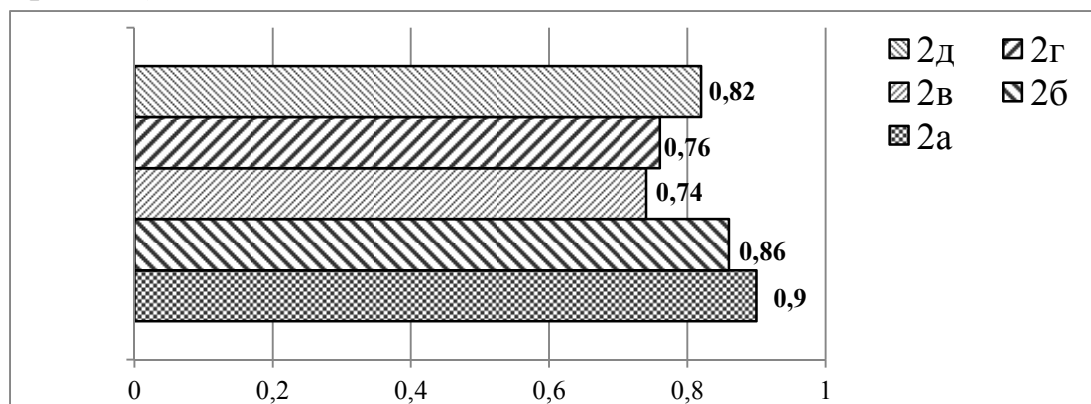


Рис. 1.1. Показники індексу фармакологічної активності щодо Renal disease treatment сполук **2а-д**

Таким чином, синтезовані сполуки, за даними прогнозу фармакологічної активності, є перспективними для подальшого поглибленого вивчення їх фізіологічної дії.

Експериментальна частина

Спектри ЯМР¹N синтезованих сполук записано на приладі Bruker-300, робоча частота 300 МГц, розчинник ДМСО-*d*₆, внутрішній стандарт – ТМС.

Синтез 4-аміно-6-(*трет*-бутил)-3-ариламіно-4,5-дигідро-1,2,4-триазин-5-онів (**2а-д**)

До 0,01 моль (2,14 г) 4-аміно-6-(*трет*-бутил)-3-метилтіо-4,5-дигідро-1,2,3-триазин-5-ону **1** додали 0,01 моль відповідного ароматичного аміну і нагрівали на повітряній бані без розчинника протягом 1 години при температурі 160–180 °С до повного виділення метилмеркаптану. Реакційну суміш охолодили та залили водою. Після утворення кристалічного осаду відфільтрували та перекристалізували з відповідного розчинника.

Висновки

Реакцією нуклеофільного заміщення метилмеркаптогрупи 4-аміно-6-(*трет*-бутил)-3-метилтіо-4,5-дигідро-1,2,4-триазин-5-ону ароматичними амінами синтезовано нові похідні 4-аміно-6-(*трет*-бутил)-3-ариламіно-4,5-дигідро-1,2,4-триазин-5-ону, структуру яких підтверджено методом ЯМР¹N- спектроскопії. Показано, що синтезовані сполуки можуть бути перспективними для пошуку нових лікарських засобів.

Література

1. Джилкрист Т. Химия гетероциклических соединений / Т. Джилкрист. – М. : Мир, 1996. – 442 с.
2. Джоуль Д. Основы химии гетероциклических соединений / Д. Джоуль, Г. Смит. – М. : Мир, 1975. – 399 с.
3. Миронович Л. М. 1,2,4-Триазины / Л. М. Миронович, В. К. Променков. – М. : ВИНТИ, 1990. – 268 с.

4. Ковбаса П. М. Синтез та антиоксидантні властивості похідних 3-(4-аміно(Н)-3-меркапто-5-оксо-4,5-дигідро-1,2,4-триазин-6-іл)пропанової кислоти / П. М. Ковбаса, А. М. Демченко, В. В. Суховєєв // Фармацевтичний журнал. – 2009. – № 6. – С. 63–67.
5. Демченко А. М. Синтез та властивості похідних [1,3,4]тіадіазоло[2,3-с][1,2,4]триазину / А. М. Демченко, П. М. Ковбаса, В. В. Суховєєв, О. Є. Ядловський, Т. А. Бухтіарова // Фармацевтичний журнал. – 2011. – № 3. – С. 33–37.
6. Миронович Л. М. Синтез производных 8-R-7-амино-3-трет-бутил-пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4(6Н)-онов / Л. М. Миронович, М. В. Костина // Химия гетероциклических соединений. – 2011. – № 10. – С. 1555–1559.
7. Комп'ютерна програма Prediction of Activity spectra for Substances. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://pharmaexpert.ru/PASSonline/predict.php>. – Назва з екрана.

УДК 543.32/.34:581.19

Безверха Я. Ю, Прокопенко В. П.

Національний педагогічний університет імені М. П. Драгоманова

ДОСЛІДЖЕННЯ БУЗИНИ ЧОРНОЇ ЯК ЛІКАРСЬКОЇ РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ

Досліджено хімічний склад та використання бузини чорної як лікарської рослинної сировини. Методом фотоелектроколориметрії визначено вміст Фосфору, Феруму, Кальцію, Магнію та Молібдену в різних органах бузини чорної, зібраної в Київській області. Найбільший вміст Фосфору характерний для квітів, що узгоджується з їх використанням у сучасній медицині як лікарської рослинної сировини. Вміст Феруму, Кальцію, Магнію та Молібдену найбільший в листках бузини, що, можливо, дозволяє використовувати останні як джерело необхідних макро- та мікроелементів при лікуванні, наприклад, анемії. Зроблено висновок щодо здатності бузини чорної накопичувати важкі метали, на підставі чого можливе використання цієї рослини як санітара-утилізатора з метою очищення довкілля від хімічного забруднення.

Ключові слова: лікарська рослинна сировина, бузина чорна, хімічний склад, неорганічні складові, екологія, фотоелектроколориметрія.

Исследован химический состав и использование бузины черной как лекарственного растительного сырья. Методом фотоэлектроколориметрии определено содержание Фосфора, Ферума, Кальция, Магния и Молибдена в различных органах бузины черной, собранной в Киевской области. Наибольшее содержание Фосфора характерно для цветков, что согласуется с их использованием в современной медицине в качестве лекарственного растительного сырья. Содержание Ферума, Кальция, Магния и Молибдена наибольшее в листьях бузины, что, возможно, позволяет использовать последние в качестве источника макро- и микроэлементов при лечении, например, анемии. Сделано вывод о способности бузины черной накапливать тяжелые металлы, на

основании чего возможно использование этого растения в качестве санитарно-утилизатора с целью очищения окружающей среды от химических загрязнений.

Chemical composition and the use of elder black as a medicinal vegetable raw materials was investigated. The content of phosphorus, iron, calcium, magnesium, and molybdenum in various parts of elder black, collected in Kiev region, is determined by photoelectrocolorimetry method. The greatest content of phosphorus is characteristic for flowers that is in line with their use in modern medicine as medicinal vegetable raw materials. The greatest content of iron, calcium, magnesium and molybdenum is characteristic for elder leaves, that probably allows to use them as a source of macro – and microelements at treatment of anemias, for example. A conclusion is made that elder black is able to accumulate heavy metals. As a result this plant can be probably used for purification of environment from chemical pollutants.

У житті людини рослини відіграють важливу роль. У наш час велике значення приділяється пошуку рослин з достатньою сировинною базою, а також нових джерел біологічно активних речовин (БАР) рослинного походження. Вивчення багатовікового досвіду народної медицини є перспективним шляхом виявлення додаткових видів лікарської рослинної сировини, які в подальшому могли б використовувати у сучасній медицині. Природні запаси флори України славляться великим розмаїттям рослин, що містять широкий спектр біологічно активних речовин, а отже, можуть бути використані для виготовлення лікарських засобів.

Перспективною рослиною для поглибленого вивчення є бузина чорна (*Sambucus nigra* L.) родини жимолостевих (Caprifoliaceae), яку ще первісна людина використовувувала як харчову й лікарську рослину. В середньовіччя бузину використовували як барвник для тканин і волосся [1]. Всі органи цієї рослини (кора, листя, квітки, плоди та коріння) містять велику кількість різноманітних органічних та мінеральних складових, що є основою біологічної активності бузини чорної. Бузина чорна широко використовується в народній медицині. Настій із квіток бузини чорної вживають при застудних захворюваннях, хронічному бронхіті, коклюші, бронхіальній астмі, грипі, ангіні, ревматизмі, фарингіті, гаймориті. Відвари з листя приймають при цукровому діабеті, ревматизмі, подагрі, асциті, захворюваннях нирок і набряках.

У той же час у сучасній медицині офіційною сировиною є саме квітки бузини чорної, які використовують для виготовлення, наприклад, таких комплексних препаратів, як «Ново-пасит», «Синупрет» тощо. Квітки містять полісахариди (спирторозчинні та водорозчинні), пектинові речовини, жирні кислоти (лауринова, міристинова, пентадеканова, пальмітоолеїнова, пальмітинова, стеаринова, олеїнова, лінолева, ліноленова, арахінова тощо), флавоноїди, дубильні речовини, органічні кислоти (яблучна, оцтова, валеріанова), фенолкарбонові кислоти, амінокислоти (аспарагінова та глютамінова, треонін, серин, гліцин, аланін, валін, гістидин, ізолейцин, лейцин, тирозин, фенілаланін, лізин, аргінін, метіонін, пролін), ефірну олію, каротиноїди, аскорбінову кислоту, а також такі макро- та мікроелементи, як Mg, Ca, Al, Pb, Fe, Ni, Cu, Zn, Mo, K, Si, P, Mn, Na, B і навіть Ag. Листки, плоди, кора, коріння бузини також мають схожий хімічний склад, а отже, можуть використовуватись як лікарська сировина [2; 3].

З метою з'ясування, чому сучасна медицина надає перевагу саме квіткам бузини як лікарської сировини, ми дослідили вміст Фосфору, Феруму, Кальцію, Магнію та Молібдену в квітках, листках та плодах бузини чорної, зібраної у Фастівському районі Київської області. Для цього повітряно-суху сировину окремих органів бузини чорної обробляли за відомою методикою [4] і дослідили вміст Фосфору, Феруму, Кальцію, Магнію та Молібдену (табл. 1) методом фотоелектроколориметрії за допомогою калібрувальної кривої [5].

Таблиця 1

Вміст Феруму, Кальцію, Магнію та Молібдену в окремих органах бузини чорної, мг/кг сухої речовини (в дужках за літературними даними)

Орган рослини	P	Fe	Ca	Mg	Mo	
Квіти	282 (300)	58 (20)	782 (800)	283 (320)	0,07 (0,2)	
Листки	43 (280)	69 (32)	1124 (1100)	525 (530)	0,11 (0,15)	
Плоди	лісові	187 (90)	21 (8)	612 (310)	143 (170)	0,06 (0,2)
	на узбіччі дороги	131 (90)	25 (8)	580 (310)	126 (170)	0,07 (0,2)

Аналіз отриманих даних свідчить, що найбільший вміст Фосфору як одного із біогенних мікроелементів характерний саме для квітів, що узгоджується з офіційним визначенням їх як основної лікарської сировини бузини чорної. Вміст Феруму, Кальцію, Магнію та Молібдену найбільший в листках бузини, що вказує на можливість використання листків медициною.

Аналіз отриманих даних свідчить, що вміст Феруму в усіх досліджених органах бузини чорної в 2-2,5 рази перевищує величини, вказані в літературі. На нашу думку, основною причиною є умови зростання рослини, в першу чергу екологічний стан довкілля.

Результати дослідження плодів бузини чорної, зібраної в лісі та на узбіччі дороги, свідчить про помітне зниження вмісту окремих хімічних елементів, крім Феруму. Його вміст, навпаки, підвищений у рослин, що зросли біля дороги. Можливо, це є наслідком забруднення проїжджої частини Ферумом. Помітне збільшення цього елемента в плодах бузини чорної, зібраної на узбіччі дороги, свідчить про її здатність поглинати та накопичувати важкі метали з навколишнього середовища.

Література

1. Эрудиция. Российская электронная библиотека [Електронний ресурс]. – Режим доступу:
http://www.erudition.ru/referat/ref/id.18843_1.html. – Назва з екрана.
2. Лаборатория научных работ [Електронний ресурс]. – Режим доступу:
<http://www.mydisser.com>. – Назва з екрана.
3. Биржа курсовых и дипломных проектов [Електронний ресурс]. – Режим доступу:
<http://www.webkursovik.ru/kartgotrab.asp?id=-1227>. – Назва з екрана.
4. Практикум по агрохимии : учеб. пособие. – 2-е изд., перераб. и доп. / под ред. академика РАСХН В. Г. Минеева. – М. : Изд-во МГУ, 2001. – 689 с.
5. Петербургский А. В. Практикум по агрономической химии. – Изд. 6-е, перераб. и доп. / А. В. Петербургский. – М. : Колос, 1998. – 496 с.

ПОШУК НОВИХ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН СЕРЕД N-СУЛЬФОЛАНО- І СУЛЬФОЛЕНОВМІСНИХ АМІНОКИСЛОТ

У статті розглянуті N-сульфолано- і сульфоленовмісні амінокислоти в якості біологічно активних речовин. Досліджено спектральні, фізико-хімічні особливості синтезованих речовин та взаємозв'язок “структура – активність” одержаних сполук.

Ключові слова: 3-тіолан-1,1-діоксид, структурні та фізико-хімічні особливості синтезованих речовин, зв'язок “структура – активність”.

В статье рассмотрены N-сульфолан- и сульфоленосодержащие аминокислоты в качестве фармакологически активных веществ. Исследованы спектральные, физико-химические особенности синтезированных веществ и взаимосвязь “структура – активность” полученных соединений.

Ключевые слова: 3-тиолан-1,1-диоксид, структурные и физико-химические особенности синтезированных веществ, связь “структура – активность”.

In the article N-sulfolane - and sulfolobus amino acids as a biologically active substances. The spectral, physico-chemical properties of the synthesized substances and interrelation “structure – activity” of the obtained compounds.

Key words: 3-tiolan-1,1-dioxide, structural and physico-chemical properties of the synthesized substances, the relationship “structure – activity”.

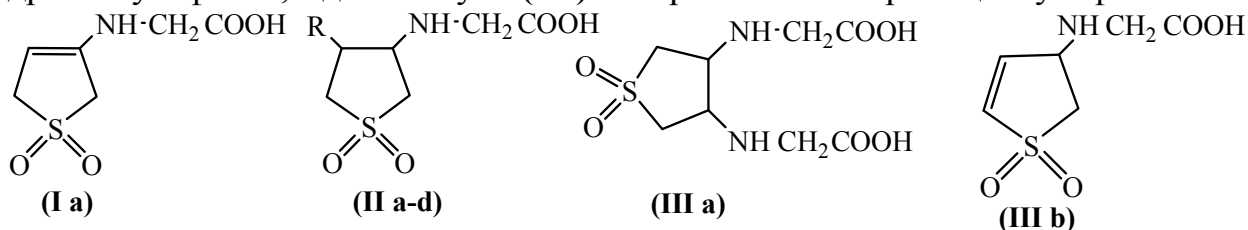
Впровадження в медичну практику нових вітчизняних лікарських засобів, які б могли конкурувати з дорогими імпортними препаратами, – одне з найважливіших соціальних та економічних завдань фармацевтичної галузі. Ключовим етапом створення оригінальних лікарських препаратів для боротьби з досить поширеними захворюваннями (патології серцево-судинної системи, шлунково-кишкового тракту, щитовидної залози, нервової системи, запальні процеси та ін.) є цілеспрямований синтез біологічно активних речовин з вираженим фармакологічним ефектом та низькою токсичністю.

Аналіз наукової літератури показав, що великі синтетичні можливості в напрямку створення нових ефективних лікарських субстанцій надають похідні 3-тіолан-1,1-діоксиду (сульфолану-3), які поєднують у собі біонестійкість, малу токсичність та високу реакційну здатність [1–3]. Їх поліфункціональним властивостям присвячено багато публікацій, які узагальнено в ряді робіт, наприклад [1–5]. Тому синтез та дослідження похідних сульфолану-3 є актуальною проблемою для сучасної хімії.

Відомо [1–10], що похідні 3-тіолан-1,1-діоксиду є речовинами з високою фізіологічною активністю та широким спектром фармакологічної дії. Саме ці обставини стали поштовхом для спрямованого синтезу сульфолано- і сульфоленовмісних амінокислот та проведення досліджень залежності фармакологічної активності від їх будови.

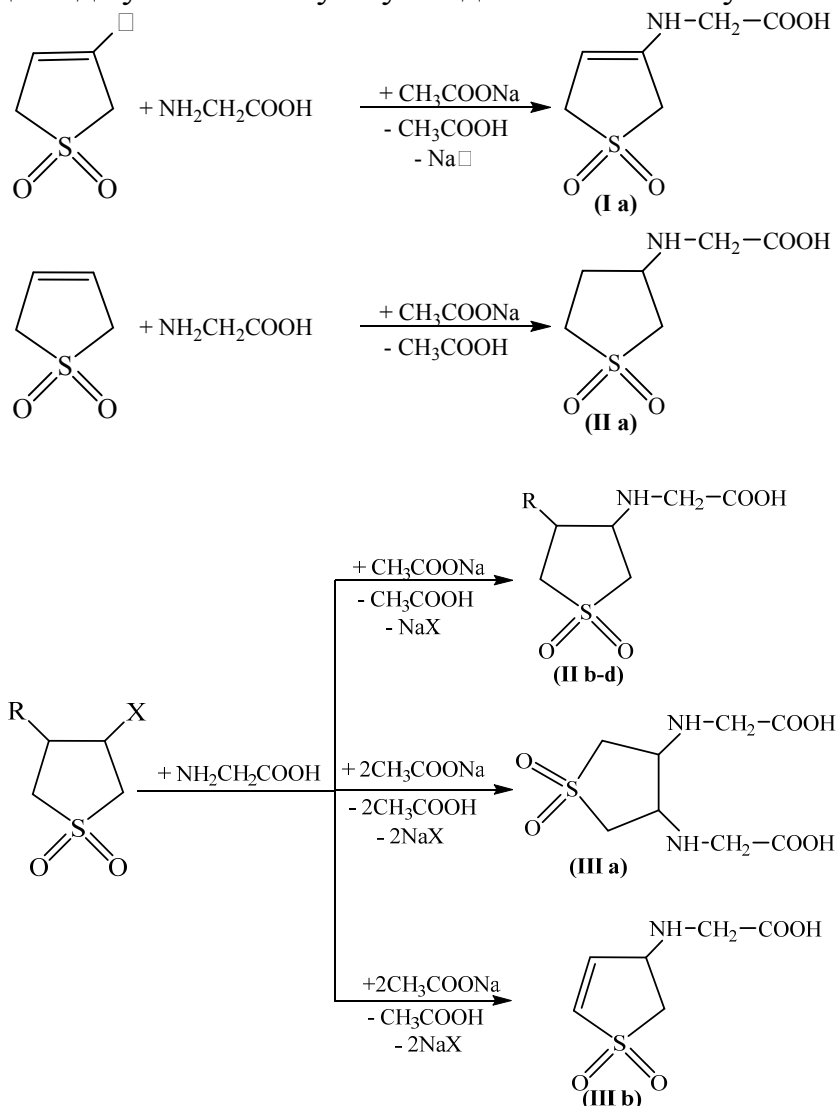
Отже, метою зазначеної роботи є синтез та дослідження залежності фармакологічної активності N-сульфолано- і сульфолоновмісних амінокислот від будови замісника для встановлення взаємозв'язку "структура – активність".

Об'єктом дослідження в якості білдинг-блоків для пошуку нових фармацевтичних препаратів з поліфункціональними властивостями нами обрані сульфолано- (**Ia**, **IIIb**) і сульфолоновмісні (**IIa-d**, **IIIa**), які одержано за відомими [11; 12] та відозміненими методиками. Так, для одержання сполуки (**Ia**) нами використано 3-хлорсульфолан-3, для сполук (**IIa**), (**IIIa**) і (**IIIb**) використано 3,4-дибромсульфолан, для сполуки (**IIIb**) – 3-хлор-4-гідроксисульфолан та 3-бром-4-гідроксисульфолан, а для сполуки (**IIIc**) використано 3-хлор-4-ацилсульфолан.



де **R**: H (**IIa**), OH (**IIb**), OCOCH_3 (**IIc**), (Br) (**IId**).

Синтез досліджуваних сполук було здійснено за наступною схемою:



де **R**: OH, OCOCH_3 , Br; **X**: Cl, Br.

Склад і будову синтезованих сполук (I–III) підтверджено елементним аналізом і методом ЯМР ^1H спектроскопії.

Моделювання фармакологічної активності одержаних сполук (I–III) проведено нами за допомогою комп'ютерної програми PASS (Prediction of Activity spectra for Substances) версії 1.703.

Встановлено, що досліджувані амінокислоти сульфоланового та сульфоланового рядів є досить перспективними сполуками як інгібітори протеасом АТФази, лігази бензоат-КоА, карбоксипептидази, трансферази, білково-дисульфідної редуктази, проникності мембран тощо (див. рис. 1).

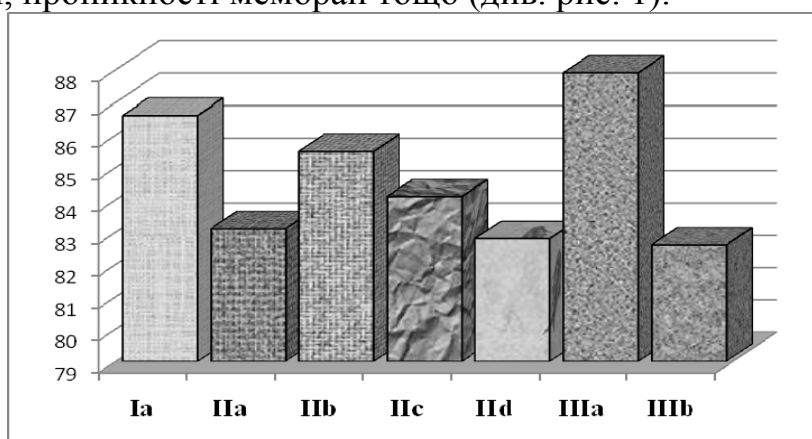
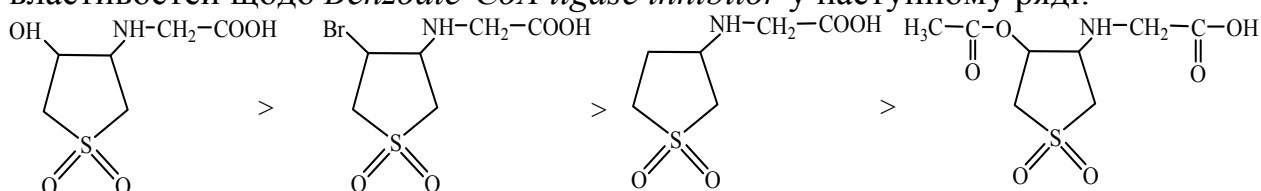


Рис. 1. Залежність *Proteasome ATPase inhibitor* від просторових властивостей замісника R у сполуках (I–III)

Відповідно до одержаних результатів, прогнозована фармакологічна дія досліджуваних сполук щодо *Protein-disulfide reductase (glutathione) inhibitor* зменшується у наступній послідовності:



Крім того, для сполук (IIa, IIb, IIc, IId) зміна електронних властивостей замісника R в сульфолановому циклі призводить до зменшення інгібуючих властивостей щодо *Benzoate-CoA ligase inhibitor* у наступному ряді:



Таким чином, синтезовані сполуки можуть бути перспективними об'єктами в якості білдинг-блоків для пошуку нових поліфункціональних лікарських засобів при урахуванні природи замісника R у сульфолановому кільці.

За результатами проведених досліджень можна зробити наступні **висновки**:

1. Синтезовано амінокислоти на основі гліцину та сульфолану-3 і його похідних.
2. Досліджені деякі фізико-хімічні та фармакологічні властивості одержаних сполук.
3. Проаналізовано залежність “структура – активність” для фармакологічних властивостей сульфолано- та сульфолановмісних амінокислот.

Література

1. Безменова Т. Э. Состояние и перспективы использования пятичленных циклических сульфонов для синтеза биологически активных веществ / Т. Э. Безменова // Физиологически активные вещества. – 1985. – № 17. – С. 3–18.
2. Суховеев В. В. Металокомплексні сполуки на основі похідних сульфолану-3: біологічна активність / В. В. Суховеев // Катализ и нефтехимия. – 2001. – № 7. – С. 55–62.
3. Безменова Т. Э. Химия тиолен-1,1-диоксидов / Т. Э. Безменова – Киев : Наукова думка, 1981. – 289 с.
4. Суховеев В. В. Синтез и исследование свойств β -карбоксиметилтиолен- и тиолен-1,1-диоксидов и их производных : автореф. дис. ... канд. хим. наук : спец. 02.00.13 “Нефтехимия” / Суховеев Владимир Владимирович. – К., 1987. – 18 с.
5. Суховеев В. В. Нітрогено-, сульфуро- та оксигеновмісні металохелати: синтез, хімотологічні та біологічні властивості : автореф. дис. ... д-ра хим. наук : спец. 02.00.13 // Суховеев Владимир Владимирович. – К., 2009. – 37 с.
6. Лисенко М. Б. Синтез N-сульфолан-3-іл-антранілової кислоти та дослідження її деяких властивостей / М. Б. Лисенко, Н.В. Турченко, В. В. Суховеев // Праці V Всеукраїнської студентської конференції “Сучасні проблеми природничих наук”. – Ніжин, 2010. – С. 159–160.
7. Суховеев В. В. Синтез N-сульфоланантранілових кислот і дослідження їх деяких властивостей / В. В. Суховеев, М. Б. Лисенко // Праці Міжнародної науково-практичної конференції “Координаційні сполуки: синтез і властивості”. – Ніжин, 2010. – С. 65–66.
8. Суховеев В. В. Синтез сульфолановмісних амінокислот та дослідження залежності фармакологічної активності від їх будови / В.В. Суховеев, М. Б. Лисенко, О. В. Суховеев // Праці Міжнародної науково-практичної конференції “Сучасні екологічні проблеми Українського Полісся та суміжних територій (до 25-річчя аварії на ЧАЕС)”. – Ніжин, 2011. – С. 174–176.
9. Сульфолановмісні амінокислоти: синтез і властивості / В. В. Суховеев, С. А. Циганков, О. В. Швидко, Г. Г. Сенченко, С. О. Приплавко, Г. О. Ковтун // Праці XIX Української конференції з органічної хімії. – Львів, 2001. – С. 289.
10. Суховеев В. В. Синтез N-сульфолан- і сульфоланамінобензойних кислот та дослідження деяких їх властивостей / В. В. Суховеев, В. Ю. Бережок, М. Б. Лисенко // Праці II Міжнародної науково-практичної конференції “Координаційні сполуки: синтез і властивості” (присвячується 65-й річниці від дня народження члена-кореспондента НАН України, професора Г. О. Ковтуна) : тези доповідей (Ніжин, 16–17 травня 2013 року). – Ніжин : Видавництво НДУ імені Миколи Гоголя, 2013. – С. 77.
11. А.С. 232281 СССР, МКИ с 07d. Способ получения N-сульфолананиламино кислот / А. Я. Безменов, Т. Э. Безменова, Л. П. Матяш и др. – №1186526/23-4; заявлено 18.08.1967; опубл. 11.12. 1968, бюл. № 1. – С. 2.
12. А.С. 430101 СССР, МКИ с 07d 63/12. Способ получения аминокислот сульфоланового ряда/ Т. Э. Безменова, М. Ф. Колотило, М. В. Рыбакова и др. – № 1859839/23-4 ; заявлено 18.09.1967; опубл. 11.12.1968, бюл. № 20. – С. 2.

ЗАСТОСУВАННЯ ХРОНОПОТЕНЦІОМЕТРІЇ З КОНТРОЛЬОВАНИМ СИНУСОЇДНИМ СТРУМОМ ДЛЯ ДОСЛІДЖЕННЯ МЕХАНІЗМУ ЕЛЕКТРОДНОГО ПРОЦЕСУ У ВОДНИХ РОЗЧИНАХ АНІЛІНУ

В роботі показана доцільність використання перспективного, але недостатньо розробленого методу хронопотенціометрії з контрольованим синусоїдним струмом для вивчення механізмів електродних процесів на платиновому мікроелектроді.

Експериментальна частина роботи присвячена одержанню диференціальних циклічних хронопотенціограм швидкість зміни потенціалу – потенціал» (циклограм), головним чином аніліну в кислотних розчинах. Наведені міркування щодо аналізу механізму електродних процесів.

Ключові слова: хронопотенціометрія, синусоїдний струм, мікроелектрод, анілін.

В работе показана целесообразность использования перспективного, но недостаточно разработанного метода хронопотенциометрии с контролируемым синусоидальным током для изучения механизмов электродных процессов на платиновом микроэлектроде.

Экспериментальная часть работы посвящена получению дифференциальных циклических хронопотенциограм «скорость изменения потенциала – потенциал» (циклограмм), главным образом, анилина в кислотных растворах. Предложен анализ механизма электродных процессов.

The paper shows the appropriateness of the use of perspective but not well-developed chronopotentiometry method with controlled sinusoidal current to study the electrode processes mechanisms on a platinum microelectrode.

The experimental part of the work is devoted to obtaining of the cyclic differential chronopotentiograms “the potential change rate – potencial” (cyclograms) mainly in the aniline acidic solutions. The analysis of the electrode processes mechanism is offered.

Вступ. Наш інтерес до використання хронопотенціометрії з контрольованим змінним струмом (ХПКЗС) обумовлений недостатністю літературних даних [1] про дослідження швидких електродних процесів на платиновому мікроелектроді. Насамперед, це процеси за участю ароматичних сполук, які використовуються як модельні при розробці і тестуванні нових електрохімічних методів [2]. В даній роботі ми пропонуємо якісний підхід до аналізу можливого механізму електродного процесу в розчині аніліну. При цьому враховуємо, що ХПКЗС є найбільш прийнятним методом для досліджень на твердих електродах [3]. Крім того, надшвидка циклічність поляризації електрода дає можливість використати відомі переваги [4] застосування мікроелектрода для вивчення механізму електродного процесу. Використання для дослідження хлоридного фону усуває спряжені хімічні реакції окиснення за рахунок електролітичного кисню, чого не можна уникнути при застосуванні, наприклад, сульфатного фону.

Мета даної роботи: продовження розпочатих раніше досліджень [5] можливості використання хронопотенціометрії з контрольованим синусоїдним струмом за варіантом “швидкість зміни потенціалу – потенціал ($dE/dt = f(E)$)” для вивчення та аналізу механізму редокс-процесів у кислотних розчинах аніліну.

Експериментальна частина роботи присвячена одержанню циклограм аніліну та дифеніламіну. Фоновими електролітами слугували розчини хлоридної та сульфатної кислот. Використані для дослідження принципова схема апаратно-програмного комплексу та трьохелектродна система описані в [4; 5].

Аналіз та обговорення результатів експерименту. Циклограми фону мають несиметричну відносно вісі потенціалів, проте зручну, тобто овальну форму (рис. 1).

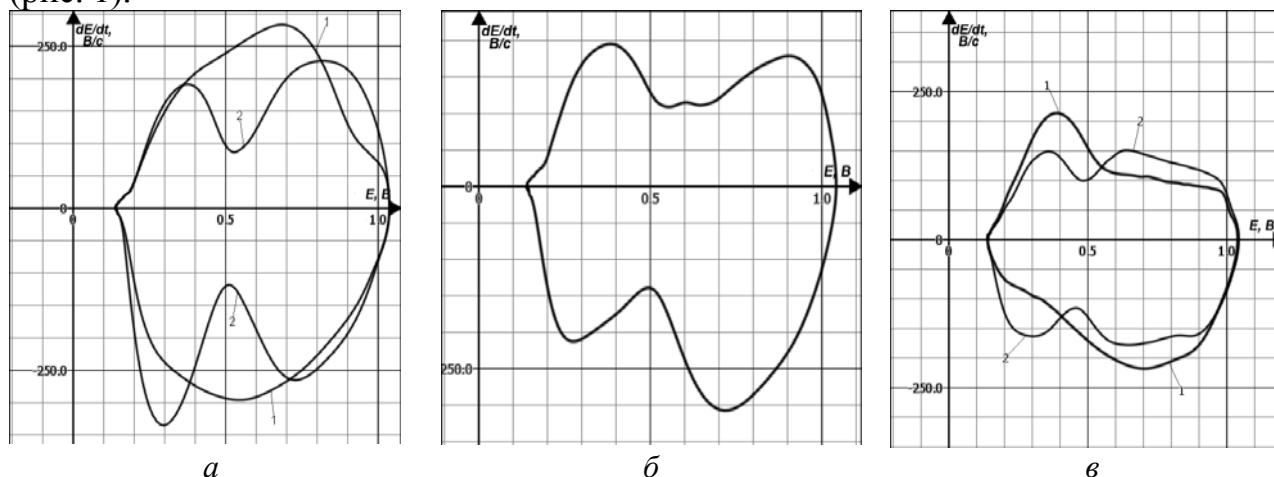


Рис. 1. Циклограми $dE/dt = f(E)$ $5 \cdot 10^{-3}$ М розчинів аніліну: а) 1 – фон 1 М НСl, 2 – анілін, $t_{\text{поляризації}} = 8$ с; б) анілін, $t_{\text{поляризації}} = 46$ с; в) 1 – фон 0,5 М H_2SO_4 , 2 – анілін, $t_{\text{поляризації}} = 8$ с (початкова анодна поляризація електрода, початковий потенціал 0,14 В, розгортка потенціала 0,90 В)

На початку поляризації електрода циклограма для хлоридного розчину аніліну (рис. 1) має, як на анодній, так і катодній частинах, характерні зубці при потенціалі 0,52 В, що вказує на оборотність електродного процесу [1]. Із збільшенням тривалості поляризації електрода, навіть в межах хвилини, форма обох частин циклограми помітно змінюється, а саме на анодній частині спостерігається “роздвоєння” анодного зубця і помітне зміщення потенціала його екстремальної точки в бік більш позитивних значень. Зміна катодного зубця полягає у зменшенні його глибини.

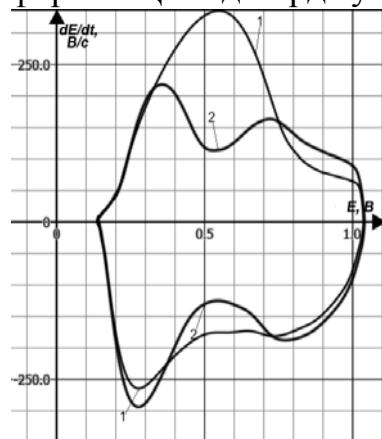
На початку поляризації електрода циклограма для сульфатного розчину аніліну (рис. 1) має на обох частинах характерні зубці при потенціалі 0,48 В, що також є ознакою оборотності електродного процесу. При більш тривалій поляризації електрода спостерігається не синхронне зміщення екстремальних точок обох зубців в бік більш позитивних значень потенціалів, а саме анодного зубця до 0,52 В, катодного – до 0,50 В.

Вважаємо, що доцільним було в даній роботі, як і в [5; 6], з застосуванням ХПКЗС прийняти для обговорення та аналізу той механізм електроокиснення аніліну в кислотному розчині на платиновому електроді, що пропонують в дослідженнях постійнострумовою вольтамперометрією [2], а саме в разі застосування низької густини струму. В роботі [5] показано, що “роздвоєння”

анодного зубця на циклограмі $dE/dt=f(E)$ при тривалій поляризації хлоридного розчину аніліну (рис. 1б) не може вказувати на можливість двох механізмів електроокиснення, бо це мало б місце за наявності значно більшої різниці (близько 1,0 В) між потенціалами анодних зубців. На циклограмі ця різниця становить лише 0,1В. Показано також [6], що появу другого анодного зубця також не можна однозначно пояснити тільки окисненням гідрохінону, який утворюється при відновленні *n*-бензохінону – одного із можливих продуктів електроокиснення аніліну, мотивуючи це рівністю потенціалів другого анодного зубця та зубця на циклограмі для процесу електроокиснення кислотного хлоридного розчину гідрохінону.

Для пояснення механізму електродного процесу в розчинах аніліну вважаємо вартим уваги те, що ключовим проміжним продуктом електроокиснення аніліну є 4-амінодифеніламін як продукт електровідновлення його хіноїдної форми [2]. Тоді можна думати, що на початку поляризації електрода циклограма (рис. 1а) відображає оборотну систему “анілін – хіноїдна форма”, де хіноїдна форма оборотно відновлюється до 4-амінодифеніламіну. На момент “роздвоєння” анодного зубця циклограма (рис. 2б) відображає необоротну систему “анілін, гідрохінон – хіноїдна форма, *n*-бензохінон”. Тож потенціали відновлення хіноїдної форми і *n*-бінзохінона співпадають.

Врахувавши, що 4-амінодифеніламін є проміжним продуктом анодного окиснення аніліну і похідним дифеніламіну, скористались характерною циклограмою дифеніламіну (рис. 2) і, тим самим, отримали можливість деталізувати електродний процес в розчині аніліну, а саме пояснити природу катодного зубця (~0,50 В). Ймовірно, має місце катодне відновлення хіноїдної форми. Це підтверджують і параметри циклограм інших, досліджених нами [5],



ароматичних амінів, що окиснюються з утворенням хіноїдної форми, на яких потенціали екстремальних точок катодних зубців теж дуже близькі до 0,50 В.

Рис. 2 Циклограми $dE/dt=f(E)$ $2 \cdot 10^{-3}$ М розчину дифеніламіну (2) (фон 3,5М H_2SO_4 (1), початкова анодна поляризація, початковий потенціал 0,14В; розгортка потенціалу 0,90 В, тполяризації = 8с)

Збільшення тривалості поляризації електрода зумовлює подальшу деформацію характерних циклограм для хлоридного розчину аніліну. Мабуть, це можна пояснити пасивацією поверхні електрода продуктами електродного процесу [2].

Оскільки параметри циклограми аніліну при поляризації електрода в сульфатному розчині практично не залежать від тривалості поляризації електрода (рис. 1в), то можна думати, що механізм такого електроокиснення аніліну ближчий до описаного в [2], тобто циклограма відповідає оборотному редокс-процесу в системі “анілін – хіноїдна форма”.

Отже, за циклограмою $dE/dt = f(E)$ для кислотних розчинів аніліну одночасно одержуються дані про потенціали як електроокиснення, так і електровідновлення та про наявність чи відсутність оборотності електродного процесу, що корелюють з результатами аналізу механізму редокс-процесу.

Література

1. Kalvoda R. 60 Years of Oscillographic Polarography and Its Contribution to Electroanalytical Stripping Analysis / R. Kalvoda // *Electroanalysis*. – 2002. – Vol. 14. – № 7–8. – P. 469–472.
2. Lund H. Organic electrochemistry / H. Lund, O. Hammerich. – New York : Basel, 2001. – P. 471–499, 1147–1163.
3. Делимарский Ю. К. Полярография на твердых электродах / Ю. К. Делимарский, Е. М. Скобец. – К. : Техника, 1970. – С. 3–5, 72–73, 122–151.
4. Рис Н. В. Гидродинамическая вольтамперометрия на микроэлектродах / Н. В. Рис, Р. Г. Комптон // *Электрохимия*. – 2008. – № 4. – С. 397–419.
5. Білий О. В. Застосування хронопотенціометрії з контрольованим синусоїдним струмом для дослідження електрохімічних властивостей аніліну та його похідних / О. В. Білий, Р. Л. Галаган, Н. Є. Карловська, Є. В. Глазков, О. П. Хомич, Т. С. Юрченко // *Вісник Черкаського національного університету. Серія “Хімічні науки”*. – Черкаси, 2014. – Вип. 14 (307). – С. 29–37.
6. Біла Л. М. Дослідження електрохімічної поведінки водних розчинів органічних та біоорганічних речовин методом хронопотенціометрії з контрольованим синусоїдним струмом на платиновому мікроелектроді / Л. М. Біла, Р. Л. Галаган, Н. Є. Карловська, О. В. Білий, Є. В. Глазков, О. П. Хомич // *Вісник Черкаського національного університету. Серія “Хімія”*. – Черкаси, 2011. – Випуск 195. – С. 3–17.

УДК 544+547

Бойко Ю. В., Богатиренко В. А.

Національний педагогічний університет імені М. П. Драгоманова

ДОСЛІДЖЕННЯ ЦИТРУСОВОГО ПЕКТИНУ ЯК ГЕЛЕУТВОРЮВАЧА ТА СТАБІЛІЗАТОРА ЕМУЛЬСІЙ

У роботі обговорюються результати дослідження в'язкості водних розчинів пектинів, одержаних кислотно-спиртовою (пропан-2-ол) обробкою цитрусових, з використанням ортофосфатної кислоти; проведена ідентифікація одержаного пектину методом ІЧ-спектроскопії.

Ключові слова: пектин, молекулярна маса, в'язкість водних розчинів, гелеутворення, ІЧ-спектроскопія.

В работе обсуждаются результаты исследования вязкости водных растворов пектинов, полученных кислотно-спиртовой (пропан-2-ол) обработкой цитрусовых, с использованием ортофосфатной кислоты; проведена идентификация полученного пектина методом ИК-спектроскопии.

This article discusses the study results of pectin solutions viscosity characteristics, received by acid-propan-2-ol citrus processing with using of orthophosphate acid. Pectin was also identified by IR-spectroscopy.

Пектин – один із найпоширеніших полісахаридів, що міститься в достатній кількості в рослинній сировині – плодах, овочах, корінні та корі дерев, яблучних і цитрусових вичавках та інших вторинних ресурсах. Як емульгатор і стабілізатор піни він має широке застосування в різних галузях народного господарства, переважно у харчовій промисловості. В хімічній і фармацевтичній промисловості пектини використовують при виготовленні фармпрепаратів, клею, мийних засобів, йонообмінних смол, кіноплівок і штучних волокон на основі нітро- і ацетилпектину. Додавання пектинів як високомолекулярних речовин значно підвищує стійкість інсектицидних емульсій [1; 2].

Пектини – це полісахариди клітинних стінок, основним компонентом яких є поліуронові кислоти (рис. 1). У вищих рослин вони складаються із залишків D-галактуранової кислоти, зв'язаних C-1 → C-4 зв'язками, на частку якої залежно від джерела походження пектинових речовин припадає від 83 до 90 %. Карбоксильна група кожного залишку D-галактуранової кислоти існує в різних станах. Вона утворює солі з йонами певних металів, найчастіше Кальцію (пектати), в яких атоми дво- і тривалентних металів можуть зв'язувати кілька ланцюгів полігалактуранової кислоти. Така сіль може одночасно бути і метоксильованою (пектинати), або залишатися немодифікованою (пектова кислота – основа всіх видів пектинових речовин), або бути частково метоксильованою (цю форму зазвичай називають пектином).

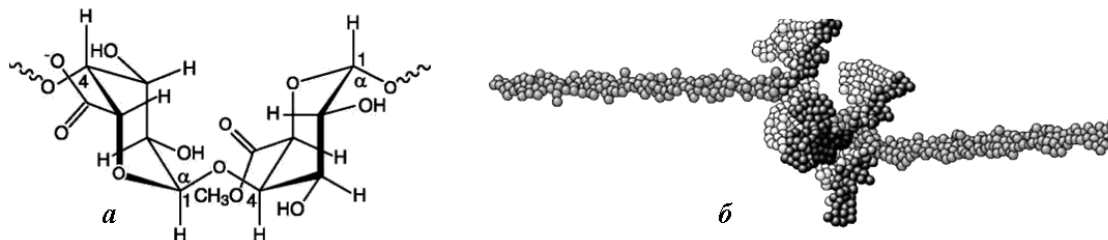


Рис. 1. Хімічна формула (а) та трьохвимірна структура (б) молекули пектину

Гелеутворювальна здатність пектинів визначається їх молекулярною масою, ступенем естерифікації молекули і вмістом функціональних груп, концентрацією цукру в розчині, температурою і рН середовища [2; 3]. При збільшенні молекулярної маси, аналогічно іншим високомолекулярним сполукам, здатність до гелеутворення у пектинів зростає. Вона залежить також від хімічної будови пектину: пектова кислота з вільними карбоксильними групами усіх залишків галактуранової кислоти нерозчинна у воді й не утворює гелів. Проте, коли частина карбоксильних груп в пектині метоксильована, пектин за певних умов виявляє властивості гелеутворювача. Для того щоб розчини мали властивості високомолекулярних речовин, у пектині має бути від 20 до 50 % метоксильованих груп. Якщо ж їх вміст перевищує 50 %, то у розчинах пектини виявляють властивості, характерні для низькомолекулярних сполук.

Процес переходу пектинового золю у гель пояснюється тим, що у водних розчинах навколо молекул пектину утворюється щільна гідратна оболонка у перших шарах і рихла на ділянках, віддалених від частинок пектину. Таким чином

виникає колоїдна “сітка” і структурування золю, що обумовлює в’язкість розчинів пектину. Доказом цього є зниження в’язкості при нагріванні, внаслідок руйнування суперструктури пектинових речовин. Взаємне розташування пектинових молекул в оводнених структурах може змінюватися в широких межах залежно від хімічної природи розчинника, впливаючи на в’язкість колоїду.

При додаванні цукру або спирту взаємна асоціація молекул пектину збільшується, утворюються стійкі просторові агрегати молекул і золь переходить в гель. Структурування під час застигання пектинових гелів супроводжується поступовим збільшенням відносної в’язкості системи. При цьому різні цукри впливають на в’язкість по-різному.

Молекулярна маса пектинових речовин може бути визначена багатьма методами, проте найбільш надійним є метод визначення характеристичної в’язкості їх розчинів, наприклад, за допомогою капілярного віскозиметра Оствальда. За літературними даними, дослідження, проведені з розчинами пектинових речовин різного ступеня етерифікації, показали, що при рН 6–7 в’язкість є максимальною, а при рН 4 – мінімальною. В інтервалі рН 3,5–8,0 їх можна вважати розчинами пучків елементарних фібрил. При додаванні до розчину пектину невеликої кількості NaCl в’язкість спочатку помітно знижується, а потім набуває сталого значення для будь-якого зразка пектину [4].

За результатами проведеного дослідження було проаналізовано залежність в’язкості розчинів пектинів від їх концентрації. Вміст пектину змінювали в межах від 0,5 до 5 %. Для цього пектин одержували зі шкірок апельсинів з використанням узагальненого кислотного-спиртового методу в такій послідовності: набухання пектину, екстракція водорозчинних речовин у рідку фазу при рН 2,0–3,0 та подальший гідроліз при рН 1,2–2,8. Для створення кислого середовища використовували ортофосфатну кислоту, що дозволило одержати якісний пектин з високим виходом – 5,8 % від маси сирих вичавок.

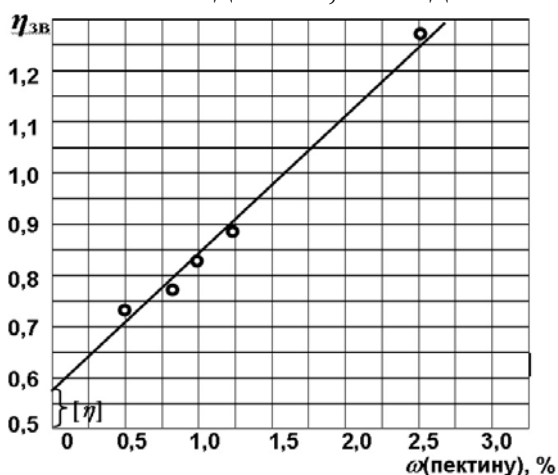


Рис. 2. Зведена в’язкість розчинів з різним вмістом (ω, %) цитрусового пектину.

Для розрахунку молярної маси пектину величину характеристичної в’язкості підставляли у рівняння Марка–Хаувінка–Куна $[\eta] = K \cdot M^\alpha$, де $[\eta]$ – характеристична в’язкість пектину; M – середня молярна маса пектину, г/моль; K , α – константи ($K = 1,1 \cdot 10^{-5}$, $\alpha = 1,22$) [4]. Віскозиметричну константу Хагінса знаходили як тангенс кута нахилу прямої, одержаної за залежністю $\eta_{зв.} - C$: $\text{tg} \alpha = K_x' [\eta]^2$. Коефіцієнт Хагінса характеризує “спорідненість” полімеру до розчинника, тобто взаємодію молекул

полімеру в системі “полімер-розчинник”. З позицій термодинаміки, чим більшою є величина константи Хаггінса, тим гіршим буде розчинник для полімеру. Незначна величина константи Хаггінса свідчить про те, що ймовірність зчеплення молекул і утворення асоціатів у розчині знижується і розчинник у цьому випадку є “кращим”. Результати проведених досліджень і розрахунків представлені на рис. 2 і в таблицях 1 та 2.

Таблиця 1

В'язкість розчинів пектину

$\omega, \%$	2,50	1,25	1,00	0,63	0,50
$\eta_{\text{відн}}$	4,22	2,14	1,84	1,48	1,37
$\eta_{\text{цит}}$	3,22	1,14	0,84	0,48	0,37
$\eta_{\text{зв}} = \eta_{\text{цит}}/c$	1,29	0,91	0,84	0,77	0,74

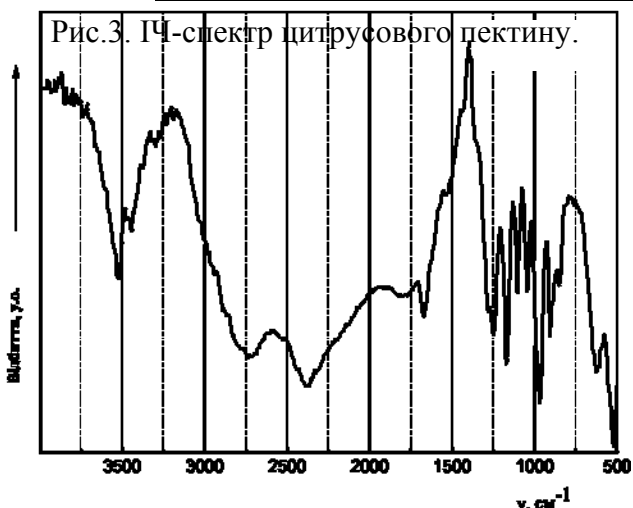
Характерною особливістю пектинового золю як ліофільного колоїду є непропорційно високе зростання в'язкості при збільшенні його концентрації, що й спостерігалось для концентрацій з масовою часткою пектину більше 3 %.

Ступінь полімеризації N вихідного пектину розраховують за формулою: $N = M_{\eta}/M_{\text{Г.К.}}$, де M_{η} – молярна маса вихідного пектину, $M_{\text{Г.К.}}$ – молярна маса залишку частково естерифікованої галактуронової кислоти зі ступенем естерифікації 60 ($M_{\text{Г.К.}} = 180$ г/моль). Середній ступінь полімеризації досліджуваного цитрусового пектину становить 41.

Таблиця 2

Результати визначення молярної маси і віскозиметричної константи Хаггінса цитрусового пектину

Пектин	$[\eta]$	$M, \text{г/моль}$	K_x	N
Цитрусовий (експер.)	0,58	7 430	0,8	41
Цитрусовий [4]	0,63	6 799	0,31	38



З отриманих даних випливає що, молярна маса пектину 7430 г/моль є меншою від молярної маси пектинів іншої рослинної сировини. Константа Хаггінса пектину 0,8, тобто вода для цитрусового пектину є достатньо “хорошим” розчинником.

ІЧ-спектри виділеного пектину (рис. 3) мають смуги, характерні для спектра цитрусового пектину [3]. Для досліджуваного цитрусового пектину виявлені:

смуги валентних коливань гідроксильних груп – ділянка, характерна для полімерних структур з міжмолекулярними водневими зв'язками	3424–3416 см^{-1}
інтенсивні смуги валентних коливань гідроксилів піранозного кільця	3400 см^{-1}
смуги симетричних і асиметричних коливань метоксильних груп	2920 см^{-1}
смуги валентних коливань групи $\nu(\text{CH})$	2900–2700 см^{-1}
смуги валентних коливань $\text{C}=\text{O}$ зв'язку в складі естеру або карбоксильної групи	1750 см^{-1}

смуги поглинання, що свідчать про наявність вільних карбоксильних груп	1740–1700 cm^{-1}
смуги деформаційних коливань молекули води $\delta(\text{H}_2\text{O})$	1639 cm^{-1}
смуги, що свідчать про значну кількість вільних карбоксильних груп, які при формуванні таблетки зразка з КВг утворюють калій пектати	1620 cm^{-1}
смуги поглинання, що свідчать про наявність вільних метоксильних груп	1550 cm^{-1}
смуги внутрішніх деформаційних антисиметричних коливань $\delta_{\text{as}}(\text{CH}_3)$	1460 cm^{-1}
смуги внутрішніх деформаційних симетричних коливань $\delta_{\text{s}}(\text{CH}_3)$	1377 cm^{-1}
смуги площинних деформаційних коливань спиртових гідроксилів $\delta(\text{O-H})_{\text{c}}$ піранозних циклів	1300 cm^{-1}
смуги валентних коливань етерних зв'язків C–O–C, які можуть свідчити про наявність у зразках ацетильних груп	1236–1200 cm^{-1}
смуги, які відповідають валентним коливанням зв'язків C–C, C–O піранозних циклів	1200–1000 cm^{-1}
група смуг (характерних для пектинових речовин), які відповідають структурним коливанням піранозного циклу і глікозидних зв'язків	1000–1150 cm^{-1}

Висновки. Аналіз ІЧ-спектрів, в'язкості та визначена величина середньої молярної маси виділеного у середовищі фосфатної кислоти пектину цитрусових свідчить про те, що даний пектин має слабкі гелеутворювальні властивості. Можна очікувати, що такий пектин буде мати гепатопротекторну дію [1] і виявляти достатні адсорбційні властивості відносно катіонів металів.

Література

1. Зайко Г. М. Получение и применение пектина для лечебных и профилактических целей / Г. М. Зайко. – Краснодар : Изд-во КубГТУ, 1997. – 140 с.
2. Оводов Ю. С. Современные представления о пектиновых веществах / Ю. С. Оводов // Биоорг. химия. – 2009. – Т. 5, № 3. – С. 293–310.
3. Арасимович В. В. Методы анализа пектиновых веществ, гемицеллюлоз и пектолитических ферментов в плодах / В. В. Арасимович, С. В. Балтага, Н. П. Пономарева. – Кишинев : АН Молд. ССР, 1970. – 84 с.
4. Мелвин-Хьюз, Е. А. Равновесие и кинетика реакций в растворах / Е. А. Мелвин-Хьюз. – М. : Химия, 1975. – 472 с.

УДК 547.7

Гайдамаха І. М., Суховєєв В. В., Демченко А. М.

Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя

СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ АМОКСИЦИЛІНУ

У статті розглянуто синтез похідних амоксициліну як нових біологічно активних речовин. Досліджено спектральні, фізико-хімічні та фармакологічні особливості синтезованих сполук та розглянуто взаємозв'язок “структура – активність”.

Ключові слова: амоксицилін, структурні, фізико-хімічні, фармакологічні особливості, синтезовані речовини, взаємозв'язок “структура – активність”.

В статті розглянуто синтез производних амоксициллина в качестве новых биологически активних веществ. Исследованы спектральные, физико-химические и фармакологические особенности синтезированных соединений и рассмотрена взаимосвязь “структура – активность”.

Ключевые слова: амоксициллин, структурне, физико-химические, фармакологические особенности, синтезированные вещества, взаимосвязь “структура – активность”.

The article considers the synthesis of amoxicillin as a new biologically active substance. The spectral, physicochemical and pharmacological features of the synthesized compounds and examined the relationship "structure – activity."

Key words: amoxicillin, structural and physicochemical, pharmacological features of the synthesized compounds, the relationship “structure – activity”.

Складність створення нових високоефективних лікарських препаратів обумовлена різноманіттям факторів, що впливають на фармакологічний ефект. З багатьох тисяч отриманих з природної сировини або синтезованих речовин тільки одиниці виявляються ефективними [1].

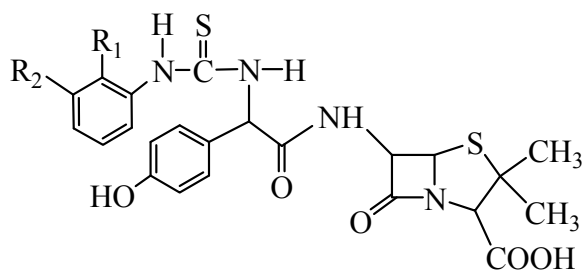
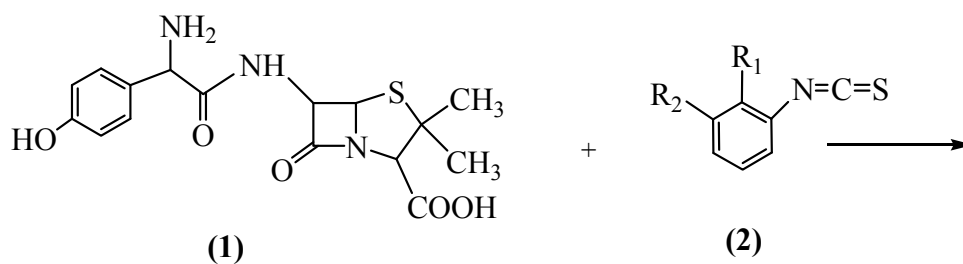
Антибіотики, почавши свій триумфальний хід у галузі лікування інфекційних хвороб, за короткий час завоювали надзвичайну популярність серед лікарів усіх спеціальностей. Заслужену славу створили антибіотикам небували в історії нашої науки успіхи в лікуванні захворювань, які раніше вважалися невиліковними, і величезне зниження смертності при різних, у тому числі й особливо небезпечних інфекційних хворобах. Досить згадати історію антибіотиків пеніцилового ряду [2–5].

Амоксицилін є цінним антибіотиком, який має широкий антибактеріальний спектр і дає високі рівні в крові після перорального введення людині. Переваги амоксициліну проявляються найбільшою мірою за умови введення його пероральним шляхом. Але при введенні амоксициліну не пероральним шляхом можуть виникати ускладнення, тому доречнішим є перетворення зазначеного антибіотика на його похідні [6–9].

Тому метою нашої роботи є синтез нових похідних амоксициліну на основі комерційно доступної речовини та визначення їх властивостей.

Об'єктом дослідження є похідні амоксициліну як нові лікарські засоби.

На основі амоксициліну нами здійснено синтез його похідних (**3 a-c**). При взаємодії сполуки (**1**) з 2,3 – диметилфенілізоціанатом (**2a**), або з 2 – метилфенілізоціанатом (**2b**), чи 2 – фторізоціанатом (**2c**) у середовищі етилового, ізопропілового або метилового спирту за температури їх кипіння протягом п'яти годин одержані з гарними виходами відповідні речовини (**3a–c**) за наступною схемою:



(3 a-c)

де R_1, R_2 : $R_1=CH_3, R_2=CH_3$ (**2a, 3a**); $R_1=CH_3, R_2=H$ (**2b, 3b**); $R_1=F, R_2=H$ (**2c, 3c**).

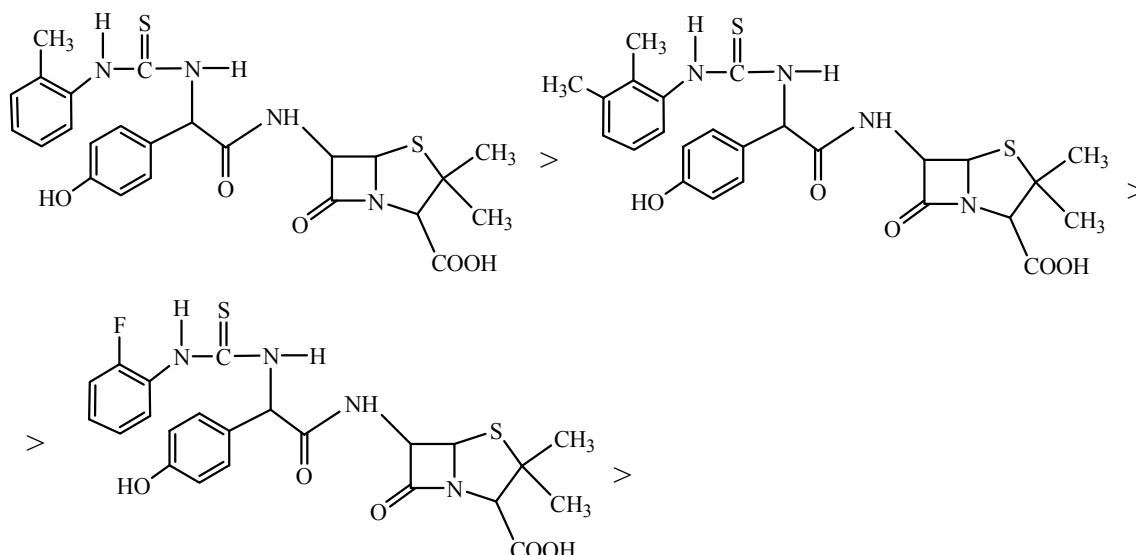
Склад і будову синтезованих сполук (**3a-c**) підтверджено елементним аналізом і методом ЯМР 1H спектроскопії.

Моделювання фармакологічної активності одержаних сполук (**3a-c**) проведено нами за допомогою комп'ютерної програми PASS (Prediction of Activity spectra for Substances) версії 1.703 [10]. При обробці даних враховували індекс активності, який становить більше 50 %.

Встановлено, що одержані сполуки (**3a-c**) можуть бути досить перспективними для одержання нових інгібіторів ферментних систем, а саме: Muramoyltetrapeptide carboxypeptidase inhibitor, Deacetoxycephalosporin-C synthase inhibitor, Acylaminoacyl-peptidase inhibitor, Beta lactamase inhibitor, D-stereospecific aminopeptidase inhibitor, Alpha-amino-acid esterase inhibitor (див. табл.).

Activiti	3-a	3-b	3-c
Muramoyltetrapeptide carboxypeptidase inhibitor	0,973	0,973	0,970
Deacetoxycephalosporin-C synthase inhibitor	0,722	0,722	0,644
Acylaminoacyl-peptidase inhibitor	0,690	0,690	0,594
Beta lactamase inhibitor	0,590	0,635	0,575
D-stereospecific aminopeptidase inhibitor	0,600	0,600	0,532
Alpha-amino-acid esterase inhibitor	0,536	0,536	0,510

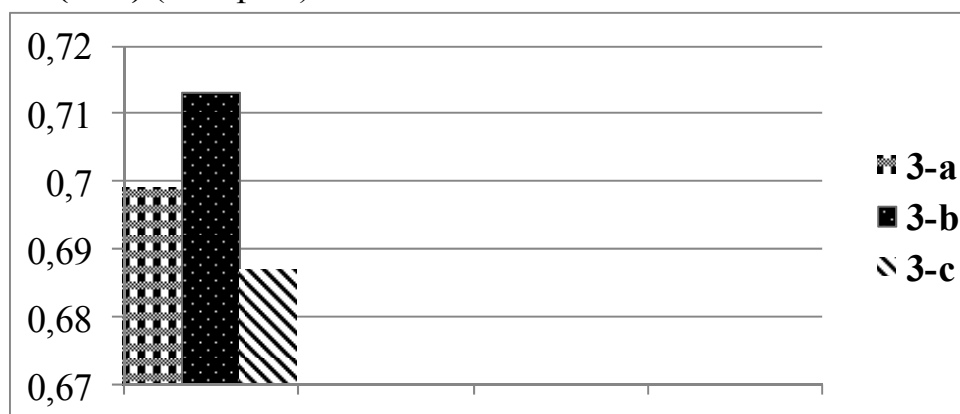
Відповідно до наведеної таблиці, фармакологічна активність синтезованих сполук суттєво залежить як від електронних, так і стеричних властивостей замісників в ароматичному кільці. Так, для сполук (**3a**) та (**3b**) зміна замісника R_2 з Гідрогену на метильну групу або заміна замісника R_1 з метальної групи на галоген призводить до зменшення інгібуючих властивостей (*Beta lactamase inhibitor*), що прослідковується у наступному ряді:



Зазначений ряд добре корелює зі стеричними константами Чартона, а також константами Гаммета, які є мірою електронних ефектів групи, що знаходиться в ароматичному ядрі [11; 12].

Крім того, з вірогідністю 68,7–71,3 % зазначені сполуки можуть виявляти антибактеріальні властивості.

Залежність *Antibacterial* від просторових властивостей замісників R_1 і R_2 у сполуках (**3a-c**) (див. рис.).



Таким чином, серед похідних амоксициліну можна проводити спрямований пошук нових лікарських засобів за умови урахування електронних та стеричних властивостей замісників R в ароматичному ряді синтезованих сполук.

За результатами проведених досліджень можна зробити наступні **висновки**:

1. Синтезовано нові похідні сполуки на основі амоксициліну.
2. Досліджено деякі фізико-хімічні та фармакологічні властивості одержаних сполук.
3. Проаналізовано залежність “структура – активність” для фармакологічних властивостей похідних амоксициліну.

Література

1. Данилов Е. А. Введение в химию и технологию химико-фармацевтических препаратов / Е. А. Данилов, М. К. Исляйкин; под ред. Г. П. Шапошникова. – Иваново, 2002. – 284 с.
2. Антибиотики / под ред. П. М. Кашкина – М. : Медицина, 1970. – 240 с.

3. Атабеков И. Г. Практикум по общей вирусологии. – М. : Изд-во Московского университета, 1981. – 191 с.
4. Бугринский С. Г. Антибиотики и их применение. // Медицина Украины. – 1995. – № 3. – С. 43–45.
5. Герольд М. Антибиотики. – М. : Медицина, 1966. – 284 с.
6. Pat. 3980639 USA, C 07 D 499/68. Amoxicillin derivatives / Love Dennis Anthony. – Publ. 14.09.76.
7. Pat. 4737585 USA, C 07 D 499/16. Process for the preparation of sodium amoxycillin / Peres-Aranda Ortega Augustion, Ruzafa Santiago, Serra Fernando. – Publ. 12.04.88.
8. Pat. 4014868 USA, C 07 D 499/68. Preparation of 62 – lactam antibiotics / Berry Antony Rodney, Camburn Ian David. – Publ. 29.03.77.
9. Pat. 4289775 USA, C 07 D 499/70. Penicillins (1981. 09) / Wetzel Bernd, Woitun Eberhard, Reuter Wolfgang, Maier Roland, Lechner Uwe, Goeth Hanns. – Publ. 15.09.1981.
10. Комп'ютерна програма Prediction of Activity spectra for Substances. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://pharmaexpert.ru/PASSonline/predict.php>. – Назва з екрана.
11. Стеричний ефект. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://chemvoc.16mb.com/doku.php?id=vocabulary:%D1%81:%D1%81%D1%82%D0%B5%D1%80%D0%B8%D1%87%D0%BD%D0%B8%D0%B9%D0%B5%D1%84%D0%B5%D0%BA%D1%82>. – Назва з екрана.
12. Корреляционные соотношения. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.xumuk.ru/encyklopedia/2129.html>. – Назва з екрана.

УДК 543.34

Гапич О. А., Гриценко В. В.

Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя

ВИКОРИСТАННЯ РЕАКЦІЇ ГРІССА ДЛЯ АНАЛІЗУ НІТРОГЕНОВМІСНИХ СПОЛУК

Розглянуто можливість застосування реакції Грісса для аналізу нітрогеновмісних сполук (нітритів, нітратів, NO). На основі літературних джерел описано хімізм реакції. Реакцію Грісса було використано для аналізу річкової води. Вміст нітрит-іона в досліджуваних пробах дорівнював $0,038 \pm 0,003$ мг/л, що відповідає природним фоновим значенням.

Ключові слова: реакція Грісса, нітрити, нітрати.

Рассмотрена возможность применения реакции Грисса для анализа азотсодержащих соединений (нитритов, нитратов, NO). На основе литературных источников описан химизм реакции. Реакцию Грисса использовали для анализа речной воды. Содержание нитрит-иона в исследуемых пробах составляло $0,038 \pm 0,003$ мг/л, что соответствует естественным фоновым значениям.

The possibility of applying the Griess reaction for the analysis of nitrogen compounds (nitrites, nitrates, NO) has been considered. It is describe the reaction

chemistry based on the literature sources data. Griess reaction has been used for the river water analysis. Nitrite ion content in the analysis samples was amount to $0,038 \pm 0,003$ mg/l, which corresponds to the natural background values.

Нітроген справедливо називають елементом життя. Присутність доступних для вищих рослин форм Нітрогену в ґрунті обумовлює біомасу рослин, тобто по суті масу живої речовини Землі.

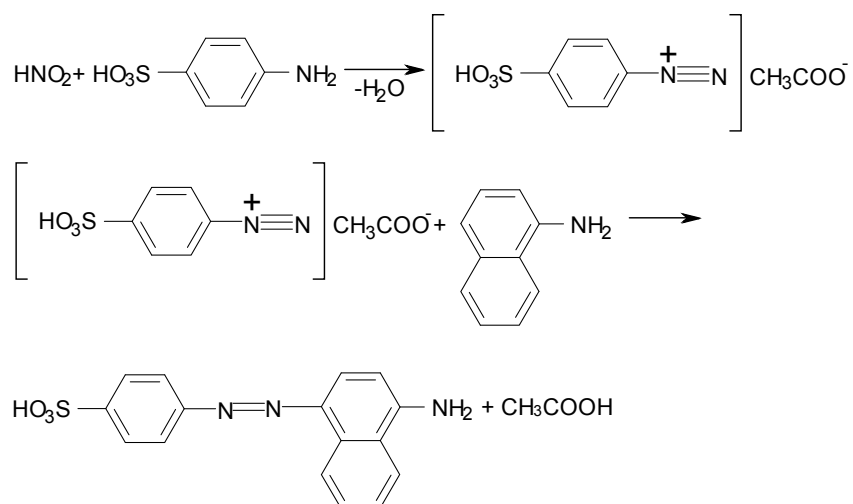
Проте Нітроген може утворювати сполуки токсичні для людини: нітрити, які переводять гемоглобін у метгемоглобін, внаслідок чого виникає метгемоглобінемія; канцерогенні для органів травлення і виділення нітрозаміни. У водних екосистемах збільшення кількості нітрат-іонів та іонів амонію прискорює ріст водоростей та інших рослин; при їх розкладанні витрачається кисень, що в кінцевому рахунку призводить до загибелі риб.

Зважаючи на це, актуальним є постійний контроль за вмістом нітрогеновмісних сполук у продуктах харчування, ґрунті, поверхневих водах. Такі методи, як УФ-спектроскопія, іонометрія, недостатньо чутливі та відносно дорогі. Тому в наш час перевага надається простим методам, таким як колориметричний аналіз Грісса, люмінесцентний аналіз, хемілюмінесценція та електрохімічні методи.

Мета даної роботи – розглянути можливість застосування реакції Грісса для аналізу нітрогеновмісних сполук.

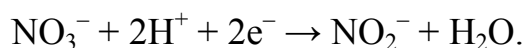
Колориметричне визначення нітритів за реакцією Грісса запропоноване у 1879 році [1]. Широке застосування цього методу пояснюється доступністю необхідного обладнання та його придатністю до аналізу великої кількості зразків.

Хімізм реакції оснований на здатності нітритної кислоти (і, отже, її солей у кислому середовищі) утворювати з органічними амінами забарвлені діазо- та азосполуки. На першій стадії реакції Грісса сульфанілова кислота утворює з нітритною кислотою забарвлену діазосполуку (сіль сульфанілдіазонію), що відразу вступає в реакцію азосполучення з 1-нафтиламином, утворюючи азобарвник, який і надає забарвлення розчину:



Молярний коефіцієнт світлопоглинання $\epsilon = 40\,000$ при $\lambda = 520$ нм [2].

Реакцію Грісса використовують також для непрямого визначення нітрату після перетворення його на нітрит.



Відновлення нітрату в нітрит здійснюють дією на зразки речовин-відновників (наприклад, кадмію, цинку чи гідразину) або бактеріального ферменту нітратредуктази.

Наприкінці минулого століття об'єктом вивчення багатьох учених став нітроген оксид (NO), який відіграє значну роль у житті ссавців, але має також велике значення для рослин і бактерій. Кінцевими продуктами розкладу NO є нітрит і нітрат, тому найкращим показником утворення NO є загальний вміст NO_2^- та NO_3^- [3].

Нами було використано реакцію Грісса для аналізу річкової води на вміст нітрит-іона. Проби води відбирали з р. Остер поблизу Ніжинського університету в ретельно промитий поліетиленовий посуд під поверхнею води, на глибині 20–30 см. Визначали нітрити одразу після відбору проби.

Концентрацію NO_2^- знаходили фотоколориметрично. Відбирали 50 мл проби води, додавали 1 мл розчину сульфанілової кислоти, ретельно перемішували і залишали для діазотування. Через 5 хв доливали 1 мл розчину 1-нафтиламіну, перемішували і залишали для завершення реакції азосполучення. Через 15 хв визначали оптичну густину при $\lambda = 540$ нм у кюветах з товщиною шару рідини 5 см.

Вміст нітратів знаходили за градувальним графіком. Його будували на основі 7 еталонних розчинів, обробляючи кожний, як і досліджувані проби. За даними виміру оптичної густини градувальний графік виходить із початку координат і описується рівнянням $y = 2,036x$.

Було проаналізовано 8 проб води. За градувальним графіком знайдено вміст нітритів у пробах: 0,030; 0,035; 0,036; 0,037; 0,038; 0,040; 0,042; 0,042 мг/л. Середнє значення: $C = 0,038$ мг/л. Стандартне квадратичне відхилення $s = 0,004$. Довірчий інтервал середнього значення (при $P = 0,95$): $0,038 \pm 0,003$ мг/л.

Отримані результати показують можливість застосування реакції Грісса для визначення нітрогеновмісних сполук з гарною відтворюваністю результатів. Вміст нітрит-іона в аналізованих пробах відповідав природним фоновим значенням.

Література

1. Griess Peter. Bemerkungen zu der Abhandlung der HH. Weselsky und Benedikt "Ueber einige Azoverbindungen" // Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft. – 1879. – V. 12 (1). – P. 426–428.
2. Шарло Г. Методы аналитической химии. Количественный анализ неорганических соединений. / Г. Шарло; пер. с франц. – М. : Химия, Ч. 2. – 1969. – 1206 с.
3. Nitrate/Nitrite Colorimetric Assay Kit. Item No. 780001 / [Електронний ресурс]. – Режим доступу:
<https://www.caymanchem.com/pdfs/780001.pdf>. – Назва з екрана.

БОРОДИПРОМЕТЕНОЦЯНИНИ НА ОСНОВІ ДИХЛОРОЗАМІЩЕНОГО BODIPY

Отримано серію несиметричних мероціанінових барвників на основі BODIPY з підвищеною реакційною здатністю *мезо*-метильної групи. Ця серія барвників демонструє трансформацію бородипірометенового хромофору до поліметинового через проміжний полієновий стан. Спектральні властивості несиметричних барвників можуть бути змінені в широкому діапазоні шляхом варіювання другого кінцевого ядра.

Ключові слова: BODIPY сполуки, мероціаніни, поліметинові барвники.

Получено серію несиметричних мероцианинових красителей на основе BODIPY с повышенной реакционной способностью *мезо*-метильной группы. Эта серия красителей демонстрирует трансформацию бородипиррометенового хромофора в полиметиновый через промежуточное полиеновое состояние. Спектральные свойства несиметричных красителей могут быть изменены в широком диапазоне путем варьирования второго конечного ядра.

Series of unsymmetrical merocyanines were obtained from the BODIPY with enhanced reactivity of *meso*-methyl group. This allows observing in detail the transformation of borondipyrrromethene chromophoric system through intermediate polyene state into the polymethine one. Spectral properties of unsymmetrical dyes may be changed in a wide range by combining the second end core.

4,4-Дифлуоро-4-боро-3а,4а-діаза-*s*-індаценові барвники (BOroDIPYromethene → BODIPY) мають високу хімічну, термічну та фотостійкість, а також інтенсивні та вузькі смуги поглинання і високі квантові виходи флуоресценції. Крім того, вони мало чутливі до полярності та рН середовища, не мають заряду та добре розчинні. Ці характеристики роблять їх привабливими для практичного використання в багатьох галузях, в першу чергу в біології. Тому хімія бородипірометенових барвників, що вже стали одним з найпопулярніших типів люмінофорів, в останні десятиліття бурхливо розвивається [1].

Разом з тим більшість типових BODIPY мають деякі обмеження для застосування, зокрема в біологічних дослідженнях. Наприклад, більшість з них флуоресціюють у діапазоні до 600 нм. Тому останнім часом в хімії BODIPY проявляється тенденція до створення саме глибоко забарвлених похідних.

Синтез сполук, що поглинають світло у ближній інфрачервоній (ІЧ) ділянці, є одним із найважливіших загальних завдань сучасної хімії барвників. Довгохвильова ділянка спектру дозволяє суттєво розширити можливості практичного використання барвників та знайти для них нові сфери застосування.

Таким чином, створення ефективних синтетичних підходів до поглиблення забарвлення базової структури BODIPY є на сьогодні актуальним завданням.

Дослідження літературних джерел показало, що найбільш ефективно поглиблення забарвлення ядра BODIPY досягається шляхом введення замісників у

3, 5 та мезо-положення. До останнього часу в літературі практично не було описано BODIPY, які б містили у мезо-положенні хромофорний фрагмент (окрім арильних замісників). Однак в останні роки співробітниками Інституту органічної хімії НАН України було отримано кілька рядів барвників на основі BODIPY, що містять в мезо-положенні залишки ціанінових барвників, так званих бородипірометеноціанінів [2–3]. Таке об'єднання поліметинового та дипірометенового хромофорів привело до утворення глибокозабарвлених похідних.

Синтез цих сполук здійснювався шляхом, що наведений на схемі 1:

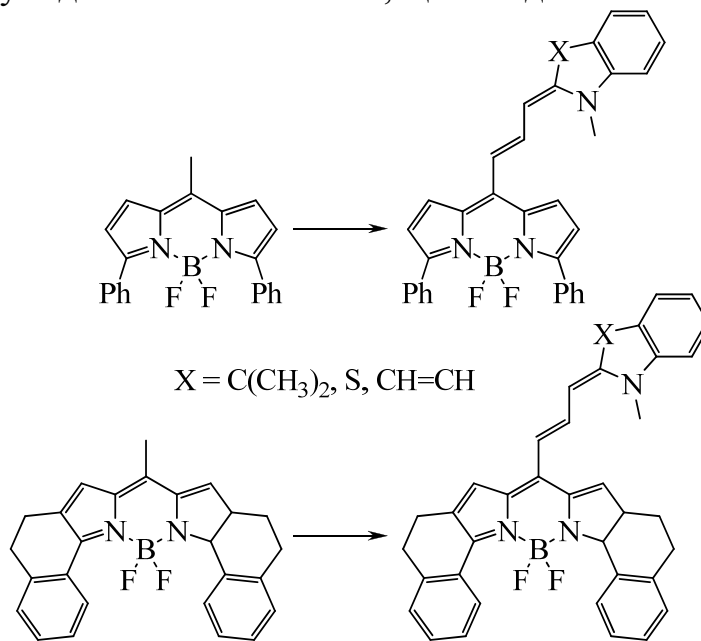


Схема 1

Тобто проводилася конденсація мезо-метилзаміщеного BODIPY з відповідними геміціанінами. Однак певним недоліком ядер BODIPY, що використовувалися раніше, є низька реакційна здатність метильної групи. Тому в нашому дослідженні ми спробували підвищити реакційну здатність метильної групи шляхом введення в ядро BODIPY акцепторних замісників. Як акцепторні замісники було вибрано атоми галогенів, а саме Хлору (схема 2) [4].

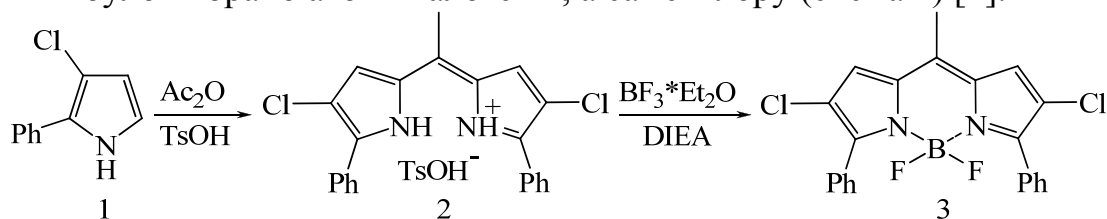


Схема 2

Як і слід було очікувати, введення акцепторних груп привело до підвищення реакційної здатності відповідної метильної групи. Це дозволило отримати більш широкий ряд барвників порівняно з раніше описаними (схема 3).

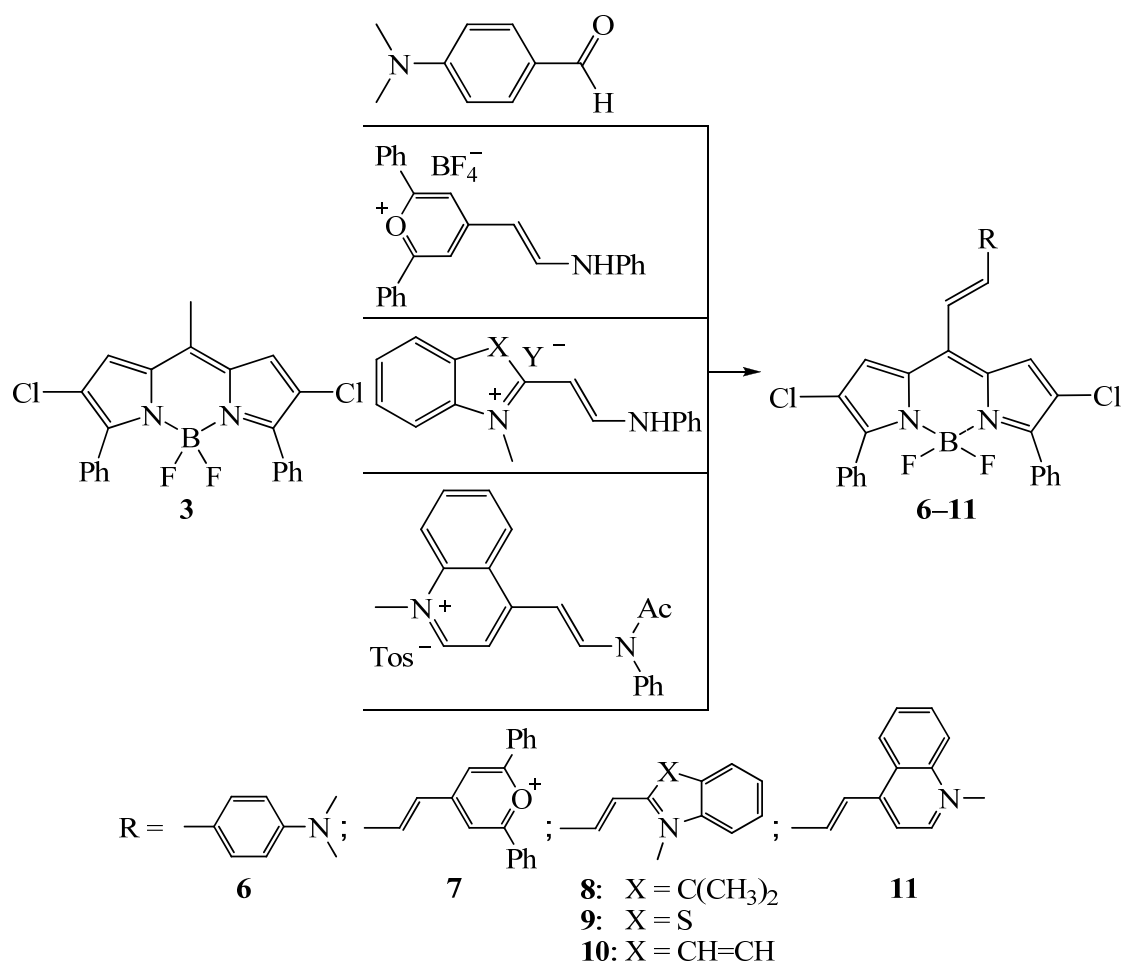


Схема 3

Барвники 6–11 утворювалися без особливих труднощів і з хорошими виходами (60–70%). Всі отримані похідні є барвниками мероціанінового типу.

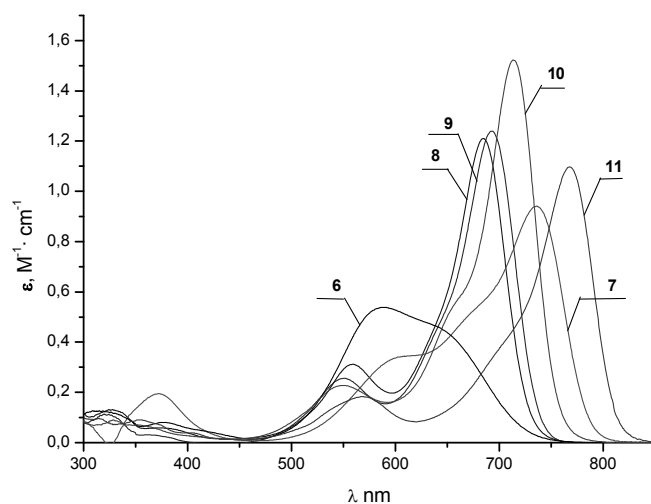


Рис. 1. Спектри поглинання барвників 6–11

У спектрах поглинання (рис. 1) цих барвників спостерігається наявність двох смуг поглинання, більш інтенсивної довгохвильової – поліметинового типу та короткохвильової – дипірометенового. Однак для цих похідних притаманна слабка флуоресцентна здатність.

Література

1. Loudet A. BODIPY Dyes and Their Derivatives: Syntheses and Spectroscopic Properties / A. Loudet, K. Burgess // Chem. Rev. – 2007. – № 107. – P. 4891–4932.
2. Yakubovskiy V. P. Boradipyrromethenecyanines / V. P. Yakubovskiy, M. P. Shandura, Yu. P. Kovtun // Eur. J. Org. Chem. – 2009. – P. 3237–3243.
3. Yakubovskiy V. P. Boradipyrromethenecyanines derived from conformationally restricted nuclei. / V. P. Yakubovskiy, M. P. Shandura, Yu. P. Kovtun // Dyes and Pigments. – 2010. – № 87. P. 17–21.
4. Kimpe N. D. Synthesis of 3-halopyrroles / N. D. Kimpe, K. A. Tehrani, C. Stevens, P. D. Cooman // Tetrahedron. – 1997. – № 53. – P. 3693–3706.

УДК 547.737

Гребеник О. О., Демченко А. М.

Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя

СИНТЕЗ ПОХІДНИХ 3-АРИЛТІАЗОЛО[3,2 α]ПІРИМІДИНУ

Розглянуті особливості реакцій одержання похідних піримідину. Синтезуються нові аналоги 3-арилтіазоло[3,2 α]піримідину. Схема синтезу включає кілька стадій: взаємодія тиобарбітурової кислоти з натрій гідроксидом (NaOH), взаємодія α -бромацетофенонами з подальшою циклізацією. Спрогнозована біологічна активність синтезованих сполук.

Ключові слова: 3-арилтіазоло[3,2 α]піримідин, піримідин, α -бромацетофенони, циклізація, програма PASS (Prediction of Activity spectra for Substances).

Рассмотрены особенности реакций получения производных пириимидина. Синтезируются новые аналоги 3-арилтиазоло [3,2 α] пириимидина. Схема синтеза включает несколько стадий: взаимодействие тиобарбитуровой кислоты с натрий гидроксидом (NaOH), взаимодействие α -бромацетофенона с последующей циклизацией. Спрогнозирована биологическая активность синтезированных соединений.

Ключевые слова: 3-арилтиазоло [3,2 α]пириимидин, пириимидин, α -бром-ацетофенона, циклизация, программа PASS (Prediction of Activity spectra for Substances).

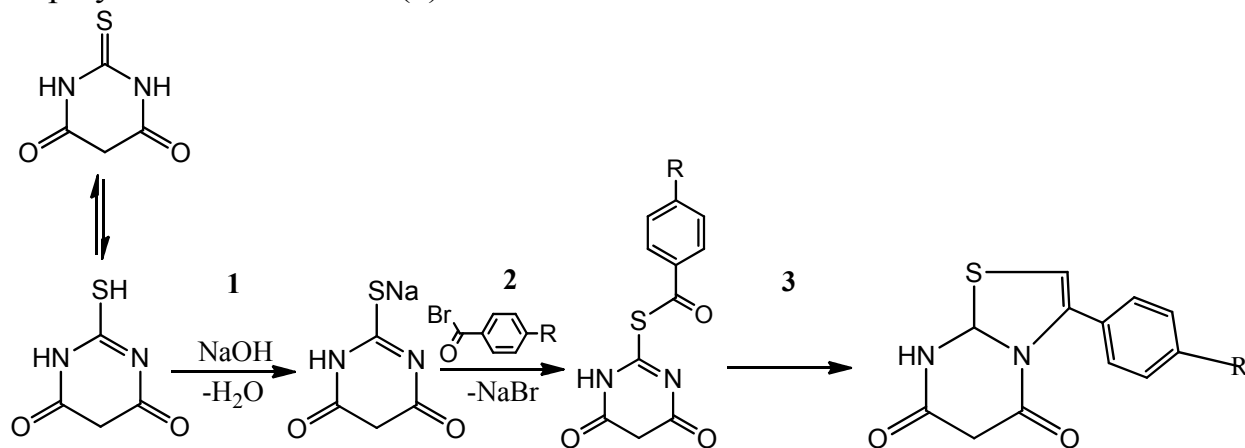
The features of the reactions producing pyrimidine derivatives. Synthesize new analogues of 3-arylthiazol [3,2 α]pyrimidine. Synthesis scheme comprises several stages of the steps of: reacting with thiobarbituric acid, sodium hydroxide (NaOH), reacting α -bromacetophenone followed by cyclization. Predicted biological activity of the synthesized compounds.

Key words: 3-arylthiazol [3,2 α]pyrimidine, pyrimidine, α -bromacetophenone, cyclization, the program PASS (Prediction of Activity spectra for Substances).

У 1904 р. Е. Фішером отримано барбітал (веронал). У наступні роки було синтезовано велику кількість барбітуратів і встановлено ряд закономірностей між їх хімічною структурою і дією на організм [1]. Завдяки низькій токсичності, мутагенності та канцерогенності похідні піримідину знайшли широке

використання в медицині, а саме як заспокійливі та снодійні речовини, протимікробною та антибактеріальною дією [2; 3].

Предметом даної роботи є синтез нових 3-арилтіазоло[3,2α]піримідину на основі тіобарбітурової кислоти. Схема синтезу, зображена на малюнку, включає кілька стадій. Як вихідний компонент використана барбітурова кислота, яка є доступною, а також зручним реагентом в органічному синтезі. Сполука (1) взаємодіє з натрій гідроксидом NaOH, в результаті чого відбувається заміщення атому гідрогену з виділенням води. На наступній стадії відбувається приєднання α-бромацетона з віділенням NaBr (2). Фінальна стадія синтезу завершується циклізацією (3).



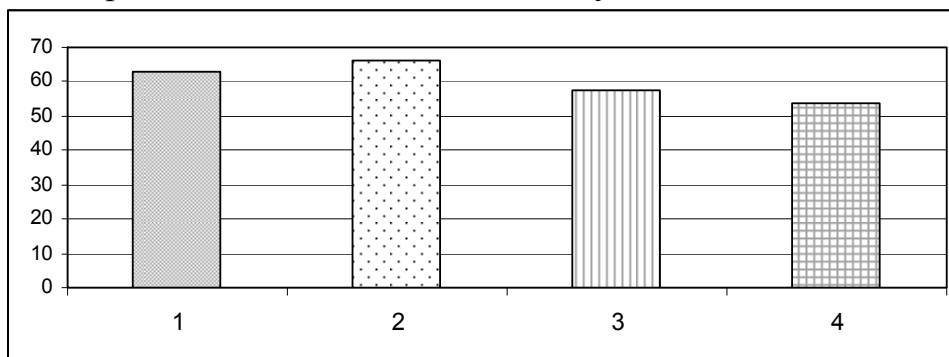
де R: $-\text{C}_2\text{H}_5$.

Процентний вихід синтезованих сполук становив у середньому 70–80 %.

