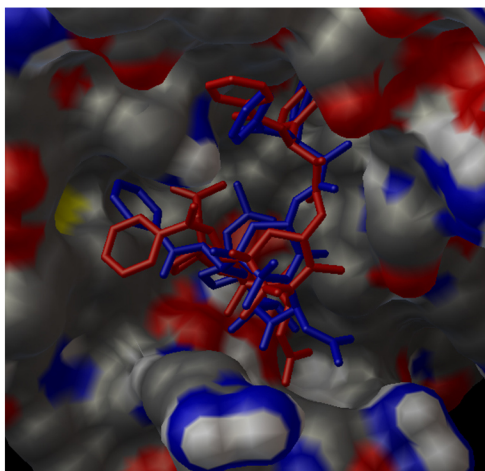


**Materials IV International Extramural
Scientific and Practical Conference
of Young Scientists**

**FUNDAMENTAL AND APPLIED RESEARCH
IN MODERN CHEMISTRY**



**Матеріали IV Міжнародної заочної
науково-практичної
конференції молодих учених**

**«ФУНДАМЕНТАЛЬНІ
ТА ПРИКЛАДНІ ДОСЛІДЖЕННЯ
В СУЧАСНІЙ ХІМІЇ»**

Ніжин
14 квітня 2017 року

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
Chernigiv Shevchenko National Pedagogical University
National Pedagogical Dragomanov University
Ministry of Education of Republic Byelorussia
Gomel Frantsisko Skorina State University
Ministry of Education of Georgia
Iakob Gogebashvili Telavi State University
Ministry of Science and Higher Education of Poland
Cracow University of Technology

FUNDAMENTAL AND APPLIED RESEARCH IN MODERN CHEMISTRY

Materials IV International Extramural
Scientific and Practical Conference
of Young Scientists

(Nizhyn, April 14, 2017)

Nizhyn
2017

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 ім. Ю. Федьковича
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 Грузії
Телавський державний університет ім. Якова Гогешвілі
Міністерство науки та вищої освіти Польщі
Краківська політехніка ім. Тадеуша Костюшка

ФУНДАМЕНТАЛЬНІ ТА ПРИКЛАДНІ ДОСЛІДЖЕННЯ В СУЧАСНІЙ ХІМІЇ

Матеріали IV Міжнародної заочної науково-практичної
конференції молодих учених

(Ніжин, 14 квітня 2017 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. В. Гнатюка
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 Грузии
Телавский государственный университет им. Якова Гогешабили
Министерство науки и высшего образования Польши
Краковская политехника им. Тадеуша Костюшко

**ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ
И ПРИКЛАДНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
В СОВРЕМЕННОЙ ХИМИИ**

Материалы IV Международной заочной научно-практической
конференции молодых учёных

(Нежин, 14 апреля 2017 года)

УДК 54
ББК 24
С 91

Рекомендовано Вченою радою НДУ ім. М. Гоголя,
(Протокол № 11 від 26.04.2017 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. Грищук, д.х.н., проф. М. Ш. Гаголішвілі,
д.фарм.н., проф. А. М. Демченко, к.х.н., доц. Н. І. Дроздова,
д.т.н., проф. І. М. Курмакова, д.б.н., проф. І. В. Калінін,
д.х.н., проф. О. С. Лявинець, к.х.н., доц. О. В. Москаленко,
к.х.н., доц. С. А. Циганков, к.фарм.н., доц. В. О. Янченко

Фундаментальні та прикладні дослідження в сучасній хімії : матеріали IV Міжнародної заочної науково-практичної конференції молодих учених (Ніжин, 14 квітня 2017 р.) / за заг. ред. В. В.Суховєєва. – Ніжин : НДУ ім. Миколи Гоголя, 2017. – 152 с.

ISBN 978-617-527-162-9

Збірник містить матеріали IV Міжнародної науково-практичної конференції молодих учених “**Фундаментальні та прикладні дослідження в сучасній хімії**” (м. Ніжин, 14 квітня 2017 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 978-617-527-162-9

© Автори статей, 2017
© Редакційна колегія, 2017
© НДУ ім. М. Гоголя, 2017

**МЕТОД НАТИВНОГО ЕЛЕКТРОФОРЕЗУ У ДОСЛІДЖЕННІ
ФЕРМЕНТНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ БІЛКОВИХ КОМПЛЕКСІВ
ФОТОСИНТЕТИЧНИХ МЕМБРАН**

Показано, що карбоангідраза асоційована з цитохромним b_6f комплексом і АТФ-синтазою. Дані свідчать на користь припущення про участь множинних форм карбоангідраз у внутрішньотилакоїдному перенесенні протонів від центрів їх утворення до АТФ-синтази.

Ключові слова: тилакоїдні мембрани, АТФ-синтаза, карбоангідраза, протонний транспорт.

Показано, что карбоангидразы ассоциированы с комплексом цитохромов b_6f и АТФ-синтазой. Данные свидетельствуют в пользу предположения об участии множественных форм карбоангидразы во внутритилакоидном переносе протонов от центров их образования к АТФ – синтазе.

Ключевые слова: тилакоидные мембраны, АТФ-синтаза карбоангидраза, протонный транспорт.

Thus, Ca were detected: cytochrome b_6f complex and ATP synthase . The data favor the assumption that multiple forms of thylakoid carbonic anhydrase take part in internal proton transfer from the centers of their evolution to the ATP synthase .

Keywords: thylakoid membranes, ATPsynthase, carbonic anhydrase, proton transport.

У кристах мітохондрій, цитоплазмі та стромі хлоропластів вищих рослин наявні як розчинні форми ферменту карбоангідрази (КА), так і зв'язані з плазматичними та тилакоїдними [3] мембранами. Експериментально показано, що у тилакоїдних мембранах хлоропластів молекули КА асоційовані, принаймні, з трьома різними компонентами електрон-транспортного ланцюга тилакоїдов. Два носія карбоангідразної активності знайдені як у мономерах, так і в димерах фотосистеми II (ФСII). Показано також, що препарати мембран, збагачених фотосистемою I (ФСI), також містять КА [1, 3]. Доведено, що КА, асоційована з ФСII, каталізує утворення іонів бікарбонату в кількості, достатній для зв'язування протонів, що вивільняються у внутрішній об'єм тилакоїда при фотосинтетичному окисленні води [2]. Існує припущення, що крім асоційованих з ФСI та ФСII карбоангідраз, у складі інших мембранних поліпептидних комплексів можуть бути наявні білки з карбоангідразною активністю [4].

У тилакоїдних мембранах, крім хлорофіловмісних поліпептидних комплексів фотосистем, наявні також інтегральні мультибілкові комплекси цитохромів b_6f і АТФ-синтази, а також, відповідно останніх даних, НАД-дегідрогеназний комплекс [5]. Разом ці компоненти забезпечують фотосинтетичний перенос електронів і спряжений з ним перенос протонів, у результаті якого формується трансмембранний протонний градієнт – рушійна сила у процесі синтезу АТФ. Тобто всі основні поліпептидні комплекси фотосинтетичних мембран беруть участь у світлозалежному протонному обміні.

Метою роботи є виявлення білкових комплексів тилакоїдної мембрани, з якими асоційована карбоангідразна активність.

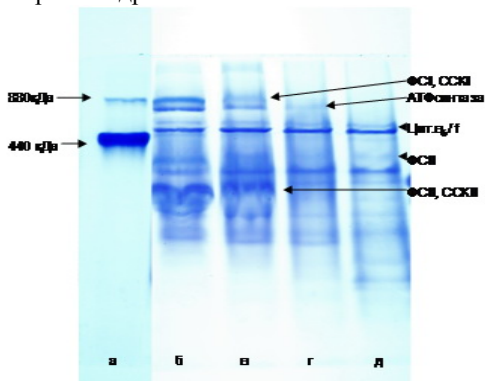


Рис 1. Електрофореграма дигітонінових екстрактів пігмент-білкових комплексів тилакоїдів а-маркери, б-дигітонін/білок 8:1, в-дигітонін/білок 4:1, г-дигітонін/білок 2:1, д-дигітонін/білок 1:1

Для цього у роботі відпрацьовано метод нативного електрофорезу зі зміщенням заряду для розділення нативних пігмент-білкових та білкових комплексів із листя шпинату і визначена КА активність цих поліпептидів.

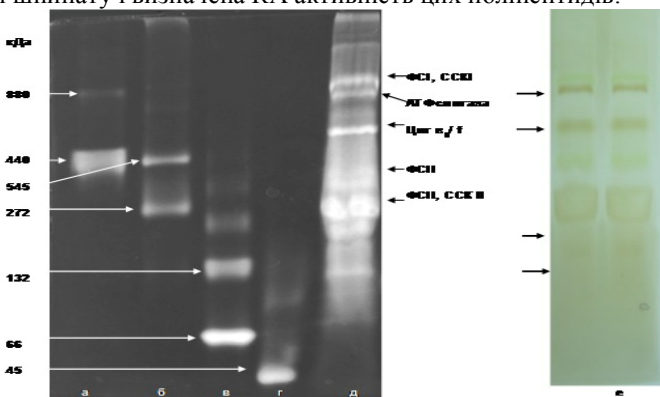


Рис. 2. Електрофореграма дигітонінових екстрактів пігмент-білкових комплексів тилакоїдів а,б,в,г-маркери, е- ПААГ,оброблений буферною системою для визначення АТФазної активності

Тилакоїди виділяли зі свіжого подрібненого листя шпинату, (3) Концентрацію хлорофілу в препаратах тилакоїдних мембран визначали за Арноном [6], концентрацію білку – за Лоурі [7]. Для солубілізації білкових комплексів очищені тилакоїдні мембрани інкубували протягом 30 хв при 4 °C у 10% розчині дигітоніну (при співвідношеннях детергент/білок 1:1; 2:1; 4:1; 8:1) за наявності інгібіторів протеаз 0,75М амінокапронової кислоти і 1 мМ фенілметилсульфонілфториду (ФМСФ). Після інкубації (60 хв., 4°C) фракцію розчинених білків тилакоїдних мембран відокремлювали центрифугуванням протягом 45 хв. при

140000 g і 4 °С . Нативний електрофорез зі зміщенням заряду мембранних білкових комплексів проводили у модифікованій системі за Андерсон та ін. [9] і Колісниченко та ін. [10] з модифікаціями. блоках ПААГ (70×80×1.5 мм) у градієнті концентрації акриламиду (4–11%). Для забезпечення зміщення заряду у катодний електродний буфер додавали 0,005% розчин ДДС-Na. Для визначення АТФазної активності використовували методи [11, 12]. Візуалізацію карбоангідразної активності проводили за методом [13]. У залежності від природи детергенту та співвідношення детергент/білок в інкубаційному середовищі досягається солюбілізація тих чи інших пігмент-білкових комплексів. Дослідження екстрагуючої здатності різних детергентів [14] показали, що найбільш ефективно солюбілізація білкових компонентів стромальних ділянок тилакоїдів відбувається при використанні дигітоніну.

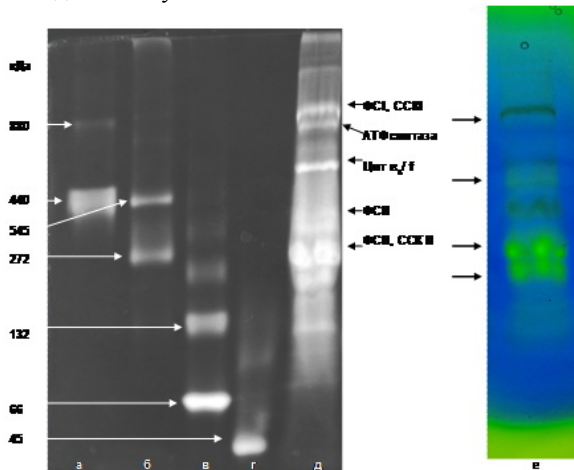


Рис 3 Електрофореграма дигітонінових екстрактів пігмент-білкових комплексів тилакоїдів а,б,в,г-маркери, е- ПААГ,оброблений буферною системою для визначення карбоангідразної активності

Найефективніша солюбілізація нативних білкових комплексів тилакоїдів досягалася при співвідношенні дигітонін/білок 8:1. Цей режим солюбілізації дозволяє виявити білкові структури з молекулярною масою біля 900 і більш кДа. При електрофоретичному розділенні солюбілізованих дигітоніном комплексів тилакоїдів на незабарвлених електрофореграмах у білковій зоні, яка мігрує приблизно як маркер з молекулярною масою 440 кДа, чітко проявляється смуга червоного кольору. Ця смуга, вірогідно, має відношення до цитохромного b_6f комплексу, який через наявність ферумвмісних цитохромів, у нативному стані забарвлений у червоний колір. АТФазна активність реєструється (рис 2) в білковій зоні з мол. масою 600 кДа, яка, згідно літературних даних [15], відповідає повному комплексу АТФсинтази тилакоїдів. Крім того, АТФазну активність проявляли білкова зона з мол. масою > 900 кДа, яка, вірогідно, відповідає олігомерній формі ферменту, і білкова зона з мол. масою 350 кДа, близькою до мол. маси фактора спряження CF_1 . Фактор спряження CF_1 є каталітичною (водорозчинною) частиною АТФсинтазного ком-

плексу, яка не містить гідрофобних субодиниць, що забезпечують занурення повного комплексу в мембрану. CF₁ зберігає здатність каталізувати реакцію гідролізу АТФ, завдяки чому легко виявляється на електрофореграмах.

У паралельному експерименті по локалізації КА було показано, що у поліпептидному комплексі наявна і карбоангідразна активність. Найбільш активною є КА, пов'язана із ФСII (рис. 3), що узгоджується з літературними даними (1–3).

Крім того, КА активність надійно виявлялася у білкових зонах, які містили АТФсинтазу і цитохромний b₆f комплекс. Оскільки, як відмічалось вище, у складі комплексу ФСII знайдено два носія КА активності [1, 3], це можливо пояснює більш інтенсивне фарбування білкової зони ФСII за умов нашого експерименту.

Таким чином, результати, отримані у процесі роботи, показали, що основні комплекси тилакоїдної мембрани (ФСII, цит. b₆f комплекс і АТФсинтаза) асоційовані з компонентами, які мають карбоангідразну активність. Оскільки ці комплекси беруть участь в перенесенні протонів, отримані результати свідчать на користь висунутому припущенню про залучення множинних форм карбоангідрازی тилакоїдів у процесі фотосинтетичного протонного транспорту.

Література

1. Ignatova L. K., Rudenko N.N., Mudrik V. A. , T.P. Fedorchuk, B. N. Ivanov Carbonic anhydrase activity in Arabidopsis thaliana thylakoid membrane and fragments enriched with PSI or PSII // *Photosynth. Res.* – 2011. – 110, №2. – P.89–98.
2. Shutova T., Kenneweg H., Buchta J. et al. The photosystem II-associated Cah3 in Chlamydomonas enhances the O₂ evolution rate by proton removal // *EMBO J.* – 2008. – 27, No 5. – P. 782–791.
3. 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.
4. Золотарева Е.К. Протонная регуляция процессов фотосинтетической трансформации энергии // *Физиол. биох. культурных растений.* – 2010. – 42, №1. – С.37–50.
5. Aro E.-M., Suorsa M., Rokka A., Allahverdiyeva, Y., Paakkarinen V., Saleem A., Battchikova N., Rintamaki E. (2005) Dynamics of photosystem II: a proteomic approach to thylakoid protein complexes. *J. 56, 347–356// J. Exp. Bot.*– 2005. – 56. – P. 347–356.
6. Arnon D. I. Copper enzymes in isolated chloroplasts. Polyphenolase in *Beta vulgaris* // *Plant Physiol.* – 1949. – 24, No 1. – 154 p.
7. 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.
8. Anderson L., Borg, H., Mikaelsson M. Molecular weight estimation of proteins by electrophoresis in polyacrylamide gels of graded porosity // *FEBS Lett.* 1972. V. 20. P.199–202.
9. Колесниченко А.В., Остроумова Е.А., Зыкова В.В., Войников В.К. Белки четырех видов злаков, иммунохимически родственные стрессовому белку 310 кД // *Физиол. раст.* – 2000. – 47, №2. – С. 199–202.
10. Laemmli U. K. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4 // *Nature.* –1970. – 227. – P. 680–685.

11. Allen J. M., Hyncik G. Localization of alkaline phosphatases in gel matrices following electrophoresis // J. Histochem. Cytochem. – 1963. – 11, N.2. – P. 169–175.
12. Gomori G. Preparation of buffers for use in enzyme studies // Meth. Enzymol. – 1955. – 1. – P. 138–146.
13. Edwards L.J., Patton R.L. Visualization of carbonic anhydrase activity in polyacrylamide gel // Stain Technol. – 41, n.6. – P. 333–334.
14. Ärvi S. J., Suorsa M., Paakkari V., Aro E.-M. Optimized native gel systems for separation of thylakoid protein complexes: novel super- and mega-complexes // Biochem. J. – 2011. – 439. – P. 207–214.
15. McCarty R. E. A plant biochemist's view of H⁺-ATPases and ATP synthases // J. Exp. Biol. – 1992. – 172. – P. 431–441.

УДК 547.854.2/8

¹Баранова Т.О., ¹Суховсєв В.В., ²Янченко В.О., ³Демченко А.М.

¹Ніжинський державний університет імені М. Гоголя

²Чернігівський Національний педагогічний університет ім. Т.Г. Шевченка

³ДУ «Інститут фармакології і токсикології НАМН України»

СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ НОВИХ ПОХІДНИХ ТИМІНУ

У даній статті наведено синтез нових похідних тиміну, здійснено моделювання фармакологічної активності одержаних похідних та з'ясовано їх ймовірну токсичність.

Ключові слова: похідні тиміну, токсичність, фармакологічна активність.

В данной статье приведены синтез новых производных тимина, смоделирована фармакологическая активность полученных производных и выяснено их вероятную токсичность.

Ключевые слова: производные тимина, токсичность, фармакологическая активность.

This article presents the synthesis of new derivatives of thymine, the pharmacological activity of the derivatives is modeled and their acute toxicity is elucidated.

Key words: thymine derivatives, toxicity, pharmacological activity

Одним з пріоритетних напрямків у фармакології та біоорганічній хімії є пошук нових ефективних поліфункціональних лікарських засобів на основі природних об'єктів. Похідні піримідину входять до складу нуклеїнових кислот і тому їх аналоги можуть взаємодіяти з нуклеотидзв'язуючими зонами рецепторних поверхонь біомембран, що підвищуватиме фармакологічну безпеку зазначених лікарських засобів. Так, 6-метилурацил застосовується як імуномодулюючий препарат [1], а аналог тимідину, противірусний препарат зидовудін, – для лікування СНІДу [2]. Піримідинове ядро також є складовою вітаміну В₁, ацикловіру, триметоприму, хлоридину, фторафуру та ін [3].

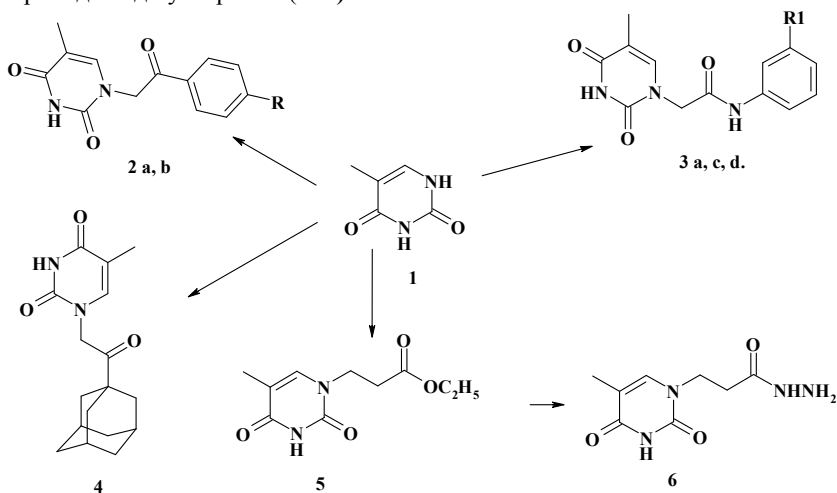
Останнім часом синтезовано ряд похідних піримідину з широким спектром біологічної активності серед яких антидепресанти [4], анксиолітики [5], імунодепресанти [6], фунгіциди [7]. Серед конденсованих похідних піримідину знайдено сполуки з протипухлинною [8], противірусною [9], гіпотонічною [10], ан-

тидіабетичною [11] активностями. Серед похідних тиміну знайдено також сполуки з протипухлинною [12] та протівірусною [13] активностями. Тому синтез нових похідних тиміну та дослідження їх фармакологічної активності є перспективним напрямком експериментальних досліджень.

Метою нашої роботи є синтез нових похідних тиміну та дослідження їх біологічної активності.

Об'єктом обрано тимін, який є вихідною речовиною для синтезу О-алкілованих похідних.

Нами показано, що тимін (**1**) легко алкілується як заміщеними фенацилбромідами, так і відповідними α -хлорацетанілідами з утворенням відповідних похідних за першим атомом Нітрогену гетероциклу. Реакція відбувається в присутності еквімольарних кількостей калій карбонату в сухому ацетонітрилі, що приводить до утворення (**2-4**):



де R = a) H, b) Cl, c) Br, d) Et.

Показано, що конденсація тиміну **1** з етиловим естером акрилової кислоти в умовах реакції *aza*-Міхаєля приводить до відповідного естеру **5**. Взаємодією останнього з надлишком гідразингідрату напрацьовано гідрозид **6**.

Склад та будову синтезованих сполук (**2-6**) підтверджено елементним аналізом та даними ЯМР ^1H -спектроскопії.

Прогнозування фармакологічної активності нових похідних було здійснено за допомогою комп'ютерної програми Prediction of Activity spectra for Substances (PASS) [14].

Експериментальна хімічна частина

Синтез 5-метил-1-(2-оксо-2-фенілетил)-3,4-дигідропіримідин-2,4-діону (2a). До суміші 0,01 моль тиміну (**1**) та 0,015 моль K_2CO_3 в 30 мл етанолу додали 0,01 моль фенацилброміду. Реакційну суміш кип'ятили із зворотним холодильником 6 годин. Після охолодження виливали в 250 мл води. Осад, що випав, відфільтрували та висушили. Перекристалізували з метанолу. Вихід 76%.

Синтез 5-метил-1-[2-оксо-2-(4-хлорофеніл)етил]піримідин-2,4-діону (2b) здійснено аналогічно до сполуки (2a). Вихід 78%.

Синтез 2-(5-метил-2,4-діоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл)-N-феніл-ацетаміду (3a) здійснено аналогічно до сполуки (2a) з тиміну (1) та хлорацетаніліду. Вихід 81 %.

Синтез N-(4-бромофеніл)-2-(5-метил-2,4-діоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл)ацетаміду (3c) здійснено аналогічно до сполуки (2a) з тиміну (1) та N-(4-бромофеніл)хлорацетаміду. Вихід 86 %.

Синтез N-(4-етилфеніл)-2-(5-метил-2,4-діоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл)ацетаміду (3 d) здійснено аналогічно до сполуки (2a) з тиміну (1) та N-(4-етилфеніл)хлорацетаміду. Вихід 79 %.

Синтез 5-метил-1-[2-оксо-2-(4-хлорофеніл)етил]піримідин-2,4-діону (2b) здійснено аналогічно до сполуки (2a). Вихід 78%.

Синтез 1-[2-(1-адамантил)-2-оксоетил]-5-метил-1-3,4-дигідропіримідин-2,4-діону(4) здійснено аналогічно до сполуки (2a) з тиміну (1) та 1-(1-адамантил)-2-бромоетанону] Вихід 71 %.

Синтез етил-2-(5-метил-2,4-діоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл)-пропаноату (5). Суміш 0,05 моль тиміну (1), 0,1 моль етилакрилату та 0,15 моль триетиламіну в 150 мл ДМФА нагрівали протягом 6 годин при 60°C на водяній бані. Після охолодження суміш виливали в 500 мл води. Осад, що випав, відфільтровували та висушували. Вихід 71%.

Синтез гідразиду 2-(5-метил-2,4-діоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл)-пропанової кислоти (6). Суміш 0,05 моль етил 2-(5-метил-2,4-діоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл)-пропаноату (5) та 0,07 моль гідразину гідрату кип'ятили в 100 мл етанолу із зворотним холодильником протягом 4 годин. Після охолодження реакційну суміш виливали в 250 мл води. Осад, що випав, відфільтровували та висушили. Перекристалізували з метанолу. Вихід 79%.

Експериментальна фармакологічна частина

Встановлено, що для сполук 2-6 імовірність прояву антиекземної активності знаходиться в межах 90,7–78,2%, Інгібітора НАДФ залежної тестостерон-17-бетадегідрогенази (Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP+) inhibitor) в межах 75,6–44,2%, стимулятора еритропоезу – 71,8–55,6 % а інгібітора птеріндеаминази – 68,7–41,1%.

Таблиця 1.

Ймовірна фармакологічна активність синтезованих сполук (2-6)

Фармакологічна активність, %	Імовірність активності (γ %)							
	2a	2b	3a	3c	3d	4	5	6
Antieczematic	85,9	81,4	83,3	78,2	86,2	83,2	90,7	83,2
Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP+) inhibitor	75,6	62,5	61,8	44,2	65,5	75,3	62,2	59,3
Erythropoiesis stimulant	71,8	61,0	69,3	58,1	62,1	67,0	60,0	55,6
Pterin deaminase inhibitor	68,7	52,7	58,3	41,1	45,0	53,5	-	53,4

Таким чином, найбільш перспективною сполукою для вивчення протиекземної активності є етил-2-(5-метил-2,4-діоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2H)-іл)-пропаноат (5), однак решта сполук теж мають високий потенціал для подальшого дослідження в цьому напрямку.

Прогнозування можливої токсичності було здійснено за допомогою програми CUSAR Online [15]. За допомогою комп'ютерного прогнозування встановлено (табл.2), що всі синтезовані сполуки в основному належать до 4 та 5 класу токсичності, що дає можливість продовжувати пошук нових похідних тиміну.

Таблиця 2

Гостра токсичність та класи токсичності синтезованих сполук

Сполука	Rat IP*	Rat IV*	Rat Oral*	Rat SC*
	LD ₅₀ , mg/kg	LD ₅₀ , mg/kg	LD ₅₀ , mg/kg	LD ₅₀ , mg/kg
	Classification	Classification	Classification	Classification
2a	608,700	142,900	1325,000	1961,000
	Class 5	Class 4	Class 4	Class 5
2b	336,200	196,200	2193,000	2298,000
	Class 4	Class 4	Class 5	Class 5
3a	657,600	250,600	3625,000	1834,000
	Class 5	Class 4	Class 5	Class 5
3c	800,100	564,000	1845,000	4921,000
	Class 5	Class 5	Class 4	Non Toxic
3d	723,100	201,900	913,900	2401,000
	Class 5	Class 4	Class 4	Class 5
5	624,600	283,900	1572,000	681,500
	Class 5	Class 4	Class 4	Class 4
6	547,900	429,400	669,500	392,300
	Class 5	Class 5	Class 4	Class 4

* Шляхи введення: IP – внутрішньочеревний; IV – внутрішньовенний; Oral – оральний; SC – підшкірний.

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

1. Нами було показано, що тимін легко алкілується заміщеними феноцилбромідами, та α -хлорацетанілідами і конденсується з етиловим естером акрилової кислоти в умовах реакції *aza*-Міхаєля за першим атомом Нітрогену гетероциклу.
2. За допомогою комп'ютерної програми PASS змодельовано фармакологічну активність досліджуваних речовин та встановлено що вони є перспективними для пошуку протиекземного препарату.
3. За допомогою комп'ютерної програми GUSAR розраховано гостру токсичність та визначено що всі сполуки належать переважно до 4 та 5 класу токсичності.

Література

1. Режим доступу: <http://cyberleninka.ru/article/n/antioksidantnye-svoystva-proizvodnyh-pirimidina>.
2. Зидовудин.Режим доступу: <https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%97%D0%B8%D0%B4%D0%BE%D0%B2%D1%83%D0%B4%D0%B8%D0%BD>
3. Фармацевтическая химия. / Под ред. Т.В. Плетеновой. – М.:Издательский центр «Академия», 2004, 384 с.
4. Kojima, A.; Ishizumi, K.; Antoku, F.; Synthesis and anxiolytic activity of N-substituted cyclic imides (1R*,2S*,3R*,4S*)-N-[4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-piperazinyl]butyl]-2,3-bicyclo[2.2.1]heptanedicarboximide (tandospirone) and related compounds. Chem Pharm Bull 1991, 39, 9, 2288.

5. Merce-Vidal, R.; Frigola-Constansa, J.; Pares-Corominas, J. (Laboratorios del Dr. Esteve, SA); Process for the preparation of aryl (or heteroaryl) piperazinylbutylazole derivs. AU 9211429; CA 2062468; EP 0502786; ES 2036145; FR 2673628; JP 1993078313; NO 9200888; US 5227486; ZA 9201682.
6. Kejha, J.; et al.; Azo compounds of sulfonamides and hydroxy benzoic acids. Czech. Appl. 6722-87.
7. Ray, S.J.; Richardson, K. (Pfizer Inc.); Triazole antifungal agents. EP 0440372; JP 1992211078; JP 1997208583; US 5278175; US 5773443 .
8. Ohira, S.; Sawamoto, T.; Yamato, M.; Synthesis of (-)-neplanocin A via C-H insertion of alkylidenecarbene. Tetrahedron Lett 1995, 36, 9, 1537.
9. Smith, K.O.; Kennell, W.L.; Galloway, K.S.; Cheriyan, U.O.; Ogilvie, K.K.; Radatus, B.K.; Biologically active acylnucleoside analogues. II. The synthesis of 9-((2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethoxy)methyl)guanine (BIOLF-62). Can J Chem 1982, 60, 3005.
10. Roteman, R. (Abbott Laboratories Inc.); 1-(4-Amino-6,7-dimethoxy-2-quinazolinyl)-4-(2-tetrahydrofuroyl)piperazine hydrochloride dihydrate. CA 1081229; DE 2831112; FR 2399430; JP 54027588 .
11. Evans, B. (Glaxo Wellcome plc); Adenosine derivs.. AU 8827401; BE 1002167; CH 677495; DE 3843609; EP 0322242; FR 2663936; US 5032583.
12. Cooke, J.W.B.; et al.; Process research and development of a dihydropyrimidine dehydrogenase inactivator: Large-scale preparation of eniluracil using a Sonogashira coupling. Org Process Res Dev 2001, 5, 4, 383.
13. Glinski, R.P.; et al.; Nucleotide synthesis. IV. Phosphorylated 3'-amino-3'-deoxythymidine and 5'-amino-5'-deoxythymidine and derivatives. J Org Chem 1973, 38, 25, 4299.
14. Комп'ютерна програма Prediction of Activity spectra for Substances. [Електронний ресурс]: Назва з екрану. – Режим доступу: <http://pharmaexpert.ru/PASSonline/predict.php>;
15. Gusar online [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://pharmaexpert.ru/GUSAR/acutoxpredict.html>. – Назва з екрану.

УДК 547.639+577.152.31

¹Булденко В.Л., ¹Кононець Л.А., ¹Мищенко І.М., ²Драпайло А.Б., ¹Вовк А.І.

¹Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України

²Інститут органічної хімії НАН України

МАКРОЦИКЛІЧНІ ІНГІБІТОРИ

НУКЛЕОТИДПІРОФОСФАТАЗИ/ФОСФОДЕСТЕРИ 1

Встановлено, що фосфонові кислоти, ковалентно закріплені на макроциклічній платформі калікс[4]аренів, здатні інгібувати нуклеотидпірофосфатазу/ фосфодіестеразу 1 з Bothrox atox. Показано, що калікс[4]арен-, тіакалікс[4]арен- і сульфонілкалікс[4]арен-тетракіс-метилфосфонові кислоти інгібують NPP/PDE1 з IC₅₀ в мікромолярному діапазоні значень. При цьому введення сульфонільної групи в структуру макроциклічної платформи забезпечило селективність інгібування NPP/PDE1 у порівнянні з неспецифічними лужними фосфатазами.

Ключові слова: нуклеотидпірофосфатаза/фосфодіестераза 1, калікс[4]арен, інгібування.

Установлено, що фосфонової кислоти, ковалентно закріплені на макроциклічній платформі калікс[4]аренів, здатні інгібувати нуклеотидпірофосфатазу/фосфодіестеразу 1 з *Bothrox atrox*. Показано, що калікс[4]арен, тиакалікс[4]арен- і сульфонілкалікс[4]арен-тетракіс-метилфосфонової кислоти інгібують NPP/PDE1 з значеннями IC_{50} в мікромольному діапазоні. При цьому введення сульфонільної групи в структуру макроциклічній платформі забезпечило селективність інгібування NPP/PDE1 порівняно з неспецифічними щелочними фосфатазами.

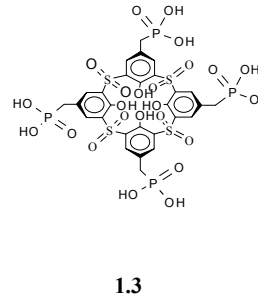
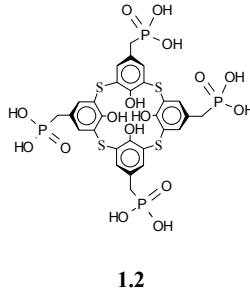
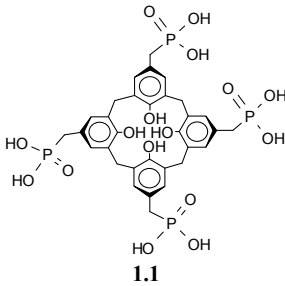
Ключевые слова: нуклеотидпирофосфатаза/фосфодиэстераза 1, каликс[4]арен, ингибирование

It has been found that phosphonic acids covalently attached to macrocyclic platform of calix[4]arenes are able to inhibit nucleotide pyrophosphatase/ phosphodiesterase 1 from *Bothrox atrox*. It is shown that calix[4]aren, thiacalix[4]aren, and sulfonylcalix[4]arene tetrakis-methylphosphonic acids inhibit NPP/PDE1 with IC_{50} values in the micromolar range. Herewith sulfonyl groups in the structure of macrocyclic platforms provide selective inhibition NPP/PDE1 in comparison to nonspecific alkaline phosphatases.