Пошук нових фармацевтичних засобів серед 3-арилтіазоло[3,2α]піримідину можна здійснити за допомогою комп'ютерного моделювання. Для цього використано програму PASS (Prediction of Activity spectra for Substances) версії 1.703.

Встановлено, що досліджувані сполуки мають широкий спектр біологічної активності, зокрема можуть бути ефективними щодо Antineoplastic (brain cancer), Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP+) inhibitor, Mucomembranous protector та Antieczematic. Фармакологічна активність синтезованих сполук залежить від електронних та стеричних властивостей замісників в ароматичному кільці.

Діаграма імовірних активностей однієї зі сполук подана нижче:



де 1-Antineoplastic (brain cancer); 2-Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP+) inhibitor; 3-Mucomembranous protector; 4-Antieczematic.

Проаналізувавши спектр біологічної активності, можна зробити висновок про перспективність пошуку серед похідних 3-арилтіазоло[3,2α]піримідину як протипухлинних, протиекземних лікарських засобів.

Література

1. <http://www.bestreferat.ru/referat-209002.html>. – Назва з екрана.
2. Фармацевтична енциклопедія / голова ред. ради та автор передмови В. П. Черних. – К. : Моріон, 2005. – 848 с.
3. Компендиум 2006 – лекарственные препараты : в 2 т. / под ред. В. М. Коваленка, О. П. Викторова. – К. : Моріон, 2006. – 1128 с.
4. Г. А. Мелентьева. Фармацевтическая химия. Изд. 2-е, перераб. и доп. – М. : Медицина, Т. 1. – 1976. – 826 с.
5. Туркевич М. Фармацевтична хімія (стероїдні гормони, їх синтетичні замісники і гетероциклічні сполуки як лікарські засоби) / М. Туркевич, Владзімірська, Р. Лесик,. – Вінниця : Нова книга, 2003. – 464 с.

УДК 54.01:661.162.6

Губар Л. І., Гавій В. М., Суховєєв В. В., Приплавко С. О.

Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя,

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ МЕТАЛОХЕЛАТІВ НА ОСНОВІ КОБАЛЬТУ НА ПРОЦЕСИ РИЗОГЕНЕЗУ ЖИВЦІВ СМОРОДИНИ ЧОРНОЇ

У статті наведені результати досліджень впливу комплексних сполук на основі фенілантранілової, параамінобензолної кислот та уротропіну, які як центральний атом містять Co^{2+} , на процеси ризогенезу живців смородини чорної (*Ribes nigrum L.*). Показано результати дії цих препаратів залежно від їх концентрації та природи ліганду на процеси коренеутворення. Відповідно до одержаних даних досліджувані металокомплекси доцільно використовувати для стимулювання процесів ризогенезу живців смородини у концентраціях розчинів 1 та 10 мг/л.

Ключові слова: металокомплекси, живці, смородина чорна, процеси коренеутворення, лінійний ріст коренів.

В статье приведены результаты исследований влияния комплексных соединений на основе фенилантраниловой, парааминобензойной кислот и уротропина, которые как центральный атом содержат Co^{2+} , на процессы корнеобразования черенков смородины чёрной (*Ribes nigrum L.*). Показаны результаты действия этих препаратов в зависимости от их концентрации и природы лиганда на процессы корнеобразования. Согласно полученных данных, исследуемые металлокомплексы целесообразно использовать для стимулирования процессов ризогенеза черенков смородины в концентрациях растворов 1 и 10 мг/л.

Ключевые слова: металлокомплексы, черенки, смородина чёрная, процессы корнеобразования, линейный рост корней.

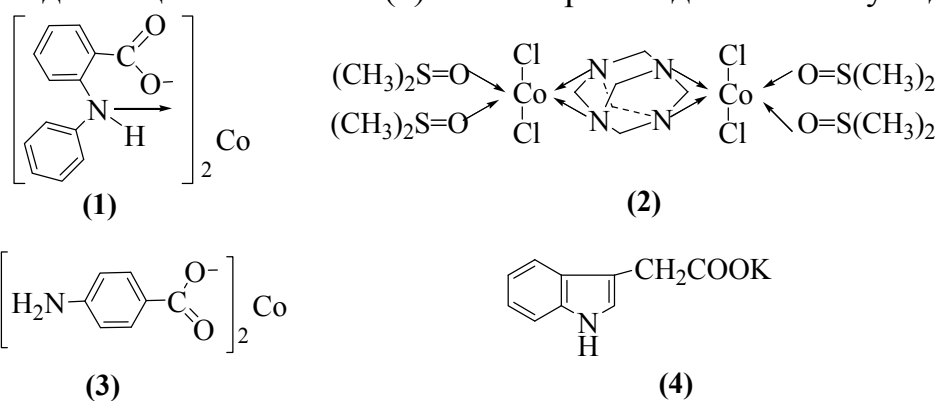
The results of studies of the impact of complex compounds based fenilantranilovoyi, paraaminobenzolnoyi acid and hexamine which the central atom containing Co^{2+} on the processes of root cuttings of black currant (*Ribes nigrum L.*). Displaying the results of these drugs, depending on their concentration and nature of the ligand on the process root. According to the data obtained, studied metal complexes should be used to stimulate processes rhizogeny currant cuttings solutions at concentrations of 1 and 10 mg/l.

Key words: metal complexes, cuttings, black currant, root processes, linear root growth.

Біохімічні дослідження нових регуляторів росту рослин у сучасних умовах набувають все більшого значення. Потреба у регуляторах росту рослин комплексної дії, які включають елементи живлення, в Україні дуже велика, оскільки їх застосування сприяє підвищенню родючості ґрунтів, збереженню енергоресурсів, а їх застосування в землеробстві, рослинництві та лісництві дає результати, яких не можна досягнути іншими методами. Використання цих препаратів дозволяє повніше реалізувати генетичні можливості, підвищити стійкість рослин проти стресових факторів біотичної та абіотичної природи і в кінцевому результаті збільшувати урожайність сільськогосподарських культур та поліпшити якість продукції [1–4]. Цим вимогам відповідають металокомплексні сполуки [5].

Метою нашої роботи є дослідження впливу металокомплексних сполук на основі Мангану на процеси коренеутворення живців смородини чорної (*Ribes nigrum L.*).

Дослідження процесів коренеутворення на живцях смородини були проведені з використанням комплексних сполук на основі фенілантранілової кислоти (ФАК) (1), уротропіну (УР) (2), параамінобензольної кислоти (ПАБК) (3), які як центральний атом містять хімічний елемент Кобальт. Ці препарати синтезовані в спільній проблемній науково-дослідній лабораторії Ніжинського державного університету імені Миколи Гоголя та Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України. Як еталон у цих досліджах використовували гетероауксин (ГЕТ) – калієву сіль індолілоцтової кислоти (4). Як контроль – дистильовану воду.



Препарати, які застосовувались для вкорінення живців, досліджували в концентраціях 1, 10 та 20 мг/л.

Живці смородини, які використовували для виконання дослідів, нарізали з однорічних пагонів, що виростили з основи куща або з нижніх ростових дво-, трирічних гілок, довжиною 18–20 см і діаметром не менше 8 мм. Живці заготовляли до розпускання бруньок. Їх поміщали в банки з розчинами досліджуваних препаратів та тримали в них сім діб у темному приміщенні. Після цього розчини препаратів замінили на воду і поставили у темне прохолодне місце на 2 тижні. По закінченні вказаного терміну підраховували кількість коренів на кожному з живців та довжину кожного кореня. Повторність дослідів триразова.

Статистична та математична обробка результатів здійснювалась за допомогою програми Excel 7.0 для Windows.

Нами було визначено вплив природи металокомплексних сполук на основі Кобальту на коренеутворення та лінійний ріст коренів живців смородини, адже коренева система рослини формує врожай, його якість, стійкість рослин проти посухи, низьких та високих температур.

Встановлено, що досліджувані сполуки виявляють суттєвий вплив на процес коренеутворення живців смородини чорної і за дією у більшості варіантів перевищують показники еталона та контролю. Виявлено, що фізіологічна дія металокомплексів залежить від концентрації препаратів у розчині та його природи. Середні значення з трьох повторностей відображено у табл. 1.

Таблиця 1

Вплив металокомплексів на основі Кобальту
на коренеутворення живців смородини чорної

Речовини	Концентрація, мг/л	Коренеутворююча дія, % до контролю			
		Без обприскування		Додаткове обприскування	
		Кількість коренів	%	Кількість коренів	%
Контроль		10±0,2	100	18±0,5	100
ГЕТ	1	28±0,9	280	28±0,9	156
	10	18±0,5	180	19±0,5	106
	20	16±0,4	160	18±0,5	100
ФАК	1	10±0,2	100	24±0,7	133
	10	35±1,2	350	38±1,3	211
	20	24±0,8	240	13±0,2	73
ПАБ	1	14±0,4	140	23±0,7	128
	10	26±0,8	260	22±0,6	122
	20	22±0,7	220	27±0,8	150
УР	1	14±0,4	140	16±0,4	89
	10	17±0,5	170	17±0,5	95
	20	14±0,4	140	21±0,7	117

Згідно з наведеною таблицею, більшість досліджуваних нами сполук у всіх концентраціях перевищують показники контролю. Найкращі значення при концентрації 1 мг/л мають металокомплекси параамінобензойної кислоти та уротропіну, які перевищують показники контролю на 40 % відповідно до контролю. Стимулююча дія гетероауксину була найвищою і перевищувала показники досліджуваних металокомплексів.

При концентрації 10 мг/л найефективніше стимулювали процеси коренеутворення металокомплекси параамінобензойної та фенілантранілової кислот, які перевищували показники контролю на 160–250 %, а показники еталону на 80–170 %. Таку фізіологічну дію досліджуваних сполук можна пояснити тим, що параамінобензойна кислота входить до складу молекули фолієвої кислоти (вітамін Н₁) і відіграє ключову роль у біосинтезі білків і нуклеїнових кислот.

Фенілантранілова кислота впливає на процеси росту рослин, а також є ефективним протизапальним препаратом нестероїдного типу та антиоксидантом органічних сполук [5–7].

Додаткове обприскування (табл. 2) показало найвищі показники коренеутворення порівняно з контролем при дії металокомплексів на основі фенілантранілової кислоти у концентрації 1 мг/л та 10 мг/л, на основі параамінобензойної кислоти у всіх досліджуваних концентраціях та на основі уротропіну – за концентрації 20 мг/л.

Таблиця 2

Вплив металокомплексів на основі Кобальту
на лінійний ріст коренів живців смородини чорної

Речовини	Концентрація (мг/л)	Лінійний ріст коренів, % до контролю			
		Без обприскування		Додаткове обприскування	
		Корені, см	%	Корені, см	%
Контроль		15,42±0,6	100	15,42±0,67	100
ГА	1	8,5±0,2	114	18,1±0,7	114
	10	10,11±0,1	103	15,83±0,6	103
	20	12,49±0,3	100	15,45±0,6	100
ФАК	1	7,05±0,1	92	19,84±0,5	129
	10	9,16±0,2	126	20,71±0,8	134
	20	9,07±0,4	106	15,26±0,8	99
ПАБ	1	12,32±0,1	129	17,39±0,9	113
	10	13,34±0,1	134	19,55±0,8	127
	20	7,31±0,1	99	20,06±0,5	130
УР	1	11,8±0,7	113	14,25±0,9	92
	10	10,47±0,1	127	19,44±0,7	126
	20	9,64±0,5	130	16,4±0,7	106

З'ясовано, що концентрація досліджуваних розчинів та природа металокомплексів впливають на лінійний ріст коренів живців смородини. Так, комплекси Кобальту на основі параамінобензойної кислоти у концентрації 1 мг/л стимулюють лінійний ріст коренів живців на 29 % порівняно з контролем та на 15 % – порівняно з гетероауксином.

У концентрації 10 мг/л металокомплекси виявляють найвищу ефективність стимуляції лінійного росту кореня. Уротропіновий комплекс у концентрації 10 мг/л стимулює лінійний ріст коренів живців на 27 % порівняно з контролем та на 14 % – з еталоном.

При концентрації 20 мг/л ефективність дії металокомплексних сполук знижується, окрім уротропінового металокомплексу, де ефективність підвищилась на 30 % порівняно з контролем, і на 27 % – з еталоном.

Після додаткового обприскування комплекси Кобальту на основі фенілантранілової кислоти у концентрації 1 мг/л стимулюють лінійний ріст коренів живців на 29 % порівняно з контролем та на 15 % відносно еталону – гетероауксину.

З підвищенням концентрації до 10 мг/л ефективність дії зазначених металокомплексів підвищувалась. Уротропіновий комплекс у концентрації

10 мг/л стимулює лінійний ріст коренів живців на 26 % порівняно з контролем та на 12 % – з еталоном. Таку дію можна пояснити тим, що уротропін широко використовується у фармакології, виявляє протимікробну, протизапальну, місцево-анестезуючу, фунгіцидну, бактерицидну, віруліцидну, спороцидну та антисептичну дії, а диметилсульфоксид, що входить до складу комплексу, підвищує проникність речовин через мембрани клітин [6].

При концентрації 20 мг/л ефективність дії металокомплексних сполук знижується, окрім металокомплексу параамінобензойної кислоти, де ефективність підвищилась на 30 % порівняно з контролем і на 16 % – з еталоном.

Відповідно до одержаних результатів досліджувані металокомплекси впливають на біохімічні процеси рослин і тому їх доцільно використовувати для стимулювання росту живців смородини при концентрації розчину 1 мг/л та 10 мг/л. Зазначені металохелати можуть становити практичний інтерес для пошуку нових синтетичних регуляторів росту плодово-ягідних культур.

Література

1. Калинин Л. Ф. Биологически активные вещества в растениеводстве / Л. Ф. Калинин. – К. : Наукова думка, 1984. – 320 с.
2. Калінін Л. Ф. Застосування регуляторів росту в сільському господарстві / Л. Ф. Калинин. – К. : Урожай, 1989. – 168 с.
3. Шевелуха В.С. Регуляторы роста растений / В. С. Шевелуха. – М. : Агропромиздат, 1990. – 185 с.
4. Пономаренко С. П. Українські регулятори росту рослин / С. П. Пономаренко // Елементи регуляції в рослинництві : зб. наук. праць. НАН України. — К. : ВВП “Компас”, 1998. – С. 10–16.
5. Гавій В. М. Вплив металокомплексних сполук на основі мангану на процеси коренеутворення живців смородини чорної / В. М. Гавій, С. О. Приплавко, В. В. Суховеев, О. В. Суховеев // Наукові записки Тернопільського національного педагогічного університету імені Володимира Гнатюка. Серія “Біологія”. – 2013. – № 1 (54). – С. 54–58.
6. Справочник по клинической фармакологии и фармакотерапии / И. С. Чекман, А. И. Пелешук, О. А. Пятак и др. ; под ред. И. С. Чекмана, А. П. Пелешука, О. А. Пятака. – Київ: Здоров’я, 1987. – 736 с.
7. Гайдукевич О. М. Аналітичні можливості і кількісні співвідношення “структура – біологічна активність” сульфамойльних похідних фенілантранілової кислоти / О. М. Гайдукевич, Т. В. Жукова, О. М. Свечнікова, К. В. Диннік, Ю. В. Сич, С. Г. Леонова, Н. Є. Шкуренко, В. П. Мороз // Вісник фармації. – 1996. – № 1–2. – С. 61–65.

СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ 2-ПРИМІДИНУ

Розглянуто синтез, фізико-хімічні, спектральні та фармакологічні властивості азометинів на основі піримідину. Показано, що вони можуть становити інтерес як нові фармацевтичні засоби.

Ключові слова: похідні піримідину, азометини, фізико-хімічні, спектральні властивості, фармакологічна активність.

Рассмотрен синтез, физико-химические и фармакологические свойства азометинов на основе пириимидина. Показано, что они могут представлять интерес как новые фармацевтические средства.

Ключевые слова: производные пириимидина, азометины, физико-химические, спектральные свойства, фармакологическая активность.

Reviewed synthesis, physical-chemical, spectral, and pharmacological properties azomethines based pyrimidine. It is shown that they can be of interest as new pharmaceuticals.

Key words: pyrimidine derivatives, azomethines, physical-chemical, spectral properties, pharmacological activity.

У медичній практиці широко використовують найрізноманітніші лікарські засоби, синтезовані на основі піримідину. Зокрема, із 1500 найбільш відомих лікарських засобів 5 % складають препарати піридинового і 6 % – препарати піперидинового ряду [1].

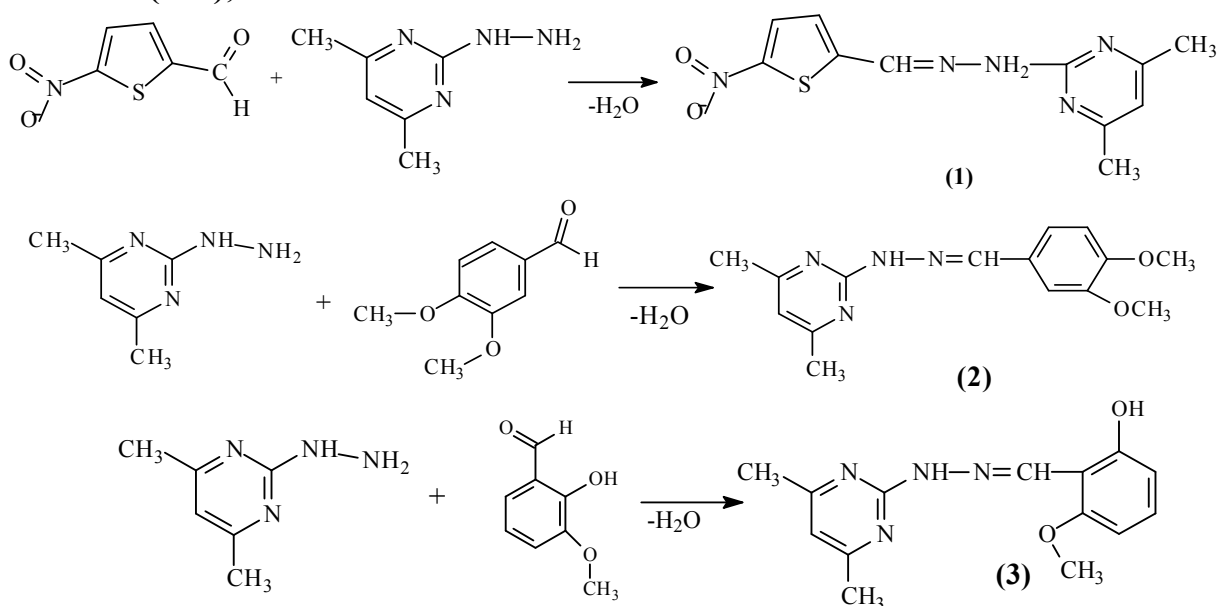
Із синтетичних похідних піримідину як лікарські препарати широко застосовують похідні барбітурової кислоти і урацилу [2].

Барбітурова кислота лежить в основі великого класу широко використовуваних снодійних речовин, наприклад барбітуратів. На основі похідних урацилу створено ряд антивірусних препаратів [2]. Похідні 2-піримідину виявляють антимікробні та антибактеріальні властивості, мають протипухлинну дію (рак підшлункової залози), виконують судинорозширювальну функцію тощо. Так, похідні тієно[2,3-d]піримідину становлять значний інтерес як потенційні об'єкти для пошуку нових фізіологічно активних сполук. Їх біологічна дія проявляється в значних анальгетичних і протизапальних властивостях [5; 6]. Вивчено протисудомні властивості нових похідних [1,2,4]триазоло[1,5-a]піримідину на моделі аудіогенних судом [7]. Найбільшу активність виявив 5-аміно-7-(4-хлорофеніл)-4,7-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-a]піримідин-6-карбонітрил.

Автором [8] на 2,4,6,8-тетразаміщених піримідо[5,4-d]піримідинів вперше одержано дані про гостру токсичність, анальгетичну, антиексудативну, снодійну та діуретичну активності синтезованих сполук. Знайдено сполуки із значним рівнем анальгетичної активності та дії на ЦНС.

Тому метою нашої роботи був синтез нових похідних піримідину та дослідження їх фізико-хімічних, спектральних та деяких практично корисних властивостей.

Нами запропоновані методи синтезу похідних піримідину, зокрема азометинів (1–3), за схемами:



Склад і будову синтезованих сполук (1–3) підтверджено елементним аналізом і методом ЯМР ^1H спектроскопії.

Моделювання фармакологічної активності одержаних сполук (1–3) проведено нами за допомогою комп'ютерної програми PASS (Prediction of Activity spectra for Substances) версії 1.703 [3] і програми Pharmaexpert [4], які прогнозують на основі структурної формули сполуки понад 500 видів активностей і допомагають звузити межі експериментального скринінгу для виявлення сполук-лідерів. При обробці даних враховували індекс активності, який становить більше 50 %. У результаті проведених досліджень виявлено такі фармакологічні властивості для речовини 1 (див. табл. 1).

Таблиця 1

Індекс активності сполуки (1)

Відсоток	Фармакологічні властивості
95,6	HMGCS2 expression enhancer
85,7	Mcl-1 antagonist
76,1	Antimycobacterial
71,9	Antituberculosic
61,6	Antineoplastic (pancreatic cancer)
51,1	Interleukin agonist
50,5	PfA-M1 aminopeptidase inhibitor

У ході досліджень виявлені такі фармакологічні властивості речовини 2 (табл. 2).

Таблиця 2

Індекс активності сполуки (2)

Відсоток	Фармакологічна активність
97	HMGCS2 expression enhancer
73,4	Interleukin agonist
71,2	Insulysin inhibitor
69,4	Mcl-1 antagonist

66,3	Interleukin 12 agonist
65,8	PfA-M1 aminopeptidase inhibitor
65,2	Corticosteroid side-chain-isomerase inhibitor
67,3	Nootropic
61,4	Taurine dehydrogenase inhibitor
58	Pterin deaminase inhibitor
56,6	Antiviral (Picornavirus)
53,8	Aspartate-phenylpyruvate transaminase inhibitor
51,8	Antimycobacterial
56,1	Kidney function stimulant
52,3	Amine dehydrogenase inhibitor

Внаслідок аналізу результатів виявлено таку фармакологічну активність у речовини 3 (див. табл. 3):

Таблиця 3

Індекс активності сполуки (3)

Відсоток	Фармакологічна активність
84,9	HMGCS2 expression enhancer
72,1	CDP-glycerol glycerophosphotransferase inhibitor
65,9	Aspartate-phenylpyruvate transaminase inhibitor
60,2	Amine dehydrogenase inhibitor
61,0	Phosphatase inhibitor
58,8	Taurine dehydrogenase inhibitor
53,3	Phosphopantothenoylcysteine decarboxylase inhibitor
50	Aminomuconate-semialdehyde dehydrogenase inhibitor
53	Aldehyde oxidase inhibitor
58,5	Aspulvinone dimethylallyltransferase inhibitor

Відповідно до наведених таблиць сполуки (1–3) можуть виявляти досить широкий спектр фізіологічної дії, але найбільш вірогідною є активність щодо HMGCS2 expression enhancer.

Висновки

1. Нами були синтезовані нові гетероароматичні азометани, що містять піримідиновий та тіофеновий (сполука 1) або ароматичний (сполуки 2 та 3) цикли.
2. Проведено комп'ютерне прогнозування фармакологічної активності синтезованих сполук за допомогою програми PASS та Pharmaexpert.
3. Отримані результати свідчать про можливість спрямованого синтезу нових фармацевтичних засобів з широким спектром фізіологічної дії.

Література

1. Кривов'яз А. О. Синтез ацетамідних похідних піримідину та прогноз їх біологічної активності / А. О. Кривов'яз, В. Г. Лендел // Вчені записки Таврійського національного університету ім. В. І. Вернадського. Серія "Біологія, хімія". – 2011. – Т. 24 (63), № 2. – С. 360–366.
2. Крыльский Д. В. Гетероциклические лекарственные вещества : учебное пособие по фармацевтической химии / Д. В. Крыльский, А. И. Сливкин. – Воронеж : Воронежский государственный университет, 2007. – 234 с.

3. Orechovich V. N. Institute of Biomedical Chemistry. PASS. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://195.178.207.233/PASS/>. – Назва з екрана.
4. Pharmaexpress. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://pharmaexpert.ru/PASSonline/predict.php>. – Назва з екрана.
5. Васькевич Р. И., Хрипак С. М., Станинец В. И., Зборовский Ю. Л., Чернега А. Н. Синтез конденсированных тиазолотиенопиримидинов / Р. И. Васькевич, С. М. Хрипак, В. И. Станинец, Ю. Л. Зборовский, А. Н. Чернега // ЖОрХ. – 2000. – № 7. – С. 1091–1096.
6. Хрипак С. М. Синтез похідних 2-гідразино-5,6-R1,R2-тієно[2,3-d]піримідин-4(3Н)-ону / С. М. Хрипак, Р. І. Васькевич, В. І. Станінець, Ю. Л. Зборовський // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія “Хімія”. – Вип. 3. – 1998. – С. 97–100.
7. Северіна Г. І. Синтез, фізико-хімічні властивості та протисудомна активність похідних 3-аміно- та 4-аміно-3-меркапто-1,2,4-триазолу та продуктів їх хімічних перетворень [Електронний ресурс] : автореф. дис. ... канд. фармац. наук : спец. 15.00.02 / Г. І. Северіна. – Х., 2010. – 20 с. – С.16–17. Режим доступу: <http://dspace.nuph.edu.ua/handle/123456789/255>. – Назва з екрана.
8. Колесніков О. В. Синтез, хімічні перетворення та біологічна активність похідних піримідинтіону, хіназолінтіону та піримідо[5,4-d]піримідину [Електронний ресурс] : дис. ... канд. наук: спец. 15.00.02 / О. В. Колесніков – 2008. Режим доступу: <http://www.lib.ua-ru.net/diss/cont/341233.html>. – Назва з екрана.

УДК 631.95:549.251.29:635.652.2

Дегтярєв Ф. В., Дроздова Н. И.

Гомельский государственный университет имени Франциска Скорины

К ВОПРОСУ О ВЗАИМНОМ ВЛИЯНИИ ЭЛЕМЕНТОВ НА НАКОПЛЕНИЕ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ В РАСТЕНИЯХ ФАСОЛИ ОБЫКНОВЕННОЙ

В експериментальних умовах вивчено взаємне впливання свинцю, кадмію та цинку при їх накопленні в рослинах. Підтверджено впливання трилону Б на накоплення важких металів в надземній фітомасі. Встановлено, що при внесенні ефектора фіторемедіації збільшується винос елементів з ґрунту в надземну частину рослини. Виявлено позитивну кореляцію між виносом цинку та кадмію, що дозволяє судити про взаємне впливання в умовах експерименту.

Ключевые слова: фіторемедіація, транслокація, трилон Б, важкі метали, взаємне впливання.

В експериментальних умовах вивчено взаємний вплив свинцю, кадмію та цинку при їх накопленні в рослинах. Підтверджено вплив трилону Б на накоплення важких металів в надземній фітомасі. Встановлено, що при

внесенні ефектора фітореMediaції збільшується винос елементів з ґрунту в надземну частину рослини. Виявлена позитивна кореляція між виносом цинку і кадмію, що дозволяє судити про взаємний вплив в умовах експерименту.

In experimental conditions mutual influence of lead, cadmium and zinc is studied at their accumulation in plants. Influence of disodium EDTA on accumulation of heavy metals in overground phytoweight is confirmed. It is established that with introduction of an effector of a fitoremediation carrying out of elements from the soil in overground part of a plant increases. Positive correlation between zinc and cadmium carrying out is revealed, that allows to judge about mutual influence in experimental conditions.

Среди химических элементов тяжелые металлы являются наиболее токсичными, так как обладают большим сродством к физиологически важным органическим соединениям и способны инактивировать последние, а также могут накапливаться в организме, вызывая явно выраженное не только специфическое, но и хроническое действие. Они ингибируют фотосинтез, нарушают минеральное питание, тормозят рост, изменяют водный баланс и гормональный статус растений. В экологическом мониторинге особое внимание уделяется контролю четырех элементов: свинцу, цинку, меди и кадмия. Они относятся к, так называемой, группе обязательного контроля.

В литературе широко рассматривается метод фитоэкстракции – извлечение растением из почвы тяжелых металлов с последующим накоплением в надземной фитомассе. Выделяют естественную и индуцированную фитоэкстракцию. Индуцированная фитоэкстракция осуществляется с применением эффекторов, которые представляют собой комплексоны [1]. Однако вопрос о целесообразности их использования остается открытым, ввиду разрозненности данных и невыясненном вопросе о токсичности эффекторов, так как при их разложении в почве образуются различные компоненты, токсичность которых не установлена.

Для изучения вопроса о взаимном влиянии элементов при накоплении их в растениях был выполнен модельный эксперимент по изучению накопления свинца, цинка и кадмия у представителя семейства бобовых – фасоли обыкновенной (*Phaseolus vulgaris* L.). В условиях опыта вносились два элемента, относящиеся к первому классу опасности: свинец и кадмий. Для заражения почвы вносились нитрат свинца и нитрат кадмия в дозах, соответствующих 1 значению ОДК, 2,5 ОДК и 5 ОДК, что соответствовало следующим концентрациям для ионов: для свинца: 50 мг/кг, 125 мг/кг и 250 мг/кг соответственно, для кадмия: 1 мг/кг, 2,5 мг/кг и 5 мг/кг.

В работе исследована возможность использования в качестве эффектора фитоэкстракции комплексообразователя динатриевой соли этилендиамин-тетрауксусной кислоты (трилон Б), которая вносилась в концентрации 372 мг/кг почвы (1 ммоль/кг почвы). С точки зрения химии комплексных соединений этилендиаминтетрауксусная кислота представляет собой гексадентатный лиганд. ЭДТА является комплексоном, который образует водорастворимые хелатные соединения. С рассматриваемыми в работе ионами трилон Б образует комплексные соединения, константы устойчивости которых приведены в таблице 1.

Таблица 1

Ионные радиусы рассматриваемых ионов и константы устойчивости их комплексов с трилоном Б

Ионы	Ионный радиус, Å	lg K _{ML}
Pb ²⁺	0,64	17,88
Cd ²⁺	0,99	16,36
Zn ²⁺	0,83	16,44

Методом атомно-адсорбционной спектроскопии установлены концентрации тяжелых металлов в надземной фитомассе фасоли обыкновенной, собранной на стадии созревания семян (таблицы 2–3). Исходя из полученных данных был рассчитан вынос и относительный вынос элементов в надземную фитомассу (таблицы 4–5).

Таблица 2

Влияние соединений кадмия на накопление элементов в надземной фитомассе

Условия опыта	Определяемые показатели		
	Zn, мг/кг	Cd, мг/кг	Pb, мг/кг
Cd 1 ОДК	57,656	0,085	1,473
Cd 2,5 ОДК	59,491	0,080	1,290
Cd 5 ОДК	61,105	0,078	1,721
Cd 1 ОДК + трилон Б	95,511	0,139	1,859
Cd 2,5 ОДК + трилон Б	74,541	0,139	1,113
Cd 5 ОДК + трилон Б	88,366	0,225	2,222
Трилон Б	102,548	1,124	1,837
Контроль	58,081	0,077	1,133

При дополнительном внесении нитрата кадмия существенных отличий в накоплении кадмия в сравнении с контролем не наблюдается. Однако уже при совместном внесении нитрата кадмия и трилона Б концентрация кадмия в надземной фитомассе возрастает в 2–3 раза. Также стоит отметить увеличение концентрации цинка в надземной фитомассе в вариантах опыта с внесением трилона Б в 1,3–1,8 раза по сравнению с контролем. Это позволяет сделать предположение о взаимном влиянии цинка и кадмия как элементов-аналогов, что подтверждается литературными данными [2].

Таблица 3

Влияние соединений свинца на накопление элементов в надземной фитомассе

Условия опыта	Определяемые показатели		
	Zn, мг/кг	Cd, мг/кг	Pb, мг/кг
Pb 1 ОДК	53,837	0,046	3,515
Pb 2,5 ОДК	55,104	0,068	1,898
Pb 5 ОДК	73,190	0,069	2,704
Pb 1 ОДК + трилон Б	61,358	0,061	10,205
Pb 2,5 ОДК + трилон Б	89,494	0,113	10,220
Pb 5 ОДК + трилон Б	94,547	0,130	22,893
Трилон Б	102,548	1,124	1,837
Контроль	58,081	0,077	1,133

Установлено, что в условиях эксперимента при совместном внесении нитрата свинца и трилона Б возрастает содержание свинца в 10–22 раза по сравнению с контролем. Отмечается также уменьшение содержания свинца в надземной фитомассе при внесении его в концентрациях 125 мг/кг и 250 мг/кг без комплексона, по сравнению с вариантом 1 ОДК. Это может быть обусловлено активацией защитных механизмов растения.

Таблица 4

Влияние соединений кадмия на вынос и относительный вынос элементов из почвы в растение

Условия опыта	Относительный вынос, %			Вынос, мг		
	Pb	Zn	Cd	Pb	Zn	Cd
Cd 1 ОДК	0,1842	1,2471	0,0953	0,0247	0,9664	0,0014
Cd 2,5 ОДК	0,1585	1,2645	0,0440	0,0212	0,9798	0,0013
Cd 5 ОДК	0,1109	0,6812	0,0123	0,0149	0,5278	0,0007
Cd 1 ОДК + трилон Б	0,1840	1,6352	0,1233	0,0247	1,2671	0,0018
Cd 2,5 ОДК + трилон Б	0,0659	0,7635	0,0368	0,0088	0,5916	0,0011
Cd 5 ОДК + трилон Б	0,1457	1,0020	0,0360	0,0195	0,7765	0,0020
Трилон Б	0,1709	1,6503	20,0234	0,0229	1,2788	0,0140
Контроль	0,0943	0,8357	0,8672	0,0126	0,6476	0,0009

Анализ данных таблицы 4 показывает, что эффективность индуцируемой фитоэкстракции невелика, о чем свидетельствуют значения относительного выноса элементов. Максимальный вынос в условиях эксперимента отмечали для цинка (0,8–1,7 %), что может быть обусловлено его значительной физиологической ролью и отсутствием дополнительного внесения данного элемента. В случае свинца и кадмия значения относительных выносов находились в пределах 0,07–0,18 % и 0,01–0,87 % соответственно.

По показателям относительных выносов элементы образуют последовательность: Zn < Pb < Cd. В условиях эксперимента выявлена корреляционная зависимость между выносом цинка и кадмия. Корреляция прямая, средняя по силе ($r = 0,6$) и достоверная при уровне значимости значительно меньше 0,05. Таким образом, можно сделать вывод о взаимном влиянии цинка и кадмия при их транслокации в системе “почва – растения”.

Таблица 5

Влияние соединений свинца на вынос и относительный вынос элементов из почвы в растение

Условия опыта	Относительный вынос, %			Вынос, мг		
	Pb	Zn	Cd	Pb	Zn	Cd
Pb 1 ОДК	0,0358	0,8270	0,3911	0,0418	0,6408	0,0005
Pb 2,5 ОДК	0,0117	0,8383	0,6214	0,0224	0,6496	0,0008
Pb 5 ОДК	0,0123	1,3612	0,8499	0,0390	1,0548	0,0010
Pb 1 ОДК + трилон Б	0,0835	0,7578	0,6559	0,0977	0,5872	0,0006
Pb 2,5 ОДК + трилон Б	0,0448	0,9724	1,5102	0,0861	0,7535	0,0010
Pb 5 ОДК + трилон Б	0,0912	1,5415	0,6499	0,2892	1,1945	0,0016
Трилон Б	0,1709	1,6503	20,0234	0,0229	1,2788	0,0140
Контроль	0,0943	0,8357	0,8672	0,0126	0,6476	0,0009

Анализ данных таблицы 5 показывает, что эффективность индуцируемой фитоэкстракции невелика, о чем свидетельствуют значения относительного выноса элементов. Максимальный вынос в условиях эксперимента отмечали для цинка (0,8–1,7 %), что может быть обусловлено его значительной физиологической ролью и отсутствием дополнительного внесения данного элемента. В случае свинца и кадмия значения относительных выносов находились в пределах 0,01–0,17 % и 0,39–1,5 % соответственно.

По показателям относительных выносов элементы образуют последовательность: Zn < Cd < Pb.

Согласно полученным данным между выносом цинка и свинца наблюдается корреляционная зависимость, корреляция прямая, средняя по силе ($r = 0,4$) и достоверная при уровне значимости значительно меньше 0,05. Однако корреляция слабее, нежели между кадмием и цинком. Это позволяет сделать предположение о том, что кадмий и цинк влияют на транслокацию друг друга сильнее, чем другие элементы. Это объясняется близкими по размеру ионными радиусами (таблица 1) и в случае внесения трилона Б – примерно одинаковыми значениями констант устойчивости образующихся хелатных комплексов.

Таким образом, в эксперименте подтверждается взаимное влияние элементов при их транслокации из почвы в растение. Это влияние сильнее выражено между цинком и кадмием, что может быть связано их с близкими характеристиками. Установлено, что при внесении эффектора фиторемедиации усиливается накопление тяжелых металлов в надземной фитомассе фасоли обыкновенной, однако вынос элементов невелик.

Литература

1. Галиулин Р. В. Влияние эффекторов фитоэкстракции на ферментативную активность почвы, загрязненной тяжелыми металлами / Р. В. Галиулин, Н. В. Башкин, Р. Р. Галиулина, Р. Кухарски, Е. Малковски, Е. Мархвинска // Агрехимия. – 1998. – № 7. – С.77–86.
2. Wallace A., Romney E. M., Alexander G. V., Zinc-cadmium interactions on the availability of each to bush bean plants grown in solution culture / A. Wallace, E. M. Romney, G. V Alexander // J Plant Nutr. – 1980. – P. 2–51.

УДК 577.352.336:613.165:621.373.8

Дістанов В. Б.¹, Гаврилiна О. М.¹, Рошаль А. Д.², Дюбко Т. С.³,
Фалалєва Т. В.¹

¹ Національний технічний університет “Харківський політехнічний інститут”

² Харківський Національний університет ім. В. М. Каразіна

³ Інститут проблем кріобіології і кріомедицини НАНУ, м. Харків

СИНТЕЗ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ДЕЯКИХ ПОХІДНИХ 4-МОРФОЛІНОНАФТАЛЕВОЇ КИСЛОТИ

У статті розглянуті питання можливості використання похідних 4-морфолінонафталенової кислоти як флуоресцентних зондів для виявлення деяких

захворювань на ранній стадії. Багато похідних цієї кислоти мають різноманітну біологічну активність. Залежно від присутності в структурі молекули замісників різної природи (електронодонорні або електроноакцепторні) змінюється вплив на можливу взаємодію речовини з організмом людини. Розглянуті деякі аспекти до цього підходу.

Ключові слова: 4-морфолінонафталева кислота, флуоресцентний зонд, біологічна активність.

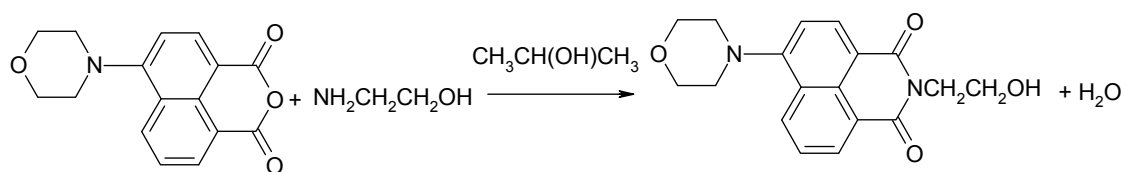
В данной статье рассмотрены вопросы возможности использования производных 4-морфолинонафталево́й кислоты в качестве флуоресцентных зондов для выявления некоторых заболеваний на ранней стадии. Многие производные этой кислоты обладают различной биологической активностью. В зависимости от наличия в структуре молекулы заместителей различной природы (электронодонорные или электроноакцепторные) изменяется влияние соединения на возможное взаимодействие с организмом человека. Рассмотрены некоторые аспекты к этому подходу.

This article discusses issues of possible usage of 4-morpholinonaphthalic acid derivatives as fluorescent probes for determination of some diseases on early stages. Many derivatives of this acid have different biological activity. Depending on presence of different substitutes (electron donor or electron acceptor) in molecules structure substance influence on possible interaction with human organism is changed. Some aspects of this approach were considered.

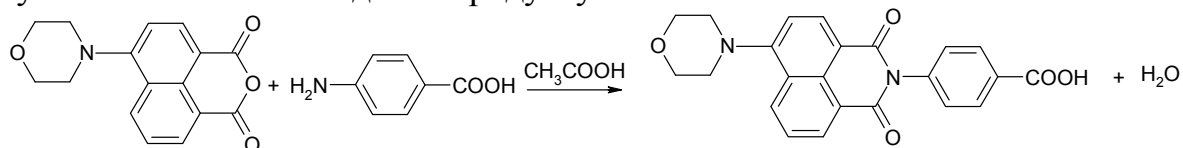
Одним з перспективних напрямків використання 4-заміщених нафталімідів є дуже велика перспектива їх застосування як флуоресцентних зондів для медико-біологічних досліджень. Упродовж багатьох років деякі похідні нафталевої кислоти (1,8-нафталіндикарбонова кислота) були досліджені в такій якості. Наприклад, оксиоктилімід 4-діетаноламінонафталевої кислоти був використаний як флуоресцентний зонд для визначення кількості альбуміну [1]. Деякі похідні 3-сульфо-4-морфоліно-1,8-нафтоіленбензімідазолу є ефективними флуоресцентними зондами для визначення ранньої діагностики патологічних змін крові людини при вагітності різної тяжкості та тиреотоксикозів [2].

Враховуючи, що похідні нафталевої кислоти за своїми характеристиками повністю відповідають можливості їх використання для медико-біологічних досліджень, метою даної роботи є синтез і дослідження деяких водорозчинних 4-морфолінозаміщених 1,8-нафталіндикарбонової кислоти. В якості таких сполук нами були вибрані наступні речовини: N-(β-оксіетиламіно)-4-морфолінонафталімід, *n*-(карбоксіфеніл)аміно-4-морфолінонафталімід, динатрієва сіль 4-морфолінонафталевої кислоти. Ці похідні були вибрані щоб зменшити вплив замісників у нафталіновому кільці на спектральні властивості продуктів взаємодії люмінофору з білком, а також на фізико-хімічні характеристики модифікованих білкових матеріалів.

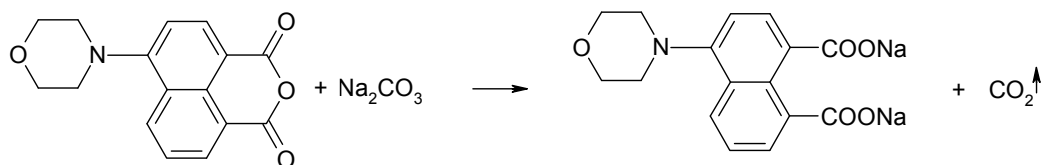
Синтез вищевказаних люмінофорів проводився за наступними схемами:



N-(β-Оксіетиламіно)-4-морфолінонафталімід (речовина 1) отримували кип'ятінням 4-морфолінонафталевого ангідриду з моноетаноламіном в оцтовій кислоті з наступною очисткою вихідного продукту.



N-(п-(Карбоксифеніл)аміно)-4-морфолінонафталімід (сполука 2) отримували аналогічним способом: 4-морфолінонафталевий ангідрид кип'ятили з п-амінобензойною кислотою в оцтовій кислоті, після чого вихідний продукт підлягав очищенню.



Динатрієва сіль 4-морфолінонафталевої кислоти (речовина 3) була отримана кип'ятінням 4-морфолінонафталевого ангідриду в 10 % розчині карбонату натрію, після чого в охолоджений розчин було додано активоване вугілля, і при температурі кипіння содового розчину протягом 20–30 хвилин реакційна маса витримувалась. Потім, після охолодження до кімнатної температури, розчин випаровувався до початку випадання кристалів. Після охолодження осад відфільтровувався і сушився.

Для підтвердження правильного вибору органічних люмінофорів як флуоресцентних зондів були проведені розрахунки ймовірної біологічної активності синтезованих сполук, які наведені в таблиці.

Прогноз біологічної активності синтезованих люмінофорів проведений з використанням програмного комплексу PASS C&T (Prediction of Activity Spectra for Substances: Complex & Training), що містить масив даних більш 30000 біологічно-активних речовин з відомою біологічною активністю, і охоплює більше 400 фармакологічних ефектів, механізмів дії, а також мутагенність, канцерогенність, тератогенність та ембріотоксичність. Середня точність прогнозу за допомогою PASS C&T (поточний контроль з почерговим виключенням по одній сполуці з досліджуваної вибірки) становить близько 84 %.

Оцінка біологічної активності в PASS C&T має вигляд значень (так/ні). Результати прогнозу, що видаються, крім назв активності, містять у собі оцінки ймовірної наявності (Pa) будь-якої активності, що мають значення від 0 до 1.

Метою нашого дослідження є пошук базових структур для лікарських засобів, що являють собою елементи новизни та мають бажані показники селективної дії, для яких Pa > 0.5.

Якщо поряд з основною дією можливого препарату проявляються небажані побічні ефекти, то при відборі перспективних для досліджень сполук ми керувались комбінованим критерієм:

- наявність у прогнозованому спектрі необхідних ефектів / механізмів;
- відсутність небажаних ефектів / механізмів.

В цьому випадку виникає велика кількість комбінацій, прогнозованих програмою PASS видів активності з бажаними і небажаними ефектами. Для їхнього аналізу нами використана програма ІВІАС, що дає можливість встановити взаємозв'язки між фармакологічними ефектами й механізмом дії біологічно активних речовин.

Програма PASS дає великі можливості для знаходження нових біологічно активних сполук, але, необхідно мати на увазі, що система PASS C&T не може дати однозначну відповідь, чи стане конкретна речовина лікарським препаратом, оскільки це буде залежати також від багатьох інших факторів (порівняльної оцінки безпеки і клінічної ефективності, наявності необхідних умов для розробки та запровадження тощо). Прогноз, однак, може допомогти визначити, які тести найбільш адекватні для вивчення біологічної активності конкретної хімічної сполуки і які досліджувані сполуки найбільше ймовірно виявлять необхідні ефекти.

На основі дослідження отриманих нами синтезованих сполук, з використанням програми PASS, були отримані наступні дані про можливу біологічну активність відібраних сполук, що наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Прогнозована медико-біологічна активність синтезованих сполук

Активність	Ймовірність наявності активності, %		
	Продукт 1	Продукт 2	Продукт 3
Антагоніст рецепторів анафілатоксину	84,9	65,5	–
Гіперглікемічний	65,9	57,3	–
Рібупозо-3-фосфат епімеразного інгібітору	62,2	75,9	52,4
Ксеростомія	61,4	53,1	–
Інсуліновий інгібітор	54,0	71,6	–
Протисудомний	52,6	53,5	–
Антагоніст тромбоксану В2	50,6	60,6	–
Ларингоспазм	48,0	58,5	–
Протиекземної дії	–	73,4	–
Інгібітор проникності мембран	53,8	59,6	–
Лікування фобічних розладів	–	69,1	–
Ацидоз	–	61,1	–
Збудливість	50,8	–	–
Ноотропна	53,7	–	–
Протиневритична	82,1	–	–
Радіосенсибілізуюча речовина	63,0	–	–

Як видно з таблиці, найбільш перспективними є речовини 1 та 2, які, імовірно за все, мають можливість найбільш ефективно зв'язуватися з молекулою білка.

Для того щоб більш якісно підійти до досліджень медико-біологічних властивостей флуоресцентних зондів, треба зробити декілька попередніх квантово-хімічних розрахунків люмінофорів, визначити вплив геометричної

структури люмінофору, яка може підказати можливість фрагментів у молекулі білка для їх більш ефективної взаємодії з молекулою зонду. По-друге, необхідно визначити полярність речовин, дипольний момент, чутливість до полярності середовища, геометричні розміри молекул та їхній заряд, а також здатність до утворення водневих зв'язків. Окрім того, необхідно вивчити зміну флуоресцентних характеристик зонду після взаємодії з білком. Такі дані дають змогу до вирішення питання про ефективність використання запропонованих сполук при визначенні можливості їх використання в подальших дослідженнях.

Дослідження, які були проведені з використанням синтезованих люмінофорів на водних розчинах альбуміну – білка, який часто використовується як тестовий при оцінці потенційних можливостей нового флуоресцентного барвника, показали, що зазначені речовини чутливі до незначних конфірмаційних змін білка, які викликані найменш руйнівним “швидким” охолодженням до температури рідкого азоту (-196 °С). При цьому, залежно від конкретної хімічної будови бокових радикалів, спостерігається різна реакція барвників на конформаційні змінення білка, що може бути пов'язане з різними механізмами їх взаємодії з макромолекулою білка і, таким чином, дозволяє досліджувати різноманітні частини білкової молекули.

Синтезовані сполуки виявили також чутливість до конформаційного стану патологічно змінених білків плазми крові хворих, які страждають токсикозами вагітності різної тяжкості і тиреотоксикозом. Цей підхід може бути використаний при розробці експрес-методів діагностики і моніторингу цих захворювань.

Література

1. Айдыралиев Р. К. Взаимодействие флуоресцентных зондов с плазмой крови / Р. К. Айдыралиев, Г. Е. Добрецов, Е. Н. Лапшин и др. // Биофизика. – 1988. – Т. 33. № 2. – С. 378
2. Дістанов В. Б. Синтез та дослідження похідних карбонових кислот – потенційних біологічно-активних речовин. 1. Синтез похідних 4-мофолінонафталіміду / В. Б. Дістанов, В. Ф. Берданова, В. А. Шаповалов та ін. // Вісник фармації. – 1999. – № 1 (19). – С. 17–20

УДК 547.592.12

Дяченко И. В.¹, Рамазанова Е. Ю.², Дяченко В. Д.¹

¹ Луганский национальный университет имени Тараса Шевченко

² Донбасский государственный технический университет

СИНТЕЗ ЗАМЕЩЕННЫХ ЦИКЛОГЕКСАНА ПО РЕАКЦИИ МИХАЭЛЯ

Проаналізовано літературні дані щодо синтезу заміщених циклогексану за реакцією Міхаеля та розглянуто ймовірні механізми утворення кінцевих продуктів.

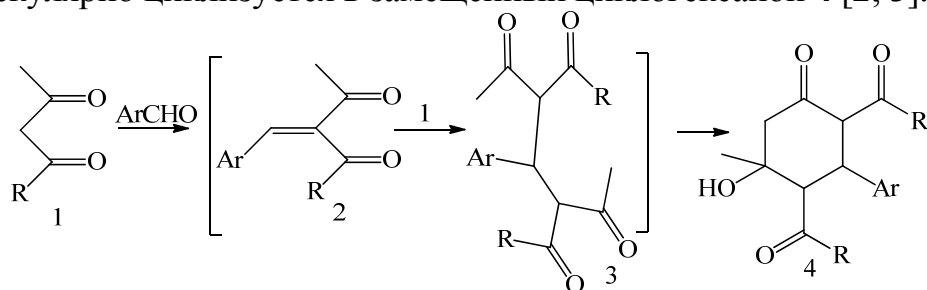
Проанализированы литературные данные относительно синтеза замещенных циклогексана по реакции Михаэля и рассмотрены вероятные механизмы образования конечных продуктов.

Published data concerning the synthesis of substituted cyclohexane by Michael reaction and considered probable mechanisms of formation of the products.

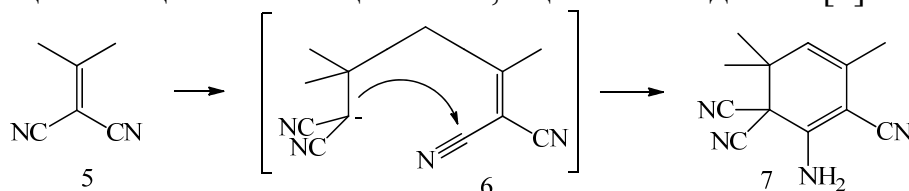
Ключевые слова: реакция Михаэля, обмен метиленовыми компонентами, конденсации Кневенагеля, внутримолекулярная циклизация.

Реакция Михаэля нашла широкое применение для синтеза разнообразных гетероциклов [1]. В то же время получение карбоциклов по этому пути представлено в литературе незначительным количеством примеров. Преимущественно по этой реакции получены шестичленные замещенные частично или полностью гидрированные карбоциклы.

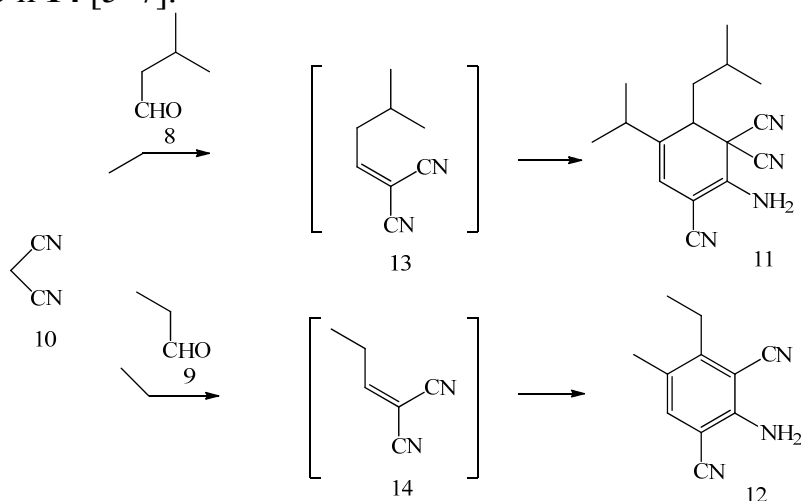
Взаимодействие 1,3-дикетонов **1** с ароматическими альдегидами в этаноле в присутствии пиперидина не останавливается на стадии соответствующего алкена Кневенагеля **2**, а осуществляется присоединение по Михаэлю соединения **1** к олефину **2**. Возникший таким путем аддукт Михаэля **3** в условиях реакции внутримолекулярно циклизуется в замещенный циклогексанон **4** [2; 3].



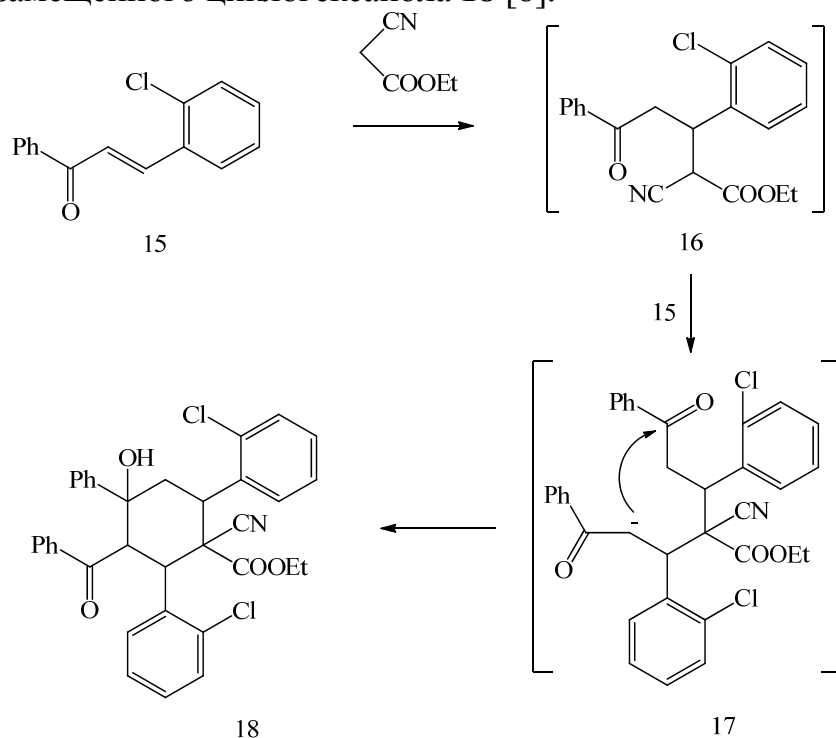
В присутствии органических оснований изопропилиденмалонитрил **5** при комнатной температуре легко димеризуется по Михаэлю до аддукта **6** с дальнейшей циклизацией в замещенный 1,3-циклогексадиен **7** [4].



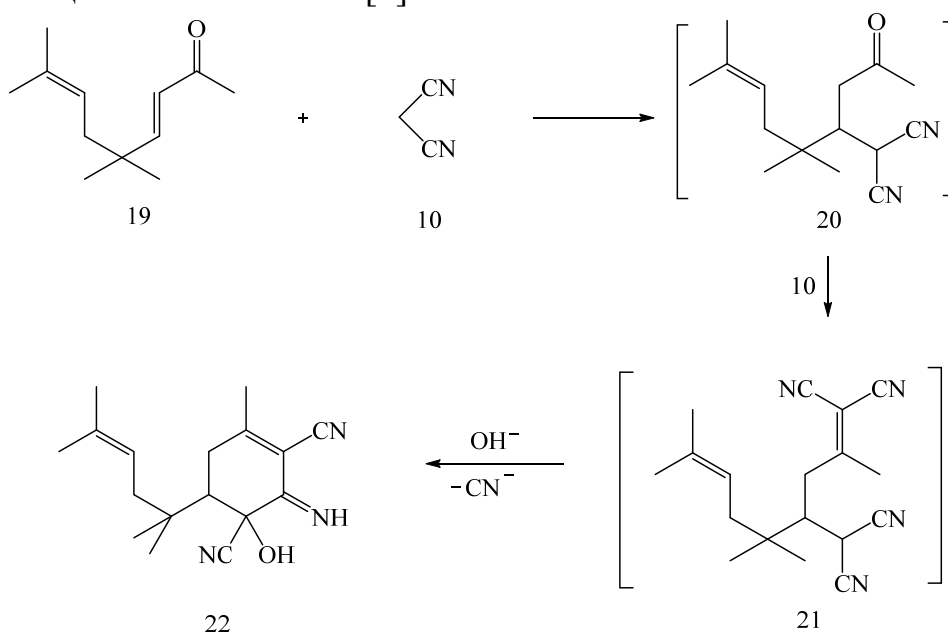
По аналогичному механизму происходит конденсация алифатических альдегидов **8**, **9** с малонитрилом **10**, приводящая к образованию соответствующих замещенных карбоциклов **11** и **12**. Промежуточными продуктами данных реакций были алкены **13** и **14** [5–7].



При взаимодействии халкона **15** с цианоуксусным эфиром в присутствии пиперидина образуется аддукт Михаэля **16**, служащий в дальнейшем СН-кислотой. Акцептором Михаэля выступает второй эквивалент халкона **15**, что приводит к новому аддукту **17**. Внутримолекулярная циклизация последнего приводит к образованию замещенного циклогексанола **18** [8].

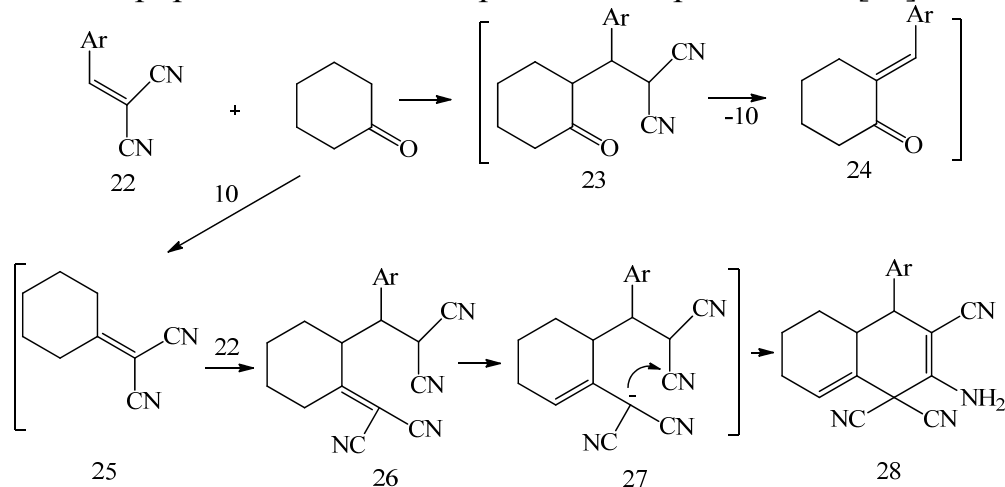


Терпеноид **19** служит акцептором Михаэля в реакции с малонитрилом **10** в основной среде. Образовавшийся таким путем аддукт **20** вступает с новым эквивалентом малонитрила **10** в конденсацию Кневенагеля с образованием соответствующего алкена **21**, внутримолекулярно циклизующегося в условиях реакции с одновременным замещением одной из нитрильных групп до замещенного циклогексанола **22** [9].

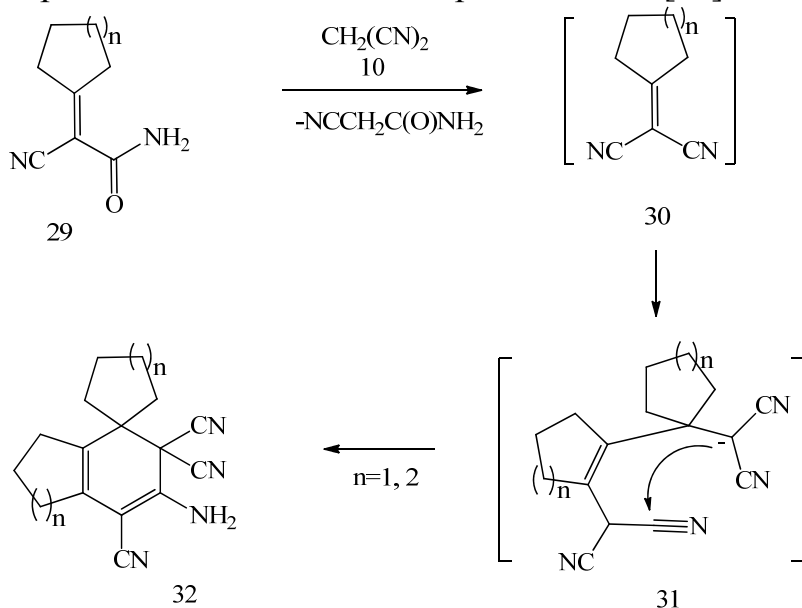


Арилметиленмалонитрилы **22** взаимодействуют с циклогексаноном по типу обмена метиленовыми компонентами. Образовавшийся на первой стадии

аддукт Михаэля **23** элиминирует малононитрил **10** и новый алкен **24**. Возникший таким путем малононитрил **10** конденсируется по Кневенагелю с циклогексаном до алкена **25**. Последний выступает в качестве СН-кислоты при взаимодействии с соединениями **22**. Новый аддукт Михаэля **26** через карбанион **27** циклизуется в частично гидрированный конденсированный карбоцикл **28** [10].



Подобным образом протекает взаимодействие циклоалкилиденцианоацетамидов **29** с малононитрилом **10** в этаноле при катализе процесса N-метилморфолином: образовавшийся в ходе реакции циклоалкилиденмалононитрил **30** димеризуется по схеме реакции Михаэля с дальнейшей внутримолекулярной циклизацией интермедиата **31** в конечные карбоциклы **32** [11].



Отметим, что большинство приведенных реакций в данной работе характеризуются авторами как неожиданные синтезы, что открыло путь к перспективным для органического синтеза полупродуктам карбоциклического ряда.

Литература

1. Шаранин Ю. А. / Ю. А. Шаранин, М. П. Гончаренко, В. П. Литвинов // Усп. химии. – 1998. – Т. 67. – № 5. – С. 442–472.
2. Гайн В. Л., Зорина А. А., Гайн Н. В., Воронина Е. В., Кривенько А. П. // Хим.-фарм. журн. – 2005. – Т. 39, № 4. – С. 21–23.

3. Гайн В. Л., Гайн Н. В., Кривенько А. П. // ЖОХ. – 2003. – Т. 73. – Вып. 3. – С. 523–524.
4. Дяченко В. Д., Русанов Э. Б. // ЖОрХ. – 2006. – Т. 42. – Вып. 9. – С. 1390–1394.
5. Дяченко В. Д. // ЖОХ. – 2005. – Т. 75. – Вып. 3. – С. 476–482.
6. Дяченко В. Д. // ЖОХ. – 2004. – Т. 74. – Вып. 7. – С. 1227–1228.
7. Дяченко В. Д., Чернега А. Н. // ЖОрХ. – 2006. – Т. 42. – Вып. 4. – С. 585–593.
8. Дяченко В. Д., Чернега А. Н. // ЖОрХ. – 2007. – Т. 43. – Вып. 1. – С. 60–62.
9. Хоменко Т. М., Волчо К. П., Токтарев А. В., Ечевский Г. В., Салахутдинов Н. Ф., Бархаш В.А. // ЖОрХ. – 2005. – Т. 41. – Вып. 6. – С. 859–861.
10. Srivastava S., Batra S., Roy R., Bhaduri A. P. // Indian J. Chem. B. – 1997. – V. 36. – N 1. – P. 25–28.
11. Дяченко В. Д., Дяченко А. Д., Чернега А. Н. // ЖОрХ. – 2004. – Т. 40. – Вып. 3. – С. 424–433.

УДК 541.49:577.15/17:547.732:632.954

Сфтенъева Р. І., Лявинець О. С., Пакуляк С. І.

Чернівецький національний університет імені Юрія Федьковича

ПОХІДНІ 3,4-ДИГІДРОПРИМІДИН-2(1H)-ОНІВ ЯК ІНГІБІТОРИ ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНИХ РЕАКЦІЙ

Проведено синтез деяких похідних 3,4-дигідропіримідин-2(1H)-ону і досліджено їх інгібіторні властивості. Встановлено, що сечовинний фрагмент у піримідиновому циклі проявляє антиоксидантні властивості, які, крім того, залежать від природи замісника у бензеновому і піримідиновому циклах.

Синтезированы некоторые производные 3,4-дигдропиримидин-2(1H)-она и исследованы их ингибиторные свойства. Показано, что мочевиный фрагмент в пириимидиновом цикле проявляет антиоксидантные свойства, которые также зависят и от природы заместителя в бензеновом и пириимидиновом циклах.

Some derivatives of 3,4-dihydropyrimidine-2(1H)-on have been synthesized and investigated their inhibitory properties. It's been determined, that urea fragment in the pyrimidine cycle show antioxidant properties. These properties depend on the nature of benzene and pyrimidine cycles' substitute.

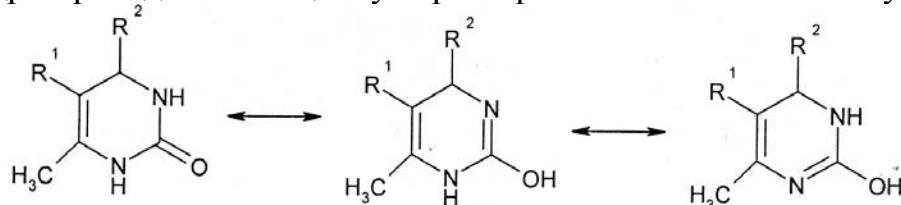
Інтерес до вивчення механізму дії антиоксидантів та пошуку нових типів таких речовин зумовлений тим, що вони можуть усувати або сповільнювати небажані процеси вільнорадикального окиснення органічних речовин, утворення та перетворення пероксидних сполук [1].

Незважаючи на широкий спектр уже відомих інгібіторів, пошук нових, ефективніших стабілізаторів окиснення продовжується. Серед таких речовин важливе місце займають дигідропіримідинони(тіони), що пов'язано з їхніми терапевтичними та фармацевтичними властивостями [2]. Вони також активні як інгібітори поширення малярійного збудника, блокатори кальцієвих каналів [3] тощо.

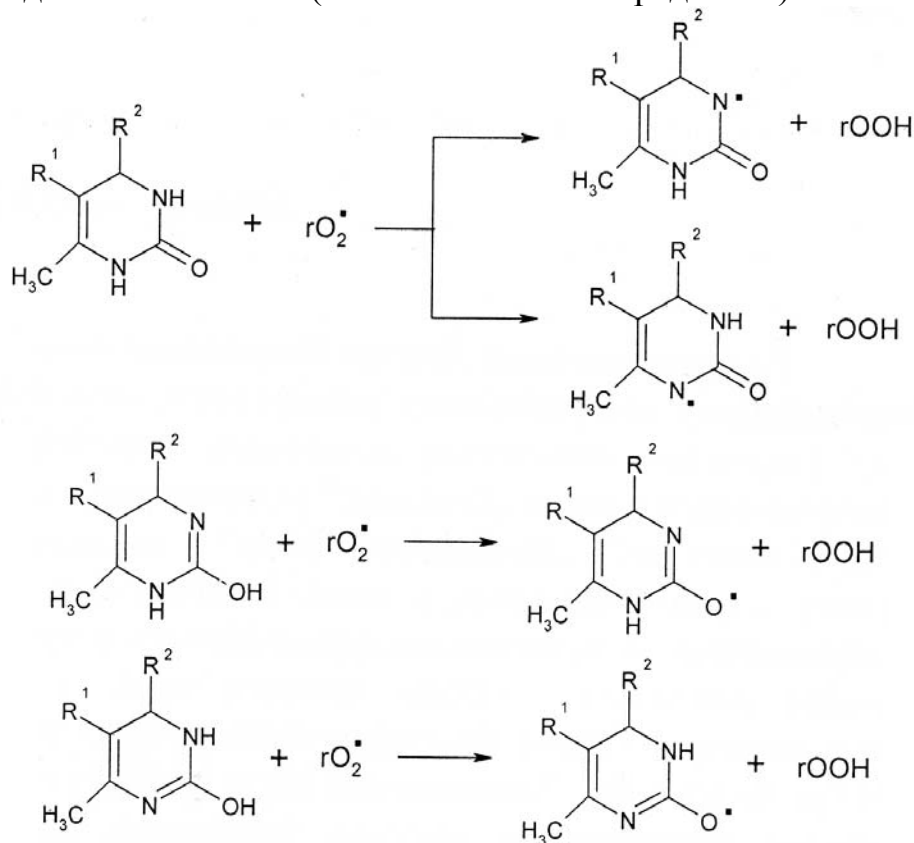
Загальний шлях синтезу цих сполук включає багатоетапне перетворення, що базується на реакції циклоконденсації Біджинеллі [4].

Включення до молекули 3,4-дигідропіримідин-2(1H)-ону фрагмента фенолу з просторово екранованою гідроксильною групою надає сполукам антиоксидантних властивостей. Антиоксидантна активність такого типу сполук була досліджена в роботі [5]. В цій же роботі було висловлено припущення, що крім фенольного гідроксилу, антиоксидантні властивості може мати дигідропіримідиновий фрагмент.

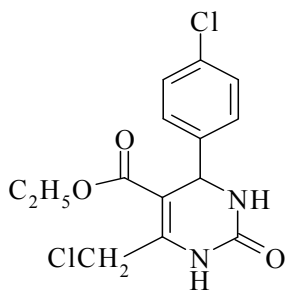
Для дигідропіримідинового циклу характерна лактим-лактамна таутомерія:



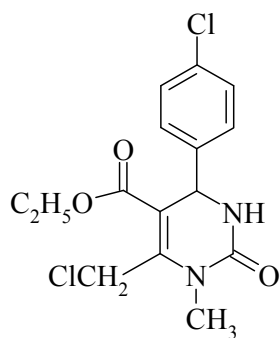
При взаємодії таких речовин з пероксидними радикалами утворюється менш реакційно здатні вільні радикали за рахунок стабілізації неспареного електрона подвійним зв'язком (за типом алільного радикала):



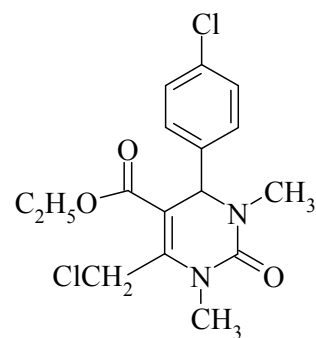
Для перевірки цього припущення нами синтезовані за реакцією Біджинеллі похідні 3,4-дигідропіримідин-2(1H)-ону, в яких фенольний гідроксил відсутній (сполука I), а в сечовинному фрагменті один або два атоми гідрогену біля різних атомів нітрогену заміщені на метильний радикал (сполуки II, III) і вивчена їх антиоксидантна здатність.



I



II



III

Вивчення кінетики окиснення кумену проводилося газометричним методом шляхом вимірювання кількості поглинутого кисню в модельній системі рідиннофазного окиснення кумену за низьких температур у присутності ініціатора 2,2-азобісізобутиронітрила.

Досліди проводилися за температури 343 К. Концентрація ініціатора складала $1 \cdot 10^{-2}$ моль/л; концентрація добавки змінювалась в інтервалі $5 \cdot 10^{-5}$ - $5 \cdot 10^{-4}$ моль/л.

За даних умов можлива реалізація двох механізмів антиоксидантної дії:

- 1) взаємодія з вільними радикалами з утворенням малоактивних радикалів, які не здатні продовжувати процес – обрив ланцюгів;
- 2) зменшення швидкості утворення радикалів під час розкладу гідропероксиду кумену (ГПК) як проміжного продукту окиснення.

У присутності в реакційному середовищі речовини (I) на кривих поглинання кисню під час ініційованого окиснення кумену з'являється період індукції. Величина періоду індукції закономірно зростає зі збільшенням концентрації речовини (I) (табл. 1). Наявність періоду індукції свідчить, що речовина (I) взаємодіє з вільними радикалами з утворенням малоактивних радикалів, які не здатні продовжувати ланцюг. Після виходу з періоду індукції процес окиснення продовжується. З тангенсу кута нахилу кривих поглинання кисню у розвиненому процесі ініційованого окиснення кумену розрахована швидкість поглинання кисню (табл. 1).

Як видно з табл. 1 швидкість поглинання кисню при окисненні кумену у присутності речовини (I) нижче такої величини за відсутності добавок. Це свідчить про часткову реалізацію другого механізму антиоксидантної дії (сповільнення розкладу ГПК).

Введення одного метильного замісника до атому нітрогену у сечовинному фрагменті речовини (II) призводить до помітного зменшення періоду індукції порівняно з речовиною (I) (табл. 1). Швидкість поглинання кисню при ініційованому АІБН окисненні кумену у присутності речовини II також дещо зменшується (табл. 1).

Введення двох метильних радикалів у сечовинний фрагмент до двох атомів нітрогену (речовина III) призводить до того, що період індукції повністю зникає, а швидкість поглинання кисню порівняно з речовиною (II) практично не змінюється.

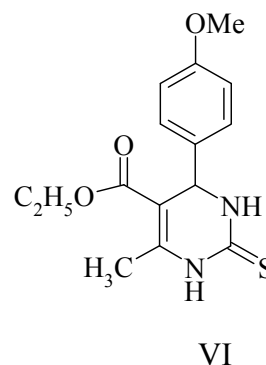
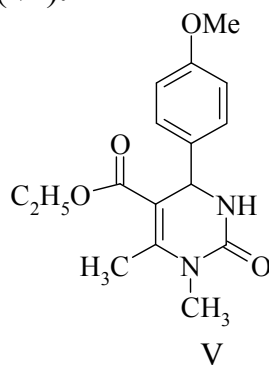
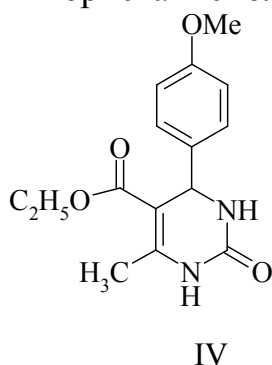
Таблиця 1

Залежність періоду індукції та швидкості поглинання кисню від концентрації і природи добавки при ініційованому окисненні кумену
 $V(\text{кумену}) = 10 \text{ мл}$, $[\text{АІБН}] = 1 \cdot 10^{-2} \text{ моль/л}$, $T = 343 \text{ К}$

№ з/п	Речовина	[Речовина] 10^4 , моль/л	W_{O_2} , мл/хв	$\tau_{\text{інд}}$, хв
1	Без добавки	-	0,51	0
2	I	0,5	0,38	5
3	I	1,0	0,40	16
4	I	5,0	0,42	28
5	II	0,5	0,41	3
6	II	1,0	0,37	4
7	II	5,0	0,32	9
8	II	10	0,33	10
9	III	0,5	0,30	Період індукції відсутній
10	III	1,0	0,25	
11	III	2,5	0,25	
12	III	5,0	0,30	

Одержані результати дозволяють зробити однозначний висновок, що сечовинний фрагмент у піримідиновому циклі здатний обривати ланцюг і тим самим виявляти антиоксидантні властивості.

Далі досліджено вплив на антиоксидантну здатність природи замісника у бензеновому і піримідиновому циклі, а також проведено порівняння антиоксидантної здатності піримідинонів і піримідинтіонів. З цією метою були використані сполуки (IV)–(VI).



Заміна атому хлору на метокси-радикал у бензеновому ядрі і хлорметильного радикалу на метильний у піримідиновому циклі (речовина IV) призводить до зниження антиоксидантної здатності (табл. 1 і 2).

Таблиця 2

Залежність періоду індукції та швидкості поглинання кисню від концентрації і природи добавки при ініційованому окисненні кумену
 $V(\text{кумену}) = 10 \text{ мл}$, $[\text{АІБН}] = 1 \cdot 10^{-2} \text{ моль/л}$, $T = 343 \text{ К}$

№ з/п	Речовина	[Речовина] 10^4 , моль/л	W_{O_2} , мл/хв	$\tau_{\text{інд}}$, хв
1	Без добавки	-	0,51	0
2	IV	0,5	0,30	2
3	IV	1,0	0,30	6
4	IV	5,0	0,27	10
5	V	0,5	0,36	3

6	V	1,0	0,30	6
7	V	5,0	0,29	11
8	VI	0,5	0,32	3
9	VI	1,0	0,29	5
10	VI	5,0	0,24	8

Період індукції у присутності речовини (IV) значно нижчий порівняно з речовиною (I). Швидкість поглинання кисню у присутності речовини (IV) дещо нижча, ніж у присутності речовини (I) (табл. 1 і 2). Звідси можна зробити висновок, що наявність електроноакцепторних замісників у бензеновому і піримідиновому циклах посилює антиоксидантні властивості.

Наявність електродонорних замісників (метокси-групи у бензеновому циклі і метильної групи у піримідиновому циклі) призводить до того, що введення метильної групи у сечовинний фрагмент мало впливає на антиоксидантні властивості (речовини (IV) і (V), табл. 2).

За наявності електродонорних замісників перехід від піримідинонів до піримідинтіонів також мало впливає на антиоксидантні властивості (речовини (IV) і (VI), табл. 2).

Література

1. Фомин В. М. Радиально-цепное окисление органических соединений и его торможение ингибиторами фенольного типа / В. М. Фомин. – Нижний Новгород : Нижегородский госуниверситет, 2010. – 37 с.
2. Вдовина С. В. Новые возможности классической реакции Биджинелли / С. В. Вдовина // Успехи химии. – 2008. – Т. 77, № 12. – С. 1091–1011.
3. Lloyd J. Dihydropyrazolopyrimidines containing benzimidazoles as Kv 1.5 potassium channel antagonists / J. Lloyd // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – 2009. – № 19. – P. 5469–5473.
4. Sandhu S. Past, present and future of Biginelli reaction: a critical perspective./ S. Sandhu, J. Sandhu // Arkivoc. – 2012. – № 1. – P. 66–133. – Режим доступу: <http://quod.lib.umich.edu/a/ark/5550190.0013.103/47/--past-present-and-future-of-the-biginelli-reaction-a-critical?page=root;size=150;view=text>. – Назва з екрана.
5. Єфтенєва Р. І. Синтез і властивості похідних 3,4-дигідропіримідин-2(1H)-онів / Р. І. Єфтенєва, М. В. Вовк, О. С. Лявинець // Наук. вісник Чернівецького університету : збірник наукових праць. – 2012. – Вип. 606 : Хімія. – С. 43–49.

УДК 615.72

Іщенко А. А., Толмачова В. С., Нагібович М. О., Панасюк О. С.

Національний педагогічний університет імені М. П. Драгоманова

НЕОРГАНІЧНІ ТОКСИКАНТИ У КОНТЕКСТІ ХІМІЧНОЇ БЕЗПЕКИ

У статті висвітлено проблеми неорганічних хімічних токсикантів. Наведено перелік небезпечних хімічних речовин неорганічного походження. Проаналізовано нормативно-правову базу щодо регулювання поведінки з вищезазначеними речовинами. Розглянуто шляхи впровадження інформації про

неорганічні токсиканти у контексті хімічної безпеки у підготовку бакалавра хімії в НПУ імені М. П. Драгоманова.

Ключові слова: неорганічні токсиканти, хімічна безпека, міжнародні нормативно-правові документи у галузі хімічної безпеки, Базельська, Роттердамська, Стокгольмська конвенції.

В статті освітлені проблеми неорганічних хімічних токсикантів. Приведен перелік небезпечних хімічних речовин неорганічного походження. Проаналізована нормативно-правова база по регулюванню обробки з вищеупомянутими речовинами. Розглянуті шляхи впровадження інформації про неорганічних токсикантів в контексті хімічної безпеки при підготовці бакалавра хімії в НПУ імені М. П. Драгоманова.

The article highlights the problems of inorganic chemical toxicants. The author illustrates a list of hazardous inorganic chemicals. This article investigates the legal regulation how to deal with these substances. The ways of implementing information about inorganic toxic substances in the context of chemical safety, while training Bachelor of Chemistry at Dragomanov National Pedagogical University, are analyzed.

Одним із стратегічних напрямків роботи міжнародної спільноти є хімічна безпека – мінімізація ризиків впливу небезпечних хімічних речовин на здоров'я людини та довкілля впродовж усього їхнього життєвого циклу (виробництва, зберігання, транспортування, застосування, вилучення у вигляді відходів, утилізації промислових, сільськогосподарських і побутових хімічних речовин).

Питання щодо поводження з небезпечними хімічними речовинами на міжнародному рівні регулюють законодавство REACH, хімічні програми – Міжурядовий форум з хімічної безпеки, Гармонізована на міжнародному рівні система класифікації та маркування хімічних речовин, Стратегічний підхід до міжнародного регулювання хімічними речовинами (СПМРХР-SAICM), конвенції – Базельська, Роттердамська, Стокгольмська.

Хімічні речовини вважають токсикантами або небезпечними хімічними речовинами за наявності інформації щодо їхньої токсикологічної характеристики (токсична, летальна, порогова доза, LD₅₀, канцерогенність, мутагенність, репродуктивна токсичність, ембріотоксичність тощо) та аргументованих досліджень, що її підтверджують (публікації в фахових наукових журналах, базах даних, наприклад, Chemical Abstracts Service, PubMed, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances, PubChem тощо).

Серед хімічних токсикантів виділяють речовини неорганічної та органічної природи. Безперечно, число небезпечних синтетичних органічних сполук в рази більше, ніж неорганічних токсикантів. Однак проблеми негативного впливу неорганічних речовин на живі організми та довкілля і сьогодні залишаються актуальними. Так, Всесвітня організація охорони здоров'я оприлюднила рейтинг десяти найнебезпечніших хімічних речовин, серед яких шість позицій – це неорганічні токсиканти: азбесту (перше місце), кадмій (п'яте місце), миш'як (шосте місце), флуор (сьоме місце), ртуть (дев'яте місце), свинець (десяте місце) [1].

Одним із критеріїв, згідно з яким речовини відносять до токсикантів, є дослідження Міжнародної агенції з вивчення раку. Відповідно до цих критеріїв виділяють чотири групи речовин: безумовні канцерогени для людини (група 1),

ймовірні канцерогени для людини (група 2), не визначені як канцерогенні речовини для людини (група 3), неканцерогенні речовини для людини (група 4).

З неорганічних речовини до групи 1 належать: арсен та його сполуки, азбест, берилій та його сполуки, кадмій та його сполуки, сполуки Cr(VI), галій арсенід, сполуки Нікелю, Фосфор-32 у складі фосфату, Pu-239, радіоактивний I-131, Ra-224, Ra-226, Ra-228, Rn-222, Th-232, кристалічний кремнезем, тальк з волокнами азбесту. До групи 2 відносять індій сульфід, неорганічні сполуки Плюмбуму, кобальт та його сполуки, стибій(III) оксид, металічний нікель, калій бромат(V), титан(VI) оксид, ванадій(V) оксид, тальк [2].

Варто зазначити, що сьогодні відсутній єдиний список неорганічних токсикантів. Міжнародні нормативно-правові угоди передбачають заборону та обмежене використання тільки деяких небезпечних неорганічних речовин.

У Європейському Союзі проблеми хімічних токсикантів регулюються відповідними директивами ЄС та законодавством REACH. Директива 67/548/ЄС передбачає обов'язкове маркування на етикетках у разі наявності у складі продукту таких небезпечних неорганічних речовин, як алюміній літій гідрид (CAS 16853-85-3), солі ціанідної кислоти, нітроген(IV) оксид (CAS 10102-44-0), динітроген тетраоксид (CAS 234-126-4), натрій сульфід (CAS 1313-82-2), амоній хлорат(VII) (CAS 7790-98-9), натрій дихромат (CAS 10588-01-9), кобальт оксид (CAS 1307-96-6), кобальт сульфід (CAS 1317-42-6), сполуки Нікелю, арсенатна кислота та її солі, сполуки Селену, аргентум(I) нітрат (CAS 7761-88-8), сполуки Урану, сполуки Бору, сірка (CAS 7704-34-9) [3].

Базельська конвенція передбачає контроль за транскордонним пересуванням та розміщенням небезпечних відходів. Відповідно до додатку 1 цієї конвенції підпадають під регулювання відходи, які містять наступні неорганічні речовини: карбоніли металів (Y19), берилій та його сполуки (Y20), сполуки хрому(VI) (Y21), сполуки Купруму (Y22), сполуки Цинку (Y23); арсен та його сполуки (Y24), селен та його сполуки (Y25), кадмій та його сполуки (Y26), стибій та його сполуки (Y27), телур та його сполуки (Y28), ртуть та сполуки Меркурію (Y29), талій та його сполуки (Y30), свинець та сполуки Плюмбуму (Y31), неорганічні сполуки Флуору (за винятком кальцій флуориду) (Y32), неорганічні ціаніди (Y33), азбест (Y36) [4].

Роттердамська конвенція забороняє або чітко обмежує використання на національному рівні промислових хімікатів і пестицидів, що негативно впливають на здоров'я людини та довкілля. В додатку 3 цієї конвенції з неорганічних речовин зазначені тільки сполуки Меркурію [5].

Стокгольмська конвенція передбачає скорочення використання та повну ліквідацію стійких органічних забрудників.

В Україні ратифіковано Базельську, Роттердамську та Стокгольмську конвенції, прийнято Концепцію про хімічну безпеку (розпорядження Кабінету Міністрів України № 1571-р від 17.12.2008). На національному рівні діє наказ Міністерства надзвичайних ситуацій України (№ 627 від 22.03.2012) «Про затвердження вимог до роботодавців щодо захисту працівників від шкідливого впливу хімічних речовин», у якому зазначено перелік хімічних речовин з переважанням металічних властивостей та їх сполук, шкідливість яких доведена науковими дослідженнями: алюміній, барій, берилій, ванадій, вісмут, вольфрам,

галій, германій, залізо, золото, індій, ітрій, кадмій, калій, кальцій, кобальт, літій, магній, манган, мідь, молібден, натрій, нікель, ніобій, олово, платина, ртуть, рубідій, рутеній, свинець, срібло, стронцій, стибій, талій, тантал, телур, титан, торій, уран, хром, цезій, церій, цинк, цирконій [6].

Діє перелік особливо небезпечних хімічних речовин, робота з якими потребує ліцензування (Постанова Кабінету Міністрів України № 1287 від 17.08.1998). До цього реєстру входять наступні неорганічні речовини: азбести, оксиди Нітрогену, амоніак, амоній метаванадат, амоній хлороплатинат, хром(VI) оксид, берилій і його сполуки, бор флуорид, бром(V) оксид, ванадій(V) оксид, гідроген бромід, арсин, фосфін, гідроген флуорид, ціанідна кислота та її солі, карбон(II) оксид, кадмій та його неорганічні сполуки, кальцій алюмохромофосфат, кальцій нікельхромофосфат, кобальт оксид, силіцій(IV) флуорид, літій та його неорганічні солі, оксиди Мангану, купрум хромофосфат, арсен та його неорганічні сполуки, натрій нітрит, нікель та його сполуки, нікель карбоніл, сірка, ртуть та її неорганічні сполуки, селен(IV) оксид, гідроген сульфід, сірковуглець, талій бромід, талій йодид, тальк з вмістом азбестоподібних волокон, телур, торій, уран і його сполуки, фосфор жовтий, хлорооксид фосфору(V), хлор, хлор(IV) оксид, хром(III) хлорид гексагідрат, хромати, дихромати, хром дигідрогенфосфат, цезій арсенід [7].

Знання про неорганічні токсиканти є складовою формування компетентностей з хімічної безпеки у майбутніх вчителів хімії. Тому у спецкурсі “Основи хімічної безпеки” (варіативна складова природничо-предметної підготовки бакалавра хімії) передбачено вивчення тем: “Загальна характеристика неорганічних токсикантів” (класифікація токсикантів за будовою, ступенем небезпеки, токсичністю; місцезнаходження неорганічних токсикантів у Періодичній системі; механізми токсичної дії), “Азбест” (загальна характеристика; амфібол-азбести: актиноліт, антофіліт, тремоліт, амосит, крокидоліт; хризотил-азбест, промислова класифікація; знаходження в природі; виробництво та використання; фізіологічна дія; механізм токсичного впливу, міжнародне та національне законодавство щодо поводження та попередження негативного впливу азбестів), “Металічні та неметалічні елементи та їхні сполуки у контексті хімічної безпеки” (загальні фізичні та хімічні властивості; застосування; фізіологічна дія простих речовин кадмію, свинцю, ртуті, кобальту, нікелю, арсену, фосфору, азоту, сірки та їхніх сполук; гостра токсичність; хронічна токсичність; гігієнічні нормативи; механізми токсичного впливу; проблеми отруєння неорганічними токсикантами в Україні та світі). Особливістю вивчення вищевказаних тем є створення карток безпеки з зазначенням маркування та типу небезпеки.

Сполука	Токсикологічна характеристика
Свинець	Токсична доза для людини 1 мг
	Летальна доза для людини 10 г
Pb	Гостре отруєння.
	Ураження нервової і травної
CAS 7439-92-1	систем, нирок та інших органів:

Маркування



Небезпечно

Фрази ризику

головний біль, запаморочення, холодний піт, солодкуватий металевий присмак у роті, слинотеча, втрата апетиту, нудота, іноді блювання, переймоподібний біль у животі, біль і слабкість у ногах, зниження зору, безсоння. У тяжких випадках можуть розвиватися задишка, порушення ритму дихання і серцево-судинної діяльності, судоми, сплутаність свідомості, неврит і атрофія зорових нервів, галюцинації, епілептичні напади, кома, набряк легень.

Через 8–30 днів можливий розвиток енцефалопатії.

Хронічне отруєння (сатурнізм) розвивається поступово. На перших етапах немає симптомів отруєння, але потім з'являються ознаки мікросатурнізму (передхворобний стан).

Характерними симптомами є землисто-блідий колір шкіри і свинцева кайма (лілувата-сіра смужка уздовж краю ясен і зубів, пов'язана з відкладанням плюмбум сульфідів). Хронічний сатурнізм характеризується поліморфною клінічною симптоматикою, яка охоплює ураження різних органів і систем.

H фрази – інформація про тип небезпеки

H фрази:

H360d – може призвести до ушкодження плоду;

H332 – шкідливо під час вдихання;

H302 – шкідливо під час ковтання;

H373 – може викликати ушкодження органів унаслідок тривалого або багаторазового впливу;

H410 – дуже токсично для водних організмів з довготривалими наслідками.

P фрази – інформація дорадчого характеру

P фрази:

P201 – спеціальні інструкції перед використанням;

P273 – уникати потрапляння в навколишнє середовище;

P308 + P313 – у разі негативної дії або поганого самопочуття: звернутися до лікаря / швидкої медичної допомоги.

Література

1. Десять самых опасных химических веществ [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.who.int/ipcs/assessment/public_health/chemicals_phc/ru/. – Назва з екрана.
2. <http://www.iarc.fr/>. – Назва з екрана.
3. Commission Directive 2001/59/EC of 6 August 2001 adapting to technical progress for the 28th time Council Directive 67/548/EEC on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions relating to the classification, packaging and labelling of dangerous substances [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2001:225:0001:0333:EN:PDF>. – Назва з екрана.