Key words: nucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1, calix[4]aren, inhibition.

Нуклеотидпірофосфатази/фосфодіестерази 1 (К.Ф. 3.1.4.1) каталізують розщеплення фосфодіестерного зв'язку олігонуклеотидів та деяких інших субстратів, а також гідроліз нуклеотидів та їх похідних з вивільненням пірофосфату [1]. Надмірна експресія ферменту приводить до мінералізації живих тканин, кристалічних відкладень в суглобах, розвитку діабету 2 типу [2, 3]. Нуклеотидпірофосфатази/фосфодіестерази (NPP/PDE), які знаходяться в слизовій оболонці кишечника ссавців, клітинах печінки, сироватці, в отруті змій та в рослинах [4], локалізовані на поверхні клітин і є представниками екто-ферментів. Одна з можливих ролей екто-фосфодіестераз стосується біохімічних процесів за участю позаклітинних нуклеотидів з нежиттєздатних клітин [5]. Екто-фосфодіестерази можуть також регулювати відповідь клітини, що стимулюється пуринами [6]. Відомо, що аутоксин (NPP2) гідролізує лізофосфатидилхолін в лізофосфатидну кислоту, яка активує білкові G-рецептори [7, 8].

Разом з тим, літературних даних щодо регуляції активності NPP/PDE1 недостатньо. Тому актуальним є пошук нових інгібіторів цього ферменту. З огляду на подібність в організації активних центрів лужних фосфатаз і нуклеотидпірофосфатаз/фосфодіестераз ми припустили, що запропонована раніше стратегія інгібування фосфатаз фосфоновоїми кислотами на макроциклічній платформі може бути використана для пошуку інгібіторів NPP/PDE1 [9–11]. Метою цієї роботи було вивчення *in vitro* впливу калікс[4]арентетракісметилфосфонової кислот **1.1-1.3**, що відрізняються структурою макроциклічного скафолду, на активність NPP/PDE1.



Калікс[4]арентетракісметилфосфонові кислоти **1.1-1.3** були синтезовані у відповідності з раніше розробленим методом [11]. В цій роботі було використано препарат нуклеотидпірофосфатази/фосфодіестерази 1 з *Bothrops atrox*, тип V з активністю 0,01 од. на 1 мг частково зневодненого залишку. Як субстрат використовували 2,5 мМ біс-*n*-нітрофенілфосфат. Вплив калікс[4]арентетракісфосфонових кислот на швидкість гідролізу біс-*n*-нітрофенілфосфату, що його каталізує NPP/PDE1, досліджували в 0,05 М трис-НСІ буфері (рН 8,8). Реакційну суміш інкубували протягом 5 хв при 25°C в буферному розчині з інгібітором, а реакцію розпочинали додаванням ферменту. Загальний об'єм реакційної суміші складав 1,5 мл. Швидкість гідролізу біс-*n*-нітрофенілфосфату вимірювали за збільшенням поглинання *n*-нітрофенолу при 410 нм (коефіцієнт молярної екстинції 18300 М⁻¹см⁻¹). Значенням ІС₅₀ була концентрація інгібітора, що зменшувала швидкість ферментативної реакції на 50 %.

Таблиця 1

Значення ІС₅₀ інгібування фосфатаз калікс[4]арентетракіс-метилфосфоновими кислотами

Інгібітор	Значення ІС ₅₀ , мкМ		
	NPP/PDE1	Лужна фосфатаза з мукози кишок бика	Лужна фосфатаза з людської плаценти
1.1	0,87	0,035	470
1.2	0,40	0,01	29,5
1.3	1,5	н/в	н/в

* н/в – інгібітор при концентрації 10 мкМ не впливав на активність ферменту. Концентрація субстрату NPP/PDE1 – 2.5 мМ., лужної фосфатази з мукози кишок бика - 2.5 мМ., лужної фосфатази з людської плаценти - 2.5 мМ.

Результати кінетичних досліджень показали, що всі функціоналізовані макроцикли **1.1-1.3** здатні зв'язуватися з NPP/PDE1. Нижче (табл. 1) подано результати порівняльного аналізу інгібування цього ензиму макроциклами, що вміщували на верхньому ободі чотири фрагменти метилфосфонові кислоти. Інгібітори на платформі калікс[4]арену (сполука **1.1**) і тіакалікс[4]арену (сполука **1.2**) ефективно інгібували як NPP/PDE1, так і лужну фосфатазу з мукози кишок бика, меншою мірою впливаючи на активність лужної фосфатази з людської плаценти. При цьому вплив сульфонілкалікс[4]арену (сполука **1.3**) на активність NPP/PDE1 був селективним у порівнянні з лужними фосфатазами.

Таким чином, закріплення біоізостерних фосфонатних фрагментів на макроциклічному скафолді каліксаренів може забезпечувати ефективне і селектив-

не інгібування нуклеотидпірофосфатази/фосфодіестерази 1. Отримані результати вказують на те, що природа молекулярної платформи може відігравати специфічну роль при закріпленні інгібітора на поверхні білкової мішені. Очевидно, функціоналізовані похідні сульфонілкаліксаренів можуть бути структурно вдосконалені з метою подальшого створення ефективних інгібіторів екто- нуклеотидпірофосфатаз/фосфодіестераз.

Література

1. Structure of NPP1, an Ectonucleotide Pyrophosphatase/Phosphodiesterase Involved in Tissue Calcification / Jansen S., Perrakis A., Ulens C., Winkler C. [et al.] // *Structure*. – 2012. - Vol. 20, P. 1948–1959.
2. Physiological and pathophysiological functions of the ecto-nucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase family / Goding J.W., Grobben B., Slegers H. // *Biochim. Biophys. Acta*. – 2003. – Vol. 1638. – P. 1–19.
3. Increased PC-1 phosphodiesterase activity and inhibition of glucose uptake in adipocytes of type 2 diabetic rats / Barrett K., McGrowder D., Brown P., Ragoobirsingh D. // *Mol. Cell. Biochem*. – 2006. – Vol. 293(1-2). – P. 9–14.
4. Localization of nucleoside triphosphate diphosphohydrolase-1 (NTPDase-1) and pancreas and salivary gland / Kittel A., Pelletier J., Bigonnesse F., Guckelberger O., [et al.] // *J. H. Cytochem*. – 2004. – Vol.52. – P. 712–861.
5. Synthesis and biological evaluation of phosphonate derivatives as autotaxin (ATX) inhibitors / Cui P., Tomsig J. L., McCalmont W. F., Lee S. [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett*. – 2007. – Vol.17. – P. 1634–1640.
6. Furo[2,3-d]pyrimidine based derivatives as kinase inhibitors and anticancer agents / Aziz M.A., Serya R. A.T., Lasheen D. S., Abouzid K. A. // *Future J. Pharmac. Sciences* – 2016. – Vol.2. – P. 1–8.
7. Identification of human plasma lysophospholipase D, a lysophosphatidic acid-producing enzyme, as autotaxin, a multifunctional phosphodiesterase / Tokumura A., Majima E., Kariya Y., Tominaga K. [et al.] // *J. Biol. Chem*. – 2002. – Vol. 277. – P. 39436-39442.
1. Synthesis of triazole Schiff bases: Novel inhibitors of nucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase-1 / Khan K. M., Siddiqui S., Saleem M., Taha M. [et al.] // *Bioorg. Med.Chem*. – 2014. – Vol.22 – P. 6509–6514.
8. Калікс[4]аренметилен-бісфосфонові кислоти: особливості інгібування лужних фосфатаз / Музичка О. В., Танчук В. Ю., Вовк А. І. [та ін.] // *Укр. біохім. журн*. – 2007. – Т. 79, №. 6. – С. 26–33.
9. Inhibition of Yersinia protein tyrosine phosphatase by phosphonate derivatives of calixarenes / Vovk A. I., Kononets L. A., Tanchuk V. Yu., Cherenok S. O. [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett*. – 2010. – Vol. 20. – P. 483–487.
10. Thiocalix[4]arene as Molecular Platform for Design of Alkaline Phosphatase Inhibitors / Vovk A. I., Kononets L. A., Tanchuk V. Yu., Drapailo A. B. [et al.] // *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem*. – 2010. – Vol. 66. – P. 271–277.

ДОСЛІДЖЕННЯ РЕАКЦІЇ РІДИННОФАЗНОГО ОКИСНЕННЯ ЕТИЛБЕНЗЕНУ ТА ЙОГО ОКСИГЕНОВМІСНИХ ПОХІДНИХ ОЗОНОПОВІТРЯНОЮ СУМІШШЮ

Досліджено реакцію рідиннофазного окиснення етилбензену, метилфенілкарбінолу та ацетофенону озоноповітряною сумішшю в середовищі крижаної ацетатної кислоти. Встановлено вплив умов реакції на селективність та склад продуктів окиснення вихідного субстрату за бічним ланцюгом. Розглянуто схему хімічних перетворень, котра пояснює отримані результати.

Ключові слова: етилбензен, метилфенілкарбінол, ацетофенон, озон, ацетатна кислота, окиснення.

Исследована реакция жидкофазного окисления этилбензола, метилфенилкарбинола и ацетофенона озонозодушной смесью в среде ледяной уксусной кислоты. Установлено влияние условий реакции на селективность и состав продуктов окисления исходного субстрата по боковой цепи. Рассмотрена схема химических превращений, которая объясняет полученные результаты.

Ключевые слова: этилбензол, метилфенилкарбинол, ацетофенон, озон, уксусная кислота, окисление.

The reaction of oxidation of ethylbenzene, methylphenylcarbinole and acetophenone by ozone-air mixture in the liquid phase of icy acetic acid has been investigated. The effect of reaction conditions on the selectivity and composition of oxidation products of the initial substrate on the side chain was established. The scheme of chemical transformations, which explains the obtained results, was considered.

Key words: ethylbenzene, methylphenylcarbinole, acetophenone, ozone, acetic acid, oxidation.

В останні роки вивчення реакції озону з ароматичними сполуками вийшло за межі теоретичних досліджень і спрямоване на створення сучасних екологічно чистих технологічних процесів одержання різноманітних оксигенвмісних ароматичних продуктів. Для досягнення сучасного рівня уявлень щодо можливості промислового використання озону в синтезі метилфенілкарбінолу та ацетофенону, котрі знаходять застосування у промисловості основного та тонкого органічного синтезу, у виробництві лікарських препаратів, запашних речовин та парфумерії [1–3], в даній роботі проведено дослідження впливу умов реакції на селективність їх утворення, розглянуто схему хімічних перетворень, що пояснює отримані результати.

При дослідженні використовувалась озоноповітряна суміш з концентрацією озону 10^{-4} – 10^{-3} моль/л, котру одержували за допомогою лабораторного генератора озону. Окиснення відбувалось у скляній колонці з пористою перегородкою для диспергування газу, що дозволяло вести процес у кінетичній області. Концентрацію озону у газовій фазі фіксували за допомогою спектрофотометра при поглинанні в області 254-290 нм. Константи швидкості реакції озонлізу етилбен-

зену, метилфенілкарбінолу та ацетофенону розраховували за методикою наведеною у роботі [4] з використанням реактору типу «каталітична качка». Зміну концентрацій досліджуваних реагентів та продуктів їх окиснення за бічним ланцюгом встановлювали за допомогою газорідинної хроматографії з використанням колонки довжиною 1 метр, діаметром 3,5 мм і носія «Інертон Супер» з нанесеною на нього нерухомою фазою FFAP у кількості 5% від маси носія при температурі випарника 230 °С та програмуванні термостату у межах 115–175 °С за 10 хв., швидкість газу – носія (азот) – 1,8; водень – 1,8; повітря – 30 л/годину; внутрішній стандарт – 4-нітрохлорбензен. Концентрацію пероксидних продуктів аналізували йодометричним методом, аналіз ароматичних кислот – ваговим. У досліджах використовували крижану оцтову кислоту марки «х.ч.».

Як показали проведені дослідження, при атмосферному тиску окиснення етилбензену озonom відбувається без індукційного періоду і, переважно, за ароматичним кільцем з утворенням аліфатичних пероксидів – 60% (рис.1).

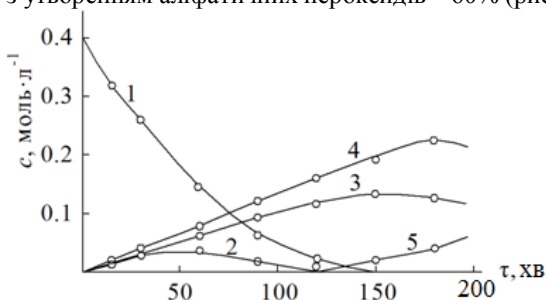


Рис. 1. Кінетика окиснення етилбензену озonom в оцетатній кислоті при 10 °С; $[\text{ArCH}_2\text{CH}_3]_0 = 0,4$, $[\text{O}_3]_0 = 5,2 \cdot 10^{-4}$ моль/л; об'єм суміші 0,01 л; швидкість подачі озонופовітряної суміші 30 л/годину. Зміна концентрації етилбензену (1), метилфенілкарбінолу (2), ацетофенону (3), аліфатичних пероксидів (4), бензойної кислоти (5).

Серед продуктів окислення за етильною групою ідентифікується метилфенілкарбінол (рис.1 крива 2). Надалі спирт окиснюється до ацетофенону, котрого утворюється 35% (крива 3). Окрім цих ароматичних оксигеновмісних похідних етилбензену за даних умов ідентифіковано бензойна кислота (крива 5), карбон (IV) оксид та слідові кількості бензальдегіду. Бензойна кислота накопичується лише після вичерпного окиснення етилбензену. Метилфенілкарбінол на відміну від етилбензену майже не піддається озонолізу, окиснення перебігає переважно за бічним ланцюгом з утворенням ацетофенону (95%; рис.2)

Швидкість окиснення метилфенілкарбінолу вдвічі перевищує швидкість окиснення етилбензену (відповідно $1,6 \cdot 10^{-4}$ та $8,3 \cdot 10^{-5}$ моль·(л·с)⁻¹; рис 1; 2), в результаті чого він є проміжним продуктом, стаціонарна концентрація якого в системі не перевищує 10% (рис.1).

На відміну від метилфенілкарбінолу, ацетофенон є досить стійкою речовиною в реакції озонування за вищезгаданих умов. При температурі 15 °С константа швидкості його становить $0,04$ л·(моль·с)⁻¹, тоді як метилфенілкарбінол та етилбензен мають константи швидкості відповідно 0,8 та $0,4$ л·(моль·с)⁻¹. Кінцевим продуктом зі збереженою ароматичною структурою до якої окиснюється ацетофенон

є бензойна кислота. Бензальдегід в системі визначається у слідових кількостях оскільки має високу реакційну здатність в порівнянні з іншими компонентами ($k=2,8 \text{ л} \cdot (\text{моль} \cdot \text{с})^{-1}$). Крім того, в реакційній масі ідентифіковано аліфатичні гідропероксиди, які є продуктами окислювальної деструкції бензенowego кільця, та карбон (IV) оксид.

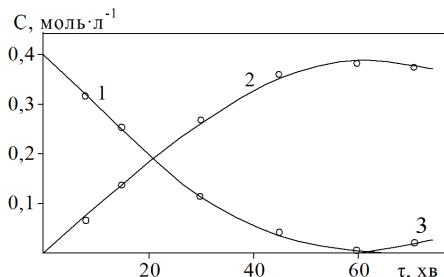
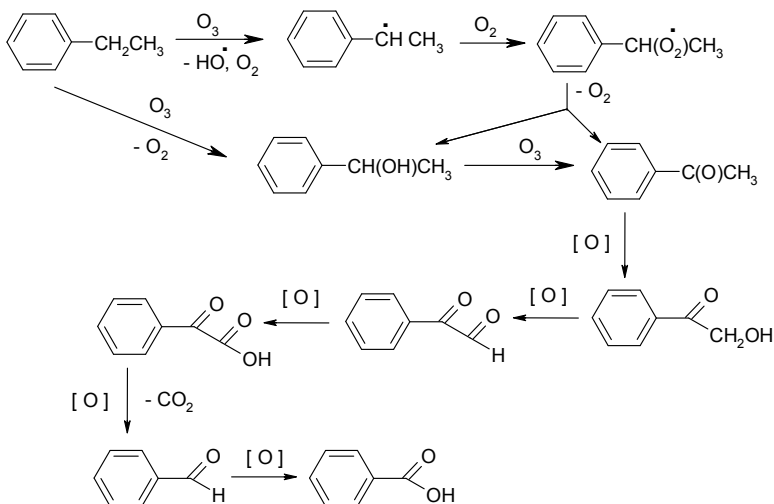


Рис. 2 Кінетика окислення метилфенілкарбінолу озonom в оцтовій кислоті при температурі $T = 10 \text{ }^\circ\text{C}$; $[\text{ArCH}(\text{OH})\text{CH}_3]_0 = 0,4$; $[\text{O}_3]_0 = 5,2 \cdot 10^{-4} \text{ моль} \cdot \text{л}^{-1}$; $V_p = 0,01 \text{ л}$; швидкість газового потоку – 30 л/годину. Зміна концентрації метилфенілкарбінолу (1), ацетофенону (2), бензойної кислоти (3).

Встановлено, що варіювання концентрації озону та температури процесу призводить лише до пропорційної зміни швидкості реакції, тоді як селективність окиснення за бічним ланцюгом при окисненні етилбензену, метилфенілкарбінолу або ацетофенону залишається постійною.



Наступні дослідження реакції окиснення етилбензену та його оксигеновмісних похідних озонотвільною сумішшю проводилися з використанням традиційних каталізаторів рідиннофазного окиснення алкілбензенів – солей металів змінної валентності, оскільки відомо, що деякі з них позитивно впливають на підвищення селективності окиснення за бічним ланцюгом.

Встановлено, що збільшити селективність окиснення за бічним ланцюгом до 78% можливо лише у присутності діацетату мангану, тоді як використання в якості каталізатору ацетату Co, Fe, Ni та Cr не дає очікуваної селективності. В умовах вичерпного окиснення етилбензену 78,2% в продуктах реакції міститься 65,6% ацетофенону, 7,5% α -метилфенілкарбінолацетату, який при потребі можна гідролізувати до метилфенілкарбінолу, та 5,1% бензойної кислоти.

На підставі проведених досліджень пропонується можлива схема окиснення етилбензену озоноповітряною сумішшю в середовищі крижаної CH_3COOH .

Література

1. Химическая энциклопедия: в 5 т. / [Под ред. И. П. Кнунянца, Н. С. Зефирова, Н. Н. Кулова]. – М.: Советская энциклопедия, 1988. –Т.1. – 623 с.
2. Лебедев Н. Н. Химия и технология основного органического и нефтехимического синтеза / Лебедев Н. Н. – М.: Химия, 1988. – 592 с. – (Изд. 4-е).
3. Пат. 2485085 Российская федерация, МПК С 07 С 15/46, С 07 С 1/207, В 01 J 21/04. Способ получения стирола / Аникеев В. И., Сивцев В. П., Волчо К. П., Салахутдинов Н. Ф.; заявитель и патентообладатель Федеральное гос. бюджетное учреждение науки ин-т катализа им. Г.К. Борескова Сибирского отделения Российской академии наук; заявл. 13.06.13; опубл. 20.06.13.
4. Разумовський С. Д. Озон та його реакції з аліфатичними сполуками / С. Д. Разумовський, Г. А. Галстян, М. Ф. Тюпало – Луганськ: СУДУ, 2000. – 318 с.

УДК 547.32+547.556.7

¹Ванжула Є.М., ¹Кізлик І.Р., ²Варик Г.С., ¹Симчак Р.В.,
¹Тулайдан Г.М., ¹Барановський В.С., ¹Гришук Б.Д.

¹Тернопільський національний педагогічний університет
імені Володимира Гнатюка

²Тернопільський кооперативний торговельно-економічний коледж

РЕАКЦІЇ ТЕТРАФЛУОРОБОРАТІВ АРИЛДІАЗОНІУ З АМІДАМИ АКРИЛОВОЇ І МЕТАКРИЛОВОЇ КИСЛОТ У ПРИСУТНОСТІ ТРИФЛУОРОМЕТИЛСУЛЬФІД-АНІОНІВ

Взаємодією тетрафлуороборатів арилдіазонію з амідами акрилової і метакрилової кислот у присутності трифлуорометилсульфід-аніонів одержані 3-арил-(2-метил)-2-(трифлуорометилтіо)пропанаміди. Проведення реакції трифлуорометилсульфідарилювання в некаталітичних умовах сприяє проходженню конкуруючого процесу нуклеофільного заміщення діазогрупи.

Взаимодействием тетрафтороборатов арилдиазония с амидами акриловой и метакриловой кислот в присутствии трифторметилсульфид-анионов получены 3-арил-(2-метил)-2-(трифторметилтио)пропанамиды. Проведение реакции трифторметилсульфидарилирования в некаталитических условиях способствует прохождению конкурирующего процесса нуклеофильного замещения диазогруппы.

3-Aryl-(2-methyl)-2-(trifluoromethylthio)propanamides were obtained by interaction of aryldiazonium tetrafluoroborates with acrylic and methacrylic acid amides in the presence of trifluoromethylsulfide anions. The trifluoromethylsulfidearylation reaction

of in non-catalytic conditions promotes the competing process of diazo group nucleophilic substitution.

Ключові слова: аніонарилювання, трифлуорометилсульфід амонію, аміди ненасичених кислот, 3-арил-(2-метил)-2-(трифлуорометилтіо)пропанаміди.

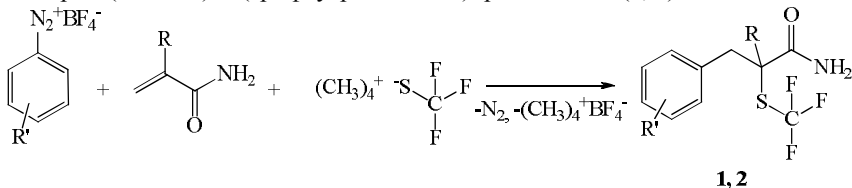
Ароматичні солі діазонію є достатньо зручними арилюючими реагентами і в умовах реакції дедіазоніювання можуть взаємодіяти з ненасиченими субстратами утворюючи продукти аніонарилювання, арилювання та заміщення діазогрупи на аніон-нуклеофіл, причому маршрути за якими відбуваються перетворення можуть відрізнятися [1, 2].

Дослідження ароматичних солей діазонію на основі моноамінів в реакції Зандмейера-Гаттермана дозволили встановити зв'язок між ступенем нуклеофільності аніона та умовами проходження дедіазоніювання. Загальна закономірність, яка спостерігається у випадку використання високо нуклеофільних реагентів, полягає у можливості проходження процесу і одержанні цільових продуктів заміщення діазогрупи на аніон в некаталітичних умовах [3].

Утворення продуктів дедіазоніювання за відсутності каталізатора, перш за все, визначається здатністю аніона-нуклеофіла до редокс-перетворення, що забезпечує перенесення електронів на катіон арилдіазонію, який в свою чергу відновлюється до арилдіазорадикалу. Особливий інтерес в даному плані представляють органічні сульфуровмісні нуклеофіли, адже наявність в їх складі атомів сульфуру сприяє вказаним редокс-трансформаціям [4].

З метою встановлення нових закономірностей взаємодії ароматичних солей діазонію з ненасиченими сполуками в присутності сульфуровмісних нуклеофілів та розширення кола аніонів-нуклеофілів, випробуваних в реакції аніонарилювання, нами досліджено трифлуорометилсульфідарилювання амідів акрилової і метакрилової кислот.

Встановлено, що тетрафлуороборати арилдіазонію взаємодіють з акриламідом і метакриламідом у присутності тетраметиламоній трифлуорометилсульфіду з виділенням азоту діазогрупи та утворенням продуктів приєднання арильного радикалу і трифлуорометилсульфідної групи до кратного карбон-карбонного зв'язку – 3-арил-(2-метил)-2-(трифлуорометилтіо)пропанамідів (**1**, **2**) за схемою:



R = H (**1**), CH₃ (**2**); R' = 4-CH₃ (**a**), 4-CF₃ (**б**)

Трифлуорометилсульфідарилювання акриламідів і метакриламідів відбувається у водно-ацетонітрильному середовищі (1:4) у присутності каталітичних кількостей купрум (II) тетрафлуороборату при -15÷-10⁰С. Виходи трифлуорометилтіоамідів (**1**, **2a,б**) складають 32-47%. Оптимальне співвідношення реагентів – ароматична сіль діазонію : ненасичений амід : тетраметиламоній трифлуорометилсульфід : купрум (II) тетрафлуороборат складає 1.1:1:1.1:0.11.

Реакція також супроводжується утворенням продуктів нуклеофільного заміщення діазогрупи – арил(трифлуорометил)сульфідів (до 35%). При проведенні реакції у некаталітичних умовах підвищується температура виділення азоту до $0 \div 5^{\circ}\text{C}$, але виходи цільових продуктів при цьому суттєво зменшуються.

3-Арил-(2-метил)-2-(трифлуорометилтіо)пропанаміди (**1**, **2**) – безбарвні кристалічні речовини з температурами плавлення $56\text{-}94^{\circ}\text{C}$, які добре кристалізуються з метанолу. Виходи, константи, дані елементного аналізу та ЯМР ^1H спектрів синтезованих сполук (**1**, **2а,б**) подані в табл. 1.

Таблиця 1

Виходи, константи і дані елементного аналізу 3-арил-(2-метил)-2-(трифлуорометилтіо)пропанамідів (**1**, **2**)

№	Вихід, %	$T_{\text{пл}} \text{ } ^{\circ}\text{C}^*$	Знайдено, %		Формула	Обчислено, %		Спектр ЯМР ^1H , δ , м. ч.
			N	S		N	S	
1а	36	56	5.16	12.25	$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NOS}$	5.32	12.18	7.43, 7.25 с (2H, NH_2); 7.08 д, 6.84 д (4H, C_6H_4), 4.58 д.д. ($J_{\text{HH}} 4.2$ Гц) (1H, CH-S); 3.08 д.д. ($J_{\text{HH}} 7.0$ Гц), 3.01 д.д. ($J_{\text{HH}} 6.7$ Гц) (2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$), 2.30 с (3H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$)
1б	40	61	5.17	11.40	$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NOS}$	5.05	11.56	7.59, 7.41 с (2H, NH_2); 7.37 д, 7.15 д (4H, C_6H_4); 3.03 д ($J_{\text{HH}} 6.7$ Гц), 2.95 д ($J_{\text{HH}} 6.8$ Гц) (2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$); 2.31 с (3H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$); 1.68 с (3H, CH_3)
2а	32	94	4.52	10.00	$\text{C}_{11}\text{H}_9\text{F}_6\text{NOS}$	4.42	10.11	7.54, 7.36 с (2H, NH_2); 7.28 д, 7.08 д (4H, C_6H_4), 4.56 д.д. ($J_{\text{HH}} 3.9$ Гц) (1H, CH-S); 2.90 д.д. ($J_{\text{HH}} 6.6$ Гц), 2.86 д.д. ($J_{\text{HH}} 6.6$ Гц) (2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$); 2.31 с (3H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$)
2б	47	87	4.17	9.64	$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{F}_6\text{NOS}$	4.23	9.68	7.56, 7.31 с (2H, NH_2); 7.48 д, 7.38 д (4H, C_6H_4); 3.15 д ($J_{\text{HH}} 7.2$ Гц), 3.08 д ($J_{\text{HH}} 6.8$ Гц) (2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$); 1.47 с (3H, CH_3)

Примітка. * Речовини перекристалізовані з метанолу.

Будова трифлуорометилтіоамідів (**1**, **2**) підтверджена даними ІЧ та ЯМР ^1H спектрів. ІЧ спектри цих сполук містять смуги поглинання карбонільної, тіоетерної (C-S-C) і амідної груп відповідно в областях $1724\text{-}1716$, $1164\text{-}1172$ і $3408\text{-}3416 \text{ cm}^{-1}$.

Спектри ЯМР ^1H сполук (**1**, **2**) містять сигнали протонів ароматичних ядер в ділянці $7.48\text{-}6.88$ м.ч. у вигляді двох дублетів та протонів амідних груп у вигляді двох синглетів ($7.59\text{-}7.25$ м.ч.). Протони CH_2 -груп, зв'язані з ароматичним фраг-

ментом проявляються двома дублетами відповідно при 3.15-2.90 і 3.08-2.86 м.ч. з константами спин-спінової взаємодії 7.2-6.6 і 6.8-6.6 Гц. Протони СН-груп сполук **1a** і **2a** характеризуються дублетами дублетів при 4.58-4.56 м.ч. (J_{HH} 3.9-4.2 Гц), а метильні протони метакрилового фрагменту сполук **1b**, **2b** – синглетами (1.68-1.47 м.ч.).

Одержані експериментальні дані підтверджують вплив ступеня нуклеофільності аніона, що вводиться, на проходження реакції аніонарилювання. Встановлені закономірності трифлуорометилсульфід-арилування дозволяють стверджувати, що дані процеси відбуваються аналогічно іншим похідним акрилової і метакрилової кислот, вписуються в загальну схему реакції аніонарилювання та її механізм [5].

Експериментальна частина

ІЧ спектри сполук (**1**, **2**) записані у вазеліновій олії (нуйолі) на спектрометрі SPECORD M80 в діапазоні 4000-400 cm^{-1} . Спектри ЯМР ^1H зняті в DMSO-d^6 на приладі Bruker Avance DRX-500, робоча частота 500 МГц, зовнішній стандарт – ТМС. Індивідуальність синтезованих сполук здійснювали методом ТШХ на пластинках Silufol UV-254, елюенти: бензол-метанол, 3:1; бензол : етанол : ацетонітрил, 3:2:1.

3-(4-Метилфеніл)-2-(трифлуорометилтіо)пропанамід (1a). До 1.0 г (14 ммоль) акриламиду, 0.5 г (1.5 ммоль) гексагідрату купрум (II) тетрафлуороборату і 2.7 г (15.5 ммоль) тетраметиламоній трифлуорометилсульфіду в 100 мл водно-ацетонітрильної (1:4) суміші додавали впродовж 20 хв. 3.2 г (16 ммоль) тетрафлуороборату 4-метилфенілдіазонію. Азот виділявся при -10°C впродовж 45 хв. По закінченні реакції в реакційну суміш додавали 20 мл води і екстрагували 40 мл діетилового етеру. Витяжки промивали водою, сушили безводним кальцій хлоридом. Реакційну суміш упарювали при зниженому тиску до об'єму 5 мл, після чого охолоджували і витримували при -20°C впродовж 3 діб. Спостерігалось утворення безбарвних кристалів, після перекристалізації яких з метанолом одержали 1.3 г (36%) сполуки (**1a**) з $T_{\text{пл.}} = 56^\circ\text{C}$.

За аналогічною методикою одержані сполуки **1b**, **2a**, **b**.

Література

1. Zollinger H. Diazo Chemistry. Vol. 1. Aromatic and Heteroaromatic Compound / H. Zollinger. – New-York: Wiley-VCH, 1994. – 453 p.
2. Reactions of aromatic diazonium salts with nucleophiles in the presence of unsaturated compounds / B. D. Grishchuk, P. M. Gorbovyi, V. S. Baranovskyy, M. I. Ganushchak. // Second Conference on multicomponent reactions, combinatorial and related chemistry, MCR 2003 : Abstracts. – Genova, 2003. – P. 133.
3. Реакции арилдиазоний тетрафтороборатов с солями неорганических и органических кислот / Б. Д. Гришук, П. М. Горбовой, Г. Я. Загричук, Н. И. Ганущак // Журнал общей химии. – 1999. – Т. 69, Вып 8. – С. 1349–1353.
4. Барановський В.С. Дедіазоніювання тетрафлуороборату 4,4'-дифенілтетразонію у присутності сульфуровмісних нуклеофілів / В. С. Барановський, В. М. Яцюк, Б. Д. Гришук // Наукові записки ТНПУ ім. В. Гнатюка [Серія: хімія]. – 2009. – Вип. 16. – С. 23–28.

5. Каталітичні і некаталітичні реакції ароматичних солей діазонію з алкенами у присутності нуклеофілів / Б. Д. Гришук, П. М. Горбовий, В. С. Барановський, М. І. Ганущак // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2008. – Т. 6, Вип. 3 (23). – С. 16–32.

УДК 547

**Вепишвили Н. Г., Андроникашвили Г.Г., Зурошвили Л.Г.,
Ломтатидзе З.Г., Гаголишвили М.Ш.**

Телавский Государственный Университет им. Я. Гогобашвили

УПРОЩЕННЫЙ МЕТОД СИНТЕЗА НЕКОТОРЫХ N-АЛЛИЛЛАКТАМОВ И ИЗУЧЕНИЕ ИХ АНТИМИКРОБНЫХ СВОЙСТВ

Нами были синтезированы N-аллилпирролидон-2 и N-аллил-ε-капролактам по новому упрощенному методу с высокими выходами.

Синтезированные N-аллиллактами проявляют бактерицидную активность. Впервые нами установлено, что они ингибируют рост фитопатогенных микроорганизмов, вызывающих болезни виноградной лозы, белоголовой капусты, также рост вредителей некоторых водорастворимых полимерных материалов, превосходя при этом в ряде случаев активность Цинеба.

We have been synthesized N-allylpyrrolidone-2 and N-allyl-ε-caprolactam with new simplified method.

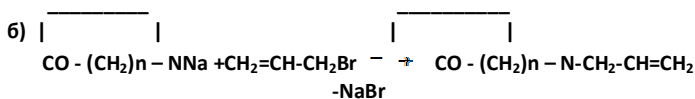
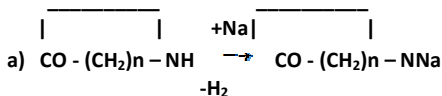
Synthesized N-allyllactams reveal the bactericidal activity. For the first time we have stated that they have inhibit effect on the growth of disease on phytopathogenic microorganisms, in particular, grapes and white head cabbage. Also they inhibit reproduction of pests of some water-soluble polymer materials.

In some cases Synthesized N-allyllactams are distinguished with high activity compared with Cineb.

Ключевые слова: N-аллиллактами, пирролидон-2, ε-капролактам, N-аллил-ε-капролактам, N-аллилпирролидон-2, *Xanthomonas campestris*, *Bacterium tumefaciens*, *Actinomyces Lavandule*, *Actinomyces griseus*, виноградная лоза.

В связи с тем, что N-аллиллактами могут быть использованы для получения пестицидов, лекарственных препаратов, пластических масс и других практически важных веществ, становится очевидным актуальность разработки таких методов синтеза N-аллиллактамов, которые можно легко осуществить в производстве. Вместе с тем, N-аллиллактами проявляют и бактерицидную активность (1), что предопределяет возможность их использования в сельском хозяйстве (в том числе, виноградарстве) в качестве бактерицидов против различных фитопатогенных микроорганизмов.

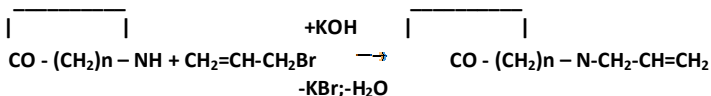
В литературе имеются сообщения (1, 2) о синтезе N-аллиллактамов, осуществляемый двухстадийным методом. На первой стадии взаимодействием пирролидона-2 и ε-капролактама с металлическим натрием получают соответствующие N-производные лактамы. А на второй стадии действием на N-производные лактамы с небольшим избытком аллилбромида в ксилоле при 110–140 °C синтезируют N-аллиллактами в соответствии со следующей схемой:



где $n=3$ и 5 .

К недостаткам вышеописанного способа относятся использование металлического натрия и проведение реакции в среде ксилола при относительно высокой температуре (100–140 °С).

Экспериментальная часть. Аллиллактимы нами синтезированы одностадийным методом – взаимодействием ϵ -капролактама и пирролидона-2 с аллилбромидом в среде толуола и в присутствии катализатора – порошкообразного NaOH или KOH. Процесс осуществляли при 80–90 °С, реакция протекает по следующей схеме:



где $n=3$ и 5 .

Синтез N-аллилпирролидона-2. В трёхгорлую колбу, снабженную холодильником, капельной воронкой, термометром и мешалкой, загружали 5г (0,089 моль) порошкообразного KOH или NaOH и добавляли по каплям 7,58г (0,089) пирролидона-2 в 25мл абс. толуола. Реакцию проводили при 80-90 °С. Через 45 мин. получается однородная масса, которую вакуумировали в течении одного часа для отделения выделившейся H₂O, и добавляли 10,7г (0.089 моль) аллилбромид. Полученную массу фильтровали, отгоняли растворитель и фракционировали в вакууме. Выход N-аллилпирролидона-2 (АП) 9.42г (86% от теор.).

Синтез N-аллил- ϵ -капролактама. По аналогичной методике, в колбу загружали 5г (0.089 моль) порошкообразного KOH, добавляли 10,08г (0.089 моль) ϵ -капролактама и 10,70г (0.089 моль) N-аллилбромид. Фракционированием в вакууме выделяли 11,59г (выход 85% от теор.) N-аллил- ϵ -капролактама (АК).

Синтезированные соединения прозрачные жидкости, которые хорошо растворяются в различных растворителях и в воде. Данные их физических констант совпадают с литературными (1): N-аллилпирролидон-2 (АП) – $T_{\text{кип.}} = 71, 5$ °С (3 мм рт. ст), $n_D = 1,4821$, $d_4 = 1,0052$, N-аллил- ϵ -капролактама (АК) – $T_{\text{кип.}} = 84$ °С (1,5 мм рт. ст), $n_D = 1.4960$, $d_4 = 1,0052$.

Строение синтезированных продуктов подтверждено ИК, ЯМР и масс-спектрами.

Антимикробные свойства синтезированных N-аллиллактимов. Для выявления бактерицидных свойств N-аллиллактимов была испытана их антимикробная активность против фитопатогенной бактерии: *Xanthomonas campestris*, которая вызывает раковое заболевание виноградной лозы. Параллельно ставили опыты на

антимикробную активность против бактерий: *Bacterium tumefaciens* (вызывает бактериоз у белоголовой капусты – гниль), *Actinomyces Lavandule* и *Actinomyces griseus* (разрушающие водорастворимых полимеров). (3,4)

Испытуемые фитопатогенные бактерии *Xanthomonas campestus* и *Bacterium tumefaciens*, культивировали в среде Буркхолтера: картофельный отвар – 1л, пептон – 5 г, Na₂HPO₄ – 2 г, глюкоза – 6 г, NaCl – 2 г. Лимоннокислый натрий – 1 г, аспарагин – 1г, агар – 20 г, дистиллированная вода – 1л; а актиномицеты *Actinomyces Lavandule* и *Actinomyces griseus* – в среде Красильникова - синтетическая среда №1: KNO₃ – 1г, K₂HPO₄ – 0,5 г, MgSO₄ – 0,5 г, NaCl – 0,5 г, FeSO₄ – следы, CaCO₃ – 1 г, крахмал – 20 г, агар – 20 г. Контролями служили растворители. В лунки вносили вещества в концентрациях 0,1, 0,01, 0,001 г/л.

Бактерицидность веществ определяли двумя методами:

1. Луночным методом: в чашки петри разливали агаризованные среды, засеивали тест-культурой, в агаре проделывали лунки определённого размера, в которые вносили испытуемые вещества с соответствующими концентрациями. Чашки Петри ставили в термостат (при +280 °С). После шестидневной инкубации тест-культуры, просматривали зоны стерильности (размер зоны стерильности вокруг лунки характеризовал биоцидную активность испытуемого вещества. Контролем служит растворитель).

2. Исследуемые на биоцидность вещества вносили в агаризованные среды.

Засевали тест-культурой и на 6-ой день инкубации в термостате (при +280 °С) анализировали характер роста микроорганизмов.

Результаты по двум методикам сопоставляли.

Известный препарат Цинеб (N,N-этилен-бисдителиокарбамат цинка), применяемый в борьбе с болезнями виноградной лозы, томатов, капусты, со своими бактерицидными свойствами ингибирует рост и развитие вышеназванных микроорганизмов.

Действие Цинеба экспериментально было сопоставлено с действиями соединений АП и АК (табл.)

Таблица

Биоцидная активность соединений АП и АК против фитопатогенных бактерий и актиномицетов.

Соединения	Концентрация г/л	Величина зон тест – объектов, (контроль -0)			
АП	0,1	1,5	1,4	1,3	1,2
	0,01	1,0	1,3	1,2	1,0
	0,001	0,5	1,0	1,0	1,0
АК	0,1	1,5	1,0	1,5	1,2
	0,01	1,5	1,2	1,5	1,0
	0,001	1,0	1,0	1,0	0
Цинеб	0,1	1,5	1,0	1,5	1,0
	0,01	1,0	1,0	1,0	1,0
	0,001	1,0	0,5	1,0	0,5

При сравнении по бактерицидной активности N-аллиллактиамов с Цинебом, установлено, что АП и АК не только обладают ингибирующими свойствами роста и развития *Xanthomonas campestus* и *Bacterium tumefaciens*, но и по активности превосходят Цинеб.

Исследование токсичности соединений АП и АК на теплокровных показано, что эти соединения являются малотоксичными ($L_{D50} = 1850$).

Таким образом, нами были синтезированы N-аллилпирролидон-2 и N-аллил-ε-капролактамы по новому, упрощенному методу, с высокими выходами. Впервые нами установлено, что они ингибируют рост фитопатогенных микроорганизмов, вызывающих болезни виноградной лозы и белоголовой капусты, а также рост вредителей некоторых водорастворимых полимерных материалов, превосходя при этом, в ряде случаев, активность Цинеба. Установлена также их малотоксичность на теплокровных.

Литература

1. Шостаковский М.Ф., Сидельковская Ф.П., Колодкин Ф.Л. (1966) Синтез N-аллиллактиамов и их полимеризация // Высокомолек. соед. – Т.8. –№2. – С. 247–250.
2. Сидельковская Ф.П. (1970). Химия N-винилпирролидона и его полимеров,
3. Ганиев М. М., Недорезков В. Д. (2006). Химические средства защиты растений. – М.: Колосс, – 248 с.
4. Шкаликов, В. А., Белашапкина, О. О., Букреев Д. Д. и др. (2010). Защита растений от болезней. учебник/. ; ред. В. А. Шкаликов. – 3-е изд., испр. и доп. - М.: Колосс, – 404 с.

УДК 543.3:546.17

Гапич О. А., Гриценко В. В.

Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя

ВИЗНАЧЕННЯ НІТРОГЕНОВІСНИХ СПОЛУК У РІЧКАХ ЧЕРНІГІВСЬКОЇ ОБЛАСТІ

Проведено аналіз екологічного стану річок Чернігівської області щодо вмісту в них сполук нітрогену та проаналізовано можливі джерела надходження біогенних речовин у річкову воду. Подано гідрохімічну характеристику якості води за вмістом нітрогеновісних речовин головних річок області: Десна, Білоус, Сейм, Борзна, Дочь, Удай, Остер, Убідь.

Ключові слова: нітрати, нітрیتی, нітроген амонійний.

Проведен анализ экологического состояния рек Черниговской области по содержанию в них соединений азота и проанализированы возможные источники поступления биогенных веществ в речные воды. Дана гидрохимическая характеристика качества воды по содержанию азотсодержащих веществ главных рек области: Десна, Белоус, Сейм, Борзна, Дочь, Удай, Остер, Убидь.

Ключевые слова: нитраты, нитриты, азот аммонийный.

An analysis of the ecological state of the rivers in the Chernigov region on the nitrogen compounds content in them has been carried out and possible sources of nutrient inputs into river waters have been analyzed. The hydrochemical characteristics of water quality in the content of nitrogen-containing substances of the main rivers of the region are given: Desna, Belous, Seim, Borzna, Doch, Udai, Oster, Ubid.

Key words: nitrates, nitrites, ammonium nitrogen.

З кожним роком антропогенний вплив на біосферу зростає. Сьогодні перед суспільством постала проблема необхідності подолання суперечностей між постійно зростаючим використанням природних ресурсів, їх вичерпанням та зниженням їх якості. Використання прісних водних ресурсів є невід'ємною частиною даної проблеми.

Середня концентрація біогенних речовин у більшості природних водойм дуже мала і змінюється в різні сезони і роки. Але саме ці сполуки визначають склад і властивості води, тобто її якість.

Основними джерелами надходження біогенних речовин у річкові води є скиди житлово-комунальних та промислових підприємств, поверхневий стік із площ водозбору, зокрема сільськогосподарських угідь, та атмосферні опади.

Одним з головних показників якісного стану річкових вод є наявність у воді біогенних речовин, зокрема нітрогеновмісних сполук. Важливими неорганічними сполуками нітрогену, є іони NH_4^+ , NO_2^- , NO_3^- .

У зв'язку з вищезазначеним актуальним є дослідження надходження та розподілу біогенних речовин у водах місцевого стоку. Метою роботи є визначення вмісту нітрогеновмісних речовин у річках, що протікають на території Чернігівської області, та аналіз можливих джерел надходження біогенних речовин у річкові води.

У 2016 році нами було досліджено 69 зразків води з 18 районів Чернігівської області, розміщених на територіях із різним рівнем антропогенного забруднення. Зокрема, з малих річок було досліджено 76 проб води, із середніх – 48, великих – 16 проб.

У досліджуваних точках відбирали по 500 мл води. Оскільки нітрити є нестійкими сполуками, тому їх визначали одразу після відбору проб. Визначення вмісту нітритів здійснювали реактивом Грісса, послідовно обробляючи проби води сульфаніловою кислотою і 1-нафтиламином. Вміст іона амонію визначали фотометричним методом за реакцією з реактивом Неслера. Вплив твердості води усували додаванням сегнетової солі.

Одержані дані піддали статичній обробці.

На території Чернігівської області в басейні Десни можна виділити чотири екологічні зони зі значним антропогенним тиском: міста Новгород-Сіверський, Чернігів (р. Десна), м. Ніжин (р. Остер), м. Бахмач (р. Дочь). Крім того, на якість води Десни значний вплив мають водокористувачі суміжних територій, особливо Сумської області (р. Шостка).

Значне зниження рівня води у водоймах в 2015 році привело до погіршення у літній період якості води в водоймах, що зазнають антропогенного впливу.

Забруднення поверхневих вод амонієм та нітритами пов'язано із надходженням органічних та біогенних речовин з дощовими та талими водами з урбанізованих територій та скидами недостатньо очищених стічних вод з очисних споруд підприємств комунальної сфери. Такі забруднення спостерігаються у водах річок Стрижень, Білоус, Остер, Удай.

Амоній зустрічається в поверхневих водах переважно у невеликий кількості, його вміст у водоймах знижується при одночасному утворенні нітратів. Підвищений вміст амонію часто спостерігається в місцях скиду стічних вод і свід-

чить про анаеробні умови формування хімічного складу води і про її незадовільну якість [1].

Джерелом аміакових сполук є азотовмісні речовини, що потрапляють у поверхневі і дренажні води різними шляхами: з тваринницьких ферм, з накопичених твердих відходів несанкціонованих сміттєзвалищ, накопичених органічних відходів життєдіяльності сільськогосподарських тварин, за рахунок скидів господарсько-побутових стічних вод, залишків складів мінеральних добрив та пестицидів, мінералізації донних відкладів.

У досліджуваних пробах концентрація йонів амонію коливалася від 0,1 мг/л до 0,8 мг/л. У 2016 р. концентрація нітрогену амонійного була в межах ГДК (ГДК (NH_4^+) = 0,5 мг/л) у воді річок Десна (від >0.1 до 0.2), Снов (0,1–0,4), Дочь (0,2–0,3), Судость (0,2), Стрижень у районі Чернігова (0,3). дещо вища концентрація йонів амонію (0,4–0,5) зафіксована в річках Борзенка (м. Бахмач, с. Кинашівка Борзнянського р-ну) Сож (Ріпкінський р-н), Остер (с. Кальчинівка, Бахмацький р-н, м. Ніжин), Убідь (смт. Сосниця).

Незначне перевищення ГДК нітрогену амонійного і вміст NH_4^+ у межах 0,6–0,7 мг/л спостерігалось у р. Борзенка (с. Миколаївка. Менський р-н), Борзна (с. Забілівщина, Борзнянський р-н), Удай (с. Рожнівка, Ічнянський р-н), Убідь (Сосницький р-н), Мена, Стрижень (Ріпкінський р-н).

Найбільша концентрація йонів амонію (0,8 мг/л) зафіксована у р. Мена (м. Мена, с. Киселівка Менський р-н), Дягова (с. Дягова, Менський р-н), Іченька (м. Ічня, с. Хаєнки, Ічнянський р-н). Перевищення норм ГДК у 1,5 рази.

Усі форми нітрогену, включаючи і газоподібну, здатні до взаємних перетворень. Іон NH_4^+ у процесі нітрифікації окиснюється до нітритів і нітратів. Підвищений вміст амонію свідчить про анаеробні умови формування хімічного складу води і про її незадовільну якість.

Нітрити є найменш стійкою формою знаходження нітрогену в природних водах. Кількість нітратів у поверхневих водах, як правило, невелика. Головним джерелом їх надходження є ґрунтовий шар, у якому нітрати накопичуються як за рахунок природних процесів, так і за рахунок внесення азотних добрив.

Нітрити – проміжний продукт біохімічного окиснення аміаку або відновлення нітратів. Вони швидко окислюються розчиненим у воді киснем до нітратів, їх концентрація вирівнюється та досягає природного фону [2].

Підвищений вміст даних іонів свідчить про інтенсивний розклад органічних речовин, що уповільнює окиснення нітритів до нітратів, чим призводить до вторинного забруднення водойми. Дуже великий вміст нітритів у воді свідчить про фекальне забруднення води, потенціальну токсичність її та канцерогенність, оскільки нітрити легко трансформуються в нітросоаміни – канцерогенні сполуки. [3]

Вміст нітритів по течії р. Десни, за досліджуваний період, не перевищував ГДК, за винятком створу на 0,1 км вище гирла р. Судость на кордоні з Брянською областю РФ, де в 2015 р. зафіксовано перевищення ГДК у 6 р., і гирла р. Шостки, де підвищений вміст нітритів спостерігався протягом усього періоду (у 2015 році 3,0 ГДК). Концентрації нітратів по течії р. Десни не перевищували ГДК. [4]

Вміст нітритів у воді річок Чернігівської області не перевищує ГДК (ГДК(NO_2^-) = 0,08 мг/л). Зокрема, у 2016 році концентрація нітритів у воді річок

Борзенка (с. Стрільники, Бахмацький р-н, с. Миколаївка, Менський р-н, с. Кинашівка, Борзнянський р-н), і Борзна (Борзнянський р-н) була найвищою – 0,03 мг/л і 0,02 мг/л відповідно. Найменший вміст нітритів у водах річок Чернігівської області був зафіксований у р. Десна (Короп, Новгород-Сіверський, Чернігів), у р. Сейм (с. Мале Устя, Сосницький р-н) і становить > 0,01 мг/л.

Екологічний стан досліджених водних об'єктів, у порівнянні з останніми роками, не набув суттєвих змін. За індексом забруднення поверхневої води відповіли II або III класу якості (чиста та помірно забруднена).

Незначна відмінність концентрацій сполук азоту між верхнім (на кордоні з Росією) і нижнім (на кордоні з Київською областю) створами свідчить про значний потенціал самоочищення р. Десни. Але зафіксоване перевищення вмісту біогенних сполук вказує на необхідність оздоровлення екологічної ситуації в басейні Десни. [4]

Література

1. Сніжко С. І. Оцінка та прогнозування якості природних вод: Підручник / С. І. Сніжко. – К., Ніка-Центр. - 2001. – 264 с.
2. Суходольська І. Л. Вміст сполук нітрогену у воді малих річок як показник рівня антропогенного навантаження територій / І.Л. Суходольська, І.Б. Грюк // Вісник Львівського університету. Серія біолог. – 2012. – Т. 60. – С. 227–238.
3. Мирон І. В. Використання та якість води річки Десни в межах Чернігівської області / І.В. Мирон // Наук. пр. УкрНДГМІ. – 2003. – С. 150–155.
4. Доповідь про стан навколишнього природного середовища в Чернігівській області за 2015 рік. – Чернігів, 2016. – 249 с.

УДК 378.14

Горова Ю.М., Москаленко О. В., Циганков С.А., Швидко О.В.

Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя

ІНФОРМАЦІЙНО-КОМУНІКАЦІЙНИЙ СУПРОВІД ФОРМУВАННЯ ПОЛІТЕХНІЧНОГО МИСЛЕННЯ МАЙБУТНІХ ФАХІВЦІВ – ХІМІКІВ

В статті розглянуто шляхи використання інформаційно-комунікаційних технологій в навчальному процесі з хімії.

Запропоновані програми за допомогою яких формування політехнічного мислення є оптимальним. Наведені результати моніторингу ефективності використання інформаційно-комунікаційних технологій при викладанні хімії.

Ключові слова: політехнічне мислення, інформаційно-комунікаційний супровід, технології навчання хімії.

В статье рассмотрены пути использования информационно-коммуникационных технологий в учебном процессе по химии.

Предложены программы с помощью которых формирование политехнического мышления есть оптимальным. Приведены результаты мониторинга эффективности использования информационно-коммуникационных технологий при преподавании химии.

Ключевые слова: политехническое мышление, информационно-коммуникационное сопровождение, технологии обучения химии.

The article considers ways of using information and communication technologies in the educational process in chemistry. Programs are proposed with the help of which the formation of polytechnical thinking is optimal. The results of monitoring the effectiveness of using information and communication technologies in the teaching of chemistry are presented.

Key words: polytechnic thinking, information and communication support, chemistry teaching technologies.

Швидкі темпи розвитку науки потребують осучаснення підходів до навчального процесу. Необхідним стає впровадження нових методів та форм подання навчальної інформації. У зв'язку з реструктуризацією ринку праці зріс рівень вимог до підготовки спеціалістів, підґрунтя якої закладається системою загальної середньої освіти. Особливо, виникає потреба використання нових підходів у викладанні хімії та природничих дисциплін загалом. Одним з напрямів вирішення даної проблеми є підвищення рівня політехнічної освіти шляхом удосконалення рівня політехнічного мислення. Перспективним шляхом вирішення цього питання є застосування інформаційно-комунікаційного супроводу в навчанні хімії.

Стимулом є становлення ринкових відносин як пріоритетних та значне збільшення рівня технологічної культури учнів і випускників, через впровадження новітніх технологій у виробництво та активне оновлення застарілої техніки на сучасну. Збільшення обсягів знань про нові сполуки відповідного складу із заданими властивостями, загальних принципів перетворення матеріалів, енергії й інформації в інтересах людини. Є основою для формування майбутнього фахівця.

Саме розвиток технічного мислення є фундаментальним пріоритетом для політехнічної освіти. Таким чином, розвиток технічного мислення спричиняє формування технічних здібностей.

Основним у політехнічному навчанні є формування вміння проводити узагальнення на різних рівнях. Ці рівні відповідають різноманітним рівням освіти. Самим високим є рівень загальнополітехнічного навчання.

Однією з провідних ідей викладання хімії в школі є виховання компетентнісного споживача. Її можна реалізувати саме шляхом розвитку політехнічного мислення. Ключова роль у розвитку політехнічного мислення належить вчителю, а зокрема вчителю хімії. Саме хімічна наука відповідає за синтез нових сполук та речовин, матеріалів із заданим складом та властивостями, які є основою матеріальних благ. Для успішного стимулювання розвитку політехнічного мислення у школярів, учитель хімії має бути сьогодні професійно гнучкою, мобільною особистістю. Яка не перестає працювати над підвищенням свого кваліфікаційного рівня, та реалізовувати творчий потенціал.

У сучасних умовах інформатизації використання інформаційних технологій на уроках хімії сприяє розвитку самостійності та творчих здібностей школярів. Формування політехнічного мислення, задає темп як вчителю так і учням на уроках і при підготовці до нього. Це сприяє диференціації навчання, дозволяє змінити самої форми навчання, що робить матеріал більш цікавим та наочним. Дозволяє задіяти на уроках максимальну кількість учнів. Важливим сучасним методом є використання Інформаційно-комунікаційних технологій (ІКТ). Однак варто не зациклюватись на якомусь одному способі використання ІКТ на уро-

ках хімії, оскільки одноманітне їх застосування гальмує цілісне сприйняття навчального матеріалу в ракурсі політехнічної компетентності.

З метою дослідження ефективності використання інформаційно-комунікаційних технологій в процесі розвитку політехнічного мислення на уроках хімії, нами проведено дослідження учнів десятих класів.

Кожен клас являв собою контрольну групу в кількості по 28 учнів. Які були досить рівноцінними між собою за успішністю з хімії.

У контрольній групі уроки проводилися за традиційною системою навчання. А в експериментальній з впровадженням сучасних хімічно-орієнтованих інформаційно-комунікаційних технологій. Для дослідження була обрана тема «Металічні елементи та їх сполуки».

Здійснення навчального процесу у експериментальній групі відбувалося з використанням сучасного програмного забезпечення, та навчальних відеоматеріалів, а саме:

- «PL Table Періодична система елементів», дозволила прослідкувати залежність елементів-металів у періодичній системі.
- «Віртуальна хімічна лабораторія 8-11 клас» засобами 3D графіки та анімації програми, вдалося проводити інтерактивні досліди. В ході яких учні могли самостійно оперувати дослідом, записувати рівняння реакції та висновки у віртуальній лабораторії, та розв'язувати розрахункові задачі.
- Демонстраційні відео з YouTube «Моделі кристалічних ґраток металів», «Усунення твердості води».
- Відеофрагменти з Discovery channel відкритого доступу «Наслідки корозії металів та засоби захисту металів від корозії».

Основними перевагами використання ІКТ для розвитку політехнічного мислення в експериментальній групі були наступні:

1. Мобільний моніторинг та корекція вмінь та навичок;
2. Проведення модельного хімічного експерименту;
3. Використання відеозавдань для тренінгу та самопідготовки.
4. Візуалізація навчального матеріалу за допомогою відео фрагментів;

Обробка результатів моніторингу якості знань свідчить що показник успішності учнів експериментальної групи, виявився на 17,5% більшим порівняно із контрольною першою групою учнів. Результати статистичної обробки результатів відображення на графіку.

Цілеспрямоване використання ІКТ на уроках хімії, сприяло кращому засвоєнню знань та викликало зацікавлення учнів до предмету. Таким чином, можна стверджувати про перспективність використання інформаційно-комунікаційного супроводу на уроках хімії при формуванні політехнічного мислення майбутніх фахівців – хіміків.



Рис. 1. Динаміка рівня успішності учнів

Література

1. Гончаренко О. Формування конкурентоспроможного фахівця із спеціальності "Технологічна освіта" / О. Гончаренко, Ю. Коломієць, Н.Вересоцька // Рідна шк. : щомісяч. наук.-пед. журн. – 2012. – № 11. – С. 51–55.
2. Особенности технического мышления [Електронний ресурс] – Режим доступу: http://superinf.ru/view_helpstud.php?id=3404
3. Оршанський Л. В. Професійна педагогіка: Навчальний посібник для студентів спеціальності „Професійне навчання” / Л. В. Оршанський., В.К.Сидоренко – К. 2006. – С. 87.
4. Суховєєв, В. В. Розвиток політехнічної освіти при викладанні хімічних дисциплін у контексті хімічної безпеки / В. В. Суховєєв, О. В. Москаленко – К.: Вид-во НПУ ім. М. П. Драгоманова, 2012. – Вип. 33. – С. 132–137.
5. Боголіб Н. П. Фундаменталізація підготовки як засіб забезпечення професійної мобільності майбутніх вчителів технології / Н. П. Боголіб // Вісн.Чернігів.держ.пед.ун-ту імені Т.Г. Шевченка. – Вип. 53. – Серія: Педагогічні науки : зб. – Чернігів : ЧДПУ, 2007. – №53. – С. 3–5.
6. Носенко Е.Л. Методичні прийоми забезпечення ефективності запам'ятовування інформації у дистанційному навчальному курсі/ Е.Л.Носенко, С.В. Чернищенко. – Дніпропетровськ : Вид-во ДНУ, 2003. – С. 127.

УДК 577.1:004

Горохівська Х.А., Ковтун О.М.

Національний педагогічний університет імені М.П. Драгоманова, м. Київ

КОМП'ЮТЕРНІ ТЕХНОЛОГІЇ В КУРСІ БІООРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ

У статті розглянуто використання декількох моделей навчання на основі комп'ютерних технологій у курсі біоорганічної хімії. Запропоновано для вивчення природних сполук майбутнім вчителям хімії комп'ютерні тренувальні засоби, інформаційно-довідкові та контролюючі системи.

В статье рассмотрено использование нескольких моделей обучения на основе компьютерных технологий в курсе биологической химии. Предложено для изучения природных соединений будущим учителям химии компьютерные тренировочные средства, информационно-справочные и контролируемые системы.

It was described in the article the usage of several teaching models hand on computer technologies in the course of Bioorganic chemistry. It was offered to the future teacher of chemistry to learn about natural compounds with the help of computer training techniques, information controlling systems.

Ключові слова: комп'ютерні технології, біоорганічна хімія, молекулярне моделювання, тестові технології контролю знань.

Серед інноваційних технологій, на основі яких створюється нове навчальне середовище, важливе місце належить комп'ютерним технологіям. У літературі виділяють декілька моделей навчання з використанням комп'ютера: програмоване навчання (Computer Aided Instruction, CAI), навчання за допомогою комп'ютера (Computer Aided Learning, CAL), вивчення на базі комп'ютера (Computer Based Learning, CBL), навчання на базі комп'ютера (Computer Based Training, CBT), оцінювання за допомогою комп'ютера (Computer Aided Assessment, САА), комп'ютерні комунікації (Computer Mediated Communications, СМС). Під час навчання хімії у ЗНЗ і ВНЗ на сьогодні найчастіше використовують моделі CAL (самостійна вивчення нового матеріалу за допомогою комп'ютера), САА (технології проведення контролю знань за допомогою комп'ютера), СМС (передача інформації та знань на відстані). У НПУ імені М.П. Драгоманова на кафедрі хімії накопичено певний досвід використання зазначених комп'ютерних технологій для організації навчання, проведення різних видів контролю та оцінювання навчальної діяльності майбутніх учителів хімії. Особливо ефективними вони виявились для досягнення різноманітних освітніх цілей, на наш погляд, у курсі «Біоорганічна хімія».

Аналіз літератури показав, що при використанні комп'ютерних систем як навчальних і тренувальних широко використовують такі програмні засоби як ChemOffice фірми CambridgeSoft Corporation і HyperChem фірми Hypercube Inc., що є на сьогоднішній день одними з найбільш популярних у багатьох хімічних лабораторіях різних країн світу. Тому, використовуючи деякі спеціалізовані програми цих інтегрованих програмних комплексів, було розроблено три лабораторні роботи: «Основні принципи моделювання молекул у системі», «Комп'ютерне моделювання ациклічних і циклічних монотерпеноїдів», «Комп'ютерне моделювання природних сполук класу стероїдів». Метою лабораторних робіт є побудова 3D моделей природних низькомолекулярних біорегуляторів, оптимізація молекул та встановлення їх конфігурації. Необхідність впровадження таких лабораторних робіт пов'язана з реалізацією одного з найголовніших завдань біоорганічної хімії: встановлення взаємозв'язку «будова молекули – біологічна дія».

Одним із завдань сучасної вищої освіти є підготовка фахівця, який вільно орієнтується у світовому інформаційному просторі, має знання та навички щодо пошуку, обробки та зберігання інформації. Тому на кафедрі хімії створено комп'ютерну інформаційно-довідкову навчальну базу даних з біоорганічної хімії, в яку включено: підручники, довідкові матеріали з номенклатури (фундаментальні структури для утворення сімисистематичних назв природних сполук різних класів, перелік рослин, в яких містяться терпеноїди, хронологічна таблиця відкриття різних природних сполук, фотографії вчених, які проводили дослідження в галузі хімії природних сполук, тощо. Студентам пропонується також

пошук інформації у режимі on-line: рекомендовано використовувати базу даних про структуру білків Protein Data Base (PDB), бази формул природних сполук Knapsack (більше 50 000 формул природних сполук із зазначенням їх природних джерел і відповідної літератури), Chemical Book Search, природних сполук серії KEGG Datadase. Отримана інформація необхідна для самостійної роботи студентів та використовується викладачем на аудиторних заняттях.

Ще одним із засобів інформаційно-комунікаційних технологій, що було використано під час вивчення біоорганічної хімії, стала система Moodle. Ця система надає можливість організувати повноцінний навчальний процес, включаючи засоби навчання, систему контролю й оцінювання навчальної діяльності студентів, а також інші необхідні складові системи електронного навчання. Проте під час навчання біоорганічної хімії цю систему використали як зручний інструмент для обліку та контролю навчальної діяльності студентів у формі комп'ютерного тестування, так як Moodle має потужний інструментарій для створення тестів і проведення навчального й контрольного тестування. Підтримується кілька типів питань у тестових завданнях (множинний вибір, на відповідність, так/ні, короткі відповіді, есе й ін.). Досвід викладання показав, що застосування комп'ютерних технологій для оцінювання якості навчання має багато переваг порівняно з проведенням звичайного контролю. Насамперед, це дає можливість організації централізованого опитування, що забезпечує охоплення всього контингенту студентів, а також легкість створення багатовимірних завдань різного типу.

Література

1. Деркач Т.М. Інформаційні технології у викладанні хімічних дисциплін: Навч. метод. посіб. – Д. : Вид-во ДНУ, 2008. – 336 с.
2. Комп'ютерні технології навчального призначення в хімії: тези доповідей VI Укр. наук.-метод. конф. – Донецьк:ДонНУ, 2003 р. – 51 с.

УДК 547.854.2/8

Гречка І.А., Суховєєв В.В., Циганков С.А., Демченко А.М.

Ніжинський державний університет імені М. Гоголя

СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ НОВИХ ПОХІДНИХ ТЕОФІЛІНУ

Робота присвячена синтезу нових похідних теофіліну ацилюванням α -хлорацетанілідами. Здійснено моделювання фармакологічної активності одержаних похідних та з'ясовано їх імовірну токсичність.

Ключові слова: теофілін, ацилювання α -хлорацетанілідами, токсичність, фармакологічна активність.

Робота посвящена синтезу нових производных теофиллина ацилированием α -хлорацетанилидами. Смоделирована фармакологическая активность полученных производных и выяснена их вероятная токсичность.

Ключевые слова: теофиллин, ацилирование α -хлорацетанилидами, токсичность, фармакологическая активность.

The work is devoted to the synthesis of new theophyllin derivatives by acylation with α -chloroacetanilides. Modeling was performed pharmacological activity obtained derivatives and found it probable toxicity.

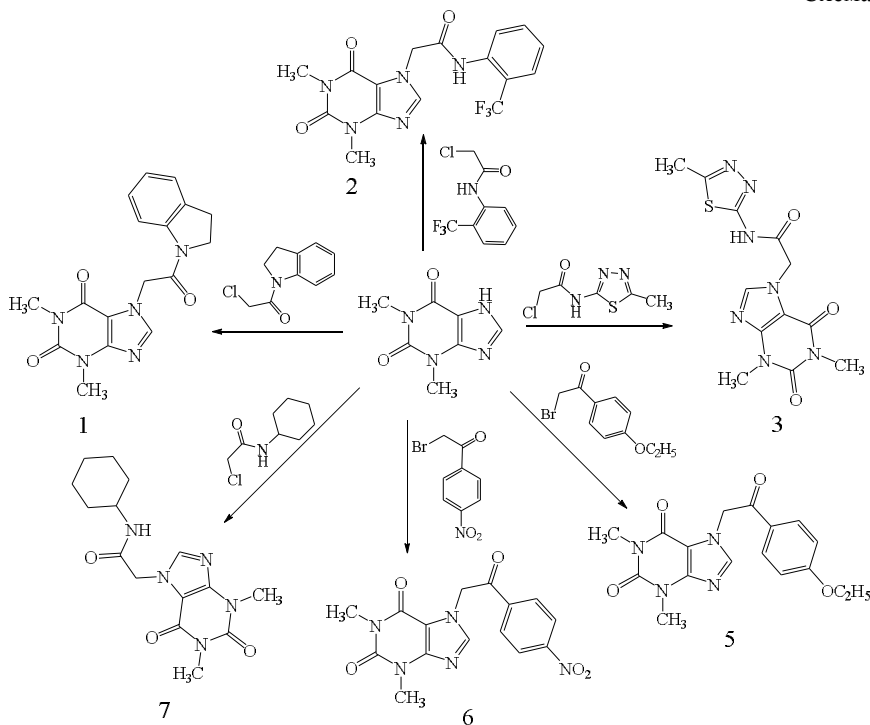
Key words: theophyllin, by acylation with α -chloroacetanilides, toxicity, pharmacological activity.