4. Наказ Міністерства надзвичайних ситуацій України (№ 627 від 22.03.2012) “Про затвердження вимог до роботодавців щодо захисту працівників від шкідливого впливу хімічних речовин” [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.kadrovik.ua/content/pro-zatverdzhennya-vimog-do-robotodavts-v-shchodo-zakhistu-prats-vnik-v-v-d-shk-dlivogo-vpli>. – Назва з екрана.
5. Базельская конвенция о контроле за трансграничной перевозкой опасных отходов и их удалением. – ЮНЕП, 2011. – 140 с.
6. Руководство для назначенных национальных органов по вопросам функционирования Роттердамской конвенции. – Женева–Рим: Секретариат Роттердамской конвенции, 2006. – 150 с.
7. Постанова Кабінету Міністрів України № 1287 від 17.08.1998 “Про затвердження переліку особливо небезпечних хімічних речовин, виготовлення та реалізація яких підлягає ліцензуванню” [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/1287-98-%D0%BF>. – Назва з екрана.

УДК 547.737

Качаєва М. В., Демченко А. М.

Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя

СИНТЕЗ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ВЛАСТИВОСТЕЙ НОВИХ 1,1-ДІОКСО-2,3-ДИГІДРОТІОФЕН-3-АРИЛАМІНІВ

Розглянуті особливості реакцій одержання ариламінів, що включають фрагмент 2,3-дигідротіофен-1,1-діоксиду (2-сульфолену). Синтезовані нові аналоги N-(1,1-діоксо-2,3-дигідротієн-3-іл)-N-феніламіну. Схема синтезу включає дві стадії: бромовання 3-сульфолену і заміщення бромом в 3,4-дибромотетрагідротіофен-1,1-діоксиді ариламином з одночасним дегідробромованням. Спрогнозована біологічна активність синтезованих сполук.

Ключові слова: сульфолен-3, 3,4-дибромотетрагідротіофен-1,1-діоксид, ариламіни, бромовання, 1,1-діоксо-2,3-дигідротіофен-3-феніламін.

Рассмотрены особенности реакций получения ариламинов, включающие фрагмент 2,3-дигидротіофен-1,1-диоксида (2-сульфолена). Синтезированы новые аналоги N-(1,1-диоксо-2,3-дигидротієно-3-ил)-N-фениламина. Схема синтеза включает две стадии: бромирование 3-сульфолена и замещение брома в 3,4-дибромотетрагідротіофен-1,1-диоксиде ариламином с одновременным дегидробромированием. Спрогнозирована биологическая активность синтезированных соединений.

Ключевые слова: 3-сульфолен, 3,4-дибромотетрагідротіофен-1,1-диоксид, ариламіны, бромирование, 1,1-диоксо-2,3-дигідротіофен-3-феніламін.

Features of reactions of preparation arylamines with 2,3-dihydrothiophene-1,1-dioxide (2-sulfolene) fragment are considered. New compounds of N-(1,1-dioxido-2,3-dihydrothien-3-yl)-N-phenylamine analogues were prepared by two steps: bromination of 3-sulfolene and substitution of bromine in 3,4-dibromotetrahydrothiophene-1,1-

dioxide by arylamines with concurrent dehydrobromination. The biological activity spectra for new compounds has been predicted.

Key words: 3-sulfolene, 3,4-dibromotetrahydrothiophene-1,1-dioxide, arylamines, bromination, 1,1-dioxido-2,3-dihydrothiophenephénylamine.

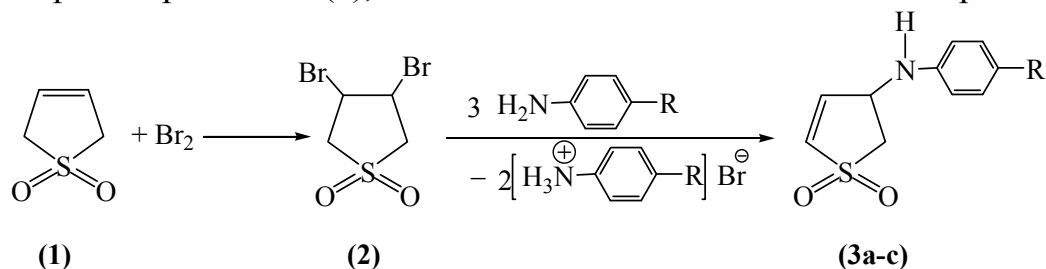
Роботи із синтезу та дослідження п'ятичленних циклічних сульфонів та їх амінопохідних з'явилися на початку ХХ ст. [1]. Зручність застосування сульфолоновмісних сполук пов'язана із низьким рівнем токсичності, мутагенності та канцерогенності в живих організмах [2]. Існують літературні дані, які свідчать про наявність біологічної активності 3-гідрокси-4-(алкіл, циклоалкіл, арил)аміносульфоланів, що пов'язано зі структурною близькістю щодо відомих хіміотерапевтичних сполук, цінних у мікробіології та фармакології [3].

Серед 1,1-діоксо-2,3-дигідротіофен-3-ариламінів відомі феніл- [4], алкіл-, нафтил- [5–7], алкоксил-, і галогенпохідні [8].

Для одержання похідних 1,1-діоксо-2,3-дигідротіофен-3-феніламіну як реагенти використовують 1,1-діоксо-2,3-дигідротієн-3-іл фенілкарбамат, 3,4-дигалогентіолан-1,1-діоксиди або етери 3,4-дигідрокситіолан-1,1-діоксиду. Дані сполуки взаємодіють з ароматичними амінами і утворюють відповідні похідні. N-(1,1-діоксо-2,3-дигідротієн-3-іл)-N-феніламін добувають при взаємодії 4-бromo-1,1-діоксидотетрагідротіофен-3-іл фенілкарбамату з триетиламіном з наступною обробкою етанолом [9].

Існує зручніший метод синтезу N-(1,1-діоксо-2,3-дигідротієн-3-іл)-N-феніламіну, який ґрунтується на реакції 3,4-дигалогентіолан-1,1-діоксидів з ароматичними амінами. Першою стадією вищезазначеного синтезу є бромовання або хлорування 3-сульфолену [10; 11]. Для збільшення виходу дибромпохідного використовують апротонні розчинники, тому що реакція у водних розчинах призводить до утворення суміші 4-бромтетрагідротіофен-3-ол-1,1-діоксиду і 3,4-дибромтетрагідротіофен-1,1-діоксиду [9].

Предметом зазначеної роботи є синтез нових 3-ариламіно-2,3-дигідротіофен-1,1-діоксидів на основі 3,4-дибромтетрагідротіофен-1,1-діоксиду. Схема синтезу, зображена на малюнку, включає дві стадії. Як вихідний компонент використано 3-тіолен-1,1-діоксид (сульфолен-3), який є доступним та зручним реагентом в органічному синтезі. Ця сполука (1) бромуються до 3,4-дибромтіолан-1,1-діоксиду (2). На другій стадії відбувається дегідробромовання з утворенням 1,1-діоксо-2,3-дигідротіофен-3-ариламінів (3), для чого необхідно взяти надлишок ариламіну:



де R: $-\text{C}_2\text{H}_5$ (a), $-\text{C}_4\text{H}_9$ (b), $-\text{COCH}_3$ (c).

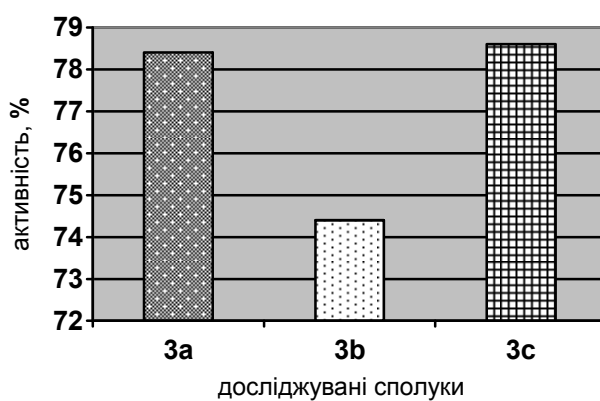
Склад і будову синтезованих сполук (3a-c) підтверджено елементним аналізом і методом ЯМР ^1H спектроскопії.

Вихід синтезованих сполук становив у середньому 75 %.

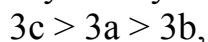
Пошук нових фармацевтичних засобів серед 1,1-діоксо-2,3-дигідротіофен-3-ариламінів можна здійснити за допомогою комп'ютерного моделювання. Для цього використано програму PASS (Prediction of Activity spectra for Substances) версії 1.703 [12].

Встановлено, що досліджувані сполуки мають широкий спектр біологічної активності, зокрема, можуть бути ефективними щодо Amyloid beta precursor protein antagonist, Calcium channel N-type blocker і Mucomembranous protector. Фармакологічна активність синтезованих сполук залежить від електронних та стеричних властивостей замісників в ароматичному кільці.

Так, імовірна активність сполук (**3a-c**) щодо блокації кальцієвих каналів N-типу змінюється залежно від природи замісника R ароматичного кільця у наступному ряді (діаграма):



Фармакологічна активність 1,1-діоксо-2,3-дигідротіофен-3-ариламінів щодо Calcium channel N-type blocker зменшується у наступній послідовності:



де 3a – C₂H₅, 3b – C₄H₉, 3c – COCH₃.

Проаналізувавши спектр біологічної активності, можна зробити висновок про перспективність пошуку серед 1,1-діоксо-2,3-дигідротіофен-3-ариламінів нових болезаспокійливих засобів.

Література

1. Пальчиков В. А. Взаимодействие эпокисульфоланов с азотсодержащими нуклеофильными реагентами. Реакционная способность и биологическая активность аминоспиртов и родственных соединений / В. А. Пальчиков // Вісник Дніпропетровського університету. Серія "Хімія". – 2010. Вип. 16, № 3/1. С. 63–78.
2. Пархоменко П. І. Взаємодія сульфоланів і сульфоланів з амінами / П. І. Пархоменко // Катализ и нефтехимия. – 2000. № 4. – С. 37.
3. Пат. 189408 СССР / МПК С 07 с / Способ получения бромпроизводных сульфоланов / Т. Э. Безменова, Р. А. Дорофеева; Институт химии высокомолекулярных соединений АН УССР. Заявлено 02.12.1965 (№ 104084923-4), опубл. 30.11.1966, бюл. № 24.
4. Безменова Т. Э. Конденсированные системы на основе тиолан-1,1-диоксида: Синтез и перегруппировка транс-2-иминопергидротиено[3,4-d]оксазол-5,5-

- диоксидов / Т. Э. Безменова, А. Б. Рожено, Г. И. Хаскин, А. Г. Братунец, А. М. Шахворост // Химия гетероциклических соединений. – 1988. – № 2. – С. 268–271.
5. Безменова Т. Е. Приєднання ароматичних амінів до сульфоленів / Т. Е. Безменова, П. Г. Дульнев // Доп. АН УРСР. Сер. Б. – 1972. – Т. 34, № 1. – С. 45–47.
 6. Безменова Т. Э. Взаимодействие ариламинов с некоторыми β, β' -замещенными сульфоланами и β -замещенными сульфоленами-2 и -3 / Т. Э. Безменова, П. Г. Дульнев // Хим. гетероцикл. соед. – 1972. – № 9. – С. 1193–1195.
 7. Bezmenova T. E., Relyea D. I. Chemistry of Sulfolene. Addition of benzenesulfonyl chlorides / T. E. Bezmenova, D. I. Relyea // J. Org. Chem. – 1966. – Vol. 31, № 11. – P. 3577–3579.
 8. Chung-Wen Ko. Preparation of Benzofurano-, Benzothieno-, Indolo-3-Sulfolenes as Precursors for Heteroaromatic o-Quinodimethanes / Chung-Wen Ko and Ta-shue Chou // Tetrahedron Letters. – 1997. – Vol. 38, No. 30. – P. 5315–5318.
 9. Химия тиолен-1,1-диоксидов / Т. Э. Безменова. – Київ. – Наукова думка, 1981. – 262 с. – С. 63–64.
 10. Безменова Т. Э. Исследование условий образования *цис*- и *транс*-изомеров N-замещенных 4-аминотиолан-3-ол-1,1-диоксидов / Т. Э. Безменова, П. Г. Дульнев, М. В. Рыбакова // Хим. гетероцикл. соед. – 1980. – № 4. – С. 475–478.
 11. Суховєєв В. В. Дослідження залежності фармакологічної активності заміщених фенілкарбоксиметилтіолан- і -тіолен-1,1-діоксидів від їх будови / В. В. Суховєєв, Г. Г. Сенченко, С. В. Семененко // Наук. зап. Терноп. нац. пед. ун-ту. – Сер. “Хімія”. – № 17. 2010.
 12. Комп'ютерна програма Prediction of Activity spectra for Substances. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://pharmaexpert.ru/PASSonline/predict.php>. – Назва з екрана.

УДК 546:544.364:54-145.2

Качан С. В., Клименко С. О., Твердун І. І.

Національний педагогічний університет імені М. П. Драгоманова

АМФОТЕРНІСТЬ ЯК ОЦІНОЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА КИСЛОТНО-ОСНОВНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ СПЛУК У ВОДНИХ РОЗЧИНАХ

Предметом цього дослідження є узагальнення проявів амфотерності на прикладах амфотерних гідроксидів. Охарактеризовано вплив електронної будови, електронегативності елемента, заряду йона (ступеня окиснення) у сполуці на здатність мати подвійні (амфотерні) кислотно-основні властивості у водних розчинах.

Ключові слова: амфотерність, подвійна кислотно-основна поведінка, амфотерні елементи, амфотерні гідроксиди, амфотерні йони.

Предметом этого исследования есть обобщение проявлений амфотерности на примерах амфотерных гидроксидов. Охарактеризовано влияние электронного

строения и электроотрицательности элемента, заряда иона (степени окисления) в соединении на способность иметь двойственные (амфотерные) кислотно-основные свойства в водных растворах.

Ключевые слова: амфотерность, двойное кислотно-основное поведение, амфотерные элементы, амфотерные гидроксиды, амфотерные ионы.

The subject of this research work is generalization of signs of amphoterism on the examples of amphoteric hydroxides. It has been described that electronic structure and electronegativity of a chemical element and ion charge (the degree of oxidation) in the compound influence the ability to have double (amphoteric) acid base properties in water solutions.

Key words: amphoterism, double acid base properties, amphoteric elements, amphoteric hydroxides, amphoteric ions.

Явище амфотерності використовується у неорганічній хімії давно, але в наш час потребує переосмислення та розширення рамок його застосування у вивченні хімії неорганічних, органічних та природних сполук. Зокрема, нами проведений детальний огляд літературних джерел на предмет використання цього поняття [1] та нами охарактеризовані критеріальні підходи до пояснення зв'язку амфотерність – кислотно-основні властивості сполук. Предметом цього дослідження є узагальнення проявів амфотерності. Також маємо на меті розробити підходи до розуміння амфотерності органічних сполук.

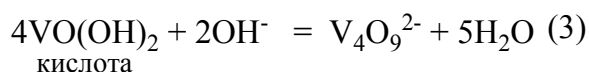
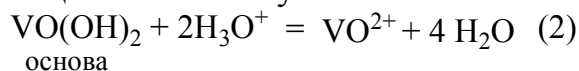
Як відомо, електронна будова атомів хімічних елементів лежить в основі всіх проявів хімічних властивостей елементів та сполук, в тому числі кислотно-основних. Із зростанням зарядів атомних ядер ці властивості змінюються вздовж періода плавно, від основних до кислотних, далі – періодично повторюються. Вважаючи амфотерні властивості проміжними, спробуємо з'ясувати, які елементи та які хімічні сполуки проявляють подвійну кислотно-основну поведінку. До амфотерних елементів відносять метали, які за своєю електронною будовою мають вакантні *p*- чи *d*- орбіталі: Be, Al, Ga, Ge, In, Sn, Tl, Pb; Ti, V, Cr, Fe, Co, Ni, Zn, Nb, Mo, Cd, Ta, W, U (1).

Крім того, йони цих металів Me^{n+} здатні здійснювати сильну поляризуючу дію в процесі електролітичної дисоціації їхніх розчинних сполук – електролітів. У ряді випадків непрямим доказом можливої амфотерності сполук певного елемента є існування двох рядів солей, катіонного і аніонного типів.

Проаналізувавши відносні електронегативності елементів за Полінгом, бачимо, що величини χ для указаних елементів ряду (1) складають 1,5–1,8 [2], тобто проміжні між відповідними величинами для типових металів чи типових неметалів. Проте відомо, що одні елементи – представники ряду – проявляють амфотерність навіть у елементному стані (Al, Ga, In, Tl; Ge, Sn, Pb) і утворюють *типові* амфотерні сполуки – оксиди та гідроксиди; інші ж елементи утворюють частково амфотерні сполуки, з переважанням кислотних чи основних властивостей. Типові амфотерні чи частково амфотерні властивості, звичайно, напряму залежать від положення елемента у Періодичній системі Д. І. Менделєєва. Крім того, якщо для елемента реалізується декілька можливих ступенів окиснення: нижчий – проміжний – найвищий, то, залежно від ступеня окиснення, спостерігається і зміна кислотно-основних властивостей сполук, напр.,

в ряду $Mn(OH)_2$ – $Mn(OH)_3$ – $Mn(OH)_4$ послаблюється основний характер, наростає кислотний, і гідроксиди $Mn(OH)_3$ і $Mn(OH)_4$ є амфотерними, хоча і дуже слабкими електролітами, причому у першого яскравіше виражені основні, а у іншого – кислотні властивості [3].

Найбільш вираженим проявом амфотерності є здатність амфотерних гідроксидів виявляти подвійні властивості у кислотно-основних взаємодіях, напр., для $VO(OH)_2$ реакції мають наступний йонний вигляд:



Як бачимо, амфотерність $VO(OH)_2$ виражається повною мірою: в (2) проявляється основний характер гідроксиду, в (3) – кислотний; подібна поведінка характерна для всіх гідроксидів ряду (1). На відміну від цього, $Cu(OH)_2$ не реагує з розбавленим, а лише з концентрованим розчином лугу, $Fe(OH)_3$ виявляє свою “кислотність” не з розчинами лугів, а при сплавленні з содою чи поташем. Амфотерність манган (IV) гідроксиду, який найчастіше записують у вигляді $MnO(OH)_2$, виражена ще меншою мірою і проявляється не у безпосередній взаємодії з кислотами та лугами, а тільки у здатності утворювати сполуки, які містять Mn (IV) у катіонній ($Mn(SO_4)_2$, MnF_4) чи аніонній частині ($K_2[Mn(CN)_6]$, $K_2[MnCl_6]$).

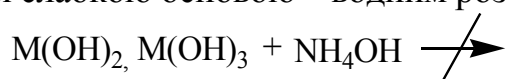
Наведені та інші вивчені нами хімічні факти [4; 5] дають можливість доповнити ряд (1) такими хімічними елементами, як: Cu, Mn, Au, Pd, Sb, а також говорити про прояви амфотерності неметалів (As, I, At, Te) на прикладах їхніх сполук $As(OH)_3$, HOI, HOAt, H_2TeO_3 , зокрема, напр., HOI проявляє властивості основи і здатний з концентрованою кислотою утворювати нестійку сполуку INO_3 .

Прояви амфотерності в одних елементів і відсутність її в інших можна пояснити теорією хімічного зв'язку. Так, напр., сполуку $B(OH)_3$ частіше записують як H_3BO_3 , $Si(OH)_4$ – як H_4SiO_4 , а $As(OH)_3$ – як H_3AsO_3 , адже прояви їхньої “основності” нечисленні, а особливості хімічної будови свідчать про існування BO_3^{3-} , SiO_4^{4-} , AsO_3^{3-} у водних розчинах наведених слабких електролітів. Проте і слабка ортоборатна кислота з ортофосфатною (V) кислотою дає сіль BPO_4 , проявляючи тим самим основні властивості.

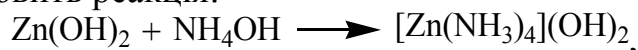
Отже, між типовими основами і кислотами, з одного боку, та амфотерними гідроксидами з іншого боку не існує чіткої межі.

Основні властивості типових амфотерних гідроксидів виражені більшою мірою, ніж кислотні, про що свідчить аналіз величин констант основної дисоціації $K_{осн}$, проведений нами в [1].

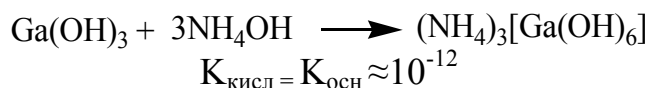
Амфотерні гідроксиди, наприклад, взаємодіють зі слабкою оцтовою кислотою, але не реагують зі слабкою основою – водним розчином амоніаку:



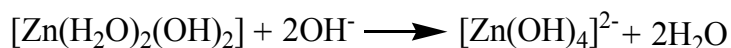
Виняток становить реакція:



що не зв'язана з амфотерністю сполук Цинку, а зі здатністю до комплексоутворення. Лише $Ga(OH)_3$ виявляє “ідеальну” амфотерність:



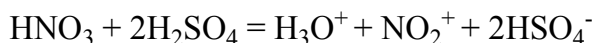
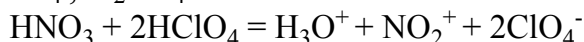
Амфотерність гідроксиду в шкільних курсах хімії розглядають з точки зору теорії Арреніуса і пояснюють тим, що ця сполука може дисоціювати в розчині з утворенням як катіонів H^+ , так і аніонів OH^- . Взаємодію такого гідроксиду з кислотою або лугом розглядають як реакцію нейтралізації. Проте сутність реакції гідратованого амфотерного гідроксиду з розчином луку полягає в тому, що молекули H_2O витісняються з координаційної сфери йонами OH^- , наявними в розчині луку:



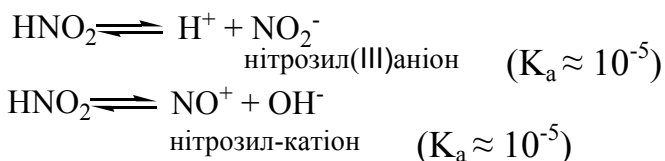
Згідно з загальною точкою зору, кислотно-основні властивості гідроксидів, як і кислотно-основні властивості інших сполук, можуть бути виявлені лише при хімічній взаємодії. Ці властивості являються проявом єдиного процесу кислотно-основної взаємодії. Кислотний характер сполуки стає очевидним лише при взаємодії зі сполуками, які володіють основною функцією, і навпаки. Тому амфотерність в звичайному розумінні можна розглядати як універсальну властивість гідроксидів. Напр., $\text{Mn}(\text{OH})_2$ і $\text{Cu}(\text{OH})_2$ володіють переважно основним характером. Але в жорстких умовах – при кип'ятінні з концентрованими розчинами лугів, а тим паче при сплавленні з лугами – утворюються сполуки, які відповідають кислотній функції цих гідроксидів. З іншого боку, HNO_3 у більшості випадків проявляє кислотні властивості. Але у безводній HNO_3 можливі два типи дисоціації:



Йон нітроїл NO_2^+ характеризує основну функцію HNO_3 , яка проявляється, напр., при взаємодії з HClO_4 , H_2SO_4 :



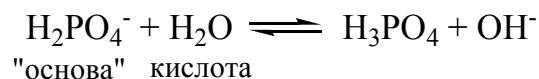
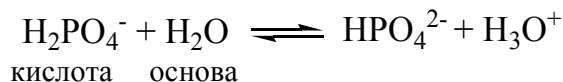
При цьому утворюється хлорат (VII) NO_2ClO_4 і гідрогенсульфат (VI) нітроїла NO_2HSO_4 . А слабка HNO_2 взагалі існує у водному розчині двох таутомерних формах:



Таким чином, амфотерність можна вважати загальною властивістю гідроксидів у водних розчинах [6], адже навіть сильні електроліти із кислот здатні проявляти, за певних умов, не характерні їм “основні” властивості.

Подвійна поведінка характерна також для деяких амфотерних оксидів у рідкофазних реакціях; прояви і механізм взаємодії амфотерних оксидів у твердофазних реакціях відрізняються від викладених для водних розчинів і стануть метою нашого наступного розгляду. Особливо відзначимо, що, подібно до амфотерних оксидів чи гідроксидів, амфотерність виявляють сульфідні у водних розчинах. Сульфідні, за кислотно-основними властивостями, діляться на основні, кислотні та амфотерні [7]. Нарешті, рамки поняття “амфотерність” значно

розширюються, якщо розглянути не тільки молекули, але й частинки. Напр., амфотерними можна вважати йони H_2PO_4^- , HPO_4^{2-} , H_2AsO_4^- , HAsO_4^{2-} , HCO_3^- та ряд інших, які здатні у водних розчинах до реакцій іонізації за типом кислоти і гідролізу, напр.:



Література:

1. Мельниченко К. В. Критеріальні підходи до вивчення зв'язку амфотерність – кислотно-основні властивості хімічних сполук / К. В. Мельниченко, С. В. Качан. // □VII Всеукр. наук.-практ. конф. “Молодь, освіта, наука, культура і національна самосвідомість в умовах європейської інтеграції”. – Вінниця, 24–25 квітня, 2014.
2. Гороновский И. Г. Краткий справочник по химии / И.Г. Гороновский, Ю. П. Назаренко, Е. Ф. Некряч. – К. : Наукова думка, 1987. – 932 с.
3. Угай Я. И. Общая и неорганическая химия / Я. И. Угай. – М. : Высшая школа, 2000. – 527 с.
4. Р. А. Лидин, В. А. Молочко, Л. Л. Андреева. Химические свойства неорганических веществ. – М.: КолосС, 2003. – 480 с.
5. Лидин Р. А. Общая и неорганическая химия в вопросах / Р. А. Лидин, Л. Ю. Аликберова, Г. П. Логинова. – М. : Химия, 1991. – 256 с.
6. Корольков Д. В.. Основы неорганической химии / Д. В. Корольков. – М. : Просвещение, 1982. – 271 с.
7. Крешков А. П.. Основы аналитической химии: в 3 книгах / А. П. Крешков. –М. : Химия, Кн. 1. – 1970. – 471 с.

УДК 546:544.364

Качан С.В., Нестерович В. Я.

Національний педагогічний університет імені М. П. Драгоманова

АМФОТЕРНІСТЬ: ПРИЧИНИ ТА НАСЛІДКИ ПОДВІЙНОЇ КИСЛОТНО-ОСНОВНОЇ ПОВЕДІНКИ

Предметом цього дослідження є інтерпретація проявів амфотерності неорганічних, органічних та природних сполук. Тракткування явища здійснено з точки зору теорії електролітичної дисоціації та протолітичної теорії. З'ясовано причини подвійної кислотно-основної поведінки, пов'язані з особливостями електронної будови елемента і структурної будови сполуки, та наведено наслідки такої поведінки.

Ключові слова: подвійний кислотно-основний характер, амфотерні сполуки, внутрішній йон, константи кислотної та основної дисоціації.

Предметом этого исследования есть интерпретация проявлений амфотерности неорганических, органических и природных соединений. Трактование явления осуществлено с точки зрения теории электролитической диссоциации и протолитической теории. Выяснены причины двойственного кислотно-основного поведения, связанные с особенностями электронного строения элемента и структурного строения соединения, и приведены следствия такого поведения.

Ключевые слова: двойственный кислотно-основной характер, амфотерные соединения, внутренний ион, константы кислотной и основной диссоциации.

The subject of the research work is interpretation of amphoteric development of inorganic, organic and natural compounds. Explanation of this phenomenon is based on the theory of electrolytic dissociation and protolytic theory. It has been detected that the reason of double acid base behavior is connected with some peculiarities of the element's electronic structure and a structural base of compounds. The consequences of such behavior are detected.

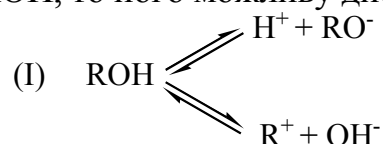
Key words: double acid base nature, amphoteric compounds, internal ion, acidic and basic constants of dissociation.

Нами детально проаналізовано використання поняття амфотерності в шкільній та навчальній хімічній літературі для характеристики класифікації й обговорення властивостей неорганічних сполук. З'ясовано, що окрім, власне, цього поняття, широко вживаються споріднені терміни: амфотерний оксид, амфотерний гідроксид, амфоліт (амфотерний електроліт), амфіпротний розчинник. Літературні джерела свідчать також, що для пояснення подвійної поведінки амфотерних оксидів і амфотерних гідроксидів у рідкофазних та твердофазних реакціях треба застосовувати різні підходи [1].

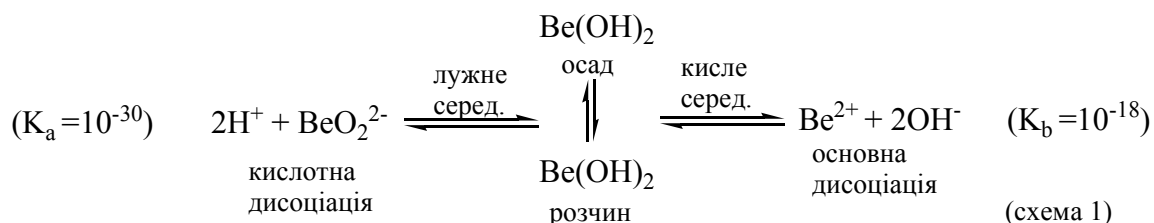
Важливим і актуальним завданням у нинішній час вважаємо необхідність доповнення нових уявлень про будову і властивості амфотерних сполук. Не менш важливо спершу розібратись і зрозуміти, чи можна застосовувати це поняття до розширеного кола сполук, чи, можливо, воно давно застаріло та втратило хімічний сенс. З цією метою спробуємо пояснити причини амфотерності на прикладах різних класів неорганічних, органічних та природних сполук.

Амфотерними, згідно з рекомендаціями ІЮПАК, вважатимемо сполуки, які мають подвійні властивості – кислотні і основні, у тому числі здатні взаємодіяти з кислотами та основами за певних умов.

З точки зору теорії електролітичної дисоціації Арреніуса, нагадаємо, амфотерність розуміють як здатність певних сполук дисоціювати за типом кислот чи за типом основ, залежно від умов, тобто бути носіями йонів H^+ чи OH^- . Таке розуміння є, звичайно, найвужчим. Якщо амфотерний електроліт I типу в загальній формі позначити ROH , то його можливу дисоціацію можна зобразити:



Звичайно, такий вигляд зображення зручний для амфотерних гідроксидів, тому застосуємо його до сполуки берилій гідроксиду $Be(OH)_2$. Тоді схема дисоціації виглядає наступним чином:



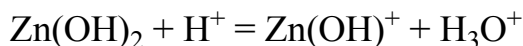
Згідно з цією схемою (схема 1), з типовими кислотами гідроксид взаємодіє як основа, а з типовими основами – як кислота.

Деяку інформацію щодо дисоціації амфотерних гідроксидів можуть надати величини констант основної чи кислотної дисоціації. Для з'ясування характеру взаємодії цих амфолітів із собі подібними електролітами необхідно провести порівняльний аналіз $K_{\text{осн}}$ та $K_{\text{кисл}}$; сполуки з $K_{\text{осн}} > K_{\text{кисл}}$ є переважно основного типу, а сполуки з $K_{\text{кисл}} > K_{\text{осн}}$ – переважно кислотного типу.

Підтвердженням тому є наступні факти. Амфотерні гідроксиди з переважаною кислотною функцією у лужному середовищі утворюють гідроксидокомплекси, які можуть бути джерелом гідроксид-йонів внаслідок дисоціації, напр., у йонному вигляді:



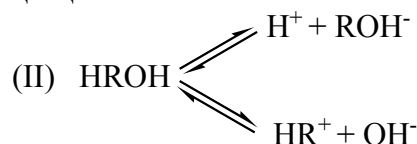
Амфотерні гідроксиди з переважаною основною функцією у кислому середовищі, завдяки дисоціації, утворюють гідроксидокатіони і катіони гідроксонію:



Тип дисоціації амфотерного гідроксиду залежить від заряду і радіусу йона, а точніше – їхнього співвідношення. Чим більший заряд і менший радіус йона, тим краще амфотерний гідроксид дисоціює за типом кислоти і, навпаки, чим менший заряд та більший радіус йона – за типом основи. Для амфотерних елементів співвідношення радіуса до заряду z_i/r_i знаходиться в межах від 3 до 6.

Насправді, наведена схема дисоціації (схема 1) є найпростішим вираженням складної динамічної рівноваги, яка є сукупністю декількох ступенів гомогенних йонних рівноваг, які вивчені для цілого ряду амфотерних гідроксидів (Be(OH)_2 , Zn(OH)_2 , Al(OH)_3 , Cr(OH)_3) і мають числові значення ступінчастих констант рівноваги.

Записавши амфотерний електроліт типу (II) в іншому вигляді, як HROH , розглянемо його можливу дисоціацію:



Як видно із порівняння (I) та (II), головна відмінність полягає в тому, що електроліт (I) може відщеплювати чи гідроген-йон, чи гідроксид-йон із однієї частини молекули, а електроліт (II) – із різних. Молекула типу ROH відщеплює чи йон H^+ , чи OH^- , проявляючи чи властивості кислоти, чи властивості основи, а молекула типу HROH може відщепити *одночасно* і H^+ , і OH^- , перетворюючись на нову дипольну молекулу ${}^+\text{R}^-$. Прикладом такого типу електроліту (II) може бути амінокислота гліцин, яка в кристалічному стані існує у вигляді внутрішнього йона (біполярного йона, цвіттер-йона), а у водному розчині дисоціює за двома ступенями:

амфотерність обумовлює особливу поведінку амфотерних сполук у хімічних процесах, напр., безпосередньо впливає на розчинність гідроксидів, спричинює особливий перебіг гідролізу деяких сполук. Детальне вивчення цих фізико-хімічних процесів щодо амфотерних “учасників” кожного з них, вважаємо, є необхідністю і внесе багато корисного для створення узагальненої картини хімічних взаємодій у водних розчинах.

Література

1. Спицын В. И. Неорганическая химия / В. И. Спицын, Л. И. Мартыненко – М. : Изд-во МГУ, 1991. – 480с.
2. Гороновский И. Г. Краткий справочник по химии / И. Г. Гороновский, Ю. П. Назаренко, Е. Ф. Некряч. – К. : Наукова думка, 1987. – 932 с.
3. Лурье Ю. Ю. Справочник по аналитической химии / Ю. Ю. Лурье. – М. :Химия, 1989. – 448 с.

УДК 547.854.5+54.057

Кобижча Н. І., Головатюк В. М., Безуглий Ю. В., Кашковський В. І.

Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України,
відділ органічного та нафтохімічного синтезу

СИНТЕЗ НОВИХ N,N'-ДИЗАМІЩЕНИХ 5-СПІРОЦИКЛОПЕНТЕН-3-ІЛ 2,4,6-ТРИОКСОГЕКСАГІДРОПІРИМІДИНІВ РЕАКЦІЯМИ МЕТАТЕЗИСУ ІЗ ЗАКРИТТЯМ ЦИКЛУ

Реакціями метатезису з закриттям циклу синтезовано нові N,N'-дизаміщені 5-спіроциклопентен-3-іл 2,4,6-триоксогексагідропіримідини.

Ключові слова: 5-спіро-2,4,6-піримідинтріони, реакції метатезису з закриттям циклу (RCM), похідні тіолан-1,1-діоксидів, N,N'-дизаміщені-2,4,6-піримідинтріони, рутенійкарбенові каталізатори.

Реакциями метатезиса с закрытием цикла синтезированы новые N,N'-дизамещенные 5-спироциклопентен-3-ил 2,4,6-триоксогексагидропиримидины.

New N,N'-disubstituted 5-spirocyclopenten-3-yl-2,4,6-trioxohexahydropyrimidines have been synthesized by ring-closing metathesis reactions.

5-Спіро-2,4,6-піримідинтріони останнім часом є об'єктами інтенсивних досліджень, оскільки мають досить широкий спектр фармакологічної та фізіологічної активності [1–5]. Наприклад, сполука 1 (рис. 1) запатентована як інгібітор дигідрооротат-дегідрогенази [3], речовина 2 має активність, характерну всім відомому препарату “Анальгін” [4], сполука 3 проявляє антибактеріальну та протигрибкову дію [5], а спіропіримідинтріони загальної формули 4 запатентовані як інгібітори металопротеаз [6].

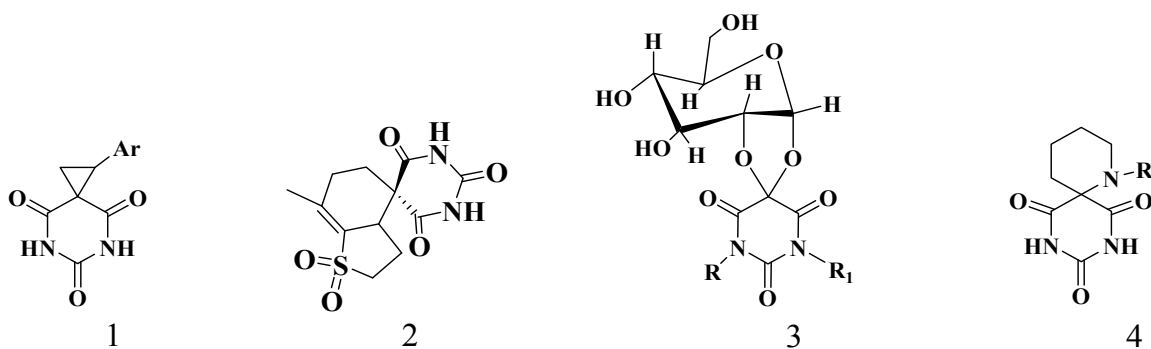
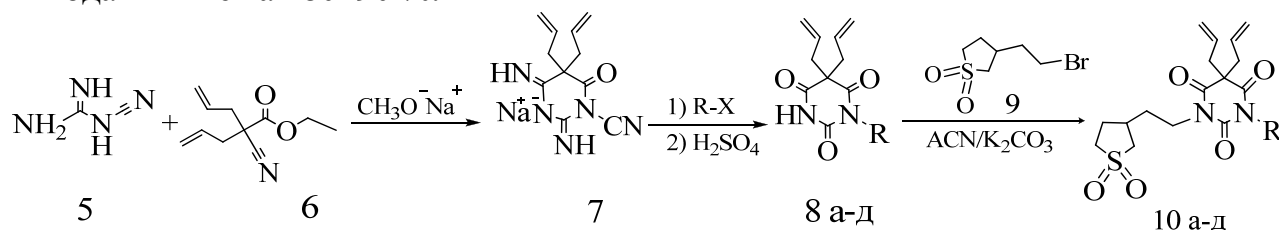


Рис. 1

Реакції метатезису з закриттям циклу (RCM) надають широкі можливості для синтезу подібного роду похідних з високими виходами цільових продуктів та можливістю подальшої функціоналізації подвійного зв'язку, що утворюється в ході реакції [7; 8]. Раніше ми повідомляли про синтез нових N,N'-дизаміщених 5-спіроциклопентен-3-іл 2,4,6-піримідинтрионів реакціями метатезису з закриттям циклу [9]. У продовження цієї роботи нами був розширений синтетичний ряд 5-спіро-N-сульфанілзаміщених похідних 2,4,6-піримідинтрионів та синтезовано низку нових 5-спіро-N-арил,N'-алкіл-2,4,6-триоксогексагідропіримідинів.

Вихідні 5,5-діалілзаміщені 1,1-діоксотіоланіл-2,4,6-тригідроксипіримідини (схема 1) були синтезовані за описаними в літературі методиками [10] конденсацією диціандіаміду (5) з діалілзаміщеними ціанооцтовими естерами (6) в присутності натрій алкоголяту. Натрієву сіль (7), що утворилася, алкілували і піддавали кислотному гідролізу. Отримані таким чином 5,5-діаліл-2,4,6-піримідинтриони (8 а-д) алкілували галогеновмісним тіолан-1,1-діоксидом (9) в сухому ацетонітрилі з еквівалентною кількістю K₂CO₃. Сполуки 10 а-д отримано з виходами в межах 80–90 %.



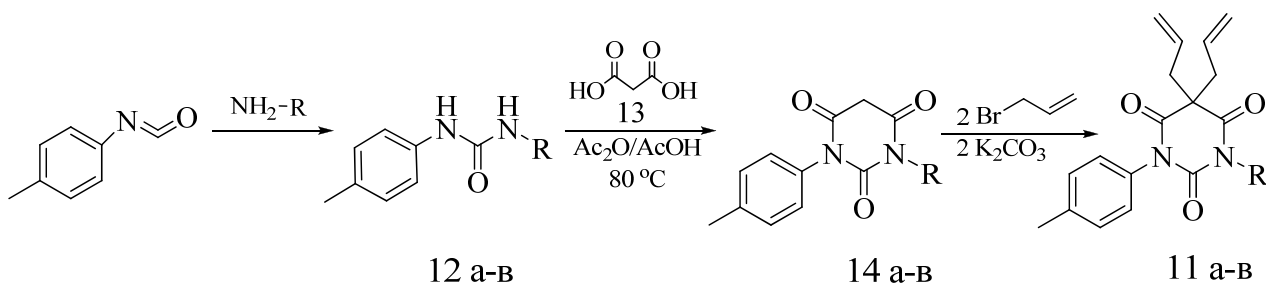
де:

R = -CH-CN (а); -CH₂-COOEt (б); -CH₂-C(CH₃)=CH₂ (в); -C₄H₉ (г); -CH₂-CH=CH₂ (д)

X = $\text{-O-S(=O)}_2\text{-O-CH}_3$; $\text{-O-S(=O)}_2\text{-O-C}_2\text{H}_5$; Br; I.

Схема 1

Вихідні 5,5-діалілзаміщені N-арил,N'-алкіл-2,4,6-триоксогексагідропіримідини (11а-в) (схема 2) отримували конденсацією відповідних сечовин (12 а-в) з маленовою кислотою (13) в присутності водовіднімаючого засобу [11; 12] з подальшим діалкілюванням утвореного продукту (14 а-в):

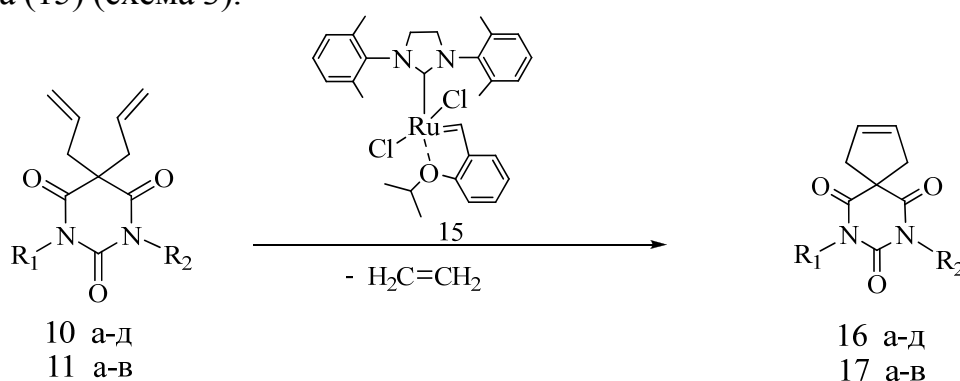


де:

R = CH₃ (а); CH₂-CH₂-OH (б); C₄H₉ (в).

Схема 2

Реакцію метатезису з закриттям циклу проводили за відпрацьованими раніше методиками [9] в атмосфері сухого аргону протягом 4 годин у системі розчинників толуол / дихлороетан (1:1) при температурі 60 °С з 5 мольн. % рутенійкарбенового каталізатора (15) (схема 3).



де:

	R ₁	R ₂
10 а, 16 а		-CH-CN
10 б, 16 б		-CH ₂ -COOEt
10 в, 16 в		-CH ₂ -C(CH ₃)=CH ₂
10 г, 16 г		-C ₄ H ₉
10 д, 16 д		-CH ₂ -CH=CH ₂
11 а, 17 а		-CH ₃
11 б, 17 б		-CH ₂ -CH ₂ -OH
11 в, 17 в		-C ₄ H ₉

Схема 3

Завершення реакцій визначали за припиненням виділення етилену із реакційних сумішей. Реакційні маси охолоджували до кімнатної температури та пропускали через хроматографічні колонки (Al₂O₃, елюент – дихлороетан). Елюати упарювали у вакуумі, утворені продукти перекристалізували з гексану. 5-Спіропіримідин-2,4,6-триони 16 а-д та 17 а-в отримано з виходами в межах 81-89 %. Структури всіх нових синтезованих сполук підтверджені за допомогою спектроскопії ЯМР на ядрах ¹H.

Попередній комп'ютерний прогноз біологічної активності хімічних речовин за допомогою програми PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) показав, що 5-спіропіримідинтрион 17в з імовірністю 72 % може виступати протиекземним засобом, а сполука 17а може бути інгібітором тестостерон 17-бета-дегідрогенази (NAD +). Крім того, подвійний зв'язок, що наявний в сполуках 16 а-д та 17 а-в може бути, при потребі, функціоналізований гідрокси-, аміно- та іншими групами.

Таким чином, реакції метатезису з закриттям циклу дозволяють одержати нові N,N'-дизаміщені 5-спіроциклопентен-3-іл 2,4,6-триоксогексагідропіримідини, які

можуть бути перспективними як нові потенційно біологічні сполуки або вихідні речовини для їх одержання.

Література

1. Pat. WO2009010801 A1 United States. Spiro condensed barbituric acid derivatives for use as antibacterial [Електронний ресурс] / G. S. Basarab, J. Dumas, P. Hill; assignee Astrazeneca Uk Ltd. – PCT/GB2008/050581; filed 16.06.2008; pub. date 22.01.2009. Режим доступу:
<http://www.google.com/patents/WO2009010801A1?cl=en>. – Назва з екрана.
2. Pat. 3714093 A United States, C07d 51/48. Spiro [heterocycloalkyl-2'(1'h)-quinazoline]-4'(3'h)-ones [Електронний ресурс] / J. Diebold, M. Wolf; assignee American Home Prod. –38,910; filed 19.05.1970; pub. date 30.01.1973. – Режим доступу:
<https://docs.google.com/viewer?url=patentimages.storage.googleapis.com/pdfs/US3714093.pdf>. – Назва з екрана.
3. Fraser W. Latent inhibitors. Part 7. Inhibition of dihydro-orotate dehydrogenase by spirocyclopropanobarbiturates / W. Fraser, C. J. Suckling, Hamish C. S. Wood // Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1. – 1990. – Vol. 11. – P. 3137–3144.
4. Shults E. E. Diels-alder reactions with cyclic sulfones: VIII. Organic catalysis in the synthesis of spiro[1-benzothiophene-4,5'-pyrimidine]-2',4',6'-trione 1,1-dioxides and 2'-thioxospiro[1-benzothiophene-4,5'-pyrimidine]-4',6'-dione 1,1-dioxides / E. E. Shults, G. N. Andreev, M. M. Shakirov // Russian Journal of Organic Chemistry. — 2009. – Vol. 45, No. 1. – P. 87–101.
5. Synthesis and biological activities of glycoconjugated spiro triones. / V. N. Ingle, P. K. Gaidhane, K. M. Hatzade, V. D. Umare // International Journal of PharmTech Research. – 2009. – Vol. 1, No 3. – P. 605–612.
6. Pat. 2004/ 0024001A1 United States, Spirobarbituric acid derivatives useful as inhibitors of matrix metalloproteases [Електронний ресурс] / J. Barbosa, Soong-Hoon Kim, W. Pitts, W. Vaccaro; assignee Pitts W. J., Soong-Hoon Kim, J. Barbosa, W. Vaccaro. – US 10/423,788; filed 25.04.2003; Pub. Date 05.02.2004. – Режим доступу:
<https://www.google.com/patents/US20040024001?dq=2004/+0024001A1+us&hl=r u&sa=□&ei=WBNDU--IF4Pk4wSgoYDoAg&ved=0CD4Q6AEwAQ>. – Назва з екрана.
7. Spiro-annulation of barbituric acid derivatives and its analogs by ring-closing metathesis reaction. / S. Kotha, A. C. Deb, R. V. Kumar // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – 2005. – Vol. 15. – P. 1039–1043.
8. Kotha S. Design and synthesis of spiro-heterocycles by ring-closing metathesis / S. Kotha, A. C. Deb // Indian Journal of Chemistry. – 2008. – Vol. 47 B. – P. 1120–1134.
9. Синтез нових N,N'-дизаміщених 5-спіроциклопентен-3-іл 2,4,6-триоксогексагідропіримідинів / Н. І. Кобижча, В. М. Головатюк, Ю. В. Безуглий, В. І. Кашковський // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2013. – Т. 11, вип. 4. – С. 42–47.

10. Рубцов М. В. Синтетические химико-фармацевтические препараты. / М. В. Рубцов, А. Г. Байчиков. – М. : Медицина, 1971. – С. 250.
11. Leenheer J. A. Strong-Acid, Carboxyl-Group Structures in Fulvic Acid from the Suwannee River, Georgia. 1. Minor Structures / J. A. Leenheer, R. L. Wershaw, M. M. Reddy // Environmental Science & Technology. – 1995. – Vol. 29, No 2. – P. 393–398.
12. Biltz H. Über alkylierte und acylierte Barbitursäuren / H. Biltz, H. Wittek // Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (A and B Series). – 1921. – Vol. 54, Is 5. – P. 1035–1058.

УДК 547.01/08

Ковтун О. М., Олійник А. Ю.

Національний педагогічний університет імені М.П. Драгоманова

СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ТА ОЧИСТКИ КАРБОКСИФЛУОРЕСЦЕЇНІВ

У роботі удосконалено синтез та розроблено спосіб розділення 5- і 6-карбоксіфлуоресцеїнів. У результаті розкristалізації інтермедіатів отримано кінцеві продукти високої чистоти.

Ключові слова: флуоресцеїн, синтез 5- і 6-карбоксіфлуоресцеїнів, флуоресцентні наномаркери.

В работе усовершенствован синтез и разработан способ разделения 5- и 6-карбоксіфлуоресцеїнов. В результате раскristаллизации получено конечные продукты высокой чистоты.

Improved synthesis of 5- and 6-carboxyfluorescein and developed technique of its separation are presented. In the result of intermediates' crystallisation high purity products are obtain.

Серед речовин, дослідження яких продовжується вже більше століття, чільне місце посідає флуоресцеїн. Вперше барвник був синтезований знаменитим німецьким вченим Адольфом Байєром у 1871 році. Універсальна популярність барвника пов'язана з яскравою зеленою флуоресценцією речовини в розчинах (максимум поглинання – 494 нм, максимум випромінювання – 521 нм). З того часу опублікована величезна кількість робіт, у яких досліджено будову, властивості флуоресцеїну, описані методи синтезу його галогено-, гідрокси-, нітро-, аміно-, тіо- та інших похідних.

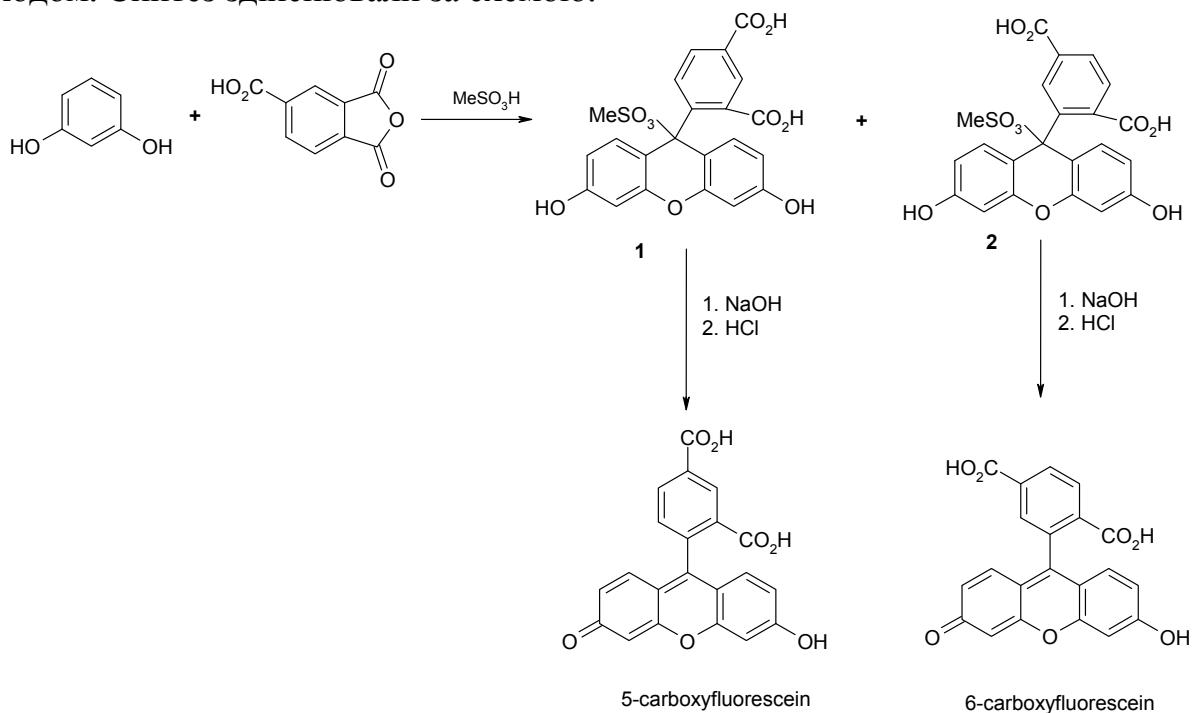
Сьогодні цей барвник, як і інші гідроксиксантенові барвники, не тільки не втратив свого значення, а й знаходить все більш широке застосування як у традиційних, так і в нових галузях хімії та суміжних науках. Так, традиційно динатрієву сіль флуоресцеїну (уранін) використовують для відстеження напряму потоків підземних вод, пошкоджень трубопроводів. В аналітичній хімії – це люмінесцентний кислотно-основний індикатор з інтервалом переходу 4,0–5,0. У медицині в офтальмологічній практиці розчин натрієвої солі використовують як діагностичний препарат в ангіографії для виявлення уражень рогівки ока.

З кожним роком все активніше застосовують в лабораторних дослідженнях у фізиці, хімії, біології метод флуоресцентної спектроскопії із використанням

флуоресцентних наномаркерів (зондів і міток). На основі цих методів можна розпізнавати молекули і різні речовини, отримувати якісні та кількісні характеристики важливих для життєдіяльності природних речовин та відслідковувати їх перетворення в живих організмах. Наприклад, флуоресцентні наномаркери (флуоресцеїн та його похідні) широко використовують для досліджень структурно-динамічного стану білкових молекул, нуклеїнових кислот. Вони чутливі до змін, що відбуваються під час патологічних процесів, дають змогу зафіксувати відхилення від норми або пошкодження біологічних об'єктів. Все це обумовлює використання флуоресцентних наномаркерів у медицині в клінічній діагностиці. Звідси нові завдання для хіміків – отримання чистого флуоресцеїну та його похідних.

Загальним методом одержання похідних флуоресцеїну є конденсація резорцинолу з фталевим ангідридом у присутності водовіднімаючих реагентів (сульфатна кислота, фосфатна кислота) або кислот Льюїса (цинк хлорид). Як правило, реакція відбувається протягом 0,5–2 годин. Вихід продукту становить до 90 %. При застосуванні метансульфонової кислоти також отримують продукти реакції з високим виходом, але процес відбувається за більш м'яких умов. Для отримання похідних флуоресцеїну використовують різні підходи: модифікують відповідними замісниками вихідні речовини резорцинол і фталевий ангідрид або вводять відповідні замісники у барвник. У результаті таких реакцій, як правило, утворюються ізомери і виникає проблема їх розділення.

Метою нашої роботи було синтезувати карбоксифлуоресцеїни, підібрати оптимальні умови синтезу та розділити ізомери, що утворюються. Аналіз літератури показав, що карбоксифлуоресцеїни (FAM) використовуються як флуоресцентні мітки, що вводяться в олігонуклеотиди. Вони характеризуються достатньо великим молярним коефіцієнтом поглинання і високим квантовим виходом. Синтез здійснювали за схемою:



У результаті реакції утворювались два ізомери 5- і 6-карбоксифлуоресцеїни. У наукових дослідженнях найбільше застосування має 6-карбоксифлуоресцеїн. Ще

донедавна єдиним способом, який використовували для розділення цих сполук, була хроматографія. У пошуку альтернативних підходів у роботі було вирішено дослідити можливість використання більш простого і зручного методу розділення, а саме методу розкristалізації. Нам вдалося знайти оптимальні умови як проведення синтезу, так і розділення регіоізомерів на стадії інтермедіатів **1** та **2**. Це дозволило отримати кінцеві продукти високої чистоти у значних кількостях. Будова і чистота продуктів підтверджена спектрами ЯМР, поглинання, випромінювання, хромато-маспектроскопією.

УДК 548.737+547.824+547.825

Кудінова А. Ю., Нікішин О. О.

Луганський національний університет імені Тараса Шевченка

1,3-ДИКАРБОНІЛЬНІ СПЛУКИ В СИНТЕЗІ ПІРИДИНХАЛЬКОГЕНОНІВ ТА ЇХ БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ

Вдосконалено відомі та розроблено нові, регіоселективні методи синтезу функціонально заміщених, частково гідрованих піридинхалькогенонів та їх похідних за реакцією Міхаеля, які є потенційно біологічно активними речовинами. Доведено, що 1,3-дикарбонільні сполуки є зручними білдінг-блоками для синтезу заміщених піридинхалькогенонів.

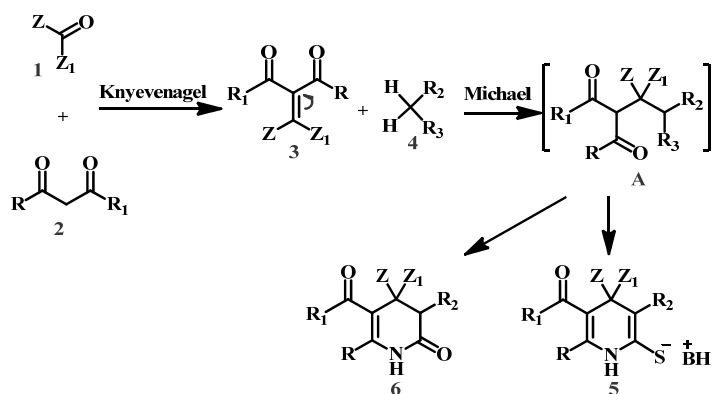
Ключові слова: піридинхалькогенони, 1,3-дикарбонільні сполуки, СН-кислоти, реакція Міхаеля.

Улучшены известные и разработаны новые, региоселективные, методы синтеза функционально замещенных, частично гидрированных пиридинхалькогенонов и их производных в условиях реакции Михаэля, которые являются потенциально биологически активными веществами. Показано, что 1,3-дикарбонильные соединения являются удобными билдинг-блоками для синтеза замещенных пиридинхалькогенонов.

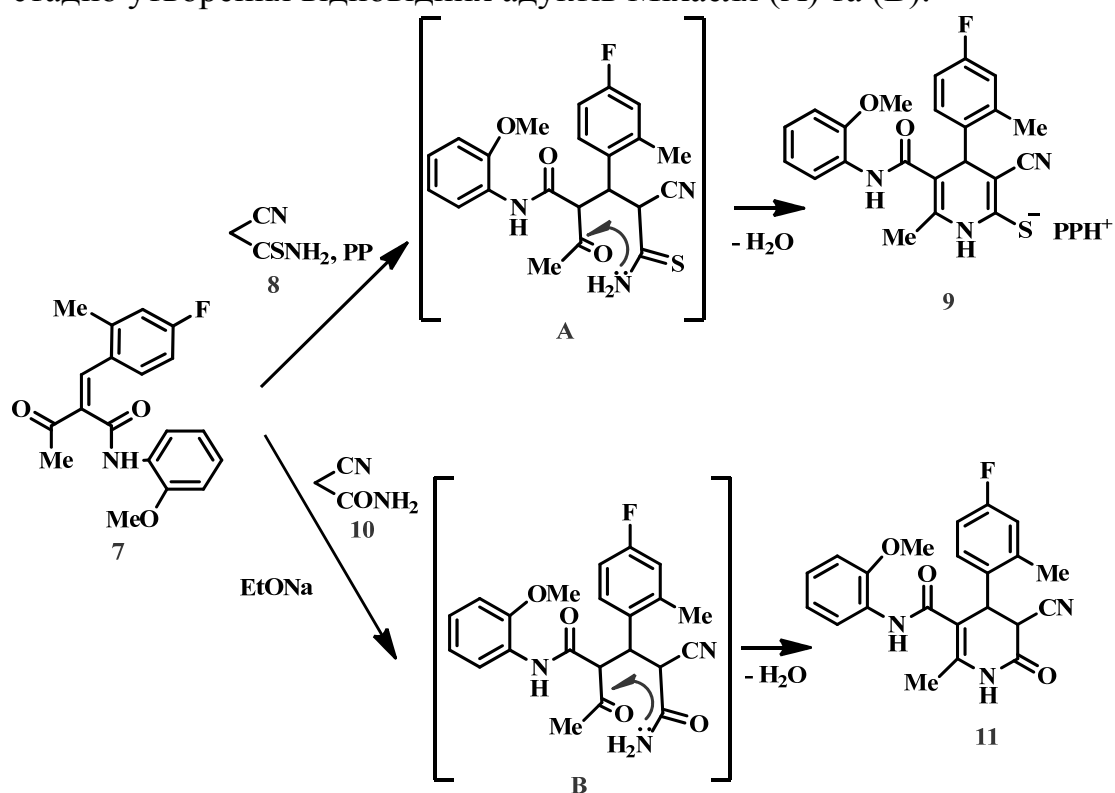
Improved well known and developed new, regioselective, methods for the synthesis of functionally substituted, partially hydrogenated pyridine chalcogenones and their derivatives under Michael reaction, which are potentially biologically active substances. It is shown that 1,3-dicarbonyl compounds are convenient building block for the synthesis of substituted pyridine chalcogenones.

Потреби медицини, сільського господарства, а також сучасних біотехнологій у нових органічних сполуках стимулюють синтез гетероциклічних систем ряду піридинхалькогенонів, тому що вони мають широкий спектр біологічної активності. На їх основі можуть бути отримані фармакологічно активні сполуки інших важливих речовин, у тому числі важкодоступних. За останнє 10-річчя з'явилося багато інформації про те, що цим сполукам притаманна практична значущість.

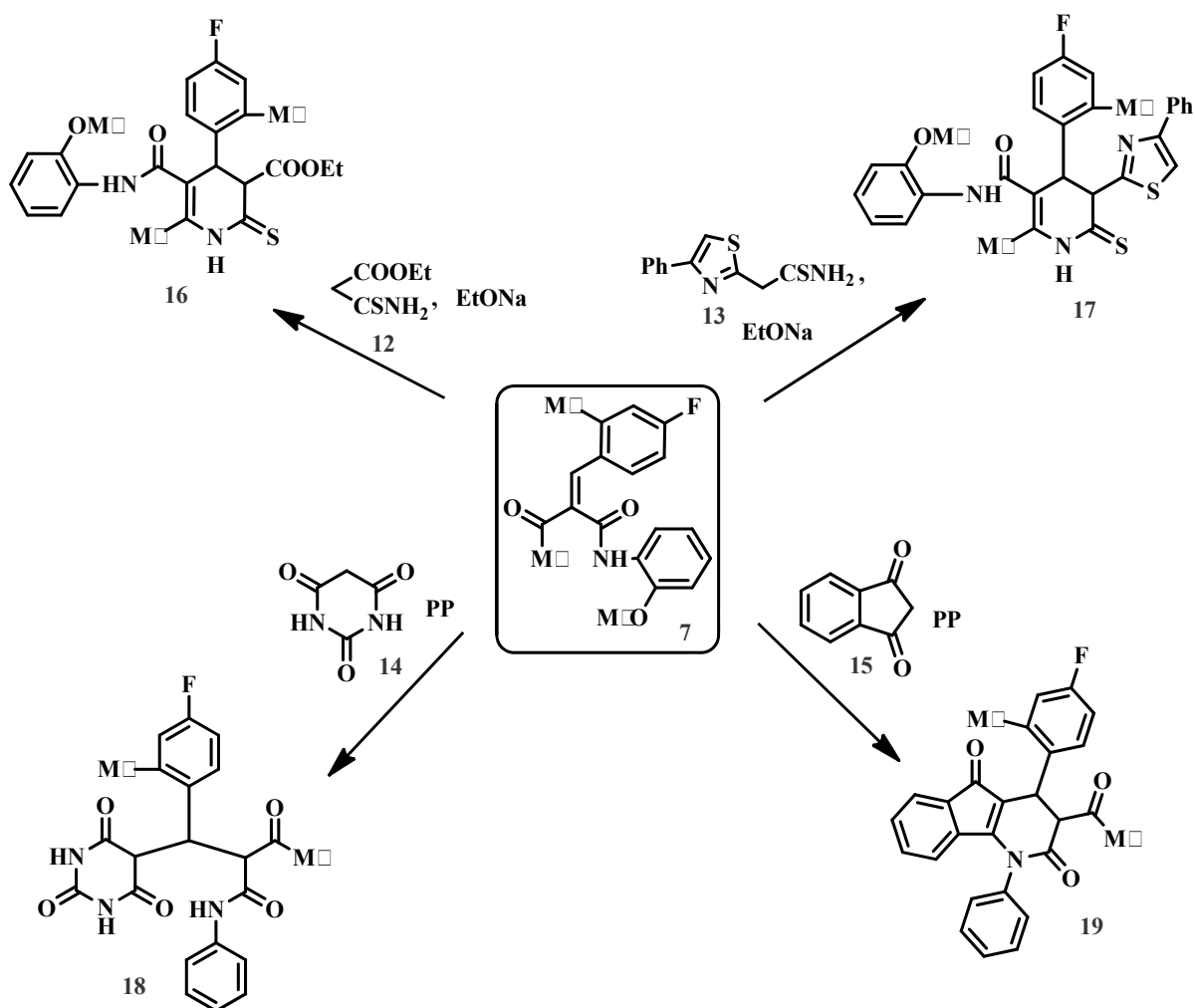
Нами було розроблено стратегію синтезу піридинхалькогенонів (5, 6), яка заснована на відомій [1–9] реакції активованих олефінів (3) з СН-кислотами (4) за умов реакції Міхаеля. Алкени (3) одержують взаємодією карбонільних сполук (1) з СН-кислотами 1,3-дикарбонільного ряду (2) за умов реакції Кньюенагеля.



Для одержання заміщених піридинхалькогенонів нами було використано сполуку (7) як активований алкен. Остання при взаємодії з СН-кислотами (8) та (10) утворює піридинхалькогенони (9) та (11). Перебіг реакції відбувається через стадію утворення відповідних адуктів Міхаєля (А) та (В).



Також алкен (7) було введено в реакцію з СН-кислотами (12-15), в результаті нами були одержані похідні (16-19). Слід зазначити, що при взаємодії з барбітуровою кислотою (14) реакція зупиняється на стадії утворення аддукту (18), який і вдалося відокремити.



Будова всіх одержаних структур доведена за допомогою ІЧ- та ЯМР ¹H спектроскопії.

На підставі первинного скринінгу за допомогою програми PASS встановлено, що одержані сполуки можуть проявляти потенційну біологічну активність як інгібітор цитохрому CYP17 та цитохрому CYP17, протипухлинний препарат, субстрата цитохрому CYP2H та серотоніну (5-гідрокситриптаміну), інгібітора фосфодіестерази та препарату для лікування захворювань серця.

Література

1. Реакция цинкорганических реагентов, образованных из эфиров броммалоновой кислоты и цинка, с первичными амидами 3-арил-2-цианопропеновой кислоты / В. В. Щепин, П. С. Силайчев, Ю. Г. Степанян и др. // Журн. орган. химии. – 2006. – Т. 42, № 11. – С. 1639–1642.
2. Синтез нитрилов 4,6-диарил-1-бензил-5,5-диметилб-окси-2-оксо-пиперидин-3-карбоновой кислоты и их аналогов при помощи модифицированной реакции Реформатского / В. В. Щепин, Ю. Г. Степанян, П. С. Силайчев и др. // Журн. общ. химии. – 2006. – Т. 76, № 11. – С. 1888–1893.
3. Reactions of benzoylisothiocyanate with acetoacetanilide: synthesis of pyrazole, pyridine, pyrimidine, pyrazolo[3,4-d]-pyrimidine, pyrazolo[4,3-d]pyrimidine and pyrido[4,3-d]oxazine derivatives / R. M. Mohareb, S. I. Aziz, N. I. Abdel-Sayed et al. // Collect. Czechosl. Chem. Commun. – 1993. – Vol. 58, No 4. – P. 947–953.

4. Реакции циклизации нитрилов. □VIII. Синтез и некоторые превращения 6-арил-4-трифторметил-3-циано-2(1*H*)-пиридинтионов / Л. А. Радиновская, Ю. А. Шаранин, В. П. Литвинов и др. // Журн. орган. химии. – 1985. – Т. 21, № 11. – С. 2439–2444.
5. Шаранин Ю. А. Реакции циклизации нитрилов. IV. Взаимодействие арили ден-малонитрилов с 1,3-дикарбонильными соединениями / Ю. А. Шаранин, В. В. Промоненков, Л. Г. Шаранина // Журн. орган. химии. – 1982. – Т. 18, № 3. – С. 625–629.
6. Гудринице Э. Ю. Конденсация дикарбонильных соединений с малонитрилом / Э. Ю. Гудринице, Т. Ф. Пахурова, Э. Э. Лиепиньш // Журн. орган. химии. – 1982. – Т. 18, № 11. – С. 2361–2363.
7. Balicki R. *N*-Heterocyclische verbindungen. 1. Synthese von 1-aminopyridin-2-on mit trifluormethylgruppe und verwandten verbindungen / R. Balicki, P. Nantka-Namirski // Pol. J. Chem. – 1979. – Vol. 53, No 7/8. – P. 1515–1525.
8. Synthesis of functionaly substituted pyridine and thiophene derivatives / A. I. Osman, F. M. A. A. El-Taweel, S. M. H. El-Awaad [et al.] // Indian J. Chem., Sect B: Org. Chem. Incl. Med. Chem. – 1998. – Vol 37, No 4. – P. 339–403.
9. Synthesis of some new spiro heterocycles from the reaction of cycloalkylidenemalononitriles with active methylene reagents / A. K. El-Shafei, A. A. Sultan, A. M. Soliman et al. // Synth. Commun. – 1995. – Vol. 25, Is. 20. – P. 3211–3217.

УДК 378.016.001.6:5

Кухельна Н. В., Кудрявцева Д. О., Черняк Т. С.

Національний педагогічний університет імені М.П. Драгоманова

ДОСЛІДНИЦЬКИЙ КОМПОНЕНТ У ПРОФЕСІЙНІЙ ПІДГОТОВЦІ ФАХІВЦІВ ГАЛУЗІ “ПРИРОДНИЧІ НАУКИ”

На конкретних прикладах розглянуто застосування дослідницького компонента у навчальному процесі, що посприяло формуванню пізнавальної активності студентів.

Ключові слова: пізнавальна активність, компоненти пізнавальної активності, дослідницький компонент.

На конкретных примерах рассмотрено использование исследовательского компонента в учебном процессе, которое поспособствовало формированию познавательной активности студентов.

On concrete example using the research component in the learning process, which contribute to the formation of cognitive activity of students.

Інноваційні процеси, які мають місце сьогодні в системі педагогічної освіти, найгостріше ставлять питання про пошуки резервів удосконалення підготовки високоосвічених, інтелектуально розвинених особистостей, активних у соціальному і пізнавальному плані.

Активність як цілеспрямована, інтенсивна діяльність розглядається сучасними педагогами і психологами як головна, пріоритетна передумова

творчого й повноцінного навчання. Саме від активності залежить становлення студента не тільки як особистості, але також як майбутнього висококваліфікованого фахівця.

Аналіз наукової літератури свідчить про те, що питання формування пізнавальної активності студента є однією з найважливіших проблем сучасної освіти. Пізнавальна активність має в своєму складі три структурні компоненти: мотиваційний, операційний і дослідницький.

Мотиваційний компонент спонукає студентів до оволодіння знаннями і способами пізнавальної діяльності і стимулює волю зусилля щодо подолання пізнавальних ускладнень, що виникають. *Операційний* компонент є основою для формування прагнення до засвоєння способів пізнавальної діяльності. *Дослідницький* компонент спрямований на завершення навчально-пізнавальної діяльності, що підвищує готовність до здійснення волевих зусиль у пізнанні, стимулює прагнення до подальшого одержання знань, умінь і навичок, має більш професійну спрямованість пізнавальної діяльності [1].

Саме дослідницький компонент забезпечує формування умінь самостійно здобувати необхідну інформацію, правильно орієнтуватися, застосовуючи отримані знання, підходити творчо до набуття професійних знань. Поєднання його з навчальною діяльністю надає змогу якісно організувати процес активної дослідницької позиції студентів, що сприяє розвитку творчого потенціалу та уміння критично опрацьовувати навчальний матеріал, розвивати спостережливість, формулювати висновки, оформляти та публічно захищати результати роботи, а отже, здобувати знання.

Підготовка фахівців галузі “Природничі науки” має орієнтуватися на формування спеціальної компетентності, що включає дослідницькі уміння, які формуються у процесі професійної підготовки. Поняття “дослідницькі вміння” деякими вченими розглядаються як професійні якості, що забезпечують готовність студентів вищих педагогічних закладів освіти виконувати ціле-спрямовані, аналітико-синтетичні, діагностичні, пошуково-перетворювальні дії на основі практичного застосування систематизованих знань у процесі теоретичних та експериментальних розвідок [2].

Однією з проблем викладання хімічних дисциплін є саме формування пізнавальної активності студентів. На таку проблему ми наштовхнулись під час викладання нових курсів:

– “Хімія навколишнього середовища”, що викладається для студентів спеціальності «Хімія». Програма курсу розрахована на 90 годин, з них 48 годин аудиторних (лекцій – 20 годин, лабораторних занять – 24 години). Для контролю знань студентів передбачено залік у кінці семестру;

– “Хімія з основами біогеохімії”, що викладається для студентів спеціальності “Екологія”. Програма курсу розрахована на 162 години, з них 70 годин аудиторних (лекцій – 34 години, лабораторних занять – 36 годин). Для контролю знань студентів передбачено залік у кінці семестру.

Під час викладання цих курсів нами було вирішено зробити акцент саме на дослідницькому компоненті, тому програмами було передбачено виконання лабораторних досліджень повітря, ґрунту, води. Дослідження повітря проводилось у лабораторії – студенти визначали вміст хлору, вуглекислого газу та сульфур(IV)

оксиду, а от під час досліджень ґрунту і воду кожен працював зі своїм зразком індивідуально. Ґрунт досліджували на активну, обмінну та гідролітичну кислотність, а воду – на показники, що передбачені ДСТУ, а саме визначали вміст кисню, органічних домішок, нітратів, фосфатів, вуглекислого газу, а також твердість та загальний солевміст. Особливу увагу було приділено якісному та кількісному визначенню вмісту фосфатів у воді природних джерел і водогоних м. Києва та передмість столиці. Для кількісного визначення фосфатів за основу було взято фотометричний метод, що використовується ветеринарно-санітарними службами і базується на реакції Фосфору з амонієм молібденовокислим у присутності гідрохінону і натрій сульфіту.

З отриманих даних було зроблено висновок, що лише вода з водогону Шевченківського р-ну м. Києва відповідає санітарним нормам для питної води і природних водойм, а саме, для питної води вміст PO_4^{3-} не повинен перевищувати 3,5 мг/л (або 1,142 мг/л Р), а для природних водойм PO_4^{3-} – 0,015-0,613 мг/л (або 5–200 мкг/л Р). У західних країнах вміст фосфатів в стічних водах повинен бути не більше 1 мг/л, а у питній воді – на рівні 0,03 мг/л. Що стосується очищення стічних вод, то сучасні методи очищення за допомогою активного мулу виявились неспроможними при такому рівні забруднення, що значно збільшився з 2003 року і досяг 13 мг/л за норми 8 мг/л. Працівники Бортницької станції аерації стверджують, що під впливом фосфатів мікроорганізми активного мулу закриваються у цисту і гинуть, крім того у присутності поверхнево активних речовин виникають порушення кисневого балансу, які створюють непридатні умови для розвитку біоценозу активного мулу. Українські науковці запропонували метод очищення води від фосфатів за допомогою залізного купоросу та алюміній сульфату. На жаль, проект і досі залишається невтленим.

Таблиця 1

Вміст фосфатів у воді природних джерел та водогоних

Назва джерела води	Оптична густина	Вміст Р (мг/л)
р. Случ	0,325	0,38
р. Горинь	0,62	0,725
р. Дніпро	0,68	0,79
бювет Голосіївський р-н, м. Київ	1,4	2,0375
бювет Дарницький р-н, м. Київ	1,4	2,0375
бювет с. Чабани, Київська обл.	1,38	1,95
криниця с. Баранівка, Житомирська обл.	0,85	1,225
криниця м. Буча, Київська обл.	1,5	2,12
криниця с. Гвоздів, Київська обл.	1,1	1,5875
водогін м. Буча, Київська обл.	1,5	2,12
водогін Дарницький р-н, м. Київ	1,2	1,7
водогін Шевченківський р-н, м. Київ	1,0	1,4

Оскільки основним постачальником фосфатів у річки та водойми є мийні засоби, то нами було вирішено включити в навчальний процес дослідження мийних засобів на вміст фосфатів. Результати визначення вмісту фосфатів у мийних засобах подано в таблиці 2 і 3.

Таблиця 2

Вміст фосфатів у порошках

Назва порошку	Оптична густина	Вміст PO_4^{3-} (мг/100 г порошку)	Вміст фосфатів мг/л води під час прання
Persil	0,3	387	34
Tide	0,29	374	32,9
Ariel	0,29	374	32,9
Гала	0,19	245	21,56
Rex (фосфати)	0,205	264,5	23,28
Rex (фосфонати)	0,18	232,2	20,44
Amway	0,15	193	16,99
Ушастый нянь	0,09	116,1	10,22

Таблиця 3

Вміст фосфатів у рідких мийних засобах

Назва рідкого мийного засобу	Оптична густина	Вміст PO_4^{3-} (мг/мл засобу)
Gala	0,2	2,578
Ушастый нянь	0,17	2,19
Faige	0,12	1,547
Gala лісові ягоди	0,09	1,16
Amway	0,065	0,84
Бджілка антисепт	0,045	0,58
Бджілка для посуду	0,03	0,38676

Студентам було запропоновано розрахувати кількість фосфатів, що потрапить у стічну воду з порошком Persil, якщо його витратити згідно з нормами виробника, а саме:

- мірний стакан на 125 мл містить 76,5 г порошку Persil;
- за нормами прання у воді середньої твердості, а саме така у мережах міста Києва передбачено використання 215 мл порошку (132 г, а отже, 510,5 мг фосфатів);
- з розрахунку на 5 кг білизни в бак заливають близько 15 л води, це означає, що в 1 л води буде близько 8,8 г порошку (34 мг фосфатів), що перевищує санітарні норми для природних водойм у 50 разів.

У курсі “Основи хімічних виробництв” студенти знайомляться з методами водопідготовки. Одним з них є пом’якшення води, яку використовують в системах опалення. Після отриманих результатів щодо вмісту фосфатів у мийних засобах студентам було запропоновано розв’язати задачу: “Визначте масову частку фосфатів у порошку, необхідну для пом’якшення води з водогону (твердість якої 3 ммоль/л). Для розрахунку взяти масу порошку за нормами виробника”. Розрахунки показали – 3–3,5 %.

Література

1. Єгорова О. В. Пізнавальна активність особистості: сутність, рівні, компоненти / О. В. Єгорова // Педагогіка, психологія та медико-біологічні проблеми фізичного виховання і спорту : наукова монографія / за ред. проф. С. С. Єрмакова. – Х. : ХДАМП (ХХП), 2006. – № 9. – С. 54–56.

2. Балашова С. П. Дослідницькі вміння майбутнього вчителя як складова його педагогічних умінь / С. П. Балашова. // Соціалізація особистості : Між-кафедральний зб. наук. статей. – К. : НПУ імені М. П. Драгоманова. – 1999. – Вип. 1. – С. 77–83.

УДК 547.551.52:615

Левчук В. О., Толмачова В. С.

Національний педагогічний університет імені М. П. Драгоманова

ДОСЛІДЖЕННЯ ЯКОСТІ СУЛЬФАНІЛАМІДНИХ ПРЕПАРАТІВ У КОНТЕКСТІ КУРСУ “ОСНОВИ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ХІМІЇ”

Висвітлено підходи до вивчення сульфаниламідних препаратів у контексті курсу “Основи фармацевтичної хімії”, який є складовою підготовки магістрів спеціальності 8.04010101 Хімія* у НПУ імені М. П. Драгоманова. Досліджено якість лікарських засобів на основі сульфанилової кислоти різних фірм-виробників, які дозволені до використання в Україні, з застосуванням сучасних хімічних та фізико-хімічних методів.

Ключові слова: фармацевтична хімія, сульфаниламідні препарати, сульфанилова кислота, спектроскопія ЯМР на ядрах ^1H .

Освещены подходы к изучению сульфаниламидных препаратов в контексте курса “Основы фармацевтической химии”, который является частью подготовки магистров специальности 8.04010101 Химия* в НПУ имени М. П. Драгоманова. Исследовано качество лекарственных средств на основе сульфаниловой кислоты различных фирм-производителей, которые разрешены к использованию в Украине, с применением современных химических и физико-химических методов.

Approaches to investigate sulfanilamide preparations in the context of the course “Fundamentals of Pharmaceutical Chemistry”, which is an essential part of Master training in Chemistry (specialty 8.04010101) at Dragomanova National Pedagogical University, are described in the article. The quality of sulfanilic acid medicinal products, manufactured by different companies and allowed to use in Ukraine, is investigated by modern chemical and physicochemical methods.

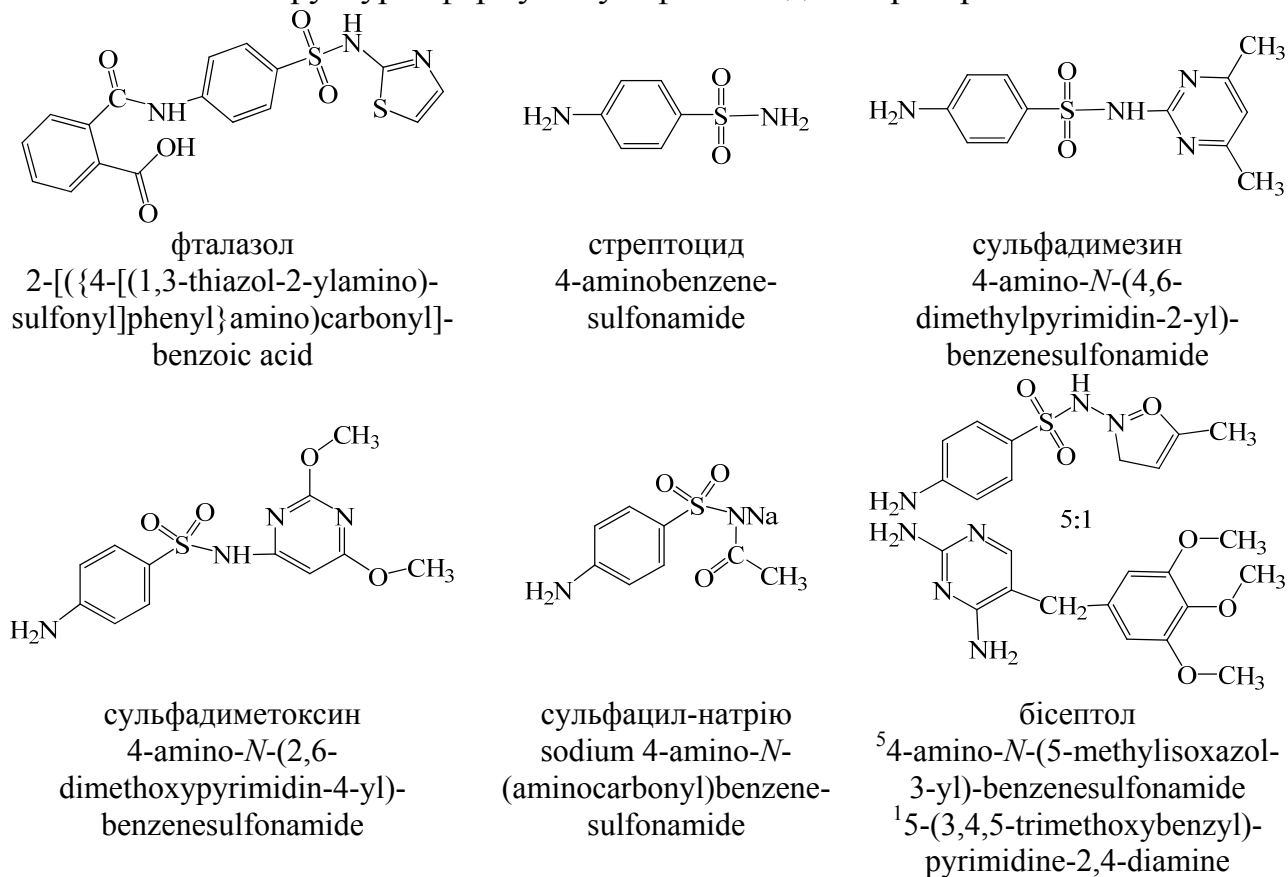
У підготовку магістрів спеціальності “Хімія” Національного педагогічного університету імені М. П. Драгоманова з 2013–2014 н. р. введено нормативну навчальну дисципліну “Основи фармацевтичної хімії” обсягом 4 кредити ECTS (144 години, лекції – 24 години, лабораторні – 24 години, самостійна робота – 88 годин, індивідуальна робота – 8 годин). Курс складається з двох змістових модулів: 1) Лікарські засоби органічної природи, 2) Лікарські засоби неорганічної природи, кожен з яких об’єднує кілька тем. У першому модулі висвітлюється інформація про класифікацію, будову і властивості антибактеріальних хіміотерапевтичних засобів, серед яких антибіотики, сульфаниламідні, протитуберкульозні препарати та синтетичні антибактеріальні засоби різної природи.

У медичній практиці використовують велику групу лікарських засобів – похідних сульфанилової кислоти загальної формули: $4\text{-R}^1\text{NH-C}_6\text{H}_4\text{-SO}_2\text{NHR}^2$, які

мають загальну назву сульфаніламідні препарати. Фармакологічну активність сульфаніламідних препаратів пояснюють за допомогою теорії конкурентного антагонізму, згідно з якою, завдяки подібності їхньої будови до 4-амінобензоатної кислоти, вони порушують обмінні процеси у мікробній клітині, виявляючи бактеріостатичну дію [2].

Таблиця 1

Структурні формули сульфаніламідних препаратів



Для дослідження якості лікарських засобів на основі сульфанілової кислоти обрано десять препаратів різних фірм-виробників, які використовують в Україні: фталазол (ЗАТ Фармацевтична фірма “Дарниця”, ВАТ “Лубнифарм”), стрептоцид (ЗАТ Фармацевтична фірма “Дарниця”, Фармацевтична компанія ТОВ “Тернофарм”), сульфадимезин (Фармацевтична компанія ТОВ “Агрофарм”), сульфадиметоксин (Фармацевтична компанія ТОВ “Агрофарм”, Фармацевтична компанія ТОВ “Здоров’я”), сульфацил-натрій (Фармацевтична компанія ВАТ “Фармак”), бісептол (Фармацевтична компанія ВАТ “Фармак”, Паб’яницький фармацевтичний завод “Polfa”, Польща) (табл. 1).

Вибір хімічних та фізико-хімічних методів дослідження для ідентифікації та кількісного визначення сульфаніламідних препаратів обумовлений їхньою будовою і властивостями. У зв’язку з відсутністю ліцензування на проведення робіт з прекурсорами і токсичними речовинами їх не використовували під час експерименту.

Таким чином, проведено характерні реакції, обумовлені амфотерними властивостями сульфаніламідів. Кислотні властивості підтверджено взаємодією з лугами та одержанням комплексних сполук Cu^{2+} , Co^{2+} , Fe^{3+} ; основні – взаємодією з

нітратною та фосфатною кислотами з утворенням осадів солей, що миттєво гідролізують. Наявність ароматичної аміногрупи визначають реакцією з фурфуралем, окисненням гідроген пероксидом у присутності Fe^{3+} . Наявність атома Сульфуру підтверджують взаємодією з концентрованою нітратною кислотою та реактивом Легалля; атомів Карбону – окисненням киснем повітря з утворенням “графітових (фараонових) змій”. Для визначення основних атомів Нітрогену в гетероароматичному піримідиновому кільці сульфаніламідних препаратів – сульфадимезину, сульфадиметоксину, бісептолу (триметоприму) використовують взаємодію з пікратною кислотою з утворенням осадів солей. Наявність фталільного структурного фрагмента у молекулі фталазолу визначають за утворенням флуоресцеїну під час взаємодії сульфаніламіду з резорцинолом у присутності *n*-толуенсульфоїкислоти.

Кількісне визначення сульфаніламідних препаратів проводять за допомогою методів алкаліметрії (фталазол, сульфадимезин, стрептоцид, сульфадиметоксин), куприметрії (сульфадимезин, сульфадиметоксин, бісептол), аргентометрії (стрептоцид) та ацидиметрії (сульфацил-натрій), броматометрії (сульфадимезин). Згідно з даними Державної фармакопеї України [1] для кількісного визначення сульфаніламідних препаратів, що містять у складі молекул первинну ароматичну аміногрупу або первинний ароматичний амін утворюється в результаті гідролізу, використовують нітриметрію. Порівняно результати кількісного аналізу з даними Державної фармакопеї України і отримано значні розбіжності щодо вмісту діючих речовин у ряді препаратів. Показано, що для фталазолу і бісептолу краще застосовувати метод алкаліметрії, для стрептоциду – метод аргентометрії, для сульфадимезину і сульфадиметоксину – метод броматометрії, для бісептолу також можна застосовувати метод куприметрії.

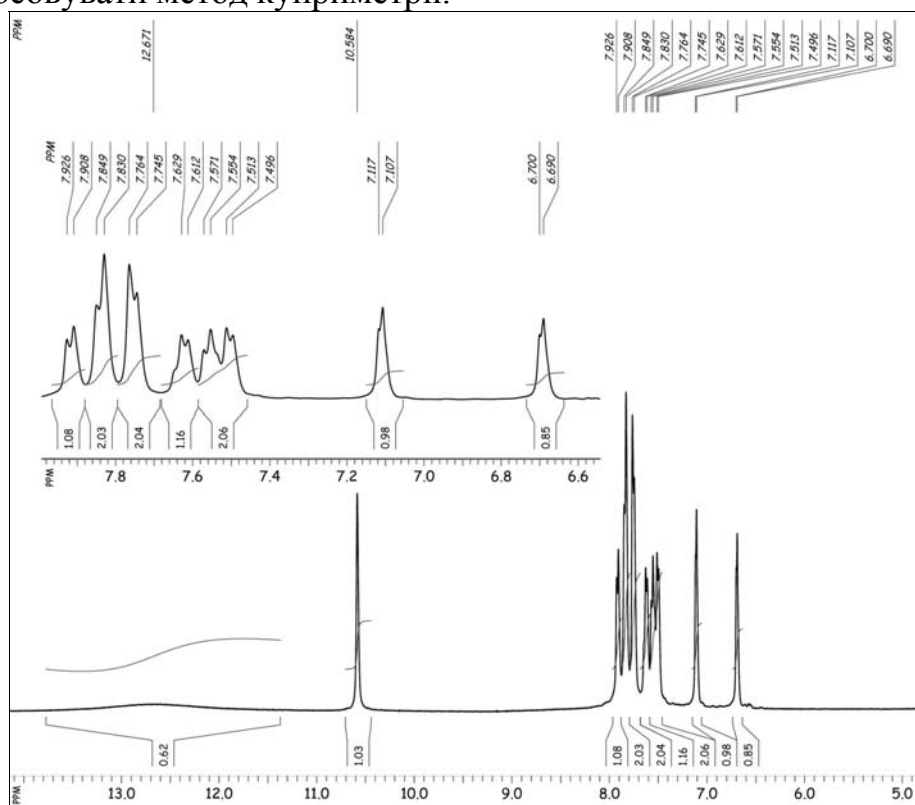
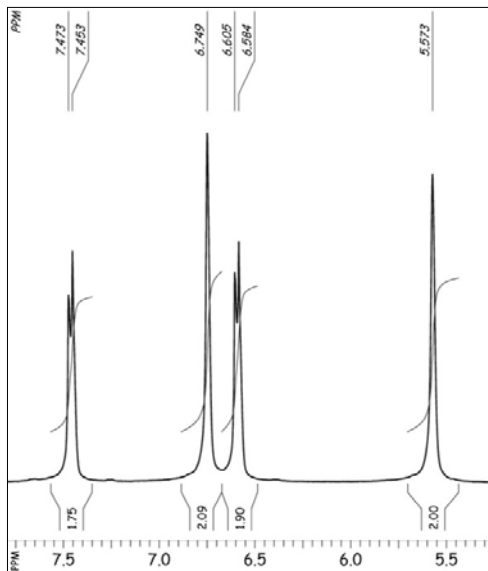


Рис. 1. Фрагмент спектра ЯМР 1H препарату фталазол (Дарниця)



Проведено спектральний аналіз вищезазначених препаратів за допомогою спектроскопії ЯМР на ядрах ^1H (спектрометр Mercury Varian, 400 МГц, розчинник $\text{DMSO}[\text{D}_6]/\text{CCl}_4$ 1:1). У спектрі ЯМР ^1H препарату фталазол (Дарниця) (рис. 1) містяться наступні групи резонансних сигналів протонів: два дублети протонів тiazольного фрагмента при 6,70 та 7.11 м.ч; два двопротонні дублети залишку сульфамілової кислоти при 7.75 та 7.84 м.ч.; залишок фталатної кислоти представлений двома дублетами при 7.50 і 7.92 та двома триплетами при 7.55 і 7.62 м.ч.; сигнал протона амідної групи має вигляд синглету при 10.58 м.ч.; значно розширений

внаслідок обмінних процесів сигнал при 12.67 м.ч. препарату стрептоцид (Тернофарм) може відповідати протонам карбоксильної та сульфамідної груп. Інших сигналів протонів у спектрі не спостерігається. Аналогічний вигляд має спектр фталазолу (Лубнифарм). Отже, обидва досліджені препарати мають високий ступінь чистоти.