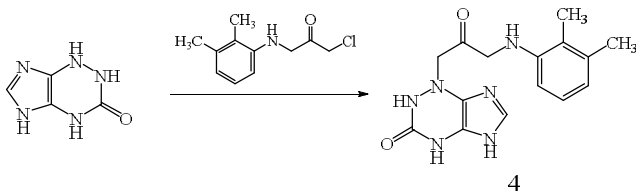
Теофілін, як алкалоїд, здатний збуджувати ЦНС людини, розширювати судини серця, мозку, бронхів та спричиняти помірну сечогінну дію [1]. Синтетичний теофілін з етилендіаміном знайшов застосування в медицині як препарат «Еуфілін» або «Амінофілін», що виявляє спазмолітичну дію та є інгібітором фосфодієстерази [2].

Похідні теофіліну мають широкий спектр фармакологічної дії, а саме: імуномодельючу [2], бронхолітичну [3], діуретичну [4, 5], антиамнестичну, антигіпоксичну [6], протизапальну [7], антистафілококову, протигрибкову [8], антирадикальну та мітопротективну [9]. Вони також здатні нормалізувати газовий склад крові, комплексно впливати на серцево-судинну систему тощо [3]. Тому синтез модифікованих аналогів фармакологічно активних речовин природного походження та дослідження їх можливої фізіологічної дії є пріоритетним напрямком наукових досліджень.

Нами проведено ацилювання теофіліну та ксантину α -хлорацетанілідами з утворенням відповідних похідних за першим атомом Нітрогену гетероциклу. Реакція відбувається в присутності калій карбонату у співвідношенні 1 : 3 у сухому ацетонітрилі, що дозволяє одержати сполуки (1–7) (див. схему 1, 2).

Схема 1





Склад та будову синтезованих сполук (1–7) підтверджено елементним аналізом та даними ЯМР ^1H -спектроскопії.

Прогнозування фармакологічної властивості нових похідних було здійснено за допомогою комп'ютерної програми Prediction of Activity spectra for Substances (PASS) [10].

Експериментальна хімічна частина

Синтез 7-(2-(індолін-1-іл)-2-оксоетил)-1,3-диметил-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон (1). До суміші 0,005 моль 1,3-диметил-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діону та 0,001 моль K_2CO_3 у 20–30 мл ацетонітрилу додали 0,005 моль 2-хлор-1-(індолін-1-іл)етан-1-он. Утворену суміш кип'ятили із зворотним холодильником за температури 120–150 °С. Після охолодження утворений осад відфільтровували, промивали водою та висушили. Перекристалізували з ізопропанолу. Вихід 89,7%.

Синтез 2-(1,3-диметил-2,6-діоксо-1,2,3,6-тетрагідро-7H-пурин-7-іл)-N-(2-(трифторметил)феніл)ацетамід (2) здійснено аналогічно до сполуки (1) з 1,3-диметил-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діону та 2-хлор-N-(2-(трифторметил)феніл)ацетаміду. Вихід 91,3%.

Синтез 2-(1,3-диметил-2,6-діоксо-1,2,3,6-тетрагідро-7H-пурин-7-іл)-N-(5-метил-1,3,4-тіодіазол-2-іл)ацетамід (3) здійснено аналогічно до сполуки (1) з 1,3-диметил-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діону та 2-хлор-N-(5-метил-1,3,4-тіодіазол-2-іл)ацетаміду. Вихід 81,4%.

Синтез N-(2,3-диметилфеніл)-2-(3-оксо-2,3,4,5-тетрагідро-1H-імідазо[4,5-e][1,2,4] триазин-1-іл)ацетамід (4) здійснено аналогічно до сполуки (1) з 1,2,4,5-тетрагідро-3H-імідазо[4,5-e][1,2,4]триазин-3-ону та 2-хлор-N-(2,3-диметилфеніл)ацетаміду. Вихід 69,8%.

Синтез 7-(2-(4-етоксифеніл)-2-оксоетил)-1,3-диметил-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон (5) здійснено аналогічно до сполуки (1) з 1,3-диметил-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон та 2-бром-1-(4-етоксифеніл)етан-1-ону. Вихід 79,5%.

Синтез 1,3-диметил-7-(2-(4-нітрофеніл)-2-оксоетил)-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон (6) здійснено аналогічно до сполуки (1) з 1,3-диметил-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діону та 2-бром-1-(4-нітрофеніл)етан-1-ону. Вихід 82,1%.

Синтез N-циклогексил-2-(1,3-диметил-2,6-діоксо-1,2,3,6-тетрагідро-7H-пурин-7-іл)ацетамід (7) здійснено аналогічно до сполуки (1) з 1,3-диметил-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діону та 2-хлор-N-циклогексаацетаміду. Вихід 90,4%.

Експериментальна фармакологічна частина

Встановлено, що досліджувані сполуки можуть мати широкий спектр фармакологічної активності, а саме: виявляти судинорозширювальні властивості (Vasodilator peripheral, Vasodilator), бути інгібіторами фосфодіестерази AMP та

ліпази ліпопротеїнів, неотропними, спазмолітичними та аналептичними засобами тощо (табл. 1).

Так, для сполук (**1, 6**) ймовірність прояву судинорозширювальної активності знаходиться в межах 81,8–90,5%; для сполук (**1, 5, 6**) ймовірність прояву активності циклічного інгібітора фосфодіестерази АМР – 81,6–93,4%; для сполук (**5, 6**) ймовірна аналептична активність знаходиться у межах 85,3–86,6%. Щодо сполуки **4**, то її ймовірна фармакологічна активність незначна.

Таблиця 1.

Ймовірна фармакологічна активність синтезованих сполук (1–7)

	1	2	3	4	5	6	7
Respiratory analeptic	69,2	67,9	63,2	–	92,7	93,0	80,4
Cyclic AMP phosphodiesterase inhibitor	84,6	74,2	62,3	23,0	93,4	81,6	80,0
Vasodilator, peripheral	90,5	60,0	55,6	–	76,8	81,8	79,6
Nootropic	74,7	71,6	59,1	–	71,1	67,0	76,7
Analeptic	64,5	57,3	54,7	–	86,6	85,3	74,9
Vasodilator	69,7	38,4	30,0	–	80,1	78,0	61,0
Spasmolytic, Papaverin-like	54,3	29,3	15,4	–	81,8	56,4	51,0
Lipoprotein lipase inhibitor	40,0	44,3	36,7	–	73,4	75,7	52,7

Згідно одержаних результатів можна стверджувати, що синтезовані сполуки (**1, 5, 6**) можуть мати практичний інтерес для пошуку нових фармацевтичних препаратів з поліфункціональним терапевтичним ефектом.

Прогнозування можливої токсичності серед досліджуваних сполук здійснено за допомогою комп'ютерного моделювання. Для цього використано програму GUSAR online [11], яка включає останні досягнення в області QSAR моделювання: узгодженість прогнозу, оцінка застосованості області, внутрішні та зовнішні перевірки моделей і чітка інтерпретація отриманих результатів (табл. 2).

Таблиця 2

Гостра токсичність та класи токсичності синтезованих сполук

	Rat IP* LD50 (mg/kg)	Rat IV* LD50 (mg/kg)	Rat Oral* LD50 (mg/kg)	Rat SC* LD50 (mg/kg)
	Classification	Classification	Classification	Classification
1	438,2	164,4	712,5	457,9
	Class 4	Class 4	Class 4	Class 4
2	422,5	321,6	773,3	1078
	Class 4	Class 5	Class 4	Class 5
3	675,8	725,1	1378	763,1
	Class 5	Non Toxic	Class 4	Class 4
4	515,7	141,9	1558	729,6
	Class 5	Class 4	Class 4	Class 4
5	543	137	1752	918,3
	Class 5	Class 4	Class 4	Class 4
6	224,4	161,1	1139	507,7
	Class 4	Class 4	Class 4	Class 4
7	489,7	314,9	1534	590,5
	Class 4	Class 5	Class 4	Class 4

* Шляхи введення: IP – внутрішньочеревний; IV – внутрішньовенний; Oral – оральний; SC – підшкірний.

Встановлено, що всі синтезовані сполуки в основному належать до 4 та 5 класів токсичності за класифікацією К.К. Сидорова [12].

Відповідно до аналізу фармакологічної активності, можна зробити висновок про перспективність пошуку серед похідних теофіліну нових активних субстанцій лікарських засобів.

Література

1. Теофілін. Режим доступу: [https://uk.wikipedia.org/wiki /%D0%A2%D0%B5%D0%BE%D1%84%D1%96%D0%BB%D1%96%D0%BD](https://uk.wikipedia.org/wiki/%D0%A2%D0%B5%D0%BE%D1%84%D1%96%D0%BB%D1%96%D0%BD)
2. Эуфиллин. Режим доступу: [https://ru.wikipedia.org/wiki/ %D0%AD%D1%83%D1%84%D0%B8%D0%BB%D0%BB%D0%B8%D0%BD](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%AD%D1%83%D1%84%D0%B8%D0%BB%D0%BB%D0%B8%D0%BD)
3. Перцева Т.О. Теофіліни у лікуванні хворих на бронхіальну астму / Т.О. Перцева, Т.С. Онищенко // Український пульмонологічний журнал. – 2000. – № 3. – С. 67–69.
4. Корнієнко В.І. Вивчення діуретичної активності деяких похідних теофіліну / Ветеринарна медицина. – 2012. – Вип. 96. – С. 296–298.
5. Корнієнко В.І. Вивчення діуретичної активності деяких похідних теофіліну / В.І.Корнієнко, О.В.Ладогубець, Н.І.Лонгус та інш. // Ветеринарна медицина. – 2012. – Вип. 96. – С. 298–300.
6. Korobko D. V. Screening studies of antiamnesic and antihypoxic activities for some new 7,8-disubstituted theophylline / Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2015. № 1. – С. 79–82.
7. Григор'єва Л. В. Дослідження протизапальної та анальгетичної активності похідних 7-п-хлорбензил-8-заміщених теофіліну / Л.В.Григор'єва, Б.А. Самура, І. Б.Самура, М.І.Романенко // Вісник проблем біології і медицини. – 2015. – Вип. 2, Т. 3 (120). – С. 113–117.
8. Іванченко Д.Г. Синтез та біологічні властивості похідних 7-(2-гідрокси-3-метилфеноксипропіл-1-)теофіліну / Фармацевтичний журнал. – 2016. № 3–4. – С. 42–49.
9. Коробко Д.Б. Вивчення антирадикальної та мітопротективної дії ряду оригінальних 7-арілапкіл-8-гідразінопохідних 1,3-диметилксантину / Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2014. № 1. – С. 51–55.
10. Prediction of Activity spectra for Substances. Режим доступу: <http://pharmaexpert.ru/PASSonline/predict.php>. – Назва з екрана. (08.04.2017).
11. Gusar online [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://pharmaexpert.ru/GUSAR/acutoxpredict.html>. – Назва з екрану (08.04.2017).
12. Сидоров К.К. // Токсикология новых промышленных химических веществ. – М. : Медицина, 1979. – Вып. 13. – С. 47–51.

УДК 544.7 + 615

Довгопол І. М., Богатиренко В. А.

Національний педагогічний університет імені М. П. Драгоманова

ПРО ДОЦІЛЬНІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ МОДИФІКОВАНИХ КРОХМАЛІВ ЯК ЕНТЕРОСОРБЕНТІВ

У статті представлена коротка оглядова інформація про фармпрепарати – ентеросорбенти, представлені на ринку України. Оцінюється можливість одер-

жання комбінованих ентеросорбентів з використанням модифікованих крохмалів на неорганічній матриці.

В статье представлена краткая обзорная информация о фармпрепаратах – энтеросорбентах, представленных на рынке Украины. Оценивается возможность получения комбинированных энтеросорбентов с использованием модифицированных крахмалов на неорганической матрице.

The article presents a brief overview about represented in Ukraine pharmaceuticals chelators and assessed the possibility of obtaining combined chelators with the use of modified starches on inorganic matrix.

Ключові слова: ентеросорбент, модифікований крохмаль.

Щодо історії питання, то термін "ентеросорбція" запропонований вперше в 1983 році [1–3] для позначення нового методу сорбційної терапії – щоденного перорального прийому значних доз (20-50 г) високоактивного синтетичного вугілля сферичної грануляції (питома поверхня до 2000 м²/г, розмір гранул 0,3-0,4 мм), яке одержували піролітичним розкладом різних полімерних смол. Саме цей високоякісний і досить дорогий матеріал одержав назву «ентеросорбент» і став з того часу золотим стандартом для подальших досліджень в області ентеросорбції [3]. Тому спочатку тільки цю групу вуглецевих сорбентів з властивими їм механізми лікувальної дії позначали термінами «ентеросорбенти» і «ентеросорбція».

У подальшому до групи ентеросорбентів стали включати все більше число препаратів і харчових добавок, здатних зв'язувати в шлунково-кишковому тракці токсичні речовини і метаболіти шляхом адсорбції, абсорбції, йонного обміну і комплексоутворення. Наприклад, з групи вуглецевих ентеросорбентів, крім високоємкого синтетичного активованого вугілля марки СКН, як ентеросорбент почали застосовувати окиснене синтетичне вугілля, кісточкове гранульоване вугілля КАУ, а також волокнисте активоване вугілля марок АУВМ і АУТ. Розмаїття вуглецевих ентеросорбентів можна умовно поділити на 4 покоління. Історично першими були сорбенти з натуральної сировини, зокрема з фруктові кісточки або кокосової шкаралупи (ентеросорбенти карболонг і карбовіт). Друге покоління складають ентеросорбенти, одержувані на основі піролізу синтетичних смол (вітчизняні ентеросорбенти СКН і карбосфер, японський ентеросорбент АСТ-120). Третє покоління – це ентеросорбенти на основі волокнистого активованого вугілля з різними сполучниками (КМЦ, крохмаль), а четверте – волокнисте активоване вугілля в формах, де сполучною речовиною є вода. Наразі випускається новий вітчизняний ентеросорбент на основі Карбону – Антрален, аналог активованого вугілля. За останні десятиліття були розроблені силіційвмісні ентеросорбенти, йонообмінні смоли, харчові волокна тощо.

Серед синтетичних силіційвмісних ентеросорбентів найбільш поширеним є препарат ентеросгель (рис. 1а) – синтезований спиртовим або водним способом гель гідроксиду метилсилікатної кислоти, органічність якого пов'язана з наявністю на межі поділу фаз СН₃-груп, а гідрофільність – з присутністю ОН-груп. Його пористість (150–300 м²/г) формується за рахунок вільного об'єму між мікроглобулами кремнезему розміром близько 50 нм, заповненими водою. Аналогом Ентеросгелю є Сорбігель (рис. 1б), Полісорб (рис. 1в), а також «Біле вугілля» (синонім Аеросил), яке є нанодисперсним SiO₂.

Смекта (рис. 1г) є діоктаєдричним алюмосилікатом – смектитом із групи набухаючих глинистих мінералів монтмориллонітів, і має таку ж ентеросорбуючу дію як «Ентеросгель». Смекта безпечна навіть для новонароджених дітей, оскільки є природним матеріалом.



Рис. 1. Сучасні ентеросорбенти в медицині:

а – «Ентеросгель», виробник ПрАО «ЕОФ «КРЕОМА-ФАРМ», Україна; б – «Сорбіогель», виробник АРТ ЛАЙФ, Російська Федерація; в – «Полісорб», виробник «Джанкойсько-Сивашський ДЕЗ», АР Крим, Україна; г – «Смекта», виробник «BeaufourIpsenIndustrie», Франція; д – «Лігнін», виробник ТОВ «Альтекс Сервіс», Україна; е – «Фільтрум-сті», виробник ВАТ «СТІ-МЕД-СОРБ» Російська Федерація; ж – «Лактофільтрум», виробник АВБА РУС, Російська Федерація; з – «Атоксил», виробник и – «Ентеродез», виробник ВАТ Красфарма, Росія-ВАТ Мосхі-фармпрепарат, Російська Федерація

За останні кілька десятиріч з деревини хвойних порід почали синтезувати ентеросорбент з лігніну – природного, нерегулярного полімера фенольної природи, який є основною поліфункціональною складовою матриксу клітинних стінок опорних і провідних судинних тканин рослин. В процесі гідролізу деревини розбавленою сульфатною кислотою ($\omega(\text{H}_2\text{SO}_4) = 0,5\%$) при $170\text{--}190^\circ\text{C}$ одержують гідролізний лігнін, на основі якого випускається ряд препаратів: Лігнін (рис. 1д), Поліфепан (рис. 1е), Поліфан, Ентегнін, Лігносорб, Фільтрум-СТІ (рис. 1е), Лактофільтрум (рис. 1ж), Латкофільтрум ЕКО. Відмінність останніх двох препаратів в тому, що до їхнього складу входить також лактулоза.

Повністю синтетичним препаратом є Ентеродез (синонім Повідон, бруттоформула – $(\text{C}_6\text{H}_9\text{NO})_n$), власне низькомолекулярний полівінілпіролідон (рис. 1и).

На основі аналізу нормативних документів і результатів клінічної практики виділяють комплекс властивостей, властивих немов-би «ідеальному» ентеросорбенту: повна нешкідливість і нетоксичність; висока біосумісність з тканинами, кров'ю та іншими біосубстратами організму; відсутність руйнівної дії на слизові оболонки порожнини рота, стравоходу, шлунково-кишкового тракту; вибіркова сорбція середньо молекулярних токсичних метаболітів і висока адсорбційна ємність.

Крім того, одним із сучасних напрямків досліджень є створення ентеросорбентів, у комплекс властивостей яких входить і антиоксидантна дія, спрямована на збереження організму людини від різного виду оксидантів, у тому числі й пероксидних сполук. Доведено, що таке поєднання значно підвищує ефективність виведення з організму накопичених шкідливих продуктів, баластних речовин екзо- і ендогенної природи [2]. Антиоксидантна спрямованість дії ентеросорбентів пов'язана з їхньою здатністю зв'язуванні і виводити з шлунково-кишкового тракту (ШКТ) ендогенні й екзогенні речовини, активні радикали, надмолекулярні структури і токсичні елементи.

Проте, серед усіх зазначених вище ентеросорбентів тільки «Смекта» є єдиним хімічно немодифікованим природним сорбентом. Проте з давніх давен відома ще одна природна речовина, яка має високу сорбуючу дію – це крохмаль. Так, саме крохмаль має й досі величезну популярність, особливо серед людей, які віддають перевагу народним засобам, при лікуванні, наприклад, діареї. Оскільки високий вміст крохмалю притаманний рису, то для лікування діареї завжди використовували його відвари.

Відомо, що унікальні властивості крохмалю дозволяють використовувати цей природний полімер для виробництва найрізноманітніших матеріалів [5]. Поряд з традиційним масовим використанням крохмалю, наприклад у виробництві паперу і картону, де крохмаль є третім за обсягом продуктом, успішно розвивається синтез модифікованих крохмалів з достатньо широкою сферою їх застосування. У фармпромисловості крохмаль використовують практично у всіх лікарських формах, у тому числі: в таблетках як наповнювач і порофор; в пігулках (у суміші з глюкозою і цукром) як наповнювач; в мазях як загущувач; в суспензіях і емульсіях як стабілізатор (10% розчин); а також як сорбент ентеральних лікарських форм. Сорбційні властивості крохмалю пов'язують з молекулами амілози, ланцюги якої мають тенденцію згортатися в спіралі, що сприяє утворенню сполук включення в структуру полісахаридів – наприклад, жирів і ароматизаторів.

Аналіз літературних джерел свідчить про те, що питання щодо використання модифікованих крохмалів для одержання комбінованих препаратів, які виявляли б стійкі притаманні ентеросорбентам властивості, є досить актуальним [5–7]. Використання у цьому контексті саме крохмалів має всі передумови. Так, щорічна поновлюваність і невичерпність сировинних ресурсів для отримання крохмалю (картопля, кукурудза, жито, пшениця, маниока, горох та ін.) вигідно відрізняє його від целюлози, яку виділяють з деревини, мінімальний термін дозрівання якої навіть для швидко зростаючої деревини становить 18–20 років. Крохмаль не токсичний і легко піддається модифікуванню для надання нових, цінних в практичному сенсі властивостей шляхом хімічного, фізичного, бактеріологічного або комбінованого впливу. Сучасні технології дозволяють створювати на основі крохмалю нові біорозкладні матеріали, наприклад, плівки, які мають високу сорбційну здатність до радіонуклідів, йонів важких металів та інших токсичних речовин [6].

Висновки. Представлена в літературі інформація щодо сучасних препаратів – ентеросорбентів, їх властивостей і їх хімічного складу дає підстави для того, щоб можна було очікувати ефективних результатів при використанні певних видів модифікованих крохмалів для створення комбінованих препаратів на ос-

нові неорганічної матриці, які б мали не лише високі сорбційні властивості відносно різноманітних токсичних для організму людини речовин, але й поєднували в собі властивості антиоксидантів.

Література

1. Энтеросорбция / Под. ред. Белякова Н.А. – Ленинград: Центр сорбционных технологий, 1991. – 320 с.
2. Николаев В. Г. Теоретические основы и практическое применение метода энтеросорбции / Николаев В. Г., Стрелко В. В., Коровин Ю. Ф. и др. // Сорбционные методы детоксикации и иммунокоррекции в медицине: Тез. докл. – Харьков, 1982. – С. 112–114.
3. Медицинская химия и клиническое применение диоксида кремния / Под ред. академика НАН Украины А. А. Чуйко. – К. : Наукова думка, 2003. – 416 с.
4. Рачковская Л. Н. Протекторные свойства сорбентов, возможности применения в лимфологии / Л. Н. Рачковская, Н. П. Богатова, Ю. И. Бородин, В. И. Коненков // Лимфология. – Новосибирск : Манускрипт, 2012. – ч.IX, гл.9.2. – С.1063–1094.
5. Кряжев В. Н. Последние достижения химии и технологи производных крахмала / В. Н. Кряжев, В. В. Романов, В. А. Широков // Химия растительного сырья. – 2010. – № 1. – С. 5–12.
6. Утилизация и вторичная переработка полимерных материалов: учебное пособие / А. С. Клинков, П. С. Беляев, М. В. Соколов. – Тамбов: Изд-во Тамб. гос. техн. ун-та, 2005. – 80 с.
7. Веприков Е. В. Свойства порошкообразных и таблетированных препаратов на основе энтеросорбента из луба коры березы / Е.В. Веприкова, М.Л. Щипко, Е.Н. Чунарев // Химия растительного сырья. – 2010. – № 2. – С. 31–36.

УДК 537.623

V.M. Katerynychuk, Z. D. Kovalyuk, I.G. Tkachuk

*Frantsevich Institute for Problems of Materials Science of NAS of Ukraine,
chimsp@ukrpost.ua*

HETEROJUNCTIONS BASED ON LAYERED CRYSTALS GROUP A³B⁶

In this work, we present spectra of photosensitivity of various types of heterojunctions based on layered crystals AIII³BVI made as of the van der Waals connection pairs on heteromer and covalent and discusses the features of their excitonic bands. Examples of the first type, the heterojunction was of a pair of *n*-InSe–*p*-InSe and *p*-GaSe–*n*-InSe and *p*-GaSe–*n*-In₄Se₃, *n*-SnS₂–*p*-InSe. As the heterojunction with a covalent bond was the other system: In₂O₃–InSe, In₂O₃-Ga₂O₃-GaSe, In₂O₃-Ga₂O₃-GaTe. These heterojunctions formed with participation of its oxides of different chemical nature. In the case where the oxide has leading properties, he played a direct active role in the formation of the heterojunction. However, the formation of the heterojunction using high temperature heating of the substrates to the air, naturally lead to uncontrolled growth of its own oxides on *p*-GaSe and *p*-GaTe, which showed dielectric properties.

Keywords: gallium selenium, indium selenium, layered crystal, heterostructure.

В даній роботі представлені спектри fotocувливості різних типів гетеропереходів на основі шаруватих кристалів $A^{III}B^{VI}$, виготовлених як з ван-дер-ваальсівським зв'язком пар на гетеромежі, так і з ковалентним, і обговорюються особливості їх екситонних смуг. Прикладами першого типу гетеропереходу послужили пари n -InSe- p -InSe, p -GaSe- n -InSe, p -GaSe- n -In₄Se₃, n -SnS₂- p -InSe. В якості гетеропереходу з ковалентним зв'язком виявилися інші системи: In₂O₃-InSe, In₂O₃-Ga₂O₃-GaSe, In₂O₃-Ga₂O₃-GaTe. Зазначені гетеропереходи, сформовані за участю власних оксидів різної хімічної природи. В тому випадку, де оксид володіє провідними властивостями він відігравав безпосередню активну роль у формуванні гетеропереходу. Водночас, формування гетеропереходу з допомогою високотемпературного нагріву підкладок на повітрі, невимушено приводило до неконтрольованого росту власних оксидів на p -GaSe і p -GaTe, які проявили діелектричні властивості.

Ключові слова: GaSe, InSe, шаруваті кристали, гетеропереходи.

В данной работе представлены спектры fotocувствительности различных типов гетеропереходов на основе слоистых кристаллов $A^{III}B^{VI}$, изготовленных как из ван-дер-ваальсовой связью пар на гетерогранице, так и с ковалентной, и обсуждаются особенности их экситонных полос. Примерами первого типа гетероперехода послужили пары n -InSe- p -InSe, p -GaSe- n -InSe, p -GaSe- n -In₄Se₃, n -SnS₂- p -InSe. В качестве гетероперехода с ковалентной связью оказались другие системы: In₂O₃-InSe, In₂O₃-Ga₂O₃-GaSe, In₂O₃-Ga₂O₃-GaTe. Указанные гетеропереходы, сформированные с участием собственных оксидов различной химической природы. В том случае, где оксид обладает ведущими свойствами он играл непосредственную активную роль в формировании гетероперехода. Вместе с тем, формирование гетероперехода с помощью высокотемпературного нагрева подложек на воздухе, непринужденно приводило к неконтролируемому росту собственных оксидов на p -GaSe и p -GaTe, которые проявили диэлектрические свойства.

Ключевые слова: GaSe, InSe, слоистые кристаллы, гетеропереходы

Introduction

The interface of heterostructures is a transition range from one crystal lattice to another. The translation symmetry in this range is broken and atom vibrations can differ from those in the bulk of crystals. Usually the binding energy of excitons is smaller in comparison to the room temperature thermal energy kT and, therefore, they can be observed in absorption spectra only at low temperatures. As light absorption in heterostructures takes place at the interface, where phonon vibrations differ from that in bulk, it is worth to expect changes in excitonic spectra. The interface range with changed phonon energies can exceed the lattice parameters of both contacting phases. In this paper we present photosensitivity spectra for various heterostructures based on layered III-VI compounds and peculiarities of their excitonic bands discussed.

Experimental

There are many reasons to use layered crystal InSe, GaSe, GaTe and others for preparation of heterostructures. Firstly, these compounds have a layered crystalline structure. It makes it possible to receive substrates with a (001) plane without dangling

bonds due to the presence of weak Van der Waals forces between the layered. The absence of dangling bonds determines a low density of electron surface states. As a result, the method of Van der Waals contact between two heterogeneous materials is widely used in the technology of heterostructures based on layered crystal [1]. In this paper this method was used to prepare n- InSe-p-InSe, GaSe-InSe, $\text{In}_4\text{Se}_3 - \text{GaSe}$, and InSe-SnS₂ heterostructures. Secondly, a low density of surface electron states can be achieved in an oxide- semiconductor system, as it occurs in modern silicon technology. It is caused by a displacement of the interface into the depth of silicon. Oxidation of layered crystal also leads to the formation on their surface of indium and gallium oxides, which can play functional role in operating heterostructures. At the same time, oxidation is a simple way to create potential barriers [2]. By using this method $\text{In}_2\text{O}_3 - \text{InSe}$ heterostructures were prepared. In order to prepare heterostructures, containing In_2O_3 (Sn), we have used the method of pyrolysis of chemical solutions of indium and tin chlorides [3]. By using this method $\text{In}_2\text{O}_3 - \text{Ga}_2\text{O}_3 - \text{GaSe}$, and $\text{In}_2\text{O}_3 - \text{Ga}_2\text{O}_3 - \text{GaTe}$ heterostructures were obtained. The presence of intrinsic oxide Ga_2O_3 for GaSe and GaTe is a result of heating substrates in the air at formation of In_2O_3 (Sn) films.

Photosensitivity spectra for different heterostructures were investigated at room temperature in photodiode mode by means of an installation with a MDR – 3 monochromator. Its spectral resolution was below $26 \text{ \AA}^0/\text{mm}$.

Results and discussion

All the obtained spectra were divided by two groups. For comparison the heterostructures with weak Van der Waals coupling at the interfaces were included to the first group. The heterostructures with strong covalent bonding, which appers at oxidesemiconductor interfaces during oxide growth at the crystal substrates, belong to the second group.

As one can see from the presented spectra, there is a slight peak of different intensity depending on heterostructures type at their long-wavelength edge. It appearance was supposed to be due to the formation of excitons. A comparison of these spectra to the long-wavelength edge of the room temperature absorption spectra for crystals *InSe* [4, 5], *GaTe* [6] and *GaSe*[7, 8] shows that analogous excitonic peaks are not observed. It is related to the fact that the exciton binding energy in the layered materials prevails the room temperature thermal energy kT . Some exciton parameters and the lattice parameters of the crystals are listed in Table 1: *a*, *b*, and *c* are the lattice parameters; R_0 is the Rydberg constant; r_B is the Bohr radius of excitons

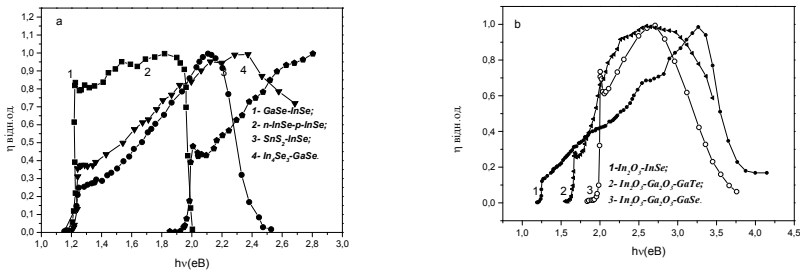


Fig.1 The spectra of relative quantum efficiency of photocurrent various heterojunctions at room

temperature. *a*: 1-*GaSe-InSe*; 2-*n-InSe-p-InSe*; 3-*SnS₂-InSe*; 4-*In₄Se₃-GaSe*.
δ: 1-*In₂O₃-InSe*; 2- *In₂O₃-Ga₂O₃-GaTe*; 3- *In₂O₃- Ga₂O₃-GaSe*.
 Photosensitivity spectra of the heterostructures are shown in Fig.1.

Table 1.

Parameters of the crystal lattices and excitons in the layered materials and the lattice mismatches in the heterostructures

Material	<i>γ-InSe</i>	<i>β-GaTe</i>	<i>ε-GaSe</i>	<i>SnS₂</i>	<i>In₄Se₃</i>	<i>In₂O₃</i>	<i>Ga₂O₃</i>
a (Å ⁰)	4.002	17.404	3.755	3.648	15.296	10.11	10.00
b(Å ⁰)	-	4.077	-	-	12.308	-	-
c(Å ⁰)	24.946	10.456	15.95	5.899	4.0806	-	-
R ₀ (meV)	14.5	18.9	20	-	-	-	-
r _B (Å ⁰)	50	31.1	41.5	-	-	-	-
lattice mismatches, δ _a (%)							
	<i>n-InSe-p-InSe</i>	<i>SnS₂-InSe</i>	<i>GaSe-InSe</i>	<i>In₄Se₃GaSe</i>	<i>In₂O₃-InSe</i>	<i>Ga₂O₃-GaTe</i>	<i>Ga₂O₃-GaSe</i>
	0	9.25	6.37	121.16	86.56	54.04	90.80

As one can see from table 1, for all the heterogeneous structures we have δ_a □ □ 1%. However the peculiarities of the formation of heterostructures based on layered crystal make it possible to receive their high parameters in spite of essential values of δ_a. It is worth to note that there is a correlation between the lattice mismatch and the intensity of excitonic bands in the photosensitivity spectra. The higher is δ_a the clearer excitonic peak becomes (Fig.1 a – curves 1 and 4; Fig.1b curves 2 and 3). Such the regularity makes it possible to have found a serial dependence of the excitonic bands as early as at liquid nitrogen temperature. The analogous dependence in the absorption spectra of the crystal was observed only at liquid helium temperature [5, 6, 8, 9]. Therefore investigations of excitonic photosensitivity have advantages over those for absorption spectra. At the same time the nature of the chemical bonding at the interface does not affect essentially the excitonic bands. For the both heterostructure groups there are excitonic peaks of photosensitive and their intensity depends on heterostructure kind and parameter δ. The appearance of excitonic bands in the room temperature photosensitivity spectra on contrary to their absence in the absorption spectra can be explained by a change of phonon vibrations at the interface regions where light has been absorbed. Such a change is caused by lattice mismatches destroying translation symmetry at the interfaces.

Conclusions

Quantum efficiency spectra of photocurrent are investigated for heterostructures based on layered crystal *InSe*, *GaSe*, *GaTe*, *In₄Se₃*, and *SnS₂*. The structures under investigations were divided by two groups with respect to chemical bonding nature at the interfaces - Van der Waals type or covalent. The photosensitivity spectra of the both type heterostructures show different intensity peaks located at the long-wavelength edge attributed to the formation of excitons. The appearance of excitonic photosensitivity is supposed to be due to a change of phonon vibrations at the interfaces because of the lattice mismatches.

References

1. Geim A.U., Grigorieva I.V., Van der Waals heterostructures. Nature. 2013 P. 499 .
2. Z. D. Kovalyuk., V.M. Katerynychuk., Betsa T. V. Photoresponse spectral investigations for anisotropic semiconductor InSe Opt. Mater. 2001. P. 279–281.
3. V.M. Katerynychuk., M. Z. Kovalyuk., M. Z. Tovarnitsky. Photoresponse spectral of intrinsic oxide-p-InSe heterojunctions J. Optoelectr. Adv. Mater. 2003 P. 853–857.
4. V.M. Katerynychuk., M. Z. Kovalyuk., InSe p-n homojunction diodes. Phys. Stat. sol. 1992. P. 45–48.
5. Dawar A. L., Joshi J.C., Review. Semiconducting transparent thin films: their properties and application J. Mater. Sci. 1984. P. 1–23
6. Duman S., Gurbulak B., Turut A. Temperature-dependent optical absorption measurements and Schottky contact behavior in layered semiconductor n-type InSe(:Sn). Appl. Surf.Sci. 2007. P. 3899–3905.
7. Abay B., Guder H.S., Efeoglu H., Yogurtcu Y.K. Excitonic absorption and Urbach-Martienssen's tails in Er- doped and undoped n- type InSe . J. Phys. D: Appl. Surf.Sci. 1999. P. 2942–2948.
8. Yamamoto A., Syouji A., Goto T., Kulatov E., Ohno K., Kawazoe Y., Uchida K., Miura N. Excitonic and band structure of highlu anisotropic GaTe single crystal. Phys. Rev. 2001. P. 35210–35218.
9. Kepinska M., Murri R., Nowak M. Surface and bulk values of real part of of refractive index of GaSe , Vacuum. 2002. P. 143–147.

УДК 547.787.1

**Качасва М.В., Пільо С.Г., Попільніченко С.В.,
Прокопенко В.М., Броварець В.С.**

*Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України,
brovarets@bpci.kiev.ua*

СИНТЕЗ ТА ПРОТИПУХЛИННА АКТИВНІСТЬ НОВИХ ПОХІДНИХ 5-АМІНО-1,3-ОКСАЗОЛ-4-КАРБОНІТРИЛУ

Синтезовано нові похідні 5-аміно-1,3-оксазол-4-карбонітрилу, що містять фармакофорні заміщені 2-аміноетиламініні залишки. Вивчено їх дію на ряд ліній ракових клітини та досліджено взаємозв'язок між структурою та активністю.

Синтезированы новые производные 5-амино-1,3-оксазол-4-карбонитрила, которые содержат фармакофорные замещенные 2-аминоэтиламинные остатки. Изучено их действие на ряд линий раковых клеток и исследована взаимосвязь между структурой и активностью.

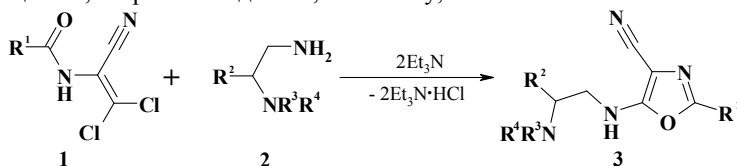
The new derivatives of 5-amino-1,3-oxazole-4-carbonitriles, containing bioactive 2-aminoethylamine fragment were synthesized. Anticancer activity of these compounds was studied. The relationships between structure and activity of these compounds was investigated.

Ключові слова: 5-аміно-1,3-оксазол-4-карбонітрил, протиракова активність

Розвиток хімії функціональних похідних 1,3-оксазолу зумовлений успішним пошуком серед їх похідних біоактивних препаратів. Зокрема, в останні роки опу-

бліковано ряд робіт [1–4], присвячених біологічній активності похідних 5-аміно-1,3-оксазол-4-карбонітрилів, які виявилися ефективними інгібіторами піруваткінази, протеїнкінази СК2, аміноглікозидмодифікуючих ферментів, моноаміноксидази, ліпоксигенази, РНР(2), а також проявили протипухлинну та антимікробну активність.

Відомо також, що фармакологічна дія синтетичних лікарських препаратів в значній мірі визначається структурою фармакофорних фрагментів [5–7], що входять у їх склад. Враховуючи високу біологічну активність 2-аміноетиламінів, поєднану з гетероциклічними фрагментами, такими як піrido[2,3-*d*]піридазин-5(6*H*)-он, 1,3,5-триазин та тісно[2,3-*d*]піримідин, перспективним є синтез інших гетероциклів, зокрема похідних 1,3-оксазолу, які містять залишки таких амінів.



R^1 = Me (3.1-3.14), Et (3.15, 3.16), *i*-Pr (3.17-3.19), *t*-Bu (3.20-3.24), Ph (3.25), фур-2-ил (3.26, 3.27), тієн-2-іл (3.28);

R^2 = Ph (3.9, 3.12, 3.20, 3.24), 4- MeC_6H_4 (3.1), 4- MeOC_6H_4 (3.2), 2- MeOC_6H_4 (3.4, 3.15, 3.17), 4- $\text{Me}_2\text{NC}_6\text{H}_4$ (3.3), 2- ClC_6H_4 (3.16), фур-2-ил (3.5, 3.7, 3.10, 3.13, 3.18, 3.21, 3.23, 3.25, 3.26, 3.28), тієн-2-іл (3.6, 3.8, 3.11, 3.14, 3.19, 3.22, 3.27);

R^3R^4 = Me_2N (3.1-3.6, 3.15-3.22, 3.24-3.28), піролідин-1-іл (3.7-3.14, 3.23).

Для одержання сполук **3** нами використана реакція дихлороакрилонітрилів **1** з заміщеними 2-аміноетиламінами **2**, яка описана раніше для іншого типу амінів [8]. Нами встановлено, що таку реакцію необхідно проводити при кімнатній температурі у сухому тетрагідрофурани при змішуванні еквімолярних кількостей реагентів **1** та **2** у присутності двох еквівалентів триетиламіну. При цьому виходили оксазолів **3** становлять 65-88%.

Склад та будова заміщених 2-аміно-1,3-оксазол-4-карбонітрилів **3** надійно підтверджені результатами елементного аналізу, спектрами ІЧ, ЯМР ^1H та хромато-мас-спектрами. ІЧ спектри їх характеризуються смугами поглинання груп CN (2202-2215 cm^{-1}) та NH (3176-3312 cm^{-1}). В спектрах ЯМР ^1H поряд з сигналами замісників R^1 , R^2 , NR^3R^4 присутні характерні сигнали угруповання CHCH_2NH при δ 3.33-4.10 м.ч. та δ 7.68-8.47 м.ч. Молекулярні піки іонів в хромато-мас-спектрах відповідають розрахунковим.

Протиракову активність синтезованих сполук вивчали у рамках міжнародної наукової програми у Національному інституті раку США (National Cancer Institute, Bethesda, Maryland, USA) на 60 лініях ракових клітин – лейкемії (лінії CCRF-CEM, HL-60 (ТВ), K-562, MOLT-4, RPMI-8226, SR), меланоми (лінії LOX IMVI, MALME-3M, M14, MDA-MB-435, SK-MEL-2, SK-MEL-28, SK-MEL-5, UACC-257, UACC-62), раку легень (лінії A549/ATCC, EKVX, HOP-62, HOP-92, NCI-H226, NCI-H23, NCI-H322M, NCI-H460, NCI-H522), товстої кишки (лінії COLO 205, HCC-2998, HCT-116, HCT-15, HT29, KM12, SW-620), мозку (лінії SF-268, SF-295, SF-539, SNB-19, SNB-75, U251), яєчників (лінії IGROVI, OVCAR-3, OVCAR-4, OVCAR-5, OVCAR-8, NCI/ADR-RES, SK-OV-3), нирок (лінії 786-0,

A498, ACHN, CAKI-1, RXF 393, SN12C, TK-10, UO-31), простати (лінії PC-3, DU-145) і грудей (лінії MCF7, MDA-MB-231/ATCC, HS 578T, BT-549, T- 47D, MDA-MB-468). Дослідження проводились *in vitro* при дії речовин в концентрації $1 \cdot 10^{-5}$ M, в результаті яких визначали відсоток росту (GI) клітин ліній раку у порівнянні з контролем (контроль – 100%).

Результати скринінгу показали, що заміщені 5-аміно-1,3-оксазол-4-карбонітрили **3** не проявили виразної протиракової активності, проте результати проведення скринінгових досліджень дали змогу встановити деякі закономірності зв'язку «структура–дія».

Було виявлено загальну помірну активність до лінії раку мозку SNB-75 16-ти із 28 сполук (сполуки **3.1**, **3.3**, **3.4**, **3.5**, **3.7**, **3.8**, **3.9**, **3.15**, **3.17**, **3.18**, **3.19**, **3.20**, **3.21**, **3.22**, **3.25**, **3.26** з GI<90%). Ступінь пригнічення росту ракових клітин (GI) в них коливається в межах 67.21÷87.62%. Ця вибірка дає можливість порівняти, яким чином замісники NR^3R^4 , R^1 , R^2 впливають на активність.

Залежність активності від залишку – NR^3R^4 . Отримані результати дозволяють розмістити залишки амінів за зменшенням активності у наступному ряду: диметиламін > піролідін > морфолін \approx піперидин.

Залежність активності від природи замісника в положенні 2 оксазольного циклу – R^1 . Вищу активність проявляють сполуки з алкільними замісниками (вони більш активні, ніж речовини з ароматичними замісниками), вплив яких можна розмістити в наступному ряду: Et \approx *i*-Pr > *t*-Bu \approx Me > *i*-Bu.

Залежність активності від природи замісника – R^2 . Кращу активність проявили сполуки, що містять 2-метоксиарильний та фурильний фрагменти.

Загальна помірна активність відмічена і до лінії раку нирок UO-31 17-ти із 28 сполук (сполуки **3.2**, **3.4**, **3.5**, **3.6**, **3.8**, **3.14**, **3.15**, **3.16**, **3.17**, **3.18**, **3.19**, **3.20**, **3.21**, **3.22**, **3.23**, **3.25**, **3.26** з GI<90%). Ступінь пригнічення росту ракових клітин (GI) в них коливається в межах 77.25÷88.92%.

Залежність активності від залишку – NR^3R^4 . Отримані результати дозволяють розмістити залишки амінів за зменшенням активності у наступному ряду: диметиламін \approx піролідін > морфолін \approx піперидин.

Залежність активності від природи замісника в положенні 2 оксазольного циклу – R^1 . Не відмічено вираженої залежності активності від природи замісника у ряду Me, Et, *i*-Pr, *t*-Bu, Ph, фуран. Наявність *i*-Bu замісника значно зменшує протипухлинну активність речовин (сполука **3.24**).

Залежність активності від природи замісника – R^2 . Кращу активність проявили сполуки, що містять 2-метокси- та 4-метоксиарильні групи або фурильні та тієнільні замісники.

Заслужує на увагу і специфічна дія окремих сполук.

Так, оксазол **3.1** ($NR^3R^4 = Me_2N$, $R^1 = Me$, $R^2 = 4-MeC_6H_4$) має виражену помірну активність на 15 лініях раку (GI<90%), з яких 6 є досить помітними (GI<80%). Відсутність кореляції з іншими сполуками, що містять диметиламіногрупу в амініній компоненті та залишок метилу у положенні 2 оксазольного циклу (сполуки **3.2-3.6**), наводить на думку про важливість саме тольільного залишку.

Оксазол **3.11** ($NR^3R^4 =$ піперидин-1-іл, $R^1 = Me$, $R^2 =$ тієн-2-іл) має помірну активність на 11 лініях раку (GI<90%), з яких 5 досить помітні (GI<80%). Порів-

няння її із сполуками **3.9**, **3.10** та із сполуками **3.6**, **3.8**, **3.14** вказує на важливість саме фрагментів тіофену та піперидину на прояв протиракової активності.

Оксазол **3.22** ($\text{NR}^3\text{R}^4 = \text{Me}_2\text{N}$, $\text{R}^1 = t\text{-Bu}$, $\text{R}^2 = \text{тієн-2-іл}$) має помірну активність на 5 лініях раку ($\text{GI} < 90\%$), з яких 3 досить помітні ($\text{GI} < 80\%$). Порівняння із сполуками **3.6**, **3.19**, **3.22**, **3.27** із зміною залишку R^1 показує відсутність кореляції у дії на певні лінії клітин раку. А зміна ароматичних замісників R^2 у ряду **3.20**, **3.21**, **3.22** показує загальний ріст активності при переході від фенільного залишку до тієнільного та фурильного.

Література

1. Green K.D. Identification and Characterization of Inhibitors of the Aminoglycoside Resistance Acetyltransferase Eis from Mycobacterium tuberculosis / K.D. Green, W. Chen, S. Garneau-Tsodikova // Chem. Med. Chem. – 2012. – Vol. 7, N. 1. – P. 73–77.
2. Juárez-Jiménez J. Exploring the structural basis of the selective inhibition of monoamine oxidase A by dicarbonitrile aminoheterocycles: Role of Asn181 and Ile335 validated by spectroscopic and computational studies / J. Juárez-Jiménez, E. Mendes, C. Galdeano, C. Martins, D.B. Silva, J. Marco-Contelles, M. do Carmo Carreiras, F.J. Luque, R.R. Ramsay // Biochim. Biophys. Acta - Proteins and Proteomics. – 2014. – Vol. 1844. N. 2. – P. 389–397.
3. Armstrong M. Human 15-LOX-1 active site mutations alter inhibitor binding and decrease potency / M. Armstrong, C. van Hoorebeke, T. Horn, J. Deschamps, J.C. Freedman, C. Kalyanaraman, M.P. Jacobson, T. Holman // Bioorg. Med. Chem. – 2016. – Vol. 24. – P. 5380–5387.
4. Cox O.B. A poised fragment library enables rapid synthetic expansion yielding the first reported inhibitors of Phip(2), an atypical bromodomain / O.B. Cox, T. Krojer, P. Collins, O. Monteiro, R. Talon, A. Bradley, O. Fedorov, J. Amin, B.D. Marsden, J. Spencer, F. von Delft, P.E. Brennan // Chem. Sci. – 2016. – Vol. 7. – P. 2322–2330.
5. Патент WO 2016036954. Phthalazine derivatives of formula (i) as pcaf and gen5 inhibitors for use in the treatment of cancer / B.K. Albrecht, A. Cote, T. Crawford, M. Duplessis, A.C. Good, Y. Leblanc, S. Magnuson, C.G. Nasveschuk, R. Pastor, F.A. Romero, A.M. Taylor; заявник і власник патенту Genentech, Inc., Constellation Pharmaceuticals, Inc.; заявлено 03.09.2015; опубл. 10.03.2016.
6. Патент EP 1479397. 2,4,6-triamino-1,3,5-triazine derivative / H. Kubota, T. Suzuki, M. Miura, E. Nakai, K. Yahiro, A. Miyake, S. Mochizuki, K. Nakato; заявник і власник патенту Astellas Pharma Inc.; заявлено 14.08.2003; опубл. 24.11.2004.
7. Yanagita H. Mechanism of drug resistance of hemagglutinin of influenza virus and potent scaffolds inhibiting its function / H. Yanagita, N. Yamamoto, H. Fujii, X. Liu, M. Ogata, M. Yokota, H. Takaku, H. Hasegawa, T. Odagiri, M. Tashiro, T. Hoshino // ACS Chem. Biol. – 2012. – Vol. 7, N. 3. – P. 552–562.
8. Драч Б.С. Взаимодействие вторичных аминов с N-ацил-2,2-дихлорвиниламинами и N-ацил-1-циано-2,2-дихлорвиниламинами / Б.С. Драч, Э.П. Свиридов, А.А. Кисиленко, А.В. Кирсанов // ЖОРХ. – 1973. – Т. 9, №. 9. – С. 1818–1824.

UDC 544.72

¹Kiziun O.V., ¹Kuznetsova L.S., ¹Bacherikova I.V., ¹Zazhigalov V.O., ²Su D.S.

¹*Institute for Sorption and Problems of Endoecology of National Academy of Sciences of Ukraine*

²*Shenyang National Laboratory for Materials Science, Institute of Metal Research Chinese Academy of Sciences*

INFLUENCE OF THE VPO CATALYST MODIFICATION BY METAL IONS ON ITS PHYSICAL-CHEMICAL PROPERTIES

The promoting influence of additives ($Me=Fe, Mo, Te, W, Ni, Ag$) on physical-chemical properties of the VPO catalyst was studied. The prepared catalysts were investigated by means of X-ray diffraction (XRD), X-ray photoelectron spectroscopy (XPS), scanning electron microscopy (SEM). The types of acidic centers on the VPMeO surface were defined by dimethylpyridine and 2,6-dimethylpyridine adsorption. It was established that additives nature influence on bulk and surface properties of the catalysts. The correlation between surface properties of modified catalysts and their activity and selectivity in the oxidation of C4-C5 paraffins was established.

Keywords: VPO-catalysts, modification, XRD, XPS, SEM, acidic properties, surface.

1. Introduction

The successful use of oxide vanadium phosphorus (VPO) catalysts in processes of sufficiently inert paraffin C₄ oxidation [1, 2] demonstrates a prospect of this catalytic composition and necessity of its further investigations. Very interesting object for the study is the partial oxidation of n-C₅H₁₂ on VPO catalysts, which leads to formation of three products: phthalic anhydride (PA), maleic anhydride (MA), and citraconic (CA) anhydride [3, 4]. The synthesis of catalysts which can selectively oxidize n-pentane to one of the products is important way for this process realization. The change of the catalytic properties and an improvement of their characteristic can be realized by means of introduction of the various nature additives. The systematic studies of additives nature influence on n-pentane oxidation are absent in scientific literature.

2. Experimental

Basic VPO composition and VPMeO catalysts modified by ions of $Me=Fe, Mo, Te, W, Ni, Ti, La, Bi, Zr, Ag$ were synthesized by known method [5]. The atomic ratio of P/V was constant for all samples – 1.15, the Me/V ratio were varied in the range of 0.05-0.40. Obtained VPMeO samples were investigated by following physical-chemical methods: XRD analysis was studied with application of a DRON-3M diffractometer employing CuK $_{\alpha}$ -radiation ($\lambda=1.5418 \text{ \AA}$); XPS was realized on VG ESCA-3 spectrometer (AlK $_{\alpha}$ -radiation, $\lambda=1486.6 \text{ eV}$); SEM were performed on Hitachi S-4000 scanning electron microscopy operating at 5 kV; the acidic properties of the samples surface were characterized by adsorption pyridine and 2,6-dimethylpyridine in chromatographic regime [6].

3. Results and discussion

According to XRD data (original X-ray patterns were published in [7, 8]) synthesized VPMeO samples (exception is VPMoO sample) at ratio $Me/V \leq 0.10$ contain only phase of $VOHPO_4 \cdot 0.5H_2O$ precursor (JCPDS File № 37-0269) with corresponding diffraction lines.

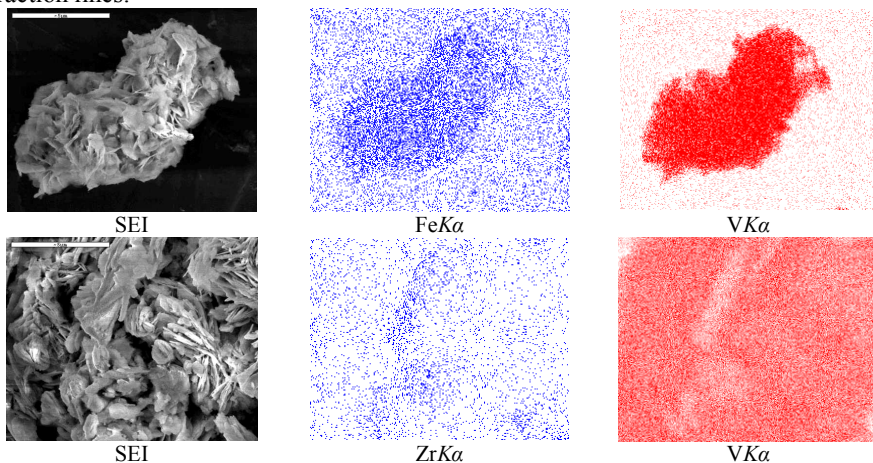


Fig. 1. Electron micrographs of the VPMeO catalysts obtained in the secondary electron imaging (SEI) mode and using characteristic V radiation ($VK\alpha$), including iron ($FeK\alpha$) and lanthanum ($ZrK\alpha$) admixtures.

Typical SEM data for the catalysts are presented in Fig. 1. As can be seen from the micrographs obtained using the characteristic radiation of vanadium and the additives elements, there are two types of additives distributions in the base VPO composition. Like Fe, Zr (Fig. 1), Ti, Te, and W are uniformly distributed in the base VPO catalyst. In the case of La, Bi, or high contents of Mo, the additive concentration is increased in some areas of the sample, the vanadium concentration is decreased, and the phosphorus distribution remains uniform, confirming the formation of phosphates of the elements introduced. Thus, the SEM data confirm the XRD data concerning the distribution of the additives in the base VPO material.

XPS data of the synthesized VPMeO samples shown that the introduction of additives into basic VPO matrix less influences on P 2p-electrons binding energy (133.6-133.9 eV) while the values of V $2p_{3/2}$ - and O 1s-electrons binding energies change. The change of the value of V $2p_{3/2}$ - and O 1s- electrons binding energy in VPMeO samples can be connected with a redistribution of the electronic density on V-O bonds. The calculated vanadium oxidation degrees can testify this fact [8]. It is known that the change of vanadium oxidation state can influenced on alkanes oxidation rate. In same time the XPS results show that the introduction of additives influences on the P/V and O/(V+P+Me) ratios of the catalysts surface. These changes can influence on acid-base properties of the samples what it was shown [5]. The lasts in one's turn determine catalysts activity and selectivity in alkanes oxidation reaction.

Our results demonstrate that the introduction of different nature additives leads to change of the **acid properties** of the VPO catalyst surface without changing its phase

composition. It was established that the additives mainly influence on the number of Lewis acid sites, whereas the Brönsted acidity changes insignificantly. It was established that acid properties of VPMoO catalysts have effect on MA selectivity formation in $n\text{-C}_4\text{H}_{10}$ oxidation, and MA, CA and PhA in $n\text{-C}_5\text{H}_{12}$ oxidation [5]. An increase of Lewis acid centers number accompanied by an increase of selectivity to PhA (Fig. 2) and this fact determines the direction for catalysts modification for effective catalyst of phthalic anhydride synthesis from n -pentane preparation.

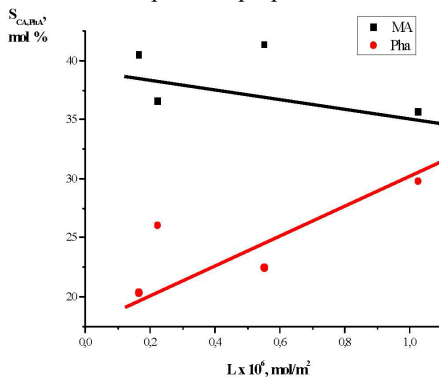


Fig. 2. Dependence of MA and PhA selectivities in partial $n\text{-C}_5\text{H}_{12}$ oxidation from the number of Lewis acid sites on the VPO catalyst surface.

4. Conclusions

It was established that introduction of additives in base VPO catalyst did not change phase composition and formation of $\text{VOHPO}_4 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ was determined only (excluding VPMoO samples). In case of VPMoO catalysts the formation of $(\text{NH}_4)_3\text{PO}_4\text{MoO}_3$ phase was established also, what confirmed by SEM data.

The SEM data shown that Te and La introduction led to destruction of rose-like agglomerates characteristic for VPO base composition which exist in the case of the other additives. The uniform distribution of Fe, Te, Ni and Ag in base VPO matrix was observed but in case of W, Ti, La, Bi and Zr the formation of amorphous additive phosphates was supposed.

The XPS data show that additives introduction less influence on P 2p-electrons binding energy but BE of V 2p_{3/2}- and O 1s-electrons binding energies change. The calculation of vanadium ions oxidation degree shows that its value increases, excluding Te, Ag and Ni. It is known that the change of vanadium oxidation degree and O 1s-electrons binding energies can influenced on the alkanes oxidation rate. It was established that additives introduction leads to an increase of P/V surface ratio which can play positive role in an increase of the term of stable catalyst exploitation (a decrease of catalyst effective connected with phosphorus loss at its use). In same time was shown that the increase of (P/V)_s ratio accompanied by increase of Brönsted acid centers content (correlation between both characteristics was established). The possibility of the PhA and MA selectivity regulation by additives introduction was shown.

References

1. Centi G. On the polyfunctional nature of $(VO)_2P_2O_7$ / G. Centi, J. Lopez-Nieto, F. Ungarelli, F. Trifiro // *Catalysis letters*. – 1990. – V. 4, N 2. – P. 309–318.
2. Solsona B. Oxidative dehydrogenation of ethane on promoted VPO catalysts / B. Solsona, V.A. Zazhigalov, J.M. Lopez Nieto, I.V. Bacherikova, E.A. Diyuk // *Applied catalysis*. – 2003. – V. 249. – P. 81–92.
3. Cavani F. The effect of cobalt and iron dopants on the catalytic behavior of V/P/O catalysts in the selective oxidation of n-pentane to maleic and phthalic anhydrides / F. Cavani, A. Colombo, F. Trifiro // *Catalysis letters*. – 1997. – V. 43. – P. 241–247.
4. Zazhigalov V.A. The mechanism of n-pentane partial oxidation on VPO and VPBiO catalysts / V.A. Zazhigalov, J. Haber, J. Stoch, E.V. Cheburakova // *Catalysis communications*. – 2001. – N 2. – P. 375–378.
5. Зажигалов В.А. Парціальне окислення н-пентана в присутстві VPBiO-катализаторів / В.А. Зажигалов, Е.В. Чебуракова // *Катализ и нефтехимия*. – 2003. – № 11. – С. 98–103.
6. Bautista F.M. Fluoride and sulfate treatment of $AlPO_4-Al_2O_3$ catalysts. 1. Structure, texture, surface-acidity and catalytic performance in cyclohexene conversion and cumene cracking / F.M. Bautista, J.M. Campelo, A. Garcia, D. Luna, J.M. Marinas, A.A. Romero, J.A. Navio, M. Macias // *Journal of material chemistry*. – 1994. – V. 145. – P. 107–125.
7. Cheburakova E.V. Reaction mechanism-based design of efficient VPO catalysts for n- C_5H_{12} oxidation into phthalic, maleic, and citraconic anhydrides / E.V. Cheburakova, V.A. Zazhigalov // *Kinetics and catalysis*. 2008. – V. 49, N 4. – P. 577–586.
8. Кізюн О.В. Фізико-хімічні властивості поверхні VPO-катализаторів, модифікованих йонами перехідних металів / О.В. Кізюн, В.А. Зажигалов // *Хімія, фізика та технологія поверхні*. – 2014. – Т. 5, № 1. – С. 30–41.

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

СИНТЕЗ НОВИХ 5-СПИРО-2,4,6-ПІРИМІДИНТРИОНІВ

Реакціями метатезису з закриттям циклу синтезовано нові 5-спіропіримідинтриони, які є перспективними в якості нових потенційно біологічно активних речовин.

Ключові слова: 5-спіро-2,4,6-піримідинтриони, рутенійкарбенові катализатори, реакції метатезису з закриттям циклу (RCM).

Реакциями метатезиса с закрытием цикла синтезированы новые 5-спиропиримидинтрионы, которые являются перспективными в качестве новых потенциально биологически активных веществ.

Ключевые слова: 5-спиро-2,4,6-пиримидинтрионы, рутенійкарбеновые катализаторы, реакции метатезиса с закрытием цикла (RCM).

New 5-spiropyrimidinetriones were synthesized via ring-closing metathesis reactions and they are perspective as new potentially biologically active substances.

Key words: 5-spiro-2,4,6-pyrimidinetriones, ruthenium carbene catalysts, ring-closing metathesis reactions (RCM).

Спірокарбоциклічний фрагмент зустрічається в молекулах різних біологічно активних речовин та фармацевтичних препаратів [1, 2]. Крім того, спірогетероцикли використовуються для синтезу нових лігандів та знаходять застосування як оптоелектронні синтетичні матеріали та ін. [3, 4]. Серед похідних 5-спірозаміщених піримідинтріонів є ті, що знаходять терапевтичне застосування [5]. Реакції метатезису з закриттям циклу (Ring Closing Methathesis, далі – RCM) відкривають широкі можливості для синтезу таких похідних [6] та залишають можливість подальшої функціоналізації подвійного зв'язку, що утворюється в ході реакції.

Продовжуючи попередні дослідження [7], нами синтезовано нові 5-спіропіримідинтріони реакціями метатезису з закриттям циклу та зроблено комп'ютерний прогноз біологічної активності хімічних речовин за допомогою програми PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) (схема 1).

Схема 1.

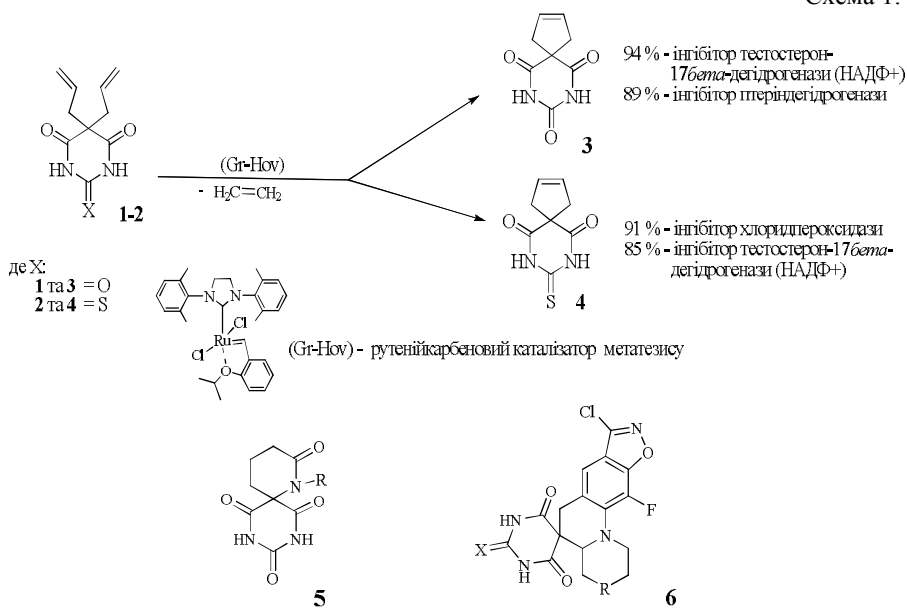


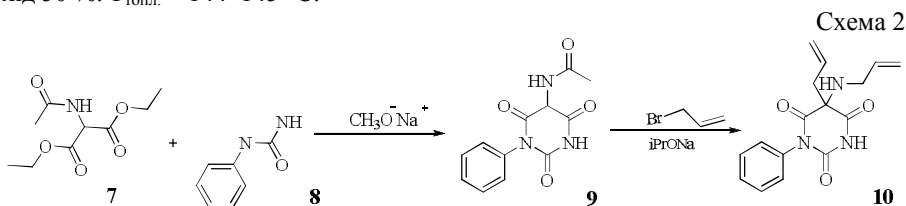
Рис 1.

5,5-диаліл-2,4,6-піримідинтріон **1** (вихідна сполука для синтезу спіропіримідинтріону **3**) є малорозчинною в розчинниках, придатних для RCM, тому реакцію проводили в гетерогенних умовах з 10–15 мольн. % рутенійкарбенового каталізатора (Gr-Nov) в атмосфері сухого аргону протягом 4 годин в системі розчинників толуол/дихлоруетан (1:1) при температурі 60 °С. Спіропіримідинтріон **4** отримано за методиками, описаними раніше [7]. Вихід сполук **3** та **4** 85 та 87 % відповідно.

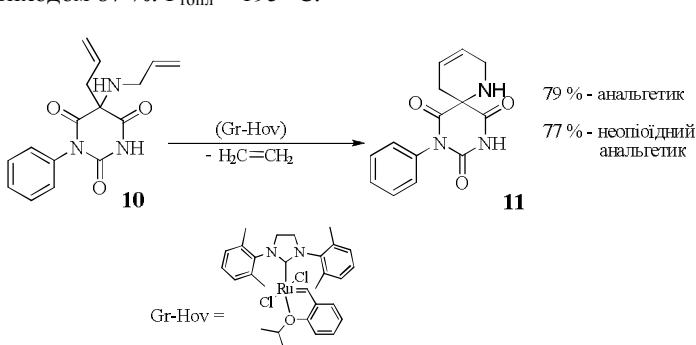
Перспективними біологічно активними речовинами можуть виявитися і різні гетероциклічні 5-спіро-2,4,6-піримідинтріони. Зокрема, сполуки загальної фо-

рмули **5** запатентовані як інгібітори металопротеаз [8], сполуки типу **6** є активними інгібіторами ракових клітин [9].

Ми вирішили дослідити можливість синтезу нових гетероциклічних 5-спіропіримидинтріонів реакціями метатезису з закриттям циклу. Конденсацією ацетамідомалонового естеру **7** з N-феніл сечовиною **8** за описаною раніше методикою [7] отримано відповідний 5-ацетамідо-N-феніл-2,4,6-піримидинтріон **9**. Нами було встановлено, що зняття ацетильного захисту аміногрупи під дією основних реагентів в присутності алкілюючого агента дозволяє в одну стадію синтезувати алкіламінопохідні піримидинтріонів. Так, при нагріванні ациламінопохідного **9** з алілбромідом в ізопропілаті натрію до температури 80 °C утворюється аліламінопохідне **10** (схема 2). Алкілювання проводили протягом 5 годин. Вихід 50 %. $T_{\text{топл.}} = 144\text{--}145\text{ }^{\circ}\text{C}$.