У спектрі ЯМР ^1H препарату сульфадимезин (Агрофарм) (рис. 3) містяться наступні групи резонансних сигналів протонів: синглет двох метильних груп при 2.28 м.ч.; синглет двох протонів аміногрупи при 5.72 м.ч.; два двопротонні дублети ароматичного кільця при 6.54 м.ч. і 7.64 м.ч. і однопротонний синглет піримідинового кільця при 6.62 м.ч.; розширений синглет протона сульфамідної групи при 10.78 м.ч.

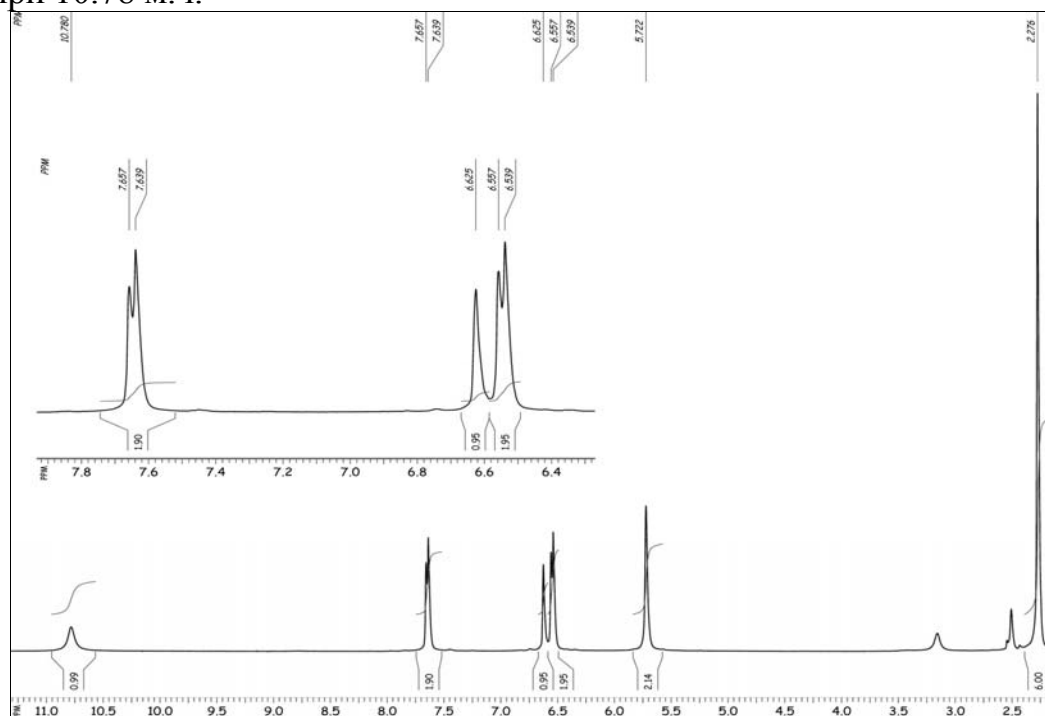


Рис. 3. Фрагмент спектра ЯМР ^1H препарату сульфадимезин (Агрофарм)

Спектр ЯМР ^1H препарату стрептоцид (Тернофарм) (рис. 2) має наступний вигляд: синглет двох протонів аміногрупи при 5.57 м.ч.; два двопротонні дублети ароматичного кільця при 6.59 м.ч. і 7.46 м.ч. і сигнал двох протонів сульфамідної

групи у вигляді синглету при 6.75 м.ч. Додаткових сигналів протонів у спектрі немає. Аналогічний вигляд характерний для спектра препарату стрептоцид (Дарниця). Таким чином, обидва препарати не містять домішок і є достатньо чистими.

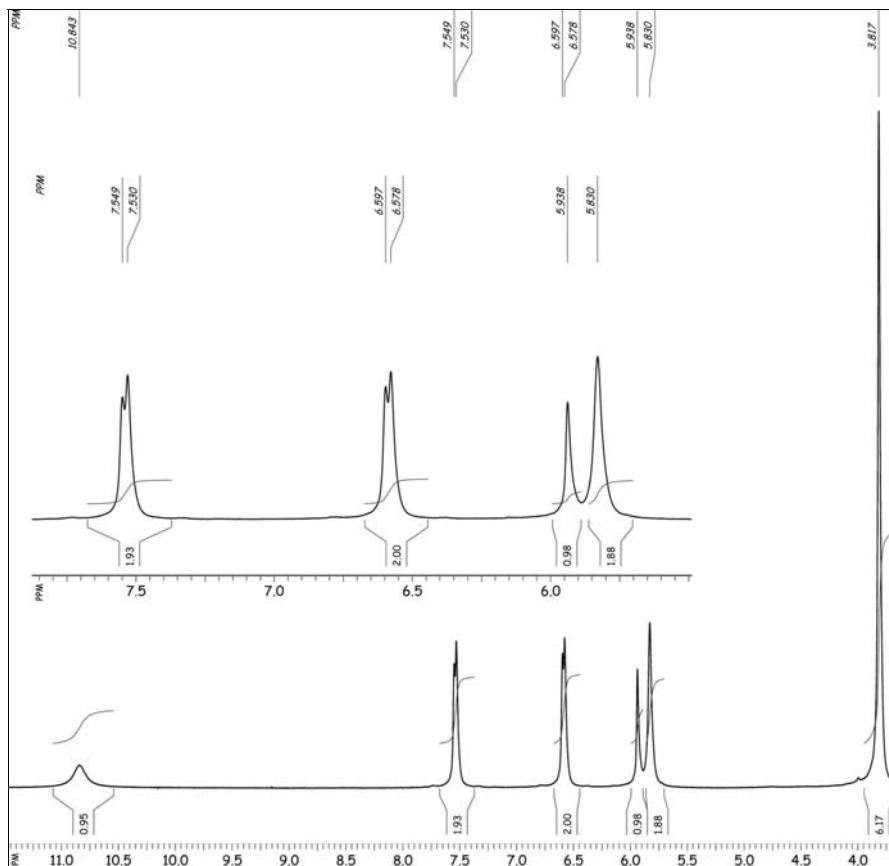


Рис. 4. Фрагмент спектра ЯМР ¹H препарату сульфадиметоксин (Здоров'я)

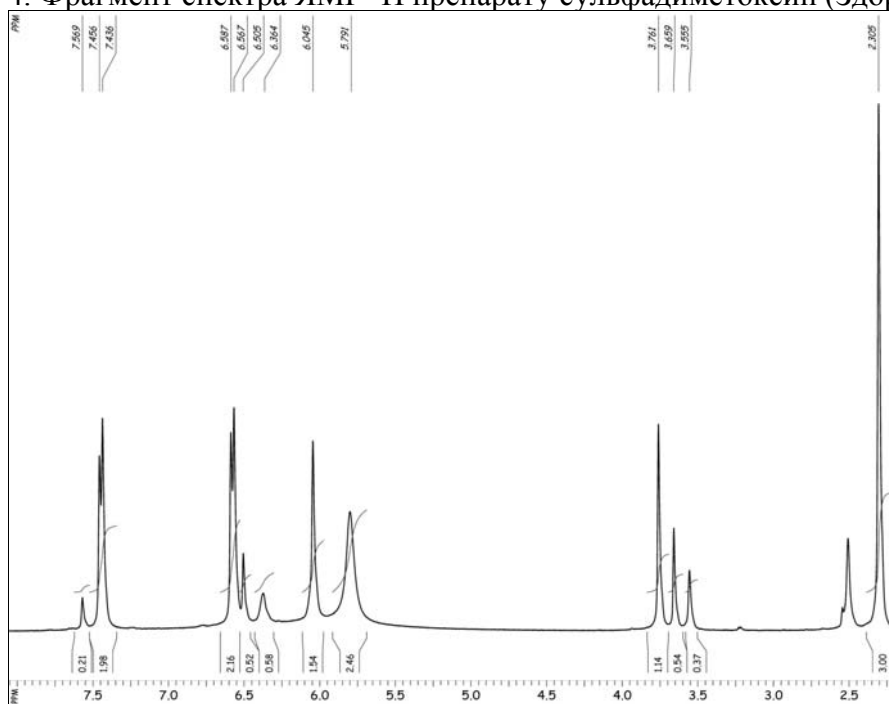


Рис. 5. Фрагмент спектра ЯМР ¹H препарату бісептол (Polfa)

У спектрі ЯМР ¹H препарату сульфадиметоксин (Здоров'я) (рис. 4) містяться наступні групи резонансних сигналів протонів: синглет двох метоксигруп при

3.82 м.ч.; синглет двох протонів аміногрупи при 5.83 м.ч.; однопротонний синглет піримідинового кільця при 5.94 м.ч.; два двопротонні дублети ароматичного кільця при 6.58 м.ч. і 7.54 м.ч.; розширений синглет протона сульфамідної групи при 10.84 м.ч.

Інших сигналів протонів у спектрі не спостерігається. Аналогічний вигляд має спектр сульфадиметоксину (Агрофарм). Отже, обидва досліджені препарати мають високий ступінь чистоти.

Бісептол – комбінований лікарський засіб, який складається з двох діючих речовин: сульфаметоксазолу і триметоприму у співвідношенні 5:1. У спектрі ЯМР ^1H препарату бісептолу (Polfa) (рис. 5) містяться резонансні сигнали протонів від сполук сульфаметоксазолу і триметоприму. Для сульфаметоксазолу характерний синглет метильної групи при 2.31 м.ч.; однопротонний синглет ізоксазольного кільця при 6.05 м.ч.; два двопротонні дублети ароматичного сульфаніламідного структурного фрагмента при 6.57 м.ч. і 7.44 м.ч.; два протони аміногрупи при 5.79 м.ч. Для триметоприму характерні сигнали протонів метиленової групи у вигляді синглету при 3.56 м.ч.; синглет *n*-метоксильної групи при 3.66 м.ч.; синглет двох *m*-метоксильних груп при 3.76 м.ч.; синглет двох протонів ароматичного кільця при 6.51 м.ч.; синглет протона піримідинового кільця 7.57 м.ч.; дві аміногрупи при 5.79 м.ч. і 6.36 м.ч. Протони сульфамідних груп у сполуках сульфаметоксазолу і триметоприму не проявляються через обмінні процеси.

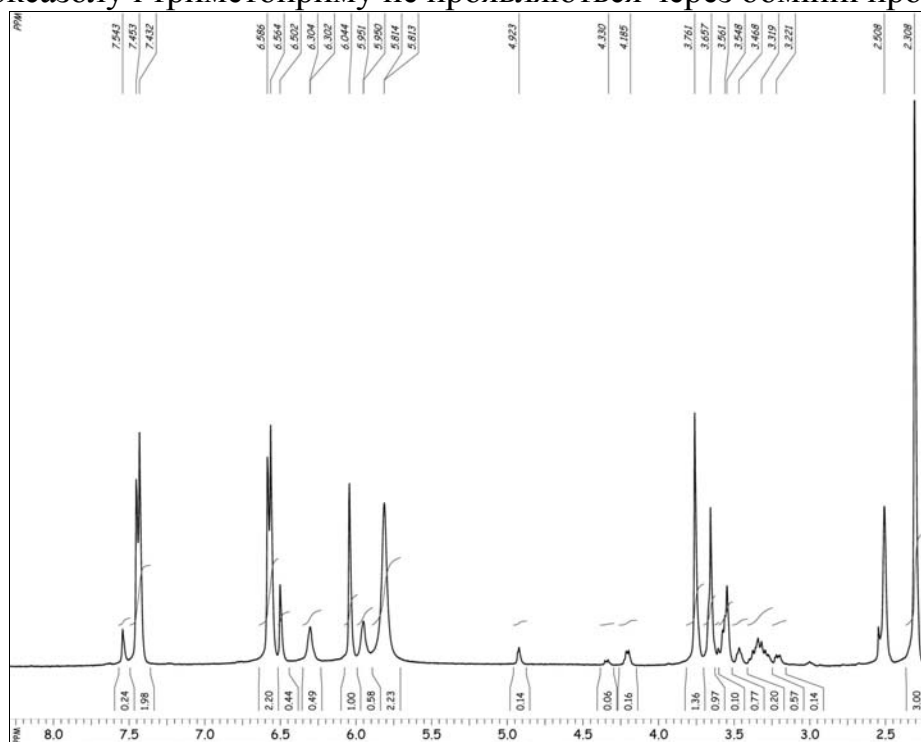


Рис. 6. Фрагмент спектра ЯМР ^1H препарату бісептол (Фармак)

У спектрі ЯМР ^1H препарату бісептолу (Фармак) (рис. 6), крім основних сигналів протонів, містяться додаткові сигнали в ділянках від 3.22 м.ч. до 4.92 м.ч., що свідчить про недостатньо високий рівень чистоти цього лікарського засобу.

Отже, спектри ЯМР ^1H характеризують відповідну якість більшості сульфаніламідних препаратів різних фірм-виробників, які дозволені до використання в Україні. Але іноді можна зустріти препарати невисокого ступеня чистоти, наприклад, бісептол (Фармак). Для пересічного громадянина важливо

бути впевненим у якості лікарських засобів, тому, на нашу думку, таку проблему можна розв'язати шляхом зазначення відповідності GMP на упаковці препарату.

Література

1. Державна фармакопея України. – Харків, 2001. – 526 с.
2. Фармацевтична хімія / за заг. ред. П. О. Безуглого. – Вінниця : НОВА КНИГА, 2008. – 560 с.

УДК 547.544

Лисенко М. Б., Бережок В. Ю., Суховєєв В. В.

Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя

СИНТЕЗ 2-(ГІДРАЗИНООКСАЛІЛАМІНО)БЕНЗОЙНИХ КИСЛОТ ЯК БІЛДИНГ-БЛОКІВ ДЛЯ НОВИХ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ЗАСОБІВ

У статті розглянуто синтез 2-(гідразинооксалиламіно)бензойних кислот та пошук серед них нових фармацевтичних засобів. Досліджено спектральні, фізико-хімічні особливості синтезованих речовин та взаємозв'язок “структура – активність” одержаних сполук.

Ключові слова: антранілова кислота, 2-(гідразинооксалиламіно)бензойна кислота, структурні та фізико-хімічні особливості синтезованих речовин, зв'язок “структура – активність”.

В статье рассмотрен синтез 2-(гидразинооксалиламино)бензойных кислот и поиск среди них новых фармацевтических средств. Исследованы спектральные, физико-химические особенности синтезированных веществ и взаимосвязь “структура – активность” полученных соединений.

Ключевые слова: антранилова кислота, 2-(гидразинооксалиламино)бензойная кислота, структурные и физико-химические особенности синтезированных веществ, связь “структура – активность”.

In the article the synthesis of 2-(gdrinkcum)benzoic acid and find among them the new pharmaceutical drugs. The spectral, physico-chemical properties of the synthesized substances and interrelation “structure – activity” of the obtained compounds.

Key words: antanova acid, 2-(gdrinkcum)benzoic acid, structural and physico-chemical properties of the synthesized substances, the relationship “structure – activity”.

За останні роки особливої актуальності набуло одержання лікарських препаратів поліфункціональної дії шляхом поетапного включення до їх будови білдинг-блоків з різним спектром властивостей.

Розробка ефективних і зручних методів синтезу поліфункціональних сполук та їх подальша модифікація є перспективним напрямом пошуку нових фармацевтичних засобів. Особливий інтерес при створенні нових лікарських засобів виявляють похідні ароматичних амінокислот [1–5].

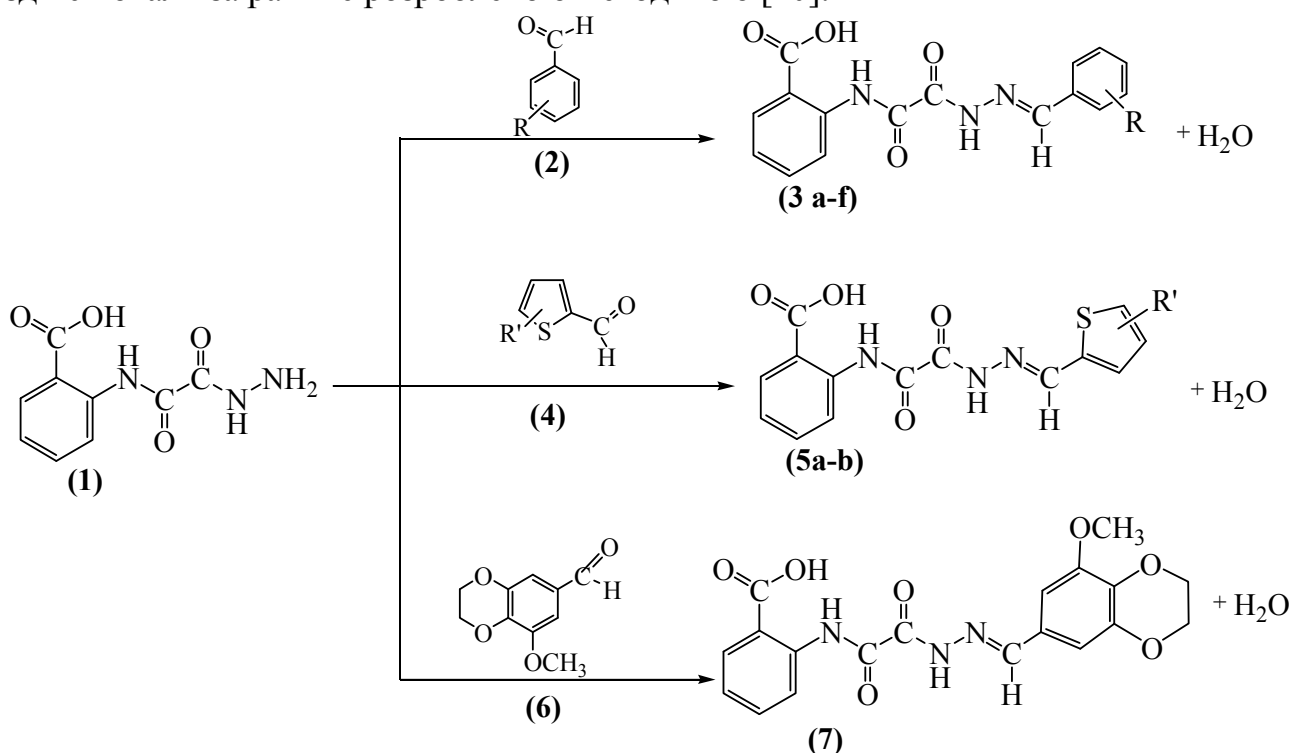
Тому синтез нових біологічно активних та лікарських речовин на основі антранілової кислоти та її похідних є актуальною проблемою сучасної хімії. Так,

антранілова кислота є проміжним продуктом при синтезі лікарських засобів та азобарвників. Її похідні застосовують у виробництві запашних речовин та антиоксидантів. У парфумерії використовують метилантранілат та етілантранілат, які мають запах квітів апельсинового дерева. Антраніловою кислотою рафінують бавовняну олію [1–9].

Метою зазначеної роботи є синтез нових азометинів на основі гідразидів оксалілантранілової кислоти та пошук серед них нових фармацевтичних засобів.

Об'єктом дослідження як білдинг-блоків для пошуку нових фармацевтичних препаратів з поліфункціональними властивостями нами обрані похідні антранілової кислоти.

Синтез нових азометинів на основі гідразидів оксалілантранілової кислоти здійснювали за раніше розробленою методикою [10]:



де R: 3–ОН, 4–ОСН₃ (3a); 2,6–ОСН₃ (3b); 3,4–ОСН₃ (3c); 4–ОН (3d); 4–NO₂ (3e); 4–N(CH₃)₂ (3f); R': Н (5a); 2–NH₂ (5b); 3–ОСН₃ (7).

Склад і будову одержаних речовин (3a-f, 5a-b, 7) підтверджено елементним аналізом і спектрально. Спектри ЯМР ¹Н зазначених сполук записано на приладі Bruker-300, робоча частота 300 МГц, розчинник ДМСО-*d*₆, внутрішній стандарт – ТМС.

Прогнозування фармакологічної активності синтезованих сполук (3a-f, 5a-b, 7) проведено за допомогою комп'ютерної програми PASS (Prediction of Activity spectra for Substances) версії 1.703.

Встановлено, що досліджувані сполуки з вірогідністю 31,8–96,0 % можуть бути цікавими об'єктами з метою одержання нових поліфункціональних лікарських засобів як інгібіторів ферментних систем, а також антивірусних, антибактеріальних та протитуберкульозних засобів.

Таблиця 1

Залежність прогнозованої фармакологічної активності досліджуваних сполук від їх будови, (%)

№	Інгібітори	Сполука, %								
		3a	3b	3c	3d	3e	3f	5a	5b	7
1.	Інгібітор НАДФН-оксидази	96	83,9	83,4	85,5	87,7	88,8	23,8	23,2	35,3
2.	НMGCS2 вираження, підсилювач	68,7	71,6	72,1	76,3	81,9	73,5	55,8	55,8	65,1
3.	Інгібітор 5-гідрокситриптаміну	56,8	71	55,3	62,6	43,3	50	72,9	41,7	63,7
4.	Бета-адренергічних рецепторів, інгібітора кінази	60,9	64,3	76,8	85,8	64,7	77	34,5	34,6	48,9
5.	Ацидоз та метаболічні властивості	57,1	69	66,2	85,1	64,5	65,2	90,8	57,7	31,8

Відповідно до наведеної таблиці, фармакологічна активність досліджуваних сполук залежить як від електронних, так і від стеричних властивостей замісника **R** в ароматичному ядрі, а також від природи гетератома (див. рис. 1).

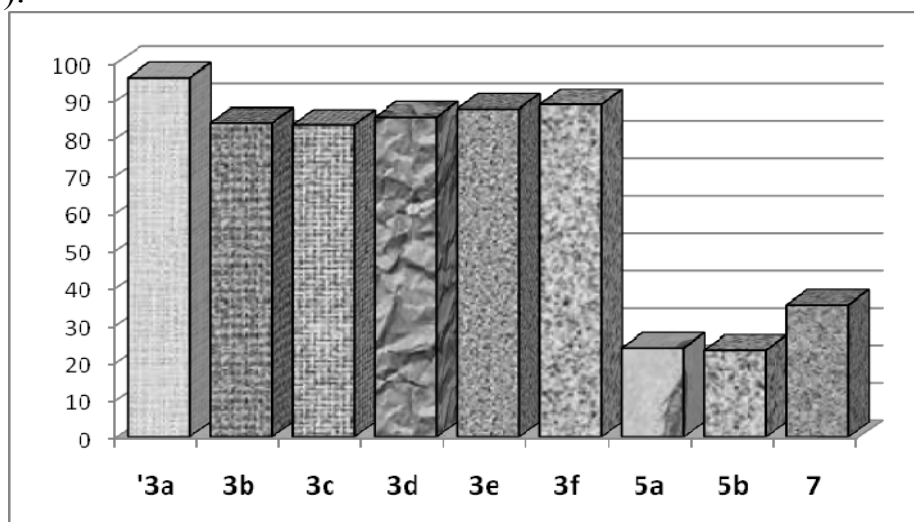
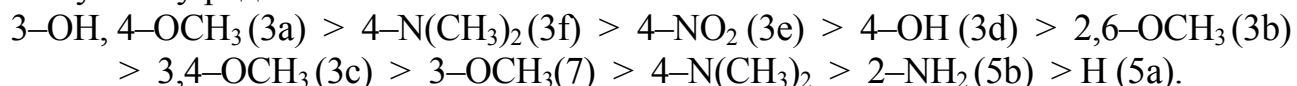


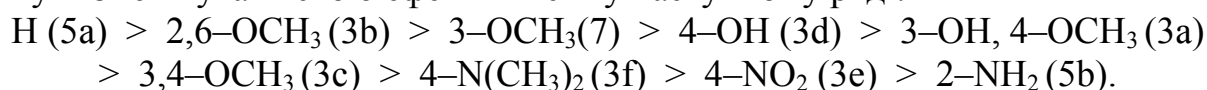
Рис. 1. Залежність *NADPH oxidase inhibitor* від просторових властивостей замісника R у сполуках (3a–f, 5a–b, 7)

Відповідно до наведеного рисунка, інгібування НАДФН-оксидази досліджуваними сполуками зменшується залежно від природи радикала R у наступному ряді:



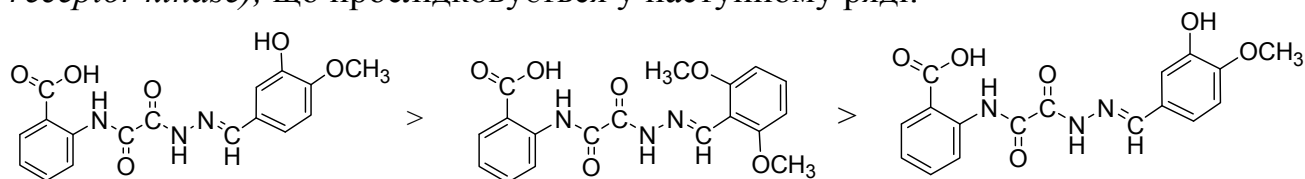
Отже, найбільшу фармакологічну активність щодо *NADPH oxidase inhibitor* може мати сполука (3a), а найменшу – (5a).

Як інгібітори 5-гідрокситриптаміну досліджувані сполуки (3a-f, 5a-b, 7) можуть зменшувати свою ефективність у наступному ряді:



Тобто найбільшу фармакологічну активність щодо *Hydroxytryptamine release inhibitor* може виявляти сполука (5a), а найменшу – (5b).

Крім того, для сполук (3a–c) зміна положення замісника R в ароматичному ядрі призводить до зменшення інгібуючих властивостей (*Beta-adrenergic receptor kinase*), що прослідковується у наступному ряді:



Таким чином, синтезовані сполуки можуть бути перспективними об'єктами як білдинг-блоки для пошуку нових поліфункціональних лікарських засобів.

За результатами проведених досліджень можна зробити наступні

ВИСНОВКИ:

1. Синтезовано азометини на основі 2-(гідразинооксаліламіно)бензойної кислоти за відомими методиками.
2. Досліджено структурні та деякі фізико-хімічні властивості синтезованих сполук.
3. За допомогою комп'ютерної програми PASS змодельовано фармакологічну активність досліджуваних сполук та встановлено залежність “структура – активність”.
4. Доведено, що синтезовані сполуки можуть мати практичний інтерес для пошуку нових біологічно активних речовин.

Література

1. Лікарські речовини – похідні ароматичних. [Електронний ресурс]. – Режим доступу:
<http://pharmchem.nuph.edu.ua>. Назва з екрана.
2. Чикіна О. Л. Фармакологічне дослідження нових похідних N-R-антранілових кислот, які виявляють протизапальну дію [Електронний ресурс] : автореф. дис. ... канд. фармацевт. наук спец. 14.03.05 / Чикіна О. Л. – Х., 2010. – 20 с. Режим доступу:
<http://dspace.ukrfa.kharkov.ua/handle/123456789/271>. – Назва з екрана.
3. Кобзар Н. П. Синтез, будова та біологічна активність бром- і сульфамойлзаміщених орто-хлорбензойних, N-R-антранілових кислот та їх похідних [Електронний ресурс] : дис. ... канд. наук : спец. 15.00.02 / Кобзар Н. П. – 2008. Режим доступу:
<http://www.lib.ua-ru.net/diss/cont/343297.html>. – Назва з екрана.
4. Криський О. С. Синтез 4-оксо-3,4-дигідрокіназолінів на основі амідів та гідразидів 2-N-ацилантранілової кислоти, їх хімічні та біологічні властивості [Електронний ресурс] : дис. ... канд. наук : спец. 15.00.02 / Криський О. С. – 2007. Режим доступу:
<http://www.lib.ua-ru.net/diss/cont/338817.html>. – Назва з екрана.
5. Канурний І. І. Стреспротективна активність глюкозиламонієвої солі заміщеної фенілантранілової кислоти [Електронний ресурс] : автореф. дис. ... канд. біол. наук : спец. 14.03.05 / Канурний Іван Іванович / АМН України ; Ін-т

- фармакології та токсикології. – К. : Б/В, 2005. – 20 с. Режим доступу: <http://94.158.144.72/opac/index.php?url=/notices/index/IdNotice:145815/Source:default>. – Назва з екрана.
6. Антранілова кислота. [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://znaimo.com.ua>. – Назва з екрана.
 7. Кислоти амінобензойні. Фармацевтична енциклопедія. [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/3540/kisloti-aminobenzojni>. – Назва з екрана.
 8. Фармакологія. Нестероїдні анальгетики. [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://readbookz.com/book/194/7272.html>. – Назва з екрана.
 9. Эндельман Е.С. Синтез и физиологические свойства N-фенилантраниловых кислот с фторсодержащими заместителями. / Е. С.Эндельман, В. С.Даниленко, Ф. П.Тринус, П. Ф.Юфа, А. Г.Фадиичева, И. И.Муравов, Ю. А.Фиалков, Л. М.Ягупольский. – К. : Институт фармакологии и токсикологии Министерства здравоохранения УССР, 1972.
 10. Зоценко С. А. Синтез та дослідження практично-корисних властивостей 2-(гідразинооксалиламіно)бензойної кислоти / С. А. Зоценко, В. В. Суховєєв, А. М. Демченко // Праці VIII Всеукраїнської студентської наукової конференції “Сучасні проблеми природничих наук”. – Ніжин, 2013. – С. 137.

УДК 621.351

Молодий Д. В., Поважний В. А., Мельничук О. В., Головка Л. В.

Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України

ГІДРОТЕРМАЛЬНА КОНВЕРСІЯ ГЛЮКОЗИ В 5-ГІДРОКСИМЕТИЛФУРФУРОЛ

Отримання 5-гідроксиметилфурфуролу (5-ГМФ) з вуглеводів інтенсивно розвивається в останні роки. Багато досліджень присвячені пошуку нових ефективних нетоксичних каталізаторів цього процесу в нетоксичних середовищах. У даній роботі описано одержання 5-ГМФ з глюкози гідротермальною обробкою у водному середовищі. Показано, що крива виходу кінцевого продукту від температури має екстремальний характер з максимумом при 190 °С.

Ключові слова: 5-гідроксиметилфурфурол, конверсія, глюкоза, каталізатор.

Получение 5-гидроксиметилфурфурола (5-ГМФ) из углеводов интенсивно развивается в последние годы. Многие исследования посвящены поиску новых эффективных нетоксичных катализаторов этого процесса в нетоксичных средах. В данной работе описано получение 5-ГМФ из глюкозы гидротермальной обработкой в водной среде. Показано, что кривая выхода конечного продукта от температуры имеет экстремальный характер с максимумом при 190 °С.

Preparation of 5-hydroxymethylfurfural (5-HMF) from carbohydrates intensively developed in recent years. Many studies directed to the search new effective non-toxic

catalysts of this process in non-toxic environment. This work describes the production of 5-HMF from glucose by hydrothermal treatment in an aqueous medium. It is shown that the curve of the final product obtain has an extreme form with a maximum at 190 °C.

Біомаса розглядається зараз як найважливіше поновлюване джерело для виробництва енергії, хімікатів і матеріалів [1; 2]. Фруктоза і сахароза вважаються чудовими вуглеводними сполуками, з яких можуть бути отримані різні фуранові хімічні речовини [3]. Зокрема, 5-ГМФ вважається на сьогодні одним з 12 основних будівельних блоків усього різноманіття хімічних продуктів, які можна отримати з біомаси, що визначено Департаментом енергетики США [4]. Поряд з 5-ГМФ при гідролізі вуглеводних матеріалів утворюється також ряд супутніх продуктів (фуранові сполуки, органічні кислоти і т.д.). Однак великомасштабне виробництво 5-ГМФ у світі поки не реалізовано.

У жорстких умовах при дії гомогенних кислотних каталізаторів вуглеводи дегідратуються з утворенням 5-ГМФ і левулінової кислоти (ЛК) як основні продукти гідролізу [5]. В роботі [6] вивчено поведінку 0,05 М водних розчинів D-глюкози при рН = 6,5, 4,3, 2,0 (соляна кислота) і температурі 100 °C. Максимум концентрації 5-ГМФ в цих умовах спостерігався через 15–17 годин. Вплив рН (1,0–6,0) на швидкість накопичення 5-ГМФ з D-фруктози (0,25 М водні розчини) вивчено в [7]. Серія експериментів проведена при $175 \pm 0,5$ °C і контрольованому рН. Показано, що швидкість конверсії D-фруктози проходить через мінімум при рН = 3,1. Утворення 5-ГМФ не спостерігається при рН > 3,9. Поведінка редукуючих гексоз (гулоза, таллоза, галактоза, альтроза, манноза, глюкоза) в присутності сірчаної кислоти вивчено в [8]. Знайдено, що гексози при 100 °C в середовищі 4 N сірчаної кислоти реагують в наступному порядку: гулоза > таллоза > галактоза > альтроза > манноза > глюкоза. Кінетика високотемпературної (160–240 °C) конверсії водних розчинів D-глюкози в присутності сірчаної кислоти (0,025–0,8 N) вивчена в [9]. Швидкість конверсії глюкози пропорційна концентрації каталізатора вище 0,1 N. Залежність виходу 5-ГМФ від концентрації каталізатора збільшується при зменшенні концентрації глюкози. При температурах 200–240 °C целюлоза і глюкоза конвертуються в 5-ГМФ [10]. Найкращі виходи 5-ГМФ з деревини і целюлози (50–80 % від теоретичного розрахунку) отримані при температурах 240–270 °C. При 200–220 °C вихід знижується вдвічі, а проведення процесу при 180–190 °C веде до різкого зниження виходу 5-ГМФ.

Перевагою застосування гетерогенних каталізаторів у процесах конверсії вуглеводів, безумовно, є можливість простої їх регенерації шляхом фільтрування та зменшення утворення гумінових речовин, що дозволяє отримати більш чистий кінцевий продукт. Широкому поширенню методів отримання 5-ГМФ із застосуванням гетерогенних полімерних каталізаторів перешкоджають їх висока відносна вартість, обмеження проведення процесу по температурі (не вище 100–110 °C), а як наслідок, велика тривалість процесу. Проблеми практично неминучого і швидкого осмолення каталізатора і можливості його регенерації в літературі не обговорюються, але саме ці перешкоди найбільш принципові на шляху застосування гетерогенних каталітичних систем. Надійні методи виділення

5-ГМФ з апротонних розчинників поки не описані. Високі виходи продуктів (до 60–65 теор. %) досягаються тільки за рахунок використання розчинів вуглеводів з низькою концентрацією (1–12 %) [11].

У листопаді 2013 року американська компанія Archer Daniels Midland (ADM) повідомила про початок промислового випуску 5-ГМФ з використанням своїх патентів [12; 13]. Процес проводиться в гідротермальних умовах у водному середовищі за температур 190–200 °С з використанням 0,5 % сірчаної кислоти як каталізатора. Далі із реакційної суміші виводиться одержаний 5-ГМФ у кількості приблизно 20 % від маси завантаженої цукристої сировини, а залишок біомаси відправляється на подальшу переробку [12; 13].

Таким чином, пошук нових умов проведення процесів конверсії вуглеводневої сировини з застосуванням екологічних каталізаторів є перспективним напрямком у процесах переробки біомаси.

Експериментальна частина

Процес гідротермальної обробки глюкози проводили наступним чином. У товстостінні скляні ампули ємністю 15 мл вносили наважки глюкози масою 0,405 г та 8,1 см³ дистильованої води. Суміш ретельно перемішували. Ампули герметично запаювали і поміщали в захищену від випадкового руйнування скляних ампул піч з електричним нагрівом. Нагрів зразків здійснювали шляхом поступового підйому температури зі швидкістю 2 °С/хв. Реакцію проводили в діапазоні температур 140–210 °С. Витримували зразки при заданих температурах протягом 3 годин.

Продукти реакції аналізували на рідинному хроматографі Agilent 1100 LC/MSD SL з ультрафіолетовим детектором. Розділення виконували на колонці Rapid Resolution HT Cartige 4,6x30 мм, 1,8-Micron, Zorbx SB-C18. Структура 5-ГМФ встановлена за допомогою хроматомас-спектрометрії. Перед аналізом з каталізатору відбирали по 0,5 мл аліквоти. До кожної відібраної порції додавали 1 мл метанолу. Зразки обробляли ультразвуком 5 хвилин. Після цього проби центрифугували 15 хвилин при 4000 об./хв. Аналізували верхній шар центрифугату.

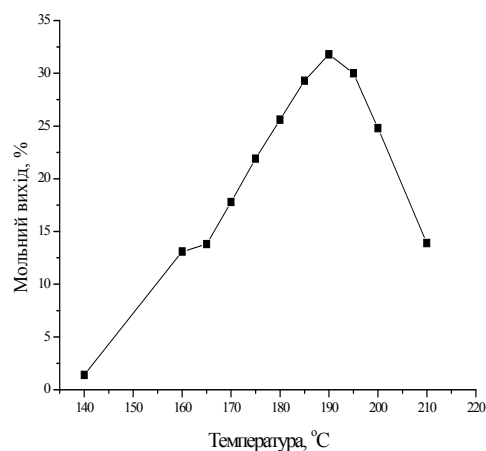
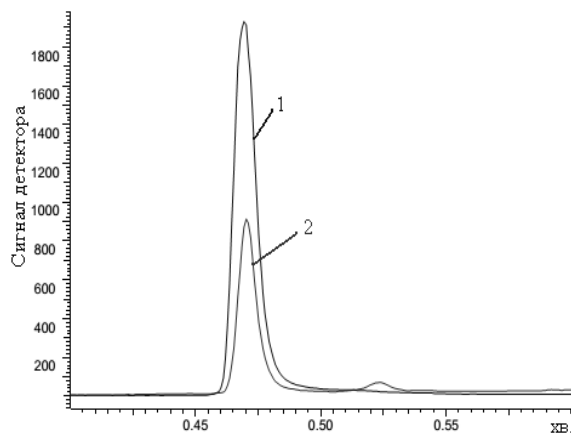


Рис. 1. Хроматограма продуктів реакції дегідратації глюкози при 190 °С без каталізатора – 2, порівняно зі стандартом – 1 (5-ГМФ)

Рис. 2. Температурна залежність дегідратації глюкози у 5-ГМФ без каталізатора

На рис. 1 наведено хроматограми продуктів реакції конверсії глюкози без каталізатора за температури 190 °С. Як видно з даних, основним продуктом при дегідратації глюкози є 5-ГМФ (рис. 1, крива 2). Його наявність підтверджена аналізом чистого 5-ГМФ (рис. 1, крива 1), який використовувався як стандарт в кожній серії аналізованих продуктів реакції дегідратації. Ґрунтуючись на рідинно-хроматографічних даних, наведених на рисунку і розрахованих за методом абсолютного стандарту, встановлено загальний ступінь конверсії глюкози у 5-ГМФ для серії дослідів.

В результаті дегідратації глюкози в гідротермальних умовах без використання каталізатора було зафіксовано значний вихід 5-гідроксиметилфурфуролу. Ефективність перебігу процесу оцінювали по величині мольного виходу 5-ГМФ (рис. 2). З рисунка видно, що крива залежності мольного виходу від температури має екстремальний характер, з точкою максимуму при 190 °С. Подальше підвищення температури знижує вихід цільового продукту. Спосіб одержання 5-гідроксиметилфурфуролу в гідротермальних умовах у водному середовищі з цукоровмісних компонентів біомаси, запатентований даним колективом авторів [14].

Висновки

Встановлено, що основним продуктом при гідротермальній обробці глюкози в водному середовищі в температурному інтервалі проведення реакції 140–220 °С є 5-гідроксиметилфурфурол. Виявлена екстремальна залежність виходу 5-ГМФ від температури реакції з максимумом при 190 °С.

Література

1. Mascall M. Direct, highyield conversion of cellulose into biofuel / M. Mascall, E. B. Nikitin // *Angew Chem Int Ed Engl.* – 2008. – № 47, V. 47. – P. 7924–7926.
2. Zhang Z. Microwave-assisted conversion of lignocellulosic biomass into furans in ionic liquid / Z. Zhang, Z. K. Zhao // *Bioresour. Technol.* - 2010. - № 101, V. 3. – P. 1111–1114.
3. Tong □. An efficient catalytic dehydration of fructose and sucrose to 5-hydroxymethylfurfural with protonic ionic liquids / □. Tong, Y. Ma, Y. Li // *Carbohydr. Res.* – 2010. – № 345, V. 12. – P. 1698–1701.
4. Ranoux A. 5-Hydroxymethylfurfural synthesis from hexoses is autocatalytic / A. Ranoux, K. Djanashvili, I. W. C. E. Arends and U. Hanefeld // *ACS Catalysis.* – 2013. – V. 3 – P. 760–763.
5. Pigman W. The carbohydrates—chemistry and biochemistry / W. Pigman, D. Horton // Academic press. New York–London, 1971. – V. 4. – P. 243.
6. Wolfrom M. L. Chemical Interaction of amino compounds and sugars III. The conversion of D-glucose to 5-HMF / M. L. Wolfrom, R. D. Schuetz // *J. Chem. Soc.* – 1948. – V. 70. – P. 514–517.
7. Kuster B. F. M. The influence of pH and weak–acid anions on the dehydration of D-fructose / B.F.M. Kuster, H. M. G. Temmink // *Carbohydrate Research.* – 1977. – V. 54. – P. 183–191.
8. Rice F. A. H. Effect of aqueous sulfuric acid on sugar. II. Spectrophotometric studies of the hexoses / F. A. H. Rice, L. Fishbein // *J. Chem. Soc.* – 1956. – V. 78. – P. 3731 – 3734.

9. Kinetics of the acid catalyzed conversion of glucose to 5-hydroxymethyl-2-furaldehyde and levulinic acid / S. W. McKibbins [etc] // Forest product journal. – 1962. – № 1, V. 66. – P. 17–23.
10. Токарев Б. И. Исследование образования оксиметилфурфурола при гидролизе целлюлозы / Б. И. Токарев, В. И. Шарков // Научные труды Ленинградской ЛТА. – 1963. – № 102. – С. 153–165.
11. Richard A. Levulinic acid from sucrose using acidic ion exchange resins / A. Richard // Ind. Eng. Chem. Prod. Res. Dev. – 1975. – № 1, V. 14. - P. 40–43.
12. Патент WO 2013/106136 A1.
13. Патент US 2012/0261618 A1.
14. Патент України № 80708.

УДК 502.51:504.5:581:549.25/29 (476.2-25)

Новик Т. А., Макаренко Т. В.

Гомельский государственный институт имени Ф. Скорины

ИЗУЧЕНИЕ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ В ПОВЕРХНОСТНЫХ ВОДАХ И ВОДНЫХ РАСТЕНИЯХ ГОРОДА ГОМЕЛЯ И ПРИЛЕГАЮЩИХ ТЕРРИТОРИЯХ

Наиболее чистым является фоновый водоем, что позволяет использовать его для сравнения в экологических исследованиях. Наиболее загрязненной является вода озер Малое и У-образное. Основными загрязнителями воды водоемов являются медь и цинк. Для водных растений наблюдается высокое накопление меди.

Ключевые слова: тяжелые металлы, поверхностная вода, водные растения, коэффициент накопления.

The cleanest pond is a background that can be used for comparisons in ecological research. The most contaminated water in lakes Small and U-shaped. The main pollutants of water reservoirs are copper and zinc. For aquatic plants there is a high accumulation of copper.

Основной проблемой современности является ухудшение качества воды вследствие ее загрязнения промышленными, сельскохозяйственными и коммунально-бытовыми отходами [1].

Цель работы – изучить степень загрязнения воды водоемов и водных растений г. Гомеля и прилегающих территорий.

Исследования тяжелых металлов в воде и водных растениях проводились в течении 2012–2013 гг. Пробы воды отбирались в полиэтиленовые бутылки емкостью 1 л. Пробы фильтровались через фильтр “синяя лента” и консервировались добавлением концентрированной HNO_3 до $\text{pH} = 2-3$. Пробы растений после тщательного ополаскивания последовательно высушивали до воздушно-сухого состояния и озоляли до белой золы в муфельной печи при 450°C [3].

Содержание металлов определялось на базе РНИУП “Институт радиологии” в лаборатории массовых анализов методом атомно-абсорбционной спектроскопии на приборе SOLAR M – 6.

При сравнении с допустимыми нормами рыбохозяйственного назначения установлено, что концентрация свинца во всех водоемах значительно ниже предельно допустимых показателей. Уровень содержания кадмия и железа также не превышает ПДК. Количество меди превышает ПДК во всех изучаемых водоемах в 1,1–4,9 раза. Наиболее значимые превышения нормы отмечаются для цинка в оз. У-образное и оз. Малое и составляют 7,5–16,8 раз.

Сравнительная характеристика показала, что повышенное содержание тяжелых металлов в воде характерно для таких элементов, как свинец, цинк, медь и кадмий.

При изучении содержания тяжелых металлов в поверхностных водах, было выявлено, что в фоновом водоеме, не испытывающем видимую антропогенную нагрузку, концентрация элементов была минимальна, следовательно, водоем может быть использован в качестве водоема сравнения при проведении экологических исследований.

Наибольшая концентрация свинца в воде зафиксирована в оз. У-образное и составляет 0,00170 мг/кг, что в 17 раз больше, чем в фоновом водоеме (0,00010 мг/кг). Возможно, это явилось следствием того, что водоем принимает поверхностный сток автотрассы и автостоянки рынка “Прудковский”, где ионы свинца являются основными загрязнителями поверхностного стока, поступающего в водоем. Наименьшая концентрация элемента характерна для оз. Малое (0,00020 мг/кг), т. к. оно испытывает меньшее антропогенное воздействие (находится в загородной зоне отдыха).

Для цинка наблюдается противоположная закономерность: его количество в воде оз. У-образное (0,00680 мг/кг) характеризуется наименьшей концентрацией среди всех водоемов, а наибольший показатель отмечен для воды оз. Малое (0,00930 мг/кг). Причем в отдельных случаях водоемы зоны отдыха (оз. Малое и оз. Круглое) загрязнены цинком больше, чем водоемы, принимающие стоки [2].

Повышенное содержание меди отмечено в воде оз. Малое и составляет 0,00490 мг/кг, что в 4,4 раза больше фонового водоема (0,00110 мг/кг). Низкая концентрация элементов характерна для оз. У-образное (0,00160 мг/кг), скорее всего медь не является источником загрязнения поверхностных вод, поступающих в водоем.

При изучении содержания кадмия необходимо отметить, что наименьшая концентрация данного элемента зафиксирована в оз. У-образное и составляет 0,00020 мг/кг, а наибольшая в оз. Малое – 0,00050 мг/кг, что в 2,5 раза больше, чем в фоновом водоеме (0,00020 мг/кг). Такое повышенное содержание металла, возможно из-за того, что водоем принимает поверхностный сток города.

Проведенные исследования показывают значительные различия содержания тяжелых металлов в изучаемых видах водных растений.

Высокое содержание железа, величина которого у растений III группы достигает 15122,0 мг/кг сухого вещества; далее в пределах до 4905,0–1346,0 мг/кг располагается цинк и свинец; затем на один-два порядка ниже содержание меди; в пределах до 28,0 мг/кг – кадмий. Концентрация железа имеет значительное различие у растений разных экологических групп: у III группы металла в 2,7–5,2 раз больше чем в IV группе. Для железа, цинка и свинца наблюдается аномально

высокое накопление у представителей III группы и незначительная вариабельность в содержании для растений IV группы. Самым низким уровнем содержания среди изучаемых элементов отличается кадмий, особенно у IV группы.

В сравнении с фоновым водоемом наблюдаются следующие превышения концентраций металлов: меди, свинца и цинка в 3,6–1,3 раза, железа в 3,6–2,3 раз и кадмия в 7,02–1,0 раз.

Погруженные растения III группы, отобранные в озере Малом, накапливают свинец из поверхностных вод до уровней, которые в 1,37 раза выше, чем у надводных растений IV группы (982,0 мг/кг). Такая же тенденция при накоплении металла наблюдается для представителей оз. Круглое и оз. У-образное.

Низкое содержания свинца характерно для водных растений IV группы оз. Круглое (177,5 мг/кг), а высокое для III группы (1346,0 мг/кг) оз. Малое.

Погруженные виды III группы поглощают свинец в 16 раз интенсивнее надводных растений. Похожая картина наблюдается при накоплении цинка растениями. Представители III группы, произрастающие в оз. Малое, аккумулируют металл в 3,5–2,1 раза интенсивнее в сравнении с растениями той же группы из всех остальных водоемов опробования. Это свидетельствует о высокой поглотительной способности погруженных растений и об их очистительной роли в водоеме [5].

Повышенный интерес к свинцу вызван его приоритетным положением в ряду основных загрязнителей окружающей природной среды. Металл токсичен для микроорганизмов, растений, животных и людей. Избыток свинца в растениях, связанный с высокой его концентрацией в почве, ингибирует дыхание и подавляет процесс фотосинтеза, иногда приводит к увеличению содержания кадмия и снижению поступления цинка, кальция, фосфора, серы [4].

При низких концентрациях элементов в поверхностных водах у водных растений отмечаются высокие значения коэффициента накопления. Примером может служить накопление кадмия растениями оз. Малое. Поверхностная вода характеризуется низкой концентрацией металла (0,00050 мг/кг), а коэффициент накопления кадмия водными растениями имеет высокие значения (1,9 мг/кг).

Значения коэффициента накопления водными растениями элемента цинка у представителей IV группы (25,48 мг/кг) оз. Круглое в 5,7–1,4 раза выше по сравнению с другими водоемами и в 1,7 раза выше по сравнению с фоновым водоемом. Накопительной способностью обладают растения озер, находящихся в зоне влияния промышленных выбросов. Погруженные виды растений накапливают цинк из поверхностных вод интенсивнее, чем водные растения IV группы.

Наибольшая концентрация содержания железа водными растениями оз. Малое у представителей III группы (15122,0 мг/кг), что превышает фоновый водоем в 3,6 раза.

По отношению к кадмию оз. У-образное, имеет максимальное значение коэффициента накопления водными растениями III группы и превышает в 4,1–1,9 раза оз. Малое и оз. Круглое. Растения IV группы с максимальной величиной коэффициента накопления данного металла оз. Круглое в 14–7 раз выше оз. У-образное и оз. Малое. Кадмий достаточно легко поступает из почвы и атмосферы в растения [4].

Минимальный коэффициент накопления меди обнаружен в растениях IV группы (500,0 мг/кг) оз. У-образное, а максимальное содержания тяжёлого металла в оз. Круглое (2050,0 мг/кг). Различие между коэффициентом накопления меди III и IV группой превышает 4,75–1,75 раза.

Погруженная растительность наиболее плотно характеризует состояние гидроэкосистемы и изменения, происходящие в воде, так как отличается наибольшей способностью к накоплению химических элементов [5].

Содержание изучаемых элементов, за исключением свинца, кадмия и железа, выше допустимых норм для рыбохозяйственного пользования в 1,1–16,8 раз.

Наиболее чистым является фоновый водоем, что позволяет использовать его для сравнения в экологических исследованиях. Наиболее загрязненной является вода озера Малое и У-образное.

Максимальное содержание в воде тяжелых металлов меди, свинца и цинка характерно для водоемов, принимающих поверхностный сток автодорог, автостоянок.

Основными загрязнителями воды водоемов являются медь и цинк (в сравнении с фоновым водоемом), причем максимальное превышение отмечено для цинка, а минимальное для меди.

Оз. Малое отличается высокой концентрацией железа (15122,0 мг/кг) и низким показателем кадмия (1,9 мг/кг).

Накопление меди в водных растениях III и IV группы в значительных количествах говорит о повышенном содержании доступных форм меди во всех водоемах. Максимальный уровень накопления изучаемых металлов, за исключением кадмия, характерен для представителей III группы.

Литература

1. Черных Н. А. Тяжелые металлы и радионуклиды в биогеоценозах / Н. А. Черных, М. М. Овчаренко. – М. : Агроконсалт, 2002. – С. 198.
2. Макаренко Т. В. Загрязнение воды водоемов Гомеля и прилегающих территорий тяжелыми металлами / Т. В. Макаренко // ГГУ имени Ф. Скорины. Химия. – 2011. – № 4. – С. 147–153.
3. Мур Дж., Рамамурти С. Тяжелые металлы в природных водах: Контроль и оценка влияния / Дж. Мур, С. Рамамурти: Пер. с англ. – М. : Мир, 1987. – С. 288.
4. Макаренко Т. В. Содержание тяжелых металлов в растениях различных экологических групп водоемов г. Гомеля и прилегающих территорий / Т. В. Макаренко // ГГУ имени Ф. Скорины. Химия. – 2011. – № 4. – С. 101–106.

Національний педагогічний університет імені М. П. Драгоманова

ДОСЛІДЖЕННЯ ҐРУНТІВ РІВНЕНСЬКОЇ ОБЛАСТІ

У роботі обговорюються результати дослідження механічного, хімічного складу та деяких фізико-хімічних властивостей ґрунтів Рівненської області Дубровицького району у контексті проблеми збіднення ґрунтів і зменшення їх родючості.

Ключові слова: ґрунти, елементний і механічний склад, біогеохімічні провінції, рухомі форми, важкі метали, гумус, рентенофлюоресцентний аналіз.

В работе обсуждаются результаты исследования механического, химического состава и некоторых физико-химических свойств почв Ровенской области Дубровицкого района в контексте проблемы обеднения почв и уменьшения их плодородия.

This article discusses the study results of the mechanical, chemical composition and some physico-chemical properties of soil's Rivne region Dubrovysky area in the context of soil's depletion and reduce their fertility.

Антропогенне навантаження на навколишнє природне середовище протягом багатьох десятиріч спричинило значну техногенну ураженість агросфери Рівненської області (рис. 1). У межах Рівненщини виділено 277 ґрунтових відмін,



Рис. 1. Структура земельного фонду Рівненської області

які можна об'єднати у шість типів ґрунтів: дерново-підзолисті, опідзолені, болотні, дернові оглеєні, черноземні і лучні. Ґрунтовий покрив поліських районів Рівненщини представлений переважно дерново-підзолистими, дерновими і торф'яними ґрунтами. Дерново-підзолисті супіщані та суглинкові ґрунти займають менші площі і зустрічаються переважно в південній частині Рівненського Полісся. Дуже поширені болотні ґрунти і болота, які зосереджені в найбільш понижених ділянках – заплавах і долинах рік, а також у межиріччях.

Основними чинниками антропогенного впливу на земельні ресурси є сільське господарство, промисловість та транспорт. Найбільшу загрозу становлять негативні явища, які спостерігаються в ґрунтовому покриві області внаслідок процесів ерозії, відкритих розробок корисних копалин та будівельної сировини, забруднення хімічними речовинами і промисловими викидами, неправильної агротехніки. В результаті цього природне агросередовище втрачає притаманні йому властивості до саморегуляції.

Глобальною проблемою сьогодні є також постійне зменшення вмісту гумусу – компонента ґрунту, що обумовлює всі його властивості, відіграє

провідну роль у формуванні ґрунту, його цінних агрохімічних властивостей і родючості. Він є найбільш вагомим ґрунтовим джерелом елементів живлення рослин і мікроорганізмів (N, P, K, Ca, Mg, S, мікроелементи). При поступовій мінералізації гумусу ці елементи переходять в мінеральні форми і використовуються рослинами. При розкладанні гумусу і органічних залишків виділяється велика кількість вуглекислого газу (CO₂), необхідного для фотосинтезу зелених рослин.

Як специфічний елемент біосфери ґрунт не тільки акумулює різні речовини, але й виступає як природний буфер. Бар'єрна функція ґрунту як елемента ландшафту виявляється у здатності трансформувати сполуки металів, зв'язувати їх у менш доступні форми, тим самим знижуючи їх надходження до рослин, а також у здатності до самоочищення. Особливу роль відіграють сполуки важких металів, які для рослин здебільшого є мікроелементами і в певних кількостях необхідні для перебігу біохімічних та фізіологічних процесів. При нестачі йонів металів погіршується ріст і розвиток рослин, виникають різні хвороби й аномалії, хлорози, порушення азотного та інших обмінів.

Найнижчий вміст рухомих форм життєво необхідних мікроелементів виявлено у ґрунтах західної і північно-східної геохімічних зон України, до яких належить відповідно Рівненська, Волинська, Львівська, Тернопільська, Чернівецька, Івано-Франківська, Закарпатська області та північні райони Сумської, Чернігівської, Київської, Вінницької областей, Житомирська і Хмельницька області. У зазначених геохімічних зонах України виявлено біогеохімічні зони і провінції мікроелементної недостатності [1]. Подібні біогеохімічні зони і провінції є також і в центральній та південній геохімічній зонах України, проте дефіцит мікроелементів у ґрунтах цих зон трапляється значно рідше і менш виражений. Тобто за вмістом засвоєваних форм мікроелементів у ґрунтах і вододжерелах найбільш неблагополучними зонами України є поліська і карпатська зони. Ґрунти західних біогеохімічних провінцій Полісся України (поліські райони Волинської і Рівненської областей) характеризуються низьким вмістом рухомих форм I, Co, Zn, Cu і Mo (мг/кг сухого ґрунту). Проте встановлення закономірностей процесів надходження й накопичення мікроелементів, важких металів є досить складним унаслідок високої варіабельності їхнього вмісту у ґрунтах, що іноді унеможлиблює узагальнення даних і виявлення існуючих просторових закономірностей їх розподілу.

Забезпечення умов для нормального розвитку рослинних культур в умовах зростаючого забруднення навколишнього середовища і збіднення ґрунтів стає завданням першочергового значення.

З метою оцінки гранулометричного, хімічного складу та деяких фізико-хімічних властивостей ґрунтів [2] Рівненської області нами проведено дослідження ґрунтів Дубровицького району – с. Залужжя та м. Дубровиця. Було з'ясовано, що основними типами ґрунтів, якими багатий Дубровицький район, є торф'яні, підзолисті (суглинисті, супіщані, піщані), підзолисто-глеєві та перегнійно-глеєві. Відомий найбільш характерний вміст хімічних елементів, які зазвичай присутні в цих типах ґрунтів (таблиця 1).

Таблиця 1

Вміст хімічних елементів у ґрунтах різних типів (ω , %)

ГРУНТИ	Si	Al	Fe	Ti	Mn	Ca	Mg	K	Ni
Торф'яні	1,00	0,12	0,50	—	0,05	1,20	0,13	0,30	0,07
Підзолисті:									
суглинисті	34,86	6,33	3,02	0,28	0,20	0,78	0,72	2,04	1,28
супіщані	39,57	4,31	1,16	—	—	0,58	0,70	1,81	0,90
піщані	43,77	1,72	0,55	—	0,06	0,28	0,09	0,33	0,16
Підзолисто-глеєві, Перегнійно-глеєві	33,85	6,98	3,11	—	0,20	0,80	0,60	2,50	1,43

Оцінку гранулометричного складу ґрунтів (вмісту фракцій піску і глини)

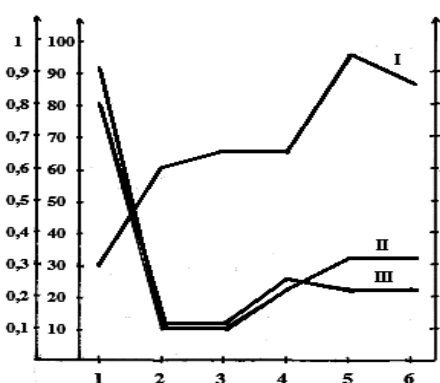


Рис. 2. Гранулометричний склад ґрунтів. I – відсоток піщаної фракції ґрунту; II – ступінь набухання ґрунту; III – відсоток глинистої фракції; 1,2,3,4,5,6 – зразки ґрунтів (табл. 3).

проводили за методом Рутковського (рис. 2). З представлених даних видно, що найбільша кількість Силіцію у піщаних та супіщаних ґрунтах безумовно пов'язана з високим вмістом фракції піску SiO_2 , (рис. 2, крива I, зразки 5 і 6). Поглинальна здатність таких ґрунтів є незначною, і тому вміст елементів – Алюмінію, Феруму, Мангану, Кальцію, Магнію, Калію та Нікелю – є найменшим. Натомість, вміст цих елементів у суглинистих та глеєвих ґрунтах найбільший, що, очевидно, обумовлено присутністю глинистих мінералів, які визначають поглинальну здатність ґрунтів (рис.2., крива II, зразок 1). Такий висновок обґрунтований більшою кількістю Алюмінію в цих ґрунтах – даний елемент входить до кристалічної структури глинистих мінералів – алюмосилікатів: каолініту, монтморилоніту, смектиту, алофану, палигорскіту тощо. На рис. 2 крива вмісту глинистої фракції у досліджуваних зразках ґрунтів корелює з кривою набухання ґрунту. Це є свідченням того, що глиниста фракція ґрунтів представлена здебільшого набухаючими глинами – смектитами.

Таблиця 2

Карбонатність та актуальна кислотність досліджуваних ґрунтів

Зразок	ґрунти	Вміст карбонатів, %	pH водної витяжки ґрунту
1	Підзолисто-глеєві (луг)	0,33	5,9
2	Дерново-підзолисті	0,7	5,5
3	Дерново-карбонатні	1,5	6,7
4	Дерново-підзолисті	1,1	5,35
5	Підзолисті піщані	0,7	5,6
6		0,7	5,5

Маючи незначну частку глинистої компоненти, дерново-підзолисті (піщані та супіщані) ґрунти відрізняються невисоким вмістом гумусу (0,5–2,5 %) і невеликим гумусовим шаром (10–20 см), тому їх природна родючість є невисокою, зазвичай вони характеризуються кислою реакцією (pH = 4–5). Дерново-карбонатні ґрунти, на відміну від дерново-підзолистих ґрунтів мають більш високу продуктивність (гумус – 2–4 %), меншу кислотність pH = 6 і більш сприятливі фізико-механічні показники (табл. 2).

Таблиця 3

Вміст хімічних елементів у досліджуваних ґрунтах за даними
рентгенофлюоресцентного методу

Елемент	Вміст (ω , %) хімічних елементів у ґрунті			Середнє значення вмісту (фоновий рівень ФРВ), % за Л. П. Виноградовим
	1	2	3	
Fe	8,6500	0,2110	0,4110	3,8
K	1,5300	0,3600	0,6350	1,3
Ca	1,0200	0,1480	0,1390	1,3
Mn	0,0943	0,0159	0,0218	0,08
Zr	0,0657	0,0183	0,0460	0,03
Sr	0,0118	0,0017	0,0034	0,03
Zn	0,0051	0,0018	0,0037	0,005
Rb	0,0053	0,0013	0,0023	0,006
Ni	0,0043	0,0026	—	0,004
Y	0,0044	—	—	
Nb	0,0033	—	—	
Pb	0,0028	0,0007	0,0014	0,006
Cu	0,0017	—	—	0,002
Cl	0,216	—	—	
S	0,328	0,439	—	

Елементний склад досліджуваних ґрунтів визначали рентгенофлюоресцентним методом (табл. 3). Виявилось, що вміст визначених елементів співпадає з фоновим рівнем тільки для ґрунту, взятого з луку (№ 1). Вміст елементів у орних ґрунтах (№ 2 і 3) є значно меншим за фоновий рівень. У всіх досліджуваних ґрунтах основними катіонними формами є йони Феруму, Калію, Кальцію та Мангану. Серед визначених елементів найбільше міститься катіонів Феруму, причому їх вміст у лучних ґрунтах характеризується надмірною кількістю – до 8 %. Це корелює з високим вмістом фізичної глини у цих ґрунтах [3] за даними набухання (рис. 1, крива II). Вміст іонів Zr здебільшого переважає фоновий рівень – наприклад, у лучних ґрунтах більше, ніж у двічі.

Таким чином, можна вважати, що досліджувані ґрунти, окрім ґрунту луку, збагнені хімічними елементами, мають високий вміст піску і незначний вміст глинистої фракції. Для таких ґрунтів можна очікувати низькі сорбційні властивості.

Література

1. Доповіді про стан навколишнього природного середовища в Рівненській області за 2012 р. / Державне управління екологічної безпеки в Рівненській області. – Рівне, 2013. – 242 с.
2. Методи аналізів ґрунтів і рослин : метод. посіб. – Книга 1 / під ред. С. Ю. Булигіна, С. А. Балюка, А. Д. Махновської, Р. А. Розумної. – Харків : ННЦ ІГА. – 1999. – 99 с.
3. Лыкова Е. А. Обеспеченность микроэлементами органического вещества почв разного генезиса / Е. А. Лыкова / – Почвенно-земельные ресурсы: оценка, устойчивое использование, геоинформационное обеспесение : материалы

Международной научно-практической конференции, 6–8 июня 2012 г, БГУ г. Минск / под ред. В. С. Аношко, И. И. Пирожника, В. М. Яцухно. – Мн. : Издательский центр БГУ, 2012. – С. 192–194.

УДК 547.785

Орел Л. А., Суховеев В. В., Демченко А. М.

Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя

СИНТЕЗ АНАЛОГІВ АФОБАЗОЛУ

Розроблена методика синтезу аналогів 5-етокси-2-[2-(морфоліно)-етилтіо]бензімідазолу дигідрохлориду на основі 2-меркапто-5-етокси бензімідазолу.

Моделювання фармакологічної активності синтезованих сполук нами проведено за допомогою комп'ютерної програми PASS (Prediction of Activity spectra for Substances) версії 1.703.

Ключові слова: аналоги 5-етокси-2-[2-(морфоліно)-етилтіо] бензімідазолу дигідрохлориду, моделювання фармакологічної активності.

Разработана методика синтеза аналогов 5-этокси-2-[2-(морфолино)-этилтио]бензимидазола дигидрохлорид на основе 2-меркапто-5-этокси бензимидазола.

Моделирование фармакологической активности синтезированных соединений нами проведено с помощью компьютерной программы PASS (Prediction of Activity spectra for Substances) версии 1.703.

Ключевые слова: аналоги 5-этокси-2-[2-(морфолино)-этилтио] бензимидазола дигидрохлорид, моделирование фармакологической активности.

The technique of synthesis of analogues of 5-ethoxy-2-[2-(morpholino)-ethylthio]benzimidazole dihydrochloride from 2-mercapto-5-ethoxy benzimidazole.

Modeling the pharmacological activity of the synthesized compounds we carried out using a computer program PASS (Prediction of Activity spectra for Substances) version 1.703.

Key words: analogue 5-ethoxy-2-[2-(morpholino)-ethylthio]benzimidazole dihydrochloride, modeling pharmacological activity.

Деякі похідні бензімідазолу є біологічно активними сполуками. Так, N-рибоза є глікозидом бензімідазолу, який як ліганд координує кобальт у вітаміні В₁₂ [1]. Крім того, похідні бензімідазолу застосовуються як фармацевтичні препарати (афобазол, дибазол, омепразол, мебендазол тощо) [2]. Тому синтез нових похідних бензімідазолу має не лише науковий, але й практичний характер. Раніше було синтезовано ряд неконденсованих, наприклад [3–7], та конденсованих [8; 9] похідних бензімідазолу і досліджено їх деякі фізико-хімічні, спектральні та практично корисні властивості.

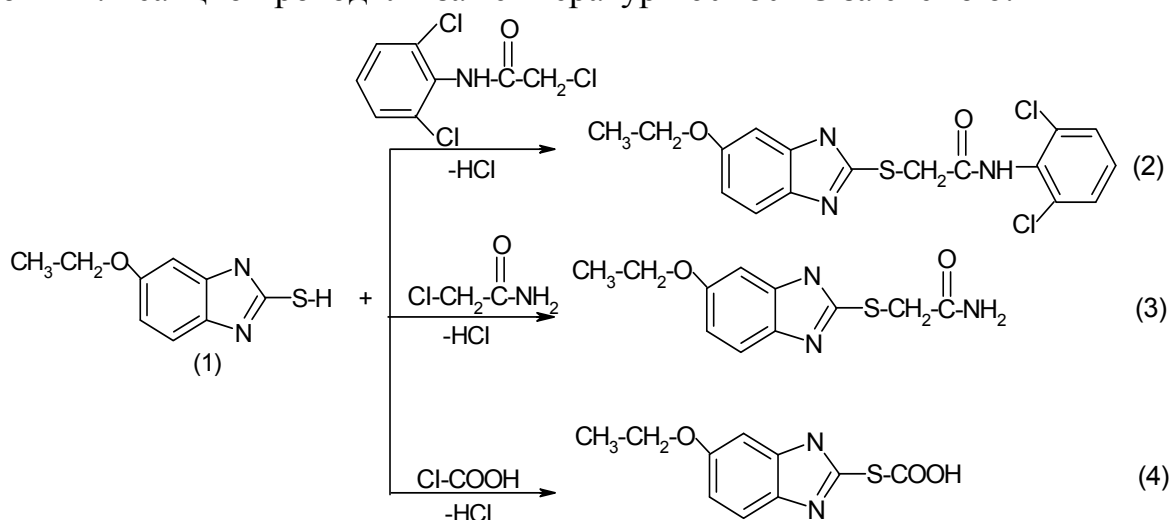
Афобазол знайшов застосування як фармацевтичний препарат при неврастенії, соматичних захворюваннях (бронхіальної астми або аритмії), генералізованих тривожних розладах, при лікуванні порушень сну, а також для полегшення синдрому відміни при відмові від куріння і абстинентного синдрому тощо [10; 11].

У процесі вивчення фармакокінетики і метаболізму афобазолу методами високоефективної рідинної хроматографії в поєднанні з мас-спектрометрією встановлено, що одним з основних продуктів біотрансформації є 2-[2-(3-оксоморфолін-4-іл)етилтіо]-5-етоксибензімідазол [12]. Зазначений шлях метаболізму – окиснення С-3 атома Карбону морфолінового циклу молекули відповідає даним, які відомі з літератури [13].

Тому синтез нових аналогів афобазолу та вивчення їх деяких фізико-хімічних, спектральних та фармакологічних властивостей є перспективним напрямком експериментальних досліджень.

Метою нашої роботи є синтез нових похідних 2-меркапто-5-етоксибензімідазолу та дослідження їх фармацевтичної дії для пошуку нових лікарських засобів.

5-Етоксиди-2-[2-(морфоліно)-етилтіо]бензімідазол дигідрохлорид розчиняли в ацетонітрилі при підігріві. Далі додавали K_2CO_3 та певну кількість відповідної речовини. Реакцію проводили за температури 60–80 °С за схемою:



Склад та будову синтезованих сполук (2-4) підтверджено елементним аналізом та даними ЯМР 1H -спектроскопії.

Слід зазначити, що створення нових високоефективних і безпечних лікарських засобів за рахунок спрямованого синтезу на основі 2-меркапто-5-етоксибензімідазолу є пріоритетним напрямом досліджень. Тому моделювання фармакологічної активності сполук (1-4) нами проведено за допомогою комп'ютерної програми PASS (Prediction of Activity spectra for Substances) версії 1.703 [14]. При обробці даних враховували індекс активності, який становить більше 50 %. Одержані результати узагальнено в табл. 1.

Таблиця 1

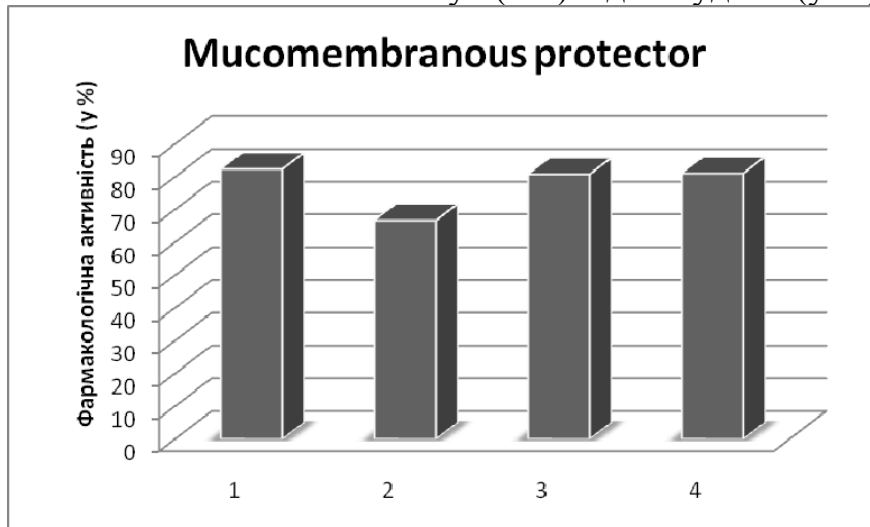
Залежність активності Mucomembranous protector сполук (1-4) від їх будови (у %)

Активність, (%)	1	2	3	4
Mucomembranous protector	82,4	66,7	80,8	81,1
CYP1A2 inducer	64,8	59,4	81,5	42,6
Mannotetraose 2-alpha-N-acetylglucosaminyltransferase inhibitor	63,8	44,4	62,9	70,5
Gastrin inhibitor	58,3	64,4	61,4	68,4

Встановлено, що ці речовини можуть бути ефективними щодо Mucosmembranous protector, CYP1A2 inducer, Mannotetraose 2-alpha-N-acetylglucosaminyltransferase inhibitor, Gastrin inhibitor. Так, імовірна активність сполук (1-4) щодо інгібування Mucosmembranous protector змінюється наступним чином.

Діаграма 1

Залежність активності сполук (1-4) від їх будови (у %)



Згідно з наведеними даними, фармакологічної активності синтезованих сполук знайдена залежність їх активності від аліфатичних та ароматичних властивостей замісника у будові зазначених сполук. Синтезовані сполуки можуть виявляти широкий спектр фармакологічної дії, тому є перспективними для пошуку нових лікарських засобів і потребують подальших досліджень.

Висновки:

1. Синтезовано похідні на основі афобазолу.
2. Досліджено фармакологічні властивості одержаних сполук.
3. Проаналізовано залежність “структура – активність” для спрямованого синтезу фармацевтичних засобів на основі нових похідних афобазолу.

Література

1. Barker H. A. Isolation and Properties of Crystalline Cobamide Coenzymes Containing Benzimidazole or 5,6-Dimethylbenzimidazole / H. A. Barker, R. D. Smyth, H. Weissbach, J. I. Toohey, J. N. Ladd, B. E. Volcani // Journal of Biological Chemistry. – 1960. – 235 (2). – P. 480–488.
2. Бензимидазол. Википедия. Режим доступу: <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%91%D0%B5%D0%BD%D0%B7%D0%B8%D0%BC%D0%B8%D0%B4%D0%B0%D0%B7%D0%BE%D0%BB>. – Назва з екрана.
3. Лозинський М. О. Хімія гетероциклічних сполук в інституті органічної хімії НАН України / М. О. Лозинський, А. Я. Ільченко // Журнал орг. та фарм. хімії. – 2009. – Т. 7, вип. 2 (26). – С. 3–17.
4. Месропян Э. Г. Синтез новых производных 2-меркаптобензоксазола и 2-меркаптобензимидазола / Э. Г. Месропян, Г. Б. Амбарцумян, А. С. Галстян, А. А. Аветисян // Химический журнал Армении. – 2003. – 56, № 4. – С. 64–67.
5. Панова Э. П. Синтез и свойства гидроксипроизводных бензимидазолилпропионовой кислоты / Э. П. Панова, М. В. Назаренко, М. Ю. Баевский // Ученые

- записки Таврического национального университета им. В. И. Вернадского. Серия “Биология, химия”. – 2012. – Т. 25 (64), № 2. – С. 265–269.
6. Половкович С. В. Одержання нових гетероциклічних похідних на основі 2,4,6-трихлор-1,3,5-триазину та дослідження їх протимікробної активності [Електронний ресурс] / С. В. Половкович, А. І. Картух, М. С. Курка та ін. – Режим доступу: <http://ena.lp.edu.ua:8080/handle/ntb/2552>. – Назва з екрана.
 7. Мажаева Т. Я. Синтез и фармакологическая активность основного метаболита афобазола и его аналогов / Т. Я. Мажаева, М. А. Яркова, В. П. Лезина, С. Б. Середенин // Химико-фармацевтический журнал. – 2011. – Т. 45, № 3. – С. 19–22.
 8. Лебедь П. С. Конденсовані гетероциклічні сполуки на основі похідних азаетерооцтових кислот / П. С. Лебедь, М. В. Вовк // Журнал орг. та фарм. хімії. – 2006. – Т. 4, вип. 2 (14). – С. 3–23.
 9. Свиріпа В. М. Синтези та перетворення ненасичених аз лактонів з легко відхідними атомами або групами в метиленовому залишку / В. М. Свиріпа, В. М. Прокопенко, С. Г. Пільо та ін. // Журнал орг. та фарм. хімії. – 2010. – Т. 8, вип. 1 (29). – С. 3–19.
 10. Афобазол. Википедия. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%90%D1%84%D0%BE%D0%B1%D0%B0%D0%B7%D0%BE%D0%BB>. – Назва з екрана.
 11. Дзугкоев С. Г. Влияние афобазола на биохимические и гистопатоморфологические показатели эндотелиальной дисфункции при экспериментальном сахарном диабете у крыс / С. Г. Дзугкоев, К. М. Козырев, Н. Г. Гуманова, Ф. С. Дзугкоева // Биомедицинская химия. – 2012. – Т. 58, вип. 4. – С. 438–445.
 12. Можаяева Т. Я. Синтез и фармакологическая активность основного метаболита афобазола и его аналогов [Електронний ресурс] / Т. Я. Можаяева, М. А. Яркова, В. П. Лезина, С. Б. Середенин. – Режим доступу: <http://www.chem.folium.ru/index.php/chem/article/view/27>. – Назва з екрана.
 13. Лакин К. М. Биотрансформация лекарственных веществ / К. М. Лакин, Ю. Ф. Крылов // Москва. : Медицина, 1981. – 344 с.
 14. Комп'ютерна програма Prediction of Activity spectra for Substances [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://pharmaexpert.ru/PASSonline/predict.php>. – Назва з екрана.

УДК 547.915:639.215.2

Остапюк О. Б., Денисюк Г. В., Гайдук Д. В., Андрусишин В. В., Яцків М. Р.,
Сеник Ю. І., Ляврін Б. З., Бияк В. Я.

Тернопільський національний педагогічний університет
ім. Володимира Гнатюка

РОЛЬ ФОСФОЛІПІДІВ МІТОХОНДРІЙ КЛІТИН ЗЯБЕР У ФОРМУВАННІ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ОРГАНІЗМУ КОРОПА (*CYPRINUS CARPIO* L.) ТА ЩУКИ (*ESOX LUCIUS* L.) ДО ДІЇ ЙОНІВ КАДМІЮ

Досліджено зміни вмісту фосфоліпідів у мітохондріях клітин зябер коропа (*Cyprinus carpio* L.) та щуки (*Esox lucius* L.) за дії 0,005 і 0,02 мг/дм³ Cd²⁺.

Встановлено, що за дії металу спостерігаються концентраційнозалежні зміни загального вмісту фосфоліпідів та їх окремих фракцій: фосфатидилхоліну, лізофосфатидилхоліну, фосфатидилетаноламіну, фосфатидилсерину, фосфатидилінозитулу, сфінгомієліну та їх співвідношення.

Исследованы изменения содержания фосфолипидов в митохондриях клеток жабр карпа (*Cyprinus caprio* L.) и щуки (*Esox lucius* L.) за действия 0,005 и 0,02 мг/дм³ Cd²⁺. Установлено, что за действия металла наблюдаются изменения общего содержания фосфолипидов, а также их отдельных фракций: фосфатидилхолина, лизофосфатидилхолина, фосфатидилэтанолamina, фосфатидилсерина, фосфатидилинозитола, сфингомиелина и их соотношения.

The changes of the content of phospholipids in the mitochondria of cells of gills of carp (*Cyprinus caprio* L.) and pike (*Esox lucius* L.) by the action of 0,005 and 0,02 mg/dm³ Cd²⁺. Found that the observed changes of toxicants total phospholipid content and individual fractions of phospholipids: phosphatidylcholine, lysophosphatidylcholine, phosphatidyletanolamine, phosphatidylserine, phosphatidylinositol, sphingomyelin and their value.

Ключові слова: короп, щука, кадмій, мітохондрії, фосфоліпіди, адаптація.

У організмах гідробіонтів еволюційно сформувалися механізми біохімічної адаптації до хімічних чинників різного типу і рівня. Одним із таких механізмів до надлишкового надходження іонів металів є структурна перебудова ліпідного шару клітинних мембран [2]. Проте, незважаючи на актуальність, їх вплив на ліпідний обмін у водних організмів вивчено недостатньо, оскільки більшість досліджень проведено на вищих хребетних тваринах [3]. Щодо риб, то було досліджено роль ліпідів в адаптації до інших екологічних факторів [4]. У працях Е. М. Крепса [2] вивчено адаптивні перебудови мембран клітин у напівпрохідних риб до зміни солоності води.

Внаслідок високої метаболічної активності мітохондрій та інтегрованих у їх внутрішню мембрану ферментів, значний інтерес представляє вивчення змін фосфоліпідного складу цих органел, як одного з аспектів підтримання енантіостазу за впливу підвищених концентрацій йонів Cd²⁺.

Матеріали та методи досліджень

Дослідження проведено на дворічках коропа (*Cyprinus caprio* L.) та щуки (*Esox lucius* L.), масою 350–400 г. Риб утримували в акваріумах об'ємом 200 дм³ з відстояною водопровідною водою, яку змінювали щодобово, за наступних умов: вміст O₂ – 7,5±0,5 мг/дм³; CO₂ – 2,5±0,3 мг/дм³; рН – 7,8±0,1. У кожному акваріумі утримувалось по 5 риб, яких протягом експерименту не годували.

Досліджували вплив 0,005 мг/дм³ та 0,02 мг/дм³ Cd²⁺, що становить, відповідно, 0,5 та 2,0 рибогосподарських ГДК. Необхідну концентрацію йонів металу у воді створювали розчиненням солі CdCl₂·2,5H₂O кваліфікації “х.ч.”.

Період аклімації риб становив 14 діб. Після зазначеного терміну риб декапітували та на холоді відбирали тканини зябрових дуг та передньої долі гепатопанкреасу. Досліджувані тканини гомогенізували в охолоджену розчину такого складу: 0,22 М сахароза, 10⁻⁴ М ЕДТА та 0,01 М тріс-НCl (рН 7,2) у співвідношенні наважка тканини: об'єм розчину 1:5. Гомогенат центрифугували при 2000–2500 об./хв протягом 20 хв. Осад ядер відкидали, а надосад центрифугували 30 хв за 12000 об./хв. Осад ідентифікували як фракцію

мітохондрій. Виділення субклітинних компонентів проводили при температурі +4°C.

Екстрагування загальних ліпідів здійснювали за допомогою хлороформ-метанолу у відношенні 2:1 за методом Фолча. При цьому до однієї об'ємної частки мембран еритроцитів додавали 20 частин екстрагуючої суміші і залишали на 12 годин для екстракції. Неліпідні домішки з екстракту видаляли шляхом відмивання їх 1 % розчином KCl.

Розділення ліпідів на окремі фракції проводили методом висхідної одномірної тонкошарової хроматографії в герметичних камерах на пластинках "Sorbfil". Для визначення фракцій фосfolіпідів пластинки елюювали у суміші хлороформ-метанол-льодяна оцтова кислота-дистильована вода у співвідношенні 60:30:7:3. Одержані хроматограми проявляли в камері, насиченій парами йоду, для ідентифікації окремих фракцій ліпідів використовували специфічні реагенти і очищені стандарти. Виявлено такі фракції: лізофосфатидилхолін (ЛФХ), фосфатидилсерин (ФС), фосфатидилетаноламін (ФЕА), фосфатидилхолін (ФХ), сфінгомієлін (СМ) та фосфатидилінозитол (ФІ).

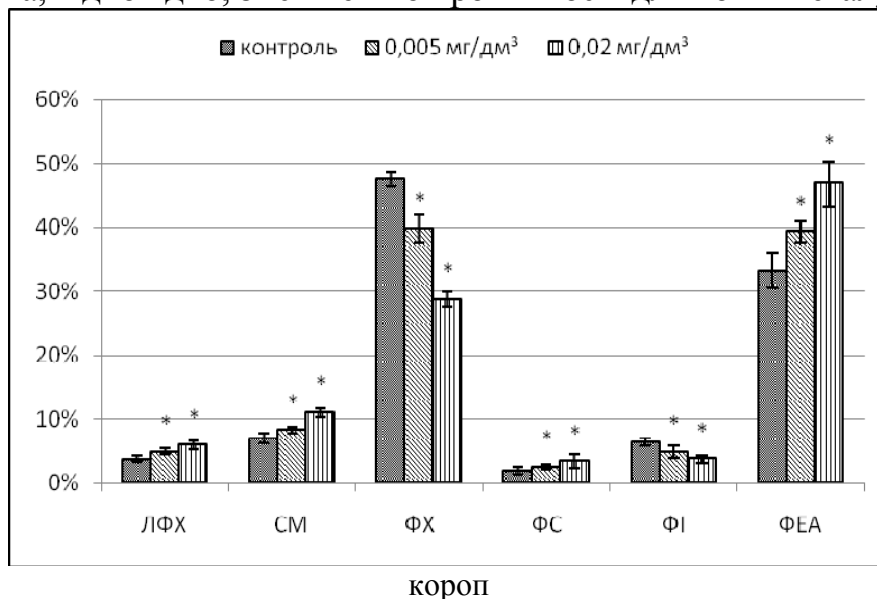
Вміст фосfolіпідів у мембранах еритроцитів визначали за кількістю неорганічного фосфору за методом Васьковського [11].

Статистичну обробку даних здійснювали з використанням t-критерію Стьюдента.

Результати досліджень та їх обговорення

Аналіз вмісту фосfolіпідів у мітохондріях зябер досліджуваних видів риб за дії йонами кадмію показав, що за дії 0,005 і 0,02 мг/дм³ токсиканта у зябрах риб встановлено достовірне зниження вмісту фосфатидилхоліну, відповідно, у 1,22 і 1,69 рази в коропа та у 1,19 і 1,57 рази в щуки (рис.). Одержані результати, очевидно, викликані зростанням ферментативної активності фосfolіпази А₂ [6].

Зниження вмісту ФХ також може бути обумовлено інтенсифікацією його використання у синтезі СМ за участю керамідхолінфосфотрансферази [8]. Підтвердженням цього є достовірне збільшення у 1,19 і 1,58 рази в зябрах коропа та у 1,28 і 1,55 рази в щуки вмісту цього фосfolіпідів. Як уже зазначалося вище, збільшення кількості сфінгомієліну у складі мембран мітохондрій риб сприяє їх ущільненню та, відповідно, зменшенню проникності для йонів металу [7].



Зростання вмісту ФЕА у мітохондріях клітин зябер коропа та щуки, відповідно, у 1,18 і 1,41 рази та у 1,30 і 1,53 рази ($p < 0,05$), очевидно, є наслідком інгібування йонами Cd^{2+} перетворення ФЕА у ФХ шляхом його метилювання [10].

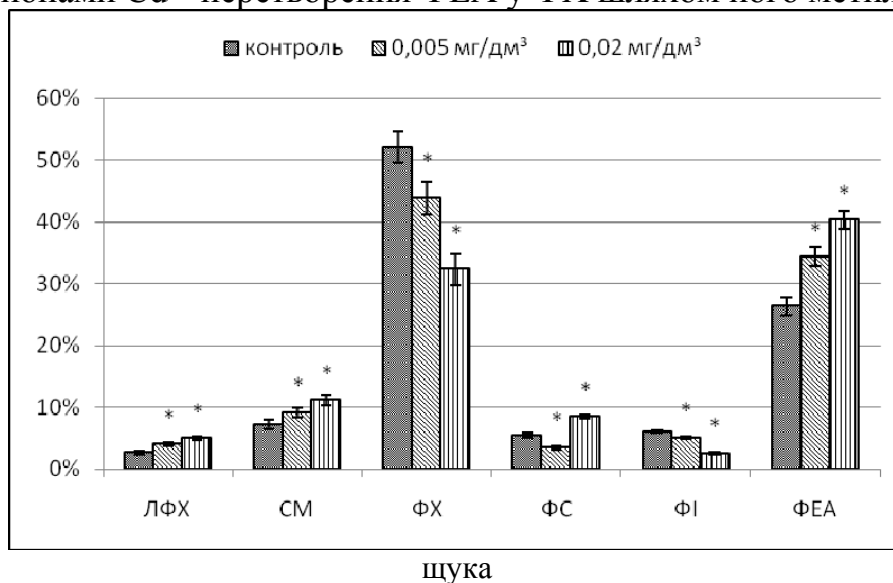


Рис. Вміст індивідуальних фракцій фосфоліпідів в мітохондріях зябер риб за дії йонів кадмію ($M \pm m$, $n=5$).

Зміни вмісту фосфатидилсерину носять концентраційно залежний та видоспецифічний характер. Так, у мітохондріях зябер коропа за дії обох дослідних концентрацій металу та у щуки, аклімованої до впливу $0,02 \text{ мг/дм}^3$ токсиканту, встановлено достовірне збільшення вмісту цього фосфоліпиду, відповідно, у 1,29, 1,67 і 1,54 рази. Такі зміни вмісту ФС, ймовірно, є результатом гальмування перетворення $ФС \rightarrow ФЕА$ за участю фосфатидилсериндекарбоксилази [1]. Тоді як в щуки, аклімованої до впливу $0,005 \text{ мг/дм}^3$ кадмію, встановлено зниження вмісту ФС у 1,57 рази, що є результатом інтенсифікації декарбоксилювання цього фосфоліпиду.

Достовірне зниження вмісту фосфатидилінозитулу у мітохондріях зябер досліджуваних риб, відповідно, у 1,31 і 1,63 рази в коропа та у 1,20 і 2,36 рази в щуки можна пояснити зростанням активності фосфоліпаз [5; 9].

Висновки

Йони кадмію індукують структурно-функціональні зміни в мітохондріях зябер коропа та щуки, фракційний склад ліпідів змінюється залежно від концентрації йонів кадмію у воді. За дії як $0,005 \text{ мг/дм}^3$, так і $0,02 \text{ мг/дм}^3 \text{ Cd}^{2+}$ відмічаються достовірні зміни вмісту фосфоліпідів – зростання кількості фосфатидилетаноламіну, лізофосфатидилхоліну, сфінгомієліну і фосфатидилсерину та зменшення фосфатидилхоліну та фосфатидилінозитулу.

Одержані дані вказують на те, що одним із аспектів адаптації мітохондрій зябер досліджуваних риб до дії йонів кадмію є мобілізація пулу відповідних фосфоліпідів з метою структурної модуляції ліпідного бішару в напрямку протидії токсичному чиннику.