Реакцію метатезису проводили при температурі 60 °C в суміші дихлорометану з толуолом протягом 4 год. та 5 мольн.%. рутенієвого каталізатора. Після хроматографічного очищення новий спірогетероциклічний продукт був одержаний з виходом 87 %. $T_{\text{топл.}} = 195\text{ }^{\circ}\text{C}$.



Комп'ютерний прогноз біологічної активності хімічних речовин за допомогою програми PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) (схема 3) вказує на перспективність синтезу аналогів сполуки **11**.

Структури всіх нових синтезованих сполук підтвержені за допомогою спектроскопії ЯМР на ядрах ^1H .

Таким чином, реакції метатезису з закриттям циклу дозволяють отримати нові 5-спіро-2,4,6-триоксогексагідропіримідини, які можуть бути використані як нові потенційно біологічні сполуки або вихідні речовини для їх одержання.

Література

1. Bartoli A. Construction of spirolactones with concomitant formation of the fused quaternary centre – application to the synthesis of natural products / A. Bartoli, F. Rodier, L. Commeiras, J.L. Parrain // *Nat. Prod. Rep.* – 2011– 28. – P. 763–782.
2. Pradhan R. A synthon approach to spiro compounds / R. Pradhan, M. Patra, A.K. Behera, B.K. Mishra // *Tetrahedron* . – 2006 – Vol. 62. – P. 779–828.
3. Saragi T.P. Spiro compounds for organic optoelectronics / T.P. Saragi, T. Spehr, A. Siebert, T. Fuhrmann-Lieker // *Chem. Rev.* – 2007. – Vol. 107. – P. 1011–1065.
4. Xu D.-Z. A simple and highly efficient procedure for construction of quaternary carbons centers by tributylphosphine catalyzed bis-Michael addition. / D.-Z. Xu, M.-Z. Zhan, Y. Huang. // *Tetrahedron* . – 2013. – Vol. 70. – P. 176–180.
5. Islam M. S. et al. Stereoselective synthesis of diazaspiro [5.5] undecane derivatives via base promoted [5+ 1] double Michael addition of N, N-dimethylbarbituric acid to diaryliedene acetones // *Arabian Journal of Chemistry*. – 2015. – P. 1–6.
6. Kotha S. Design and synthesis of spiro-heterocycles by ring-closing metathesis / S. Kotha, A. C. Deb // *Indian journal of chemistry. Section B, Organic including medicinal.* – 2008. – Vol. 47., No. 7. – P. 1120.
7. Кобижча Н. І. Спрямований синтез нових спіроциклоалкенільних похідних N-арил-N¹-алкіл-2,4,6-піримідинтрионів реакціями метатезису із закриттям циклу / Н. І. Кобижча, В. М. Головатюк, Ю. В. Безуглий, В. І. Кашковський // *Укр. хім. журн.*. - 2015. - 81, № 1/2. - С. 117-123. - Бібліогр.: 18 назв. - укр.
9. 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.ua/patents/US20040024001?dq=Pat.+2004/+0024001A1&hl=ru&sa=X&ved=0ahUKEwiyqLC52a3TAhVLjSwKHeUJD24Q6AEIIDA>
10. R. K. Bhaskarachar et al. Design, synthesis and anticancer activity of functionalized spiro-quinolines with barbituric and thiobarbituric acids. // *Medicinal Chemistry Research*. – 2015. – Vol 24. – P. 3516–3528;

УДК 547.857.4

Коваленко Ю.С., Суховсєв В.В., Демченко А.М.,

Ніжинський державний університет імені М. Гоголя

СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ НОВИХ ПОХІДНИХ 8-БРОМТЕОФІЛІНУ

В роботі наведено синтез нових похідних 8-бромтеофіліну, досліджено деякі фізико-хімічні властивості, змодельована фармакологічна активність похідних в залежності від замісника та прорахована токсичність речовин.

Ключові слова: похідні 8-бромтеофіліну, зв'язок «структура-активність», фізико-хімічні особливості речовин, гострі токсичність.

В работе приведены синтез новых производных 8-бромтеофилина, исследованы некоторые физико-химические свойства, смоделирована фармакологичес-

кая активність производних в залежності від замісителя і просчитана токсичність речовин.

Ключевые слова: производные 8-бромтеофилину, связь «структура-активность», физико-химические особенности веществ, острая токсичность.

In this paper the synthesis of novel derivatives of 8-bromtheofilinu investigated some physical and chemical properties, modeled pharmacological activity of derivatives depending on the substituent and counted toxic substances.

Keywords: 8-bromtheofilinu derivatives, bond "structure-activity" physical and chemical properties of substances acute toxicity.

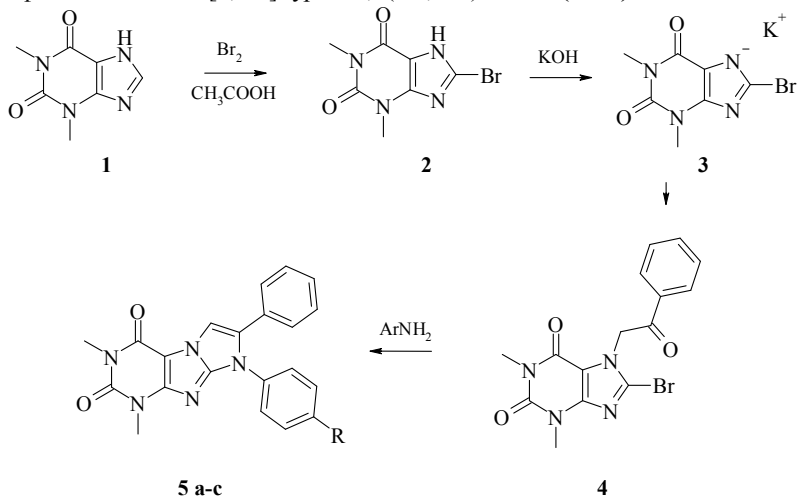
Похідні теофіліну виявляють широкий спектр фізіологічної дії, включаючи і фармакологічну активність [1, 2]. Так, похідні теофіліну впливають на центральну нервову систему, є бронхолітичними засобами [3], виявляють антигіпоксичну активність [4], антиаритмічну активність [5], а калієва сіль 8-бромтеофіліну під назвою Бртеофін була на фармацевтичному ринку України в якості протипухлинного та протиметастатного засобу [6].

Тому синтез нових похідних 8-бромтеофіліну має не лише науковий, а й практичний інтерес.

Метою нашого дослідження є синтез нових похідних 8-бромтеофіліну та дослідження можливої фармакологічної активності одержаних речовин.

Об'єктом обрано калієву сіль 8-бромтеофіліну в якості вихідної речовини для синтезу 1,3-диметил-7,8-дифеніл-1*H*-імідазо[2,1-*e*]пурин-2,4(3*H*, 8*H*)-діонів.

У продовження робіт [6, 7], нами розроблено методику синтезу 1,3-диметил-7,8-дифеніл-1*H*-імідазо[2,1-*e*]пурин-2,4(3*H*, 8*H*)-діонів (**5 a-c**) за схемою:



де R = H, CH₃, OCH₃.

Бромованням теофіліну (**1**) в оцтовій кислоті отримано 8-бромтеофін (**2**), який при кип'ятінні з гідроксидом калію в ізопропіловому спирті утворює калієву сіль 8-бромтеофіліну (**3**). При взаємодії останньої з 2-хлор-1-фенілетаном одержано 7-фенацил-8-бромтеофін (**4**).

Тривале кип'ятіння 7-фенацил-8-бромтеофеліну (**4**) з заміщеними ароматичними амінами приводить до одержання відповідних імідазотеофелінів (**5 а-с**).

Склад та будову 1,3-диметил-7,8-дифеніл-1*H*-імідазо[2,1-*e*]пурин-2,4(3*H*, 8*H*)-діонів (**5 а-с**) підтверджено елементним аналізом та даними ЯМР ¹H-спектроскопії.

Моделювання фармакологічної активності одержаних сполук проведено нами за допомогою комп'ютерної програми PASS (Prediction of Activity spectra for Substances) [3].

Експериментальна частина

Спектри ЯМР¹H синтезованих сполук записано на приладі Bruker-300, робоча частота 300 МГц, розчинник ДМСО-*d*₆, внутрішній стандарт – ТМС.

8-Бromo-1,3-диметил-7-(2-оксо-2-феніл)-3,7-дигідропурин-2,6-діон (4). До суспензії 0,005 моль калієвої солі 8-бромтеофеліну (**3**) в 50 мл ацетонітрилу додали 0,005 моль 2-хлор-1-фенілетанон та 0,0125 моль сухого поташу. Реакційну суміш кип'ятили із зворотним холодильником 4 години. Після охолодження виливали в 250 мл води. Осад, що випав, відфільтровували та висушили. Перекристалізували з пропанолу-2.

Загальна методика синтезу 1,3-диметил-7,8-дифеніл-1*H*-імідазо[2,1-*e*]пурин-2,4(3*H*, 8*H*)-діонів (5*a-c*):

У 150 мл колбу помістили 80 мл диметилформаміду та суміш 7-фенацил-8-бромтеофеліну (**4**) масою 1,885 г (0,005 моль) та 0,01 моль відповідного ариламину. Реакційну суміш перемішували протягом 3 годин за температури 160–210 °С. Осад, що утворився, відфільтрували, висушили на повітрі та перекристалізували з етанолу. Вихід цільового продукту складав 68,7–82,9%.

Моделювання фармакологічної активності синтезованих похідних (**5 а-с**) за допомогою комп'ютерної програми PASS. Результати представлені у табл. 1.

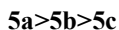
Таблиця 1.

Ймовірна фармакологічна активність синтезованих сполук

Вид активності	Вірогідність активності синтезованих сполук, (у %)		
	5a	5b	5c
Kidney function stimulant	64	62.4	43.4
Anxiolytic	62	52.2	49.4
Neurodegenerative diseases treatment	60.3	53.6	53.1
Antiasthmatic	52.0	45.9	51.7
Antiepileptic	49.7	49.7	34.9

Встановлено, що синтезовані 1,3-диметил-7,8-дифеніл-1*H*-імідазо[2,1-*e*]пурин-2,4(3*H*,8*H*)-діони (**5 а-с**) можуть виявляти фармакологічну активність щодо *Kidney function stimulant*, *Anxiolytic*, *Neurodegenerative diseases treatment*, *Antiasthmatic*, *Antiepileptic*.

Знайдено, що ймовірність фармакологічної активності синтезованих речовин (**5 а-с**), залежить від електронних властивостей замісника R у такому ряді:



Залежність вірогідної фармакологічної активності (у %) сполук (5*a-c*) від їх будови наведено на рис. 1.

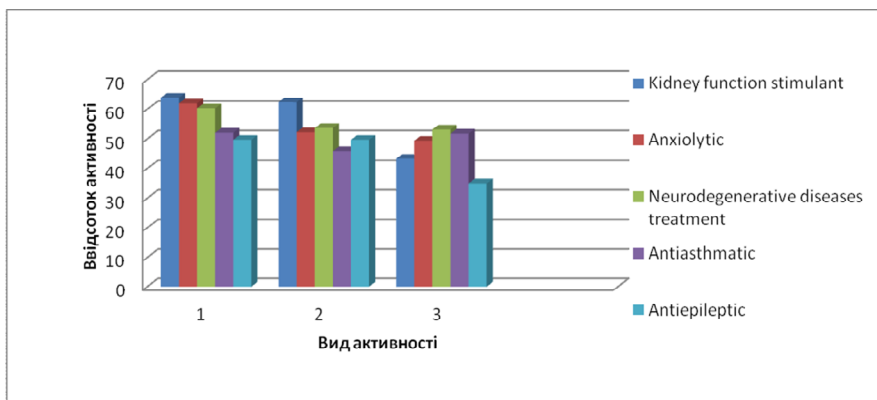


Рис. 1. Залежність активності сполук від електронних властивостей замісника R у сполуках (5a-c).

Отже, синтезовані сполуки (5 a-c) мають високу ймовірність виявлення фармакологічної активності і можуть також представляти практичний інтерес в якості білдинг-блогів для створення нових лікарських засобів.

Гостру токсичність було розраховано за допомогою комп'ютерної програми Gusar [10] і подано в табл. 2 та 3.

Таблиця 2.

Гостра токсичність синтезованих речовин

Спосіб введення (мг/кг)	Синтезовані сполуки		
	5a	5b	5c
Внутрішньочеревий	406,8	508,7	486,2
Внутрішньовенний	234,9	157,5	108
Оральний	1438	1798	1921
Підшкірний	650,5	373,4	527,7

Таблиця 3.

Класи токсичності синтезованих сполук

Спосіб введення (мг/кг)	Синтезовані сполуки		
	5a	5b	5c
Внутрішньочеревий	4	5	4
Внутрішньовенний	4	4	4
Оральний	4	4	4
Підшкірний	4	4	4

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

1. Синтезовано нові 1,3-диметил-7,8-дифеніл-1*H*-імідазо[2,1-*e*]пурин-2,4(3*H*, 8*H*)-діони та досліджено їх деякі фізико-хімічні властивості;

2. За допомогою комп'ютерної програми PASS змодельовано фармакологічну активність досліджуваних речовин;

3. Встановлено залежність імовірної фармакологічної активності синтезованих похідних 7-фенацил-8-бромтеофіліну від природи замісника R;

4. Показано, що зазначені сполуки можуть мати практичний інтерес в якості активних субстанцій лікарських засобів.

Література

1. 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.
2. Белоусов Ю. Б., Омеляновский В. В. // Клиническая фармакология болезней органов дыхания. – Москва : Универсум Паблшинг, 1996. – С. 93–105.
3. Фармацевтическая химия. / Под ред. Т.В. Плетеновой. – М.:Издательский центр «Академия», 2004, 384 с.
4. 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.
5. Трисамінна сіль 8-бромтеофіліну, яка має антиаритмічну активність. Режим доступу: <http://uapatents.com/patents/13917-trisaminna-sil-8-bromteofilinu-yaka-maeh-antiaritmichnu-aktivnist-1.png>. – Назва з екрана.
6. Калієва сіль 8-бромтеофіліну (бroteофін), 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.
7. Янченко В.О. Синтез та властивості похідних 8-бромтеофіліну / В.О. Янченко, А.М. Демченко, В.В. Суховєєв, Я.В. Автуніч // 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. – С. 214–219.
8. Суховєєв В.В. Синтез та властивості нових похідних 8-бромтеофіліну / В.В. Суховєєв, А.М. Демченко, Ю.С.Коваленко // Координаційні сполуки: синтез і властивості : тези доповідей III Міжнародної науково-практичної конференції (Ніжин, 6-7 жовтня 2016 р.) / за заг. ред. В.В.Суховєєва. – Ніжин : НДУ ім. Миколи Гоголя, 2016. – С. 65–67.
9. Комп'ютерна програма Prediction of Activity spectra for Substances. Режим доступу: <http://pharmaexpert.ru/PASSonline/predict.php>. – Назва з екрана.
10. GUSAR - Prediction of Values for Substances Copyright (C) 2010 A. Zakharov, V. Poroikov & Associates.

УДК 547.241

Колодяжная А.О.

Институт биоорганической химии та Нафтохімії НАН України

СИНТЕЗ ХИРАЛЬНЫХ ФОСФОБЕНЗАЛЬДЕГИДОВ И ФОСФОНОТИРОЗИНА

Реакція диментилфосфіту з 4-діетоксиметилбензальдегідом в умовах реакції Абрамова та подальше розділення діастереомерів колонковою хроматографією і перекристалізацією привели до утворення енантіомерно чистих (1S)- и (1R)-1-гідроксиметилфосфонобензальдегідів, що представляють собою хіральні синтетичні блоки для одержання фосфонового аналога фосфотирозину.

Ключові слова: Диментилфосфіт, 1-гідроксифосфонобензальдегіди, фосфонотирозин.

Реакция диментилфосфита с 4-диэтоксиметилбензальдегидом в условиях реакции Абрамова и последующее разделение диастереомеров колоночной хроматографией и перекристаллизацией привели к образованию энантиомерно чистых (1*S*)- и (1*R*)-1-гидроксиметилфосфонобензальдегидов, представляющих собой хиральные синтетические блоки для получения фосфонового аналога фосфотирозина.

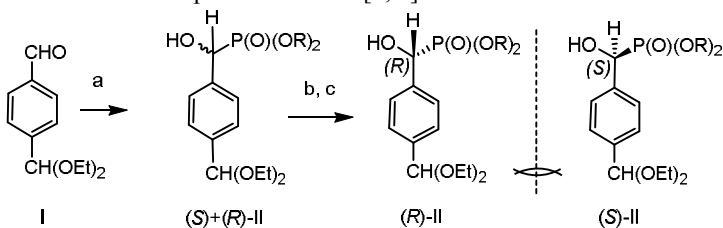
Ключевые слова: Диментилфосфит, 1-гидроксифосфонобензальдегиды, фосфотирозин.

Abstracts: The reaction of dimethylphosphite with 4-diethoxymethylbenzaldehyde under the conditions of Abramov's reaction and the subsequent resolution of diastereomers by column chromatography and recrystallization led to the formation of enantiomerically pure (1*S*)- and (1*R*)-1-hydroxymethylphosphonobenzaldehyde, representing chiral synthetic blocks for the preparation of phosphonic analog of phosphotyrosine.

Keyword: Dimethylphosphite, 1-hydroxyphosphonobenzaldehydes, phosphotyrosine.

Пост-транскрипционное О-фосфорилирование тирозина играет важную роль в передаче клеточного сигнала трансдукции. Потому синтез фосфотирозина а также пептидов и пептидомиметиков на их основе привлек большое внимание [1]. В течение последнего десятилетия были разработаны несколько подходов к синтезу рацемических и хиральных синтетических блоков фосфотирозина, а также были получены представители фосфотирозина [2, 3].

В данной работе мы синтезировали хиральные фосфоноалкилбензальдегиды, которые могут использоваться как синтетическими блоки различных природных соединений, включая производные фосфотирозина. Рацемические соединения этого типа были ранее описаны [4, 5].

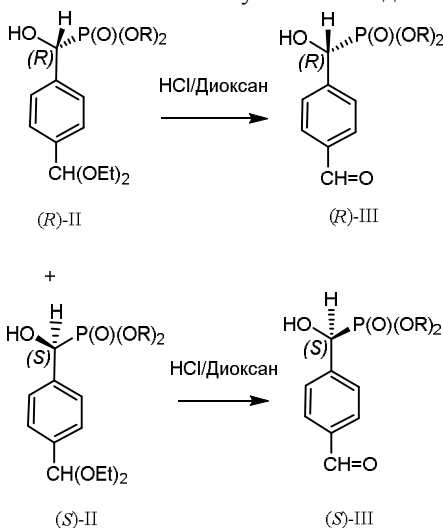


а) (MntO)₂P(O)H/ДБУ; б) колоночная хроматография; в) кристаллизация из ацетонитрила

Реакция диментилфосфита с 4-диэтоксиметилбензальдегидом (I) в присутствии каталитического количества 1,8-дiazобисцикло[5.4.0]ундецена-7 (DBU) дает смесь двух диастереоизомеров (S)-(II) и (R)-(II) в соотношении 65:35, которые были зарегистрированы спектроскопией ЯМР ³¹P. Эти стереоизомеры были разделены колоночной хроматографией на силикагеле, получены в виде двух фракций, содержащих соответственно (1*S*) и (1*R*)-энантиомеры и затем доочищены перекристаллизацией из ацетонитрила. В результате кристаллизации вещества из первой фракции был получен в стереохимически чистом виде (1*S*)-(II) энантиомер. Аналогично перекристаллизация вещества второй фракции из ацетонитрила позволила получить оптически чистый стереоизомер ацеталя (1*R*)-(II). Чистоту

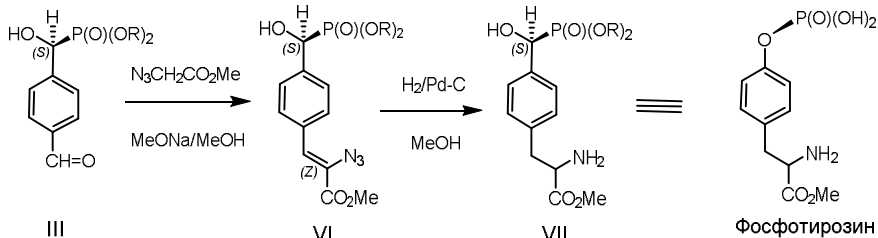
стереоизомеров устанавливали при помощи ЯМР $^{31}\text{P}-\{^1\text{H}\}$ спектроскопии. Кроме того использовали ЯМР в присутствии хиральных сольватирующих реагентов (хинин и цинхонидин) [6,7], а также дериватизацию оптически активной метоксибензойной кислотой и кислотой Мошера в соответствии с методологией, разработанной в работах [7, 8].

Обработка ацеталей гидроксифосфонатов раствором 1н НСl в диоксане привела к удалению ацетальной защиты и позволила получить оптически чистые альдегиды (*S*)-(III) и (*R*)-(III). Оптическая чистота и абсолютная конфигурация гидроксифосфонатов были подтверждены ЯМР- $\{^1\text{H}\}$, а также дериватизацией оптически активной метоксибензойной кислотой в соответствии с методологией описанной в работах [6, 7]. Фосфонобензальдегиды (III) представляют собой бесцветные кристаллические вещества, в спектре ЯМР ^1H которых обнаруживается сигнал C(O)H протона, синглет в области 9.98 м.д. а также дублет РСН протона в области 4.5 м.д. В спектре ЯМР $^{13}\text{C}-\{^1\text{H}\}$ обнаруживаются соответственно сигналы в области 192 м.д. (синглет, C=O) и 75 м.д. (дублет, J_{HP} 160 Гц, РС), а также сигналы отвечающие всем остальным атомам в молекуле этого соединения.



Оптически активные фосфонобензальдегиды (III,V), представляют интерес как хиральные синтоны для получения фосфорных аналогов природных соединений. Примером использования синтезированных нами хиральных синтонов (хиринов) (III, V) является синтез на их основе фосфонатных производных тирозина, некоторые представители которых, как ранее было установлено, являются ингибиторами фосфатаз [1]. Синтез хиральных представителей фосфотирозина из хиральных альдегидов (III) был достигнут реакцией альдегидов с этилазидоацетатом, в соответствии с общим ранее описанным методом [9]. Прибавление раствора фосфоната и метил α -азидоацетата в метаноле при -0°C к метанольному раствору метоксида натрия с последующим перемешиванием при 0°C привело к образованию фосфовинилазида, который экстрагировали этилацетатом и получили в виде масла с 60%-ным выходом. Полученный азид

(VI) использовали в следующем этапе синтеза без специальной очистки. Азид гидрировали в присутствии 10%-ного палладия на угле (Pd-C) в растворе метанола. В результате получили фосфогтирозин (VII) с хорошим выходом, являющийся фосфонатным аналогом природного фосфогтирозина [10]. Строение продукта (VII) подтвердили ЯМР и масс-спектрами.



Таким образом, синтезированные в данной работе энантиомерно чистые (1S)- и (1R)- 1-гидроксид- и 1-фторалкилфосфонаты являются удобными хиральными исходными реагентами для получения фосфорных аналогов природных соединений, что было показано на примере синтеза С-Р аналога фосфогтирозина.

Литература

- Li P., Zhang M., Peach M. L., Liu H., Yang D., Roller P. P. // *Organic Lett.* 2003. Vol. 5. N. 17. P. 3095
- Гуляйко И В., Колодяжный О.И. // *ЖОХ.* 2009, Т. 79. Вып. 1, С. 152. Gulyaiko, I.V., Kolodyazhnyi, O.I.// *Zh. Obshch. Khim.* 2009. Vol. 79. N. 1. P. 148.
- Tulsi N. S., Downey A. M., Cairo C. W. // *Bioorg. Med. Chem.* 2010. Vol. 18. N 24. P. 8679.
- Burke T.R., Smyth M.S., Nomizu M., Otake A., Roller P.P. // *J. Org. Chem.* 1993. Vol. 58. N 6. P. 1336.
- Smith M.S., Ford H.Jr., Burke T.R. Jr.// *Tetrahedron Lett.* 1992. Vol.33, N29. P. 4137.
- Kolodiazhnyi O.I.// *Tetrahedron. Asymmetry.* 2005. Vol. 16. N 20. P. 3295.
- Dale J.A. Mosher H.S. // *J. Am. Chem. Soc.* 1973. Vol. 95. N 2, P. 512.
- Kolodyazhnyi O. I., Kolodyazhnaya A. O., Kukhar' V. P. *Russ. J. Gen. Chem.* 2006. Vol. 76. N 8. P. 1342.
- Knittel D. // *Synthesis* 1985, N 1, S. 186-188. DOI: 10.1055/s-1985-31149
- Krause D., Van Etten R.// *The New England Journal of Medicine (NEJM).* 2005. Vol. 353. N 2. P. 172.

УДК 547.241

Колодяжная А.О., Колодяжный О.И.

Институт биоорганической химии и Нефтехимии НАН Украины

СИНТЕЗ ЭНАНТИОМЕРНО ЧИСТОЙ БЕТА-АМИНО-ГАММА-ГИДРОКСИПРОПИЛФОСФОНОВОЙ КИСЛОТЫ (ФОСФОНО-ГОВАВ)

Виходячи із природного L-Серину синтезований (R)-енантіомер β-аміно-γ-гідроксипропілфосфонової кислоти (фосфоно-ГОВАВ)

Ключові слова: Стереохімія, L-Серин, антиконвульсант, Метод синтезу

Исходя из природного L-серина синтезирован (*R*)-энантиомер β-амино-γ-гидроксипропилфосфоновой кислоты (фосфоно-GOBAB)

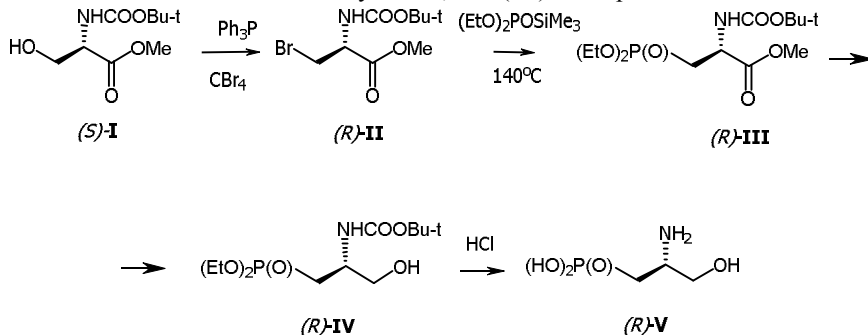
Ключевые слова: Стереохимия, L-Серин, антиконвульсант, Метод синтеза

Starting from natural L-serine (*R*)-enantiomer of β-amino-γ-hydroxypropyl-phosphonic acid (Phosphono-GOBAB) was synthesized

Keywords: Stereochemistry, L-Serine, Anticonvulsant, Method of synthesis

γ-Амино-β-гидроксимасляная кислота (GABOB) и β-амино-γ-гидроксимасляная кислота (GOBAB) - важные природные аминокислоты.

γ-Амино-β-гидроксимасляная кислота (коммерческое название Gamibetal, Aminohan, Diastal, и др), или β-гидрокси-γ-аминомасляная кислота (β-гидрокси-GABA), является антиконвульсантом, который используется для лечения эпилепсии в разных странах. Он также эндогенный метаболит и аналог нейромедиатора γ-аминомасляной кислоты (GABA), и поэтому, может функционировать как нейромедиатор. По отношению к GABA, γ-GABOB обладает мощным ингибирующим действием на центральную нервную систему, возможно из-за его способности преодалевать гемато-энцефалический барьер. Несмотря на то, что GABOB является сравнительно слабым антиконвульсантом, он способен усиливать действие других антиконвульсантов при совместном использовании, а также как средство, усиливающее иммунитет при введении одновременно с иммуногеном. γ-GABOB существует в виде двух стереоизомера, причем (3*S*)-стереоизомер, D-GABOB, вдвое более активен как антиконвульсант, чем (3*R*) изомер L-GABOB.



Представляют интерес фосфорные аналоги GABOB и GOBAB. Ранее нами были описаны методы синтеза P-GABOB, в настоящем сообщении разработана схема синтеза фосфонового аналога природной β-амино-γ-гидроксимасляной кислоты (фосфоно-GOBAB), которая является важным нейромедиатором и используется как лекарство при лечении паралича

В данной схеме синтеза исходили из серина, который проэтерифицировали и защитили по аминогруппе *трет*-бутоксикарбонильной группой с образованием соединения (*S*)-I [2], а затем превратили в бромид (*R*)-II реакцией с трифенилфосфинем и четырехбромистым углеродом [3].

Метилловый эфир L-серина (I) защитили по NH группе *трет*-бутоксикарбонильной группой (Voc) [1], затем полученный эфир (*S*)-(II) гидроксаминкарбо-

новой кислоты превратили в бромид (*R*)-(III) реакцией с трифенилфосфином и трихлорбромметаном в хлористом метиле при 70 °С. Бромид очистили перегонкой в вакууме. Далее полученный бромид (III) ввели в реакцию Арбузова с 5-ти кратным избытком триэтилфосфита, которая протекала при 135-140°С и завершилась в течение 12 час После отгонки летучих продуктов в вакууме 0.1 мм рт. ст. при 120 °С был получен фосфонат (IV), который очистили колоночной хроматографией. Структура фосфоната (IV) была доказана ЯМР ¹H, ¹³C и ³¹P спектрами, а также масс-спектром в котором обнаруживается пик массового иона. Нагреванием с соляной кислотой соединение (IV) превратили в (*R*)-(+)-фосфоно-аспарагиновую кислоту (V). Это соединение было ранее получено другим более сложным способом [2]. Физико-химические свойства и угол оптического вращения полученного нами соединения и описаного в литературе совпадают.

Метил (*S*)-трет-бутоксикарбониламино-3-гидроксипропионат (II). К 10.5 г (0.05 моля) хлоргидрата (*S*)-метилсерината в 10 мл ТГФ прибавляют 15 г триэтиламина при -0 °С и перемешивают 30 мин, затем при той же температуре прибавляют 12 г Вос₂O, повышают температуру до комнатной и перемешивают 6 ч, после чего 3 ч кипятят с обратным холодильником. Охлаждают реакционную смесь и выливают в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия, экстрагируют продукт эфиром. После упаривания эфира получают с выходом 90% продукт (II). $[\alpha]_D^{20}$ -18.0 (MeOH, С 5), что отвечает описанному ранее соединению (II) [1]. Бесцветное масло. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д. (*J*, Гц): 1.44 с [9H, (CH₃)₃C]; 3.77 с (3H, CH₃O); 3.9 м (2H, CH₂) 4.38 м (1H, CHN); 5.57 ш (1H, NH).

Метил (*R*)-трет-бутоксикарбониламино-3-бромпропионат (III). К 6.5 г (0.03 моля) соединения (II) и 12 г трифенилфосфина (0.046 моля) в 40 мл хлористого метилена при -80 °С прибавляют по каплям 10 г (0.05 моля) бромтрихлорметана. Затем постепенно повышают температуру до комнатной. Перемешивают 1 ч, фильтруют осадок, упаривают растворитель, разбавляют пентаном, снова фильтруют осадок. Упаривают пентан, остаток перегоняют в вакууме. Выход 60%, $T_{\text{кип.}} = 110$ °С (0.08 мм рт ст). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д. (*J*, Гц): 1.44 с [9H, (CH₃)₃C]; 3.77 с (3H, CH₃O), 3.78 д.д (1H, *J* 3.5, *J* 11.5, BrCH), 3.90 д.д (1H, *J* 3, *J* 11.5 BrCH), 4.4 м (1H,CHN), 5.57 (1H, уш. д, *J* 7.5, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 28.26 с [(CH₃)₃C]. 33.95 с (BrCH₂); 52.90 с (CHN); 54.01 с (CH₃O); 80.45 с (CO); 154.95 с (C=O); 169.65 с (C=O). Найдено, %: С 38.35; Н 5.77; Br 28.10. C₉H₁₆BrNO₄ Вычислено, %: С 38.31; Н 5.72; Br 28.32.

Метил (*R*)-трет-бутоксикарбониламино-3-(диэтоксифосфорил)-пропионат (IV). К 7 г (0.025 моля) бромид (III) прибавляют 20 мл (0.12 моля) триэтилфосфита и нагревают 24 ч при 140 °С. Затем избыток триэтилфосфита и другие летучие продукты удаляют в вакууме 0.1 мм рт. ст. при нагревании до 110-120°С. В результате получают спектроскопически чистый фосфонат (IV), который дополнительно очистили колоночной хроматографией. R_f 0.50 (1:1, EtOAc-гексан); $[\alpha]_D^{21} = +12.8$ (с 1.0, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д. (*J*, Гц): 1.31 т, (6H, *J* 7.2, CH₃); 1.44 с (9H, (CH₃)₃C), 2.33 д (2H, *J* 13.5, PCH), 3.81 с (3H, CH₃O), 4.10 м (4H, OCH₂), 5.78 д (1H, *J* 8, CHN), 6.86 ш (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д. (*J*, Гц): 16.4 д (*J* 2.0); 28.0 д (*J* 141.5, PC); 28.3 с [(CH₃)₃C]; 50.0 д (*J* 5.0, OCH₃); 62.1 д

(*J* 3.0, C-N), 62.0 д (*J* 4.0, OCH₂); 80.0 с [(C₂H₅)₃C]; 155.0 с (C=O); 172 д (*J* 6.0, C=O). Спектр ЯМР ³¹P (CDCl₃), δ, м.д.: δ_P 26.5. Найдено, %: N 4.11; P 9.21. C₁₃ H₂₆NO₇P. Вычислено, %: N 4.13; P 9.13.