Література

1. Васьковский В. Е. Липиды / В. Е. Васьковский // Соросовский образовательный журн. – 1997. – № 3. – С. 32–37.
2. Крепс Е. М. Липиды клеточных мембран / Е. М. Крепс - Л. : Наука, 1981. – 339 с.
3. Финагина О. Л. Холестерин и биологические мембраны / О. Л. Финагина, Н. В. Печенова // – М. : Мир, 1991. – 134 с.
4. Шульман Г. Е. Использование белка в энергетическом обмене гидробионтов / Г. Е. Шульман, Т. И. Аболмасова, А. Я. Столбов // Успехи совр. биол. – Т. 113, № 5. – 1993. – С. 576–580.
5. Akira A. The measurement of lysosomal phospholipase A₂ activity in plasma / A. Akira, R. Kelly, J. A. Shaymana // J. of lipid research. – Vol. 51. – 2010. – P. 2464–2470.
6. Cadmium-induced changes in the histoenzymatic activity in liver, kidney and duodenum of pregnant rats / E. Steibert, B. Krol, B. Sowa [et al.] // Toxicology Letters, 1984. – Vol. 20 – P. 127–132.
7. Henderson R. J. The lipid composition and biochemistry of freshwater fish / R. J. Henderson, D. R. Tocher // Prog. Lipid Res, 1997. – P. 281–347.
8. Merrill A. H. Jr. Sphingolipid: metabolism and cell signalling. In: Biochemistry of lipids, lipoproteins and membranes / A. H. Jr. Merrill, C. C. Sweely // Elsevier Science, Amsterdam., 1996. – P. 1–34.
9. Panfoli I. Effects of heavy metals on phospholipase C in gill and digestive gland of the marine mussel *Mytilus galloprovincialis* Lam. / I. Panfoli, B. Burlando, A. Viarengo // Comp. Biochem. and Phys., 2000. – Vol. 127, Part B. – P. 391–397.
10. Vance D. E. Hepatic phosphatidylethanolamine N-methyltransferase, unexpected roles in animal biochemistry and physiology / D. E. Vance, Zh. Li, R. L. Jacobs // J. of Boil. Chem., 2007. – Vol. 282, № 46. – P. 33237–33241.
11. Vaskovsky V. E. A universal reagent for phospholipids analysis / V. E. Vaskovsky, E. V. Kastetsky, I. M. Vasedin // J. Chromatogr. – 1985. – Vol. 114. – P. 129–141.

УДК 547.56

Охріменко В. А., Суховєєв В. В., Демченко А. М.

Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя

СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ ПАРАЦЕТАМОЛУ

У статті розглянуто похідні парацетамолу в якості біологічно активних речовин. Досліджено спектральні, фізико-хімічні особливості синтезованих речовин та взаємозв'язок “структура – активність” одержаних сполук.

Ключові слова: парацетамол, структурні та фізико-хімічні особливості синтезованих речовин, зв'язок “структура – активність”.

В статье рассмотрены производные парацетамола в качестве биологически активных веществ. Исследованы спектральные, физико-химические особенности синтезированных веществ и взаимосвязь “структура – активность” полученных соединений.

Ключевые слова: парацетамол, структурные и физико-химические особенности синтезированных веществ, связь "структура – активность".

The article deals with the derivatives of paracetamol as a bioactive substances. Spectral, physical and chemical properties of the synthesized compounds and the relationship "structure – activity" of derived compounds.

Key words: acetaminophen, structural and physico-chemical properties of the synthesized materials, the link "structure – activity".

Асортимент ненаркотичних анальгетиків з протизапальною та жарознижуючою дією досить широкий, але, зважаючи на низку побічних ефектів по кожному препарату, пошук нових анальгетиків є досить актуальним питанням. Одним із центральних ненаркотичних анальгетиків є парацетамол [1]. Це анальгетик та антипіретик з групи анілідів, має знеболюючу та жарознижуючу дію та володіє дуже слабкими протизапальними властивостями. Зазначений препарат входить до списку важливіших лікарських засобів Всесвітньої організації охорони здоров'я [2].

Парацетамол є основним метаболітом фенацетину з хімічно близькими йому властивостями. При прийомі фенацетину він швидко утворюється в організмі та обумовлює анальгетичний ефект останнього [3]. За болезаспокійливої активності парацетамол істотно не відрізняється від фенацетину, подібно йому, він володіє слабкою протизапальною активністю. Основними перевагами парацетамолу є мала токсичність і менша здатність викликати утворення метгемоглобіну. Разом з тим цей препарат при тривалому застосуванні, особливо у великих дозах, може викликати побічні ефекти, зокрема, чинити нефротоксичну і гепатотоксичну дії [4]. Тим не менш, парацетамол залишається безпечним і підходящим вибором анальгетика для дітей і включений ВООЗ, поряд з ібупрофеном, у список найбільш безпечних і ефективних з точки зору витрат лікарських засобів.

Разом з тим парацетамол може служити причиною порушення роботи печінки, кровоносної системи та нирок [5], що спонукає дослідників до пошуку більш безпечних препаратів. Саме ці обставини стали поштовхом для спрямованого синтезу похідних парацетамолу та проведення досліджень залежності фармакологічної активності від їх будови.

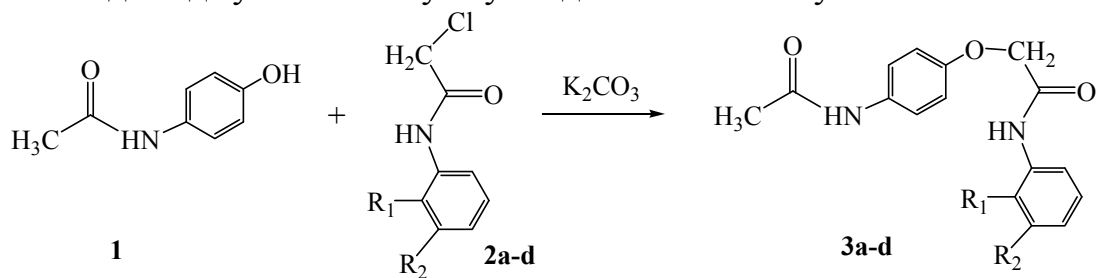
Отже, метою зазначеної роботи є синтез похідних парацетамолу та вивчення біологічної активності синтезованих сполук за допомогою віртуального фармакологічного скринінгу.

Об'єктом дослідження для пошуку нових фармацевтичних препаратів, що є анальгетиками нами обрані парацетамол (**1**) і амід хлороцтової кислоти (**2a-d, 4**).

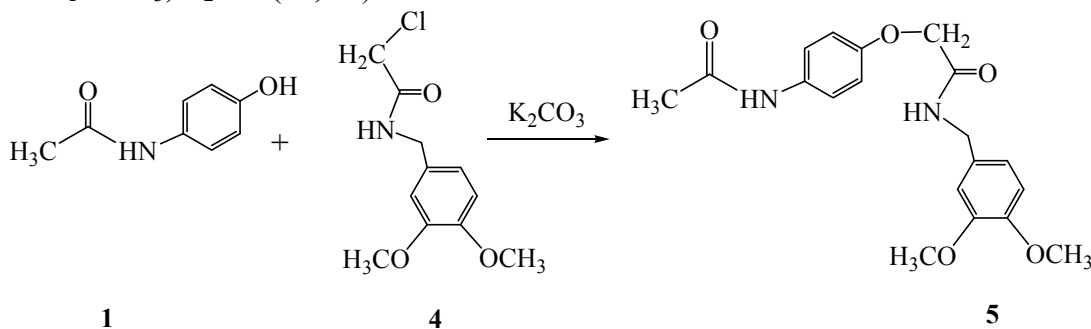
Проаналізувавши методи одержання різних відомих похідних парацетамолу [6–8], нами були вибрані інші методики синтезу речовин (**3a-d, 5**).

Так, для одержання сполуки (**3a**) нами використано N-(3-метоксифеніл)-2-хлорацетанлід, для сполуки (**3b**) – N-(3-бромофеніл)-2-хлорацетанлід, для сполуки (**3c**) – N-(3-етилфеніл)-2-хлорацетанлід, для сполуки (**3d**) – N-(3-хлоро-2-метилофеніл)-2-хлорацетанлід, а для сполуки (**5**) використано N-(3,4-диметоксифеніл)-2-хлорацетанлід. Синтез проводили в середовищі ацетонітрилу протягом 3 годин.

Синтез досліджуваних сполук було здійснено за наступними схемами:



де $R_1 = H$, $R_2 = OCH_3$ (2a, 3a), Br (2b, 3b), CH_2CH_3 (2c, 3c);
 $R_1 = CH_3$, $R_2 = Cl$ (2d, 3d).



Склад і будову синтезованих сполук (**3a-d**, **5**) підтверджено елементним аналізом і методом ЯМР 1H спектроскопії.

Моделювання фармакологічної активності одержаних сполук (**3a-d**, **5**) проведено нами за допомогою комп'ютерної програми PASS (Prediction of Activity spectra for Substances) версії 1.703 [9].

Встановлено, що досліджувані похідні парацетамолу є досить перспективними сполуками як *Membrane integrity agonist*, *Chymosin inhibitor*, *Saccharopepsin inhibitor* (див. рис.).

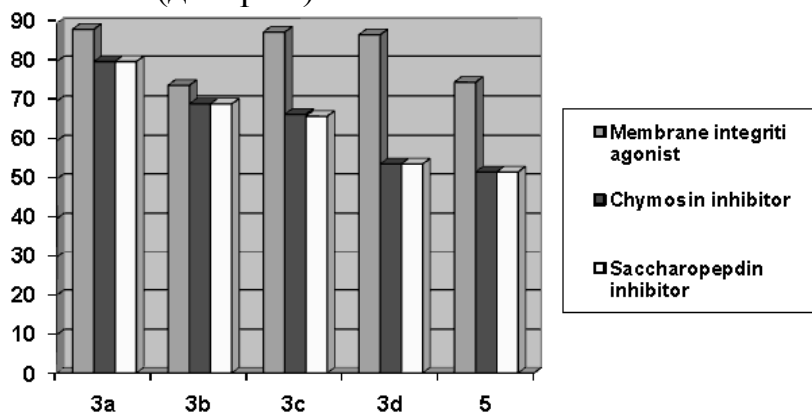


Рис. Залежність *Membrane integrity agonist*, *Chymosin inhibitor*, *Saccharopepsin inhibitor* від просторових властивостей замісників R_1 та R_2 у сполуках (**3a-d**, **5**).

Відповідно до одержаних результатів, прогнозована фармакологічна дія досліджуваних сполук щодо *Membrane integrity agonist* зменшується у наступній послідовності:

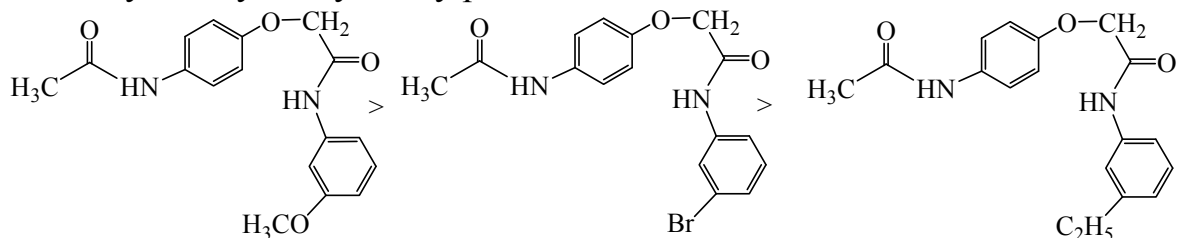
$$3a > 3c > 3d > 5 > 3b.$$

Зазначений ряд добре корелює з константами Брауна (σ^+), що характеризують взаємодію замісника R в ароматичному кільці з позитивним зарядом, що виникає в процесі реакції, та константами E_s , які відображають просторовий вплив замісника R та лінійної функції радіусів Ван-дер-Ваальса [10] (див. табл.).

Кореляція щодо активності як агоністу цілісності мембран синтезованих сполук та константами Брауна ($\sigma_{\text{пара}^+}$) та E_S

Замісник	OCH ₃	C ₂ H ₅	Cl	Br
Константи ($\sigma_{\text{пара}^+}$)	-0,78	-0,30	0,11	0,15
Константи E_S	-0,55	-0,36	-0,24	-0,27
Активність	0,885	0,878	0,748	0,740

Крім того, для сполук (**3a**, **3b**, **3c**) зміна положення замісника R₂ призводить до зменшення інгібуючих властивостей (*Chymosin inhibitor*), що прослідковується у наступному ряді замісників R в *meta*-положенні:



Отже, серед синтезованих сполук можна знайти нові лікарські засоби з поліфункціональними властивостями за умови урахування електронних та стеричних властивостей замісників R в ароматичному ряду.

За результатами проведених досліджень можна зробити наступні **висновки**:

1. Синтезовано похідні на основі парацетамолу та амідів хлороцтової кислоти.
2. Досліджені деякі фізико-хімічні та фармакологічні властивості одержаних сполук.
3. Проаналізовано залежність "структура – активність" для спрямованого синтезу фармацевтичних засобів на основі нових похідних парацетамолу.

Література

1. Кулес В. Г., Сичов Д. А. Клінічна фармакологія ненаркотичних анальгетиків // Клінічна фармакологія і терапія. – 2002. – № 5. – С.73–78.
2. Белоусов Ю. Б., Гуревич К., Зирянов С.К. Ефективність і безпека сучасних анальгетиків // Медичний журнал – 2004. – № 5. – С. 283–294.
3. Безуглий П. О., Українець І. В., Таран С. Г. та ін. Фармацевтична хімія : навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. і фармац. ф-тів вищ. мед. навч. закл. III–IV рівнів акредитації – Х. : Вид-во НФАУ; Золоті сторінки, 2002. – С. 227–230.
4. Машковский М. Д. Лекарственные средства 15-е изд. – М. : Новая Волна, 2005. – С. 160–162.
5. Фармакологічна хімія : Підручник для студ. вищ. фармац. навч. закл. і фармац. ф-тів вищ. мед. навч. закл. III–IV рівнів акредитації / за заг. ред. П. О. Безуглого. – Вінниця: НОВА КНИГА, 2008. – С. 172–174.
6. Balamurugan S., Kannan P., Yadupati K., Roy A. Electro-optical switching studies on 1,3-phenylene based banana shaped liquid crystals // Journal of Molecular Structure – 2011. – Vol. 1001 issue 1-3 August 24. – P. 118–124.

7. John H. Hutchinson, Yiwei Li, Jeannie M. Arruda, Christopher Baccei, Gretchen Bain, Charles Chapman, Lucia Correa, Janice Darlington, Christopher D. King, Catherine Lee, Dan Lorrain, Pat Prodanovich, Haojing Rong, Angelina Santini, Nicholas Stock, Peppi Prasit and Jilly F. Evans. 5-Lipoxygenase-Activating Protein Inhibitors: Development of 3-[3-tert-Butylsulfanyl-1-[4-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-benzyl]-5-(pyridin-2-ylmethoxy)-1H-indol-2-yl]-2,2-dimethyl-propionic Acid (AM 103) // J. Med. Chem. – 2009. – 52 (19). – P. 5803–5815.
8. Pat. 5432191 USA, Allosteric hemoglobin modifiers to decrease oxygen affinity in blood / Abraham Donald, Mahran Mona, Mehanna Ahmed, Randad Ramnarayan, Joshi Galanan, Panikker Jayashree – Publ. 27.07.1995.
9. Комп'ютерна програма Prediction of Activity spectra for Substances. Режим доступу: <http://pharmaexpert.ru/PASSonline/predict.php>. – Назва з екрана.
10. Корреляционные соотношения. Режим доступу: <http://www.xumuk.ru/encyklopedia/2129.html>. – Назва з екрана.

УДК 547.786.541.521.54.057

Павлюк О.В., Безуглий Ю. В., Кашковський В. І.

Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України

РЕАКЦІЇ МЕТАТЕЗИСУ ІЗ ЗАКРИТТЯМ ЦИКЛУ НОВИХ ДІАЛІСУЛЬФОНІЛАМІДІВ ІЗООКСАЗОЛЬНОГО РЯДУ

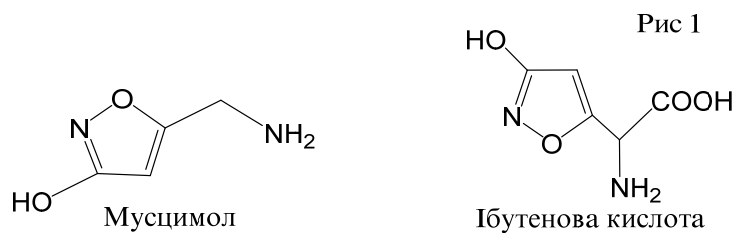
Вперше показано можливість проведення реакцій метатезису із закриттям циклу в ряді похідних ізооксазолів. За допомогою рутенійкарбенового інденіліденового каталізатору Грабса першого покоління синтезовано низку нових піроліновмісних сульфоніламідних похідних ізооксазолу.

Впервые показана возможность проведения реакции метатезиса с закрытием цикла в ряду производных изоксазолов. С помощью рутенийкарбенового инденилиденного катализатора Граббса первого поколения был синтезирован ряд новых пиролиносодержащих сульфониламидных производных изоксазолов.

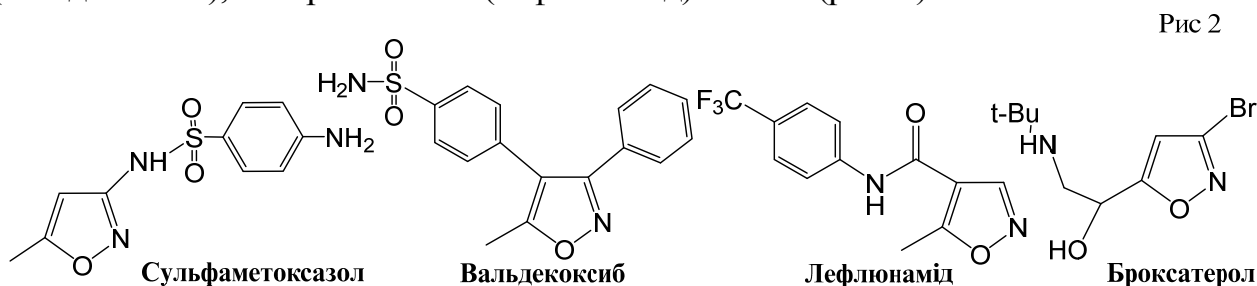
The possibility of the ring closing metathesis reaction for series of isoxazoles derivatives was demonstrated for the first time. A number of new pyrrole containing sulfonylamide derivatives of Isoxazole was synthesized with the help of ruthenium carbene indenylidene Grubbs catalyst of the 1st generation,.

Ключові слова: метатезис, ізооксазол, сульфонілхлорид, сульфоніламід, рутенійкарбеновий каталізатор.

Похідні ізооксазолів привертають значну увагу дослідників і з кожним роком знаходять все більш широке застосування в якості об'єктів для фармакологічних досліджень завдяки своїй різноманітній біологічній активності. Ізооксазольний цикл присутній у низці речовин природного походження. Зокрема, в мухоморі червоному та інших представниках роду Amanita було знайдено такі ізооксазоловмісні речовини як мусцимол та ібутенова кислота, що мають токсичний, психотропний вплив на ЦНС людини [1] (рис. 1).



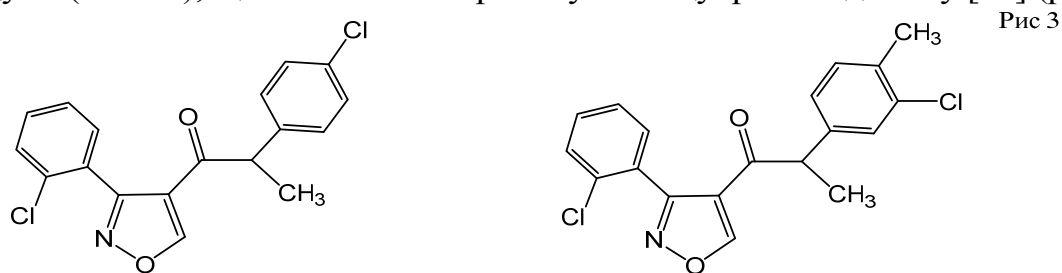
Серед похідних ізооксазолів знайдені речовини з антиоксидантною [2], протизапальною [3], знеболюючою [3], антимікробною [4], антигіпертензивною [5], антираковою [6] активностями, що зумовлює підвищений інтерес до інтенсивних досліджень речовин цього класу з метою подальшого розширення їх застосування в сільському господарстві, промисловості та медицині. Низка похідних вже знайшли застосування в якості антибіотиків (сульфаметоксазол), протизапальних засобів (вальдекоксиб), антиревматиків (лефлюнамід) та інші (рис. 2).



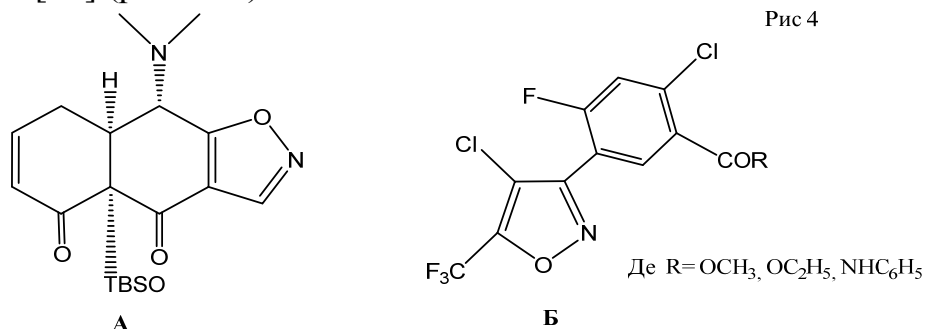
Серед похідних ізооксазолу також знайдені селективні інгібітори циклогексинази (COX-2 inhibitors), такі як “Вальдекоксиб” та селективні β 2-агоністи, наприклад “Броксатерол”, який використовується, як бронхолітичний засіб при лікуванні астми [7; 8].

Ізооксазолілнафтохінони проявляють антибактеріальну та протитрипаносомну активність [9].

Деякі похідні ізооксазолу є TGR5 агоністами (TGR5 receptor agonists) та відіграють ключову роль у стимуляції інкретинового гормону глюкоподібного пептиду -1 (ГПП-1), що є важливим при лікуванні цукрового діабету [10] (рис. 3).



Кільце ізооксазолу також присутнє в структурі деяких тетрациклінових антибіотиків [11] (рис. 4 А):

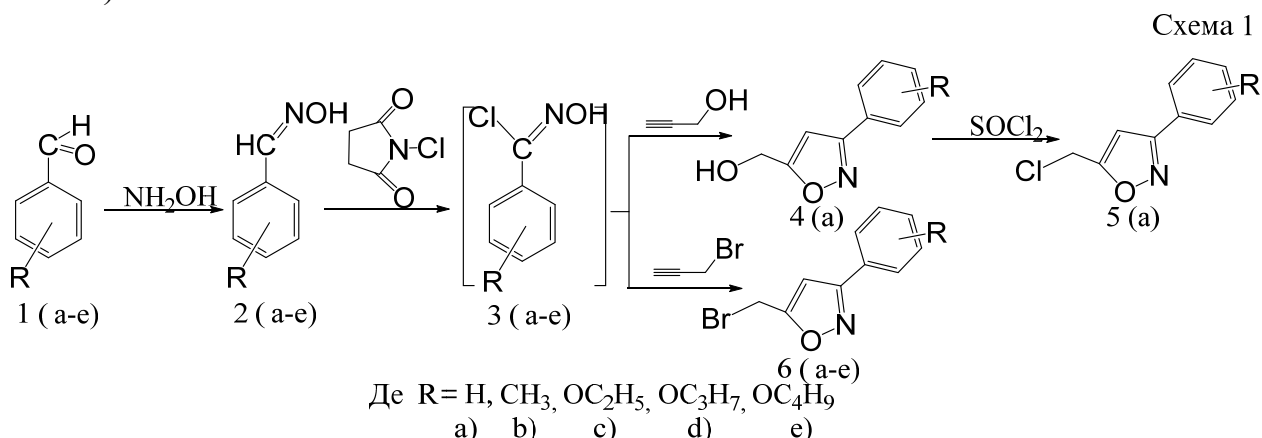


Серед тризаміщених фенілізооксазолів деякі проявляють високу гебіцидну активність та здатні інгібувати порфіриноген оксидазу і застосовуються в якості комерційно-доступних гербіцидів (JU-485), (KPP-314) [12],[13] (рис. 4 Б).

Є відомості про досить високу антиретровірусну активність (HIV-1 Inhibition) 3,5-дизаміщених ізооксазоловмісних сульфоніламідів, що є досить важливим у лікуванні такого захворювання як ВІЛ [14].

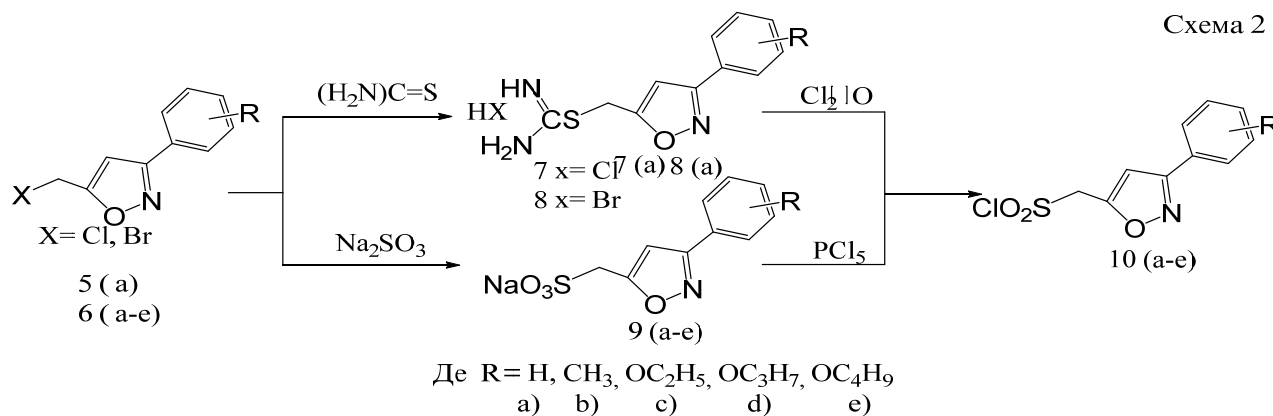
Реакції метатезису є унікальним методом конструювання органічних молекул шляхом утворення нових подвійних вуглецевих зв'язків, що дозволяє синтезувати такі сполуки, які дуже важко, а іноді зовсім неможливо одержати методами класичної органічної хімії. Оскільки до теперішнього часу в літературі відсутні відомості про реакції метатезису серед похідних ізооксазолів, нам вважалось цікавим та перспективним дослідити можливості застосування цієї взаємодії для одержання нових ізооксазоловмісних сульфоніламідів.

З цією метою з ароматичних альдегідів (1 а-е) було синтезовано низку нових діалілсульфоніламідів. Вихідні альдегіди (1 с-е) були одержані з доступного п-гідроксibenзальдегіду за допомогою стандартних реакцій алкілування в присутності основи відповідними алкілуєчими агентами. Взаємодією альдегідів (1а-е) з гідроксиламіном у водно-спиртовому розчині були синтезовані відповідні оксими (2 а-е), які в подальшому піддавали хлоруванню дією хлорсукциніміду (схема 1).



При цьому утворювалися хлороксими (3 а-е), які без виділення із реакційної суміші були використані для одержання галогеновмісних похідних ізооксазолів (5а, 6 а-е). Хлорид (5 а) був синтезований обробкою тіонілхлоридом відповідного спирту (4 а), одержаного з хлороксиму (3 а) та пропаргілового спирту з високим загальним виходом (65 %).

У подальшому був відпрацьований більш зручний спосіб синтезу бром-похідних (6а-е) реакцією хлороксимів (3а-е) з пропаргілбромідом, який дозволив скоротити кількість стадій та підвищити загальний вихід цільових продуктів до 85 %.



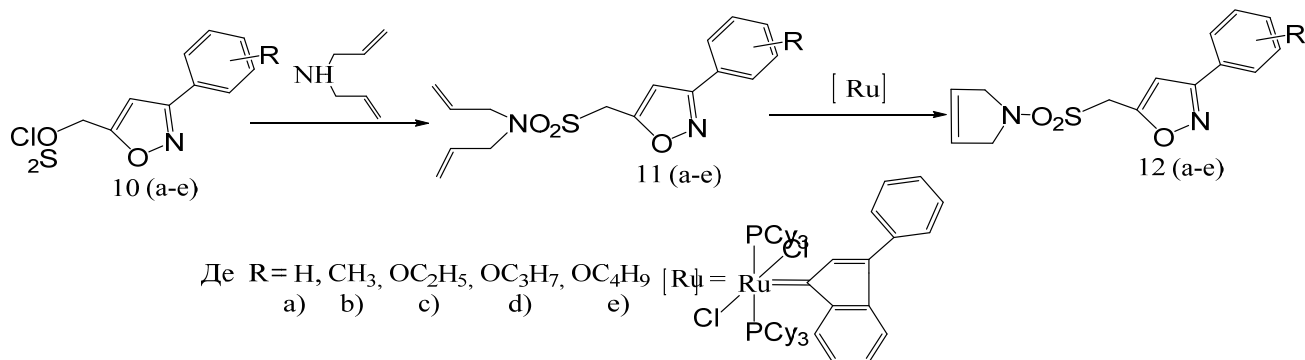
У результаті пошуків зручних шляхів перетворення галогенпохідних (5 а, 6 а-е) у відповідні сульфонілхлориди було встановлено, що окиснювальне хлорування ізотіуронієвих солей дає бажаний результат тільки у випадку речовин (5а та 6а) (схема 2).

Солі (7 а) та (8 а) були синтезовані кип'ятінням сумішей відповідних галогенідів з тіосечовиною в іPrOH протягом 1,5-2 год з виходом 85 %. Їх будова підтверджена за допомогою спектроскопії ЯМР на ядрах Н¹. Окиснювальним хлоруванням речовин (7а, 8а) в суміші оцтова кислота: вода (1:1) при температурі 0–5° С протягом 4 годин був синтезований сульфонілхлорид (10 а) з виходом 80–85 %. Встановлено, що окиснювальне хлорування ізотіуронієвих солей, отриманих з ізооксазолів з пара-алкоксифенільним замісником, не утворює цільових сульфонілхлоридів через додаткове хлорування в процесі реакції ароматичного кільця.

Тому цільові сульфонілхлориди (10 в-е) були синтезовані нами обробкою сульфонатів (9 в-е), які були одержані при кип'ятінні відповідних бромідів (6 в-е) в водному 50 % етанолі протягом 9–10 годин, пентахлоридом фосфору при нагріванні до температури 65–75 °С з загальним виходом близько 70 %. Будова сульфонілхлоридів (10 а-е) підтверджена за допомогою спектроскопії ЯМР на ядрах Н¹.

Взаємодією одержаних сульфонілхлоридів (10 а-е) з діаліламіном в присутності основи ми синтезували відповідні діалілсульфоніламіди (11 а-е), будову яких доведено спектрально.

Для з'ясування можливостей одержання нових піроліновмісних похідних ізооксазолу шляхом реакцій метатезису із закриттям циклу ми дослідили взаємодію діалілпохідних (11 а-е) з рутенійкарбеновим каталізатором [Ru]. Встановлено, що при дії 1 % мольн. каталізатору на розчини речовин (11 а-е) в дихлорометані за температури 18–22 °С в атмосфері аргону протягом 30–40 хвилин з високими виходами (80-90 %) утворюються продукти метатезису (12 а-е) (схема 3), будова яких підтверджена з допомогою спектроскопії ЯМР на ядрах Н¹.



Таким чином, уперше показано, що реакції метатезису із закриттям циклу з успіхом можуть бути застосовані для одержання циклоалкеніловмісних похідних ізооксазолів.

Література

1. Eugster C. H. // *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.* – 1969. – 27. – P. 261.
2. Selvam C. Jachak S. M., Tilagavathi R., Chakraborti A. K. // *Bioorg Med Chem Lett* 2005; 15. – P.1793–1797.
3. Hideo Kano, Ikuo Adachi, Ryonosuke Kido, Katumi Hirose // *J. Med. Chem.* – 1967. – 10(3). – P. 411–418.
4. B. Victor, J. Safir, R. Sidney // *Chem. Abstr.* – 1970. – 72. – 79017d.
5. JJ Baldwin; EL Engelhardt; R Hirschmann; GS Penticello; JG Akinson; BK Wasson; CS. Sweet; A Sriabine // *J. Med. Chem.* – 1980. – 23(1). – P. 65; *Chem. Abstr.*, 1980; 92, 51718x.
6. Dengler, W. A.; Schulte, J.; Berger, D. P.; Mertelsmann, R.; Fiebig, H. H. // *Anti-Cancer Drugs.* – 1995. – 6. – P. 522.
7. Ko, D. H.; Maponya, M. F.; Khalil, M. A.; Oriaku, E. T.; You, Z.; Lee // *J. Med. Chem. Res.* – 1998. – 8. – P. 313.
8. Robuschi, M., Scuri, M., Spagnotto, S., Gambaro, G., Bianco, S., Lodola, E., Pisati, R. // *Euro. J. Clin.Pharmacol.* – 1995. – 47. – P. 465.
9. G. E. Granero; M. M. De Bertorello; M. C. Brinon // *J. Chem. Research (S).* – 1999. – P. 110–111.
10. Gothelf, K., Thomsen, I., Torssell, K. B. G. // *Acta Chem. Scand.* – 1992. – 46. – P. 494.
11. Brubaker, J. D., Myers, A. G. / A Practical Enantioselective Synthetic Route to a Key Precursor to the Tetracycline Antibiotics // *Org. Lett.* – 2007. – 9. – P. 3523–3525.
12. US 6,121,458, 2000B. / C. Hamper, M. K. Mao, W. G. Phillips.
13. Y. H. Zhou, W. R. Miao, L. B. Cheng, D. □. Wang, et al. // *Chinese J. Pest. Sci.* . – 2002. – 4(1), 1.
14. Belinda Loh¹, Luciano Vozzolo¹, B. James Mok², Chien Chi Lee², Richard J. Fitzmaurice², Stephen Caddick^{2,*} and Ariberto Fassati¹ // *Chem Biol Drug.* – Des 2010. – 75. – P. 461–474.

ЭЛЕМЕНТЫ ПРЕПОДАВАНИЯ ХИМИИ В СРЕДНЕЙ ШКОЛЕ

В статье рассмотрены некоторые аспекты химического образования в средней школе, в том числе решение расчётных задач, использование химического эксперимента, применение компьютерных технологий на уроках химии.

In this article some aspects of chemical educations in secondary school, including the solution of settlement tasks, and use of chemical experiment, application of computer technology at chemistry lessons are described.

Ключевые слова: расчётные химические задачи, химический эксперимент, компьютерные технологии.

Наука химия весьма обширна, и одним из интереснейших разделов является решение задач. Практика показывает, что решение задач требует математического, а иногда нестандартного мышления. Для развития химической логики полезно решать расчётные задачи.

Образовательная роль задач выражается в том, что, например, расчетные задачи раскрывают перед учащимися количественную сторону химии как точной науки. Через задачи осуществляется связь теории с практикой, в процессе их решения закрепляются и совершенствуются химические понятия о веществах и процессах. На основе решения задач, особенно качественных, легко организовать проблемное обучение. При обучении учащихся решению расчетных химических задач следует помнить, что решение задач — это не самоцель, это средство, способствующее более глубокому пониманию и усвоению химических понятий и в первую очередь количественных [1].

Одной из важнейших функций решения химических задач является развитие мышления учащихся.

Педагогическое исследование проводилось в 2013 году на базе ГУО “СШ № 30 г. Гомеля” в 10 “А” классе. В исследовании принимало участие 24 человека. Средний возраст учащихся составил 15–16 лет. Были исследованы три способа решения задач на тему “Растворы”: последовательный, алгебраический, диагональный или метод креста.

Преобладающим методом решения задач в группе учащихся является метод креста (46 %), далее следует алгебраический метод (33 %) и наименьшее количество учащихся используют последовательный метод решения задач (21 %).

Средний балл учащихся, которые используют последовательный метод решения задач, равен 5,54; средний балл учащихся, которые используют алгебраический метод решения задач, равен 6,05; средний балл испытуемых, которые используют метод креста при решения задач, равен 7,48. Общий средний балл по данному классу составил 6,85 балла.

Анализируя результаты, мы предполагали, что для повышения среднего балла успеваемости по химии наиболее эффективными методами являются факультативные занятия. Наша гипотеза подтвердилась: средний балл успеваемости увеличился по данному классу на 0,46 балла. После проведения

факультативных занятий преобладающим методом решения задач является метод креста (58 %), далее следует алгебраический метод (33 %) и наименьшее количество учащихся используют последовательный метод решения задач (9 %).

Таким образом, решение химических задач способствует осуществлению связи обучения с жизнью, воспитывает трудолюбие, целеустремленность, вырабатывает мировоззрение, так как в задачах легко реализуются межпредметные связи. Велика развивающая функция решения задач, которая формирует рациональные приемы мышления, устраняет формализм знаний, прививает навыки самоконтроля, развивает самостоятельность в решении задач, способствует формированию умений и навыков, которые пригодятся в быту и повседневной жизни [2].

Если мысленно проследить исторический путь химической науки, то можно убедиться, что в ее развитии огромная роль принадлежит эксперименту. Все значимые теоретические открытия в химии являются результатом обобщения большого числа экспериментальных фактов. Формирование представлений и понятий о веществах и их превращениях в курсе химии, а на основе этого и теоретических обобщений невозможно без конкретного наблюдения за этими веществами и без химического эксперимента. В то же время для объяснения сущности наблюдаемых химических явлений и процессов, протекающих в ходе выполнения химического эксперимента, от учащихся требуется глубокое знание законов и теорий.

Только в тесном взаимодействии эксперимента и теории в учебно-воспитательном процессе можно достигнуть высокого качества знаний учащихся по химии [3].

Химический эксперимент следует рассматривать как процесс, включающий в себя две активно действующие стороны – преподаватель и ученик. В этой связи химический эксперимент в ходе обучения можно рассматривать как творческую деятельность преподавателя, направленную на “вооружение” учеников определенной системой знаний, умений и навыков, и как познавательную деятельность учащихся, направленную на овладение системой знаний, умений и навыков [4].

Согласно исследованиям, проведенным на базе ГУО “Гимназия № 56 г. Гомеля”, учащиеся 10 “Л” и 11 “Б” классов показали хорошие результаты в учебе. Это подтверждают исследования, проведенные в феврале – марте, сентябре – октябре 2013 года. Положительность результата и его успех зависит от стремления учащихся к приобретению знаний.

В результате исследований были подобраны и методики, в которых сочетаются необходимые объемы химического эксперимента, согласно уровням и знаниям учащихся, а также их возрастным особенностям.

Так, в результате исследования в 10 “Л” и 11 “Б” классах был получен положительный результат, что свидетельствует о правильно подобранных методах обучения и рациональном использовании химического эксперимента. Практически на каждом уроке при проведении химического эксперимента в 10 “Л” классе ГУО “Гимназия № 56 г. Гомеля” из 26 учащихся только 22 показывали наилучший результат по качеству знаний со средним баллом 7,52. Проведенные исследования показали, что средний балл с 7 повысился до 7,52.

Отсюда можно сделать вывод, что химический эксперимент учащихся имеет положительный результат и высокий процент качества знаний. Поэтому во многих случаях положительный результат при использовании химического эксперимента наблюдается как у сильных ребят, так и у слабых учеников.

В процессе эксперимента учащиеся самостоятельно добывают знания, при этом уточняются представления об изучаемом объекте; при выполнении опытов они знакомятся с методами исследования в химической науке. Соединение умственной и физической деятельности оказывается важным условием развития творческих способностей школьников. У школьников, выполняющих химический эксперимент, вырабатываются навыки в обращении с приборами, лабораторным оборудованием [5].

Начало XXI в. ознаменовалось информационным взрывом, который вызван глобализацией общества, высокими темпами научно-технического прогресса, а значит всё более и более возрастающим объёмом информации.

Информационные технологии (ИКТ) предоставляют широкие возможности для развития личности учащихся и реализации их способностей, внедрения новых методов и организационных форм учебной деятельности в современной школе, объединяя учителей разных предметов [6].

Совершенствование методов решения функциональных задач и способов организации информационных процессов приводит к новым информационным технологиям, среди которых применительно к обучению можно выделить следующие: компьютерные обучающие программы; интеллектуальные и обучающие экспертные системы, используемые в различных предметных областях; средства телекоммуникации, включающие в себя электронную почту, телеконференции, локальные и региональные сети связи, сети обмена данными и т.д.; электронные библиотеки, распределенные и централизованные издательские системы [7].

Как показывает практика, учителя пока не очень активно используют компьютер на уроках, и это обусловлено целым рядом объективных причин, выявленных при беседах с педагогами: низкая психологическая готовность учителей к использованию ИКТ в образовательном процессе; недостаточное количество электронных средств, способных адекватно способствовать решению педагогических задач учителя при изучении конкретной темы; отсутствие четких методических рекомендаций по использованию имеющихся на отечественном рынке электронных средств обучения; низкая степень информированности учителей о состоянии современного рынка электронных ресурсов; низкий уровень владения технологией создания собственных электронных средств обучения (презентаций, электронных учебников, тренажеров); разрозненность и методическая малообоснованность электронных средств; лимит времени для создания собственного электронного дидактического материала [8].

Результаты педагогического эксперимента на базе ГУО “Гимназия № 56 г. Гомеля” показали, что ученики лучше усваивают материал при использовании компьютерных технологий на уроках химии. Инновационная технология использовалась прежде всего для демонстрации опытов, которые требовали повышенной техники безопасности, также были представлены презентации,

способствующие развитию интереса к химии, познавательности окружающего мира. При этом, хотя и терялась натуральность эксперимента, его удобно было демонстрировать при повторении и обобщении изученного материала или в случае проведения длительного опыта (например, эксперимент по коррозии металлов).

В 10 “Ю” классе были проведены классические уроки, а в 10 “Б” – с использованием компьютерных технологий. Проведенные исследования в 10 “Б” классе показали, что средний балл с 7 повысился до 7,5. Так же увеличилась степень обученности учеников с 72 % до 79 % и качество знаний – с 63 % до 83,35%.

Литература

1. Теория и методика обучения химии / О. С. Габриелян, И. Г. Остроумов, В. Г. Краснова, С. А. Сладков; под ред. О. С. Габриеляна. – Москва, 2009. – 384 с.
2. Вакулин О. С. Пути решения расчетной задачи / О. С. Вакулин // Химия в школе. – 2011. – № 4. – С. 47–51.
3. Воскобойникова Н. П. Повышение эффективности обучения / Н. В. Воскобойникова // Открытая школа. – 2005. – № 1. – С. 38–44.
4. Чернобельская Г. М. Методика обучения химии в средней школе : учеб. для студ. высш. учеб. заведений / Г. М. Чернобельская. – М. : Гуманит. изд. центр ВЛАДОС, 2000. – 302 с.
5. Иванова Р. Г. Уроки химии в 10–11 кл. : методическое пособие / Р. Г. Иванова. – М. : Просвещение, 2005. – 56 с.
6. Цветков Л. А. Эксперимент по неорганической химии в средней школе. Методика и техника: пособие для учителей / Л. А. Цветков. – М. : Школьная Пресса, 2007. – 154 с.
7. Полосин В. С. Практикум по методике обучения химии / В. С. Полосин, В. Г. Прокопенко. – М. : Просвещение, 1999. – 264 с.
8. Карповин Ж. С. Информационные технологии на уроках химии / Ж. С. Карповин // Народная асвета. – 2008. – № 8. – С. 56–60.
9. Педагогические технологии / М. В. Буланова–Топоркова [и др.]. – Москва – Ростов–на–Дону, 2004. – 336 с.
10. Багрова Н. В. Информационно-коммуникационные технологии в обучении химии / Н. В. Багрова // Химия. Учебно-методической газета для учителей химии и естествознания. – 2011. – № 5. – С. 33–34.

Брянская государственная инженерно-технологическая академия

ХИМИЧЕСКИЕ И ЭКОЛОГО-ЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОЦЕССОВ ВЗАИМНОЙ УТИЛИЗАЦИИ ТРАВИЛЬНЫХ РАСТВОРОВ С ЭЛЕКТРОЛИТАМИ ХРОМИРОВАНИЯ

Изучены процессы совместной утилизации травильных растворов сталепрокатных заводов и хромосодержащих гальванических сточных вод. Показано, что лучшие показатели процессов обеспечиваются при использовании солянокислых травильных растворов в нейтральной среде. Предложено образовавшуюся смесь осадков утилизировать при варке стали или чугуна. Такая технология позволяет экономить металлы и осуществить очистку гальванических стоков хромирования без образования гальваношламов.

Processes in common utilization of etching solutions of steel-rolling plants and chrome of containing galvanic sewage are studied. It is shown that the best indicators of processes are provided when using muriatic etching solutions in the neutral environment. It is offered to utilize the formed mix of a precipitation at steel or cast iron cooking. Such technology allows to save metals and to carry out cleaning of galvanic drains of chromium plating without education of galvanic sludge

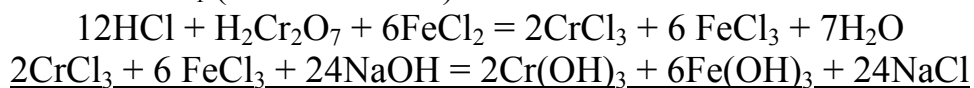
На сталепрокатных заводах (СПЗ) при последовательной очистке от ржавчины стальной поверхности обработкой концентрированными растворами серной и соляной кислот образуются более 10 тыс.м³/год ($d=1,3\text{г/см}^3$) травильных растворов (ТР), содержащих до 3000 т/год соли железа (II) – сульфаты (ТР₁) и хлориды (ТР₂). Утилизируют такие отработанные ТР нейтрализацией оксидом кальция, в результате чего образуются огромные количества шламов и сточной воды. Для утилизации этих ТР заводы ежегодно потребляют около 1400 т СаО и 1 млн м³ технической воды. При этом СПЗ оплачивает штрафы за сброс стоков в объеме 1,5тыс. м³ и за размещение 5000 т шламов в специальных хранилищах.

В результате за год безвозвратно пропадают около 2700 т сульфата и 320 т хлорида железа (II), 100 тонн серной и 20 тонн соляной кислот.

Существует большое разнообразие методов утилизации отработанных ТР, однако ни одна технология не внедрена в производство, так как это не выгодно для СПЗ.

С другой стороны, на многих заводах образуются сточные воды, содержащие соединения хрома (VI) и хрома (III), при нейтрализации которых образуются гальваношламы и безвозвратно теряются ценные металлы.

Нами показано, что использование ТР₁ и ТР₂ в качестве восстановителя хрома (VI) позволяет при минимальных расходах реагентов и процедур обеспечить количественные конверсии хрома (VI), удаление смеси гидроксидов хрома и железа, и их совместная утилизация может использоваться в качестве добавок при варке чугуна или стали. При этом лучшие показатели процессов обеспечиваются при использовании ТР₁ (см. табл. 1 и 2).



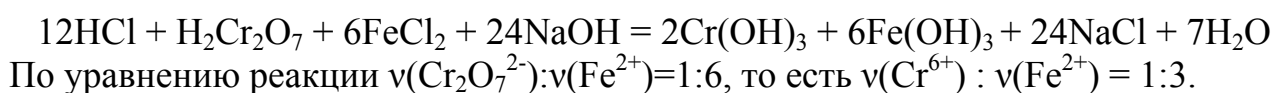


Таблица 1

Зависимость конверсии восстановления хрома (VI) от объемов $\text{TP}_2[\text{Fe}^{2+}] = 1,31$ моль/л и $\text{TP}_1[\text{Fe}^{2+}] = 2,68$ моль/л, при $[\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}] = 4,77 \cdot 10^{-3}$ моль/л, $V_{\text{р-ра}} = 100$ мл., $\text{pH} = 1$ и время экспозиции 2 часа. ПДК (Cr^{6+}) = 0,1 мг/л

TP_2 , мл	$\nu(\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}) : \nu(\text{Fe}^{2+})$	Конверсия Cr^{6+} , %	$m(\text{хрома})_{\text{ост}} / \text{ПДК}$
1	1:2,75	32,99	3328
2	1:5,5	85,5	719,68
3	1:8,25	99,75	12
TP_1 , мл	$\nu(\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}) : \nu(\text{Fe}^{2+})$	Конверсия Cr^{6+} , %	$m(\text{хрома})_{\text{ост}} / \text{ПДК}$
0,5	1:2,75	45,8	2689
1	1:5,5	94,3	283
1,5	1:8,25	100	0

Из данных таблицы 1 видно, что в кислой среде солянокислые TP_1 лучше работают в качестве восстановителя.

Результаты экспериментов при $\text{pH} = 9$, где хром в растворе находится в виде аниона CrO_4^{2-} , приведены в таблице 2.

Из данных таблицы 2 видно, что в щелочной среде 100%-ная конверсия хрома (VI) достигается при мольном соотношении $\nu(\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}) : \nu(\text{Fe}^{2+}) = 1:5,82$, что почти (в пределах ошибки эксперимента) совпадает со стехиометрическим соотношением. То есть, в настоящем случае не требуется избыточные количества восстановителя. Таким образом, предпочтительнее восстановление хрома (VI) травильными растворами вести в щелочной среде.

Таблица 2

Зависимость конверсии восстановления хрома (VI) от объемов $\text{TP}_2[\text{Fe}^{2+}] = 1,31$ моль/л и $\text{TP}_1[\text{Fe}^{2+}] = 2,68$ моль/л, при $[\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}] = 4,77 \cdot 10^{-3}$ моль/л, $V_{\text{р-ра}} = 100$ мл., $\text{pH} = 9$ и время экспозиции 2 часа

TP_2 , мл	$\nu(\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}) : \nu(\text{Fe}^{2+})$	Конверсия, %	$m(\text{хрома})_{\text{ост}} / \text{ПДК}$
1,0	1:2,24	89,5	639,9
1,5	1:3,35	90,1	603,2
2,0	1:4,48	95,2	292,5
2,5	1:5,6	99,86	8,53
2,6	1:5,82	100	0
TP_1 , мл	$\nu(\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}) : \nu(\text{Fe}^{2+})$	Конверсия, %	$m(\text{хрома})_{\text{ост}} / \text{ПДК}$
0,5	1:2,8	89,7	511
0,7	1:4,1	99,65	17,4
0,9	1:5,05	100	0

Из данных таблиц 3 и 4 видно, что 100%-ная конверсия при прочих равных условиях достигается при меньшем значении $\nu(\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}) : \nu(\text{Fe}^{2+})$ в случае применения TP_1 . Поэтому более целесообразно в качестве восстановителя использовать эти TP .

Проведены исследования для выявления зависимости конверсии хрома (VI) в реакциях восстановления сульфатом железа (II) в зависимости от pH среды, результаты которых обобщены в таблице 3.

Таблица 3

Зависимость степени конверсии хрома (VI) $[C(Cr_2O_7^{2-})] = 4,77 \cdot 10^{-3}$ моль/л, $V=100$ мл, $V_{TR(сульфатные)}=1,0$ мл от значения pH среды. Время экспозиции 2 часа

pH	Конверсия хрома (VI), %
1	32,99
6,5	90,5
9,5	84,8

Как видно из данных таблицы 3, максимальная конверсия хрома (VI) достигается при pH=6,5, то есть в нейтральной среде.

Уравнения реакции восстановления хрома (VI) TP_1 в щелочной среде можно представить следующим образом:

Таблица 4

Зависимость конверсии восстановления хрома (VI) в хром (III) в растворе объемом $V=100$ мл от объема добавленного TP_1 при pH=7,5: $[C(Fe^{2+})] = 2,68$ моль/л. $[C(Cr_2O_7^{2-})] = 5,86 \cdot 10^{-3}$ моль/л.; время экспозиции 2 часа

Объем TP_1 , мл	$\nu(Cr_2O_7^{2-}) : \nu(Fe^{2+})$	Конверсия, %	$m(хрома)_{ост} / ПДК$ $ПДК(Cr^{6+})=0,1$ мг/л
0,8	1:3,66	93	426,6
0,9	1:4,12	99,2	48,8
1,0	1:4,57	100	0

Результаты экспериментов по выявлению мольного соотношения $\nu(Cr_2O_7^{2-}) : \nu(Fe^{2+})$ для хромсодержащих стоков разной концентрации представлены в таблице 5.

Таблица 5

Зависимость степени конверсии восстановления хрома (VI) ($V=100$ мл) $TP_1[Fe^{2+}]=2,68$ моль/л от начальной концентрации хрома и мольного соотношения $\nu(Cr_2O_7^{2-}) : \nu(Fe^{2+})$ при pH=7,5. Время экспозиции 2 часа

$[Cr_2O_7^{2-}](Cr^{6+})$, моль/л	TP_1 , мл	$\nu(Fe^{2+}) : \nu(Cr_2O_7^{2-})$ $(\nu(Fe^{2+}) : \nu(Cr^{6+}))$	Степень конверсии, %	$m(хрома)_{ост}$ /ПДК(0,1 мг/л)
$0,7 (1,4) \cdot 10^{-3}$	0,1	3,83 (1,91)	93,6	46,6
	0,2	7,66 (3,83)	100	0
$5,86 (11,72) \cdot 10^{-3}$	0,9	4,12 (2,06)	99,2	48,8
	1,0	4,57 (2,33)	100	0
$77,8$ $(155,8) \cdot 10^{-3}$	9,5	3,27 (1,63)	98,8	970,9
	10,0	3,44 (1,72)	100	0

Данные таблицы 5 показывают, что при повышении исходной концентрации хрома (VI) необходимое для его полной конверсии количество железа (II) резко снижается. При этом стехиометрически необходимым соотношением является $\nu(Fe^{2+}) : \nu(Cr_2O_7^{2-}) = 6$ или $\nu(Fe^{2+}) : \nu(Cr^{6+}) = 3$.

Таким образом, при начальной концентраций хрома (VI) $1,41 \cdot 10^{-3}$ моль/л, расход железа (II) выше стехиометрического значения в 1,28 раза, а при концентрации хрома в 110 раз больше ($155,8 \cdot 10^{-3}$ моль/л) необходимое количество железа в 1,75 раза меньше, чем стехиометрическое.

Как видно из таблицы 5, при увеличении концентрации хрома примерно в 100 раз количество (объем) TP_1 возрастает от 0,2 до 10 мл, то есть в 50 раз.

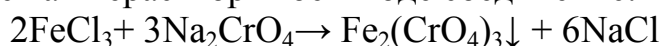
Показано, что при подкислении выделенного осадка кислотой, а также промывании осадка дистиллированной водой в растворе были обнаружены бихромат-анионы. Следовательно, при восстановлении высоких концентраций хрома расход катионов железа (II) составляет меньше стехиометрического, так как часть хромат-аниона выносятся из раствора в осадок.

Таблица 6

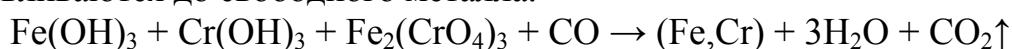
Зависимость мольного отношения $Fe^{2+}: Cr^{6+}$ для 100% конверсии хрома

$[Cr^{6+}]$, моль/л	$v(Fe^{2+}):$ $v(Cr^{6+})$		Динамика $[Fe^{2+}]$, % от стехиометрического. (+) -избыток, (-) - недостаток
$1,4 \cdot 10^{-3}$	3,83	0,33	21,7
$11,72 \cdot 10^{-3}$	2,33	1,28	-22,3
$155,8 \cdot 10^{-3}$	1,72	1,75	-42,67

Это может быть объяснено образованием хромата железа (III), который описан в литературе как нерастворимое в воде соединение:



Таким образом, образуется смесь гидроксидов хрома, железа и хроматов железа (III), которая может быть утилизирована в доменной печи при производстве чугуна или стали, где в процессах восстановления с участием оксида углерода (II) все кислородсодержащие соединения металлов восстанавливаются до свободного металла.



Таким образом, разработанная нами технология совместной регенерационной утилизации травильных растворов и хромсодержащих стоков позволяет экономить металлы и осуществить очистку гальванических стоков хромирования без образования гальваношламов.

УДК 628.316.13

¹Пашаян А. А., ¹Карманов Д. А., ²Пашаян Ал. А., ²Щетинская О. С.

¹Брянская государственная инженерно-технологическая академия

²Брянский государственный университет им. акад. И. Г. Петровского

НОВЫЕ БЕСШЛАМОВЫЕ РЕГЕНЕРАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ОЧИСТКИ ВОДЫ ОТ КАТИОНОВ МЕДИ (II)

Представлены новые технологии очистки сточных вод и отработанных электролитов, содержащих катионы меди (II), позволяющие осуществить регенерационную утилизацию гальванических растворов без образования гальваношлама. Исследованы процессы количественного выделения катионов меди (II) в виде соединений меди (I) из отработанных щелочных растворов, содержащих комплексы меди (II) с ЭДТА, солями винной кислоты (тартрата), этилендиамином и аммиаком. В качестве восстановителей использованы гидроксилламин и тиосульфат натрия. Очищенная вода может быть повторно использована в технологических циклах.

Ключевые слова: бесшламовые регенерационные технологии, утилизация сточных вод, гальваношламы, электролиты меднения, комплексы меди (II), ЭДТА, тартраты, аммиакаты меди, этилендиамин, восстановление меди (II) в оксид меди (I), гидроксилламин, тиосульфат натрия.

New technologies of sewage treatment and the fulfilled electrolytes containing cations of the copper (II), allowing to carry out regeneration utilization of galvanic solutions, without education of galvanic sludge are presented. Processes of quantitative allocation of cations of copper (II) in the form of compounds of copper (I) of the fulfilled alkaline solutions containing complexes of copper (II) with Edta, salts of wine acid (tartrates), by ethylene diamine and with ammonia are investigated. As reducers hydroxylamine and sodium thiosulphate are used. The cleared water can be repeatedly used in production cycles.

Действующие в настоящее время технологии очистки сточных вод и отработанных гальванических электролитов сопровождаются образованием громадных количеств гальваношламов (ГШ). Если до 1991 года в странах СССР ежегодно образовывалось порядка 5–6 млн т ГШ и гальванических отходов, то к 2002 году количество образующихся ГШ возросло до 14,1 млн т.

В зависимости от профиля предприятия ГШ имеют в своем составе (%): кальция – 6–25; железа – 0,4–5; цинка – 0,2–5; кадмия – 0,1–0,5; меди – 0,215; хрома (III) – 0,15–8; никеля – 0,14–2,5.

Следовательно, в РФ ежегодно с гальваническими шламами безвозвратно пропадает около 700 тыс. т цинка, 28 тыс. т меди, 1,12 млн т хрома и 300 тыс. т никеля.

Поэтому в последнее время в различных научных центрах усиленно ведутся исследования по разработке технологий утилизации накопленных твердых промышленных отходов, в частности образовавшихся ГШ, с целью извлечения из них тяжелых и цветных металлов (ТЦМ).

Для выделения ТЦМ необходимо ГШ растворить в кислотах. Очевидно, что при этом количества твердых отходов и сточных вод станут ещё больше, поэтому внедрение таких технологий нецелесообразно.

В разрыве от процессов нарастания экологических угроз в связи с накоплением ГШ, производители электронной промышленности, находясь в состоянии постоянного соперничества и конкуренции, внедряют новые, усовершенствованные технологии, эксплуатирующие новые составы гальванических электролитов.

Лучшим решением эколого-экономических проблем ГШ является предотвращение их образования, для чего требуются разработка и внедрение новых регенерационных технологий утилизации.

Однако, действующие очистные сооружения, вне зависимости от состава электролитов, продолжают очищать отработанные электролиты старыми, уже непригодными для применения технологиями очистки воды и “нейтрализации” отработанных электролитов.

Большинство современных отечественных способов очистки сточных вод от ионов тяжелых цветных металлов основываются на их осаждении в виде

гидроксидов при подщелачивании с последующей коагуляцией и отделением осадка.

На практике для получения более качественных медных покрытий используются щелочные электролиты химического и электрохимического меднения. Для предотвращения образования нерастворимого гидроксида меди (II) в щелочной среде катионы меди (II) прочно связывают в комплексы с лигандами [Edta, винной кислотой (Tart), этилендиамином (En), аммиаком]. Поэтому катионы меди (II) не могут быть удалены из отработанных электролитов в виде его нерастворимого гидроксида. В результате эти растворы ($C_{Cu^{2+}} \leq 60$ г/л, $pH \geq 10$) накапливаются и создают экологическую угрозу.

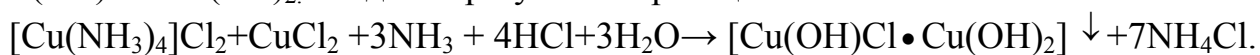
Низкие значения ПДК меди для водоемов санитарно-бытового водопользования (0,1 мг/л) и для в рыбохозяйственных водоемов (0,001 мг/л) обусловлены высокой токсичностью меди (вызывает анемию, язву желудка, изменения в печени, кровоизлияния в почках, тошноту, рвоту и смерть) [1].

Для достижения требуемого уровня ПДК разбавлением $1 м^3$ исходного раствора, содержащего 50 г/л меди ($5 \cdot 10^6$ кратное), необходимо $5 \cdot 10^6 м^3$ чистой воды, что намного превосходит годовой лимит предприятия. Между тем цены солей меди (II) растут и оказывают существенное влияние на себестоимость гальванической продукции.

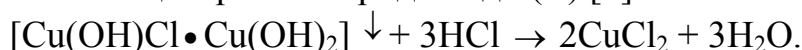
В создавшейся ситуации наиболее приемлемыми необходимо считать разработку и внедрение новых способов бесшламовой регенерационной утилизации медьсодержащих гальванических растворов, позволяющих количественно выделить катионы меди (II). Такой подход обеспечит максимально полную очистку воды и за счет экономии регенерированных реагентов резко сократит расходы очистных сооружений, а также процесса гальванического меднения.

Нами показано [2], что при смешении кислых и щелочных медно-аммиачных травильных растворов при $pH = 5,25$ можно осуществить их совместную регенерационную утилизацию, что позволяет выделить из раствора максимальное количество осадка гидроксохлорида меди (II), при минимальном содержании в растворе катионов меди (II).

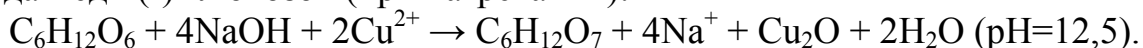
Химическими (потенциометрия и обратное титрование) и физико-химическими методами (рентгенофазный анализ) показано, что состав осадка гидроксохлорида меди (II) соответствует структуре $Cu_2(OH)_3Cl$ или $Cu(OH)Cl \cdot Cu(OH)_2$. Осадок образуется по реакции:



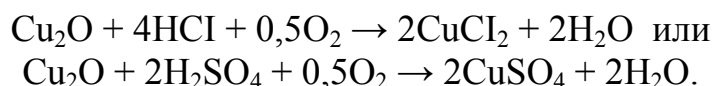
Регенерацию гидроксохлорида меди (II) осуществляли по схеме, которая позволяет получить концентраты хлорида меди (II) [3]:



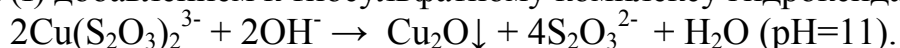
Нами показано, что при утилизации электролитов, содержащих комплексы меди (II) с Edta и/или с Tart, целесообразнее вначале восстановить медь (II) до оксида меди (I) глюкозой (при нагревании):



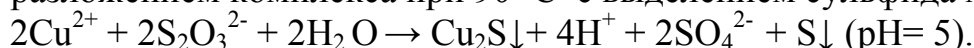
Оксид меди (I) регенерировали, окисляя его кислородом воздуха в кислой среде:



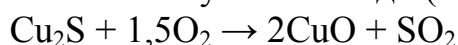
Глюкоза – пищевой ценный продукт, поэтому в качестве альтернативны, мы предлагаем для восстановителя меди (II) в медь (I) использовать тиосульфат натрия. Процесс осаждения катионов Cu(II) протекает при pH = 5 – 6 через стадию образования тиосульфатного комплекса Cu(I), устойчивого в кислой среде. Возможны два варианта осаждения Cu(I). Первый заключается в осаждении оксида меди (I) добавлением к тиосульфатному комплексу гидроксида натрия:



Второй – разложением комплекса при 90 °С с выделением сульфида меди (I):

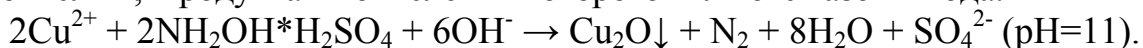


Из сульфида меди (I) пиролизом можно получать оксид меди (II), который далее может быть преобразован в любую соль меди (II).



Применение тиосульфата натрия, в качестве восстановителя приводит к засаливанию воды, так как процесс требует подкисления щелочных растворов, что приводит накоплению в растворе сульфат анионов. Поэтому мы исследовали новые процессы восстановления меди (II) в щелочной среде.

Показано, что для этой цели можно применять гидроксиламин (ГА) серноокислый, продуктами окисления которого являются азот и вода:

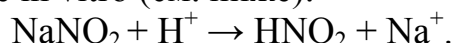


Также показано, что эта реакция приемлема для тартратных комплексов меди $[\text{Cu}(\text{Tart})_4]^{6-}$, тогда как восстановление меди (II), находящихся в прочных комплексах с ЭДТА, практически не имеет места даже при неоднократном избытке ГА и при длительном нагревании.

При применении этой реакции для осуществления регенерационной утилизации электролитов меднения, содержащих в качестве лиганда этилендиамин (En), возникает проблема очистки воды от En. Известно, что наличие в воде En приводит к быстрому росту водорослей и заболачиванию (эутрофикации) воды.

Так как электролит меднения состава $[\text{Cu}(\text{En})]^{2+}$ изначально имеет щелочную реакцию, то целесообразно осуществить утилизацию в следующей последовательности:

- восстановить медь (II) в оксид меди (I) гидроксиламином при pH=11;
- удалить оксид меди (I) фильтрованием;
- подкислить раствор до pH=3-4 и внести в раствор нитрит натрия, осуществить деструкцию En реакцией с азотистой кислотой, которая синтезируется в растворе in vitro (см. ниже):



Продуктами реакции диазотирования [4] являются углекислый газ, азот, этиленгликоль, нитрозоэфиры и вода. Раствор очищали, пропуская его через древесный уголь.

Концентрацию катионов меди (II) в очищенной воде определяли с помощью N,N-диэтилдитиокарбамата натрия. Содержание меди во всех описанных выше процессах оказалось в пределах гигиенических нормативов.

Литература

1. Хванг Т. А. Промышленная экология / Т. А. Хванг. – Ростов-на-Дону : Феникс, 2003. – С. 226–227.
2. Пашаян Ал. А., Пашаян А. А., Щетинская О. С. Способ регенерационной очистки щелочных растворов меднения. Пат. РФ 2343225, опубл. 2009. Б.И. №1.
3. Пашаян Ал. А. Регенерационная утилизация гальванических растворов, содержащих катионы меди (II) [Текст] : дис. ...канд. хим. наук. Иваново, ИГХТУ. 2008. – 188 с.
4. Петров А. А., Бальян Х. В., Трощенко А. Т. Органическая химия : Учебник для вузов / под ред. А. А. Петрова – 4-е изд., перераб. и доп. – М. : Высш. школа, 1981. – С. 213–214.

УДК 628.31

Пашаян А. А., Нестеров А. В., Хомякова Е. Н.

Брянская государственная инженерно-технологическая академия

СОЗДАНИЕ СОРБЕНТОВ НЕФТИ ГИДРОФОБИЗАЦИЕЙ ПОРИСТЫХ МАТРИЦ

Выявлены основные параметры матриц для создания на их основе эффективных сорбентов нефти. Пористые матрицы поглощают и воду, и нефть, что приводит к их утоплению. Показано, что при гидрофобизации матриц парафинами удается полностью подавить их гидрофильность и повысить нефтеемкость сорбента. Приведены параметры применяемых на практике сорбентов. Показано, что сорбенты из гидрофобизированных целлюлозных матриц (древесные опилки) по всем показателям являются лучшими.

Key parameters of matrixes to be used as the basis for creating effective oil sorbents have been revealed. Porous matrixes absorb both water and oil, which leads to their drowning. It is shown that in the process of matrix hydrophobization by paraffin it is possible to suppress their hydrophily completely and to increase the sorbent's oil capacity. The parameters of sorbents put into practice are specified. There is evidence that sorbents from hydrophobized cellulose matrixes (wood sawdust) are the best by all standards.

Для создания высокоэффективного и недорогого сорбента нефти необходимо, чтобы матрица сорбента была легко доступной, нетоксичной, недорогой, обладать или естественной, или искусственной гидрофобностью. Отработанный сорбент должен быть легко утилизирован без ущерба для окружающей среды. При длительном стоянии в воде и в почве сорбент должен быть максимально стойким к разложению, а продукты его разложения не должны быть токсичными. Сорбент должен обладать гидрофобностью (естественной или искусственной), максимальной насыпной плотностью в сочетании с высокими сорбционными свойствами, а его сорбционная емкость не должна сильно уменьшаться при низких температурах эксплуатации. Структура матрицы сорбента должна позволить регенерировать нефть.

Таблица 1

Свойства различных сорбентов

Материал	Нефтеёмкость, г/г сорбента	Водопогло- щение, г/г	Степень отжима нефти, %
Природные органические материалы			
Солома пшеничная (сечка)	4,1	4,3	36
Камышовая сечка: листья стебли	6,1	4,6	31
	2,7	3,9	17
Шелуха гречихи	3,0–3,5	2,2	44
Кора осины / сосны	0,5/0,3	0,8 / 0,8	25 / 0
Древесные опилки	1,7	4,3	10–20
Лигнин гидролизный	1,5–3,0	4,1	25
Вата (отходы)	8,3	0,26	60
Торф	17,7	24,3	74
Мох сухой	3,5–5,8	3,1–3,5	–
Шерсть	8,0–10,0	4,5	87
Уголь бурый (мелкий)	1–2	0,2	–
Технический углерод	4,0–4,5	0–1,0	10–81
Синтетические органические материалы			
Пенополистирол: гранулы волокно	9,3	4,5	0
	7,0–12,0	6,0–11,5	80–90
Полипропилен: гранулы волокно	1,6	0,8	0
	12–40	1–6	40–80
Шины измельченные	3,6	7,2	55
Каучуковая крошка	5,1	0,3	0
Смола карбамидоформальдегидная: куски порошок	23,3	0,1	0
	39,6	0,1	60
Фенолформальдегидная смола (порошок)	4,4	14,5	0
Поролон: листовой гранулированный	14,5–35,2	1,3–25,9	75–85
	36,9	30,7	–
Синтепон	46,3	42–52	94
Лавсан (волокно)	4,7–14,1	4,3–13,9	60–82
Неорганические материалы			
Вспененный никель	2,9	3,0	0
Стекловолокно	5,4	1,7	60
Графит модифицированный	40,0–60,0	0,5–10,0	10–65
Перлит	5,0–7,0	0,5	0
Базальтовое волокно	37	0,5	27

Как видно из данных таблицы 1, большинство из пористых матриц являются и гидрофильными, и гидрофобными. При этом, исходя из структурных особенностей, некоторые матрицы могут быть использованы однократно, при этом поглощенная нефть не поддается регенерации.

В таблице 2 приведена зависимость нефтеёмкости пористых матриц от условий их обработки. Из таблицы видно, что негидрофобизированные матрицы

при улавливании плавающей нефти сразу тонут (кроме древесины и волос), так как поглощают смесь нефти с водой. При равномерном нанесении парафина (от 1 до 12,5 %) внутри пор указанных в таблице матриц они становятся гидрофобными. Такие сорбенты не тонут и поглощают только нефть.

Нами показано, что нефтеёмкость матрицы зависит от её природы, а также от исходных параметров и условий ее создания. Так, при высушивании осиновых опилок его нефтеёмкость возрастает в 2 раза, при фракционировании (0,5–3,0 мм) в 2,4 раза, при гидрофобизации (1–5% парафина) в 2 раза. В результате всех процедур нефтеёмкость достигает 7,0 г/г, то есть возрастает в 4,7 раза. Показано, что гидрофобизация нефракционированных (смешанных) опилок приводит к уменьшению нефтеёмкости.

Таблица 2

Зависимость нефтеёмкости матриц от условий их обработки

№ п/п	Матрица	Гидрофобизирующий агент (%)	Фракция мм	Нефтеёмкость, г/г	
				До гидрофобизации	После гидрофобизации
1	Мох	Графит*	0,5–2	утоп	8–10
2	Опилки осины	Парафин Ч*** (1 %)	0,5–2	1–2	4,64
3		Парафин Ч (3 %)			5–7
4	Смесь древесных опилок	Парафин Ч (1 %)	0,5–2	3,85	2,3
5		Парафин Ч (3 %)			3,3
6		Парафин Н (1 %)			1,76
7	Силикагель	Парафин Н (3 %)	0,1–0,03	утоп	1,7
8	Отходы кофе	Парафин Н (12,5 %)	0,5–2	утоп	0,26
9	Шлак (металлургический)	Парафин (5 %)	0,5–2	утоп	0,33
10	Туф	Парафин Н (9 %)	0,5–2	утоп	0,24
11	Керамзит	Парафин Н (9 %)	0,5–2	утоп	0,25
12	Паролон	Парафин Н (5 %)	Куски	утоп	8–9
13	Фибра	Парафин Н (5 %)	Куски	утоп	3,5–4
14	Войлок	Парафин Ч (2 %)	Куски	утоп	4,2
15		Парафин Ч (6 %)			6,25
16	Волосы	Парафин Ч (2 %)	1–20	1,83	3

*Обугливание при термической обработке;

** Парафин, выделенный из твердых нефтешламов;

*** Очищенный технический парафин

Из данных таблицы 2 видно, что наиболее перспективными являются матрицы целлюлозного происхождения – древесные опилки. Они обладают хорошо развитой системой пор.

В таблице 3 приведены комплексные показатели наиболее часто потребляемых сорбентов, в том числе и из древесных опилок из осиновых пород, гидрофобизированных парафинами (пункт 14).

Таблица 3

Основные нефтяные сорбенты и их параметры*

№ п/п	Наименование сорбента	Основа сорбента	Нефтемкость, г/г	Остаточная концентрация Нефти, мг/л	плотность сорбента в г/см ³	Цена, у.е./кг	Цена сбора 1т нефти, у. е.
1	СТРГ	Углерод	50	110	0,01	15	300
2	УСВР	Углерод	44	5,7	0,01	17	386,36
3	Сорбент универсальный	Технич. углерод (шелуха)	3–5	132,5	0,08–0,39	2	500
4	Сорбойл	Торф	3–4	7,5	0,42	4	1000
5	Белнефте-сорб	Торф	2	3,8	0,23	2	1000
6	Лессорб	Мох	8	2,5	0,06	4	500
10	Биосорб	Вермикулит	1	>132,5	0,34	5	5000
11	Униполимер-СТРГ	Поропласт	47	5,2	0,01	2,5	353,19
12	Униполимер-М	Поропласт	48	3,8	0,01	2	341,66
13	Униполимер-Био	Поропласт	66	2,2	0,01	5,5	383,33
14	Гидрофобизированные опилки	Опилки + парафин	5–7	0,3–0,9 (динамический) и 1,5–2,0 (статический режим).	0,09–0,12	2	285,7

Данные таблицы 3 свидетельствуют, что по совокупности критериальных показателей, сорбенты нефти, созданные гидрофобизацией матриц из древесных опилок (осина, ель, сосна), являются наиболее приемлемыми как с экологической, так и с экономической точек зрения.

УДК 621.43.057.5

Пашаян¹ А.А., Хомякова¹ Е. Н., Пашаян² Ал. А., Щетинская² О. С.

¹Брянская государственная инженерно-технологическая академия.

²Брянский государственный университет им. акад. И. Г.Петровского

НОВЫЕ ДОБАВКИ К БЕНЗИНАМ ИЗ ВТОРИЧНОГО СЫРЬЯ ПРОИЗВОДСТВА ЭТАНОЛА

Показано, что химическим преобразованием вторичного сырья производства пищевого этанола можно синтезировать смеси различных простых эфиров с разветвленными углеводородными радикалами. Выделенные смеси обладают антидетонационным свойством, что позволяет использовать их как добавки к моторному топливу для повышения его октанового числа.

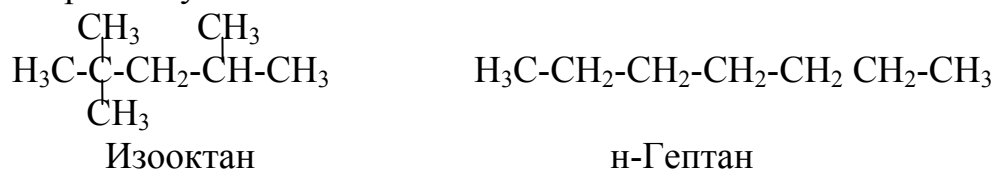
It is shown that chemical transformation of secondary raw materials of production of food ethanol it is possible to synthesize mixes of various simple ethers with branched hydrocarbonic radicals. The emitted mixes possess anti-detonation property that allows to use them as additives to motor fuel for increase of its octane number.

За последние восемь лет транспортный парк России вырос на 45 %, то есть более чем на 15 млн машин. На 1 января 2013 года в России насчитывалось более 50 млн автомобилей. Большая часть из них – легковые машины. По прогнозам к 2015 г. В РФ количество легковых автомобилей составит 47 млн. В результате потребность в высокооктановом бензине вырастет с 26 млн т/г. до 36 млн т/г. к 2015 году. Сегодня имеется около 7 млн тонн дефицита бензинов АИ–95 и АИ–98. Одновременно наблюдается избыток бензина А–92 [1].

В 2009 г. планировалось в РФ запретить производство бензинов с октановым числом 92. Все топливо должно было соответствовать стандарту “Евро-3”, в соответствии с которым октановое число авто-бензинов должно быть не ниже 95. Однако промышленность РФ не справилось с этой задачей [1].

Дефицит бензинов марки АИ–95 и АИ–98 может быть компенсирован использованием специальных присадок и антидетонационных добавок (АДД), которые способны преобразовать бензины с низкими октановыми числами. При этом избыточные количества АИ–92 преобразуются в высококачественный бензин (выше АИ–95).

Антидетонационную стойкость изооктана (или 2,2,4-триметилпентана) принято считать за 100 единиц октанового числа (ОЧ), тогда как для н-гептана этот показатель равен нулю.



Причиной детонации являются промежуточные продукты окисления углеводородных молекул топлива – активные пероксиды. Эти нестойкие соединения способны вызвать цепную реакцию окисления большого числа молекул сразу [2]. При сгорании топлива с большой скоростью резко повышается температура и давление. Появляется волна высокого давления – ударная волна, скорость которой достигает 1500–2000 м/с. Многократно ударяясь о стенки цилиндра, головку блока и поршни, ударные волны вызывают их вибрацию. Поэтому детонация всегда сопровождается хорошо слышными металлическими стуками [2].

На наш взгляд, для обеспечения устойчивого горения в пламени, без детонации, необходимо, чтобы в объеме пламени находились молекулы, способные с легкостью образовывать относительно стабильные свободные радикалы – ингибиторы роста цепи. Образование таких частиц приводят к стимулированию процессов бимолекулярной рекомбинации свободных радикалов, что, в конечном счете, приводит к обрыву разветвления цепей и тем самым, предотвращению взрыва (детонации).

Антидетонационную активность молекул с разветвленным углеродным скелетом можно объяснить тем, что в разветвленных молекулах имеются

вторичные и третичные углероды, у которых С-Н связь менее прочная, и, как следствие, легче дислоцирует (разрывается).

Как видно из данных таблицы 1, энергия связи в органических молекулах возрастает в ряду: $\text{CH}_3\text{-OCH}_3 < \text{H}_3\text{C-CH}_3 < (\text{R})_3\text{C-H} < \text{CH}_3\text{-OH} < (\text{R})_2\text{CH-H} < \text{RCH}_2\text{-H}$

Таблица 1

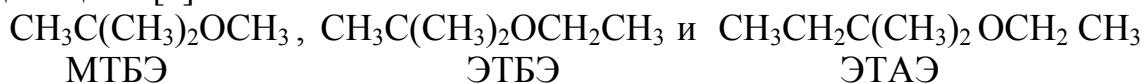
Энергия химических связей в органических молекулах

Связь	Структура молекулы	Энергия связи, кДж/моль
С-Н третичный углерод	$(\text{R})_3\text{C-H}$	372
С-Н вторичный углерод	$(\text{R})_2\text{CH-H}$	385
С-Н первичный углерод	$\text{RCH}_2\text{-H}$	402
С - С алканы	$\text{H}_3\text{C - CH}_3$	347
С - О в спиртах	$\text{CH}_3 - \text{OH}$	377
С- О в простых эфирах	$\text{C}_2\text{H}_5\text{-OC}_2\text{H}_5$	332

Следовательно, максимальные антидетонационные свойства могут быть обеспечены в смесях, содержащих простые эфиры, разветвленные алканы (изоалканы) с третичным атомом углерода.

Следовательно, для того, чтобы получить смесь антидетонационных добавок, необходимо осуществить такие химические преобразования, при которых возможны образования простых эфиров с разветвленными углеводородными радикалами. Этот класс соединений называется оксигенаты (ОГ). Это название низших спиртов и простых эфиров, применяемых в качестве высокооктановых компонентов моторных топлив. ОГ вырабатывают из альтернативного топливам сырья: метанола, этанола, фракций бутиленов и амиленов, получаемых из угля, газа, растительных продуктов и тяжелых нефтяных остатков. Использование ОГ расширяет ресурсы топлив и часто позволяет повысить их качество. Бензины с ОГ характеризуются улучшенными моющими свойствами, характеристиками горения, при сгорании образуют меньше оксида углерода и углеводородов.

Принятый к потреблению в настоящее время в мире ОГ являются МТБЭ, ЭТБЭ, ЭТАЭ метил- и этил – третбутиловые эфиры (МТБЭ и ЭТБЭ) и этилтретамиловый эфир (ЭТАЭ), или их смеси (“фэтерол”), которые повышают октановое число (моторное – ОЧМ) бензинов (содержание ОГ ~7–10 %) на 10–15 единиц ОЧ [3].



Углеводородное топливо базируется на невозобновляемом сырье – нефти, мировые запасы которой близки к истощению. Поэтому разработка новых способов синтеза ОГ на базе возобновляемого вторичного сырья или промышленных отходов, представляет не только экологическую, а также и важную экономическую проблему.

В процессах производства этанола ферментацией углеводного сырья (солод, пшено, картофель, сахарная свекла и др.) на стадиях выделения спирта-сырца и его очистки, образуются различные фракции: эфирно-альдегидная (ЭА) содержащая этанол (80–85%), воду (~ 6 %), метанол, ацетальдегид, этилацетат и др.), сивушные масла (СМ), содержащие (% об) этанол (5–12), н-пропанол (7–15), изобутанол (10–20), изоамилового спирта ИАС (50–60), пентанол и вода (5–10).

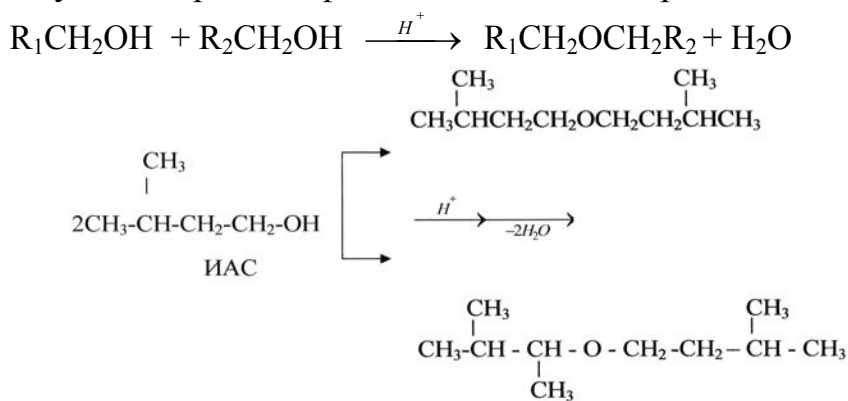
ЭА и СМ, не находя применения накапливаются, препятствуют производству спирта и уничтожаются сжиганием. Между тем, в составе этих фракций множество ценнейших компонентов для синтеза ОГ различного строения.

В России бензино-метанольные смеси широко исследовались в 1970–1980-е годы, но положительного решения на их применение не было [4]. За рубежом наиболее широко применяют спирты там, где велики их природные ресурсы. В Бразилии используют *газохол* – смесь 20 % этанола и 80 % бензина. Спирты в топливном балансе Бразилии составляют в настоящее время 30 % [5].

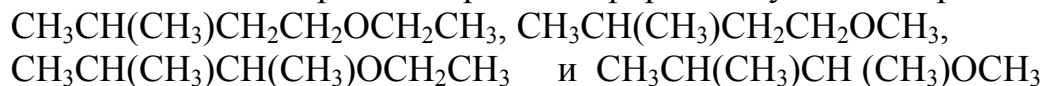
Недостатками спиртовых добавок являются их гидрофильность, наличие в них воды, повышенная гигроскопичность и склонность к расслаиванию при смешивании их с бензином. Для повышения агрегативной устойчивости таких топливных смесей применяют стабилизирующие добавки, в качестве которых могут использоваться высшие алифатические спирты, эфиры и неионогенные поверхностно-активные вещества [5]. Перечисленные выше недостатки являются серьезным препятствием для широкого применения спиртовых добавок к бензинам. Поэтому предпочтительнее в качестве АДД использовать простые эфиры или их смеси со спиртами.

В РФ только в 1992 году было использовано 15 тыс. т оксигенатов, а их потенциальная годовая потребность оценивается в 3 млн т., тогда как заводы РФ смогут выпускать до 1 млн т. МТБЭ и ЭТБЭ [4]. Мировой рынок МТБЭ и ЭТБЭ увеличился с 8 млн т/г (1991) до 33 млн т/г (2000г) [5].

Нами показано [5], что различными сочетаниями ЭАФ и СМ возможно синтезировать разного состава оксигенаты. Это позволит расширить сырьевую базу для производства АДД, заменив невозобновляемое сырье (нефть) возобновляемым – углеводородами фотосинтетического происхождения.



Также были синтезированы простые эфиры следующего строения:



Нами произведены оксигенаты двух видов, условия синтеза которых приведены в [5].

- ДЭСМА – смесь простых эфиров спиртов из состава СМ.
- ЭСМА – смесь этиловых эфиров спиртов из состава СМ.

Таблица 2

Параметры различных смесей ЭСМА и ДЭСМА в бензинах

Тип добавки	ЭСМА			ДЭСМА		
	5	5	7	5	5	7
Объемная доля, %	5	5	7	5	5	7
ОЧМ* исходное	54,7	76	76	54,7	76	76
ОЧМ смеси	59,14	–	–	59,0	–	–
ОЧИ** исходное	56	80	80	56	80	80
ОЧИ смеси	62,8	92,2	93,0	60,5	91,7	92,0
Увелич. ОЧМ	4,44	–	–	4,3	–	–
Увеличение ОЧИ	6,8	12,2	13,0	4,5	11,7	12,0

ОЧМ* – октановое число измеренное моторным методом;

ОЧИ** – октановое число измеренное моторным методом.

Расходы для производства 1 м³ продукта составляет 300–400 \$ (без учетов на затрат строительства производственных помещений). Затраты для повышения октанового числа 1 т бензина на 1 ед. составляет 6\$. Стоимость МТБЭ 400 \$/м³, при затратах на 1 т бензина на 1 ед. составляет 12 \$.

Цена 1 м³ АДД (ЭСМА и / или ДЭСМА) не превышает 1000 \$, при себестоимости 300–500 \$/м³. Таким образом, при производстве 1000 м³/год АДД, прибыль составит минимум 500000 \$/ год или 15 млн руб/год.

Литература

1. www.creonenergy.ru/upload/iblock/012/Капустин_VNIIPIneftp.pdf.
2. promotors.biz/Page210.htm?l=18.
3. Данилов А. М. Разработка и производство экологически улучшенных моторных топлив / А. М. Данилов, В. Е. Емельянов, Т. Н. Митусова. – М. : ЦНИИТЭнефтехим, 1994. – 54 с.
4. Присадки и добавки. Улучшение экологических характеристик нефтяных топлив / А. М. Данилов. – М. : Химия, 1996 г. – 232 с.
5. Фелтен Дж. Р., Мак-Карти К. М. // Нефть, газ и нефтехимия за рубежом. 1987. – № 5. – С. 96-99.
6. Пашаян А. А., Щетинская О. С., Пашаян Ал. А. Способ получения антидетонационной добавки к углеводородному топливу / Евразия Патент №10591 от 30.10.2008.

УДК 371.315:543

Рудь Л. В., Гладюк М. М.

Тернопільський національний педагогічний університет
імені Володимира Гнатюка

ФОРМУВАННЯ ДОСЛІДНИЦЬКИХ УМІНЬ УЧНІВ

У статті розглядаються підходи щодо проведення лабораторного практикуму з хімії. Методологічною основою практикуму є поєднання теоретичних питань загальної та неорганічної хімії з практичним розв'язанням аналітичних завдань і посилення внутрішньопродметних зв'язків. Відмітною рисою занять є виконання учнями проблемних та міні-дослідницьких робіт з наступним їх обговоренням.

В статье рассматриваются подходы, касающиеся проведения лабораторного практикума по химии. Методологическим основанием практикума есть сочетание теоретических вопросов общей и неорганической химии с практическим решением аналитических задач с усилением внутрипредметных связей. Отличительная особенность занятий – выполнение учащимися проблемных и мини-исследовательских работ с последующим их обсуждением.

The approaches to carry out of the laboratory practicum in chemistry are considered in this article. The methodological basis of the practicum is the combining of the general and inorganic chemistry theoretical questions with the practical solution to the analytical tasks and the tightening up of the inside-subject connections. The special characteristics of the practical laboratory works are the fulfillment of the problem and mini-research works by pupils with the following discussion of them.

Постановка проблеми, її зв'язок з важливими завданнями. Розвиток мислення, формування загальних інтелектуальних умінь важливі для становлення випускника школи. Підготовка учнів з хімії неможлива без розвитку в них інтересу до науково-дослідної діяльності і формування у них дослідницьких умінь. Крім того, сучасне суспільство потребує людей, здатних творчо мислити, знаходити і приймати самостійні рішення. Таким чином, участь учнів у дослідницькій роботі – важлива проблема сучасної освіти.

У даний час навчання учнів переважною більшістю випадків ґрунтується на сприйнятті ними встановлених законів та фактів. Підготовка учнів, здатних засвоювати нові знання не лише в межах традиційної науки, але й така, що ґрунтується на формуванні дослідницьких умінь, є актуальним завданням сьогодення. Це і є метою нашої статті.

Загальний аналіз останніх досліджень і публікацій з проблеми. В даний час дидактами та методистами розробляються різні способи навчання учнів дослідницькій діяльності. Серед них: ознайомлення учнів з актуальними проблемами та досягненнями хімічної науки; формування рефлексивних умінь шляхом залучення учнів до методів наукового пізнання [1]; формування різнобічного підходу до наукових проблем шляхом обговорення їх з позиції декількох теоретичних трактувань (О. С. Зайцев [3]); використання методів проблемного навчання; формування дослідницьких умінь та ін.

Структурування навчальної дослідницької діяльності проведено А. Г. Іодко [3]. До дослідницьких віднесені такі вміння: аналізувати, порівнювати, проектувати дослід, прогнозувати результати експерименту, висувати припущення, відшукувати причинно-наслідкові зв'язки, виконувати досліді, проводити спостереження та формулювати висновки, узагальнювати, застосовувати знання для пояснення нових фактів тощо. Виконання учнями дослідницьких робіт розглядається як перспективний метод навчання хімії [4].

Дослідницька діяльність – творча діяльність, отже, прийоми творчої діяльності повинні включатись у дослідницьку діяльність. Стосовно хімії питання включення досвіду творчої діяльності в зміст освіти розробляються в працях П. А. Оржековського [5].

У даній статті розглядається структура практичних занять з курсу хімії, спрямована на формування дослідницьких умінь учнів через усвідомлення ними

методів наукового пізнання і наукового дослідження. Описана нижче структура враховує викладені вище способи навчання дослідницькій діяльності.