2-(*R*)-Амино-3-фосфопропионовая кислота (V). Соединение (IV) (0.66 г, 0.02 моля) нагревали до кипения с соляной кислотой в течение 12 час. Затем воду упарили, остаток промыли этилацетатом к продукту добавили избыток окиси пропилена и смесь перемешивали при т. комн. в течение ночи Растворитель удалили. Остаток перекристаллизовали из водного спирта. Выход 65%, T_{пл.} >200 °C, [α]_D²⁰ +15 (с 1, 1 N NaOH/H₂O) [2]. Спектр ЯМР ¹H (D₂O), δ, м.д. (*J*, Гц): 2.12 м (1H); 2.3 м (1H), 4.15 м (1H). Спектр ЯМР ¹³C (D₂O), δ, м.д. (*J*, Гц): 28.2 д (*J* 131.0, PC); 49.9 д (*J* 4.5, CN); 172.0 д (*J* 13.0, C=O).

Литература

1. McKillop, A.; Taylor, R. J. K.; Watson, R. J.; Lewis, N. //Synthesis 1994, N 1, P.31–33.
2. Smith E. C. R., McQuaid L. A., Paschal J. W., DeHonesto J. //J. Org. Chem. 1990, Vol 55, N 14, P. 4472–4474.
3. Stocking E. M., Schwarz J. N., Senn H., Salzmann M., Silks L. A. // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1997, N 16, 2443–2447.
4. Phadnis P. P., Muges G. // Org. Biomol. Chem. 2005, Vol. 3, N 13, P. 2476–2481.

УДК 547.241

Колодяжная А.О., Колодяжный О.И.

Институт биоорганической химии и Нефтехимии НАН Украины

СТЕРЕОХИМИЯ НУКЛЕОФИЛЬНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ У АТОМА ФОСФОРА

Стереоселективні реакції ахіральних тривалентних фосфоровмісних сполук з хіральними нуклеофілами, які є похідними вторинних спиртів, амінів, амінокислот, проаналізовані і обговорені.

Ключові слова: Стереохімія; нуклеофільне заміщення, хіральні аміни, амінокислоти.

Стереоселективные реакции ахиральных трехвалентных фосфорсодержащих соединений с хиральными нуклеофилами, являющихся производными вторичных спиртов, аминов, аминокислот, проанализированы и обсуждены.

Ключевые слова: Стереохимия; нуклеофильное замещение, хиральные амины, аминокислоты.

Stereoselective reactions of achiral trivalent phosphorus compounds with chiral nucleophiles derived from secondary alcohols, amines, aminoacids, were described.

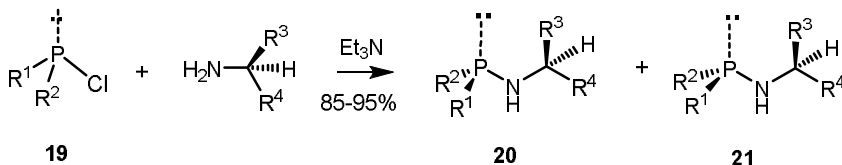
Keywords: Enantioselectivity; diastereoselectivity; chiral amines, aminoacids, chiral alcohols, nucleophilic substitution.

Несимметрично замещенные хлорфосфины реагируют диастереоселективно с хиральными 1-метилбензиламинами с образованием диастереобогащенных аминокислот **21** и **22** (85-90% *de*), которые после перекристаллизации были

выделены как стереохимически чистые соединения. Было найдено, что реакция (*S*)-1-метилбензиламина с хлорфосфинами, ведет к образованию (*R_P*)-аминофосфинов, в то время как (*R*)-1-метилбензиламин давал аминофосфины с (*S_P*)-конфигурацией у атома фосфора (Таблица 1)

Таблица 1.

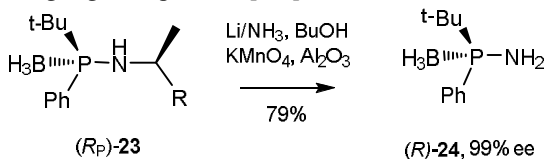
Реакции хлорфосфинов с хиральными первичными аминами



19				20	21	
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Конфигурация амина	Конфигурация продукта	<i>dr</i>
t-Bu	Ph	Me	Ph	(<i>S</i>)	(<i>R</i>)	10:90
t-Bu	Ph	Me	Ph	(<i>R</i>)	(<i>S</i>)	90:10
t-Bu	<i>i</i> -Bu	Me	Ph	(<i>S</i>)	(<i>R</i>)	36:64
t-Bu	Ph	Me	Npht	(<i>R</i>)	(<i>S</i>)	6:1
Me	Ph	Me	Ph	(<i>S</i>)	(<i>S</i>)	5:1
t-Bu	Me	Me	Npht	(<i>S</i>)	(<i>R</i>)	3:1
t-Bu	Ph	Me	<i>p</i> -An	(<i>S</i>)	(<i>R</i>)	4:1
Mes	Ph	Me	Ph	(<i>S</i>)	(<i>R</i>)	75:25

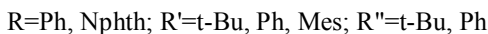
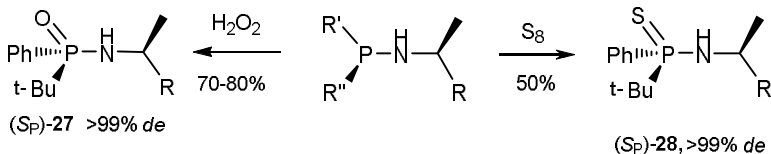
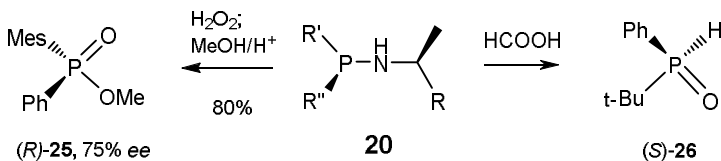
Аминофосфины **20** являются полезными исходными реагентами для получения энантимерно чистых соединений. Обработка аминофосфинов **20** бораном в THF приводит к образованию стабильного кристаллического аддукта **23** с количественным выходом. Группа BH_3 фосфин боранов **23** может быть легко удалена обработкой диэтиламином, с образованием энантимерно чистых (*R_P*)-аминофосфинов **20** с высоким выходом.

Реакция протекала стереоспецифично с сохранением абсолютной конфигурации. Депротекция **23** осуществлялась обработкой амидом лития и приводила к образованию аминофосфин борана **24** [1-3]

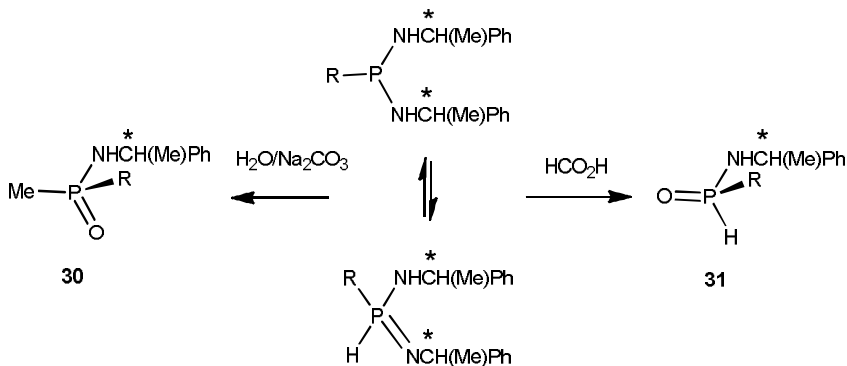


Окисление соединений **20** перекисью водорода в диоксане также протекало стереоспецифично и давало окиси аминофосфина **25** с очень хорошими выходами и чистотой. Ацидолиз **20** приводит к образованию энантимеров третбутилфенилфосфин оксида **26**.

Реакция трехвалентных соединений фосфора с серой протекала стереоспецифично с инверсией конфигурации у атома фосфора и с полным сохранением энантимерной чистоты и соотношением диастереомеров. Однако отмечалось, что некоторые аминофосфины реагируют стереоселективно с элементарной серой. В этом случае реакция протекала с асимметрической индукцией у фосфора и образованием преимущественно одного из двух возможных диастереомеров **28** [1-3].



Бис-аминофосфины легко подвергались ацидозу и гидролизу, с образованием фосфинистых амидов **30**, **31**. Эти реакции удобно проводить обрабатывая бис-аминофосфины муравьиной кислотой в толуоле или водой в присутствии карбоната натрия [1].



29

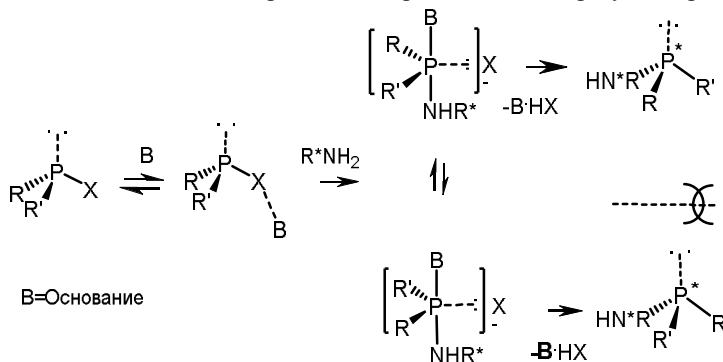
В большинстве случаев нуклеофильное замещение в хиральных соединениях трехвалентного фосфора протекает с инверсией абсолютной конфигурации у атома фосфора по S_N2P типу через пентакоординированные интермедиаты, содержащие атакующие и уходящие группы в апикальных положениях

Полученные результаты, показывают значительное влияние третичного органического основания на процесс нуклеофильного замещения у трехвалентного фосфора. Зависимость стереоселективности от температуры показывает, что реакция не является кинетически контролируемой, потому что в случае, кинетически контролируемых реакций уменьшение температуры повышает стереоселективность. Кроме того влияние различных факторов на стереохимический ход реакции указывает на конкуренцию между образованием пентакоординированного интермедиата и его депротонированием. Поэтому увеличение силы и concentra-

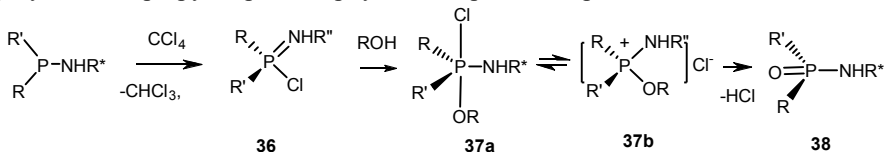
ции органического основания приводит к депротонированию интермедиата до того как равновесие установится. Это объясняет уменьшение стереоселективности реакции при низкой температуре.

Понижение температуры замедляет псевдovoращение лигандов, потому пентакоординированный интермедиат депротонируется раньше, чем достигается равновесие.

Механизм нуклеофильного замещения у трехвалентного атома фосфора включает псевдovoращение Берри и обмен лигандами у пентакоординированного интермедиата атома фосфора, в результате чего образуется термодинамически наиболее стабильный диастереомер. Стабильность интермедиата **b**, апикофильность лигандов, а также асимметрическая индукция под влиянием оптически активного 1-метилбензиламина определяет стереохимический результат реакции [3].

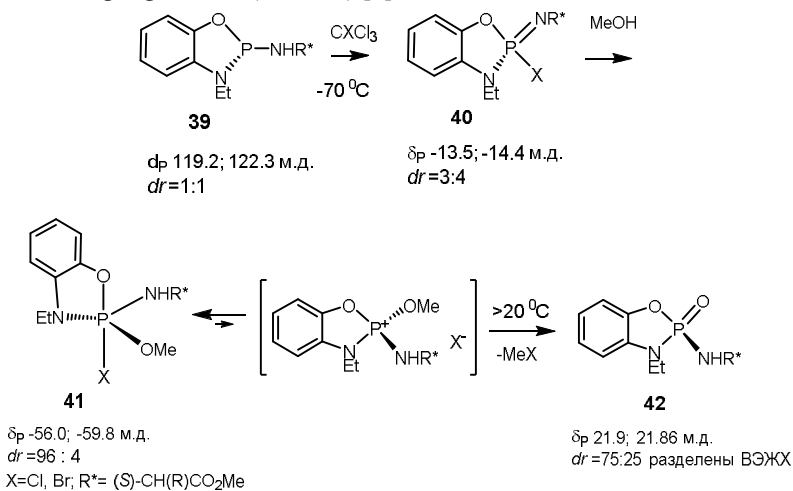


Исследование механизма реакции аминофосфинов **36** с четыреххлористым углеродом показало что реакция протекала через образование хлориминофосфоранов **36**. Хлориминофосфораны **36** были выделены перегонкой в вакууме как бесцветные жидкости, представлявшие собой смеси двух диастереомеров в соотношении 1:2. Обработка хлориминофосфоранов **36** метанолом давала алкокси-фосфониевые соли **37b**, которые при низкой температуре регистрировали ЯМР. Псевдovoращение лигандов в пентакоординированном соединении **37** приводило к образованию наиболее термодинамически стабильного диастереомера **38** [1,2]. Соль **37b** была преобразована в *N*-фосфорилированные эфиры аминокислот **38** в результате перегруппировки Арбузова с хорошей стереоселективностью.



Этот механизм был подтвержден в случае трёхвалентных соединений фосфора **39**, содержащих пятичленный 1,3,2-оксазафосфолановый цикл. Реакция соединений **39** с тетрагалогенидами метана приводила к образованию двух диастереомеров галогениминофосфоранов **40**. Хлориминофосфораны **40** присоединяли метанол, с образованием алкоксигалогенфосфоранов **41**. С помощью ЯМР ^{31}P спектров удалось зарегистрировать сигналы, принадлежащих диастереомер-

рам **41** (δ_p -56 и -58 м.д.) в соответствии со структурой пентакоординированного атома фосфора. При нагревании алкоксифосфоран **41**, превращался в циклический амидофосфолан **42** (δ_p 75:25) [1].



Список литературы

1. Kolodiazhnyi, O. I. *Asymmetric Synthesis in Organophosphorus Chemistry: Synthetic Methods, Catalysis and Applications*, John Wiley: Weinheim, 2016, p. 398.
2. Kolodiazhnyi, O. I.; Kukhar, V. P.; Kolodiazhna, A. O. *Tetrahedron: Asymmetry* 2014, 25, 865–922.
3. Kolodiazhnyi, O. I. Recent advances in asymmetric synthesis of P-stereogenic phosphorus compounds. In: J.-L. Montchamp (Ed.), *Topics in Current Chemistry*; Springer International Publishing: Switzerland, 2015, 361, pp. 161–236.

УДК 547. 831

Круподер Т.О., Суховєєв В.В., Янченко В.О., Демченко А.М.

Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя

СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ НОВИХ ПОХІДНИХ 8-ГІДРОКСИХІНОЛІНУ

У даній статті наведено синтез нових похідних 8-гідроксихіноліну, змодельовано фармакологічну активність одержаних похідних та з'ясовано їх ймовірну токсичність.

Ключові слова: похідні 8-гідроксихіноліну, токсичність, фармакологічна активність.

В данній статтє приведєн синтез нових производных 8-гидроксихинолина, смоделирована фармакологическая активність полученных производных и определена их вероятная токсичность.

Ключевые слова: производные 8-гидроксихинолина, токсичность, фармакологическая активність.

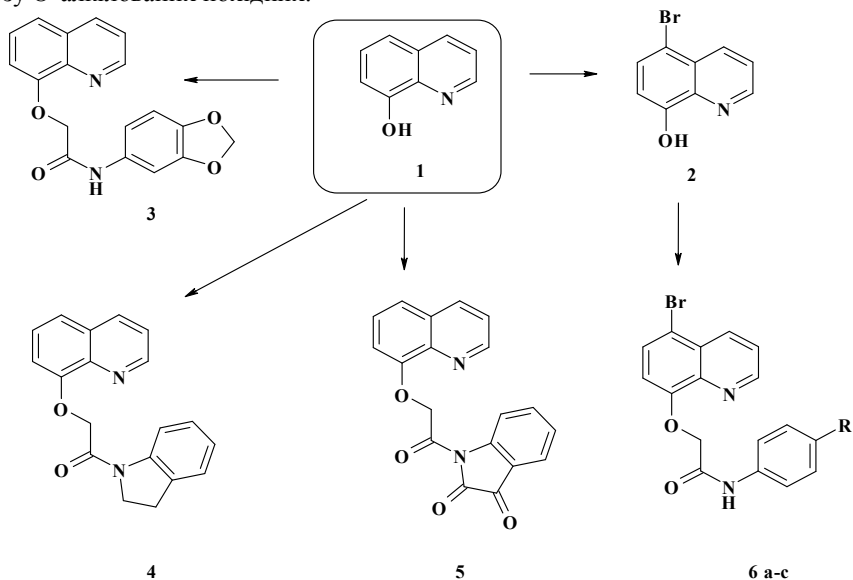
This article presents the synthesis of new derivatives of 8-hydroxyquinoline, the pharmacological activity of the derivatives is modeled and their acute toxicity is elucidated.

Key words: 8-hydroxyquinoline derivatives, toxicity, pharmacological activity.

На сьогодні у медичній практиці знайшли застосування три ряди похідних хіноліну: похідні 8-оксихіноліну, 4-амінохіноліну та 8-амінохіноліну. Похідні 4-амінохіноліну є відомими антималярійними засобами шизонтотропної дії, тоді як похідні 8-амінохіноліну застосовують в якості антималярійних засобів гаметотропної дії [1]. Крім цього, серед похідних хіноліну знайдено сполуки з антиаритмічною [2], антиалергічною [3], протипухлинною [4] та протівірусною (анти-ВІЛ) [5] активностями. Похідні 8-оксихіноліну знайшли застосування як антибактерійні та антисептичні засоби. Наприкінці ХХ сторіччя серед похідних 8-гідроксихіноліну знайдено сполуки з протівіразковою активністю [6–8].

Тому **метою** нашої роботи є синтез нових похідних 8-гідроксихінолінів (**3а-с**) та дослідження їх біологічної активності.

Об'єктом обрано 8-гідроксихінолін, який є вихідною речовиною для синтезу О-алкілованих похідних.



Алкілуванням 8-гідроксихіноліну (**1**) N-замісненими хлорацетамідами в середовищі ацетонітрилу за присутності надлишку K₂CO₃ було одержано ряд хінолін-8-іл-окси-N-арил(гетерил)ацетамідів (**3-5**). При бромованні 8-гідроксихіноліну (**1**) було одержуємо 5-бромо-8-гідроксихінолін (**2**), при алкілуванні якого хлорацетанілідами одержано сполуки **6а-с**.

Склад та будову синтезованих сполук (**3-6**) підтверджено елементним аналізом та даними ЯМР ¹H-спектроскопії.

Прогнозування фармакологічної властивості нових похідних було здійснено за допомогою комп'ютерної програми Prediction of Activity spectra for Substances (PASS) [9].

Експериментальна хімічна частина

Синтез 5-бромо-8-гідроксхіноліну (2). До розчину 0,05 моль 8-гідроксхіноліну (1) в 100 мл оцтової кислоти додали 0,05 моль бромю. Реакційну суміш кип'ятили із зворотним холодильником 2 години. Після охолодження виливали в 250 мл води. Осад, що випав, відфільтровували та висушили.

Синтез хінолін-8-іл-окси-N-(3,4-метилendioксифеніл)ацетаміду (3). До суміші 0,01 моль 8-гідроксхіноліну (1) та 0,015 моль K_2CO_3 в 30 мл ацетонітрилу додали 0,01 моль N-(3,4-метилendioксифеніл)ацетаміду. Реакційну суміш кип'ятили із зворотним холодильником 2 години. Після охолодження виливали в 250 мл води. Осад, що випав, відфільтровували та висушили. Перекристалізували з пропанолу-2.

Аналогічно до сполуки (3) були отримані сполуки (4, 5).

Сполуки (6a-c) було синтезовано аналогічно до сполуки (3) з 5-бромо-8-гідроксхіноліну (2) та відповідних хлорцетанілідів.

Експериментальна фармакологічна частина

Встановлено, що для сполук (3-5) імовірність прояву активності як інгібітора гліцеринового ефіру монооксигенази знаходиться в межах 61,6–65,0%, антагоніста нікотинових рецепторів (Nicotinic alpha-6-beta-3-beta-4-alpha-5-receptor antagonist) в межах 69,0–50,9%, інгібітора глікозилфосфотидилінозитолфосфоестерази 55,9–50,7%, а інгібітора глутатіонтіолестерази – 44,1–61,8%.

Таблиця 1.

Імовірна фармакологічна активність синтезованих сполук (3-5)

Фармакологічна активність, %	Імовірність активності (γ %)		
	3	4	5
Glyceryl-ether monoxygenase inhibitor	61,6	62,8	65,0
Nicotinic alpha-6-beta-3-beta-4-alpha-5-receptor antagonist	50,9	69,0	61,7
Glycosylphosphatidylinositol phospholipase D inhibitor	50,7	50,7	55,9
Glutathione thiolesterase inhibitor	47,6	44,1	61,8

Виявлено, що синтезовані сполуки (6a-c) в подальшому можуть бути використані як антипротозойні, антиневролетичні, протиінфекційні засоби, а також можуть виявити інгібуючу дію щодо гліцеринового етеру монооксигенази, фактора транскрипції STAT3, інсуліну тощо (табл. 2).

Таблиця 2.

Ймовірна фармакологічна активність синтезованих сполук (6a-c)

Фармакологічна активність, %	Імовірність активності (γ %)		
	6a	6b	6c
Glyceryl-ether monoxygenase inhibitor	61,6	59,0	56,5
Antiprotozoal (Amoeba)	55,4	55,8	51,6
Antineurotic	51,4	52,0	59,5
Transcription factor STAT3 inhibitor	53,5	56,5	54,4
Insulysin inhibitor	48,2	53,5	46,1
Antiinfective	39,7	45,3	35,1

Залежність вірогідної фармакологічної активності сполук (**6 a-c**) від їх будови наведено на рис. 1.

Прогнозування можливої токсичності було здійснено за допомогою програми CUSAR Online [10]. За допомогою комп'ютерного прогнозування встановлено (табл.3), що всі синтезовані сполуки в основному відносяться до 4 та 5 класу токсичності, що дає можливість продовжувати пошук нових похідних 8-гідроксигіноліну.

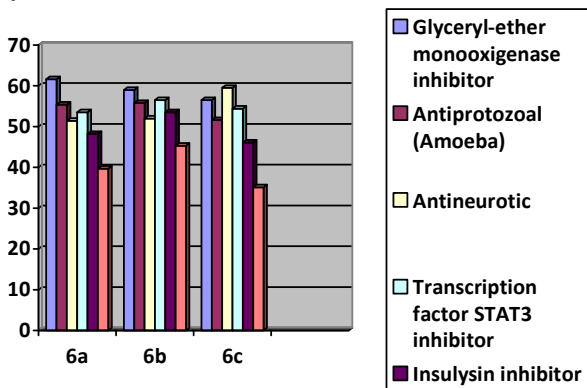


Рис. 1. Залежність активності сполук (**3a-c**) від їх будови (у %)

Таблиця 3

Гостра токсичність та класи токсичності синтезованих сполук

Сполука	Rat IP*	Rat IV*	Rat Oral*	Rat SC*
	LD ₅₀ , mg/kg	LD ₅₀ , mg/kg	LD ₅₀ , mg/kg	LD ₅₀ , mg/kg
	Classification	Classification	Classification	Classification
3	813,800	111,400	1658,000	2822,000
	Class 5	Class 4	Class 4	Non Toxic
4	248,600	70,890	573,900	68,290
	Class 4	Class 4	Class 4	Class 3
5	548,100	100,900	103,600	269,600
	Class 5	Class 4	Class 3	Class 4
6a	1141,000	125,600	1384,000	4053,000
	Class 5	Class 4	Class 4	Non Toxic
6b	1111,000	134,600	1600,000	5528,000
	Class 5	Class 4	Class 4	Non Toxic
6c	715,100	151,000	2110,000	5095,000
	Class 5	Class 4	Class 5	Non Toxic

* Шляхи введення: IP – внутрішньочеревний; IV – внутрішньовенний; Oral – оральний; SC – підшкірний.

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

1. Нами було синтезовано нові похідні 8-гідроксигіноліну та досліджено деякі фізико-хімічні властивості.
2. За допомогою комп'ютерної програми PASS змодельовано фармакологічну активність досліджуваних речовин.

3. За допомогою комп'ютерної програми GUSAR розраховано гостру токсичність та визначено класи токсичності синтезованих сполук.
4. Виявлено, що отримані похідні 8-гідроксохіноліну можуть бути використані в якості активних субстанцій лікарських засобів.

Література

1. Фармацевтическая химия. / Под ред. Т.В. Плетеновой. – М.:Издательский центр «Академия», 2004, 384 с.
2. Hardstone, J.D.; Palmer, M.J. A.; Campbell, S.F.; A convenient synthesis of 2,4-diaminoquinoline derivatives. *Tetrahedron Lett* 1984, 25, 42, 4813.
3. O'Brien, M.; Sledeski, A.W.; Truesdale, L.K.; Approaches to p-hydroxyphenoxy-methylquinolines which avoid intermediate chloromethylquinolines for the synthesis of the LTD4 antagonist, RG 12525. *Tetrahedron Lett* 1997, 38, 4, 509.
4. Boehm, J.C.; Kingsbury, W.D.; Jakas, D.R.; et al.; Synthesis of water soluble (aminoalkyl) camptothecin analogues: Inhibition of topoisomerase I and antitumor activity. *J Med Chem* 1991, 34, 1, 98-107.
5. Wipf, P.; Kim, Y.; Studies toward the large-scale synthesis of the HIV proteinase inhibitor Ro 31-8959. *J Org Chem* 1994, 59, 13, 3656.
6. Brown, T.H.; Reavill, D.R.; Wiggall, K.J.; Ife, R.J.; Keeling, D.J.; Leach, C.A.; Meeson, M.L.; Parsons, M.E.; Theobald, C.J.; Reversible inhibitors of the gastric (H⁺/K⁺)-ATPase. 3. 3-Substituted-4-phenylaminoquinolines. *J Med Chem* 1992, 35, 18, 3413.
7. Ife, R.J.; Brown, T.H.; Leach, C.A. (SmithKline Beecham plc); 4-Amino-3-substituted quinolines as inhibitors of gastric acid secretion. AU 8778741; EP 0259174; JP 1989500664; US 4806549; US 4806550; WO 8801621 .
8. Atkins, R.J.; et al.; Synthetic routes to quinoline derivatives: Novel syntheses of 3-butyl-8-methoxy-4-[(2-methylphenyl)amino]quinoline and 3-butyl-8-(2-hydroxyethoxy)-4-[(2-methylphenyl)amino]quin. *Org Process Res Dev* 1997, 1, 3, 185.
9. Комп'ютерна програма Prediction of Activity spectra for Substances. [Електронний ресурс]: Назва з екрану. – Режим доступу: <http://pharmaexpert.ru/PASSonline/predict.php>;
10. Gusar online [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://pharmaexpert.ru/GUSAR/acutoxpredict.html>. – Назва з екрану.

УДК 543.272

Кузьменко І.С., Гриценко В.В.

Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя

ДОСЛІДЖЕННЯ ВМІСТУ РОЗЧИНЕНОГО КИСНЮ У ВОДІ РІЧКИ ОСТЕР

У даній статті проаналізовано дослідження вмісту розчиненого кисню у воді р. Остер, що знаходиться на території Ніжинського району Чернігівської області.

Ключові слова: розчинений кисень, окиснення, фізико – хімічні показники, водоресурсний потенціал.

В данній статтє проаналізовані дослідження содержанія растворенно-го кислорода в водє р. Остер, что находитєся на території Нежинського району Чернігівської області.

Ключевіє слова: растворенний кислород, окислення, фізико-хімічніє показателі, водоресурсний потенциал.

This article analyzes the research dissolved oxygen in the water of the river Oster, located on the territory of Nizhyn district of Chernihiv region.

Keywords: dissolved oxygen, oxidation, physical - chemical parameters, the water resources potential.

Водоресурсний потенциал України належить до однієї із найважливіших природних характеристик, які визначають можливості економічного розвитку країни, і при цьому є основою її екологічного благополуччя. Наявність розвине-ної мережі водних об'єктів відіграє визначальну роль у забезпеченні населення України високоякісними природними рекреаційними зонами [1].

Водні ресурси України представлені водами річок, водосховищ, озер, каналів, ставків, боліт, підземних водоносних горизонтів і морськими водами. Сума-рні запаси поверхневих і підземних вод України становлять 94,3 км³, а без ура-хування припливу із суміжних територій - 59,4 км³[2].

Гідрографічна мережа Чернігівської області належить до басейну Дніпра. На території області протікає 1570 річок загальною довжиною 8369 км [3]. Проте незважаючи на багатство водних ресурсів нашої області, щороку помічається по-гіршення їх екологічного стану. Постійно з'являються повідомлення про появу стороннього запаху чи кольору у водах. Річка Остер не стала виключенням. У ЗМІ неодноразово висвітлювались коментарі та фотографії з даною проблемою. Особливо гостро вона постала в 2016 році.

22–23 червня 2016 року в річці Остер на території Ніжинського та Носівського районів Чернігівської області були виявлені зміни кольору води та наявність стороннього запаху. Станом на 01.07.2016 року аналогічна ситуація від-бувалася в р. Остер на території Козелецького району Чернігівської області [4].

Остер є річкою у Чернігівській області, лівою притокою Десни (бас. Дніпра). Довжина 199 км, площа басейну 2970 км². Остер тече широкою доли-ною по Придніпровській низовині по території Бахмацького, Ічнянського, Борз-нянського, Ніжинського, Носівського, Бобровицького та Козелецького районів і впадає в р. Десна біля м. Остра. Басейн Остра заболочений, є торфовища. Жив-лення переважно снігове. Використовується для господарсько побутових потреб, риборозведення. В заплаві річки споруджено Остерську осушувальну систему. Основні міста на річці Остер – Ніжин, Козелець, Остер [5].

Саме з огляду на появу даної проблеми, метою нашої роботи було дослідити загально-санітарні хімічні показники води річки Остер. Як об'єкт дослідження ми використовували воду річки Остер, одним з предметів нашого дослідження був вміст розчиненого кисню в даній воді.

Розчинений у воді кисень належить до найважливіших фізико-хімічних показників, які впливають на екологічний стан водних екосистем. Він є одним із найбільш потужних природних окислювачів. Його вміст у великій мірі визначає якість води завдяки інтенсифікації процесів самоочищення, фізико-хімічної

трансформації й гідробіологічного кругообігу речовин [6]. Розчинений кисень знаходиться у воді у вигляді молекул O_2 . Кількість розчиненого кисню у воді має велике значення для оцінки санітарного стану водоймищ і його зниження вказує на різкі зміни біологічних процесів у водоймищі, а також на заболочення водоймища речовинами, які біохімічно активно окислюються. Концентрація розчиненого кисню у воді залежить від природних чинників – атмосферного тиску, температури води, вмісту в ній розчинених солей.

Наявність кисню у воді також визначає можливість підтримання онтогенезу гідробіонтів. Для нормального розвитку риб необхідно мінімум 5 мг/дм^3 кисню, а зниження концентрації газу до 2 мг/дм^3 призводить до їх масової загибелі [7].

Таблиця 1

Вміст розчиненого кисню у воді р.Остер

Дата проби	Концентрація кисню, мг/л
31.10.2016	6,68
09.11.2016	3,54
16.11.2016	5,8
22.11.2016	7,48
01.03.2017	3,48

Після дослідження вмісту розчиненого кисню в річці Остер можна зробити висновок, що його концентрація періодично змінювалась (таблиця 1). В осінні місяці вона була спочатку на межі норми, а потім почала різко падати за рахунок того, що в цей період закрили шлюзи і рівень води знизився. Після того як воду спустили, ми відповідно спостерігаємо збільшення концентрації.

Основними джерелами надходження кисню у воду є атмосфера, де він міститься в значній кількості, а також фотосинтетична діяльність фітопланктону. Збагачення води киснем також може відбуватися внаслідок турбулентності потоку, випадіння дощу.

Після вимірювання вмісту розчиненого кисню навесні, ми знову спостерігаємо зменшення його концентрації, що негативно впливатиме на діяльність всіх живих організмів. Окиснення речовин та дихання водних організмів – основні чинники витратної частини балансу кисню у водних об'єктах. Досить переконливими також є також твердження ряду дослідників про вплив характеру й типу живлення річок на рівень збагачення їх вод розчиненим киснем. Найбільша кількість кисню міститься у поверхнево-схилових водах, а найменша – у ґрунтових. Зменшення вмісту розчиненого кисню влітку, можливо, пов'язано з переходом річок на ґрунтове живлення [7].

Література:

1. Дослідна робота на тему: "Екологічні дослідження водних об'єктів України" [Інтернет ресурс], режим доступу: 77.121.11.22/ecolib/3/4/5.doc.
2. Коршикова И.А. Состояние водных ресурсов Донецкой области и их диагностика. Економічний вісник Донбасу №1 (23), 2011.
3. Стан водних ресурсів у Чернігівській області [Інтернет ресурс], режим доступу: http://5ka.at.ua/load/ekologija/stan_vodnikh_resursiv_u_chernigivskij_oblasti_regionalna_dopovid/18-1-0-10730

4. Великі проблеми мальовничої річки Остер [Інтернет ресурс], режим доступу: <http://dei.gov.ua/2012-01-22-11-53-44/2012-01-22-11-47-42/golovni-novini/3181-veliki-problemi-malovnichoji-richki-oster.html>
5. Марисова І.В. Остер // Географічна Енциклопедія України / <http://www.poezdnik.kiev.ua/reki/oster/oster.html>
6. Совгіра С. В., Гончаренко Г. Є., Бакай С. І. Методика хімічного дослідження води відкритих водойм.
7. Осадчий В.І., Осадча Н.М. Кисневий режим поверхневих вод України. Наук. праці УкрНДГМІ, 2007, Вип. 256.

УДК: 502:543.55

Кухельна Н.В.