Методологічною основою розробленого нами практикуму є поєднання теоретичних питань загальної та неорганічної хімії з практичним розв'язанням аналітичних задач і посилення внутрішньопредметних зв'язків.

Структура практикуму включає міні-дослідницькі роботи щодо вивчення неорганічних речовин, дослідження закономірностей перебігу хімічних реакцій, синтез речовин заданого складу. Виконання всіх зазначених праць передбачає застосування теоретичних знань з хімії.

Виконання міні-дослідницьких робіт передбачає необхідність вирішення учнем певних проблем, під якими ми розуміємо наявність у процесі виконання роботи очевидних або неочевидних утруднень, шляхи подолання яких потребують пошуку нових знань, нових способів дій.

У пропонованому практикумі центральне місце відводиться системі завдань, яка включає: аналітичні (якісні і кількісні) задачі, задачі, пов'язані з вивченням закономірностей перебігу хімічних реакцій (кінетика і рівновага), а також "синтетичні". Для кожного учня пропонується ланцюжок завдань, що включає як практичну роботу на уроці, так і розрахункові завдання для позакласної роботи.

Міні-дослідницькі праці, які є логічним завершенням лабораторного та демонстраційного хімічного експерименту, включають всі компоненти наукового дослідження, розроблені І. В. Усачовою та І. І. Ільєсовим [6]. До цих компонентів науково-дослідницької діяльності відносяться: інформаційний, аналітико-критичний, власне дослідницький та трансляційно-оформлювальний.

Розглянемо детальніше названі компоненти науково-дослідницької діяльності та дослідницькі вміння, оскільки на підставі такого структурування діяльності склалися дослідницькі завдання для роботи учнів. Кожному компоненту науково-дослідницької діяльності відповідає конкретний етап учнівської роботи.

Інформаційний компонент – полягає в здобуванні інформації про вже наявні знання, їх узагальнення, фіксація. Результат – лише інформаційний – огляд констатуючого характеру з тематики дослідження. На цьому етапі формуються вміння працювати з навчальною літературою, користуватися довідниками, таблицями.

Аналітико-критичний компонент передбачає аналіз та критичне осмислення наявних знань, постановку проблеми дослідження (самостійно або за допомогою вчителя) на основі виявлення частково або повністю ще не вивчених аспектів теми дослідження. Результат – аналітичний огляд з теми, формулювання проблеми дослідження і конкретних завдань роботи. На цьому етапі формуються вміння аналізувати, порівнювати, узагальнювати, готувати повідомлення.

Власне дослідницький компонент – проведення теоретичного та експериментального дослідження для здобуття нового знання, фіксація проміжних результатів дослідження. Результатом етапу є нові знання та вирішення поставленої проблеми. На цьому етапі формуються вміння учнів складати план досліду, прогнозувати результати експерименту, знаходити

причинно-наслідкові зв'язки, виконання досліду, проведення спостережень та формулювання висновків. Зокрема, учні обґрунтовують вибір реакцій на основі аналізу результатів аналізу на катіон або аніон, висловлюють припущення щодо складу об'єкта, що досліджується, виконують експеримент тощо.

Трансляційно-оформлювальний етап передбачає підготовку повідомлення, що фіксує кінцеві результати дослідження і добуті нові знання. Результат – повідомлення (науковий текст), що вміщує опис проробленої роботи і отриманих у ній результатів. Уміння, що формуються – узагальнювати, готувати повідомлення, будувати графіки, застосовувати знання для пояснення нового факту. Всі міркування, висновки, нові проблеми, з якими стикається учень, фіксуються в лабораторному зошиті.

Особливість пропонованого практикуму – знання з курсу загальної та неорганічної хімії є основою навчання (служать для закріплення та вдосконалення, а також для здобуття нових знань). Виконання практичних робіт передбачає застосування знань про такі типи реакцій: осадження, окисно-відновні, комплексоутворення, розкладання (з утворенням газу). Подібна побудова дає можливість у ході роботи над завданнями повторювати і розширювати знання учнів про речовини та реакції. Такий підхід дає змогу формувати в учнів такі дослідницькі вміння, як вміння прогнозувати результати експерименту, знаходити причинно-наслідкові зв'язки тощо.

На уроках значна увага приділяється завданням на знаходження складу невідомого об'єкта, як засобу розвитку дослідницьких умінь учнів, формуванню системного бачення проблеми, умінню співставляти факти та робити висновки.

Заняття будуються так: 1. Вступний виступ вчителя. 2. Самостійна робота учнів з методикою експерименту. 3. Обговорення питань, що виникли в ході самостійного ознайомлення з методикою експерименту (бесіда). 4. Практична робота – проведення реакцій, описаних у практикумі. 5. Обговорення результатів досліджень з вчителем.

Наведемо приклад однієї з розроблених нами практичних робіт. Пропонується простежити за поведінкою йона Феруму в різних системах, здійснивши такі перетворення: FeCl_3 $\text{Fe}(\text{OH})_3$ Fe^{3+} $[\text{Fe}(\text{SCN})_6]^{3-}$ $[\text{FeF}_6]^{3-}$

$\xrightarrow{\text{NaOH}}$ $\text{Fe}(\text{OH})_3$ FeS . (Всі досліди відбуваються послідовно в одній пробірці).

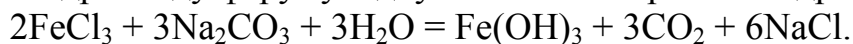
Особливість методики – проведення серії послідовних перетворень сполук досліджуваного елемента в одній і тій самій пробірці. Для кожного досліду реактиви беруть у мікрокількостях, тому сумарний об'єм використаних розчинів після завершення серії не перевищує 1/8 пробірки. Набір необхідного обладнання також мінімальний: пробірка, піпетка, флакони з реагентами.

Кожна серія перетворень охоплює широке коло хімічних явищ і закономірностей, досліджуючи їх на прикладі сполук Феруму (в тому числі умови перебігу реакцій йонного обміну, кислотно-основну рівновагу, гідроліз, окисно-відновні реакції, комплексоутворення). Таким чином, пропонований інструмент – прекрасний засіб узагальнення матеріалу з курсу загальної хімії, до того ж наочний, видовищний та простий у виконанні.

Форму проведення експерименту обирає вчитель. Це може бути й демонстраційний експеримент, і лабораторний дослід, і практична робота. В своїй роботі ми надавали перевагу останньому варіанту.

Перетворення йона Феруму.

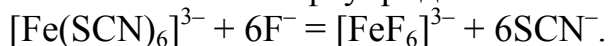
Методика експерименту. В пробірку вміщують 30 крапель 0,1М розчину FeCl_3 і п'ять крапель розчину Na_2CO_3 . В результаті утворення нестійкої кислоти і нерозчинного гідроксиду феруму відбувається незворотний гідроліз солі:



До цегляно-червоного осаду, що утворився, додають сім крапель 3М розчину HCl . В результаті зв'язування карбонат-йонів, що залишились, і розчинення осаду розчин стає прозорим: $\text{Fe}(\text{OH})_3 + 3\text{H}^+ = \text{Fe}^{3+} + 3\text{H}_2\text{O}$.

Додавання чотирьох крапель 0,05М розчину KSCN призводить до забарвлення розчину в криваво-червоний колір внаслідок утворення комплексного йона: $\text{Fe}^{3+} + 6\text{SCN}^- = [\text{Fe}(\text{SCN})_6]^{3-}$.

При додаванні 20 крапель 1М розчину NaF розчин знебарвлюється внаслідок утворення більш стабільного флуоридного комплексу:



Наступне додавання 10 крапель 1М розчину NaOH руйнує комплексний йон і призводить до випадання бурого осаду: $[\text{FeF}_6]^{3-} + 3\text{OH}^- = \text{Fe}(\text{OH})_3 + 6\text{F}^-$.

При додаванні до розчину, що утворився, двох крапель 1М розчину Na_2S трьохвалентний Ферум відновлюється до двохвалентного, переходить з однієї осажденної форми (гідроксид) в іншу – більш міцну (сульфід). В пробірці утворюється осад чорного кольору: $\text{Fe}(\text{OH})_3 + 2\text{S}^{2-} = \text{FeS} + \text{S} + 3\text{OH}^-$.

Рекомендовані концентрації та кількості реагентів підібрані експериментально, але можуть вимагати деякого корегування залежно від умов зберігання та чистоти реактивів.

Залежно від підготовленості учнів та мети, яку ставить вчитель, обговорення результатів експерименту можна диференціювати в дуже широкому діапазоні. Наприклад, розглянуті серії перетворень можуть бути використані на заняттях хімічного гуртка на початковому етапі вивчення хімії. В даному разі слід обмежитися ефектним зовнішнім проявом експерименту. Різкі та багатоманітні зміни забарвлення розчину при додаванні всього декількох крапель реагентів завжди збуджують в учнів інтерес.

В старших класах хімічного профілю результати експерименту можуть стати підставою обговорити цікаві фізико-хімічні явища, такі, наприклад, як природа забарвлення розчину. Один і той самий йон (наприклад, Fe^{3+}) надає сполукам різного забарвлення в міру зміни аніонів, що з ним зв'язуються.

Окрім того, кожна серія перетворень є ще й ілюстрацією термодинамічної стабільності сполук, що утворюються. Як відомо, реакції в розчинах відбуваються в напрямку зв'язування йонів. У міру додавання в пробірку все нових і нових реагентів у розчині нагромаджується строката суміш йонів, з яких досліджувані йони Феруму щоразу "обирають" аніон, який утворює найбільш стійку сполуку. Таким чином, кожна наступна сполука в різноманітних серіях перетворень є більш стабільною в розчині, ніж попередня, незалежно від сутності реакції, що відбувається під час її утворення.

Нарешті, обговорений вище експеримент може слугувати засобом узагальнення з курсу хімії, оскільки дає змогу в єдиному експериментальному циклі зачепити цілий спектр явищ (окисно-відновні реакції, гідроліз, реакції йонного обміну, комплексоутворення, особливості металів побічних підгруп тощо).

Висновки. Співставлення конкретних етапів роботи учнів у процесі експериментального дослідження неорганічних речовин з компонентами науково-дослідницької діяльності і відповідними навчальними вміннями свідчить, що запропонований підхід сприяє формуванню в учнів насамперед дослідницьких умінь інформаційного та власне дослідницького характеру. Значною мірою представлений аналітико-критичний компонент і меншою мірою трансляційно-оформлювальний.

Література

1. Кривых С. В. Приобщение учащихся к методам научного познания как средство формирования рефлексивных умений при изучении химии : автореф. дис. канд. пед. наук / С. В. Кривых. – Омск, 1997. – 21 с.
2. Зайцев О. С. Системно-структурный подход обучения общей химии / О. С. Зайцев. – М. : Изд-во МГУ, 1993. – 170 с.
3. Иодко А. Г. Формирование у учащихся умений исследовательской деятельности в процессе обучения химии : дис. канд. пед. наук / А. Г. Иодко. – М., 1999. – 205 с.
4. Ильясов И. И. Структура процесса учения / И. И. Ильясов. – М. : Изд-во МГУ, 1986. – 198 с.
5. Оржековский П. А. Формирование опыта творческой деятельности при обучении химии / П. А. Оржековский. – М. : Высш. школа, 1997. – 121 с.
6. Усачева И. В, Ильясов И. И. Формирование учебной исследовательской деятельности / И. В. Усачева, И. И. Ильясов. – М. : Изд-во МГУ, 1986. – 196 с.

УДК 547.821.2; 547.825; 547.759; 547.834.

Рыльская Т. А., Коваленко Д. В., Дяченко В. Д.

Луганский национальный университет имени Тараса Шевченко

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 4-АЛКИЛ(АРИЛ)-2,6-БИС(R-МЕТИЛАМИНО)-ПИРИДИН-3,5-ДИКАРБОНИТРИЛОВ (ПРОДУКТОВ РЕЦИКЛИЗАЦИИ 4-АЛКИЛ(АРИЛ, ГЕТЕРИЛ)-2,6-ДИАМИНО-3,5-ДИЦИАНО-4Н-ТИОПИРАНОВ) С АЛКИЛГАЛОГЕНИДАМИ

Алкілування 4-алкіл(арил)-2,6-біс(алкіламіно)піридин-3,5-дикарбонітрилів алкілгалогенідами у присутності водних розчинів КОН або NaOH призводить до отримання 3-аміно(іміно)-6-(бензиламіно)-2,4-дифеніл-1*H*-піроло[2,3-*b*]піридин-5-карбонітрилів та 5-аміно(іміно)-4-арил-6-гідроксі-2-(2-гідроксіетіламіно)-7-гідро-1,8-нафтіридін-3-карбонітрилів.

Алкилирование 4-алкил(арил)-2,6-бис(алкиламино)пиридин-3,5-дикарбонитрилов алкилгалогенидами в присутствии водных растворов КОН или NaOH приводит к получению 3-амино(имино)-6-(бензиламино)-2,4-дифеніл-1*H*-пирро-

ло[2,3-*b*]пиридин-5-карбонитрилов и 5-амино(имино)-4-арил-6-гидрокси-2-(2-гидроксиэтиламино)-7-гидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрилов.

Alkylating of 4-alkyl(aryl)-2,6-bis(alkylamino)pyridine-3,5-dicarbonitrile alkylhalides in presence water solutions of KOH or NaOH results in a receipt 3-amino(imino)-6-(benzylamino)-2,4-diphenyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-5-carbonitrile and 5-amino(imino)-4-aryl-6-hydroxy-2-(2-hydroxyethylamino)-1,8-naphthyridine-3-carbonitrile.

Ключевые слова: 4-алкил(арил)-2,6-бис(*R*-метиламино)пиридин-3,5-дикарбонитрилы, алкилгалогениды, 3-амино(имино)-6-(бензиламино)-2,4-дифенил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-карбонитрил, 5-амино(имино)-4-арил-6-гидрокси-2-(2-гидроксиэтиламино)-7-гидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрил, замещенные 2(1*H*)-пиридинтионы.

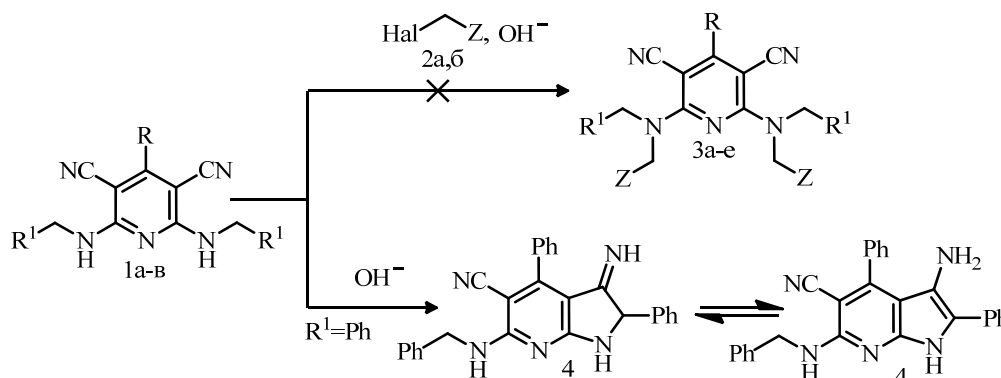
Ранее нами было показано, что взаимодействие 4-алкил(арил, гетерил)-2,6-диамино-3,5-дициано-4*H*-тиопиранов с метиламином или неорганическими основаниями (гидроксидами щелочных металлов и раствором аммиака) в воде, сопровождается рециклизацией исходной гетероциклической системы в замещенные пиридин-2(1*H*)-тионы [1; 2]. Применение в данной реакции в качестве оснований первичных аминов – бензиламина, 2-аминоэтанола или фуран-2-илметанамина приводит к образованию соответствующих 4-алкил(арил)-2,6-бис(бензиламино)пиридин-3,5-дикарбонитрилов, 4-алкил(арил)-2,6-бис(2-гидроксиэтиламино)пиридин-3,5-дикарбонитрилов и 4-алкил(арил)-2,6-бис[(2-фурил)метиламино]пиридин-3,5-дикарбонитрилов [3, 4].

Для исследования возможности химической модификации полученных 4-алкил(арил)-2,6-бис(*R*-метиламино)пиридин-3,5-дикарбонитрилов нами изучено поведение пиридинов (1а-в) с алкилгалогенидами (2а,б). Реакцию проводили как при кипячении, так и перемешивании при комнатной температуре в ДМФА или ацетоне в присутствии 10 %-ных водных растворов KOH или NaOH. Было установлено, что взаимодействие соединений (1а-в) с метилйодидом (2а) или фенацилбромидом (2б) не приводит к получению ожидаемых продуктов *N*-алкилирования экзоциклических атомов азота с образованием соединений (3а-е), а заканчивается формированием 3-амино(имино)-6-(бензиламино)-2,4-дифенил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-карбонитрила (4) в случае исходного соединения 2,6-бис(бензиламино)-4-фенилпиридин-3,5-дикарбонитрила (1а) [схема 1]. А алкил(арил)-2,6-бис(2-гидроксиэтиламино)пиридин-3,5-дикарбонитрилы (1б, в) в приведенных условиях реакции превращаются в 5-амино(имино)-4-арил-6-гидрокси-2-(2-гидроксиэтиламино)-7-гидро-1,8-нафтиридин-3-карбонитрилы (5а, б) [схема 2].

Строение полученных соединений (4 и 5а, б) подтверждено данными ЯМР¹H- и масс-спектров. Так, помимо характерных сигналов протонов алифатического и ароматических заместителей у С(4)-атома аннелированных пиридинов (4 и 5а, б) в соответствующих областях δ, в спектрах ЯМР ¹H наблюдается дублет при δ 4,45–4,55 м.д. интенсивностью в три протона (для соединения 4) и интенсивностью в пять протонов (для соединений 5а, б), что соответствует одному –СН₂– фрагменту алкиламинного заместителя и одному С(2)Н протону 1,2-дигидропиррольного или С(3)Н протону 3,4-дигидропиридинового колец (4 и 5а, б) в иминоформе

соответственно. Кроме того, в области δ 7,90–8,05 и 8,12–8,21 м.д. наблюдаются сигналы в виде двух триплетов интенсивностью в один протон, что соответствует двум неэквивалентным протонам NH-групп (экзоциклического и эндоциклического соответственно) [рис. 1].

Схема 1

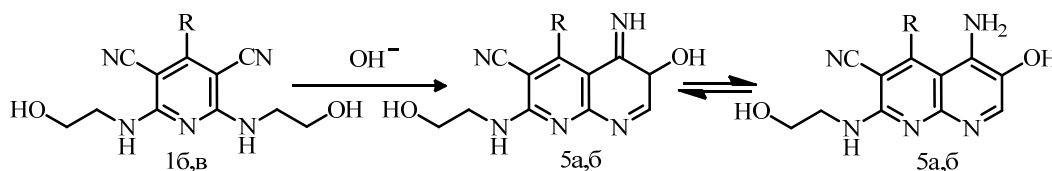


1 а R = C₆H₅, R¹ = C₆H₅; б R = 4-ClC₆H₄, R¹ = CH₂OH; в R = C₃H₇, R¹ = CH₂OH.

2 а Z = H, Hal = I; б Z = C₆H₅CO, Hal = Br. 3 а R = C₆H₅, R¹ = C₆H₅, Z = H;

б R = C₆H₅, R¹ = C₆H₅, Z = C₆H₅CO; в R = C₃H₇, R¹ = CH₂OH, Z = H; г R = C₃H₇, R¹ = CH₂OH, Z = C₆H₅CO; д R = 4-ClC₆H₄, R¹ = CH₂OH, Z = H; е R = 4-ClC₆H₄, R¹ = CH₂OH, Z = C₆H₅CO.

Схема 2



1 б R = 4-

ClC₆H₄; в R = C₃H₇. 5 а R = 4-ClC₆H₄; б R = C₃H₇.

Также хотелось бы отметить, что синтезировать 4-алкил(арил)-2,6-бис(R-метиламино)пиридин-3,5-дикарбонитрилы (1а,б,г-ж) встречным синтезом взаимодействием малондинитрила (6), альдегидов (7а-г), цианоацетамида (8) и аминов (9а-в) или трехкомпонентной конденсацией арилметилениацетиоацетамидов (10а,б), малондинитрила (6) и аминов (9а-в) нам не удалось [схема 3].

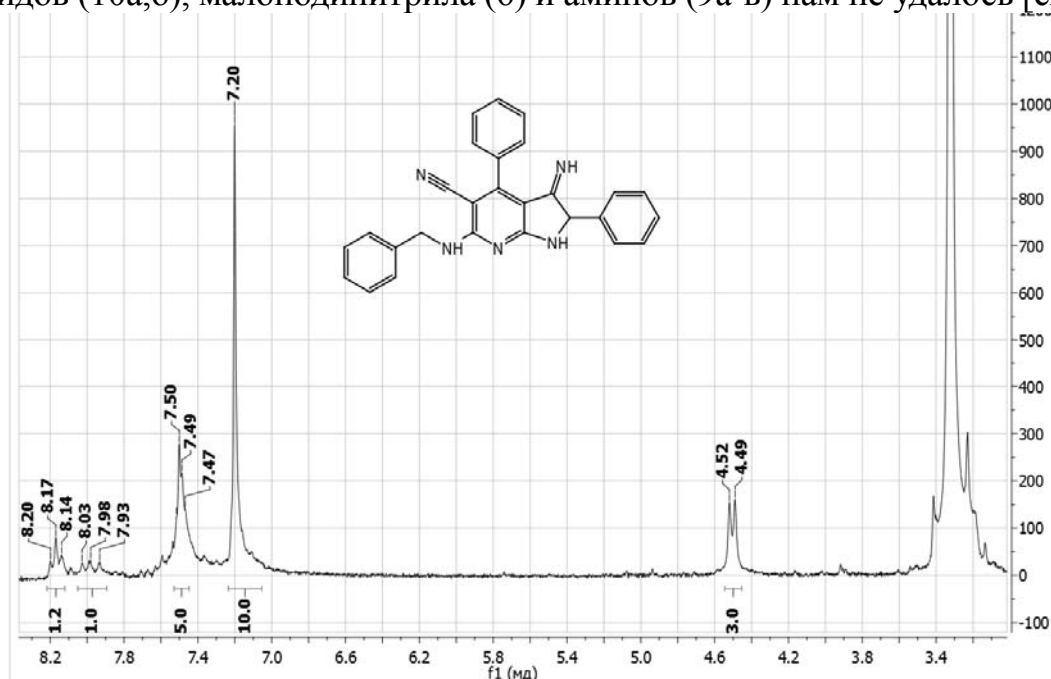
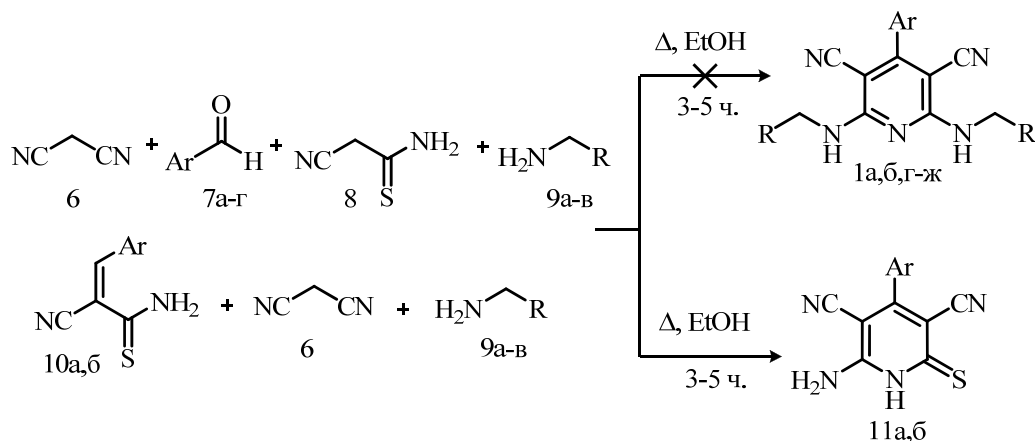


Рис. 1. Спектр ЯМР ¹H соединения 4.

В результате проведенных реакций были выделены с достаточным выходом замещенные 2(1*H*)-пиридинтионы (11а, б) образование которых вероятно связано с тем, что они являются кинетически и термодинамически контролируемые продуктами реакций в условиях рассмотренных процессов.

Строение полученных соединений (11а, б) подтверждено сравнением их констант и спектральных характеристик для ранее полученных веществ [5; 6].

Схема 3



1 а Ar = C₆H₅, R = C₆H₅; б Ar = 4-ClC₆H₄, R = CH₂OH; г Ar = C₆H₅, R = CH₂OH; д Ar = C₆H₅, R = 2-фурил; е Ar = 4-ClC₆H₄, R = C₆H₅; ж Ar = 4-ClC₆H₄, R = 2-фурил. **7** а Ar = C₆H₅; б Ar = 4-ClC₆H₄; в Ar = 3,4-(CH₃O)₂C₆H₃; г Ar = 3-OCH₂C₆H₅-4-(OCH₃)C₆H₃. **9** а R = C₆H₅; б R = CH₂OH; в R = 2-фурил. **10** а Ar = C₆H₅; б Ar = 4-ClC₆H₄. **11** а Ar = C₆H₅; б Ar = 4-ClC₆H₄.

Литература

1. Дяченко В. Д. Новые варианты кросс-рециклизации 4-арил-2,6-диамино-3,5-дициано-4*H*-тиопиранов / В. Д. Дяченко, Т. А. Рыльская // Журнал общей химии. – 2011. – Т. 81. – Вып. 1. – С. 162-163.
2. Дяченко В. Д. Рециклизация 4-арил-2,6-диамино-3,5-дициано-4*H*-тиопиранов под действием ацетилацетанилида, гидрохлорида метиламина и неорганических соединений / В. Д. Дяченко, Т. А. Рыльская // Вопросы химии и химической технологии. – 2010. – № 3. – С. 12-16.
3. Дяченко В. Д. Новый пример рециклизации-2,6-диамино-4-фенил-4*H*-тиопиран-3,5-дикарбонитрила / В. Д. Дяченко, Т. А. Рыльская // Журнал органической химии. – 2011. – Т. 47. – Вып. 5. – С. 779-780.
4. Дяченко В. Д. Рециклизация 4-алкил(арил)-2,6-диамино-3,5-дициано-4*H*-тиопиранов с 2-аминоэтанолом и фуран-2-илметанаминном / В. Д. Дяченко, Т. А. Рыльская // Химия гетероциклических соединений. – 2013. – № 6. – С. 961-965.
5. Шаранин Ю. А. Реакции циклизации нитрилов □□□. Синтез, структура и свойства 6-амино-4-арил(гетерил)-3,5-дициано-2-(1*H*)-пиридинтионов / Ю. А. Шаранин, В. К. Промоненков, А. М. Шестопалов [и др.] // Журнал органической химии. – 1989. – Т. 25, № 3. – С. 622-628.
6. El-Torgoman A. M. Nitriles in heterocyclic synthesis: the reaction of 2-thiocarbamoyl cinnamionitriles with active methylene reagents / A. M. El-Torgoman, S. M. El-Kousy, K. Z. El-Shahat // Zeitschrift für Naturforschung B. – 1987. – Vol. 42, № 1. – S. 107-111.

Луганський національний університет імені Тараса Шевченка

**ВЗАЄМОДІЯ 2-АМІНО-3-АРОІЛ-1-(2-БЕНЗИМІДАЗОЛІЛ)ІНДОЛІЗИНІВ
З АЛІФАТИЧНИМИ АЛЬДЕГІДАМИ**

У статті розглянуто синтез 1-ароїл-(2H)N-гідроксиметил-2,3-дигідроіндолізино[2',1':4,5]піримідо[1,6-a]бензімідазолу на основі 2-аміно-3-ароїл-1-(2-бензімідазоліл)індолізинів з аліфатичними альдегідами.

В статті рассмотрен синтез 1-ароил-(2H)N-гидроксиметил-2,3-дигидроиндолизино[2',1':4,5]пиримидо[1,6-a]бензимидазола на основе 2-амино-3-ароил-1-(2-бензимидазолил)индолизинов с алифатическими альдегидами.

This article describes the synthesis of 1-aroyl-(2H)N-hydroxymethyl-2,3-dihydro-indolizino[2',1':4,5]pyrimido[1,6-a]benzimidazole based on 2-amino-3-aroyl-1-(2-benzimidazolyl)indolizines with aliphatic aldehydes.

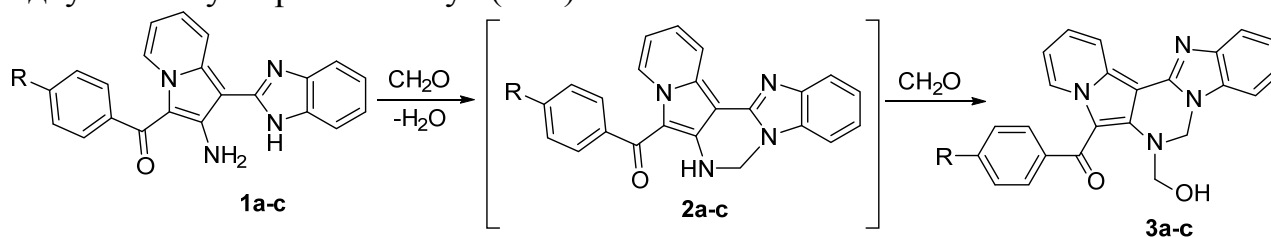
Ключові слова: аліфатичні альдегіди, піримідин, бензімідазол, індолізин.

В ряду важливих біологічно активних сполук, які використовують для виготовлення лікарських засобів широкої фармакологічної дії, одне з провідних місць займають похідні піримідину та їх конденсовані аналоги. Серед них знайдені препарати для лікування патологій центральної нервової системи [1], сполуки з антигельмінтною [2], антибактеріальною [3], фунгіцидною [4], антипроліферативною [5], гіпотензивною [6] та протираковою активністю [7], також вони є інгібіторами ферментів [8].

Враховуючи широкий спектр фармакологічної активності похідних піримідину актуальним завданням є синтез нових конденсованих гетероциклів, які містять піримідиновий фрагмент.

Аналіз літературних даних показав, що формування піримідинового циклу з використанням аліфатичних альдегідів, а особливо формальдегіду, є досить невивченою темою.

Враховуючи вищезазначене, було проведено синтез нових поліконденсованих піримідинових систем (3a-c) взаємодією 2-аміно-3-ароїл-1-(2-бензімідазоліл)індолізинів (1a-c) з формальдегідом. Реакція конденсації протікає за атомом Нітрогену іміногрупи бензімідазолу та атомом Нітрогену аміногрупи індолізину через утворення інтермедіату (2a-c). У подальшій дії формальдегіду відбувається утворення сполук (3a-c).



R= H, CH₃, OCH₃

Будову сполук (3a-c) було підтверджено даними ЯМР ¹H-спектроскопії та мас-спектрометрії. Так, в ЯМР ¹H-спектрах сполук (3a-c) зникають сигнали NH₂-протонів індолізину та NH-протонів бензімідазолу в області 6,39–6,51 м.ч. та

11,96–12,13 м.ч. відповідно; з'являються сигнали CH_2 -протонів аліфатичного замісника в області 4,02–4,05 м.ч., сигнал двох протонів CH_2 -групи гідрованого піримідинового циклу в області 5,53–5,56 м.ч. та сигнал ОН-групи в області 5,63–5,68 м.ч. Мас-спектри сполук (3а-с) містять сигнали молекулярних іонів.

Експериментальна частина. Температури топлення синтезованих сполук визначені на блоці Кофлера. Спектри ЯМР ^1H записані на приборі “Bruker AVANCE II-400” (400 МГц). Мас-спектри (ЕУ, 70 еВ) зняті на приборі “M□-1321”.

Контроль за ходом реакції та індивідуальністю одержаних речовин здійснювали за допомогою тонкошарової хроматографії (ТШХ) на пластинах “Silufol UV-254”, елюент – ацетон-гексан, 3:5, проявник – пари йоду, УФ.

Загальна методика отримання 1-ароїл-(2H)N-гідроксиметил-2,3-дигідроіндолізино[2',1':4,5]піримідо[1,6-a]бензімідазолів (3а-с).

До 0,001 моль відповідного індолізіну (1а-с) додають 10 мл формальдегіду при перемішуванні та кімнатній температурі. Через 1 годину додають ще 10 мл формальдегіду. Через 2 години реакційну суміш нагрівають при 32 °С протягом 5 годин. Реакційну суміш залишають при кімнатній температурі на 24 години. Після чого осад відфільтровують, промивають 10 мл дистильованої води та 5 мл етанолу.

1-Бензоїл-(2H)N-гідроксиметил-2,3-дигідроіндолізино[2',1':4,5]піримідо[1,6-a]бензімідазол (3а).

Вихід (63 %), т. топл. 241 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. ч., (J, Гц): 9,67 (1H, д, Н-13, J = 6,20); 8,32 (1H, д, Н-10, J = 7,68); 7,85–7,80 (3H, м, Н-4', Н-2', Н-6'); 7,55–7,49 (1H, м, Н-11); 7,40–7,32 (2H, м, Н-6, Н-7); 7,30–7,12 (3H, м, Н-5, Н-8, Н-12); 6,88 (2H, д, Н-3', Н-5', J = 8,00); 5,68 (1H, с, ОН); 5,54 (2H, с, CH_2 цикл); 4,04 (1H, с, CH-OH); 4,03 (1H, с, CH-OH). Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %) орг. катіону M^+ : 394 [M^+] (100). Знайдено, %: С 73,05; Н 4,56; N 14,25. $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$. Вираховано, %: С 73,08; Н 4,60; N 14,20.

(2H)N-Гідроксиметил-1-(4-метилбензоїл)-2,3-дигідроіндолізино[2',1':4,5]піримідо[1,6-a]бензімідазол (3б).

Вихід (45 %), т. топл. 253 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., (J, Гц): 9,60 (1H, д, Н-13, J = 6,29); 8,29 (1H, д, Н-10, J = 7,60); 7,87 (2H, д, Н-2', Н-6', J = 7,84); 7,63–7,54 (1H, м, Н-11); 7,49–7,35 (2H, м, Н-6, Н-7); 7,25–7,09 (3H, м, Н-5, Н-8, Н-12); 6,93 (2H, д, Н-3', Н-5', J = 7,97); 5,65 (1H, с, ОН); 5,56 (2H, с, CH_2 цикл); 4,02 (1H, с, CH-OH); 4,03 (1H, с, CH-OH); 2,41 (3H, с, CH_3). Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %) орг. катіону M^+ : 408 [M^+] (100). Знайдено, %: С 73,54; Н 4,90; N 13,78. $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$. Вираховано, %: С 73,51; Н 4,94; N 13,72.

(2H)N-Гідроксиметил-1-(4-метоксибензоїл)-2,3-дигідроіндолізино[2',1':4,5]піримідо[1,6-a]бензімідазол (3с).

Вихід (77 %), т. топл. 247 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., (J, Гц): 9,64 (1H, д, Н-13, J = 6,23); 8,27 (1H, д, Н-10, J = 7,62); 7,82 (2H, д, Н-2', Н-6', J = 7,90); 7,61–7,52 (1H, м, Н-11); 7,51–7,38 (2H, м, Н-6, Н-7); 7,20–7,03 (3H, м, Н-5, Н-8, Н-12); 6,99 (2H, д, Н-3', Н-5', J = 7,90); 5,63 (1H, с, ОН); 5,53 (2H, с, CH_2 цикл); 4,05 (1H, с, CH-OH); 4,04 (1H, с, CH-OH); 3,89 (3H, с, OCH_3). Мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн}}$, %) орг. катіону

M⁺: 424 [M⁺] (100). Знайдено, %: С 70,70; Н 4,70; N 13,23. С₂₅Н₂₀Н₄О₃. Вираховано, %: С 70,74; Н 4,75; N 13,20.

Література

1. Харкевич Д. А. Фармакологія / Д. А. Харкевич. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 736 с.
2. Швайка Ол. Основи синтезу лікарських речовин та їх проміжних продуктів : підруч. для студ. хім. спец. вищ. навч. закл. / Ол. Швайка. – Донецьк : Норд комп'ютер, 2004. – 552 с.
3. Some reactions with ketene dithioacetals. Part I: Synthesis of antimicrobial pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines via the reaction of ketene dithioacetals and 5-aminopyrazoles / M. A. Zaharan, A. M. Sh. El-Sharief, M. S. A. El-Gaby [et al.] // *Farmaco.* – 2001. – Vol. 56, № 4. – P. 277–283.
4. Синтез и структура замещенных 5,6-дигидропиристо(бензо[4,5]имидазо-[1,2-*c*]хиназолин-6,3'-индолин)-2'-онон / П. Г. Морозов, С. В. Курбатов, Ф. М. Долгушин [и др.] // *Изв. АН. Сер. хим.* – 2004. – № 9. – С. 1987–1989.
5. Synthesis in vitro antiproliferative activity and DNA-interaction of benzimidazoquinazoline derivatives as potential anti-tumor agents / L. Dalla Via, O. Gia, S. M. Magno [et al.] // *Farmaco.* – 2001. – Vol. 56, № 3. – P. 159–167.
6. Synthesis and biological activity of *N*-acylmethyl derivatives of 9*H*-2,3-dihydroimidazo- and 10*H*-2,3,4,10-tetrahydropyrimido[1,2-*a*]benzimidazoles and their reduction products / V. A. Anisimova, I. E. Tolpygin, A. A. Spasov [et al.] // *Pharm. Chem. J.* – 2006. – Vol. 40, № 5. – P. 261–267.
7. Sonthi S. M., Singhal N., Rajeshwar P. V. Synthesis and antiinflammatory and anticancer activity svaluation of some condensed pyrimidines / S. M. Sonthi, N. Singhal, P. V. Rajeshwar. – *Monatsh. Chem.* – 2000. – Vol. 131, № 5. – P. 501–509.
8. Synthesis and characterization of some novel 2-(trifluoromethyl)pyrimido-[1,2-*a*]benzimidazoles and pyrimido[1,2-*a*]benzimidazol-2*H*)-онон of biological interest / N. Zanatta, S. S. Amaral, A. Esteves-Souza [et al.] // *Synthesis.* – 2006. – № 14. – P. 2305–2312.

УДК 543.48:542.943–92.78:615.322:582

Свириденко В. Г., Пырх О. В., Челнокова И. А.

Учреждение образования “Гомельский государственный университет имени Франциска Скорины”

СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОТДЕЛЬНЫХ АНТИОКСИДАНТОВ В ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЯХ

Приводятся экспериментальные данные по содержанию аскорбиновой кислоты и каротиноидов в лекарственных растениях. Результаты исследования выявили перспективные виды растений с максимальным содержанием биологически активных веществ и антиоксидантной активностью.

Витамин С определяли спектрофотометрическим методом. Отмечалось, что спектрофотометрический метод дает более полную информацию с ошибкой 0,5 % (n=4, p=0,95).

Experimental data on the content of ascorbic acid and carotinoids in medicinal plants. Results of the study revealed a promising plant species with the highest content of bioactive compounds and antioxidant activity.

Vitamin C has been determined in plants due the use spectrophotometrical method. It has been noted that the spectrophotometrical method provides much fuller information with a possible error of 0,5 percent (n=4, p=0,95).

Ключевые слова: антиоксиданты, витамин С, каротиноиды, лекарственные растения, спектрофотометрический метод, титриметрический метод.

Нарушение естественного баланса скорости свободнорадикального окисления и активности антиоксидантной защиты организма, возникающее под воздействием неблагоприятных факторов (загрязнение окружающей среды, хронический эмоциональный стресс, высокое содержание легкоусвояемых углеводов и жиров в рационе с одновременным снижением содержания биоантиокислителей), играет важную роль в патогенезе многих заболеваний [1]. Лекарственные растения составляют особую группу объектов исследования, благодаря высокой биологической активности, с одной стороны, и практической неизученности накопления в них отдельных антиоксидантов – с другой. Показано, что лекарственные растения являются важным источником поступления биологически активных веществ (БАВ) для организмов высших трофических уровней, в том числе и человека. Лечебное действие многих лекарственных растений связано с наличием в них фармакологически-активных веществ, которые при поступлении в организм человека и животных проявляют физиологически активные свойства и оказывают целебное действие. Эти вещества имеют разнообразный состав и принадлежат к различным классам химических соединений. К числу основных действующих веществ относятся флавоноиды, полифенолы, фенолкарбоновые кислоты, кумарины, эфирные масла, смолы, дубильные вещества и витамины [2].

Важнейшей характеристикой биологической ценности растительного сырья, определяющей его антиоксидантную активность, является содержание в нем аскорбиновой кислоты и витамина А. О значимости каротиноидов свидетельствует тот факт, что важнейший из них – β -каротин – является основным “сырьем” в синтезе витамина А, при недостатке которого происходит задержка роста и развития растущего организма человека, животных, снижение их продуктивности [3]. Витамин А обеспечивает нормальную деятельность органа зрения, оказывает благоприятное влияние на функции слезных и потовых желез, повышает устойчивость организма к инфекциям, принимает участие в окислительно-восстановительных процессах, нормализует потребление кислорода тканями организма.

Цель работы – исследовать спектрофотометрическим методом содержание антиоксидантов (аскорбиновой кислоты и каротиноидов). Для исследования были собраны листья и стебли растений в период цветения в сроки наибольшего

содержания действующих веществ, индивидуальные для каждого вида растений (июнь-август, 2013 г.), в соответствии с методическими рекомендациями [4]. Каротиноиды количественно находили спектрофотометрически без предварительного разделения. В качестве органической фазы использовали авиационное топливо (ГОСТ 10227-86). Количественное установление аскорбиновой кислоты проводилось титриметрическим и спектрофотометрическим методами [5]. Изучение содержания исследуемых веществ проводилось в 3-х кратной биологической повторности и не менее чем в 3-х аналитической. При титриметрических определениях в сильно окрашенных экстрактах затруднялась фиксация точки эквивалентности; спектрофотометрический метод дает хорошую воспроизводимость результатов, т.к. обеспечивает более тонкую экспозицию при замере оптических проб. Метод позволяет определять концентрацию аскорбиновой кислоты с точностью до 0,001 мг.

Результаты исследований представлены в таблице 1.

Исследовались лекарственные растения, принадлежащие к 13 семействам (сем. Розоцветные – Rosaceae, сем. Мятликовые – Poaceae, сем. Бобовые – Fabaceae, сем. Подорожниковые – Plantaginaceae, сем. Сложноцветные (астровые) – Compositae (Asteraceae), сем. Брусничные – Vacciniaceae, сем. Норичниковые – Scrophulariaceae, сем. Березовые – Betulaceae, сем. Крапивные – Utricaceae, сем. Зверобойные – Hypericaceae, сем. Яснотковые – Lamiaceae, сем. Вересковые – Ericaceae, сем. Лилейные – Liliaceae). Наиболее многочисленными оказались виды, относящиеся к семействам розоцветных, брусничных и астровых. Изученные лекарственные растения обладают широким спектром фармакологического действия: противовоспалительным, мочегонным, успокоительным, противоаллергическим.

Таблица 1

Содержание аскорбиновой кислоты в лекарственных растениях
(n=4, p=0,95) в мг %

Вид растений	Содержание аскорбиновой кислоты (на сырую массу)	
	Титриметрический метод	Спектрофотометрический метод
Клюква болотная	176,0 ±12,8	235,0 ±15,1
Вероника лекарственная	126,0 ±10,2	133,9 ± 12,3
Зверобой продырявленный	92,4±6,4	107,3 ± 9,8
Береза повислая (листья)	36,8±3,1	40,1 ± 3,5
Голубика обыкновенная	38,2 ±3,1	53,3 ± 4,2

Таблица 2

Содержание аскорбиновой кислоты в лекарственных растениях естественной флоры (n=4, p=0,95) в мг %

Наименование растений	Содержание аскорбиновой кислоты	Среднее значение
Семейство розоцветные		
Малина обыкновенная	136±10	140±10
Земляника лесная	180±10	
Лапчатка прямостоячая	126± 10	

Рябина обыкновенная	118 ± 10	
Семейство сложноцветные		
Пижма обыкновенная	52±5	52±5
Тысячелистник обыкновенный	45±5	
Бессмертник песчаный	38±5	
Мать-и-мачеха	72±5	
Семейство брусничные		
Брусника	225±10	230±10
Клюква	235±10	

Из данных, представленных в табл. 2, следует, что максимальное содержание аскорбиновой кислоты обнаружено в ряду: клюква болотная > брусника обыкновенная > земляника лесная > малина обыкновенная. Содержание аскорбиновой кислоты в этих растениях составило от 235 мг % до 135 мг %. Другие растения содержали аскорбиновую кислоту в пределах от 118 мг % до 45 мг %.

Лекарственные растения по содержанию каротина можно разделить на группы: содержащие от 1,5 до 1,8 мг на г и от 1,9 до 2,3 мг/г (табл. 3).

Полученные результаты обработаны статистически, данные представлены в таблицах в виде средних арифметических значений и их стандартных ошибок. Достоверность различий между вариантами определяли с помощью *t*-критерия Стьюдента ($p \leq 0,05$).

Таблица 3

Содержание каротина в лекарственных растениях естественной флоры
($n=4$, $p=0,95$) в мг/г

Наименование растений	Содержание каротина	Среднее значение
Семейство розоцветные		
Малина обыкновенная	2,06±0,18	2,15±0,19
Земляника лесная	2,10±0,19	
Рябина обыкновенная	2,30±0,20	
Семейство брусничные		
Брусника обыкновенная	1,88±0,16	1,99±0,17
Клюква обыкновенная	2,10±0,18	
Семейство сложноцветные		
Бессмертник песчаный	2,20±0,20	1,98±0,18
Пижма обыкновенная	2,50±0,22	
Тысячелистник обыкновенный	1,19±0,10	
Мать-и-мачеха	2,03±0,19	

Полученные данные по содержанию биологически активных соединений в исследуемых лекарственных растениях позволяют комплексно оценить их антиоксидантные качества, а виды с высоким содержанием анализируемых антиоксидантов рекомендовать для сбора растительного сырья в качестве источников природных БАВ. Растения с высоким содержанием БАВ могут быть использованы как основа для создания инновационных функциональных пищевых продуктов и продуктов лечебно-профилактического назначения, а также продуктов, обогащенных или обладающих антиоксидантной активностью.

Литература

1. Карпова Е. А. Флавоноиды и аскорбиновая кислота у некоторых представителей рода *Begonia* L. / Е. А. Карпова, Е. П. Храмова, Т. Д. Фершалова // Химия растительного сырья. – 2009. – № 2. – С. 105–110.
2. Федосеева Л. М. Изучение и сравнительная оценка липофильных веществ зеленых, красных и черных листьев бадана толстолистного, произрастающего на Алтае / Л. М. Федосеева, Т. С. Малолеткина // Химия растительного сырья. – 1999. – № 2. – С. 113–117.
3. Краснов К. А. Выделение и анализ природных биологически активных веществ / К. А. Краснов, Т. П. Березовская, Н. В. Алексюк // Томск. – 1987. – 184 с.
4. Евтухова Л. А. Физико-химические методы количественного определения витаминов в биологических жидкостях и растениях / Л. А. Евтухова, Т. В. Бобрик, В. Г. Свириденко // Известия Гомельского государственного университета имени Ф. Скорины. – 2002. – № 4 (13). – С. 124–130.
5. Свириденко В. Г. Накопление микроэлементов и аскорбиновой кислоты в лекарственных растениях / В. Г. Свириденко, А. В. Хаданович, А. В. Лысенкова, В. А. Филиппова // Проблемы здоровья и экологии. – 2012. – № 3 (33). – С. 137–142.

УДК 577.23

¹Семеніхін А. В., ²Гриб О. М., ²Суховєєв В. В.

¹Інститут ботаніки ім. М. Г. Холодного НАН України;

²Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя

КАРБОАНГІДРАЗНА АКТИВНІСТЬ ЧИННИКА СПРЯЖЕННЯ CF_1 , ІЗОЛЬОВАНОГО З ХЛОРОПЛАСТІВ ШПІНАТУ

Метою роботи було визначення карбоангідразної (КА) активності чинника спряження CF_1 – каталітичної частини АТФсинтазного комплексу хлоропластів. Дані, що отримані в роботі, дозволяють зробити висновок, що ізольований CF_1 , поряд з АТФазною, має також карбоангідразну активність. Обговорюється можлива роль КА активності в механізмі синтезу-гідролізу АТФ, що каталізуються АТФсинтазою.

Ключові слова: тилакоїдні мембрани, АТФ-синтаза, чинник спряження CF_1 , карбоангідраза, протонний транспорт.

Целью работы было определение карбоангидразной (КА) активности сопрягающего фактора CF_1 – каталитической части АТФсинтазного комплекса хлоропластов. Полученные в работе данные позволяют заключить, что изолированный CF_1 наряду с АТФазной имеет также карбоангидразную активность. Обсуждается возможная роль КА активности в механизме синтеза-гидролиза АТФ, катализируемых АТФсинтазой.

Ключевые слова: тилакоидные мембраны, АТФ-синтаза, фактор сопряжения CF_1 , карбоангидраза, протонный транспорт.

The aim of the work was to determine the carbonic anhydrase (CA) activity of coupling factor CF_1 – catalytic part of ATP synthase complex from chloroplasts. Data obtained in this study allow us to conclude that the isolated CF_1 along with ATPase has also carbonic anhydrase activity. A possible role of the CA-activity in the mechanisms of ATP synthesis-hydrolysis catalyzed by ATP synthase is discussed.

Key words: thylakoid membranes, ATP synthase, coupling factor CF_1 , carbonic anhydrase, proton transport.

У хлоропластах, мітохондріях і бактеріях синтез-гідроліз АТФ, сполучений з трансмембранним перенесенням протонів, здійснюється пов'язаним з мембраною ферментом – АТФсинтазою. Він складається з гідрофобної частини – F_0 , яка функціонує як протонний канал, і гідрофільної частини – чинника спряження F_1 , що виконує каталітичні функції і містить центри зв'язування нуклеотидів [1]. Чинник спряження хлоропластів CF_1 , подібно до каталітичних частин мітохондріальних і бактеріальних АТФсинтаз, складається з п'яти типів поліпептидів у стехіометричному відношенні $\alpha:\beta:\gamma:\delta:\epsilon = 3:3:1:1:1$ [2–4]. 3α і 3β субодиниці, що розташовані навколо подвійної спіралі γ субодиниці, містять три каталітичних і три так звані “некаталітичних” центри зв'язування нуклеотидів. Назва останніх обумовлена вкрай низькою, несумісною з каталізмом, швидкістю обміну нуклеотидів, пов'язаних з цими центрами, з середовищем [5].

CF_1 АТРаза хлоропластів є водорозчинним ферментом і може бути відділена від тилакоїдних мембран при їх обробці ЕДТА. АТФазна активність ізольованого CF_1 , на відміну від інших F_1 АТРаз, є латентною, тобто вона відсутня у ізольованому ферменті та індукується при нагріванні, при обробці тіоловими сполуками, трипсином або детергентами [6]. Значна активація АТФазної активності досягається також при додаванні до реакційного середовища деяких оксіаніонів – бікарбонату, борату, фосфату і деяких інших [5]. Екзогенний бікарбонат здатен також стимулювати синтез АТФ у тилакоїдах [7]. Нещодавно, при визначенні ензиматичної активності окремих поліпептидів тилакоїдних мембран після їхнього розділення в ПААГ, вдалося показати, що повний АТФсинтазний комплекс тилакоїдів має карбоангідразну активність [8]. Природа цієї активності та її локалізація у межах мультисубодиничного комплексу $CF_1 \cdot CF_0$ лишаються невідомими. Метою цієї роботи було визначення карбоангідразної активності ізольованого чинника спряження CF_1 – каталітичної частини АТФсинтази хлоропластів.

Хлоропласти виділяли із свіжого листя шпинату, як описано раніше [7], і руйнували протягом 10 хв у гіпотонічному середовищі, що містило 5 мМ трис-НСІ (рН 7,8) і 10 мМ NaCl, розмішуючи розчин на магнітній мішалці. Тилакоїди двічі промивали гіпотонічним середовищем і переосаджували протягом 10 хв при 15 000g та використовували для виділення препарату фактору сполучення за методом Лієна і Рекера [5] та Степанової і Нікіфорової [9] з деякими модифікаціями. Відмиті від надлишку солей і розчинних білків тилакоїди суспендували до концентрації 1,0 мг хл/мл у розчині 1,0 мМ ЕДТА, 0,750 М амінокапронової кислоти, 50мМ трис рН 7,8. Суспензію перемішували протягом 20 хв і після осадження мембран (10 хв при 15 000 g) у супернатант додавали сухий сефадекс G–25, інкубували 45–60 хв, центрифугували 1000 g, 10 хв. Сконцентрований

розчин обезсолювали за допомогою центрифугування (1000 g, 10 хв) на сефадексі G-25 у 0,0625 М трис 0,750 М амінокапронової кислоти, рН 6,8. Сконцентрований, очищений препарат використовували для визначення білкового складу та ферментної активності після нативного електрофорезу та ДДС електрофорезу у ПААГ. Усі операції по ізоляції тилакоїдів і CF₁ виконували за температури 4 °С. Концентрацію хлорофілу в препаратах тилакоїдних мембран визначали за Арноном [12], концентрацію білку – за Лоурі [11].

Для аналізу чистоти отриманий препарат CF₁ розділяли на протеїнові зони електрофорезом нативного білку зі зміщенням заряду у модифікованій системі [8]. Розділення проводили у блоках (70×80×1 мм) з градієнтним поліакриламідним гелем (4–11 %) у 0,375 М трис-НСІ буфері (рН 8,8). Концентруючий (формулюючий) гель містив 3,75 % акриламіду у 0,0625 М трис-НСІ буфері (рН 6,8). Верхній (катодний) та нижній (анодний) електродні буфери склалися з розчину гліцину і трису (25 мМ трис-НСІ, 192 мМ гліцин), рН 8,3. Для забезпечення зміщення заряду у катодний електродний буфер додавали 0,005 % розчин ДДС-Na. АТФазну активність визначали методом Алена і Хінцика [10] та Гоморі [13]. Місце локалізації CF₁ проявлялося у вигляді темно-червоної зони завдяки утворенню нерозчинного PbS. Карбоангідразну активність у гелі візуалізували згідно [8;14], реєструючи зміну блакитного забарвлення індикатора бромтимолового блакитного на жовте у місці локалізації карбоангідрази (КА).

Для аналізу субодиничного складу CF₁ відповідну смужку гелю вирізали та проводили ДДС-денатуруючий електрофорез у модифікованій системі Леммлі у другому напрямку, як описано раніше [8]. Поліпептидні зони виявляли за допомогою барвника Кумасі R-250.

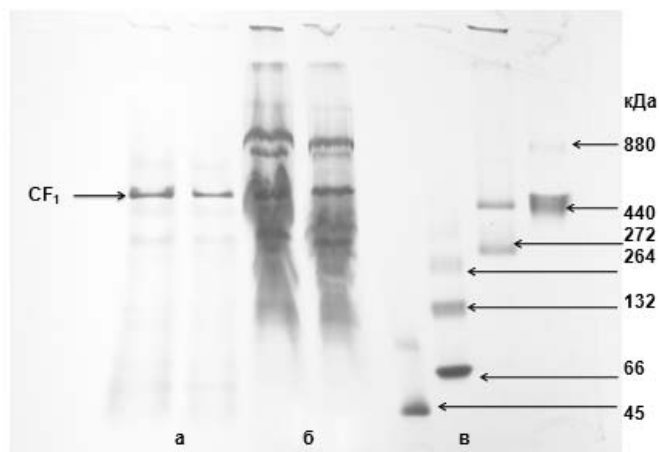


Рис. 1а. Електрофореграма нативного білку (безбарвний нативний електрофорез зі зміщенням заряду): а – очищений чинник спряження CF₁, б – дигітоніновий солюбілізат тилакоїдів, в – білки-маркери

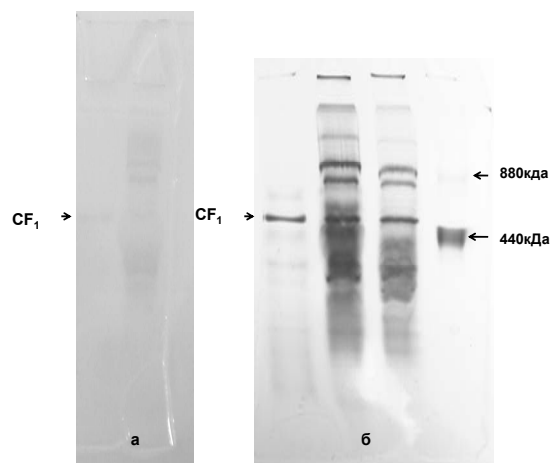


Рис. 1б. АТФазна активність білкових зон очищеного чинника спряження після нативного ПААГ електрофорезу: а – АТФазна активність, б – ПААГ, оброблений барвником Кумасі G-250

Результати електрофоретичного розділення препарату ізольованого CF₁ наведені на рис.1а. На ньому видно, що білкові фракції представлені в основному поліпептидом з молекулярною масою 440 – 450 кДа. Ця величина є близькою до значення молекулярної маси CF₁, встановленої раніше у роботах [2–4]. Поліпептиди основної зони протеїнової фракції виявили каталітичну активність у

реакції гідролізу АТФ, яку було зафіксовано в гелі за допомогою кольорової реакції із плюмбум нітратом (рис. 1б).

При додаванні натрій сульфід у місцях локалізації АТФазної активності після інкубації, протягом від 8 до 12 год., з'являються темно-червоні смуги і їх щільність зростає з часом. Цей спосіб локалізації АТФази має ту перевагу, що не призводить до інактивації ферменту і використовується як швидкий і простий якісний тест на АТФазу.

Результати розділення наведені на рис. 2.

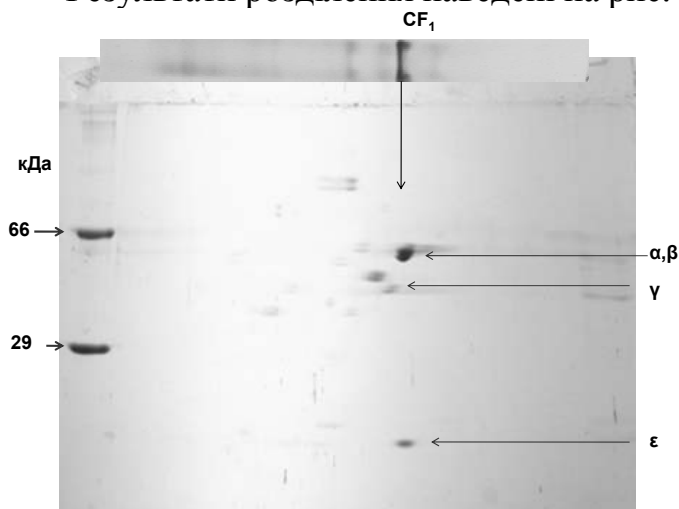


Рис. 2. Електрофореграма пептидного складу чинника спряження тилакоїдних мембран (електрофорез у другому напрямку (система Леммлі). Субодиниці CF₁ α-(60 кДа), β-(56 кДа), γ-(39 кДа), δ-(20.5 кДа), ε-(14.7 кДа)

Аналіз субодиничного складу основного поліпептиду фракції проводили методом електрофорезу в денатуруючих умовах у системі Леммлі за присутності ДДС натрію. Для цього смужку гелю, яка містила основний поліпептид фракції, що виявив АТФазну активність, вирізали, інкубували у присутності ДДС натрію та меркаптоетанолу і розділяли у денатуруючій системі ДДС-електрофорезу.

Згідно з наведеним рисунком, зона поліпептиду з орієнтовною молекулярною масою 440–450 кДа розділилася на 4–5 смужок, які за молекулярною масою відповідають основним субодиницям CF₁. Маса субодиниць чинника спряження CF₁ та їхнє стехіометричне співвідношення відомі і визначалися раніше у роботах [2–4]. Співставлення результатів, наведених на рис. 2, з літературними даними свідчить на користь того, що складові отриманого у роботі протеїнового комплексу за набором і молекулярною масою відповідають складу CF₁. Таким чином, за ознаками орієнтовної молекулярної маси (рис. 1а), здатності каталізувати реакцію гідролізу АТФ (рис. 1б) і субодиничного складу (рис. 2) основний поліпептид отриманої фракції може бути ідентифікований як чинник спряження хлоропластів CF₁.

Визначення карбоангідразної активності у протеїнових зонах отриманої фракції проводили в нативному гелі за допомогою рН-індикатора бромтимолового синього, колір якого змінюється з синього на жовтий у діапазоні значень рН від 7,6 до 5,8. Якщо гелі занурені у буферний розчин, насичений CO₂, у місцях локалізації карбоангідраз активується реакція гідратації вуглекислого газу, у ході якої утворюється нестійка вугільна кислота. При розкладі H₂CO₃ вивільнюються протони, які призводять до локального зниження рН, що наочно реєструється зміною кольору індикатора (рис. 3а). Карбоангідразну активність у протеїнових зонах отриманої фракції CF₁ у нативному гелі визначали ще одним методом: гелі

занурювали у інкубаційне середовище – 2 мМ CoSO₄, 5 мМ H₂SO₄, 2 % (в/об) NaHCO₃, 90 мМ Na₂SO₄ та витримували дві години за температури 20 °С. Потім гелі обробляли розведеним розчином Na₂S. Багаторазово промивали водою. У місцях розташування ферменту утворювався чорний осад кобальт сульфід (рис. 3б).

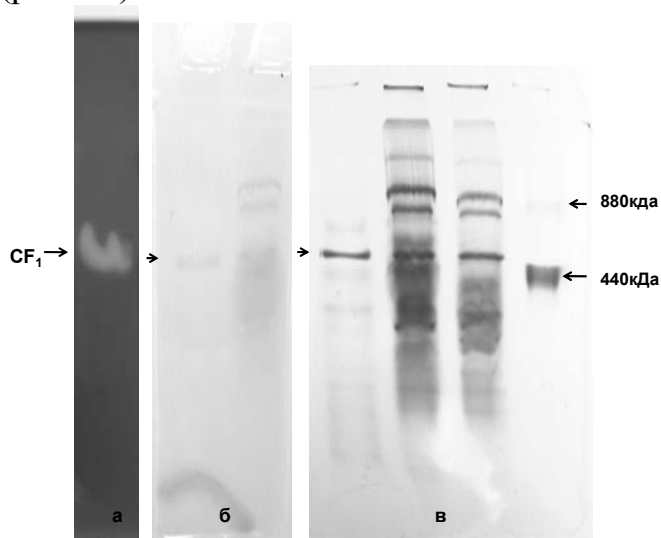


Рис. 3. Карбоангідразна активність білкових зон очищеного чинника спряження після нативного ПААГ електрофорезу: а – ПААГ, забарвлений бромтимоловим синім, б – ПААГ, що інкубували за наявності 2 мМ CoSO₄, в – ПААГ, оброблений барвником Кумасі G-250 (880 кДа, 440 кДа – білки-маркери (димер та мономер феретину))

Результати визначення карбоангідразної активності свідчать, що поліпептидна зона, яка виявилася каталітично активною у реакції гідролізу АТФ, проявляє також і карбоангідразну активність. Тобто, протеїновий комплекс, локалізований у цій зоні, здатен каталізувати реакцію інтерконверсії вуглекислого газу у бікарбонат з вивільненням і поглинанням протонів відповідно.

Таким чином, результати дослідження підтверджують, що ізольована каталітична частина АТФсинтази – мультисубодиничний чинник спряження CF₁ поряд з АТФазною має також і карбоангідразну активність. Виникає питання про можливе значення цієї ензиматичної функції для роботи АТФсинтазного комплексу, фундаментальним призначенням якого є забезпечення синтезу АТФ з АДФ і фосфату. Оскільки за фізіологічних умов фосфорилування АДФ пов'язане з поглинанням, а гідроліз АТФ – з утворенням протонів, то здатність карбоангідрازی прискорювати виведення і перенесення протонів із зони реакції може мати критичне значення для забезпечення високої швидкості реакцій фотофосфорилування і гідролізу АТФ.

Обговорюючи можливу роль знайденої карбоангідразної активності в механізмі роботи АТФсинтазного комплексу, необхідно зауважити, що усі відомі КА є металоензимами, в активному центрі яких наявний іон цинку [13]. Відомі також кадмій-вмісні форми КА, які синтезуються у клітинах деяких діатомових водоростей при дефіциті цинку в середовищі. У цьому зв'язку слід підкреслити, що ні фактор CF₁, ні повний комплекс АТФсинтази не містять іонів цинку або кадмію. Разом з цим до складу АТФсинтази обов'язково входять іони магнію, які утворюють разом з АТФ або АДФ субстратні комплекси, компетентні в реакціях гідролізу, або синтезу АТФ. Наявність у просторовій структурі CF₁ іонів магнію підтверджується даними, отриманими за допомогою рентгеноструктурного аналізу. Ці дані свідчать про наявність трьох молекул MgATP, включених до некаталітичних центрів CF₁ [14]. Чи здатні ці іони брати участь у забезпеченні

карбоангідразної активності комплексу – невідомо. Раніше карбонгідразна активність була знайдена у фотосистемі II – мультисубодиничному хлорофіл-протеїновому комплексі тилакоїдів, який, також як і АТФсинтаза, не містить ні іонів цинку, ні іонів кадмію [13], і функціонування якої пов'язано з необхідністю транспортування зовні великої кількості протонів, що утворюються при фотосинтетичному розкладі води. До складу фотосистеми II, як показано структурними дослідженнями, входять іони кальцію [13], які ймовірно можуть брати участь у формуванні активного центру ензиматичної карбоангідразної реакції.

Роль представників широкої родини КА полягає у прискоренні взаємоперетворення бікарбонату і протонів до карбон(IV) оксиду і води (або навпаки) – зворотної реакції, що відбувається досить повільно за відсутності каталізатора. Однією з функцій ензиму є стабілізація кислотно-лужного балансу в тканинах тварин і рослин, а також запобігання формуванню локальних градієнтів рН через пришвидшення транспортування протонів із центрів їхнього формування. Чисельні форми карбоангідраз присутні у різних компартментах рослинних, тваринних і бактеріальних клітин. Тому можна припустити, що продемонстрована в цій роботі карбоангідразна активність каталітичної частини АТФсинтази допомагає прискорювати синтез-гідроліз АТФ комплексом CF_1CF_0 через полегшення протонного обміну [15], пов'язаного із конвертацією форм вугільної кислоти.

Література

1. Beke–Somfai T., Lincoln P., Nordén B. Mechanical control of ATP synthase function: activation energy difference between tight and loose binding sites // *Biochemistry*. – 2010. – 49(3). – P. 401–403. doi: 10.1021/bi901965c.
2. Merchant S., Shaner S. L., Selman B. R. Molecular weight and subunit stoichiometry of the chloroplast coupling factor 1 from *Chlamydomonas reinhardi* // *J. Biol. Chem.* – 1983. – 258(2). – P. 1026–1031.
3. Tiedge H., Liinsdorf H., Schafer G., Schairer H. U. Subunit stoichiometry and juxtaposition of the photosynthetic coupling factor 1: Immunoelectron microscopy using monoclonal antibodies // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 1985. – 82. – P. 7874–7878.
4. Engelbrecht S., Schurmann K., Junge W. Chloroplast ATP synthase contains one single copy of subunit 6 that is indispensable for photophosphorylation // *Eur. J. Biochem.* – 1989. – № 179. – P. 117–122.
5. Lien S., Racker E. Preparation and assay of chloroplast coupling factor CF_1 // *Methods Enzymol.* – 1971. – № 23. – P. 547–555.
6. Мальян А. Н. Некаталитические нуклеотидсвязывающие центры: свойства и механизм участия в регуляции активности АТФ-синтаз // *Успехи биол. хим.* – 2013. – № 53. – P. 297–322.
7. Онойко Е. Б., Полищук А. В., Золотарева Е. К. Стимулирование фотофосфорилирования в изолированных хлоропластах шпината экзогенным бикарбонатом: роль карбоангидразы // *Доповіді НАН України*. – 2010. – № 10. – С. 161–165.
8. Семеніхін А. В., Золотарьова О. К. Ідентифікація карбоангідразної активності, асоційованої з білковими комплексами фотосинтетичних мембран хлоропластів шпинату // *Доповіді НАН України*. – 2014. – № 5. – С. 160–165.

9. Степанова А. М., Никифорова Л. Ф. Методика выделения латентной Ca^{2+} – АТФ-азы из хлоропластов гороха // Методы биохимического анализа растений / под ред. В. В. Полевого, Г. Б. Максимова. – Л. : Изд-во ЛГУ, 1978. – С. 62–68.
10. Allen J. M., Hyncik G. Localization of alkaline phosphatases in gel matrices following electrophoresis // J. Histochem. Cytochem. – 1963. – 11, no. 2. – P. 169–175.
11. Lowry O. H., Rosenbrough N. J., Farr A. L., Randell R. J. Protein measurement with the Folin phenol reagent // J. Biol Chem. – 1951. – № 193. – P. 265–275.
12. Arnon D. I. Copper enzymes in isolated chloroplasts. Polyphenolase in *Beta vulgaris* // Plant Physiol. – 1949. – 24, No 1. – P. 1–154.
13. Игнатова Л. К., Руденко Н. Н., Христин М. С., Иванов Б. Н. Гетерогенная природа карбоангидразной активности тилакоидных мембран // Биохимия. – 2006. – 71, № 5. – С. 651–659.
14. Bowler M. W., Montgomery M. G., Leslie A. G. W., Walker J. Ground state structure of F1-ATPase from bovine heart mitochondria at 1.9 Å resolution // J. Biol. Chem. – 2007. – № 282. – P. 14238–14242.
15. Zolotareva E., Polishchuck A., Semenikhin A., Onoiko E. The contribution of light-dependent bicarbonate uptake in thylakoid membrane energization // T. Kuang et al., Photosynthesis Research for Food, Fuel and the Future © Zhejiang University Press, Hangzhou and Springer-Verlag Berlin Heidelberg. – 2013. – P. 197–202.

УДК 547.315.2+547.557.1

Смалиус В. В., Бондарчук С. В.

Черкаський національний університет імені Богдана Хмельницького

РЕАКЦИЙНА ЗДАТНІСТЬ ХЛОРУ В 1-[*n*-(ТІАЗОЛІЛ-2'-АМІДОСУЛЬФОНІЛ)ФЕНІЛСУЛЬФОНІЛ]-4-ХЛОРО-2-БУТЕНІ

Дегідрохлоруванням 1-[*n*-(тіазоліл-2'-амідосульфоніл)фенілсульфоніл]-4-хлоро-2-бутену триетиламіном синтезовано 1-[*n*-(тіазоліл-2'-амідосульфоніл)фенілсульфоніл]-1,3-бутадиєн. Нуклеофільним заміщенням атома Хлору в 1-[*n*-(тіазоліл-2'-амідосульфоніл)фенілсульфоніл]-4-хлоро-2-бутені одержано жирно-ароматичний спирт, сульфоніловмісний органічний сульфід та третинні жирно-ароматичні аміни. Особливості структури та реакційної здатності даних молекул досліджено за допомогою методу ВЗЛР/6-311++G(2d,2p).

Дегидрохлорированием 1-[*n*-(тиазолил-2'-амидосульфонил)фенилсульфонил]-4-хлоро-2-бутена триэтиламином синтезировано 1-[*n*-(тиазолил-2'-амидосульфонил)фенилсульфонил]-1,3-бутадиен. Нуклеофильным замещением атома Хлора у 1-[*n*-(тиазолил-2'-амидосульфонил)фенилсульфонил]-4-хлоро-2-бутене получено жирно-ароматический спирт, сульфонилодержащий органический сульфид и третичные жирно-ароматические амины. Особенности структуры и реакционной способности данных молекул исследованы с помощью метода ВЗЛР/6-311++G(2d,2p).

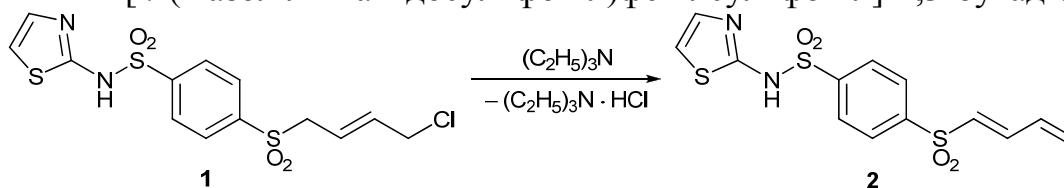
1-[4-(Thiazolyl-2'-amidosulfonyl)phenylsulfonyl]-1,3-butadiene was synthesized by means of dehydrochlorination of 1-[4-(thiazolyl-2'-amidosulfonyl)phenylsulfonyl]-4-chloro-2-butene in triethylamine medium. Substitution of the chlorine atom in 1-[4-

(thiazolyl-2'-amidosulfonyl)phenylsulfonyl]-4-chloro-2-butene by various nucleophiles yields fatty-aromatic alcohol, sulfonyl-containing organic sulfide and tertiary fatty-aromatic amines. Structure and reactivity of these compounds are studied using the B3LYP/6-311++G(2d,2p) approach.

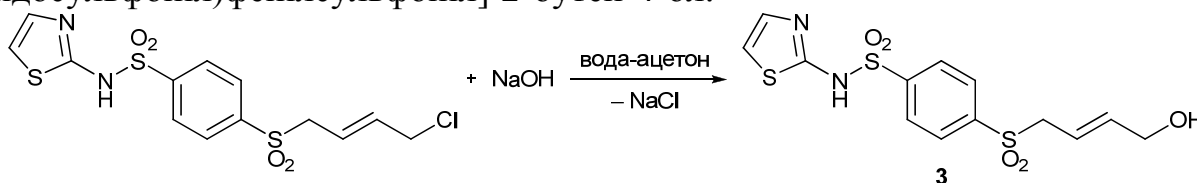
Ключові слова: 1-[*n*-(тіазоліл-2'-амідосульфоніл)фенілсульфоніл]-4-хлоро-2-бутен, 1-[*n*-(тіазоліл-2'-амідосульфоніл)фенілсульфоніл]-1,3-бутадиєн, жирно-ароматичний спирт, сульфоновмісний органічний сульфід, жирно-ароматичні третинні аміни.

Відомо [1], що діазотований норсульфазол досить активно вступає в реакцію з бутадієном в присутності сульфур(IV) оксиду. З метою синтезу різноманітних 4-функціонально заміщених 1-арилсульфоніл-2-бутенів, які містять фрагмент такого сульфаніламідного препарату як норсульфазол, видавалось доцільним дослідження активності атома Хлору в 1-[*n*-(тіазоліл-2'-амідосульфоніл)фенілсульфоніл]-4-хлоро-2-бутені.

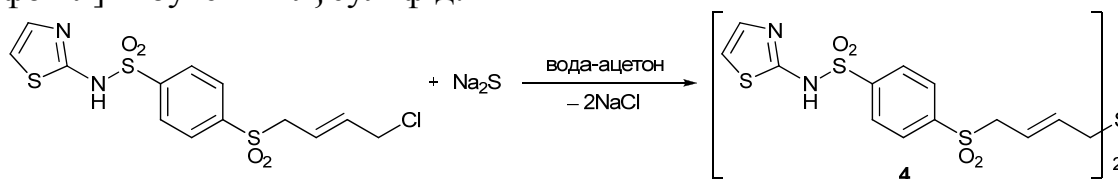
Алільний атом Хлору в продуктах хлорарилсульфонілювання бутадієну, як показали досліди [2], може легко дегідрохлоруватися, а також заміщуватися різними нуклеофільними реагентами. Так, при нагріванні 1-[*n*-(тіазоліл-2'-амідосульфоніл)фенілсульфоніл]-4-хлоро-2-бутену з еквімолярною кількістю триетиламіну в розчині ацетону проходить елімінування гідрогенхлориду з утворенням 1-[*n*-(тіазоліл-2'-амідосульфоніл)фенілсульфоніл]-1,3-бутадієну:



1-[*n*-(Тіазоліл-2'-амідосульфоніл)фенілсульфоніл]-4-хлоро-2-бутен вступає також у реакцію гідролізу з утворенням відповідного первинного спирту. Встановлено, що при нагріванні ацетонового розчину арилсульфонілалкєну з 10 %-вим водним розчином натрій гідроксиду утворюється 1-[*n*-(тіазоліл-2'-амідосульфоніл)фенілсульфоніл]-2-бутен-4-ол:

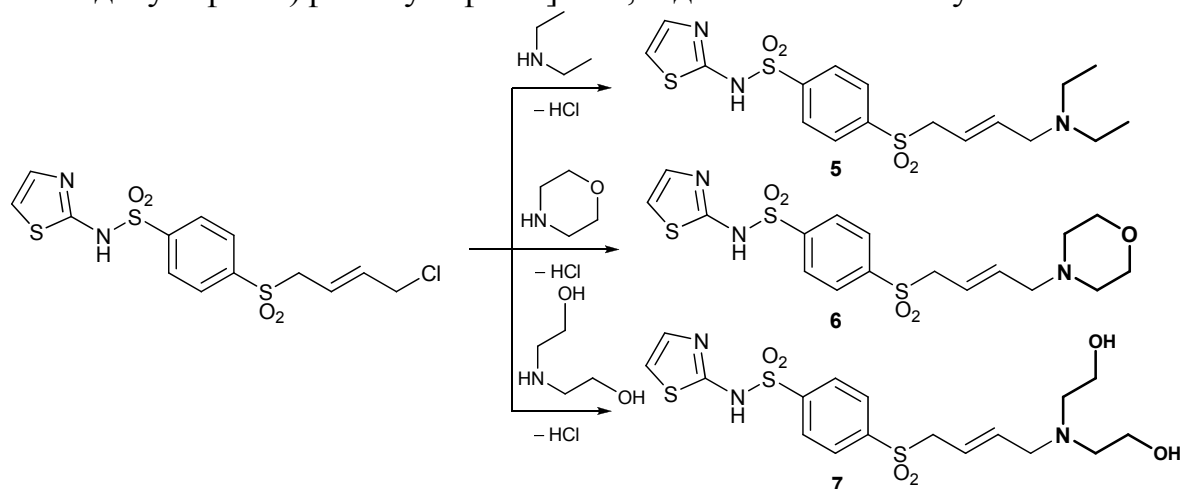


Продукт хлорарилсульфонілювання 1,3-бутадієну у водно-ацетоновому середовищі також легко вступає в реакцію з натрій сульфідом. У процесі реакції проходить нуклеофільне заміщення атомів Хлору двох молекул сульфону на сульфідну групу і утворюється *біс*-{1-[*n*-(тіазоліл-2'-амідосульфоніл)фенілсульфоніл]-2-бутен-4-іл} сульфід:

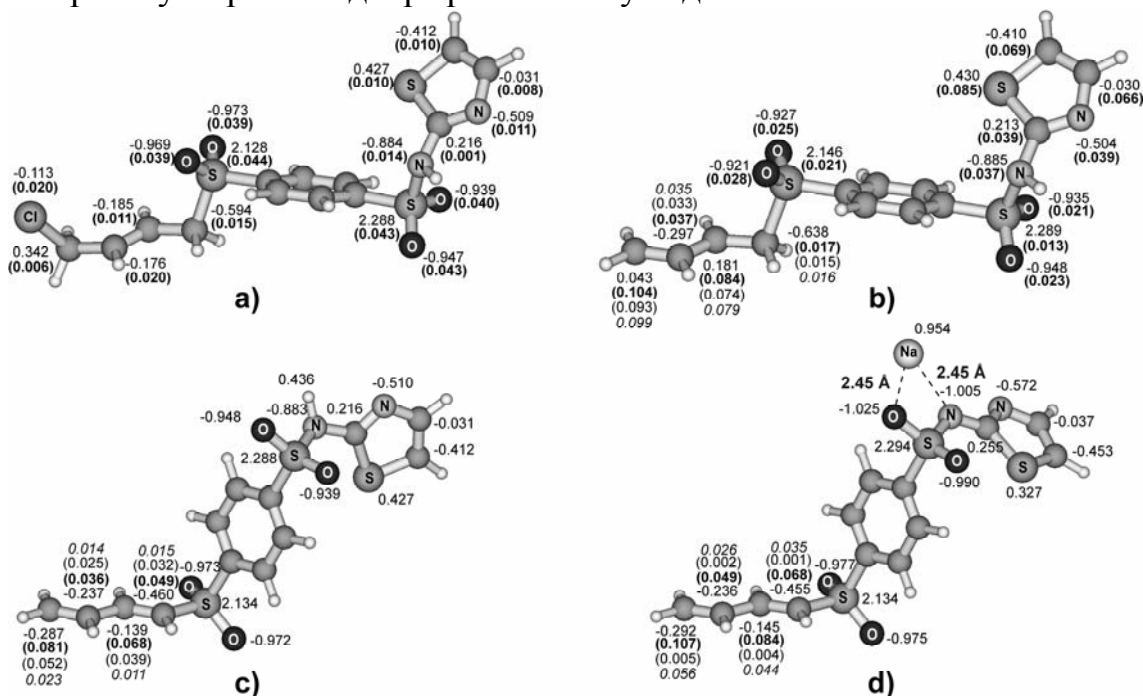


При нагріванні ацетонового розчину 1-[*n*-(тіазоліл-2'-амідосульфоніл)фенілсульфоніл]-4-хлоро-2-бутену з вторинними амінами утворюються

сульфоніловмісні жирно-ароматичні третинні аміни. Так, з еквімолярною кількістю діетиламіну, морфоліну та діетаноламіну виділені 1-[*n*-(тіазоліл-2'-амідосульфоніл)фенілсульфоніл]-4-*N,N*-діетиламіно-2-бутен, 1-[*n*-(тіазоліл-2'-амідосульфоніл)фенілсульфоніл]-4-*N*-морфоліл-2-бутен і відповідно 1-[*n*-(тіароліл-2'-амідосульфоніл)фенілсульфоніл]-4-*N,N*-діетаноламіно-2-бутен:



Встановлено, що гідроген амідної групи у синтезованих нами 4-функціонально заміщених 1-[*n*-(тіазоліл-2'-амідосульфоніл)фенілсульфоніл]-2-бутенах, при дії на них водного розчину натрій гідроксиду, легко заміщується на атом Натрію з утворенням добре розчинних у воді солей.



Заряди на атомах розраховані з використанням натуральних орбіталей (NBO) – нежирні значення
 Фукуї індекси для нуклеофільної атаки (f^+) – жирні значення в дужках
 Фукуї індекси для електрофільної атаки (f^-) – нежирні значення в дужках
 Фукуї індекси для радикальної атаки (f^{\cdot}) – курсивні значення

Рис. 1. Структури вихідного бутену **1** (а), катіону алільного типу **1⁺** (б), дієну **2** (с) та відповідного натрій амідю **8** (d) оптимізовані методом PCM/B3LYP/6-311++G(2d,2p) у середовищі ацетону.

Для встановлення особливостей будови та електронних індексів реакційної здатності сполук **1-7** та натрій 1-[*n*-(тіазоліл-2'-амідосульфоніл)фенілсульфоніл]-

1,3-бутадієну **8** нами була проведена оптимізація геометрії даних речовин з використанням теорії функціоналу густини. Одержані стаціонарні структури, а також деякі локальні дескриптори реакційної здатності зображені на рис. 1. Оскільки ключовим інтермедіатом в усіх реакціях, що наведені вище, є катіон алільного типу 1^+ , нами було розраховано його індекс глобальної електрофільності (ω) за частково модифікованою [3; 4] схемою Парра [5], з використанням нового напівемпіричного методу PM7.

З метою з'ясування впливу 2-тіазоліламідосульфонільної та *n*-(тіазоліл-2'-амідосульфоніл)фенілсульфонільної груп на значення ω катіону 1^+ , нами були розраховані значення індексу ω також для 4-(фенілсульфоніл)бут-2-ен-1-ільного (1^+) та бут-2-ен-1-ільного (алільного) (1^{++}) катіонів. Дані величини ω становлять 22,8 еВ (1^+), 10,8 еВ (1^+) та 9,3 еВ (1^{++}). Звідси видно, що фенілсульфонільна група практично не змінює електрофільність алільного катіону, в той час як *n*-(тіазоліл-2'-амідосульфоніл)фенілсульфонільна група підвищує реакційну здатність проміжного катіону алільного типу 1^+ більше ніж удвічі. Це і зумовлює високу реакційну здатність бутену **1** в реакціях нуклеофільного заміщення.

Неочікуваним є те, що, незважаючи на формальну π -нуклеофільну природу дієну **2** (рис. 1, с), здатність до приєднання нуклеофільних реагентів (значення функції f^+) більша ніж електрофільних. Причиною цього є сильна електроноакцепторна природа *n*-(тіазоліл-2'-амідосульфоніл)фенілсульфонільної групи і такий дієн повинен важко вступати в реакції з типовими дієнофілами (наприклад, в реакції Дільса-Альдера).

Особливістю структури сульфону **8** є те, що атом Натрію координований одночасно з атомами Нітрогену і Оксигену (рис. 1, d). Сильна поляризація зв'язку N–Na під впливом сусіднього атома Оксигену сульфогрупи призводить до зростання вкладу резонансної структури енольного типу (схема 1, B).

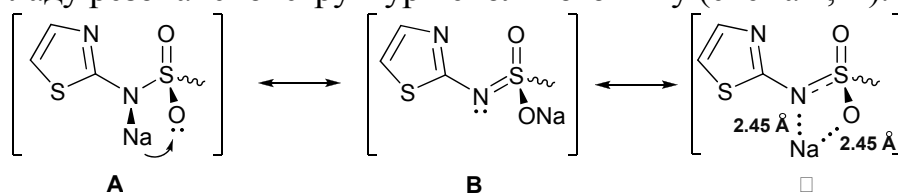


Схема 1. Деякі резонансні структури *n*-(тіазоліл-2'-амідосульфоніл)фенілсульфонільного фрагменту молекули сульфону **8**.

Суперпозиція резонансних структур А і В є причиною того, що основний вклад в реальну будову молекули в розчині робить структура С (схема 1). При цьому атом Натрію знаходиться практично у вигляді йона і здатний до відщеплення при додатковій поляризуючій дії розчинника.

Одержані органічні жирно-ароматичні сульфони та їх солі, функціоналізовані гідроксогрупою, сульфідною та аміногрупами, містять фрагмент сульфаниламідного препарату і можуть знайти застосування у якості фізіологічно активних речовин.

Література

- Смалиус В. В. Синтез та властивості 1-[*n*-(тіазоліл-2'-амідосульфоніл)фенілсульфоніл]-1,3-бутадієну / В. В. Смалиус // II Всеукраїнська науково-

практична конференція “Сучасні проблеми природничих наук та методики викладання – 2013”, Ніжин, 24–25 жовтня 2013 р. : тези допов. – 2013. – С. 165–166.

2. Смалиус В. В., Найдан В. М., Вуйцик Л. Б. Реакційна здатність хлору в 1-арилсульфоніл-4-хлоро- і 1-арилсульфоніл-2-метил-4-хлоро-2-бутенах / В. В. Смалиус, В. М. Найдан, Л. Б. Вуйцик // Хімія, технологія органічних речовин та їх застосування. Вісник Національного університету “Львівська політехніка”. – 2010. – № 667. – С. 71–78.
3. Bondarchuk S. V. State-dependent global and local electrophilicity of the aryl cations / S. V. Bondarchuk, B. F. Minaev // J. Phys. Chem. A – 2014. – accepted manuscript.
4. Bondarchuk S. V. Theoretical Study of the Triplet State Aryl Cations Recombination: A Possible Route to Unusually Stable Doubly Charged Biphenyl Cations / S. V. Bondarchuk, B. F. Minaev, A. Yu. Fesak // Int. J. Quantum Chem. – 2013. – 113, N24. – P. 2580–2588.
5. Parr R. G. Electrophilicity Index / R. G. Parr, L. von Szentpaly, S. Liu // J. Am. Chem. Soc. – 1999. – 121, N 9. – P. 1922-1924.

УДК 378.147:681.3.

Соколова І. В., Грузнова С. В.

Чернігівський національний педагогічний університет імені Т. Г. Шевченка

ВПРОВАДЖЕННЯ ІНФОРМАЦІЙНИХ ТЕХНОЛОГІЙ У НАВЧАЛЬНИЙ ПРОЦЕС ВИЩИХ НАВЧАЛЬНИХ ЗАКЛАДІВ

У статті розглядаються питання впровадження інформаційних технологій у навчальний процес з метою формування фахових компетенцій майбутніх учителів хімії. Розглянуто особливості впровадження електронного підручника “Загальна та неорганічна хімія” в навчальний процес вищих навчальних закладів педагогічного спрямування.

Ключові слова: електронний підручник, інформаційні технології, професійні компетенції, мультимедіа, педагогічні програмовані засоби.

В статье рассматриваются вопросы внедрения информационных технологий в учебный процесс с целью формирования профессиональных компетенций будущих учителей химии. Рассмотрены особенности внедрения электронного учебника “Общая и неорганическая химия” в учебный процесс высших учебных заведений педагогического направления.

Ключевые слова: электронный учебник, новейшие информационные технологии, профессиональные компетенции, мультимедиа, педагогические программные средства.

The article deals with the implementation of information technology in the educational process in order to create professional competence of future teachers of chemistry. The features introduction of electronic textbook "General and Inorganic Chemistry" in the educational process of higher education teaching orientation.

Key words: electronic textbook, advances in information technology, professional competence, multimedia, pedagogical software tools.

Насьогодні комп'ютери стають необхідним атрибутом нашого життя, інформаційні технології створюють нові можливості отримання людиною знань. Актуальність використання інформаційних технологій у навчанні хімії у вищому навчальному закладі обумовлено тим, що в них закладені невичерпні можливості для навчання студентів на якісно новому рівні, і сприяють реалізації здібностей. Використання анімації і звукового супроводу в навчальних програмах впливають на декілька каналів сприйняття (аудіальний, кінестетичний, візуальний), що дозволяє при навчанні враховувати особливості кожного студента [1].

Комп'ютерні технології істотно підсилюють мотивацію до навчання, а це дозволяє підвищити рівень індивідуалізації за рахунок загального інтересу студентів використовувати комп'ютер і його можливості та інтенсифікувати процес навчання.

Сучасні інформаційні технології розглядаються як комплекс інформаційних засобів, інформаційних технологій та інформаційної продукції, який широко застосовується в освіті.

Інформаційно-комунікаційні технології (далі ІКТ) здатні вирішувати багато педагогічних завдань, надають абсолютно нові можливості для творчості, надбання і закріплення професійних навичок, дозволяють реалізувати нові форми і методи навчання [2].

Використання педагогічних програмних засобів при вивченні курсу загальної та неорганічної хімії мають наступні переваги:

- можливість збільшити обсяг теоретичного і практичного матеріалу, що охоплює різні розділи курсу хімії;
- підвищення наочності подачі матеріалу за рахунок кольору, звуку і анімації;
- оптимізація навчання студентів;
- підсилення мотивації навчального процесу.

В даний час, поряд з проблемами відбору змісту професійної підготовки, істотну значущість набули проблеми визначення педагогічних засобів, що сприяють професійному та особистісному становленню майбутніх учителів. Недоліки традиційної системи професійної підготовки особливо гостро впливають на процес викладання дисциплін предметного та професійного блоків [3].

Практика показує, що вдосконалення навчальних планів і програм не завжди сприяє підвищенню ефективності навчального процесу. Відрив навчання від вимог реальної практичної діяльності, формальний підхід до самого процесу навчання перешкоджають розвитку професійної компетентності майбутніх учителів хімії.

Реалізація завдань формування професійної компетентності на основі підсилення професійної спрямованості предметної підготовки можлива шляхом введення в навчальний процес елементів професійної діяльності, професійних проб, зміни форм і методів навчання [3].

Розроблений нами електронний підручник “Загальна та неорганічна хімія” спрямований на узагальнення та систематизацію хімічних знань, а також створення у студентів цілісних уявлень про основні поняття курсу “Загальна та неорганічна хімія”, на формування уявлень про свою майбутню професію та тих знань, умінь, навичок, які необхідні для успішного оволодіння професією вчителя хімії.

Основною метою впровадження електронного підручника в навчальний процес є підвищення якості та результативності освітнього процесу шляхом використання сучасних інформаційно-комунікаційних технологій.

Завдання:

- 1) збагатити навчальний процес використанням сучасних інформаційних технологій;
- 2) формувати фахові компетенції з хімії у студентів як компонента професійної освіти, використовуючи педагогічні програмовані засоби;
- 3) проаналізувати рівень сформованості фахових компетенцій з хімії у студентів через контроль успішності в курсі “Загальна та неорганічна хімія” (шляхом проведення поточного та підсумкового контролю).

Етапи впровадження електронного підручника “Загальна та неорганічна хімія” в навчальний процес:

1. Констатувальний етап – визначити рівень сформованості вмінь та навичок студентів та обґрунтувати методичне використання електронного підручника “Загальна та неорганічна хімія”.
2. Формувальний етап – розробити моделі формування фахових компетенцій та запропонувати форму та метод організації самостійної роботи студентів з використанням електронного підручника “Загальна та неорганічна хімія”.
3. Контрольний (заклучний) етап – проаналізувати результативність педагогічного експерименту та сформулювати висновки за його результатами [4].

Для визначення рівня сформованості вмінь та навичок студентів на першому етапі експерименту необхідно провести перевірючу контрольну роботу, її поелементний аналіз, який дозволить створити модель формування фахових компетенцій з хімії у майбутніх фахівців з використанням ІКТ.

Упровадження інформаційних технологій характеризується створенням таких компонентів:

- технічний компонент (вид використовуваних технічних засобів);
- програмний компонент (набір програмних засобів);
- предметний компонент (зміст конкретної предметної області науки, техніки, знання);
- методичний компонент (інструкції, порядок використання, оцінка ефективності та ін.)

Такі компоненти включені до впровадження електронного засобу навчання, який буде використовуватись студентами під час організації самостійної роботи [5].

Навчальний матеріал запропонованого нами електронного підручника з дисципліни “Загальна та неорганічна хімія” структурований відповідно до

технології модульного навчання. Даний програмний комплекс розроблений у спеціальній програмі для створення електронних підручників, лабораторних практикумів тощо, CourseLab 2.4. За змістом даний підручник розбито на 15 логічно завершених частин – змістових модулів, кожний з яких містить необхідну теоретичну частину, приклади розв'язування типових завдань, питання або тестові завдання для самоконтролю, завдання для самостійного розв'язування тощо. У теоретичній частині кожного модуля стисло і коротко викладено весь навчальний матеріал.

Вся інформація пред'являється послідовно, але разом з тим існує можливість повернутись до повторного перегляду матеріалу. Тестові завдання та завдання для самостійного розв'язування виділені окремими блоками, що дає змогу перевірити самим студентом якість засвоєння ним навчального матеріалу. Таким чином, електронний підручник виступає своєрідним керівником діями користувача для досягнення сформульованої викладачем у наявному вигляді навчальної мети.

Для впровадження електронного підручника “Загальна та неорганічна хімія” необхідно сформувати дві групи студентів: перша – експериментальна, друга – контрольна. В першій групі засобами для самостійного навчання хімії є електронний та друковані підручники, а в другій – тільки традиційні друковані підручники та інші методичні посібники.

В експериментальній групі студенти мають можливість самостійно проконтролювати рівень засвоєння хімічних знань, шляхом проходження спеціальних тестових завдань після кожного блоку знань, а в контрольній групі такої можливості немає. Рейтинговий контроль по модулю в обох групах здійснюється шляхом проведення традиційних контрольних робіт та колоквиумів.

В ході виконання експерименту буде проводитись діагностика критеріїв достовірності прояву фахових компетенцій з хімії, що дозволить зробити висновки щодо ефективності впровадження інформаційних технологій для формування професійних компетенцій у майбутніх вчителів.

Очікувані результати

У результаті проведення експерименту із впровадження сучасних інформаційних технологій в навчальний процес у ВНЗ повинні бути досягнуті наступні результати:

- якісне використання інформаційно-комунікаційних технологій у навчальному процесі;
- раціональне поєднання традиційного та інформаційно-технологічного навчання;
- ефективне формування фахових компетенцій з хімії у майбутніх учителів засобами інформаційних технологій.

Висновки. Використання електронних підручників дає змогу ефективно організувати самостійну роботу студентів з початковим рівнем навчальних досягнень для формування фахових компетенцій з хімії. А це дає змогу зробити реальним перетворення навчальної діяльності студента у модельно-професійну діяльність фахівця, що дозволить підвищити ефективність професійної підготовки майбутнього вчителя хімії.

Література

1. Інформатизація середньої освіти: програмні засоби, технології, досвід, перспективи / за ред. академіка АПН України В. М. Мадзогіна та д. т. н. Ю. О. Дорошенка. – К. : АПН України, Інститут педагогіки, 2003.
2. Нужная Е. М. Программа внедрения информационно-коммуникационных технологий в школьное образование // е-журнал “Первое сентября”, раздел: Преподавание информатики, Администрирование школы, Общепедагогические технологии.
3. Иродова И. А., Мазаева Л. Н. Формирование профессиональной компетентности в курсе “Элементарная физика” // Вестник Ярославского государственного педагогического университета им. К. Д. Ушинского. –2011. – № 5. – С. 54.
4. Шевель Б. О. Формування фахових компетенцій майбутніх інженерів-педагогів засобами інформаційно-комунікаційних технологій : автореферат на здобуття наукового звання кандидата педагогічних наук. – Київ, 2011. – С. 11–14.
5. Скворцова С. О. Формування професійної компетентності в майбутнього вчителя математики // е-журнал “Педагогічна наука: історія, теорія, практика, тенденції розвитку”. – 2010. – №4. – С. 85.

УДК 547.74

Стащенко К. В., Суховєєв В. В., Москаленко О. В., Демченко А. М.

Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя

СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ 1-АРИЛ-5-ОКСОПІРОЛІДИН-3-КАРБОНОВИХ КИСЛОТ

У статті розглянуто похідні 1-арил-5-оксопіролідін-3-карбонної кислоти в якості біологічно активних речовин. Досліджено спектральні, фізико-хімічні особливості синтезованих речовин та взаємозв'язок “структура – активність” одержаних сполук.

Ключові слова: 1-арил-5-оксопіролідін-3-карбонні кислоти, структурні та фізико-хімічні особливості синтезованих речовин, зв'язок “структура – активність”.

В статье рассмотрены производные 1-арил-5-оксопиролидин-3-карбонной кислоты в качестве биологически активных веществ. Исследованы спектральные, физико-химические особенности синтезированных веществ и взаимосвязь "структура–активность" полученных соединений.

Ключевые слова: 1-арил-5-оксопиролидин-3-карбонные кислоты, структурные и физико-химические особенности синтезированных веществ, связь "структура–активность".

The article describes 1-aryl-5-oxopiperolidin-3-carboxylic acid as active substance. The spectral, physico-chemical properties of the synthesized compounds and the relationship between "structure–activity" of the compounds obtained.

Key words: 1-aryl-5-oxopiperolidin-3-carboxylic acids, structural and physico-chemical characteristics of the synthesized compounds, bond "structure - activity."

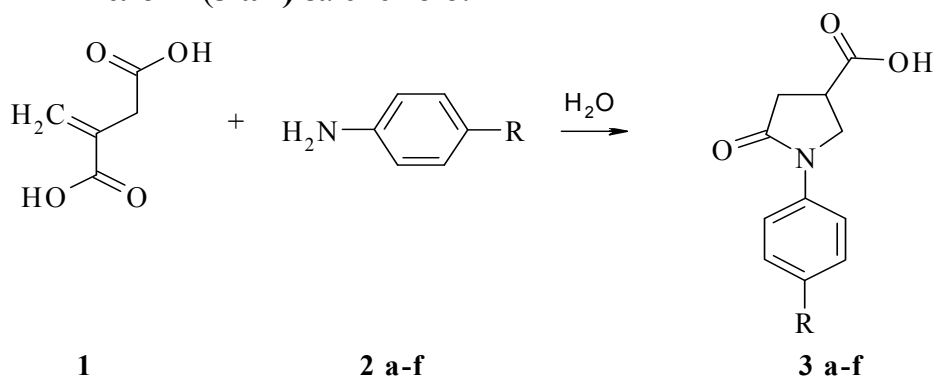
Синтез нових перспективних гетероциклічних сполук, які можна використати як фармацевтичні субстанції є однією з найбільш актуальних та важливих проблем сучасної органічної та фармацевтичної хімії.

Пріоритетним напрямом експериментальних досліджень у сучасній фармацевтичній хімії є синтез нових біологічно активних сполук з поліфункціональними властивостями. Серед нових лікарських засобів домінують роль відіграють саме п'яти- та шестичленні гетероциклічні сполуки. Їх фізіологічна активність пояснюється високою реакційною здатністю та легкістю їх включення в цикл біохімічних реакцій в організмі переважно без негативних побічних ефектів. Обсяги їх застосування пов'язані з особливостями синтезу вихідних гетероциклічних сполук. Нітрогеномісні гетероцикли знаходять широке застосування в медицині у вигляді лікарських засобів з широким спектром дії [1].

Тож синтез нових гетероциклічних сполук, як потенційних фармакологічних субстратів, на сьогодні є одним із пріоритетних напрямків сучасної експериментальної та прикладної хімії [1–10].

Тому метою нашого дослідження є синтез нових перспективних нітрогеномісних гетероциклічних сполук на основі піролідінкарбонових кислот та визначення можливості їх застосування як фармакологічних субстратів. Відомо, що деякі похідні піролідінкарбонових кислот мають нейропротекторну активність, використовуються для лікування гепатиту С, гіпертензії та серцевої недостатності, як антагоністи протеназоактивованих рецепторів, а також мають активність при поверхневій анестезії тощо [5; 6].

Нами було здійснено синтез нових похідних 1-арил-5-оксопіролідін-3-карбонових кислот (**3 a-f**) за видозміненими методиками [10]. Так, при взаємодії 2-метилен-1,4-бутандіоївої кислоти (**1**) з *para*-толуїдином (**2a**), *para*-анізидином (**2b**), *para*-фтораніліном (**2c**), *para*-хлораніліном (**2d**), сульфаніловою кислотою (**2e**) та з сульфаніламідом (**2f**) у водному розчині за температури 100 °С утворюються гетероциклічні кислоти (**3 a-f**) за схемою:



де R: CH₃ (**3a**); OCH₃ (**3b**); F (**3c**); Cl (**3d**); SO₃H (**3e**); SO₂NH₂ (**3f**).

Склад і будову зазначених сполук підтверджено елементним аналізом і методом ЯМР ¹H спектроскопії.

Моделювання фармакологічної активності одержаних сполук (**3 a-f**) проведено нами за допомогою комп'ютерної програми PASS (Prediction of Activity spectra for Substances) версії 1.703.

Встановлено, що вони є досить перспективними сполуками як інгібітори (наприклад, *Gluconate 2-dehydrogenase (acceptor) inhibitor*).

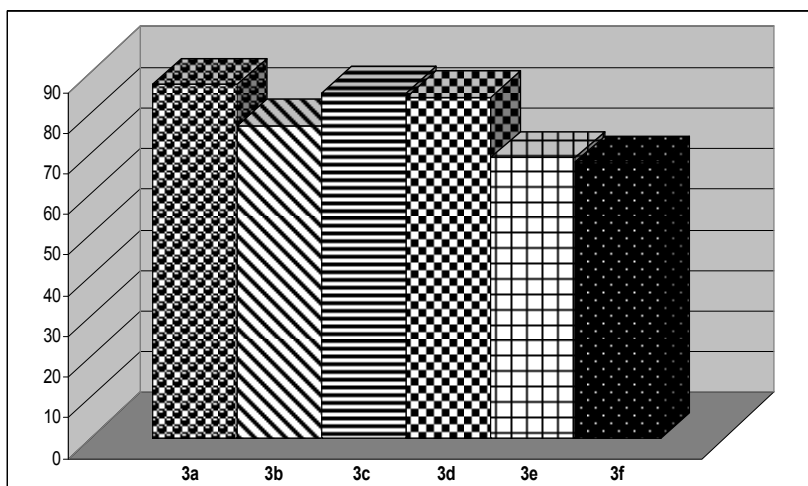


Рис. Залежність *Gluconate 2-dehydrogenase (acceptor) inhibitor* від просторових властивостей замісника R у сполуках (3a-f)

Таблиця

Кореляція активності інгібування глюконат-2-гідрогенази синтезованих сполук з константами Брауна ($\sigma_{\text{пара}}^+$) [11]

Замісник	CH ₃	F	Cl	OCH ₃
Константи ($\sigma_{\text{пара}}^+$)	-0,31	-0,07	0,11	0,78
Інгібування	0,869	0,851	0,841	0,687

Вплив природи замісника на фармакологічну активність синтезованих речовин змінюються в наступному ряді:



Одержаний ряд добре корелює з константами Брауна ($\sigma_{\text{пара}}^+$), що характеризують взаємодію замісника з зарядом, що виникає в процесі реакції (див. табл.).

Відповідно до одержаних результатів можна стверджувати, що синтезовані сполуки можуть мати практичний інтерес для пошуку нових фармацевтичних субстанцій, що виявляють поліфункціональний терапевтичний ефект, при урахуванні електронних властивостей замісника R в ароматичному кільці.

За результатами проведених досліджень можна зробити наступні **висновки**:

1. Синтезовано сполуки на основі ітаконової кислоти та ароматичних амінів, сульфанілової кислоти та сульфаніламиду.
2. Досліджені деякі фізико-хімічні та фармакологічні властивості одержаних сполук.
3. Проаналізувано залежність "структура – активність" з метою пошуку нових фармацевтичних субстанцій.

Література

1. Фармацевтична хімія / за заг. ред. П. О. Безуглого. – Вінниця. : Нова книга, 2008. – 560 с.
2. Пожарский А. Ф. Теоретичні основи хімії гетеро циклів. – М. : Хімія, 1985. – 279 с.
3. Сырье и продукты промышленности органических и неорганических веществ (часть II) – Санкт-Петербург, 2003. – С. 192–193.
4. Страчунский Л. С., Козлов С. Н. Сульфаниламиды. – М. : Боргес, 2002. – 432 с.
5. Тринус Ф. П. Фармакотерапевтический справочник. – К. : Здоровье, 1989. – 640 с.

6. Пат. № 63971 Україна, МПК С07D 295/16 (2006.01) Спосіб одержання N-піролідинкарбонових кислот / О. О. Юрченко, О. І. Лахтадир, С. О. Юрченко, О. О. Чайковська, Р. В. Смалій, Н. А. Штиль, О. М. Костюк. – № u 2011 03940; Заявл. 01.04.2011; Опубл. 25.10.2011, Бюл. № 20.
7. Островская Р. У. Антидепрессанты иноотропы. –М. : Медицина, 1982. – С. 101–113.
8. Патент № 842328 Україна, МПК С07D 487/04 (2006.01) Гідрохлорид 3-(3¹,5¹-ди-требутил-4¹-гідроксифеніл)-6,7-дигідро-5Н-піроло[1,2-]імідазолу, що має проти-пухлинні властивості / А. М. Демченко, В. В. Суховєєв, О. В. Москаленко, О. Й. Гриневич. – № u 2013 05748; Заявл. 07.05.2013; Опубл. 10.10.2013, Бюл. № 19.
9. Пат. (на корисну модель) № 83239 Україна, МПК (2013.01) С07D 417/00 А61К (2006.01) 2-(4,5-Дифеніл-4Н-[1,2,4]триазол-3їл-сульфаніл)- N-арилацетаміди, що мають протипухлинну активність / А. М. Демченко, В. В. Суховєєв, В. А. Георгіянци, Н. Б. Саїдов, І. М. Кадамов, О. Й. Гриневич. – № u 2013 04229; Заявл. 05.04.2013; Опубл. 27.08.2013, Бюл. № 16.
10. Москаленко О. В. Синтез нових похідних 1-арил(гетерил)-піролідин-2-онів / О. В. Москаленко, А. М. Демченко, В. В. Суховєєв, В. О. Янченко // II Всеукраїнська науково-практична конференція “Сучасні проблеми прподничих наук та методики викладання” (до 80-ї річниці від дня створення природничо-географічного факультету) : матеріали доповідей / за загальною редакцією І. В. Марисової. – Ніжин : НДУ імені Миколи Гоголя, 2013. – С. 161–162.
11. Константы заместителей. Режим доступу:
http://kochem.samsu.ru/O□_doc/constants.htm. – Назва з екрана.

УДК 543.429.22+544.421.032.4+577.334

¹Суховєєв О. В., ²Хоменко А. О., ¹Кононець Л. А., ¹Вовк А. І.

¹ Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України;

² Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя

ВЗАЄМОДІЯ НІТРОКСИЛЬНИХ РАДИКАЛІВ НА ПЛАТФОРМІ РЕЗОРЦИНАРЕНУ З АСКОРБАТОМ У МОДЕЛЬНИХ СИСТЕМАХ

Методом ЕПР-спектроскопії було досліджено особливості взаємодії нітроксильних радикалів на молекулярній платформі резорцинаренів з аскорбіновою кислотою в біоміметичних системах. Встановлено, що тетра-ТЕМРО резорцинарен виявляє більшу реакційну здатність відносно аскорбату порівняно з 2,2,6,6-тетраметилпіперидин-1-оксидом (ТЕМРО).

Ключові слова: ЕПР-спектроскопія, нітроксильні радикали, аскорбінова кислота, ліпосоми, альбумін, ТЕМРО, резорцинарени.

Методом ЭПР-спектроскопии было исследовано особенности взаимодействия нитроксильных радикалов на молекулярной платформе резорцинаренов с аскорбиновой кислотой в биомиметических системах. Установлено, что тетра-ТЕМРО резорцинарен проявляет большую реакционную

способность относительно аскорбата по сравнению с 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-оксидом (ТЕМРО).

Ключевые слова: ЭПР-спектроскопия, нитроксильные радикалы, аскорбиновая кислота, липосомы, альбумин, ТЕМРО, резорцинарены.

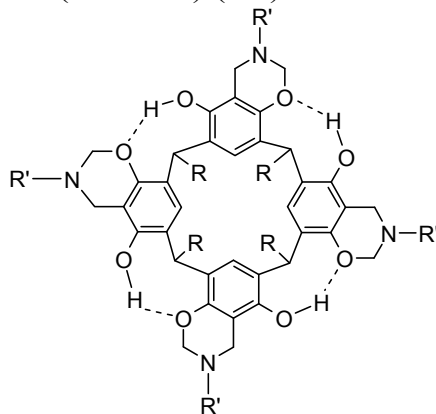
The EPR spectroscopy technique has been used to study the interaction of nitroxides based on resorcinarene molecular platform with ascorbic acid in the biomimetic systems. The research revealed that tetra-TEMPO resorcinarenes have higher reactivity to ascorbic acid in comparison with 2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-oxyl (TEMPO).

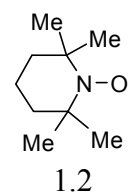
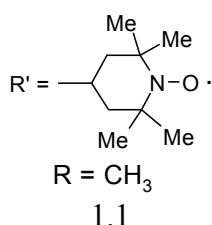
Key words: EPR spectroscopy, nitroxide radicals, ascorbic acid, liposomes, albumin, TEMPO, resorcinarenes.

Одним з інформативних методів досліджень у біології та хімії є ЕПР-спектроскопія [1]. Дослідження стабільних нитроксильних радикалів обумовлені широким спектром їх можливого застосування, у тому числі в біології та медицині. Ці відносно стабільні сполуки можуть використовуватися як спінові мітки і спінові зонди у мікрогетерогених біосистемах [2–4], здатні взаємодіяти з вуглець-центрованими та іншими радикалами і брати участь в окисно-відновних перетвореннях [5–8]. Нитроксильні радикали можуть також використовуватися як контрастні агенти в МРТ-дослідженнях [9]. Синтезовано численні спін-мічені похідні вітамінів, коферментів, ферментних субстратів та вивчено їх фізико-хімічні властивості в біохімічному оточенні [10].

Одним із основних антиоксидантів, які містяться в живих організмах, є аскорбат (вітамін С). Він є природним антиоксидантом, що здатний відновлювати нітроксиди [11; 12]. У зв'язку із цим синтез і дослідження нових нитроксильних радикалів для можливого застосування *in vivo* може бути спрямований на: одержання нитроксильних радикалів, які будуть стійкими до дії аскорбату [13]; дослідження нитроксильних радикалів, чутливих до аскорбінової кислоти з метою визначення її концентрації в біологічних системах [14–16].

Метою наших досліджень було вивчення властивостей нитроксильних радикалів при взаємодії з аскорбатом за наявності альбуміну та ліпосом з яєчного лецитину. Як спіновий зонд використовували стабільний нитроксильний радикал тетра-ТЕМРО-резорцинарен (1.1) [17], а для порівняння обрали 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-оксид (ТЕМРО) (1.2).





ЕПР дослідження проводили на ЕПР спектрометрі Varian E-3 X- діапазону (9 ГГц). Підготовлені зразки вміщували в капіляри з внутрішнім діаметром 0,8 мм, які далі розташовували в стандартних кварцових ампулах Norrell S EPR 250S. Для калібрування приладу записували спектри стандартних зразків з відомими значеннями g-фактора Mn^{2+}/MgO (3 та 4 лінії) таДФПГ. Параметри експерименту складали: частота і потужність мікрохвильового випромінювання – 9,11 ГГц та 0,5 мВ, відповідно; частота модуляції – 100 кГц; амплітуда модуляції – 3,2 Гс; діапазон сканування – 50 Гс з напруженістю магнітного поля в центрі 3205 Гс; константа часу – 1 с; час розгортки – 4 хв.

Приготування суспензій ліпосом здійснювали за методикою [18]. До наважки яєчного фосфатидилхоліну (0,08г) додавали 4,5 мл хлороформу, 0,5 мл $1 \cdot 10^{-2}$ М розчину нітроксильного радикалу. Потім одержану суміш випарювали при 50° . Одержану плівку змивали 5 мл буферу (0,1 М трис-НСІ буферу, рН= 7,4 або 7,75). Гетерогенну систему витримували під впливом ультразвукового дезінтегратора Teshpan UD-11 упродовж 15 хв з частотою $22 \pm 0,165$ кГц в кавітаційному режимі. Для попередження перегрівання кварцову комірку з суспензією ліпосом поміщали в льодову баню. Розчини нітроксильного тетрарадикалу додавали безпосередньо при приготуванні ліпосом. Після цього суспензію ліпосом центрифугували протягом 2 хв. Працювали з надосадовим шаром.

На основі кінетичних закономірностей зниження інтенсивності сигналу ЕПР нітроксильних радикалів при взаємодії з аскорбатом нами було розраховано константи швидкості псевдопершого порядку k_1 . В проведених дослідах початкова концентрація сполуки 1.1 складала 1/4 концентрації сполуки 1.2. (табл. 1). Із залежності констант швидкості k_1 від концентрації аскорбату було отримано значення констант швидкості другого порядку k_2 (табл. 2).

Таблиця 1

Константи швидкості псевдопершого порядку взаємодії нітроксильних радикалів **1.1** та **1.2** з аскорбатом при різних концентраціях та значеннях рН

Буфер	[аскорбат] $\cdot 10^4$, М	(1.1) $k_1 \cdot 10^3$, с ⁻¹	(1.2) $k_1 \cdot 10^3$, с ⁻¹
трис-НСІ, рН= 7,4	4	2,62	1,25
	10	6,07	3,30
	16	9,87	5,20
	22	12,70	6,00
	28	17,29	9,94
трис-НСІ, рН= 7,75	4	3,48	1,42
	8	7,58	1,67
	12	12,99	2,27
	16	16,39	4,40
	20	21,52	5,63
	24	25,20	8,90

	28	35,21	12,82
	32	35,82	15,05

Таблиця 2

Константи швидкості другого порядку взаємодії макроциклічного радикалу 1.1 та TEMPO (1.2) з аскорбатом при різних значеннях рН

Буфер	1.1	1.2
	$k_2, M^{-1}c^{-1}$	$k_2, M^{-1}c^{-1}$
трис-НСІ буфер, рН=7,4	6,00	3,35
трис-НСІ буфер, рН=7,75	12,10	5,13

Результати проведених експериментів показали залежність швидкості взаємодії нітроксильних радикалів з аскорбатом від рН та особливостей біоміметичного середовища. Як видно з таблиць 1 та 2, нітроксильний радикал на основі резорцинарену 1.1 має вищу реакційну здатність, ніж TEMPO. Очевидно, вища реакційна здатність 1.1 порівняно з TEMPO обумовлена наявністю в його будові макроциклічної платформи.

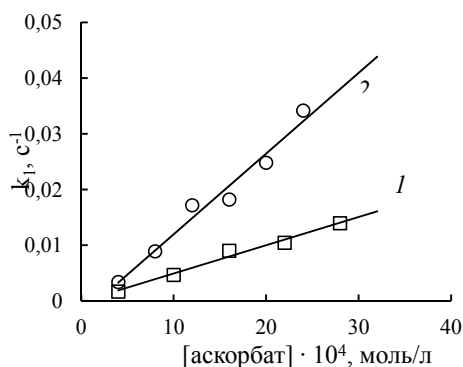


Рис. 1. Кінетика взаємодії макроциклічного радикалу 1.1 з аскорбатом в присутності ліпосом (1) та без ліпосом (2)

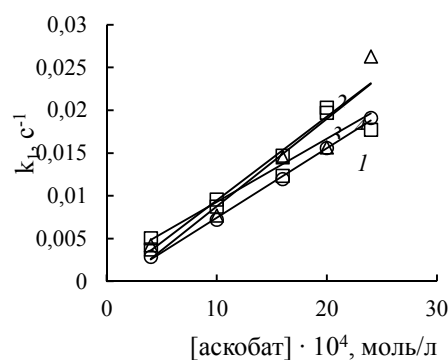


Рис. 2. Кінетика взаємодії аскорбату зі сполукою 1.1 в присутності альбуміну. Концентрації альбуміну: 1- 0, 2 - $0,1 \cdot 10^{-4}$ М, 3 - $0,5 \cdot 10^{-4}$ М, 4 - $0,1 \cdot 10^{-3}$ М

Встановлено, що швидкість взаємодії нітроксильних радикалів з аскорбатом зменшується при введенні в систему розчину ліпосом (рис. 1) і мало залежить від концентрації альбуміну (рис. 2).

Встановлені особливості взаємодії нітроксильних радикалів з аскорбатом у різних біоміметичних системах можуть бути використані для цілеспрямованого синтезу нових нітроксильних радикалів як ефективних антиоксидантів, а також для визначення концентрації аскорбату в біологічних системах. Водночас, використання ліпосом може забезпечити більшу стабільність нітроксильних радикалів.

Автори вдячні докт. хім. наук О. М. Шиванюку за синтез сполуки 1.1.

Література:

1. Soule B. P., Hyodo F., Matsumoto K. et al. The chemistry and biology of nitroxide compounds // Free Radic. Biol. Med. – 2007. – № 42. – P. 1632–1650.
2. Borbat P. P., Costa-Filho A. J., Earle K. A. et al. Electron spin resonance in studies of membranes and proteins // Science. – 2001. – Vol. 291, № 5502. – P. 266–269.

3. Бинюков В. И., Борунова С. Ф., Гольдфельд М. Г. и др. Исследование структурных переходов в биологических мембранах методом спинового зонда; температурные изменения мембран бактерий // Биохимия. – 1971. – Т. 36, № 6. – С. 1149–1155.
4. Witte F. M., Engberts J. B. F. N. An ESR spin probe study of micelle-polymer complexes. Poly(ethylene oxide)- and poly(propylene oxide)-complexed sodium dodecyl sulfate and cetyltrimethylammonium bromide micelles // J. Org. Chem. – 1988. – 53, № 13. – P. 3085–3088.
5. Skolimowski J., Kochman A., Gebicka L., Metodiewa D. Synthesis and Antioxidant Activity Evaluation of Novel Antiparkinsonian Agents, Aminoadamantane Derivatives of Nitroxyl Free Radical // Bioorg. Med. Chem. – 2003. – Vol. 11. – P. 3529–3539.
6. Samuni A. M., Barenholz Y. Site-activity relationship of nitroxide radical's antioxidative effect // Free Radic. Biol. Med. – 2003. – Vol. 34, № 2. – P. 177–185.
7. Krishna M. C., Russo A., Mitchell J. B., Goldstein S., Dafni H., Samuni A. Do nitroxide antioxidants act as scavengers of O₂. or as sod mimics? // J. Biol. Chem. – 1996. – Vol. 271, № 42. – P. 26026–26031.
8. Takeshita K., Saito K., Ueda J. et al. Kinetic study on ESR signal decay of nitroxyl radicals, potent redox probes for in vivo ESR spectroscopy, caused by reactive oxygen species // Biochim. Biophys. Acta. – 2002. – Vol. 1573. – P. 156–164.
9. Emoto M. C., Yamada K., Yamato M., Fujii H. G. Novel ascorbic acid-resistive nitroxide in a lipid emulsion: An efficient brain imaging contrast agent for MRI of small rodents // Neuroscience Lett. – 2013. – Volume 546. – P. 11–15.
10. Жданов Р. И. Парамагнитные модели биологически активных молекул. Наука, 1981. – 280 с.
11. Frei B., England L., Ames B. N. Ascorbate is an outstanding antioxidant in human blood plasma // Proc. Natl. Acad. Sci. – 1989. – USA 86. – P. 6377–6381.
12. Lozinsky E., Novoselsky A., Shames A. I. et al. Effect of albumin on the kinetics of ascorbate oxidation // Bioch. Biophys. Acta – 2001. – Vol. 1526. – P. 53–60.
13. Kinoshita Y., Yamada K., Yamasaki T., et al. In vivo evaluation of novel nitroxyl radicals with reduction stability // Free Radic. Biol. Med. – 2010. – Vol. 49, Issue 11. – P. 1703–1709.
14. Fuchs J., Groth N., Herrling T., Zimmer G. Electron Paramagnetic Resonance Studies on Nitroxide Radical 2,2,5,5-Tetramethyl-4-piperidin-1-oxyl (TEMPO) Redox Reactions in Human Skin // Free Radic. Biol. Med. – 1997. – Vol. 22, Issue 6. – P. 967–976.
15. Lozinsky E., Martin V. V., Berezina T. A., Shames A. I., Weis A. L., Likhtenshtein G. I. Dual fluorophore–nitroxide probes for analysis of vitamin C in biological liquids // J. Biochem. Biophys. Methods. – 1999. – Vol. 38, Issue 1. – P. 29–42.
16. Matsuoka Y., Yamato M., Yamasaki T., Mito F., Yamada K. Rapid and convenient detection of ascorbic acid using a fluorescent nitroxide switch // Free Radic. Biol. Med. – 2012. – Vol 53, Issue 11. – P. 2112–2118.

17. Vovk A. I.; Shivanyuk A. M., Bugas R. V., Muzychka O. V., Melnyk A. K. Antioxidant and antiradical activities of resorcinarene tetranitroxides. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2009. – Vol. 19, Issue 5. – P. 1314–1317.
18. Murakami M., Fukatsu K., Ohkawa S., Kasahara F., Sugawara T. ESR Study on the Antioxidant Activity of TAK-218 in Biological Model Membranes // *Chem. Pharm. Bull.* – 2000. – Vol. 48, № 6. – P. 784–792.

УДК 547

Фролов Д. А., Лиу Тхі Фионг Ліен, Стельмах А. Б., Матійчук В. С.

Львівський національний університет імені Івана Франка

3-ОКСО-2-(АРИЛГІДРАЗОНО)-ПРОПІОНАТИ, СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ

Досліджено взаємодію діазонієвих солей з метил 3-морфоліноакрилатом. Отримано ряд 3-оксо-2-(арилгідразоніо)-пропіонатів та вивчено їх властивості.

Ключові слова: азосполучення, 3-оксо-2-(арилгідразоніо)-пропіонати.

Исследовано взаимодействие диазониевых солей с метил 3-морфолиноакрилатом. Получен ряд 3-оксо-2-(арилгідразоніо)-пропанотів и изучены их свойства.

Ключевые слова: азосоединения, 3-оксо-2-(арилгідразоніо)-пропаноты.

The reaction of diazonium salts with methyl 3-morpholyacrylate has been investigated. A series of 3-oxo-2-(arylhydrazono)-propanotes were obtained and studied their properties.

Key words: azo coupling, 3-oxo-2-(arylhydrazono)-propanotes.

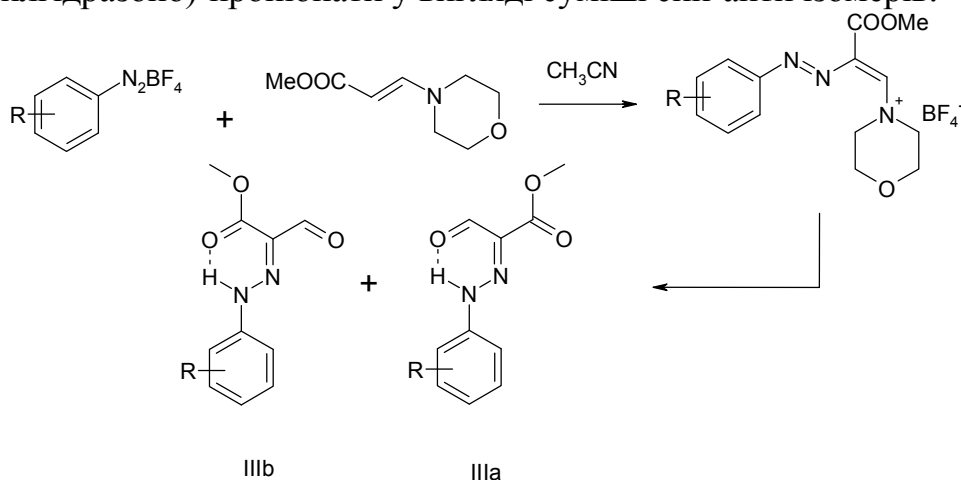
Хімія гетероциклічних сполук останнім часом інтенсивно розвивається, що зумовлено як формуванням теоретичних узагальнень у цій області, так і практичною цінністю досліджень. Особливий інтерес представляють біологічно активні гетероциклічні сполуки, що знаходять застосування не тільки в медицині, а й у ветеринарії, сільському господарстві та інших областях.

Серед таких особливе місце займають нітрогеномісні гетероцикли. Вони є складовими таких первинних метаболітів як білки та нуклеїнові основи. Крім того, серед вторинних метаболітів знайдено величезна кількість таких, що містять у своїй структурі згадані гетероцикли. Відомо також багато синтетичних речовин цього класу, які знаходять широке застосування.

Незважаючи на значні успіхи в розробці методів синтезу гетероциклів, вивчення їх хімічних властивостей, теоретичних узагальнень отриманих даних подальші дослідження в цій галузі є і буде надзвичайно актуальним. Становлення медичної хімії, поява комбінаторної хімії поставили перед хіміками-органіками ряд нових задач. Зокрема синтез великих масивів органічних молекул однотипної будови. Це можна реалізувати тільки при використанні в якості вихідних речовин легкодоступних реагентів. До таких належать діазонієві солі які в одну стадію з майже кількісним виходом комерційно доступних, як правило, дешевих ароматичних амінів.

Завдяки електрофільній природі діазнієвих солей вони легко вступають у реакції азосполучення із сполуками з активованою метиленовою чи метиновою групою (реакція Яппа-Клінгемана) та енамінами. Отримані аддукти широко використовуються в синтезі різноманітних азотовмісних гетероциклів. Зокрема, розроблена ефективна синтетична схема отримання функціоналізованих індолів, за Фішером, виходячи з арилдіазонієвих солей [1]. В інших синтетичних методиках аддукти реакції Яппа-Клінгемана слугують прекурсорам нітрилімінів у реакціях 2+3 циклоприєднання [2]. Відомі також і внутрішньомолекулярні реакції азосполучення, що приводять до утворення функціоналізованих ціннолінів [3].

Метою нашого дослідження було вивчення взаємодії діазонієвих солей з морфоліноакрилатом (I). Реакцію проводили в ацетонітрилі при кімнатній температурі з наступним нагріванням до кипіння. В результаті було отримано 3-оксо-2-(арилгідразоно)-пропіонати у вигляді суміші син-анти ізомерів.



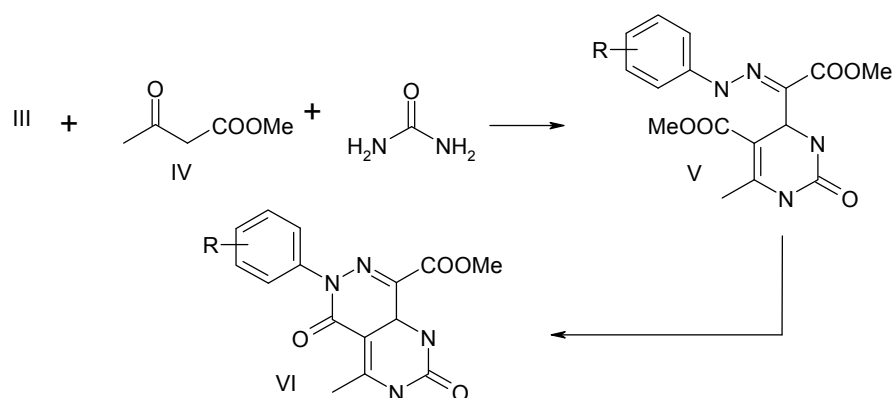
Їх співвідношення залежало від природи замісника в ароматичному ядрі діазонієвої солі. У випадку електроноакцепторних переважає син ізомер IIIa електронодонорних анти IIIb.

Отримані реагенти є поліфункційними сполуками і можуть бути використані в синтезі азотовмісних гетероциклів. Нами досліджено альдегіди III в реакції Біндженелі та Ганча. Встановлено, що вони взаємодіють з ацетооцтовим естером та сечовиною в класичних умовах з утворенням метил 4-метил-2,5-діоксо-6-арил-1,2,3,5,6,8а-гексагідропіримідино[4,5-d]піридазин-8-карбоксилатів.

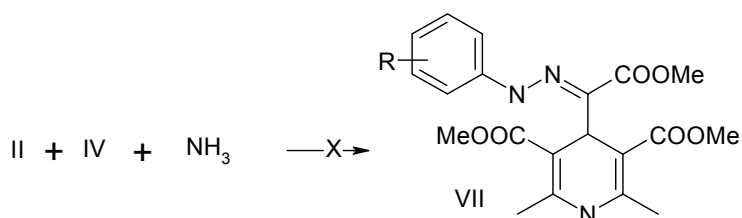
Очевидно первинний продукт реакції Біндженелі зазнає спонтанної внутрішньомолекулярної циклізації. Аналогічний перебіг реакції мав місце і при використанні саліцилового альдегіду. Проте в цьому випадку на кінцевій стадії відбувалось 1,4- приєднання, за Міхаелем, з утворенням сполук каркасної будови.

Таблиця 1

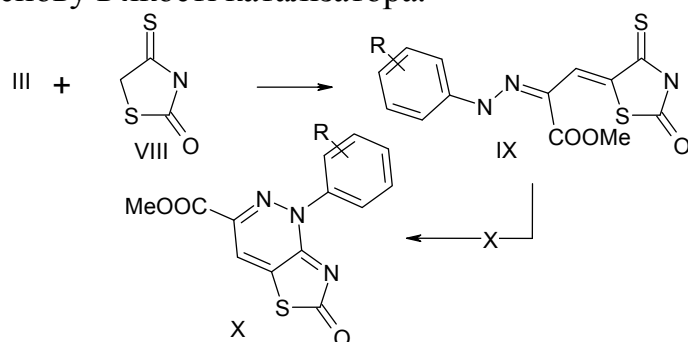
4R	Вихід, %	Син/Анти
CH ₃	28	1:2.44
Br	61	1:1.30
NO ₂	55	1:0.83
F	82	1:1.41
Cl	83	1:1.30
H	86	1:1.33



Аналогічні результати слід було очікувати і при синтезі дигідропіридинів, за Ганчем, з використанням альдегідів III. Проте нам не вдалося отримати цільових продуктів. У результаті реакції утворювалась складна смолеподібна суміш. Заміна ацетооцтового естеру метилпропаргілатом також не привела до позитивного результату.



З метою отримання анельованих похідних тіазолу нами досліджено взаємодію з альдегідів III з 4-тіоксотіазолідин-2-ном. При нагріванні еквімолярної суміші реагентів в оцтовій кислоті протягом 3-5 хвилин спостерігалось утворення темнокоричневого осаду, який був ідентифікований як метил 3-(2-оксо-4-тіоксотіазолідин-5-іліден)-2-(арилгідразоно)пропанат. Слід зазначити, що, на відміну від більшості аналогічних реакцій, у даному випадку не має потреби використовувати основу в якості каталізатора.



Всі спроби здійснити внутрішньомолекулярну гетероциклізацію I в \square були безуспішними.

Література

1. William J. Houlihan Chemistry of Heterocyclic Compounds: Indoles. – Wiley Online Library, Part One, Volume 25, 2008;
2. Hany M. Dalloul. Heterocyclic Synthesis Using Nitrilimines, Part 12: Synthesis and Bioactivity of 5-Carboxymethylthio-1,2,4-triazoles Synthetic Communications Volume 39, Issue 10, 2009. – P. 1847–1856.
3. Vinogradova O. V., Balova I. A. Methods for the synthesis of cinnolines Chemistry of Heterocyclic Compounds. – Vol. 44, No. 5. – 2008. – P. 501–522.

РАСЧЕТ КОНСТАНТ НЕСТОЙКОСТИ КОМПЛЕКСНЫХ ИОНОВ В ПОЧВЕННЫХ РАСТВОРАХ

Выявлены формы миграции свинца с неорганическими лигандами. Значения констант нестойкости комплексных ионов можно интерпретировать как наиболее информативный источник о микрокомпонентном составе почвы и использовать полученные данные для анализа накопления свинца.

Possible forms of complex ions, determined with the help of the calculation method have been considered in the work. Soil extracts in ammonium acetate-buffered salines of lead (II) ions along with inorganic ligands have been researched. The calculations have been made considering the literary value constants of stability.

Ключевые слова: ионы свинца (II), комплексы, константы нестойкости, доля закомплексованности, почва, почвенный раствор.

Физико-химическое состояние тяжелых металлов изменяется в почвенных растворах в результате протекания процессов: гидратации, комплексообразования, адсорбции, осаждения и соосаждения. Сочетание указанных процессов определяет миграционную подвижность металлов их перераспределение между основными компонентами в системе почва – растения. Доминирование тех или иных форм тяжелых металлов зависит от рН почвенной вытяжки, окислительно-восстановительных процессов ее, кислотно-основных показателей.

Определение форм существующих элементов является актуальным вопросом поскольку, качество почвенных растворов определяется не только общим содержанием токсикантов, но и соотношением сосуществующих форм. Формы тяжелых металлов определяются аналитическим способом (применяя различные физико-химические методы) и расчетный метод, который включает в себя химическое моделирование конкурирующих равновесий. В расчет часто не включаются параметры, влияющие на формы следовых элементов, отсутствующих для большинства из них качественных и количественных данных: редокспотенциала, разнообразие органических лигандов, не учитывается явление адсорбции на поверхности межфазной реакции осаждения, растворения и сорбции. Отсутствует информация о неравновесных условиях, существующих в почвенных растворах. Именно эти факторы увеличивают погрешность выполняемых расчетов в форме миграции элементов, и делает их достаточно приближенными. Тем не менее, расчеты существующих форм металлов позволяют интерпретировать как наиболее информативный источник о компонентном составе почвы и использовать их для прогноза условий накопления тяжелых металлов.

В процессе комплексообразования свинца в почвенном растворе решающую роль играют как органические, так и неорганические лиганды, однако, значительные вариации, приводимые в литературе значения констант устойчивости органических комплексов, затрудняет расчет содержания подобных

форм переноса металла и часто вынуждает исключать органические комплексы металлов из предполагаемых общих балансов форм. Известно, что в процессах комплексообразования свинца в фазе раствора, играют решающую роль неорганические лиганды [1].

Целью настоящей работы явилось изучение процессов комплексообразования ионов Pb(II) с неорганическими лигандами в почвенных растворах в условиях техногенной нагрузки. Методы исследований: теоретический расчет форм существования форм ионов свинца произведен на основе данных по содержанию неорганических компонентов в почвенных растворах и по константам нестойкости образующихся комплексных соединений [2].

Для расчетов сосуществования комплексных форм свинца в качестве модельных систем были взяты почвенные образцы, отобранные на территории Гомельского района.

Агрохимические показатели исследуемой почвы характеризовались следующими величинами: значение pH(H₂O) исследуемой почвы составило 5,68 единиц, содержание гумуса в среднем составило 2,1 %, содержание подвижного фосфора составило 27,8 мг/100 г, сумма обменных оснований составила 12,80 мг – экв/100 г. Полученные данные характеризуют принадлежность данного типа почвы к наиболее распространенным типам почвы Беларуси.

Содержание анионов определялось потенциометрическим методом, тяжелых металлов – атомно-адсорбционным методом. Значения констант нестойкости комплексных ионов свинца использованы из справочных данных (таблица 1) [3; 4].

Таблица 1

Константы нестойкости комплексных ионов Pb²⁺

[MeCl] ⁺	2,40×10 ⁻²	[Me(SO ₄) ₂] ²⁻	3,39×10 ⁻⁴
[MeCl ₂] ⁰	3,63×10 ⁻³	[MeOH] ⁺	3,02×10 ⁻⁸
[MeCl ₃] ⁻	9,12×10 ⁻³	[Me(OH) ₂] ⁰	2,88×10 ⁻¹¹
[MeCl ₄] ²⁻	1,40×10 ⁻⁴	[Me(OH) ₃] ⁻	8,91×10 ⁻¹³
[MeSO ₄] ⁰	2,40×10 ⁻³	[MeNO ₃] ⁺	6,61×10 ⁻²

Расчеты проводились по следующим формулам:

Концентрация комплекса [PbCl₄]²⁻:

$$[PbCl_4]^{2-} = \frac{[Pb^{2+}] \times [Cl]^{-4}}{K}$$

Доля образования комплекса:

$$\alpha = \frac{С_{компл}}{С_{своб}} \times 100\%$$

Все расчеты форм миграции свинца выполнены нами при совместном решении уравнений материального баланса и закона действующих масс [5].

Во всех случаях анализировались все реакции взаимодействия ионов свинца (II) с хлорид- и нитрат-анионами, для которых достоверно известны константы нестойкости комплексов.

Таблица 2

Результаты количественного исследования содержания комплексов свинца (II)

pH	Cl ⁻ , моль/л	Pb ²⁺ , мкмоль/мл	Скомпл, моль/л	α, %
5,46	0,90	9,70×10 ⁻⁴	8,71×10 ⁻⁶	0,90

5,40	0,90	$1,93 \times 10^{-3}$	$1,74 \times 10^{-5}$	0,90
5,30	0,90	$8,70 \times 10^{-3}$	$7,83 \times 10^{-5}$	0,90
5,16	0,90	$1,90 \times 10^{-2}$	$1,74 \times 10^{-4}$	0,90
4,85	1,32	$5,43 \times 10^{-2}$	$7,17 \times 10^{-4}$	1,32
4,61	1,32	$8,12 \times 10^{-2}$	$1,07 \times 10^{-3}$	1,32
4,42	1,32	$1,15 \times 10^{-1}$	$1,52 \times 10^{-3}$	1,32
3,97	1,40	$1,66 \times 10^{-1}$	$2,32 \times 10^{-3}$	1,40
3,45	1,40	$2,42 \times 10^{-1}$	$3,38 \times 10^{-3}$	1,40
3,21	1,40	$3,71 \times 10^{-1}$	$5,20 \times 10^{-3}$	1,40
3,15	1,40	$4,53 \times 10^{-1}$	$6,34 \times 10^{-3}$	1,40
3,04	1,40	$9,03 \times 10^{-1}$	$1,27 \times 10^{-2}$	1,40

Концентрация ионов Pb^{2+} увеличивается с увеличением кислотности почвы. Содержание хлорид-ионов в интервалах значений pH 3,04 – 3,97; 4,42 – 4,85; 5,16 – 5,46 составило 1,4; 1,32; 0,9 моль/л соответственно. Следовательно, чем выше значение pH почвенного раствора, тем ниже значение содержания хлорид-ионов в комплексе. Среднее значение содержания анионов составило 1,21 моль/л. При значении pH 3,04 содержание комплекса составило 0,013 моль/л, при pH 5,46 – $8,70 \times 10^{-6}$.

Таким образом, чем выше значение pH, тем ниже значение концентрации комплекса в почве. С увеличением значений pH значение доли закомплексованности уменьшается. Чем выше значение pH, тем ниже доля закомплексованности. Выявленная закономерность уменьшения доли закомплексованности доли катионов, по-видимому, связана с образованием в данном случае сложного гидроксокатиона свинца $(PbOH)^+$.

Нами были исследованы комплексные ионы Pb(II) с нитрат-анионами, состав предполагаемого комплекса $[PbNO_3]^+$. Концентрация нитрат-ионов изменялась в пределах $5,65 \times 10^{-4}$ – $8,71 \times 10^{-4}$ моль/л, содержание ионов свинца колебалось $1,0 \times 10^{-6}$ – $5,4 \times 10^{-6}$ моль/л. Результаты расчетов представлены в таблице 3.

Таблица 3

Расчеты концентрации комплексов Pb^{2+} с нитрат-анионами

pH	NO_3^- моль/л	Pb^{2+} , мкмоль/мл	Скомпл моль/л	α , %
5,46	$8,7 \times 10^{-4}$	$1,0 \times 10^{-6}$	$8,71 \times 10^{-9}$	0,87
5,40	$8,7 \times 10^{-4}$	$2,0 \times 10^{-6}$	$1,74 \times 10^{-8}$	0,87
5,30	$8,7 \times 10^{-4}$	$9,0 \times 10^{-6}$	$7,84 \times 10^{-8}$	0,87
5,16	$8,7 \times 10^{-4}$	$1,90 \times 10^{-5}$	$1,66 \times 10^{-7}$	0,87
4,85	$5,7 \times 10^{-4}$	$5,40 \times 10^{-5}$	$3,05 \times 10^{-7}$	0,57
4,61	$5,7 \times 10^{-4}$	$8,10 \times 10^{-5}$	$4,58 \times 10^{-7}$	0,57
4,42	$5,7 \times 10^{-4}$	$1,15 \times 10^{-4}$	$6,50 \times 10^{-7}$	0,57
3,97	$1,9 \times 10^{-4}$	$1,66 \times 10^{-4}$	$3,22 \times 10^{-7}$	0,19
3,45	$1,9 \times 10^{-4}$	$2,42 \times 10^{-4}$	$4,71 \times 10^{-7}$	0,19
3,21	$1,9 \times 10^{-4}$	$3,71 \times 10^{-4}$	$7,21 \times 10^{-7}$	0,19
3,15	$1,9 \times 10^{-4}$	$4,53 \times 10^{-4}$	$8,79 \times 10^{-7}$	0,19
3,04	$1,9 \times 10^{-4}$	$9,03 \times 10^{-4}$	$1,75 \times 10^{-6}$	0,19

Содержание нитрат-ионов в интервалах pH 3,04–3,97; 4,42–4,85; 5,16–5,46 составило $1,94 \times 10^{-4}$; $5,65 \times 10^{-4}$; $8,71 \times 10^{-4}$ моль/л соответственно. Данные

свидетельствуют о том, что чем выше рН почвенного раствора, тем ниже значение содержания нитрат-ионов в комплексе. Среднее значение концентрации анионов составило $5,43 \times 10^{-4}$ моль/л. Концентрации комплексов в почвенном растворе составили $1,75 \times 10^{-4}$; $8,71 \times 10^{-9}$ при рН 3,04; 5,46 соответственно.

С увеличением значений рН, значение доли закомплексованности ионов увеличивается. Чем выше значение рН, тем ниже доля закомплексованности. При различных рН доля комплексного соединения $[\text{PbCl}_4]^{2-}$ различна и находится в таких пределах: рН 3,04–3,97; 4,42–4,85; 5,16–5,46 доля комплексного соединения составила 1,4; 1,32; 0,9 % соответственно.

Доля комплексного соединения $[\text{PbNO}_3]^+$ различна и находится в таких пределах: при рН 3,04–3,97; 4,42–4,85; 5,16–5,46 доля комплексного соединения составила 0,19; 0,57; 0,87 % соответственно.

Доминирующими неорганическими комплексными формами являются комплексы $[\text{PbCl}_4]^{2-}$, среднее значение доли образования комплекса в пределах рН 3,04–5,46 составило 1,21 %.

Расчеты позволяют прогнозировать динамику изменения концентрации подвижных форм элементов при вариации различных почвенных факторах. Выявление форм миграции свинца с неорганическими лигандами можно интерпретировать как наиболее информативный источник о микрокомпонентном составе почвы и использовать полученные данные для анализа накопления свинца.

Литература

1. Линник П. Н. Формы миграции металлов в пресных поверхностных водах / П. Н. Линник, Б. И. Набиванец. – Л. : Наука, – 1986. – 168 с.
2. Дроздова Н. И. Неорганические формы нахождения свинца в природных поверхностных водах / Н. И. Дроздова // Известия ГГУ им. Ф. Скорины. – 2002. – № 4 (13). – С. 17–25.
3. Лурье Ю. Ю. Справочник по аналитической химии. – М. : Химия, 1989. – 448 с.
4. Яцимирский К. В. Константы нестойкости комплексных соединений / К. В. Яцимирский, В. П. Васильев. – М. : Изд-во АНССР, 1959.
5. Изучение физико-химических форм свинца в природных рассолах Припятской впадины / В. Г. Свириденко, Ю. А. Пролесковский, Н. И. Дроздова, Цзян Сяо Хун, А. В. Хаданович // Химия и технология воды. – 1999. – Т. 21, № 5. – С. 494–497.

УДК 546.562:631.416:631.445.2

Хаданович А. В., Кривой А. С.

УО “Гомельский государственный университет имени Франциска Скорины”

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА рК-СПЕКТРОСКОПИИ К ВОПРОСУ ОБ ИЗУЧЕНИИ СОРБЦИИ ИОНОВ МЕДИ (II) ДЕРНОВО-ПОДЗОЛИСТОЙ ПОЧВОЙ

Розглядаються питання специфічної сорбції іонів Cu^{2+} дерново-підзолистим ґрунтом в умовах модельного експерименту із застосуванням методу рК-

спектроскопії. Розраховані коефіцієнти селективності досліджуваного токсиканту. Отримані рК-спектри бренстедовської кислотності, які в подальшому були використані для виявлення значень приросту протолітичної ємності досліджуваного ґрунту.

Рассматриваются вопросы специфической сорбции ионов Cu^{2+} дерново-подзолистой почвой в условиях модельного эксперимента с применением метода рК-спектроскопии. Рассчитаны коэффициенты селективности исследуемого токсиканта. Получены рК-спектры бренстедовской кислотности, которые в дальнейшем были использованы для определения значений приращения протолитической емкости исследуемой почвы.

The questions specific sorption of Cu^{2+} ions sod-podzolic soil in model experiments using the method of рК-spectroscopy. Calculated selectivity ratios studied toxicant. рК-spectra were obtained, which were later used to determine the values of capacitance increment protolytic researched soil.

Дерново-подзолистая почва, сорбция, рК-спектроскопия, ионы меди (II), коэффициент селективности, константа равновесия, приращения протолитической емкости.

Дерново-подзолистые почвы – основная составляющая фонда пахотных земель Беларуси. На них приходится около 34 % сельскохозяйственных и 47 % пахотных земель.

Эти почвы содержат мало гумуса, их верхние горизонты обеднены соединениями CaO , MgO , Fe_2O_3 , и Al_2O_3 , обогащены кремнеземом. Почва мало насыщена основаниями, особенно ее верхние горизонты, где поглощенные катионы H^+ и Al^{3+} часто преобладают над Ca^{2+} и Mg^{2+} . Гумусовый горизонт маломощный; содержание гумуса в среднем составляет 1,5–2,5 %; в составе гумуса преобладают фракции гуминовых и фульвокислот, связанные с полуторными оксидами железа и алюминия. Внутритиповые различия морфологических, химических и физических свойств дерново-подзолистых почв Беларуси в значительной мере обусловлены характером их почвообразующих пород [1].

Для проведения сорбционного эксперимента по изучению поглощения ионов меди (II) дерново-подзолистой почвой был произведен отбор проб почвы. Отбор проб проводился в соответствии с методиками для данного объекта исследования. Основные агрохимические показатели почвы определялись в соответствии с установленными методиками: определение содержания гумуса – по методу Тюрина, определение обменных форм калия в почве – по методу Я. В. Пейве, значение рН почвы – потенциометрическим методом, определение емкости катионного обмена – по методу Аскинази.

В ходе эксперимента имитировалось загрязнение почвы ионами меди (II) в интервале микроконцентраций от 1 до 200 мкг/мл. Почву массой 2 г, предварительно растертую и пропущенную через 1-миллиметровое сито, загрязняли навесками CuCl_2 различной массы, затем приливали 20 мл раствора нитрата натрия и оставляли для взаимодействия твердой фазы с раствором в течение 24 часов. Затем раствор отфильтровывали и приступали к определению содержания катионов металла вольтамперометрическим методом на полярографе УП-1 с применением ртутно-капельного электрода. Потенциал восстановления –

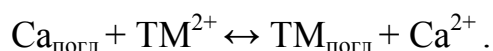
0,35 В на хлоридно-аммиачном фоне. Опыты проводились в трехкратной повторности.

Для изучения протолитических свойств исследуемых почв применяли метод брэнстедовской рК-спектроскопии. Эксперименты проводили путем непрерывного потенциометрического титрования 0,01н раствором щелочи (с одновременным контролированием значения рН), позволившие получить зависимость концентрации функциональных групп от характеризующих их величин рК. Поглощения ионов Cu^{2+} исследуемой почвой изучалось в четырех концентрациях: 10^{-3} , $3 \cdot 10^{-3}$, 10^{-2} , $3 \cdot 10^{-2}$ моль/л. Опыты проводили в трехкратной повторности.

Результаты сорбционного эксперимента по изучению специфической сорбции катиона меди (II) дерново-подзолистой почвой представлены в таблице.

Установлено, что при увеличении исходных концентраций меди (II) в 200 раз, процент сорбции дерново-подзолистой почвой изменялся от 82,3 % до 4,1 % соответственно.

Поглощение тяжелых металлов почвой при низких концентрациях обусловлено в основном силами специфической сорбции. Количественно сила специфической сорбции характеризуется значением параметров уравнения Фрейндлиха и значением константы ионного обмена (коэффициентом селективности (Ксел)), рассчитанные для обменной реакции тяжелого металла с поглощенным кальцием:



Коэффициент селективности – это отношение, которое указывает на избирательное поглощение почвой катионов одного рода в ущерб катионов другого рода при равной их активности в растворе [2].

Константу равновесия реакции рассчитывали из предположения, что концентрации кальция в растворе остается постоянной независимо от концентрации ТМ, поскольку фоновый электролит введен в избытке по сравнению с невысокими концентрациями ТМ:

$$K_{\text{ТМ/Са}} = \frac{[\text{ТМ}_{\text{погл}}][\text{Са}^{2+}]}{[\text{ВКО}-\text{ТМ}_{\text{погл}}][\text{ТМ}^{2+}]} .$$

Таблица

Параметры специфической сорбции ионов меди (II) дерново-подзолистой почвой ($n = 3$, $p = 0,95$, $\Delta = 5-7\%$)

Сисх., мкг/мл	С погл., мкг/мл	Сравн., мкг/мл	% поглощения	С равн., моль/л	Ксел Cu/Ca
1	0,8	0,2	82,3%	$2,8 \cdot 10^{-6}$	43,9
2	1,6	0,4	79,5%	$6,5 \cdot 10^{-6}$	37,1
5	3,8	1,2	76,5%	$1,9 \cdot 10^{-5}$	32,2
10	6,3	3,7	63,4%	$5,8 \cdot 10^{-5}$	17,8
20	6,5	13,5	32,3%	$2,1 \cdot 10^{-4}$	4,9
50	8,2	41,8	16,4%	$6,6 \cdot 10^{-4}$	2,1
100	12,5	87,5	12,5%	$1,4 \cdot 10^{-3}$	1,6
200	8,2	191,8	4,1%	$3,0 \cdot 10^{-3}$	0,5

Данные по непрерывному потенциометрическому титрованию легли в основу для построения рК-спектров брэнстедовской кислотности, которые в дальнейшем были использованы для определения приращения протолитической емкости (Δq , моль/г) (рисунок).

Значения Δq рассчитывались как разность протолитических емкостей q (при заданных значениях рК) для пробы почвы и значением данной величины для холостой пробы. Были построены гистограммы, отражающие зависимость приращения Δq от значения рК в диапазонах от 3 до 4, от 4 до 5, и т. д.

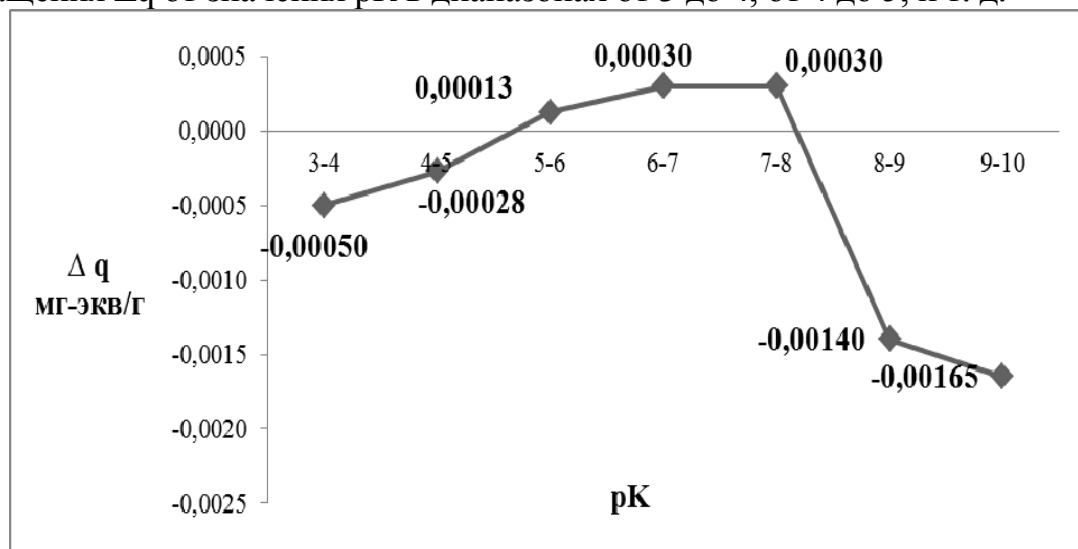


Рис. Зависимость приращения протолитической емкости исследуемой почвы от показателя рК при концентрации загрязнителя CuCl_2 равной 10^{-3} моль/л

В области рК 5–8 возрастание положительных величин Δq следует рассматривать, как следствие увеличения доли незакомплексованных ионов Cu^{2+} , которые вытесняют протон слабокислотных функциональных групп твердой фазы (карбоксильные группы). Возрастание же отрицательных величин Δq в области рК 6–8 объясняется соответствующим увеличением степени закомплексованности ионов меди с функциональными группами почвенного поглощающего комплекса ($\text{NH}_2 + \text{H}_2\text{O}$). Характерно нелинейное возрастание как положительных, так и отрицательных приращений протолитической емкости с увеличением концентрации меди в системе почва-раствор.

Параметры специфической сорбции исследуемого катиона в области концентраций от 1 до 10 мкг/мл (значение $K_{\text{сел}}$ от 43,9 до 17,8 единиц) свидетельствуют о приоритетном поглощении ионов меди (II) по сравнению с ионами кальция дерново-подзолистой почвы.

Литература

- 1 Романова Т. А. Почвы Беларуси и их классификация в системе ФАО-WRB / Т. А. Романова. – Минск, 2004. – 428 с.
- 2 Пинский Д. Л. Коэффициенты селективности и величины максимальной адсорбции Cd^{2+} и Pb^{2+} почвами / Д. Л. Пинский // Почвоведение. – 1995. – № 4. – С. 420–428.

¹Брянская государственная инженерно-технологическая академия²Брянский государственный университет им. акад. И. Г. Петровского

ХИМИЧЕСКОЕ РАЗРУШЕНИЕ МАСЛЯНЫХ ЭМУЛЬСИЙ ПРИ ОЧИСТКЕ ВОДЫ

Рассмотрено воздействие масляных эмульсий на гидросферу. Показано, что эмульсии, стабилизированные этаноламином, могут быть химически разрушены деструкцией амина азотистой кислотой. Количественное удаление масла и олеиновой кислоты (эмульгатора) осуществляют разделением фаз, а удаление продуктов деструкции аминов – сорбцией.

Impact of oil emulsions on the hydrosphere is considered. It is shown that they stabilized by ethanolamine, can be chemically destroyed by amine destruction by nitrogenous acid. Quantitative removal of oil and oleic acid (emulgator) carry out division of phases, and removal of products of destruction of amines – by sorption.

В процессах обработки металлов и сплавов они разогреваются и для предотвращения развития коррозионных процессов в промышленности широко используют смазочно-охлаждающие жидкости (СОЖ).

СОЖ – коллоидные растворы (эмульсии), мицеллы которых состоят из мельчайших капель минерального масла, окруженных ионами эмульгатора. Водные растворы СОЖ (содержание масла до 50 г/л) являются одной из основных видов сточных вод металлообрабатывающих предприятий. Среднее потребление СОЖ составляет от 0,5 до 300 м³/сут. Приготовление СОЖ заключается в смешивании масел (5–6%) с водой. Для придания устойчивости коллоидному раствору в систему вводятся эмульгаторы, стабилизаторы, а также разнообразные присадки: антикоррозионные, бактерицидные, противоизносные, противо-задириные.

Срок службы эмульсий около 45 дней. Их выводят из обращения в случае загустения, накопления большого количества механических примесей (металлическая пыль, сажа, частицы абразивных материалов), расслаивания, загнивания. Со временем в растворах СОЖ начинаются процессы загнивания.

Отработанные растворы СОЖ не могут быть сброшены в общие очистные сооружения. Поэтому они в обязательном порядке должны быть подвергнуты предварительной очистке с удалением масел.

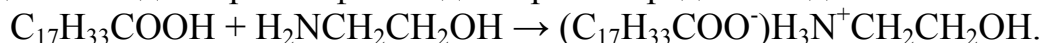
Эти эмульсии представляют собой ценный вторичный продукт, подлежащий утилизации (при сбросе 10 м³ эмульсий в сутки можно извлечь до 1 м³ смеси минерального масла и эмульгатора).

В настоящее время эти эмульсий удаляют из воды методами флотации коагуляции, ультрафильтрации, обратного осмоса, а также комбинацией этих методов.

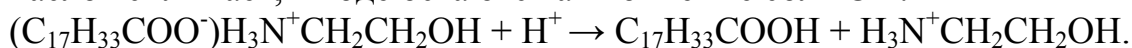
Определяющими параметрами в степени привлекательности технологии для внедрения ее на предприятии по-прежнему остаются ее стоимость, эффективность очистки, а также количество и токсичность вторичных загрязнителей.

Наиболее перспективным является развитие реагентных методов, которые при минимальных затратах на оборудование позволяют производить очистку с высокой степенью эффективности. Хотя, существующие ныне способы очистки воды от эмульсий СОЖ не совершенны [1], засаливают воду, гигиенические показатели которой не позволяют ее использовать повторно в оборотных технологических циклах.

Для формирования устойчивых эмульсий необходимо, чтобы дифильные молекулы ПАВ (эмульгаторы, чаще всего олеиновая кислота – ОК) образовали мицеллы, в которых неполярные (гидрофобные) углеводородные “хвосты” молекул ПАВ были обращены вовнутрь сферы, где скапливается масло. Полярные (гидрофильные) “головки” обращены от центра к дисперсной среде – воде. Такая конфигурация (типа масло в воде) обеспечивает агрегативную устойчивость эмульсий в целом. Для усиления гидрофильности “головки” и увеличения агрегативной устойчивости эмульсии применяют стабилизаторы эмульсии (чаще всего этаноламины – ЭА), которые взаимодействуя с эмульгатором, образуют более полярную и гидрофильную головку, что усиливает силы межмолекулярных взаимодействий дисперсной фазы с дисперсной средой – водой.

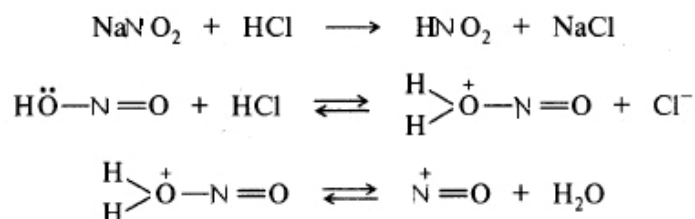


Такие эмульсии разрушают сильной кислотой, которая вытесняет слабую ОК. Масло всплывает, в воде остаются аммониевые соли ЭА:

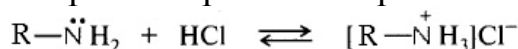


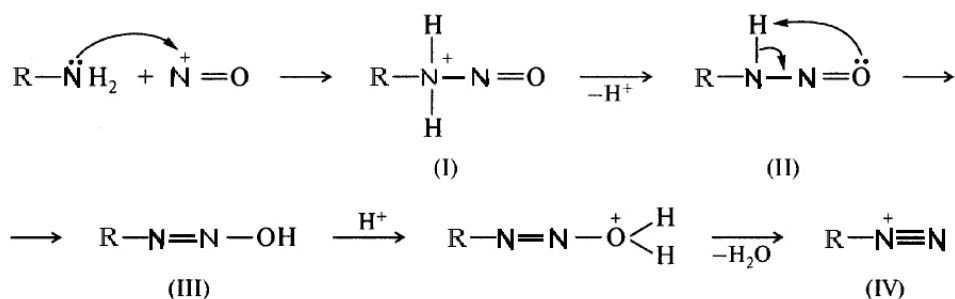
“Очищенная” таким образом вода во времени загнивает, приобретает цвет и неприятный запах. Происходит процесс заболачивания (эутрофикации). Такая вода не может быть возвращена обратно в технологический цикл, поэтому ее следует обезвредить в биологических очистных сооружениях (БОС). Не каждое предприятие может себе позволить содержать и эксплуатировать БОС, из-за высоких эксплуатационных затрат.

Для деструкции ЭА мы предлагаем применять реакцию азотистой кислоты HNO_2 (АК) с первичными аминами [2–5]. АК образуется в воде (*in vitro*) по реакции:



Нитрозирующей частицей (электрофилом) в этой реакции в зависимости от условий проведения могут быть протонированная форма азотистой кислоты H_2O^+NO ; оксид азота (III) N_2O_3 ; нитрозилхлорид $NOCl$ или нитрозил-катион $N^+=O$, образующийся из нитрита натрия и минеральной кислоты:





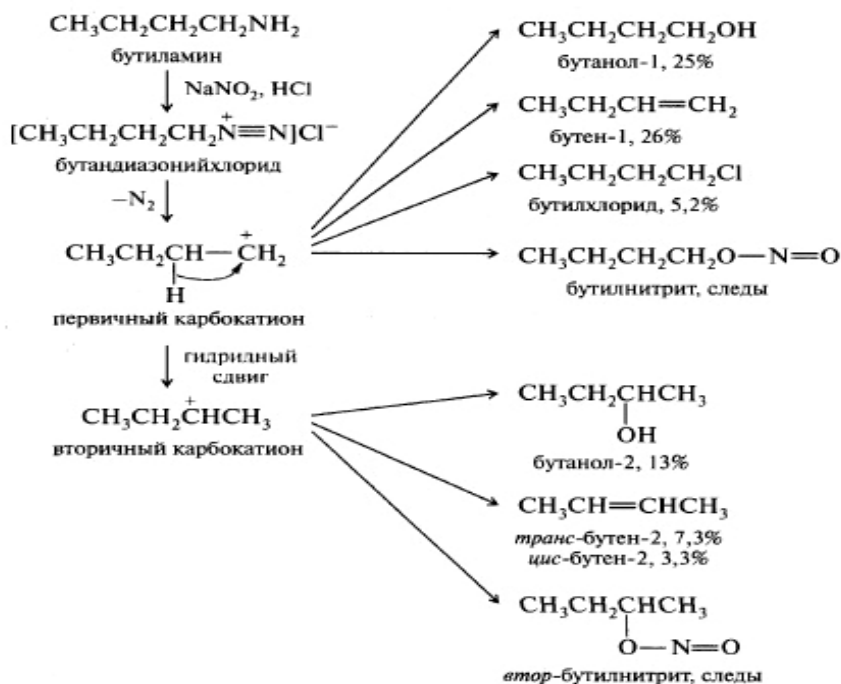
В слабокислой среде нитрозирующей частицей является нитрозил-катион, который взаимодействует со свободным амином, находящимся в равновесии с аммониевым ионом. Необходимо акцентировать, что электрофильной атаке подвергается именно свободный амин, а не его соль, несмотря на то, что концентрация его в сильнокислой среде может быть очень низкой.

Образующийся катион (I) отщепляет протон и превращается в N-нитрозоамин (II), который перегруппировывается в диазогидроксид (III).

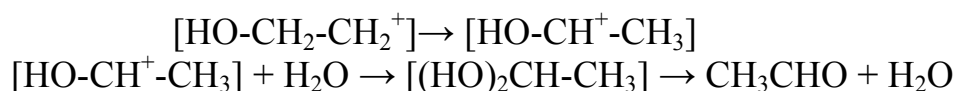
Диазогидроксид протонируется и отщепляет воду, превращаясь в катион диазония (IV). Первичные алифатические амины (типа ЭА) при действии АК в водных растворах подвергаются дезаминированию. Механизм реакции на примере бутиламина [2], продемонстрирован ниже.

Качественно-количественный состав продуктов преобразования карбокатиона зависит от строения углеводородного радикала первичного амина.

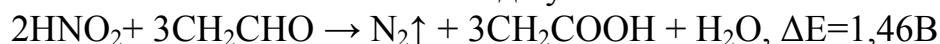
Так, в [3] указано, что в случае с метиламином основным продуктом является диэтиловый эфир (C₂H₅)₂O. В случае этиламина образуется этанол (60 %). В случае с пропиламином образуются пропанол (7 %), изопропанол (32 %), пропилен, циклопропан, пропилнитрит и изопропилнитрит. Таким образом, чем длиннее углеводородный радикал, тем разнообразнее ассортимент продуктов.



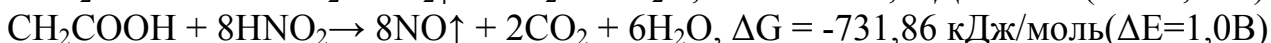
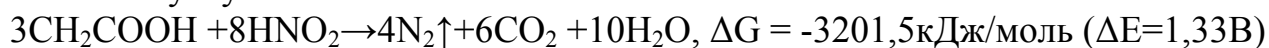
В молекуле ЭА имеем НОСН₂СН₂-группу, содержащую в β-положении электрондонорную группу -ОН. Поэтому, в результате процесса гидридного переноса будет образоваться ацетальдегид (АА):



Присутствие АА в растворе подтверждено нами качественно – появление фиолетового окрашивания с фуксинсернистой кислотой. При избытке АК, образовавшийся АА может быть окислен до углекислого газа.



Наличие в растворе уксусной кислоты (органолептический – запах) нами не обнаружен. Поэтому мы не исключаем вероятность более глубокого окисления уксусной кислоты:



Продуктами деструкции этаноламина диазомированием являются: азот (или его оксиды), вода, этиленгликоль (ЭГ) и β-нитрозоэфирэтанола: $\text{НОСН}_2\text{CH}_2\text{О-N=O}$ (НЭ). Наличие НЭ (~ 20 %) нами определено по спектрам поглощения ($\lambda_{\text{max}} = 340\text{нм}$ и $\epsilon = 1,5 \cdot 10^2$ [6; 7]). Содержание ЭГ (~ 24 %) в растворах определяли весовым методом. Показано, что НЭ и ЭГ могут быть количественно удалены из воды сорбцией.

Выводы. В работе показано, что предложенные нами способы очистки воды от компонентов СОЖ деструкцией ЭА азотистой кислотой позволяют очистить воду, количественно удаляя из нее смесь ОК и масла (И-20) и использовать их по назначению. Сорбционная доочистка воды на углях позволяет дочистить ее до требуемых гигиенических показателей.

Литература

1. Новые способы регенерационной очистки сточных вод от углеводородного загрязнения [Текст] : монография / Е. Н. Хомякова, А. А. Пашаян, А. В. Нестеров, О. С. Щетинская ; под ред. А. А. Пашаяна. – Брянск : Пилиграм-плюс, 2013. – 199 с.
2. Белобородов, В. Л. Органическая химия в 2 кн. : учебник для вузов : [Текст] / В. Л. Белобородов, С. Э. Зурабян, А. П. Лузин, Н. А. Тюкавкина ; под ред. Н. А. Тюкавкиной. – М. : Дрофа, 2004. – Кн. 1: Основной курс. – 640 с.
3. Петров А. А. Органическая химия [Текст] / А. А. Петров, Х. В. Бальян, А. Т. Трощенко. – 4-е изд., перераб. и доп. – М. : Высшая школа, 1981. – 592 с.
4. Реутов О. А. Органическая химия: в 4 частях / О. А. Реутов, А. Л. Курц, К. П. Бутин. – М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2004. – Ч. 3. – 544 с.
5. Робертс Дж. Основы органической химии: в 2 томах. [Текст] / Дж. Робертс, М. Касерио. – М. : Мир, 1978. – Т. 1. – 843 с.
6. Казицына Л. А. Применение УФ-, ИК- и ЯМР- спектроскопии в органической химии [Текст] / Л. А. Казицына, Н. Б. Куплетская. – М. : Высшая школа, 1971. – 264 с.
7. Штерн Э. Электронная абсорбционная спектроскопия в органической химии [Текст] / Э. Штерн, К. Тиммонс. – М. : Мир, 1974. – 296 с.

ПОШУК НОВИХ ФАРМАКОЛОГІЧНИХ ПРЕПАРАТІВ НА ОСНОВІ АМІНОПОХІДНИХ СУЛЬФОЛЕНУ-3

Для прогнозування фармакологічної активності та для пошуку нових фармакологічних препаратів синтезовано ариламинопхідні тїофен-1,1-діоксиду. За допомогою комп'ютерної програми PASS зроблено прогноз біологічної активності сполук.

Ключові слова: тетрагідротїофен-1,1-діоксид, ариламинопхідні тїофен-1,1-діоксиду, PASS – прогнозування.

Для поиска новых фармакологических препаратов синтезировано ариламиноппроизводные тїофен-1,1-диоксида. С помощью компьютерной программы PASS спрогнозировано биологическую активность полученных соединений.

Ключевые слова: тетрагидротїофен-1,1-диоксид, ариламино производные тїофен-1,1-диоксида, PASS – прогнозирование.

To search for new pharmacological agents synthesized derivatives arylamino thiophene-1,1-dioxide. Using a computer program PASS predicted biological activity of the compounds obtained.

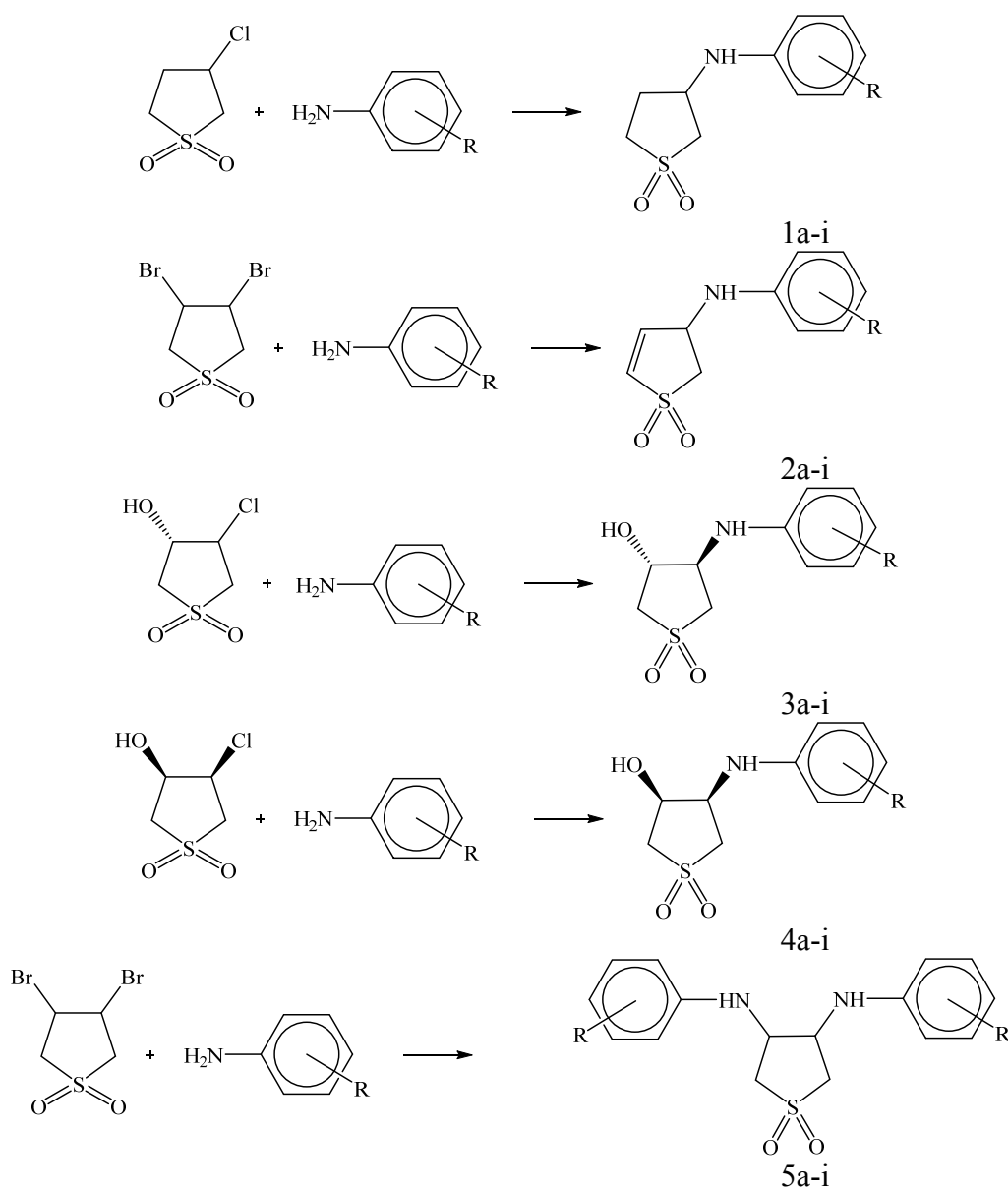
Keywords: tetrahydrothiophene-1,1-dioxide, thiophene derivatives arylamino-1,1-dioxide, PASS - prediction.

Висока реакційна здатність та мала токсичність похідних тетрагідротїофен-1,1-діоксиду дає можливість їх використовувати для пошуку нових фізіологічно-активних речовин [1]. Широка фармакологічна активність похідних сульфолену-3 [1; 2] робить пошуки в цьому напрямку актуальними.

Аналіз літературних джерел [1–10] свідчить, що тетрагідротїофен-1,1-діоксид вступає у взаємодію з нуклеофільними реагентами. Залежно від будови вихідних сполук та умов проведення реакцій ця взаємодія може призводити до утворення різноманітних продуктів або похідних тетрагідротїофен-1,1-діоксиду з різним положенням подвійного зв'язку в циклі, чи їх суміші [5–10].

Предметом роботи є синтез амінопхідних 2,3-дигідротїофен-1,1-діоксидів та прогнозування їх можливої фармакологічної активності. Схема синтезу, зображена на рисунку. У якості вихідних сполук використано 3-хлор-дигідротїофен-1,1-діоксид, 3,4-дибромдигідротїофен-1,1-діоксид, 3-хлор-4-гідроксидигідротїофен-1,1-діоксид.

Для проведення систематичних досліджень з пошуку нових фармакологічних препаратів на основі сульфолену-3 нами одержано амінопхідні-2,3-дигідротїофен-1,1-діоксиду за схемою [11–12]:



де X = *n*-Cl(1a, 2a, 3a, 4a,5a), *o*-Cl(1c, 2c, 3c, 4c,5c), *m*-Cl(1b, 2b, 3b, 4b,5b), *n*-Br(1d, 2d, 3d, 4d,5d), *o*-Br(1f, 2f, 3f, 4f,5f), *m*-Br(1e, 2e, 3e, 4e,5e), *n*-CH₃(1g, 2g, 3g, 4g,5g), *o*-CH₃(1i, 2i, 3i, 4i,5i), *m*-CH(1h, 2h, 3h, 4h,5h)₃.

Склад і будову синтезованих сполук підтверджено елементним аналізом і методом ЯМР ¹H спектроскопії.

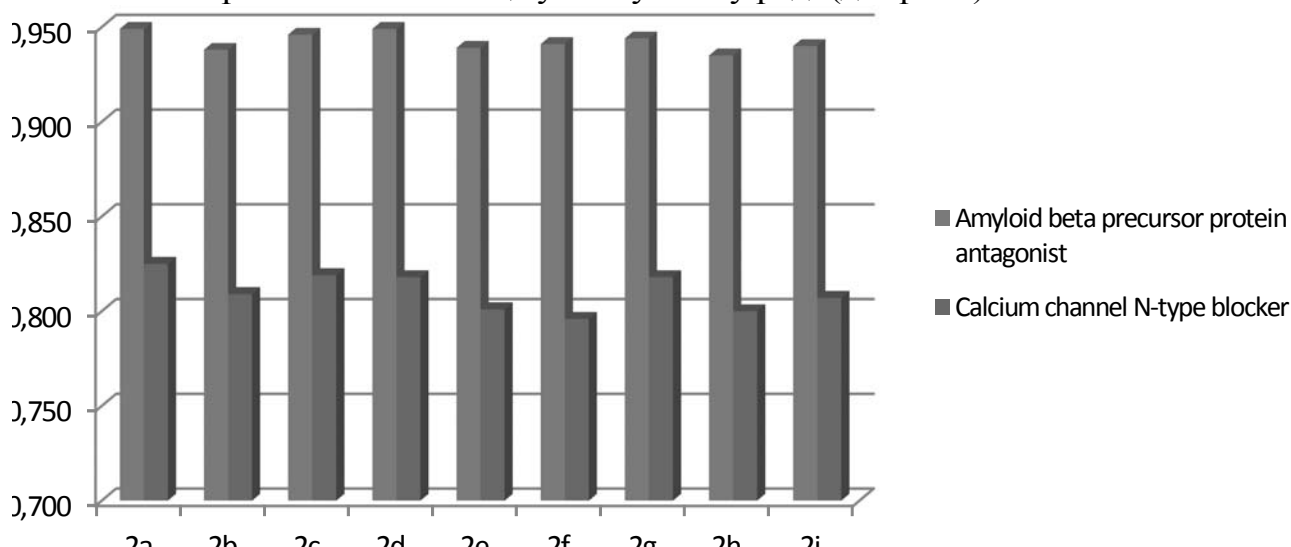
Прогнозування можливої фармакологічної активності серед амінопохідних 2,3-дигідротіофен-1,1-діоксидів можна здійснити за допомогою комп'ютерного моделювання. Для цього використано програму PASS (Prediction of Activity spectra for Substances) версії 1.703 [13].

Встановлено, що досліджувані сполуки можуть мати широкий спектр біологічної активності, зокрема бути ефективними щодо Membrane permeability inhibitor, Amyloid beta precursor protein antagonist і Calcium channel N-type blocker. Знайдено, що фармакологічна активність синтезованих сполук залежить від електронних та стеричних властивостей замісників в ароматичному кільці.

	Amyloid beta precursor protein antagonist	Calcium channel N-type blocker
2a	0,949	0,825
2b	0,938	0,809

2c	0,946	0,819
2d	0,949	0,818
2□	0,939	0,801
2f	0,941	0,796
2g	0,944	0,818
2h	0,935	0,800
2i	0,940	0,807

Так, імовірна активність сполук (**2a-i**) щодо Amyloid beta precursor protein antagonist і Calcium channel N-type blocker змінюється залежно від природи замісника R ароматичного кільця у наступному ряді (діаграма):



Фармакологічна активність 1,1-діоксо-2,3-дигідротіофен-3-ариламінів щодо Amyloid beta precursor protein antagonist зменшується у наступній послідовності:

$$2a = 2d > 2c > 2g > 2f > 2i > 2\Box > 2b \text{ (a)},$$

та Calcium channel N-type blocker

$$2a > 2c > 2d = 2g > 2b > 2i > 2\Box > 2h > 2f \text{ (b)}.$$

Проаналізувавши спектр біологічної активності, можна зробити висновок про перспективність пошуку серед 1,1-діоксо-2,3-дигідротіофен-3-ариламінів нових фармакологічних препаратів.

Вплив природи замісника на фармакологічну активність досліджуваних речовин змінюються в наступному ряді:

$$n\text{-Cl} = > o\text{-Cl} > n\text{-CH}_3 > o\text{-Br} > o\text{-CH}_3 > m\text{-Br} > m\text{-Cl} \text{ (a)},$$

$$n\text{-Cl} > o\text{-Cl} > n\text{-Br} = o\text{-Br} > m\text{-Cl} > o\text{-CH}_3 > m\text{-Br} > m\text{-CH}_3 > o\text{-Br} \text{ (b)}.$$

Одержаний ряд добре корелює з константами Брауна ($\sigma_{\text{пара}^+}$), що характеризують взаємодію замісника з зарядом, що виникає в процесі реакції (табл.).

Таблиця

Кореляція активності інгібування глюконат-2-гідрогенази синтезованих сполук з константами Брауна ($\sigma_{\text{пара}^+}$) [14]

Замісник	<i>a</i>				
	<i>n</i> -Cl	<i>n</i> -Br	<i>n</i> -CH ₃	<i>m</i> -Br	<i>m</i> -Cl
Константи ($\sigma_{\text{пара}^+}$)	0,11	0,15	-0,31	0,41	0,40
Замісник	<i>b</i>				
	<i>n</i> -Cl	<i>n</i> -Br	<i>m</i> -Cl	<i>m</i> -Br	<i>m</i> -CH ₃
Константи ($\sigma_{\text{пара}^+}$)	0,11	0,41	0,40	0,41	-0,10

Крім того, спостерігається залежність від наявності подвійного зв'язку у сульфолоновому кільці. Так, сполуки 1a-і, 3a-і, 4a-і та 5 a-і щодо Amyloid beta precursor protein antagonist і Calcium channel N-type blocker виявляють низьку фармакологічну активність, а сполуки 2a-і – високу. Цис- і транс-ізомери сполук 3a-і та 4a-і також не виявляють високої фармакологічної активності, причому активність не залежить від положення ОН-групи та ароматичного аміну. Найменшу фармакологічну активність виявляють сполуки 5a-і.

Відповідно до одержаних результатів можна стверджувати, що досліджувані сполуки 2a-і можуть мати практичний інтерес для пошуку нових фармацевтичних субстанцій, що виявляють поліфункціональний терапевтичний ефект, при урахуванні електронних властивостей замісника R в ароматичному кільці.

Література

1. Безменова Т. Э. Химия тиолен-1,1-диоксидов / Тамила Эдуардовна Безменова. – Киев : Наукова думка, 1981. – 289 с.
2. Безменова Т. Э. Состояние и перспективы использования пятичленных циклических сульфонов для синтеза биологически активных веществ // Физиология активных веществ. – Вып. 17. – 1985. – С. 3–19.
3. А.с. 1504989 СССР, МКИ С 07 D Цис-Пергидротиено[3,4d]тиен-2-он-5,5-диоксид как полупродукт в синтезе биологически активных соединений / В. В. Суховеев, С. М. Лукашов, А. Б. Роженко. – Заявл. 05.10.87. Опубл. 01.05.99. – 9 с.
4. Суховеев В. В. Біологічна активність сульфолановмісних металокомплексів: вплив природи металу та лігандного оточення / В. В. Суховеев, С. Г. Сенченко, О. В. Москаленко, Г. Г. Сенченко, Г. О. Ковтун // Праці XVII Української конференції з органічної хімії. – Харків. – 1995. – С. 614.
5. Суховеев В. В., Лукашов С. М. Синтез та фармакологічна активність сульфолано- та сульфолоновмісних амідів // Праці конференції “Досягнення сучасної фармацевти – в медичну практику”. – Харків. – 1996. – С. 75–76.
6. Пошук перспективних біологічно активних речовин серед похідних 3-тіолен-1,1-диоксиду та вивчення їх стійкості / В. В. Суховеев, Г. Г. Сенченко, С. Г. Сенченко, О. В. Москаленко, Г. О. Ковтун // Праці VIII Української конференції з органічної хімії. – Дніпропетровськ. – 1998. – С. 428.
7. Суховеев В. В. Нітрогено-, сульфуро- та оксигеновмісні металохелати: синтез, хімотологічні та біологічні властивості : дис. докт. хім. наук : спец. 02.00.13 / Суховеев Володимир Володимирович. – Київ, 2009. – 378 с.
8. Пархоменко П. И., Макаренко А. Г., Мусиенко О. А., Пархоменко В. И., Криль Л. М., Курильчик С. Н. Синтез гетероциклических азотпроизводных тиолан- и тиолен-1,1-диоксидов, изучение превращений и биологической активности // Материалы Первой Международной конференции “Химия и биологическая активность гетероциклов и алкалоидов”. – Москва, 2001. – № 1. – С. 471–478.
9. Шайтанов П. В., Безуглий Ю. В., Харченко В. М., Лукашов С. М., Ярмолюк С. М. Синтез і просторова будова 4-(2-фенетил)-1,7-дитіа-4-азаспіро-[4,4]-нонан-3-он-7,7-діоксиду // Ukrainica Bioorganica Acta 2 (2005). – С. 39–42.

10. Шайтанов П. В., Безуглий Ю. В., Сапелкін В. М., Ярмолюк С. М. Синтез 4-заміщених 1-арилгексагідротієно-[3,4-*b*]піперазин-2(1*H*)-он-6,6-діоксидів // *Ukrainica Bioorganica Acta* 2 (2006). – С. 40–46.
11. Безменова Т. Э., Дульнев П. Г. Взаимодействие ариламинов с некоторыми β,β-замещенными сульфоланами и β-замещенными сульфоланами-2 и -3 // *ХГС.* – 1972. – № 9. – С. 1193–1195.
12. Роженко А. Б., Слуцкий В. И., Хаскин Г. И. Конденсированные системы на основе тиолан-1,1-диоксида // *ХГС.* – 1989. – № 12. – С. 1685–1689.
13. Комп'ютерна програма Prediction of Activity spectra for Substances. Режим доступу:
<http://pharmaexpert.ru/PASSonline/predict.php>. – Назва з екрана.
14. Константы заместителей. Режим доступу:
http://kochem.samsu.ru/O□_doc/constants.htm. – Назва з екрана.

УДК 546.3:574+556+564(476–2Г)+543.3

Шамрова Я. С., Макаренко Т. В.

Гомельский государственный университет имени Франциска Скорины

ИЗУЧЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ В МЯГКИХ ТКАНЯХ ДВУСТВОРЧАТЫХ МОЛЛЮСКОВ (BIVALVIA) ВОДОЕМОВ г. ГОМЕЛЯ

Как показали исследования, минимальное содержание ионов тяжелых металлов определено в мягких тканях двустворчатых моллюсков фоновое водоема, что говорит о правильности выбора его в качестве водоема сравнения. Фоновый водоем можно использовать в дальнейшем как эталон для экологических исследований. Наиболее загрязненным из изучаемых водоемов является оз. Володькино, что требует мероприятий по ограничению его использования в культурно-бытовых целях.

As showed researches, minimum content of ions of heavy metals is defined in soft fabrics of two-fold mollusks of a background reservoir that tells about correctness of a choice it as a comparison reservoir. The background reservoir can be used further as a standard for ecological researches. The most polluted from studied reservoirs is the lake of Volodkino that demands actions for restriction of its use in the cultural and community purposes.

Ключевые слова: тяжелые металлы, двустворчатые моллюски, антропогенное воздействие, поверхностный сток.

Накопление тяжёлых металлов в тканях различных гидробионтов непосредственно связано с количественными характеристиками их загрязнения водоемов. Известно, что планктонные и бентосные организмы являются основными источниками поступления тяжёлых металлов в организм рыб [1]. Среди беспозвоночных животных моллюскам принадлежит наиболее существенная роль в аккумуляции микроэлементов, как из корма, так и непосредственно из водной среды [2; 3].

Целью работы явилось изучение особенностей содержания тяжелых металлов в мягких тканях двустворчатых моллюсков водоемов г. Гомеля и прилегающих территорий, различающихся степенью антропогенной нагрузки. В задачи работы входило определение и анализ содержания тяжёлых металлов в мягких тканях пресноводных моллюсков черты г. Гомеля и его окрестностей, а также выявление возможностей использования двустворчатых моллюсков в качестве биоиндикаторных организмов для мониторинга загрязнения водных экосистем г. Гомеля и его окрестностей.

Определение содержания тяжелых металлов в мягких тканях двустворчатых моллюсков перловицы обыкновенной (*Unio pictorum* L.) и беззубки обыкновенной (*Anodonta cygnea* L.) проводилось 2012–2013 гг. на базе РНИУП “Институт радиологии” в лаборатории массовых анализов методом атомно-абсорбционной спектрометрии на приборе SOLAR M – 6 [2].

Исследования проводились на следующих водоемах территории г. Гомеля: оз. Любенское, оз. Володькино, оз. Шапор, оз. Дедно; а также на водоемах, прилегающих к территории города: р. Сож выше черты города, р. Сож ниже черты города, Гребной канал. Фоновый водоем, находящийся выше черты города, был выбран в качестве водоема сравнения, т.к. он имеет наименьшую видимую антропогенную нагрузку [1].

В мягких тканях двустворчатых моллюсков количественно оценивали следующие элементы: цинк, медь и железо.

Минимальное содержание изучаемых тяжелых металлов отмечено в мягких тканях двустворчатых моллюсков, обитающих в фоновом водоеме.

Незначительным содержанием характеризуются медь, цинк и железо в мягких тканях моллюсков из оз. Любенское и Гребного канала, хотя водоемы испытывают различную антропогенную нагрузку: оз. Любенское находится в городской зоне отдыха и вблизи крупных автодорог, а Гребной канал удалён от городской зоны, по берегам канала нет огородов и сельхозугодий [1].

Наибольшая концентрация меди в мягких тканях двустворчатых моллюсков отмечена в р. Сож выше черты города (61,2 мг/кг), что превышает концентрации в тканях моллюсков фонового водоема в 2 раза и более (29,8 мг/кг). Возможно, такое высокое содержание меди связано с тем, что водоем принимает стоки городов и посёлков Могилёвской и Гомельской областей, а также дождевую и талую воду, стекающую с сельхозугодий и приусадебных участков. Концентрации цинка (252,3 мг/кг) и железа (810 мг/кг) в тканях моллюсков незначительно превышают содержание в тканях моллюсков фонового водоема.

Самая высокая концентрация цинка (1291 мг/кг) отмечены в мягких тканях моллюсков оз. Володькино, что превышает концентрацию металла в тканях моллюсков фонового водоема в 2,5. Возможно, такое высокое содержание связано с тем, что озеро принимает воду р. Ипуть, в которую выше по течению поступают стоки предприятий г. Добруша. [1]. Но концентрация меди (31мг/кг) в тканях моллюсков не превышает содержание металла в тканях моллюсков фонового водоема (29,8 мг/кг), что свидетельствует о том, что поверхностный сток, не содержит соединений меди.

Максимальная концентрация ионов железа отмечены в мягких тканях беззубки из оз. Дедно, что в 2,3 раза выше фонового содержания. Это можно объяснить длительным влиянием сточных вод Гомельских предприятий, поступающих в водоём. По сравнению с 2011–2012 гг. содержание ионов железа в мягких тканях беззубки оз. Дедно выросло в 1,4 раза. Возможно, такой рост концентрации связан с тем, что водоем относится к пойменным водоёмам и до сих пор не утратил связь с коренным руслом р. Сож.

Высокое содержание ионов железа отмечено и в мягких тканях беззубки, отловленной в оз. Шапор (в 2,1 раз превышает фоновое содержание). Значительное количество ионов железа в тканях беззубки оз. Шапор свидетельствует о присутствии в стоках предприятий “Гомельобои” и “Гомельдрев” соответствующих ионов (стоки данных предприятий поступали непосредственно в оз. Шапор).

Моллюски, отловленные на участке реки ниже города по течению, накапливали изучаемые тяжелые металлы в больших количествах, чем особи, обитающие выше города, что может являться следствием влияния Гомельской агломерации на экосистему р. Сож. Так, концентрация ионов меди в тканях моллюсков, отобранных ниже города составляет 61,2 мг/кг, что превышает концентрацию в тканях моллюсков из р.Сож ниже черты города в 1,5 раза (42,4 мг/кг).

Как показали исследования, минимальное содержание ионов тяжелых металлов определено в мягких тканях двустворчатых моллюсков фонового водоема, что говорит о правильности выбора его в качестве водоема сравнения. Фоновый водоем можно использовать в дальнейшем как эталон для экологических исследований.

Наиболее загрязненным из изучаемых водоемов является оз. Володькино, что требует мероприятий по ограничению его использования в культурно-бытовых целях.

Максимальное содержание ионов меди определено в тканях моллюсков из р. Сож выше черты города, что говорит о том, что поверхностный сток города и сельхозугодий сильно влияет на уровень загрязнения водоема тяжелыми металлами.

В целом водоемы города и участок реки ниже города характеризуются незначительным содержанием меди, цинка и железа в мягких тканях двустворчатых моллюсков, а значит, поверхностный сток города не оказывает существенного влияния на водоемы города и р. Сож.

Литература

1. Макаренко, Т. В. Сравнительный анализ содержания тяжелых металлов в мягких тканях моллюсков водоемов Гомеля и прилегающих территорий / Т. В. Макаренко // Экологический вестник. – 2009. – № 3/4 (9/10). – С. 161–169.
2. Будников Г. К. Тяжелые металлы в экологическом мониторинге водных экосистем/ Г. К. Будников // Соровский образовательный журнал. – 1998. – № 5. – С. 23–29.
3. Тюлькова Е. Г. Проблемы биомониторинга водных экосистем г. Гомеля / Е. Г. Тюлькова // Вестник БГУ. – Сер. 2. – 2009. – № 2. – С. 54–59.

СИНТЕЗ 7-КАРБОКСИАЛКІЛТІО-5,6,7,8-ТЕТРАГІДРО-1H-ПІРАЗОЛО[3,4-*e*][1,4]ДІАЗЕПІН-4-ОНІВ ЯК ПЕРСПЕКТИВНИХ ДІАЗЕПІНОВИХ ПОХІДНИХ

Предмет публікації стосується синтезу нового типу піразоло[3,4-*e*][1,4]діазепін-4-онів, заміщених у положенні 7 фрагментами тіоалканкарбонових кислот. Розроблено ефективний однореакторний спосіб отримання цільових сполук, який ґрунтується на циклізації 5-аміно-*N*-(2,2-діалкілоксиетил)піразол-4-карбоксамідів у середовищі мурашиної кислоти в присутності тіоалканкарбонових кислот. Для синтезу вихідних 5-амінопіразол-4-карбоксамідів запропоновано конденсацію 2-ціано-*N*-(2,2-диметоксиетил)-3-диметиламіноакрил(кротон)амідів з алкілгідрозинами або гідролітичне розщеплення 5-(2,2-діетоксиетил)-1,5-дигідро-4*H*-піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-онів.

Предмет публикации касается синтеза нового типа пиразоло[3,4-*e*][1,4]дiazepin-4-онов, замещённых в положении 7 фрагментами тиоалканкарбоновых кислот. Разработан эффективный однореакторный способ получения целевых соединений, который базируется на циклизации 5-амино-*N*-(2,2-диалкилоксиэтил)пиразол-4-карбоксамидов в среде муравьиной кислоты в присутствии тиоалканкарбоновых кислот. Для синтеза исходных 5-аминопиразол-4-карбоксамидов предложена конденсация 2-циано-*N*-(2,2-диметоксиэтил)-3-диметиламиноакрил(кротон)амидов с алкилгидразинами или гидролитическое расщепление 5-(2,2-диэтоксиэтил)-1,5-дигидро-4*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-онов.

The subject of publication concerns for a new type of synthetic pyrazolo[3,4-*e*][1,4]diazepin-4-ones substituted at the 7-position moieties tioalkanecarboxylic acids. Powered statte literary reference that spit aspects, that synthetic biological applications functional fragments tioalkanecarboxylic heterocyclic compound proves expediency investigations. The result was the development of one-pot method for preparing the object compounds, which are based on the cyclization of 5-amino-*N*-(2,2-dialkyloxyethyl)pyrazole-4-carboxamides in methane acid with presence of tioalkanecarboxylic acid. For synthesis 5-aminopyrazole-4-carboxamides proposed condensation 2-cyanogen-*N*-(2,2-dimethoxyethyl)-3-dimethylaminoacrylic amides with alkylhydrazine or hydrolytic cleavage of 5-(2,2-diethoxyethyl)-1,5-dihydro-4*H*-pyrazole[3,4-*d*]pyrimidine-4-on.

Ключові слова: 1*H*-піразоло[3,4-*e*][1,4]діазепін-4-они, тіоалканкарбонові кислоти, 5-аміно-*N*-(2,2-діалкілоксиетил)піразол-4-карбоксаміди, екзофункціоналізація, циклоконденсація.

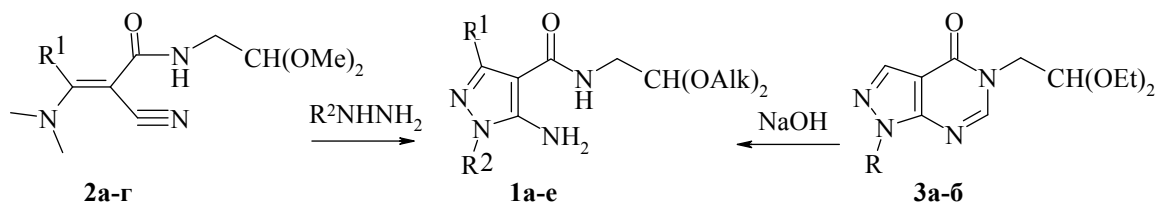
Нітрогеновмісні гетероциклічні сполуки, екзофункціоналізовані фрагментами тіоалканкарбонових кислот, є важливими об'єктами органічного синтезу та біологічних досліджень. Серед них, зокрема, доцільно відзначити 2-піролідин-5-тіооцтові та ізоіндоліл-3-тіооцтові [1,2] кислоти, які знайшли використання в ролі ключових блоків для конструювання конденсованих тіоазоцинових структур – аналогів ізоіндолобензазоцинових алкалоїдів. У ряді похідних

дигідробензо[*f*]ізохінолілтіооцтових кислот виявлені фунгіциди [3], 2,3-дигідроізоіндол-3-тіопропіонових кислот – бактерицидні та противірусні агенти, а піролідиніл-2-тіокарбонових кислот – амнезієвідновлювальні сполуки [4]. У контексті вищезазначеного не втрачає своєї актуальності проблема спрямованої модифікації інших гетероциклічних систем тіоалканкарбоксільними замісниками. З урахуванням високого фармацевтичного потенціалу піразоло[3,4-*e*][1,4]діазепінів, предметом нашого дослідження стала їх екзофункціоналізація фрагментами тіооцтової та тіопропіонової кислот.

Зазвичай карбоксиалкілтіогрупи вводять в α -положення до атома Нітрогену гетероциклу шляхом приєднання за зв'язком C=N [5] або заміщенням гідроксильної [1,2] відповідної тіоалканкарбонової кислоти. Останній підхід є більш поширеним і може реалізуватись навіть у випадку утворених *in situ* α -гідроксизаміщених нітрогеновмісних гетероциклів. Враховуючи цей факт, нами апробована можливість однореакторного варіанту синтезу раніше невідомих піразоло[3,4-*e*][1,4]діазепін-4-онів з тіоалканкарбоксільними замісниками у положенні 7 діазепінового циклу. З цією метою як базові об'єкти для формування діазепінового циклу були використані біфункціоналізовані 5-аміно-*N*-(2,2-діалкілоксиетил)піразол-4-карбоксаміди 1а-е.

Їхні 1-алкілзаміщені похідні 1а,б,д,е легше отримуються конденсацією 2-ціано-*N*-(2,2-диметоксиетил)-3-диметиламіноакрил(кротон)амідів 2а,б з акілгідразинами, а 1-арильні аналоги 1в,г – гідролітичним розщепленням 5-(2,2-діетоксиетил)-1,5-дигідро-4*H*-піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-онів 3а-б (схема 1) [5].

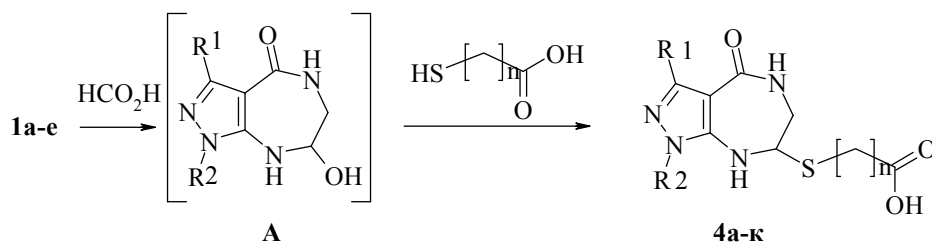
Схема 1



1, Alk = Me; , R¹ = H, R² = Me (а), PhCH₂ (б); R¹ = Me, R² = Me (в), PhCH₂ (г); Alk = Et; , R¹ = H, R² = Ph (д); 4-FC₆H₄ (е); 2, R¹ = H (а), Me (б); 3, R = Ph (а), 4-FC₆H₄ (б).

Встановлено, що аміді 1а-е в розчині мурашиної кислоти при кімнатній температурі реагують з тіооцтовими або тіопропіоновими кислотами з утворенням піразоло[3,4-*e*][1,4]діазепінтіоалканкарбонових кислот 4а-к з виходами 77–85 %. Достовірно припустити, що реакція реалізується за схемою первинної внутрішньомолекулярної циклоконденсації з утворенням 7-гідроксипіразолодіазепінів А, гідроксильна група яких у кислому середовищі зазнає нуклеофільного заміщення на карбоксиалкілтіольний фрагмент (схема 2).

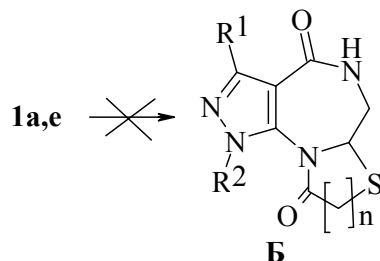
Схема 2



4, n = 1; R¹ = H, R² = Me (а), PhCH₂, Ph (в); 4-FC₆H₄ (г); R¹ = Me, PhCH₂ (д); n = 2; R¹ = H, R² = Me (е), PhCH₂ (є), Ph (ж), 4-FC₆H₄ (з); R¹ = Me, R² = Me (і), PhCH₂ (к).

Враховуючи здатність циклічних імінів реагувати з тіоцтовою або тіопропіоною кислотами за схемою тіазоло- або тіазиноанелювання [6], не виключалась можливість подальшої внутрішньомолекулярної циклізації кислоти типу 4. На прикладі кислот **1a,e** зафіксовано, що в умовах перебігу реакції навіть у присутності конденсуючих реагентів (оцтовий ангідрид, карбонілдімідазол, хлороетилформіат) вони не схильні до перетворення трициклічної системи типу Б (схема 3).

Схема 3



Будова нових похідних піразоло[3,4-*e*][1,4]діазепінів **4a-k** доведена комплексними фізико-хімічними дослідженнями з використанням методів ІЧ, ЯМР ^1H , ^{13}C спектроскопії та хроматомас-спектрометрії.

Загальна методика отримання 7-карбоксіалкілтіо-5,6,7,8-тетрагідро-1*H*-піразоло[3,4-*e*][1,4]діазепін-4-онів. Розчин 0,01 Моль 5-аміно-*N*-(2,2-діалкілоксиетил)піразол-4-карбоксаміду **1a-e** в 7 мл мурашиної кислоти перемішували 12 год. при кімнатній температурі, додавали 0,011 Моль тіоцтової або тіопропіонової кислоти і перемішували ще 24 год. при кімнатній температурі. Розчинник відганяли і залишок закристалізовували в 30 мл води, осад відфільтровували, промивали водою і висушували.

Література

1. Cucl A., Access to the Newly Isoindolo[1,3]benzothiazocinones *via* the Combination of *N*-Acyliminium Chemistry and Friedel-Crafts Type π -Cyclization / A. Cucl, A. Daich, B. Detoix, et al. // *Heterocycles*. – 2004. – Vol. 64. – P. 33–39.
2. Chihab-Eddine A. Reactivity of *N*-benzyl-3-nitrophthalimide: A facile access to isoindolo[1,2-*d*][3,5]benzothiazocine derivatives / A. Diach, A. Jilale, B. Decroix // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 2000. – Vol. 37. – P. 1543-1548.
3. Surikova O. V. Synthesis of 2,2-dimethyl-1,2-dihydrobenzo[*f*]-isoquinolines displaying antifungal activity / O. V. Surikova, A. V. Zachinyaeva, A. G. Mikkailovskii, Y. V. Zachinyaev // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2011. – Vol. 46, № 12. – P. 1471–1475.
4. Butler D. E. Amnesia-reversal activity of a series of cyclic imides / D. E. Butler, J. D. Leonard, B. W. Coprathe et al // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 1987. – Vol. 30, № 3. – P. 498–503.
5. Больбут А. В. Синтез новых производных ди-, тетра- и гексагидропиразоло[3,4-*e*][1,4]дiazепинов / А. В. Больбут, С. В. Кемский, М. В. Вовк // *Журнал органической химии*. – 2012. – Т. 48, № 7. – С. 994–1004.
6. Humber L. G. Chemistry and pharmacology of some benzo[1,2]cyclohepta[3,4,5-*d,e*]isoquinolines / M. A. Davis, G. Beau, M. P. Charest // *Canadian Journal of Chemistry*. – 1968. – Vol. 46, № 19. – P. 2981–2988.

Тернопільський національний педагогічний університет
ім. Володимира Гнатюка

ДОСЛІДЖЕННЯ ПОТЕНЦІОМЕТРИЧНОГО ВИЗНАЧЕННЯ ФЕРУМУ(II) РОЗЧИНОМ КУПРУМУ(II) СУЛЬФАТУ

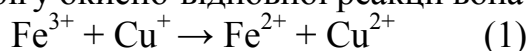
Вивчена взаємодія Fe^{2+} із Cu^{2+} на фоні бромиду калію методом потенціометричного титрування. Визначені чинники впливу і параметри оптимізації. Показані можливості чотирьохфакторного планування експерименту в аналітичному і графічному варіанті.

Ключеві слова: чотирьохфакторне планування, потенціометрія, броміди, рН, температура, молібдат.

Использовано четырёхфакторное планирование эксперимента при потенциометрическом определении Fe^{2+} с помощью Cu^{2+} на фоне KBr . Показаны возможности данного метода при аналитическом и графическом варианте обработки результатов.

The interaction of Fe^{2+} with Cu^{2+} was studied by the method of potentiometric titration. The influence of bromide, pH, temperature and molybdate was investigated. Four-factorial design was used.

Ферум є одним з найбільш поширених елементів як за вмістом у складі земної кори, так і за числом об'єктів, у яких він зустрічається. Тому його визначення в цих об'єктах відрізняється великою різноманітністю. Це пояснюється не тільки різною природою об'єктів, у яких відбувається визначення, але й різними вимогами до чутливості, селективності, швидкості визначення, складності метода, доступності, коштовності й якості реагентів та апаратури. В даній роботі об'єктом дослідження обрана реакція між компонентами систем Fe^{3+}/Fe^{2+} і Cu^{2+}/Cu^{+} . Стандартна величина редокс-потенціалу системи Fe^{3+}/Fe^{2+} дорівнює +0,77 В, а системи Cu^{2+}/Cu^{+} - +0,17 В. За правилами визначення напрямку перебігу окисно-відновної реакції вона буде відбуватися так:



В попередніх роботах [1; 2] було показано, що реальні редокс-потенціали означених систем можуть бути змінені в широких межах. У цих двох роботах показаний значний вплив наступних чинників на це визначення: концентрації бромідів, рН розчину, температури і концентрації молібдату. Завдяки комплексній дії цих чинників було показано, що реакцію (1) можна кількісно проводити в зворотному напрямку. Але деякі питання, що зв'язані не з якісною, а з кількісною характеристикою впливу даних чинників розкриті не повністю. Тому не можна стверджувати, що оптимальні умови потенціометричного визначення феруму(II) за допомогою титрованого розчину $CuSO_4$ встановлені остаточно і корекції не потребують. У даній праці було враховано, що ці питання найскоріше можуть бути розв'язані з використанням багатофакторного планування експерименту на двох рівнях [3]. Одна з перших праць з використання такого планування в потенціометрії була виконана Віртаненом [4] для аналізу трьохкомпонентної

суміші. В подальшому вже використовували чотирьохфакторне планування для аналізу складніших об'єктів [5; 6]. У праці [7] проведений аналіз способів презентації експериментальних даних при чотирьохфакторному плануванні в потенціометрії. На кривій потенціометричного титрування визначені такі показники, які залежать від названих вище факторів і можуть відігравати роль параметрів оптимізації. На рис. 1 ці показники позначені цифрами. Наводимо характеристику цим показникам.

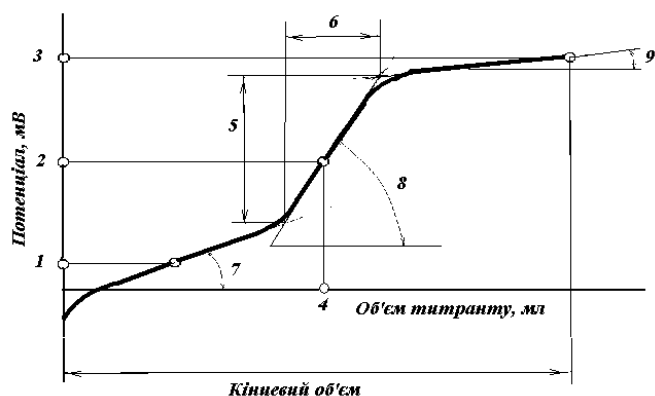


Рис. 1. Показники для визначення параметрів оптимізації: 1 – умовно-нормальний потенціал системи Fe^{3+}/Fe^{2+} ; 2 – потенціал точки еквівалентності; 3 – умовно-нормальний потенціал системи Cu^{2+}/Cu^{+} ; 4 – об'єм титранту в точці еквівалентності; 5,6 – стрибок потенціалу та його ширина для визначення чутливості і тангенса кута 8; 7 – кут, що характеризує інтенсивність зміни потенціалу системи Fe^{3+}/Fe^{2+} при титруванні; 9 – кут, що характеризує інтенсивність зміни потенціалу системи Cu^{2+}/Cu^{+} при титруванні.

Згідно [4], при чотирьохфакторному плануванні на двох рівнях, кількість дослідів повинна дорівнювати 16. Нижчій рівень кожного чинника вибирали із попередньої роботи [1], при цьому враховували таке значення кожного чинника, коли його вплив становився помітним. Верхній визначали з метою попередження впливу інших чинників на результати експерименту, які з'являються внаслідок гідролізу, обмеженої розчинності впливових компонентів системи, можливості проходження інших непередбачених процесів. У таблиці 1, що є матрицею планування, в зразках, що були приготовлені, умовні значення чинників на верхньому рівні (ліва сторона таблиці) позначені як +1, на нижчому рівні як -1. Реальні значення (права сторона) представлені в одиницях, розмірність яких вказана в таблиці.

Було поставлено 16 дослідів, кожен з яких повторювався тричі.

Таблиця 1

Повний факторний експеримент 2^4

№ зразку	Фактори в безрозмірній системі координат				Фактори в реальному масштабі			
	$C_{Bг-}$	pH	$m_{\text{молібд}}$	T	$C_{Bг-}$ моль/л	pH	$m_{\text{молібд}}$ г	T, °C
1	+1	+1	+1	+1	5,2	6	0,80	60
2	+1	+1	+1	-1	5,2	6	0,80	20
3	+1	+1	-1	+1	5,2	6	0,05	60
4	+1	+1	-1	-1	5,2	6	0,05	20
5	+1	-1	+1	+1	5,2	4	0,80	60
6	+1	-1	+1	-1	5,2	4	0,80	20
7	+1	-1	-1	+1	5,2	4	0,05	60
8	+1	-1	-1	-1	5,2	4	0,05	20
9	-1	+1	+1	+1	3,4	6	0,80	60
10	-1	+1	+1	-1	3,4	6	0,80	20

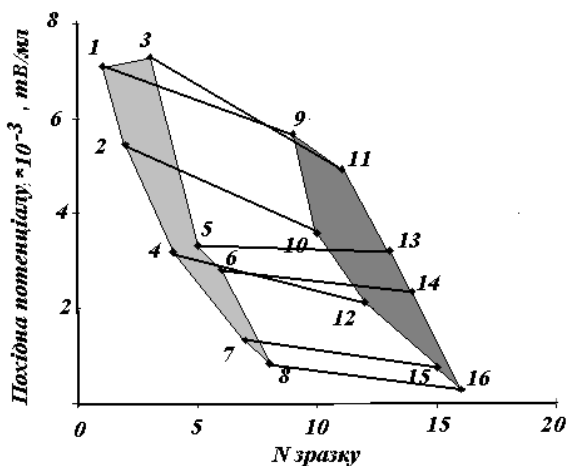
11	-1	+1	-1	+1	3,4	6	0,05	60
12	-1	+1	-1	-1	3,4	6	0,05	20
13	-1	-1	+1	+1	3,4	4	0,80	60
14	-1	-1	+1	-1	3,4	4	0,80	20
15	-1	-1	-1	+1	3,4	4	0,05	60
16	-1	-1	-1	-1	3,4	4	0,05	20

За відомою методикою [2] були пораховані коефіцієнти в рівняннях регресії і визначена їх значущість. Недостовірні і невірні коефіцієнти виключені з рівнянь регресії, після чого вони мають такий вигляд:

$$Y(\text{tg } \alpha_2) = 3392,75 + 526,8x_1 + 1525,2x_2 + 795,12x_3 + 809,4x_4 + 317,1x_1x_2 - 40,5x_1x_3 + 29,5x_1x_4 - 266,6x_2x_3 + 522,12x_2x_4 - 170,5x_3x_4 + 24x_1x_2x_3 + 77x_1x_2x_4 - 224x_2x_3x_4 - 134,6x_1x_3x_4 - 82,87x_1x_2x_3x_4$$

$$Y(\Delta V_{\text{екв}}) = -0,11 - 0,02x_1 - 0,06x_2 - 0,067x_3 - 0,038x_4 - 0,015x_1x_2 + 0,005x_1x_4 - 0,083x_2x_3 - 0,009x_2x_4 - 0,013x_1x_2x_3 + 0,019x_1x_3x_4 + 0,019x_1x_2x_3x_4$$

В даному випадку залишено тільки два рівняння регресії. В рівняннях Y – це параметр оптимізації, x – чинники впливу, індекси 1, 2, 3, 4 відповідно відносяться до бромідів, рН, молібдату і температури. Добутки чинників свідчать про наявність взаємодії між ними, величина коефіцієнтів про інтенсивність впливу, а знак – про його напрямок, а також про антагонізм або про синергізм взаємодії. Перше рівняння показує залежність похідної потенціалу від об'єму $Y(\text{tg } \alpha_2)$ в момент стрибка титрування (чутливість визначення), а друге – відхилення точки визначення кінця титрування від теоретичного моменту еквівалентності $Y(\Delta V_{\text{екв}})$ (точність визначення). Вплив чинників на $Y(\text{tg } \alpha_2)$ за рівнянням регресії співпадає з попереднім аналізом кривих титрування. Але в даному випадку спостерігається антагонізм при сумісній дії рН і молібдату, синергізм при дії рН і температури та антагонізм при дії молібдату і температури.



Способи графічної презентації результатів можуть бути різними. Один з них – це представлення величини параметра оптимізації залежно від номера зразку, що досліджується. Але зразки відбирають таким чином, щоб згідно з їх положенням у матриці планування спочатку розміщували ті, що відповідають вищому рівню даного чинника, а потім переміщують його на нижчий рівень (рис. 2).

Рис. 2. Залежність чутливості від чинників впливу

З графічних даних можна зробити певні висновки про взаємний вплив чинників на параметр оптимізації якщо з'єднати відрізками прямих точки з однаковими значеннями всіх чинників, окрім того, що досліджується. В тому випадку, якщо ці відрізки паралельні вісі абсцис, даний чинник не впливає на досліджуваний параметр. Чим більший нахил, тим більший вплив даного чинника, а паралельність відрізків свідчить про відсутність взаємодії між чинниками. З рис. 2 помітно, що броміди незначно впливають на аналітичний сигнал при даному визначенні.

Перевірені й інші способи графічної презентації матеріалів дослідження. При спрощенні рівнянь регресії за умов, що змінюється тільки один із чинників при сталих значеннях всіх інших, графічним способом можна знайти такі умови визначення, що задовольняють аналітичні вимоги по відношенню до певних параметрів оптимізації. В даній праці це було здійснено на прикладі оптимізації чутливості і точності.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ахметшин А. Г. Електрометричне дослідження впливу різних чинників на рівновагу в системі ферум(II) – бромocupрати / А. Г. Ахметшин, З. І. Янів, Я. В. Панасюк // Наукові записки Тернопільського національного педагогічного університету. Серія: Хімія. – 2012. – № 19. – С. 40–49.
2. Ахназарова О. Л. Оптимизация эксперимента в химии и химической технологии / О. Л. Ахназарова, В. В. Кафаров. – М. : Высшая школа, 1978. – 329 с.
3. Virtanen R. Analysis of multi-ion solution with several ion-selective electrodes / R. Virtanen // Conference on ion-selective electrodes. Budapest. – 1977. – P. 589–595.
4. Akhmetshin A. Use of four-factorial design in ion-selective potentiometry for analysis of multi-ionic solutions / A. Akhmetshin, V. Baranovsky, A. Akhmetshina // Fresenius J. Anal. Chem. – 1998. – № 361. – P. 282–284.

УДК 547.32+547.556.7

Янів З. І., Яремчук І. М., Шпарук Ю. В.,
Симчак Р. В., Барановський В. С., Грищук Б. Д.

Тернопільський національний педагогічний університет
імені Володимира Гнатюка

ДОСЛІДЖЕННЯ МЕХАНІЗМІВ ЦИКЛІЗАЦІЙ 3-АРИЛ-(2-МЕТИЛ)-2-ТІОЦІАНАТОПРОПАНАМІДІВ

Знайдено умови та запропоновано ймовірні механізми циклізації продуктів тіоціанатоарилування акриламідів і метакриламідів з утворенням ацетильних та амінопохідних тіазол-4-ону.

Найдены условия и предложены возможные механизмы циклизации продуктов тиоцианатоарилрования акриламида и метакриламида с образованием ацетильных и аминопроизводных тиазол-4-она.

The conditions and possible mechanisms of 3-aryl-2(methyl)-2-thiocyanatopropanamides cyclization with formed of acetyl and amino derivatives thiazol-4-one were investigated.

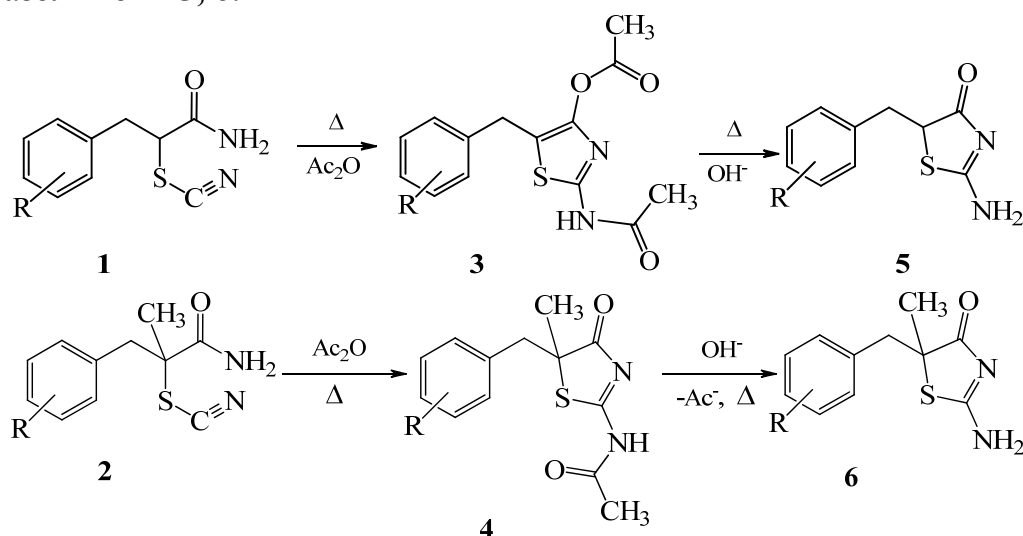
Ключові слова: тіоціанатоаміди, циклізації, 5-арилзаміщені ацетилені та амінопохідні тіазол-4-ону.

α -Функціоналізовані тіоціанати є зручними реагентами для одержання гетероциклічних сполук, оскільки комбінація атома сульфуру з нітрильною групою дозволяє широко застосовувати їх в реакціях циклізації [1].

Використання в реакції тіоціанатоарилування арилюючих реагентів та ненасичених субстратів з різними функціональними групами робить можливим

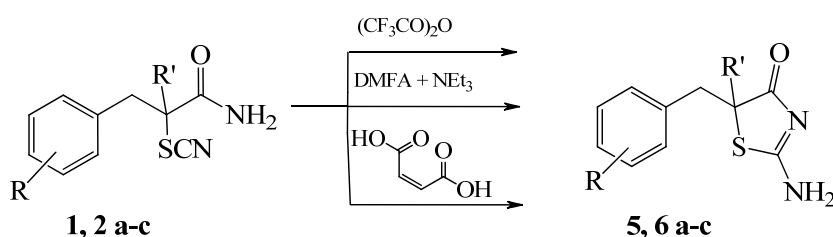
одностадійний синтез нових біфункційних реагентів для одержання арилзаміщених похідних тіазолу, перспективних для пошуку біологічно активних речовин. Подібні сполуки застосовують у медичній практиці як протимікробні, бактеріостатичні, гіпоглікемічні препарати та антибіотики.

Особливий інтерес у плані синтезу гетероциклічних сполук становлять продукти тіоціанатоарилування амідів ненасичених кислот. Раніше [2; 3] нами досліджено циклізацію 3-арил-(2-метил)-2-тіоціанатопропанамідів **1**, **2** у оцтовому ангідриді, що відбувається з утворенням 2-ацетамідо-5-бензилтіазол-4-ілацетатів **3** і N-(5-бензил-5-метил-4-оксо-4,5-дигідротіазол-2-іл)ацетамідів **4**, які в лужному середовищі легко деацилюються і перетворюються в 2-аміно-5-бензил-(5-метил)тіазол-4-они **5**, **6**.



1-6, R=H, 2-Me, 3-Me, 4-Me, 2-MeO, 4-MeO, 4-Br, 2,5-Cl₂, 4-COOH, 4-EtO.

Нами вперше знайдені умови прямої циклізації тіоціанатоамідів до 2-амінотіазол-4-онів, яка відбувається при кип'ятінні у трифлуороцтовому ангідриді, ДМФА з триетиламіном та сплавланні з малеїною кислотою або її ангідридом.



R=H (a), 4-Me (b), 4-Br (c); R' = H, Me

Виходи, константи і дані елементного аналізу, синтезованих сполук **5**, **6 а-с** наведено в табл. 1.

Таблиця 1

Виходи, константи і дані елементного аналізу
2-аміно-5-бензил-(5-метил)тіазол-4-онів **5**, **6 а-с**

№	Вихід, %			T.пл., °C**	Знайдено, %		Формула	Обчислено, %	
	A*	Б	В		N	S		N	S
5 а	89	93	96	192	13.64	15.41	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ OS	13.58	15.55
5 б	91	92	97	215	12.79	14.45	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ OS	12.72	14.56
5 с	92	93	95	231	9.72	11.06	C ₁₀ H ₉ BrN ₂ OS	9.82	11.24

6 a	91	94	97	225	12.66	14.50	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ OS	12.72	14.56
6 b	92	93	97	253	12.01	13.70	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ OS	11.96	13.68
6 c	91	93	95	257	9.40	10.85	C ₁₁ H ₁₁ BrN ₂ OS	9.36	10.72

Примітка. **A** – (CF₃CO)₂O, **B** – p-н (Et)₃N в ДМФА, **B** – малеїнова кислота (малеїновий ангідрид). ** Речовини перекристалізовані з метанолу.

Структура одержаних похідних тiazолу **5**, **6** узгоджується з даними ЯМР ¹H спектрів (табл. 2).

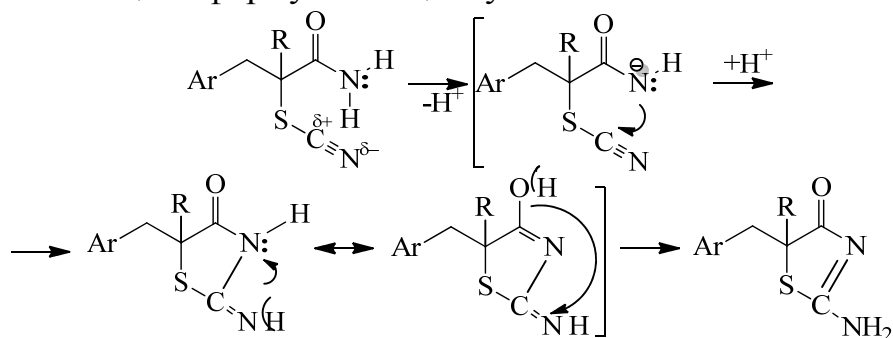
Для з'ясування механізму циклізації α-тіоціанатоамідів у присутності оцтового ангідриду нами проведені квантово-хімічні розрахунки параметрів молекул вихідних тіоціанатів та одержаних гетероциклів – 5-арилзаміщених ацетильних похідних тiazол-4-ону.

Таблиця 2

Дані ЯМР ¹H спектрів 2-аміно-5-бензил-(5-метил)тiazол-4-онів **5**, **6 а-с**

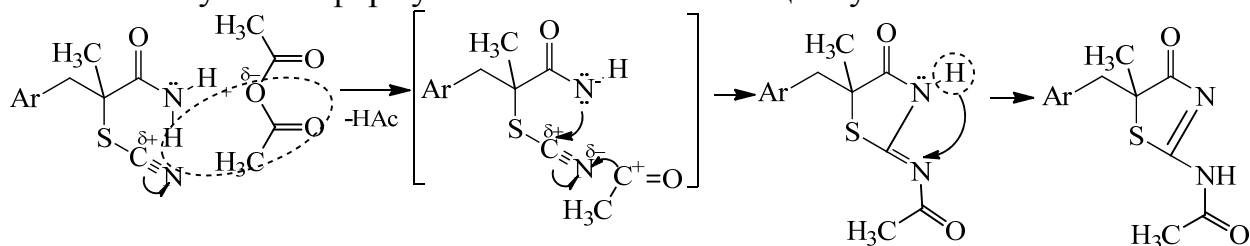
№	Хімічний зсув, δ м.ч.				
	Ar	-NH ₂	-CH-	CH ₂ Ar	R
5 a	7.32-7.18 м (5H)	8.85 ш.с	4.58 дд	3.38 дд, 2.88 дд	–
5 b	7.21-6.99 м (4H)	8.92 ш.с, 8.70 ш.с	4.55 дд	3.32 дд, 2.85 дд	2.26 с
5 c	7.47 д, 7.19 д (4H)	8.92 ш.с, 8.76 ш.с	4.59 дд	3.31 дд, 2.93 дд	–
6 a	7.35-7.08 м (5H)	8.69 ш.с	1.52 с	3.02 кв	–
6 b	7.06 с (4H)	8.76 ш.с, 8.56 ш.с	1.50 с	2.98 кв	2.25 с
6 c	7.44 д, 7.12 д (4H)	8.82 ш.с, 8.62 ш.с	1.53 с	3.01 кв	–

Аналіз геометричної структури молекул 3-арил-(2-метил)-2-тіоціанатопропанамідів **1**, **2** та зарядів на атомах нітрогену і сульфуру свідчить, що електронодефіцитні атоми карбону тіоціанатної і амідної груп є пріоритетними реакційними центрами, де може відбуватися замикання циклу. Проте утворення циклічної структури за участю атомів карбону амідної та нітрогену тіоціанатної групи ускладнене через стеричні перешкоди з боку аміногрупи амідного фрагменту. Атоми гідрогену цієї групи є нееквівалентними, внаслідок просторового впливу карбонільної групи, тому лише один з них ініціює формування циклу.



За умов ацилюючої циклізації на стадії замикання тiazольного циклу в реакцію вступає оцтовий ангідрид, який частково депротонує амідну групу з утворенням оцтової кислоти і синхронним приєднанням другої ацетильної групи до тіоціанатного атома нітрогену. Депротонування аміногрупи амідного фрагменту підвищує електронну густину на атомі нітрогену, тим самим посилюючи електростатичне притягання двох вільних електронних пар цього

атома до електрофільного карбону SCN-групи, результатом чого є утворення нового зв'язку C–N і формування п'ятичленного циклу.



Приєднаний до атома нітрогену тіоціанатної групи ацильний залишок утворює з ним ацетамідний фрагмент, який на наступній стадії, внаслідок міграції гідрогену з положення 3 стабілізується в більш енергетично вигідний ацетамідний.

У випадку 3-арил-2-тіоціанатопропанамідів **1** наявність стерично зближеного до карбонільної групи атома гідрогену в положенні 2 розкриває можливості одночасного C і N, O і N та N і N-ацилювання. Спектроскопічні дослідження вказує на утворення ацетильованої за атомами нітрогену і оксигену тіазольної структури. Проведені розрахунки підтверджують даний висновок, адже така структура характеризується найнижчим значенням загальної енергії (–82937 ккал/моль) і найвищою ентальпією утворення (–52.6 ккал/моль), тобто є термодинамічно більш вигідною. Дані квантово-хімічних розрахунків узгоджуються з експериментальними і для 5-арилзаміщених ацетильних похідних тіазол-4-ону визначають нижчу ймовірність ацилювання в положення 5 тіазольного циклу та додаткового ацилювання ацетамідного фрагменту.

Отже, циклізація 3-арил-2-тіоціанатопропанамідів **1** супроводжується ацилюванням в положення 4 тіазольного циклу, яке стає можливим внаслідок міграції атома гідрогену з положення 5 за механізмом кето-енольної таутомерії. Саме тому продукти циклізації **3** містять два ацильних фрагменти і їх структура відрізняється від гетероциклів **4**, одержаних на основі 3-арил-2-метил-2-тіоціанатопропанамідів, при утворенні яких міграція гідрогену неможлива внаслідок наявності метильної групи в положенні 5.

Експериментальна частина

Спектри ЯМР ^1H зняті в ДМСО- d_6 на приладі Varian Mercury з робочою частотою 400 МГц, зовнішній стандарт –ТМС. Індивідуальність синтезованих сполук встановлювали методом ТШХ на пластинках Silufol UV-254. 3-Арил-2-метил-2-тіоціанатопропанаміди **1 а-с**, **2 а-с** одержані за методиками [2; 3]. Квантово-хімічні розрахунки виконані в базисі RHF/6-311+G(3df, 3dp) з повною оптимізацією геометрії за допомогою програми CAChe (Fujitsu). Заряди на атомах елементів розраховані методом NBO.

2-Аміно-5-бензилтіазол-4-он (**5 а**)

Метод А. 1,5 г (0,007 моль) 2-тіоціанато-3-фенілпропанаміду **1 а** розчиняли в 5 мл (0,036 моль) трифлуороцтового ангідриду, розчин кип'ятили зі зворотнім холодильником впродовж 6 год. Реакційну суміш упарювали при зниженому тиску до об'єму 3 мл, після чого охолоджували. Спостерігалось утворення світло-жовтих кристалів, перекристалізацією яких з метанолу одержали 1,33 г (89 %) сполуки **5 а** з т.пл. 192 $^{\circ}\text{C}$.

Метод Б. 1,5 г (0,007 моль) тіоціанатоаміду **1 а** розчиняли в 20 мл (0,26 моль) свіжоперегнаного ДМФА і додавали 1 мл (0,007 моль) триетиламіну. Розчин кип'ятили зі зворотнім холодильником впродовж 4 год., охолоджували до кімнатної температури і екстрагували 15 мл діетилового етеру. Витяжки промивали водою і висушували безводним кальцій хлоридом. Після упарювання етеру залишок кристалізували з метанолу. Одержано 1,40 г (93 %) сполуки **5 а**.

Метод В. Змішували 1,5 г (0,007 моль) тіоціанатоаміду **1 а** і 1,2 г (0,01 моль) малеїнової кислоти або її ангідриду. Суміш при повільному нагріванні сплавляли впродовж 15–20 хв у результаті чого спостерігалось виділення газу. Охолоджену суміш промивали водою та перекристалізовували з метанолу. Одержано 1,44 г (96 %) сполуки **5 а**.

За аналогічними методиками одержані сполуки **5 b, c, 6 а-с**.

Література

1. Erian A. W. The chemistry of thiocyanic esters / A. W. Erian, S. M. Sherif // *Tetrahedron*. – 1999. – N. 55. – P. 7957–8024.
2. Барановский В. С. Синтез и гетероциклизация продуктов тиоцианатоарилрования метакриламида / В. С. Барановский, Р. В. Симчак, Б. Д. Гришчук // *Журнал общей химии*. – 2009. – Т. 79, вып. 2. – С. 280–284.
3. Grishchuk B. D. Synthesis and antibacterial and antifungal properties of 2-thiocyanato-(2-methyl)-3-arylpropionamides and 2-amino-5-benzyl-(5-methyl)thiazol-4-ones / B. D. Grishchuk, V. S. Baranovskii, S. I. Klimnyuk // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. – 2011. – V. 45, N. 9. – P. 532–535.

УДК 547.857.4

Янченко В. О.², Демченко А. М.², Суховєєв В. В.¹, Автуніч Я. В.¹

¹Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя

²Чернігівський національний педагогічний університет імені Т. Г. Шевченка

СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ 8-БРОМТЕОФІЛІНУ

З калієвої солі 8-бромтеофіліну та α -хлорацетанілідів нами синтезовані відповідні гетероароматичні аміді. За аналогічних умов з бромацетиладамантану та калієвої солі 8-бромтеофіліну одержано відповідний гетероароматичний кетон. Здійснено прогнозування їх фармакологічних властивостей.

Ключові слова: калієва сіль 8-бромтеофіліну, α -хлорацетаніліди, бромацетиладамантан, фармакологічна активність.

С калиевой соли 8-бромтеофиллина и α -хлорацетанилидов нами синтезированы соответствующие гетероароматические амиды. При аналогичных условиях с бромацетиладамантану и калиевой соли 8-бромтеофиллина получен соответствующий гетероароматический кетон. Осуществлено прогнозирование их фармакологических свойств.

Ключевые слова: калиевая соль 8-бромтеофиллина, α -хлорацетанилиды, бромацетиладамантан, фармакологическая активность.

From the potassium salt of 8-bromotheophylline and the α -chloroacetanilide we synthesized corresponding heteroaromatic amides. Under similar conditions with bromacetyladamantan and potassium salt 8-bromotheophylline obtained corresponding heteroaromatic ketone. Implemented forecasting their pharmacological properties.

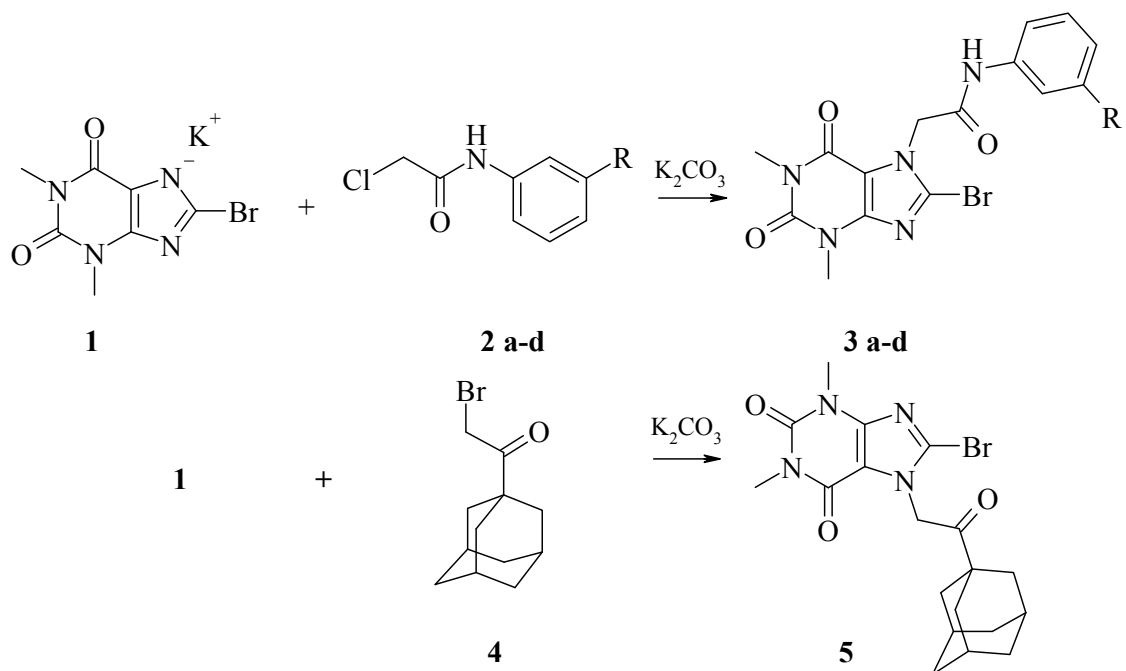
Key words: potassium salt of 8-bromotheophylline, α -chloroacetanilides, bromacetyladamantan, pharmacological activity.

Теофілін є алкалоїдом, який міститься в чайному листі, і за будовою він близький до кофеїну [1]. Теофілін виявляє широкий спектр фізіологічної дії на організм людини. Так, він стимулює дію ЦНС, підсилює скоротливу діяльність міокарда, розширює периферичні, коронарні та ниркові судини, виявляє помірну діуретичну дію, інгібує агрегацію тромбоцитів, гальмує вивільнення з клітин медіаторів алергії тощо [2]. Особливо важливою є здатність теофіліну та його аналогів виявляти бронхорозширювальний ефект [3–7]. На сьогодні використовують дві основні форми теофіліну: препарати короткої дії та форми зі сповільненим вивільненням активної субстанції [4]. До першої групи теофілінів належать, наприклад, препарати тео-дур, теотард, дуорофілін, теопек, теобілонг, ретафіл, а до другої – тео-24, уніфіл, еуфілонг тощо [5]. Слід зазначити, що й похідні теофіліну виявляють суттєву фармакологічну дію. Так, авторами [8] досліджена залежність антигіпоксичної активності від хімічної структури в ряду похідних 7-п-метилбензил-8-заміщених теофіліну. Встановлено, що найбільший антигіпоксичний ефект виявив 7-п-метилбензил-8-(α -метил)-п-метоксибензиліден-гідразинотеофілін, який в умовах гострої нормобаричної гіпоксії зменшував витрати АТФ на біологічне окиснення у мітохондріях клітин та подовшував тривалість життя піддослідних щурів. Показано, що похідні 7-п-метилбензил-8-заміщених теофіліну є перспективною групою органічних сполук для подальшого проведення цілеспрямованого синтезу та фармакологічного скринінгу з метою створення на їх основі ефективних лікарських антигіпоксичних препаратів.

Тому пошук нових фізіологічно активних речовин серед похідних теофіліну має не лише науковий, а й практичний характер.

Об'єктом наших досліджень обрано калієву сіль 8-бромтеофіліну в якості вихідної речовини для синтезу нових гетероциклічних сполук, які можуть бути використані як білдинг-блоки для створення поліфункціональних лікарських засобів. Калієва сіль 8-бромтеофіліну (бротеофін) запатентовано [9] як сполуку, що має протипухлинну та протиметастазну дію, а трисамінну сіль 8-бромтеофіліну – як сполуку, що виявляє антиаритмічну активність [10]. Калієва сіль 8-бромтеофіліну використовується і в препаративному синтезі для одержання нових конденсованих систем, які є ефективними біологічно активними речовинами [11].

Синтез гетероароматичних амідів (**3a-d**) нами здійснено при взаємодії α -хлорацетанілідів (**2 a-d**) з калієвою сіллю 8-бромтеофіліну (**1**) та сухого поташу в середовищі ацетонітрилу. За аналогічних умов з бромацетиладамантану (**4**) та калієвої солі 8-бромтеофіліну (**1**) одержано гетероароматичний кетон (**5**):



2a, 3a: R = H; **2b, 3b:** R = Br; **2c, 3c:** R = C₂H₅; **2d, 3d:** R = OCH₃.

Склад та будову синтезованих сполук (**3a-d**) та (**5**) підтверджено елементним аналізом та даними ЯМР ¹H-спектроскопії.

Прогнозування фармакологічної активності синтезованих сполук проведено за допомогою комп'ютерної програми Prediction of Activity spectra for Substances [12]. При обробці даних враховували індекс активності, який становить більше 50 %.

З метою спрямованого синтезу нових лікарських засобів досліджено залежність “будова – активність”. Встановлено, що досліджувані сполуки можуть представляти практичний інтерес для пошуку нових лікарських засобів у якості інгібіторів ферментних систем (див. табл.).

Таблиця 1

Імовірна фармакологічна активність синтезованих сполук (**3a-d**) та (**5**)

Фармакологічна активність	Сполуки					
	1	3a	3b	3c	3d	5
Antiparkinsonian (антипаркінсонічна)	0,711	0,905	0,852	0,828	0,844	0,933
Neurodegenerative diseases treatment (лікування нейродегенеративних захворювань)	0,585	0,884	0,835	0,814	0,835	0,894
Radiosensitizer (радіосенсібілізатор)	0,606	0,621	0,554	0,581	0,592	0,408
Cyclic AMP phosphodiesterase inhibitor (Циклічний AMP інгібітор фосфодіестерази)	0,713	0,592	0,407	0,497	0,623	0,362
Kidney function stimulant (стимулятор функції нирок)	0,723	0,593	0,550	0,432	0,308	0,687
Antidepressant (антидепресант)	–	0,539	0,410	0,336	0,439	0,839
Mood disorders treatment (лікування розладів настрою)	–	0,527	0,398	0,330	0,433	0,827

Відповідно до наведеної таблиці, синтезовані аміді (**3a-d**) з вірогідністю 82,8–90,5 % можуть виявляти антипаркінсонічну дію, з вірогідністю 81,4–88,4 % можуть бути використані для лікування нейродегенеративних захворювань. Використання їх як радіосенсибілізаторів має значно меншу вірогідність (55,4–62,1 %). Як і аміді (**3a-d**), кетон (**5**) може виявляти зазначені активності (з вірогідністю 93,3 %, 89,4 % та 40,8 % відповідно), але він може знайти застосування і як антидепресант (вірогідність 83,9 %), або використаний для лікування розладів настрою (82,7 %), тоді як вихідна речовина є менш ефективною, або переліченої дії не виявляє.

Виявлення певної активності сполукою пов'язано, мабуть, не лише з механізмами її взаємодії з активними центрами організму, але і з її будовою. Так, при дослідженні взаємозв'язку “будова – активність” серед ароматичних амідів нами враховано, по-перше, електронні ефекти, що передаються по ядру. Вони описуються константами Гамета ($\sigma_{\text{пара}}$, $\sigma_{\text{мета}}$) і є мірою ефектів поля та резонансного ефекту замісника R в арені. Крім того, розглянуто кореляцію ймовірних активностей синтезованих амідів (**3a-d**) з константи Брауна (σ^+ , σ^-), що характеризують міру взаємодії замісника з зарядом, який виникає у процесі реакції (позитивний – у реакціях електрофільного заміщення або від'ємний), константами Тафта E_s , що визначають внесок просторового впливу замісника і є лінійними функціями радіусів Ван-дер-Ваальса, константами Чартона, молярною рефракцією, або здатністю до поляризації, константами σ_I , що характеризують індукційний вплив замісника через ароматичне кільце, та σ_R , які враховують резонансний вплив [13–15] (див. табл. 2).

Таблиця 2

Константи впливу замісників у бензеновому кільці

Замісник R у ароматичному кільці	H (3a)	Br (3b)	C ₂ H ₅ (3c)	OCH ₃ (3d)
Константи Чартона (σ_v) [13]	0,00	0,65	0,56	0,36
Константи Гамета ($\sigma_{\text{мета}}$) [13]	0,00	0,39	-0,07	0,12
Константи Брауна ($\sigma_{\text{мета}}^+$) [14]	0,00	0,15	-0,30	-0,78
Константи Тафта E_s [13]	0,00	-1,16	-1,31	-0,55
Молярна рефракція MR [13]	1,03	8,88	10,30	7,87
Константи σ_I [13]	0,00	0,50	-0,05	0,27
Константи σ_R [15]	0,00	-0,16	-0,12	-0,42

Знайдено, що радіосенсибілізаційна дія синтезованих амідів антибатна константам Чартона, що пов'язано, мабуть, зі стеричними утрудненнями взаємодії молекул з активними центрами (див. табл. 3).

Таблиця 3

Кореляція радіосенсибілізаційної дії амідів (**3a-d**) до констант Чартона (σ_v)

Замісник R у ароматичному кільці	H (3a)	OCH ₃ (3d)	C ₂ H ₅ (3c)	Br (3b)
Константи Чартона (σ_v) [13]	0,00	0,36	0,56	0,65
Radiosensitizer (радіосенсибілізатор)	62,1 %	59,2 %	58,1 %	55,4 %

Отже, синтезовані речовини, за даними прогнозу фармакологічної активності, є перспективними сполуками для подальшого поглибленого вивчення їх фізіологічної дії і можуть бути використані в якості білдинг-блоків для спрямованого синтезу нових лікарських засобів при урахуванні

електронних властивостей замісників R у ароматичному ядрі гетероароматичного амідю.

Експериментальна частина

Спектри ЯМР¹H синтезованих сполук записано на приладі Bruker-300, робоча частота 300 МГц, розчинник ДМСО-*d*₆, внутрішній стандарт – ТМС.

Загальна методика синтезу сполук (3a-d): До суспензії 0,005 моль калієвої солі 8-бромтеофіліну в 50 мл ацетонітрилу додавали 0,005 моль відповідного α-хлорацетаніліду (**2 a-d**) та 0,0125 моля сухого поташу. Реакційну суміш кип'ятили із зворотним холодильником 4 години. Після охолодження виливали в 250 мл води. Осад, що випав, відфільтровували, сушили.

За аналогічних умов з бромацетиладамантану (**4**) та калієвої солі 8-бромтеофіліну (**1**) одержано гетероароматичний кетон (**5**).

Висновки

Нами синтезовано нові похідні 8-бромтеофіліну, а саме: амідю (**3a-d**) та кетон (**5**), структуру яких підтверджено методом ЯМР¹H- спектроскопії. Показано, що синтезовані сполуки можуть бути перспективними для пошуку нових лікарських засобів.

Література

1. Теофілін. – Режим доступу: <http://uk.wikipedia.org/wiki/%D0%A2%D0%B5%D0%BE%D1%84%D1%96%D0%BB%D1%96%D0%BD>. – Назва з екрана.
2. Теофілін (theophyllinum). 1, 3-Диметилксантин. Режим доступу: <http://uk.shram.kiev.ua/health/med/pre/preparat-570.shtml>. – Назва з екрана.
3. Перцева Т. О., Онищенко Т. С. Теофілін у лікуванні хворих на бронхіальну астму // Український пульмонологічний журнал. – 2000. – № 3. – С. 67–69. Режим доступу: <http://www.ifp.kiev.ua/doc/staff/theophil.htm>. – Назва з екрана.
4. Чучалин А. Г., Даниляк И. Г., Барвиченко Л. И. и др. Теофиллин пролонгированного действия в терапии бронхиальной астмы // Терапевт. арх. – 1989. – № 8. – С. 30 – 37.
5. Белоусов Ю. Б., Омеляновский В. В.// Клиническая фармакология болезней органов дыхания. – Москва : Универсум Паблишинг, 1996. – С. 93–105.
6. Цой А. Н., Гавриленко Л. П., Боговский Б. П. и др. Клиническая эффективность пролонгированных препаратов теофиллина // Клин. медицина. – 1990. – № 9. – С. 72–75.
7. Чучалин А. Г., Кеменова В. А., Булгаков С. А., Мидани С. М. Новый отечественный комбинированный бронходилататор комбипэк в лечении больных бронхиальной астмой // Пульмонология. – 1992. – № 3. – С. 54–58.
8. Дослідження залежності антигіпоксичної активності від хімічної структури в ряду похідних 7-п-метилбензил-8-заміщених теофіліну / А. В. Таран, О. П. Матвійчук, Б. А. Самура, М. І. Романенко, Л. В. Євсєєва // Український біофармацевтичний журнал. – 2011. – № 5. – С. 26–30.
9. Калієва сіль 8-бромтеофіліну (бротеофін), що має протипухлинну та протиметастазну дію. Режим доступу: <http://uapatents.com/2-23324-kaliehva>

sil-8-bromteofilinu-broteofin-shho-maeh-protipukhlinnu-ta-protimetastaznu-diyu.html. – Назва з екрана.

10. Трисамінна сіль 8-бромтеофіліну, яка має антиаритмічну активність. Режим доступу: <http://uapatents.com/patents/13917-trisaminna-sil-8-bromteofilinu-ya-ka-maeh-antiaritmichnu-aktivnist-1.png>. – Назва з екрана.
11. Повстяной М. В., Федоренко А. М., Повстяной В. М., Лебедева И. А. Применение аминокислот в гетероциклизации 7,8-дифункционально замещенных теофиллинов до производных имидазо(1,2-f)теофиллинов // Учёные записки Таврического национального университета В. И. Вернадского. – Серия “Биология, химия”. – Т. 25 (64). – 2012. – № 4. – С. 271–278.
12. Комп’ютерна програма Prediction of Activity spectra for Substances. Режим доступу: <http://pharmaexpert.ru/PASSonline/predict.php>. – Назва з екрана
13. C. Hansch and A. Leo, "Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology," Wiley-Interscience, NY, 1979. Режим доступу: <http://www.wiredchemist.com/chemistry/data/hammett-sigma-constants>. – Назва з екрана
14. Корреляционные соотношения. Режим доступу: <http://www.xumuk.ru/encyklopedia/2129.html>. – Назва з екрана.
15. Константы заместителей. Режим доступу: http://kochem.samsu.ru/O□_doc/constants.htm. – Назва з екрана.

УДК 547.32+547.556.7

Яцюк В. М., Гуцало П. А., Баран В. Д., Барановський В. С., Грищук Б. Д.

Тернопільський національний педагогічний університет
імені Володимира Гнатюка

ТЕТРАФЛУОРОБОРАТ 5-КАРБОКСИФЕНІЛ-1,3-БІСДІАЗОНІУ В РЕАКЦІЯХ АНІОНАРИЛЮВАННЯ АМІДІВ ТА НІТРИЛІВ НЕНАСИЧЕНИХ КИСЛОТ

Взаємодія тетрафлуороборату 5-карбоксіфеніл-1,3-бісдіазонію з амідами та нітрилами акрилової і метакрилової кислот в умовах реакцій бром- і тиоціанатоарилування відбувається з утворенням продуктів аніонарилювання та нуклеофільного заміщення діазогрупи в межах молекули арилюючого реагенту.

Взаимодействие тетрафторобората 5-карбоксіфеніл-1,3-бісдіазонія с амідами и нітрилами акрилової и метакрилової кислот в умовах реакцій бром- и тиоціанатоарилування супроводжується утворенням продуктів аніонарилювання та нуклеофільного заміщення діазогрупи в межах однієї молекули арилюючого реагента.

The interaction of 5-carboxyphenyl-1,3-bisdiazonium tetrafluoroborate with amides and nitriles of acrylic and methacrylic acids under conditions of bromo- and thiocyanatoarylation reaction accompanied by the formation of anionarylation and nucleophilic substitution of diazo group products within one molecule of arylating reagent.

Ключові слова: солі бісдіазонію, бром- і тіоціанатоарилування, аміді та нітрили ненасичених кислот.

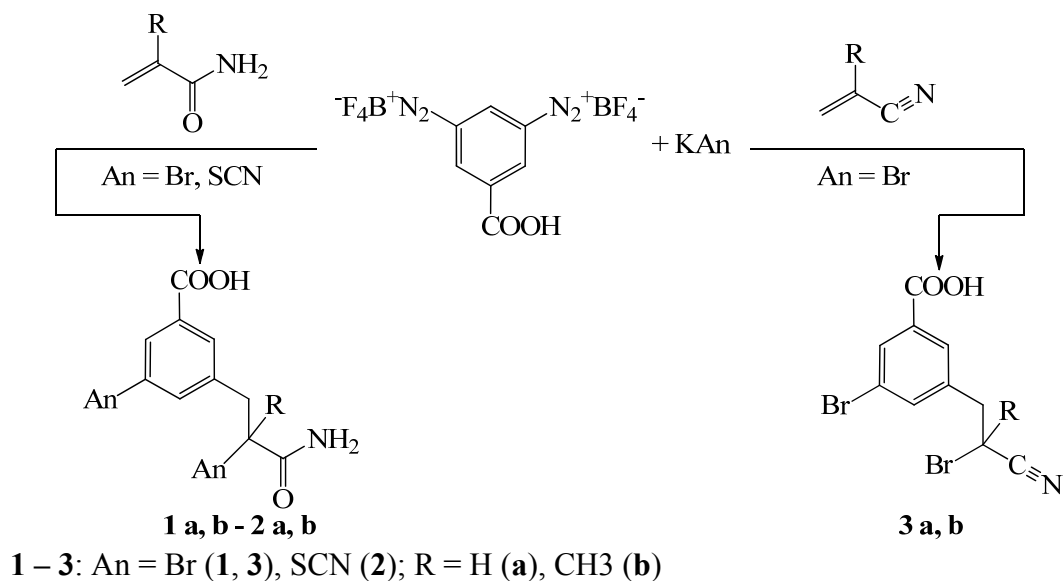
Хлориди арилтетразонію на основі бензидину та його похідних (діамінодифенілметану, діамінодифенілоксиду, діамінодифенілсульфіду) досить детально вивчені лише в умовах реакції Меєрвейна, паралельно також були одержані відповідні арилгалогеніди – продукти заміщення обох діазогруп на атоми галогену [1; 2].

Введення в реакції аніонарилування солей арилтетразонію у присутності інших нуклеофільних реагентів раніше не проводилося. Нещодавно нами взаємодією тетрафлуороборатів арилдіазонію на основі бензидину, діамінодифенілметану і діамінодифенілсульфону одержані продукти галогено- і тіоціанатоарилування амідів акрилової і метакрилової кислот за участю обох діазогруп. Така регіоселективність реакції ймовірно обумовлена просторовою розділеністю діазогруп у структурі цих арилюючих реагентів [3].

З метою вивчення нових арилюючих реагентів нами в реакціях бром- і тіоціанатоарилування похідних α,β -ненасичених кислот досліджений тетрафлуороборат 5-карбоксіфеніл-1,3-бісдіазонію.

Ймовірні маршрути реакції тетрафлуороборату 5-карбоксіфеніл-1,3-бісдіазонію з нітрилами та амідами акрилової і метакрилової кислот в присутності аніонів-нуклеофілів вказують на можливість утворення суміші кількох продуктів, характер яких залежить від співвідношення реагентів, природи реакційного середовища, температурного режиму реакції та наявності в системі каталізатора – солей купруму. Враховуючи це, нами при дослідженні реакції використовувалися двократні надлишки ненасиченого амиду та броміду (роданіду) калію з одночасним введенням каталізатора.

Встановлено, що в умовах реакції тетрафлуороборату 5-карбоксіфеніл-1,3-бісдіазонію з нітрилами та амідами акрилової і метакрилової кислот у присутності бромід і роданід-аніонів утворюються продукти аніонарилування за участю однієї з паралельним заміщенням іншої діазогрупи на атоми брому чи тіоціанатну групу – 3-(3-аміно(ціано)-2-бромо(тіоціанато)-(2-метил)-3-оксопропіл)-5-бромо(тіоціанато)бензойні кислоти **1-3**.



Реакції відбуваються у водно-ацетоновому (1:2,5) середовищі при $-25 \div -20$ °C в присутності каталізатора – тетрафлуороборату купруму (II). Виходи продуктів бром(тіоціанато)арилування складають 50-71 %. Реакція також супроводжується утворенням 1-карбоксі-3,5-дібromo-(тіоціанато)бензолів, в кількості 10-15 % у розрахунку на сіль діазонію і смолоподібних речовин невстановленої будови. Виходи, константи і дані елементного аналізу синтезованих сполук (**1-3**) подані в табл. 1.

Структура синтезованих сполук узгоджується з даними ІЧ спектроскопії. Зокрема, в ІЧ спектрах бром(тіоціанато)амідів **1**, **2** спостерігаються смуги поглинання карбонільної і амідної груп відповідно в ділянках 1664–1684 і 3386–3400 cm^{-1} . Тіоціанатоаміди **2** додатково містять смуги поглинання тіоціанатної групи при 2152–2164 cm^{-1} . Нітрильна група в ІЧ спектрах сполук **3** проявляється смугою поглинання в ділянці 2232–2236 cm^{-1} .

ЯМР ^1H спектри бром(тіоціанато)амідів **1**, **2** та бромонітрилів **3** містять сигнали протонів ароматичних ядер (три синглети в ділянці 8,04–7,69 м.ч.), протонів метиленових груп, зв'язаних з ароматичними ядрами (сполуки **1a** -**3a** – два дублети дублетів при 3,27 і 3,14 м.ч., сполуки **1b** -**3b** – два дублети при 3,56–3,42 і 3,47–3,21 м.ч.).

Таблиця 1

Виходи, константи і дані елементного аналізу 3-(3-аміно(ціано)-2-бromo(тіоціанато)-(2-метил)-3-оксопропіл)-5-бromo(тіоціанато)бензойних кислот **1-3**

№	An	R	Вихід, %*	T.пл., °C**	Знайдено, %			Формула	Обчислено, %		
					N	Br	S		N	Br	S
1a	Br	H	58	174	4,07	45,42	–	$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{Br}_2\text{NO}_3$	3,99	45,53	–
1b	Br	CH_3	51	162	3,93	43,60	–	$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{Br}_2\text{NO}_3$	3,84	43,78	–
2a	SCN	H	63	197	13,81	–	20,79	$\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2$	13,67	–	20,87
2b	SCN	CH_3	71	191	13,01	–	20,09	$\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2$	13,08	–	19,95
3a	Br	H	50	149	4,15	47,82	–	$\text{C}_{10}\text{H}_7\text{Br}_2\text{NO}_2$	4,21	47,99	–
3b	Br	CH_3	53	155	4,01	45,93	–	$\text{C}_{11}\text{H}_9\text{Br}_2\text{NO}_2$	4,04	46,05	–

Примітка.* Речовини перекристалізовані з метанолу.

Таблиця 2

Дані ЯМР ^1H спектрів 3-(3-аміно(ціано)-2-бromo(тіоціанато)-(2-метил)-3-оксопропіл)-5-бromo(тіоціанато)бензойних кислот **1-3**

№	Хімічний зсув, δ м.ч.				
	Ar (C_6H_3)	$-\text{NH}_2$	CH_2Ar	R	COOH
1a	7,89 с, 7,82 с, 7,69 с	7,66 с, 7,59 с	3,46 дд ($J_{\text{HH}}=13$ Гц), 3,27 дд ($J_{\text{HH}}=12,8$ Гц)	4,49 т ($J_{\text{HH}}=11,6$ Гц)	13,41 с
1b	7,93 с, 7,88 с, 7,73 с	7,63 с, 7,55 с	3,52 д ($J_{\text{HH}}=13,2$ Гц), 3,45 д ($J_{\text{HH}}=13,6$ Гц)	1,76 с	13,34 ш. с
2a	8,04 с, 7,96 с, 7,80 с	7,77 с, 7,52 с	3,42 дд ($J_{\text{HH}}=12,4$ Гц), 3,21 дд ($J_{\text{HH}}=12,6$ Гц)	4,31 т ($J_{\text{HH}}=11,2$ Гц)	13,45 ш. с
2b	8,07 с, 7,92 с, 7,70 с	8,19 с, 8,00 с	3,55 д ($J_{\text{HH}}=11,2$ Гц), 3,23 д ($J_{\text{HH}}=11,6$ Гц)	1,87 с	13,27 ш. с
3a	7,98 с, 7,96 с, 7,87 с	–	3,56 дд ($J_{\text{HH}}=14,4$ Гц), 3,47 дд ($J_{\text{HH}}=15,2$ Гц)	5,43 т ($J_{\text{HH}}=14,4$ Гц)	13,42 ш. с
3b	8,02 с, 7,99 с, 7,91 с	–	3,53 д ($J_{\text{HH}}=14,2$ Гц), 3,44 д ($J_{\text{HH}}=14,6$ Гц)	1,82 с	13,38 ш. с

Протони NH₂-груп амідного фрагменту сполук **1**, **2** характеризуються двома синглетами в ділянці 8,19–7,52 м.ч., а протони карбоксильної групи – широким синглетом в області слабкого поля (~13,3–13,4 м.ч.). Співвідношення інтегральних інтенсивностей сигналів вказує на наявність в структурі молекул сполук **1–3** лише одного пропанамідного(нітрильного) фрагменту, що свідчить про утворення в процесі реакції моноадуктів бром(тіоціанато)арилування.

Проведені дослідження підтверджують, що взаємодія тетрафлуороборату 5-карбоксифеніл-1,3-бісдіазонію з амідами та нітрилами акрилової і метакрилової кислот у присутності бромід або роданід-аніонів відбувається однозначно і супроводжується утворенням моноаніонарильованих похідних.

Ймовірним поясненням такої хемоселективності реакцій є висока реакційна здатність арилюючого та нуклеофільність аніоноідного реагенту. Температурний режим реакцій бром- і тіоціанатоарилування та нуклеофільного заміщення діазогрупи на аніон-нуклеофіл фактично співпадає, що зумовлює паралельне та інтенсивне проходження цих конкуруючих процесів. Крім цього, суттєвий вплив на швидкість дедіазоніювання арилюючого реагенту і утворення проміжних інтермедіатів (арильних та арилалкільних радикалів) здійснюється з боку реакційного середовища. У полярних розчинниках швидкість нуклеофільного заміщення зростає, тому аніонарилювання обмежується лише однією діазогрупою, а стабілізація моноаніонарильованого похідного відбувається шляхом приєднання атомів бромю або SCN-групи до ароматичного ядра.

Таким чином, солі бісдіазонію на основі 1-карбокси-3,5-фенілендіаміну є зручними і високореакційноздатними арилюючими реагентами в реакціях аніонарилювання. На відміну від тетрафлуороборатів дифенілбісдіазонію для них більш характерні реакції нуклеофільного заміщення діазогрупи, що особливо проявляється за умов використання сильних нуклеофілів. Сукупність наведених факторів, а також близькість температурних режимів реакцій аніонарилювання та Зандмейєра, дозволяє поєднувати ці процеси в межах одного арилюючого реагенту.

Експериментальна частина

Спектри ЯМР ¹H зняті в ДМСО-d₆ на приладі Varian Mercury з робочою частотою 400 МГц, зовнішній стандарт –ТМС. Індивідуальність синтезованих сполук встановлювали методом ТШХ на пластинках Silufol UV-254 (елюенти – бензол-метанол, 4:1; метанол-бензол-ацетон, 1:3:1).

3-(3-Аміно-2-бромо-3-оксопропіл)-5-бромобензойна кислота (1a)

До 1,7 г (0,024 моль) акриламідю, 0,8 г (0,0023 моль) гексагідрату тетрафлуороборату купруму (II) і 5,7 г (0,048 моль) броміду калію в 150 мл водно-ацетонової (1:2,5) суміші додавали впродовж 30 хв 7,6 г (0,022 моль) тетрафлуороборату 5-карбоксифеніл-1,3-бісдіазонію. Азот виділявся при –25 °С ÷ –20 °С впродовж 1 год. Після завершення виділення азоту в реакційну суміш додавали 30 мл води і екстрагували 50 мл діетилового етеру. Витяжки промивали водою, сушили безводним хлоридом кальцію. Після упарювання етеру залишок витримували при – 20 °С впродовж доби в результаті чого проходила його кристалізація. Одержану тверду фазу перекристалізували з

метанолу і одержали 4,4 г (58 %) сполуки (**1a**) у вигляді світло-жовтих кристалів з температурою плавлення 174 °С.

За аналогічними методиками одержані сполуки **1 b**, **2 - 3 a, b**.

Література

1. Развитие и синтетическое использование реакции Меервейна / А. В. Домбровский // Успехи химии. – 1984. – Т. 53, № 10. – С. 1625–1647.
2. Грищук Б. Д. Реакції бісдіазотованих солей ароматичних мостикових діамінів з алкенами і алкадієнами в присутності хлорид-аніону / Б. Д. Грищук // Наукове видання – препринт. – Київ : НМК ВО, 1993. – 24 с.
3. Baranovskii V. S. Bisdiazonium Tetrafluoroborates as Arylating Agents in Anionarylation of Acrylamides and Methacrylamides / V. S. Baranovskii, V. N. Yatsyuk, B. D. Grishchuk // Russian Journal of General Chemistry. – 2013. – V. 83, N. 11. – P. 2040–2043.

Зміст

Агафонова Я. К., Макаренко Т. В. Изучение загрязнения мягких тканей брюхоногих моллюсков (Gastropoda) тяжелыми металлами водоемов г. Гомеля и прилегающих территорий.....	5
Акименко А. О., Суховєєв В. В., Янченко В. О., Демченко А. М. Синтез та властивості похідних 4-аміно-6-(<i>трет</i> -бутил)-3-метилтіо-4,5-дигідро-1,2,4-триазин-5-ону	8
Безверха Я. Ю., Прокопенко В. П. Дослідження бузини чорної як лікарської рослинної сировини.....	11
Бережок В. Ю., Лисенко М. Б., Суховєєв В. В. Пошук нових біологічно активних речовин серед N-сульфоано- і сульфоановмісних амінокислот	14
Білий О. В., Галаган Р. Л., Карловська Н. Є., Глазков Є. В., Хомич О. П. Застосування хронопотенціометрії з контрольованим синусоїдним струмом для дослідження механізму електродного процесу у водних розчинах аніліну.....	18
Бойко Ю. В., Богатиренко В. А. Дослідження цитрусового пектину як гелеутворювача та стабілізатора емульсій	21
Гайдамаха І. М., Суховєєв В. В., Демченко А. М. Синтез та властивості похідних амоксициліну	25
Гапич О. А., Гриценко В. В. Використання реакції Грісса для аналізу нітрогеновмісних сполук	29
Гніденко Т. О., Якубовський В. П., Ковтун О. М. Бородипірометеноціаніни на основі дихлорозаміщеного водіру	32
Гребеник О. О., Демченко А. М. Синтез похідних 3-арилтіазоло[3,2 α]піримідину	35
Губар Л. І., Гавій В. М., Суховєєв В. В., Приплавко С. О. Дослідження впливу металохелатів на основі кобальту на процеси ризогенезу живців смородини чорної.....	37
Данильченко Л. П., Суховєєв В. В., Демченко А. М. Синтез та властивості похідних 2-піримідину	42
Дегтярєв Ф. В., Дроздова Н. И. К вопросу о взаимном влиянии элементов на накопление тяжелых металлов в растениях фасоли обыкновенной	45
Дістанов В. Б., Гаврилїна О. М., Рошаль А. Д., Дюбко Т. С., Фалалєєва Т. В. Синтез та дослідження деяких похідних 4-морфолїнонафталевої кислоти	49
Дяченко И. В., Рамазанова Е. Ю., Дяченко В. Д. Синтез замещенных циклогексана по реакции Михаэля	53
Єфтенєєва Р. І., Лявинець О. С., Пакуляк С. І. Похідні 3,4-дигідропіримідин-2(1 <i>H</i>)-онів як інгібітори вільно-радикальних реакцій	57

Ищенко А. А., Толмачова В. С., Нагібович М. О., Панасюк О. С. Неорганічні токсиканти у контексті хімічної безпеки.....	61
Качасва М. В., Демченко А. М. Синтез та дослідження властивостей нових 1,1-діоксо-2,3-дигідротіофен-3-ариламінів.....	66
Качан С. В., Клименко С. О., Твердун І. І. Амфотерність як оціночна характеристика кислотно-основних властивостей сполук у водних розчинах.....	69
Качан С. В., Нестерович В. Я. Амфотерність: причини та наслідки подвійної кислотно-основної поведінки.....	73
Кобижча Н. І., Головатюк В. М., Безуглий Ю. В., Кашковський В. І. Синтез нових N,N'-дизаміщених 5-спіроциклопентен-3-іл-2,4,6-триоксогексагідропіримідинів реакціями метатезису із закриттям циклу.....	77
Ковтун О. М., Олійник А. Ю. Спосіб одержання та очистки карбокси-флуоресцеїнів	81
Кудінова А. Ю., Нікішин О. О. 1,3-Дикарбонільні сполуки в синтезі піридинхалькогенонів та їх біологічна активність.....	83
Кухельна Н. В., Кудрявцева Д. О., Черняк Т. С. Дослідницький компонент у професійній підготовці фахівців галузі “Природничі науки”	86
Левчук В. О., Толмачова В. С. Дослідження якості сульфаніламідних препаратів у контексті курсу “Основи фармацевтичної хімії”	90
Лисенко М. Б., Бережок В. Ю., Суховєєв В. В. Синтез 2-(гідразинооксаліламіно)бензойних кислот як білдинг-блоків для нових фармацевтичних засобів	96
Молодий Д. В., Поважний В. А., Мельничук О. В., Головка Л. В. Гідротермальна конверсія глюкози в 5-гідроксиметилфурфурол	100
Новик Т. А., Макаренко Т. В. Изучение тяжелых металлов в поверхностных водах и водных растениях города Гомеля и прилегающих территориях	104
Олексісвець А. М., Богатиренко В. А. Дослідження ґрунтів Рівненської області.....	108
Орел Л. А., Суховєєв В. В., Демченко А. М. Синтез аналогів афобазолу	112
Остапюк О. Б., Денисюк Г. В., Гайдук Д. В., Андрусишин В. В., Яцків М. Р., Сеник Ю. І., Ляврін Б. З., Бияк В. Я. Роль фосфоліпідів мітохондрій клітин зябер у формуванні резистентності організму коропа (<i>Cyprinus carpio</i> L.) та щуки (<i>Esox lucius</i> L.) до дії йонів кадмію.....	115
Охріменко В. А., Суховєєв В. В., Демченко А. М. Синтез та властивості похідних парацетамолу	119
Павлюк О. В., Безуглий Ю. В., Кашковський В. І. Реакції метатезису із закриттям циклу нових діалілсульфоніламідів ізооксазольного ряду	123

Пантелеева С. М., Ридченко А. С., Рогова Е. Н., Назарова М. Х. Элементы преподавания химии в средней школе.....	128
Пашаян А. А., Зеркаленкова М. В. Химические и эколого-экономические аспекты процессов взаимной утилизации травильных растворов с электролитами хромирования.....	132
Пашаян А. А., Карманов Д. А., Пашаян Ал. А., Щетинская О. С. Новые бесшламовые регенерационные технологии очистки воды от катионов меди (II)	135
Пашаян А. А., Нестеров А. В., Хомякова Е. Н. Создание сорбентов нефти гидрофобизацией пористых матриц.....	139
Пашаян А. А., Хомякова Е. Н., Пашаян Ал. А., Щетинская О. С. Новые добавки к бензинам из вторичного сырья производства этанола.....	142
Рудь Л. В., Гладюк М. М. Формування дослідницьких умінь учнів	146
Рыльская Т. А., Коваленко Д. В., Дяченко В. Д. Взаимодействие 4-алкил(арил)-2,6-бис(г-метиламино)-пиридин-3,5-дикарбонитрилов (продуктов рециклизации 4-алкил(арил, гетерил)-2,6-диамино-3,5-дициано-4 <i>H</i> -тиопиранов) с алкилгалогенидами	151
Сараєва Т. О. Взаємодія 2-аміно-3-аріл-1-(2-бензімідазоліл)індолізинів з аліфатичними альдегідами	155
Свириденко В. Г., Пырх О. В., Челнокова И. А. Спектрофотометрическое определение отдельных антиоксидантов в лекарственных растениях	157
Семеніхін А. В., Гриб О. М., Суховєєв В. В. Карбоангідразна активність чинника спряження CF_1 , ізольованого з хлоропластів шпинату	161
Смалиус В. В., Бондарчук С. В. реакційна здатність хлору в 1-[<i>n</i> -(тіазоліл-2'-амідосульфоніл)фенілсульфоніл]-4-хлоро-2-бутені	167
Соколова І. В., Грузнова С. В. Впровадження інформаційних технологій у навчальний процес вищих навчальних закладів	171
Сташенко К. В., Суховєєв В. В., Москаленко О. В., Демченко А. М. Синтез та властивості похідних 1-арил-5-оксопіролідін-3-карбонових кислот	175
Суховєєв О. В., Хоменко А. О., Кононець Л. А., Вовк А. І. Взаємодія нітроксильних радикалів на платформі резорцинарену з аскорбатом в модельних системах	178
Фролов Д. А., Лиу Тхі Фионг Ліен, Стельмах А. Б., Матійчук В. С. 3-Оксо-2-(арилгідразоно)-пропіонати, синтез та властивості.	183
Хаданович А. В., Дегтярєв Р. Л. Расчет констант нестойкости комплексных ионов в почвенных растворах	186
Хаданович А. В., Кривой А. С. Применение метода рк-спектроскопии к вопросу об изучении сорбции ионов меди (II) дерново-подзолистой почвой	189

Хомякова Е. Н., Пашаян А. А., Щетинская О. С. Химическое разрушение масляных эмульсий при очистке воды	193
Циганков С. А., Демченко А. М., Суховєєв В. В., Ващенко Л. Пошук нових фармакологічних препаратів на основі амінопохідних сульфолону-3	197
Шамрова Я. С., Макаренко Т. В. Изучение содержания тяжелых металлов в мягких тканях двустворчатых моллюсков (bivalvia) водоемов г. Гомеля	201
Яковенко Г. Г., Кемський С. В., Больбут А. В., Вовк М. В. Синтез 7-карбоксіалкілтіо-5,6,7,8-тетрагідро-1 <i>H</i> -піразоло[3,4- <i>e</i>][1,4]діазепін-4-онів як перспективних діазепінових похідних.....	204
Янів З. І., Сенік Ю. І., Ахметшин А. Г. Дослідження потенціометричного визначення феруму(II) розчином купрум(II) сульфату	207
Янів З. І., Яремчук І. М., Шпарук Ю. В., Симчак Р. В., Барановський В. С., Грищук Б. Д. Дослідження механізмів циклізацій 3-арил-(2-метил)-2-тіоціанатопропанамідів.....	210
Янченко В. О., Демченко А. М., Суховєєв В. В., Автуніч Я. В. Синтез та властивості похідних 8-бромтеофіліну.....	214
Яцюк В. М., Гуцало П. А., Баран В. Д., Барановський В. С., Грищук Б. Д. Тетрафлуороборат 5-карбоксіфеніл-1,3-бїсдіазонїю в реакціях аніонарїлювання амїдів та нїтрїлїв ненасичених кислот	219

І МІЖНАРОДНА ЗАОЧНА НАУКОВО-ПРАКТИЧНА

КОНФЕРЕНЦІЯ МОЛОДИХ УЧЕНИХ

**ФУНДАМЕНТАЛЬНІ
ТА ПРИКЛАДНІ ДОСЛІДЖЕННЯ
В СУЧАСНІЙ ХІМІЇ**

(Ніжин, 11 квітня 2014 року)

Технічний редактор – І.П.Борис

Літературний редактор – О. М. Лісовець, А.М.Конівненко

Верстка, макетування – С. А. Циганков

Тираж виготовлено з оригінал-макету замовника

Підписано до друку 16.05.2014 р.
Гарнітура Times New Roman.
Замовлення № 107

Формат 60×80×16.
Обл.-вид. арк. 12,88
Ум. друк. арк. 13,36

Папір офсетний.
Тираж 100 прим.



Ніжинський державний університет
імені Миколи Гоголя.

м. Ніжин, вул. Воздвиженська, 3/4

(04631)7-19-72

E-mail: vidavn_ndu@mail.ru

www.ndu.edu.ua

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи

ДК № 2137 від 29.03.05 р.