Національний педагогічний університет імені М.П. Драгоманова

ДОСЛІДЖЕННЯ НАВКОЛИШНЬОГО СЕРЕДОВИЩА МЕТОДАМИ ЕЛЕКТРОХІМІЧНОГО АНАЛІЗУ

Науково-дослідницька діяльність під час навчального процесу тривалий час використовується при підготовці вчителів хімії, зокрема, у курсі «Фізико-хімічні методи дослідження». Прикладом є експерименти по дослідженню якості питної води.

Ключові слова: науково-дослідницька діяльність, кондуктометрія, потенціометрія, якість питної води.

Научно-исследовательская деятельность в учебном процессе длительное время используется при подготовке учителей химии, в том числе, в курсе «Физико-химические методы исследований». Примером являются эксперименты по исследованию качества питьевой воды.

Ключевые слова: научно-исследовательская деятельность, кондуктометрия, потенциометрия, качество питьевой воды.

Research activities in the learning process for a long time used in the preparation of teachers of chemistry, including, in the course "Physical and chemical methods of research." For example, a pilot study of quality of drinking water .

Keywords: research activity, conductivity, potentiometry, the quality of drinking water.

Навчальним планом підготовки бакалаврів за спеціальністю 6.040101 «Хімія*» передбачено вивчення курсу «Фізико-хімічні методи дослідження». Курс розраховано на 93 години, з них: 31 год. – лекцій та 62 год – лабораторні роботи. Програмою курсу увесь навчальний матеріал поділено на 2 модулі, один з яких відведено на вивчення електрохімічних методів дослідження. Слід зазначити, що за навчальним планом у нашому вузі вивчення даного курсу починається разом із вивчення курсу «Фізична хімія», що не є логічним, адже вивченню фізичних методів повинно передувати вивчення базових знань фізичної хімії на яких ці методи ґрунтуються.

Оскільки, із вивченням навчального матеріалу виникають певні труднощі, то для збільшення мотивації студентів, лабораторні роботи було вирішено прово-

дити досліджуючи об'єкти довкілля та продукти харчування. Таким чином, студенти знайомились із можливостями застосування окремих методів дослідження, їх перевагами та недоліками.

Зокрема, метод кондуктометрії було вирішено опановувати під час виміру загального солевмісту води. Об'єктом дослідження стала питна вода із різних джерел водопостачання, а також, мінеральна, що розповсюджена у торговельних мережах. Кожен зі студентів вибирав один або кілька об'єктів для дослідження їх загального солевмісту, а для порівняння, було запропоновано виміряти солевміст дистильованої води. Після дослідження, студенти мали зробити висновок, чи відповідає ця вода санітарно-технічним вимогам до питної води чи ні. Для ефективної роботи було придбано тестер для визначення загального солевмісту TDS-3.

Окремим дослідженням стало визначення загального солевмісту мінеральних вод, тому що цей показник є визначальним для їх класифікації, а саме, поділу на столову, лікувально-столову та лікувальну. За визначенням солевмістом було зроблено висновок щодо відповідності мінеральної води заявленим показникам.

Результати дослідження загального солевмісту в мг/л:

Назва об'єкту	Загальний солевміст, мг/л	Назва об'єкту	Загальний солевміст, мг/л
вода дистильована	1	вода з водогону м. Києва	245
Моршинська	86	Каліпсо 298	298
Бон Буассон	136	Миргородська	301
Aquarte	199	Трускавецька	371
Слобідська	240	Поляна квасова	4060
Карпатська	241		

Отже, отримані результати свідчать, що вода ТМ «Поляна квасова» за загальним солевмістом належить до лікувально-столової (від 1-10 г/л), а решта, крім дистильованої, до питної (до 1 г/л).

Метод потенціометрії опановували, визначаючи окисно-відновний потенціал питної та мінеральної води. Студенти повинні були самостійно ознайомитись із інформацією щодо окисно-відновного потенціалу води та внутрішнього середовища живих організмів і людини зокрема. Після проведення вимірів спеціальним тестером ORP студенти повинні зробити висновок, щодо використання досліджуваної води, беручи до уваги, що ОВП організму людини близько 100 мВ.

Результати дослідження загального солевмісту в мг/л:

Назва об'єкту	Окисно-відновний потенціал, мВ	Назва об'єкту	Окисно-відновний потенціал, мВ
вода дистильована	142	вода з водогону м. Києва	213
Ессентуки	153	Джерело 1 м. Трускавець	133
Нафтуса	160	Джерело 2 м. Трускавець	143
Боржомі	169	Трускавецька	164
Лужанська	186	Поляна квасова	167
Криниця м. Обухів	101	Розтоплений сніг	128

Отже, результати засвідчують, що найбільш придатною для вживання є вода з криниці м. Обухів.

Цікавим є той факт, що в процесі виконання дослідження у студентів виникло бажання перевірити ОВП снігу, освяченої води з Володимирського собору та повторити виміри через кілька днів, щоб перевірити як зберігання води впливає на її якість. Свої прагнення студенти успішно реалізували, що свідчить про їх зацікавленість та творчий підхід до виконання роботи.

УДК 54(077)

Лукашова Н.І., Микула М.С.

Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя

МЕТОДИЧНІ ПІДХОДИ ДО ВИВЧЕННЯ ПЕРІОДИЧНОГО ЗАКОНУ ЗА НОВОЮ ПРОГРАМОЮ З ХІМІЇ РІВНЯ СТАНДАРТУ

У статті проаналізовано еволюцію методичних підходів до вивчення періодичного закону у шкільному курсі хімії та змісту попередньої підготовки до його свідомого засвоєння учнями.

Ключові слова: зміст шкільного курсу хімії, періодичний закон як мета і засіб навчання, методичні підходи.

В статті проаналізовано еволюцію методических подходов к изучению периодического закона в школьном курсе химии и содержания предварительной подготовки к его сознательному усвоению учащимися.

Ключевые слова: содержание школьного курса химии, периодический закон как цель и средство обучения, методические подходы.

The article analyzes the evolution of methodological approaches to the study of the periodic law in the school course of chemistry and the content of preliminary preparation for its conscious mastering by students.

Key words: content of school chemistry course, periodic law as a goal and means of teaching, methodical approaches.

В умовах реформування хімічної освіти в Україні особлива увага надається теоретичним знанням, серед яких чільне місце займає періодичний закон – один із загальних законів природи, що виступає науково-теоретичною основою шкільного курсу хімії. Після вивчення періодичної системи, яка є теоретичним узагальненням і природною класифікацією всіх знань про хімічні елементи, змінюється характер викладання курсу хімії: нові факти співвідносяться із закономірностями, що передбачені системою, на допомогу пам'яті все частіше приходять умовиводи, дедукція посідає належне місце поряд з індукцією. Це можливо завдяки *пояснювальній, узагальнювальній і прогнозувальній* функціям, які виконує періодичний закон як методична основа вивчення хімії в загальноосвітніх навчальних закладах.

Посідаючи важливе місце у структуруванні курсу неорганічної хімії, він одночасно виступає як *метою, так і засобом її навчання* [1]. Прагнення до забезпечення певної рівноваги між ними зумовило пошуки різних підходів до вивчення періодичного закону у шкільному курсі хімії.

Історико-дидактичний аналіз розвитку методики навчання хімії як науки засвідчує актуальність знаходження відповідей на такі запитання: *Коли найкраще вивчати періодичний закон? Яким повинен бути зміст попередньої підготовки, щоб його сприймання учнями було свідомим?*

Питання ці достатньо важливі, оскільки пов'язані з проблемою загальної структури основного змісту шкільного курсу хімії. Зразок побудови курсу хімії на принципах періодичного закону свого часу подав Д.І.Менделєєв у своїй класичній праці «Основи хімії» [2], у змісті якої можна окреслити три основні частини. У першій *підготовчій частині* висвітлювались основні факти, поняття і закони хімії, характеризувались типові елементи і форми їхніх сполук, розглядалися деякі природні групи елементів. Вивчення цього важливого матеріалу передбачало *підготовку учнів до засвоєння періодичного закону*. Виклад *періодичного закону і періодичної системи хімічних елементів* становив зміст другої частини, яка вважалася *основною*. У третій частині подавалися відомості про хімічні елементи за групами, що було спрямовано на *розширення, поглиблення і конкретизацію відомостей про періодичну систему*. На цьому етапі періодичний закон використовувався вже як *науковий і дидактичний засіб подальшого вивчення хімічних елементів*.

Ця менделєєвська традиція умовного поділу курсу неорганічної хімії на три частини поступово ствердилася у вітчизняній методиці навчання хімії і певною мірою зберігається в сучасних курсах хімії для ЗНЗ, зазнаючи при цьому певної модифікації з урахуванням диференційованого підходу до навчання.

Водночас розвиток наукового знання й методичної думки *якісно змінили співвідношення цих структурних частин* як у часі їх вивчення, так і в змістовому наповненні. Було враховано, що, з одного боку, вивченню періодичного закону має передувати нагромадження необхідної інформації про елементи та їхні сполуки, щоб його сприймання учнями було достатньо переконливим. З другого боку, переоцінка такого підходу призводила до того, що періодичний закон вивчався на завершення курсу як узагальнення, а всі елементи та їх сполуки вивчалися учнями без знання періодичної системи, що свідчило про *ігнорування такої методичної функції* періодичного закону як *засобу навчання*. Це значно знижувало науковий рівень шкільного курсу хімії, гальмувало розвиток в учнів умінь аналізувати, зіставляти властивості хімічних елементів та їхніх сполук на основі виявлених закономірностей, сприяючи тим самим розвитку логічного мислення учнів.

У середині п'ятдесятих років минулого століття під впливом бурхливого розвитку структурних уявлень в хімії, змінилися погляди на побудову навчального предмета. Зокрема, Ю.Ходаков у 1946 році висловив *нову методичну ідею про наближення вивчення теорій і законів до початку курсу хімії* з тим, щоб більшу частину його розглядати на їх основі. Ця ідея, наслідком якої стало використання теоретичних знань як інструмента пізнання й систематизації хімічних фактів, цілеспрямовано розвивалась не лише в радянський період розвитку методики навчання хімії, а виявилася достатньо плідною і при конструюванні сучасного змісту хімічних курсів для загальноосвітніх навчальних закладів України.

Завдяки більш вимогливому відбору матеріалу, необхідного для засвоєння періодичного закону поступово було знайдено *можливості значного скорочення підготовчого етапу, і як наслідок, більш раннього його вивчення у шкільному курсі хімії, що спрямовано, насамперед на посилення теоретичного рівня змісту, фу-*

нкції пояснення, узагальнення та передбачення у навчанні. Саме це знайшло своє підтвердження у структурі нової навчальної програми з хімії для 7-8 класів для загальноосвітніх навчальних закладів [4], яка зазнала у цьому відношенні кардинальних змін у порівнянні з програмою [3], що діяла до 2015-2016 н.р. (табл. 1).

Слід наголосити, що хоча за навчальними програмами з хімії останніх десятиліть вивчення періодичного закону передувало вивченню хімічних елементів та їхніх сполук, водночас у структурі курсу все ж продовжує функціонувати так званий підготовчий етап, на якому здійснюється підготовка учнів до сприймання періодичного закону. *Які ж знання з цього приводу вважати опорними?*

Таблиця 1

Порівняльна таблиця структури попередньої й нової навчальних програм з хімії для 7-8 класів ЗНЗ

Послідовність тем навчального матеріалу	
Попередня програма з хімії [3]	Нова програма з хімії [4]
7 клас	7 клас
Вступ	Вступ
Тема 1. Початкові хімічні поняття	Тема 1. Початкові хімічні поняття
Тема 2. Прості речовини. Метали і неметали	Тема 3. Вода
	Тема 2. Кисень
8 клас	8 клас
Повторення основних питань курсу хімії 7 класу	Повторення основних питань курсу хімії 7 класу
Тема 1. Кількість речовини. Розрахунки за хімічними формулами	Тема 1. Періодичний закон і періодична система хімічних елементів. Будова атома
Тема 2. Основні класи неорганічних сполук	Тема 2. Хімічний зв'язок і будова речовини
Тема 3. Періодичний закон і періодична система хімічних елементів Д.І.Менделєєва. Будова атома	Тема 3. Кількість речовини. Розрахунки за хімічними формулами
Тема 4. Хімічний зв'язок і будова речовини	Тема 4. Основні класи неорганічних сполук

3 менделєєвського формулювання періодичного закону впливає, що учні повинні знати передусім властивості простих речовин, тобто елементів у вільному стані. Якісна характеристика передбачає знання відношення речовин до кисню, а також склад і характер вищих солетворних оксидів, гідроксидів. Тому за попередньою програмою (табл. 1) у підготовці учнів до свідомого засвоєння періодичного закону особливе значення відігравало вивчення основних класів неорганічних сполук, узагальнення і систематизація відомостей про них на рівні атомно-молекулярного вчення. В учнів формувалося загальнонаукове поняття «класифікація», забезпечувалося засвоєння положень про генетичний зв'язок речовин, про причинно-наслідкову залежність між природою хімічних елементів і властивостями утворених ними простих речовин, оксидів і гідроксидів. Відзначимо, що без опори на періодичний закон і періодичну систему, хімічний зв'язок і будову речовини, здобуття учнями цих знань носило формальний характер і не забезпечувало належний теоретичний рівень вивчення достатньо важливого в умовах компетентнісного підходу спектру конкретних знань про сполуки хімічних елементів, а саме про оксиди, основи, кислоти і солі. Ці недоліки усунуті завдяки структурним змінам у новій програмі з хімії для 7-8 класів ЗНЗ, відповідно до яких, насамперед, змінено логіку викладання навчального матеріалу у 8 класі

порівняно з попередньою програмою (табл. 1). На початок винесено теоретичний матеріал про періодичний закон, будову атома, хімічний зв'язок і будову речовини. Вивчення будови атома дає змогу пояснити причину явища періодичності зміни властивостей хімічних елементів та їхніх сполук, розкрити на вищому теоретичному рівні поняття валентності елементів у хімічних сполуках, з'ясувати електронну природу ковалентного та йонного хімічного зв'язків, розглянути поняття про ступінь окиснення та ознайомити з правилами його визначення у сполуках. Така послідовність має сприяти більш усвідомленому складанню учнями хімічних формул сполук, прогнозуванню їхніх властивостей.

Наближення у новій програмі з хімії періодичного закону до початку курсу з метою посилення теоретичного рівня вивчення основних класів неорганічних сполук викликало зміни й у структурі навчального матеріалу хімії 7 класу, пов'язаних з підготовкою учнів до сприймання періодичного закону. Як і в попередній програмі в темі «Кисень» на основі хімічних властивостей кисню вводиться поняття про реакцію сполучення та *оксиди металічних і неметалічних елементів*. Цю тему логічно продовжує нова тема «Вода», яка була відсутня у попередній програмі. Вивчення хімічних властивостей води дає змогу розглянути взаємодію оксидів з водою та ознайомитися з *характером гідратів оксидів*. Це забезпечує мінімальну фактологічну базу про сполуки хімічних елементів та їх властивості для подальшого вивчення періодичного закону і хімічного зв'язку у 8 класі. Реалізуючи навчальну програму з хімії для 7 класу, слід акцентувати особливу увагу на новому дидактичному навантаженні зазначених тем, пов'язаного з підготовкою учнів до свідомого засвоєння теоретичних знань, що у попередній програмі забезпечувалось під час вивчення теми «Основні класи неорганічних сполук».

У наступній темі «Кількість речовини. Розрахунки за хімічними формулами» формується поняття про кількість речовини – моль. Учні вчать обчислювати молярну масу, молярний об'єм газу, відносну густину газів, завдяки чому абстрактні поняття про атоми і молекули набувають реальних кількісних характеристик, що допоможе учням у подальшому зрозуміти кількісні відношення між речовинами у хімічних реакціях, полегшити розрахунки за хімічними рівняннями.

Далі за логікою викладання навчального матеріалу вивчається тема «Основні класи неорганічних сполук», яка має переважно фактологічний характер. Разом з тим, вперше у новій програмі з хімії *вивчення неорганічних речовин набуває теоретичного підґрунтя*, яке становлять періодичний закон, будова речовин, кількісні відношення в хімії. З'явилася можливість хімічний склад і властивості речовин логічно пов'язувати з розміщенням хімічних елементів у періодичній системі, а у практичній частині програми поступово перейти від простих до складних хімічних реакцій і розрахункових задач.

Результати дослідження нами педагогічної ефективності більш раннього вивчення періодичного закону, періодичної системи і будови атома за новою програмою з хімії для 7-8 класів засвідчило, що за такої логіки викладання навчального матеріалу з'являються додаткові можливості щодо посилення науково-теоретичного рівня шкільного курсу хімії, мотивацій навчання, використання методів наукового пізнання та проблемності, що сприяє більш успішному формуванню ключових і предметних компетентностей учнів під час вивчення хімії.

Література

1. Лукашова Н. І. Становлення і розвиток методики навчання хімії в загальноосвітніх школах України : [монографія] / Н. І. Лукашова. – Ніжин : Видавництво НДУ ім. М.Гоголя, 2010. – 315 с.
2. Менделеев Д.И. Основы химии. – [13-е изд.] – Т. 1-2 / Д. И. Менделеев. – М., Л. : Госхимиздат, 1974. – Т. 1. – 1974. – 624 с.; Т. 2. – 1974. – 708 с.
3. Програма для загальноосвітніх навчальних закладів : Хімія. 7-11 класи. – К. : ВТФ «Перун», 2006. – 31 с.
4. Програма для загальноосвітніх навчальних закладів : Хімія. 7-9 класи. 2012. [електронний ресурс]. – Сайт МОН України : <http://www.mon.gov.ua/>.

УДК 546.56:574.5(28)(476.2-21 Гомель)

Макаренко Т.В., Зайцева Т.С., Яценко Ю.А., Дымов А.В.

Гомельський державний університет ім. Ф. Скорини

ИЗУЧЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ МЕДИ В ВОДНЫХ ЭКОСИСТЕМАХ Г. ГОМЕЛЯ

Исучено содержание меди в донных отложениях, воздушно-водных растениях и пресноводных моллюсках водоемов г. Гомеля. Полученные данные свидетельствуют об отсутствии прямой зависимости между антропогенной нагрузкой и содержанием меди в компонентах водоемов, что требует дальнейшего детального изучения.

Ключевые слова: медь, донные отложения, воздушно-водные растения, пресноводные моллюски

The paper deals with the content of copper in bed silts, aero-aquatic plants and freshwater molluscs of water bodies in the city of Gomel. The data obtained indicate the lack of direct relationship between the anthropogenic load and the copper content in the components of water bodies, which requires further detailed study.

Keywords: copper, bed silts, aero-aquatic plants, freshwater molluscs

Цель исследований – определение содержания меди в воздушно-водной растительности IV экологической группы, донных отложениях и моллюсках в водоемах г. Гомеля, испытывающих различную антропогенную нагрузку.

Объектом исследования были выбраны донные отложения, водные воздушно-водные растения и моллюски.

Отбор проб производился с июня по август 2016 года стандартными методами [1] в период летней вегетации растений, когда накопление металлов в тканях макрофитов максимально. Были изучены 10 водоемов г. Гомеля, испытывающие различную антропогенную нагрузку. В образцах определялось содержание меди атомно-эмиссионным методом.

Результаты анализа содержания меди в донных отложениях представлены на рис. 1.

Контрольный водоем – старичный комплекс р. Сож, использовался ранее при исследованиях как водоем сравнения, так как не имеет видимых антропогенных нагрузок и находится на значительном удалении от г. Гомеля выше по течению.

По отсутствию видимой антропогенной нагрузки нами предполагалось, что водоем будет содержать минимальное количество изучаемых элементов, что и наблюдалось ранее, в исследованиях, проводимых с 1999 по 2010 года [2]. Однако после 2013 года водоем утратил связь с р. Сож, так как по данным гидрометцентра уровень воды в реке упал практически на один метр. В настоящее время в водоеме отсутствует течение, которое было ранее, водоем полностью стал зарастать растениями. На дне появилось много илистых отложений, и содержание металлов в растительности и моллюсках водоема значительно увеличилось. Идет вторичное загрязнение водоема, когда из донных отложений металлы начинают выходить в водную среду в доступной для организмов форме и поглощаются водными организмами. Об этом свидетельствует снижение содержания некоторых металлов в донных отложениях в сравнении с полученными ранее данными [2].

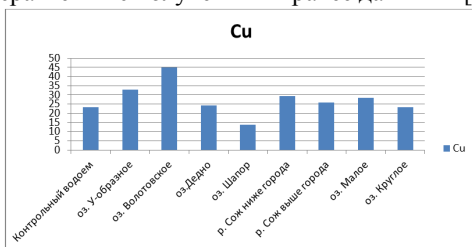


Рис. 1. Содержание меди (мг/кг сухого вещества) в донных отложениях водоемов г. Гомеля

Количество меди в донных отложениях контрольного водоема по данным 2016 г. практически такое же, как и в оз. Дедно, которое принимает стоки предприятий города и выше, чем в оз. Шапор, куда поступает поверхностный сток с территории ОАО «Гомельдрев». Этот факт требует дальнейшего изучения.

Близкий к максимальному уровень содержания меди определен в отложениях озер У-образное и Волотовское, расположенных рядом друг с другом в городской зоне отдыха. В оз. У-образное поступает поверхностный сток Прудковского рынка, автостоянки и крупных автомагистралей города. Объяснить высокую концентрацию меди в отложениях оз. Волотовское можно только как остаточное явление длительного сброса стоков предприятий в водоем и накопления металла в донных отложениях в недоступных для биоты форме. Участок реки ниже города содержит в отложениях меньше меди, чем на участке до принятия стоков города. Скорее всего, поверхностный сток с сельхозугодий, расположенных по берегам реки выше города содержит больше металла, чем стоки г. Гомеля. Водоемы загородной зоны отдыха – озера Малое и Круглое также содержат высокие количества меди.

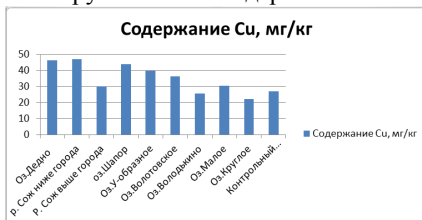


Рис. 2. Содержание меди (мг/кг сухого вещества) в растениях различных водоемов г. Гомеля

На рис. 2 представлены данные по содержанию меди в растениях IV экологической группы.

Содержание меди в растениях контрольного водоема не является минимальным в сравнении с городскими водоемами, и составляет 27 мг/кг сухого вещества, что достоверно выше, чем в гидрофитах городского водоема – оз. Круглое (22 мг/кг сухого вещества). Загрязнение растений контрольного водоема может свидетельствовать о том, что антропогенная нагрузка не является единственным фактором накопления тяжелых металлов в растениях. На сегодняшний день данный водоем проблематично использовать для анализа растений в качестве водоема сравнения.

Максимальное количество меди в растениях определено в оз. Дедно и на участке р. Сож ниже города. Данный факт можно объяснить тем, что в оз. Дедно поступают стоки предприятий, где содержатся соединения металла в доступной для растений форме, но вместе с тем данные вещества практически не аккумулируются в донных отложениях. На содержание металла в макрофитах на участке реки ниже города играют большую роль поверхностный сток города, хотя в донных отложениях соединения меди также как и в оз. Дедно не аккумулируются.

При сравнении содержания меди в растениях, отобранных на участках реки выше и ниже города по течению можно заметить, что наибольшей концентрацией металла характеризуются растения участка, находящегося ниже города: количество меди здесь составляет 47 мг/кг сухого вещества, что в 1,6 раза выше содержания меди в макрофитах участка реки выше города. Данный факт служит подтверждением влияния Гомельской городской агломерации на речную систему р. Сож.

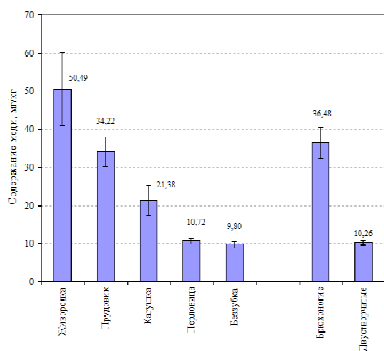


Рис. 3. Содержание меди (мг/кг сухого вещества) в тканях моллюсков, обитающих в водоемах г. Гомеля (приведены усредненные данные по всем водоемам)

Высокое содержание меди характерно для оз. Шапор, хотя донные отложения водоема мало загрязнены соединениями металла. Это можно объяснить тем, что в данный водоем и на сегодняшний день производятся выпуски стоков с предприятия «Гомельдрев» и железнодорожной станции. На четвертом месте по концентрации меди располагаются растения озера У-образного. Причиной значительного количества металла в растениях данного водоема могут служить стоки с территории Прудковского рынка, близкое расположение автотрассы и автостоянки. Уровень содержания меди в макрофитах оз. Волотовского, такой же, как и оз. У-образное, хотя данный водоем имеет меньшую антропогенную нагрузку. Озеро Володькино является расширением коренного русла реки Сож, принимающим воду р. Ипуть, в

которую выше по течению поступают поверхностные стоки с территории г. Добруша и бумажной фабрики. Однако растения данного водоема имеют одно из самых низких концентраций меди. Водоем имеет сильное течение, видимо, поэтому содержание металла в растениях низкое. В оз. Малое поступают поверхностные стоки с территории коптильного цеха и троллейбусного парка, расположенных на берегу водоема, а в оз. Круглое – поверхностные стоки с территории предприятий «Электроаппаратура», «Гидропривод и Гидроавтоматика». Однако существует разница между количеством металла в растениях этих двух озер. Содержание меди в растениях оз. Малого составляет 30,5 мг/кг, а в растениях оз. Круглого – 22 мг/кг, что является самым низким показателем содержания металла.

На рисунке 3 приведена сравнительная характеристика исследуемых видов моллюсков по их способности концентрировать медь в мягких тканях. Из приведенных результатов видно, что наиболее активным концентратором меди является живородка. Обнаружено, что содержание меди в тканях двустворчатых моллюсков в среднем в 2-5 раз ниже, чем у брюхоногих.

Заключение

1. В настоящее время контрольный водоем не может служить водоемом сравнения, так как показатели содержания тяжелых металлов в компонентах водоема не являются минимальными. На примере данного водоема можно сделать вывод, что антропогенные нагрузки не являются единственным фактором накопления тяжелых металлов в растениях, моллюсках и донных отложениях водоемов.
2. Донные отложения водоемов, принимающих стоки предприятий и поверхностный сток города содержат меньше соединений меди, чем водоемы с высокой антропогенной нагрузкой.
3. Максимальное содержание меди наблюдалось в растениях оз. Дедно и на участке р. Сож ниже города, где в донных отложениях отмечено низкое накопление металла. Минимальной концентрацией меди характеризуются растения оз. Круглого испытывающего высокую антропогенную нагрузку.
4. Повышенное содержание металлов в растениях и моллюсках р. Сож в центре города и ниже города по течению является следствием поступления в реку поверхностных стоков г. Гомеля. Это подтверждает факт влияния Гомельской городской агломерации на речную систему р. Сож.

Литература

1. Ветров, В.А. Микроэлементы в природных средах региона озера Байкал / В.А. Ветров, А.И. Кузнецова. – Новосибирск : СО РАН, НИЦ ОИГГМ, 1997. – 234 с.
2. 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.

УДК 547.583:547.789.18

¹Марченко Н.І., ¹Суховсєв В.В., ²Янченко О.В., ²Демченко А.М.

¹Ніжинський державний університет імені М. Гоголя

²Чернігівський національний педагогічний університет імені Т.Г.Шевченка

СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ НОВИХ ПОХІДНИХ 4-АМІНОБЕНЗОЙНОЇ КИСЛОТИ

У даній статті наведено синтез нових похідних 4-амінобензойної кислоти, здійснено моделювання фармакологічної активності одержаних похідних та з'ясовано їх імовірну токсичність.

Ключові слова: похідні 4-амінобензойної кислоти, токсичність, фармакологічна активність.

В данной статье приведено синтез новых производных 4-аминобензойной кислоты, смоделирована фармакологическая активность полученных производных и выяснено их вероятную токсичность.

Ключевые слова: производные 4-аминобензойной кислоты, токсичность, фармакологическая активность.

This article presents the synthesis of new derivatives of 4-aminobenzoic acid, the pharmacological activity of the derivatives is modeled and their acute toxicity is elucidated.

Key words: 4-aminobenzoic acid derivatives, toxicity, pharmacological activity

4-Амінобензойна кислота є складовою фолієвої кислоти (вітаміну В₉), разом з якою утворює коферменти, необхідні для синтезу нуклеїнових кислот, метіоніну, інших біологічно активних речовин [1]. У медичній практиці широке застосування знайшли похідні 4-амінобензойної кислоти – анестезин, новокаїн, новокаїн амід, дикаїн та ін. [2]. Серед похідних 4-амінобензойної кислоти знайдено сполуки для лікування підшлункової залози [3] та злоякісних пухлин [4, 5].

Гетероциклічні сполуки займають основну нішу серед усіх біологічно активних сполук. Широке застосування знайшли і похідні тіазолу. Тіазольне ядро є складовою вітаміну В₁ [2]. Останнім часом синтезовано ряд похідних тіазолу з широким спектром біологічної активності, серед яких цефалоспоринові антибіотики [6] та монобактами [7], сполуки з протизапальною [8], протипухлинною [9], протиалергійною [10] та противиразковою [11] активностями. Тіазольмістні сполуки є ефективними коагулянтами [12] та імуномодуляторами [13]. Поєднання декількох фармакоформних фрагментів зазвичай приводить до зміни або появи нових біологічних властивостей. Тому синтез нових похідних 4-амінобензойної кислоти з тіазольним фрагментом, та дослідження їх фармакологічної активності є перспективним напрямком експериментальних досліджень.

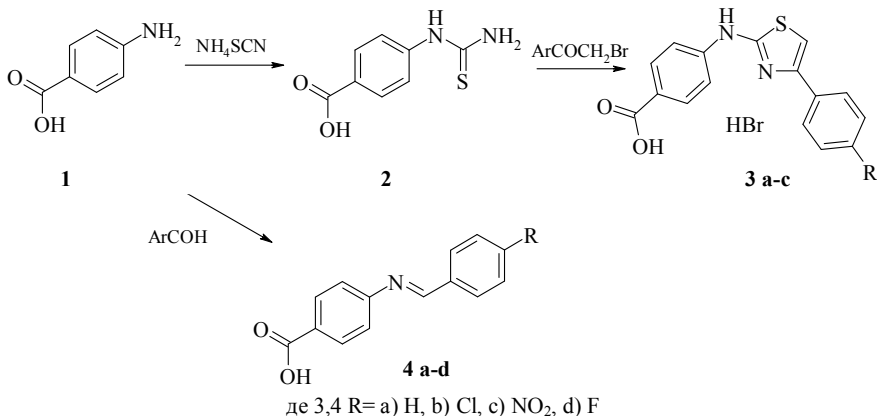
Метою нашої роботи є синтез нових похідних 4-амінобензойної кислоти та дослідження їх біологічної активності.

Об'єктом обрано 4-амінобензойну кислоту, яка є вихідною речовиною для синтезу нових біологічно активних субстанцій.

Нами показано, що 4-амінобензойна кислота (**1**) при взаємодії з амоній радонідом легко утворює тіосечовину (**2**), яка алкілується заміщеними фенацилбормідами з утворенням відповідних похідних тіазолів (**3**). Нагрівання 4-амінобензойної кислоти (**1**) з ароматичними альдегідами приводить до утворення азометинів (**4**).

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

Прогнозування фармакологічної властивості нових похідних було здійснено за допомогою комп'ютерної програми Prediction of Activity spectra for Substances (PASS) [14].



Експериментальна хімічна частина

Синтез *N*-(4-карбоксифеніл)тіосечовини (2). Суміш 0,05 моль 4-амінобензойної кислоти (1) та 0,05 моль амоній радоніду в 50 мл метанолу кип'ятили із зворотним холодильником 4 години. Після охолодження виливали в 250 мл води. Осад, що випав, відфільтрували та висушили. Перекристалізували з етанолу. Вихід 78%.

Синтез гідроброміду 4-[(4-феніл-1,3-тіазол-2-іл)аміно]бензойної кислоти (3а). Суміш 0,01 моль *N*-(4-карбоксифеніл)тіосечовини (2) та 0,01 моль фенацилброміду в 50 мл метанолу кип'ятили із зворотним холодильником 2 години. Після охолодження осад, що випав, відфільтрували та висушили. Перекристалізували з етанолу. Вихід 76%.

Синтез гідроброміду 4-[[4-(4-хлорофеніл)-1,3-тіазол-2-іл]аміно]бензойної кислоти (3б) здійснено аналогічно до сполуки (3а) з *N*-(4-карбоксифеніл)тіосечовини та 4-хлорофенацилброміду. Вихід 84%.

Синтез гідроброміду 4-[[4-(4-нітрофеніл)-1,3-тіазол-2-іл]аміно]бензойної кислоти (3с) здійснено аналогічно до сполуки (3а) з *N*-(4-карбоксифеніл)тіосечовини та 4-нітрофенацилброміду. Вихід 89%.

Синтез 4-бензиліденамінобензойної кислоти (4а). Суміш 0,01 моль 4-амінобензойної кислоти (1) та 0,01 моль бензальдегіду в 50 мл етанолу кип'ятили із зворотним холодильником 2 години. Після охолодження осад, що випав, відфільтрували та висушили. Перекристалізували з етанолу. Вихід 83%.

Синтез 4-(4-хлоробензиліденаміно)бензойної кислоти (4б) здійснено аналогічно до сполуки (4а) з 4-амінобензойної кислоти (1) та 4-хлоробензальдегіду. Вихід 81%.

Синтез 4-(4-нітробензиліденаміно)бензойної кислоти (4с) здійснено аналогічно до сполуки (4а) з 4-амінобензойної кислоти (1) та 4-нітробензальдегіду. Вихід 91%.

Синтез 4-(4-флуоробензилденаміно)бензойної кислоти (4d) здійснено аналогічно до сполуки (4a) з 4-амінобензойної кислоти (1) та 4-флуоробензальдегіду. Вихід 72%.

Експериментальна фармакологічна частина

Встановлено, що для сполук (3a-c) імовірність прояву активності інгібітора супероксидази дисмутази знаходиться в межах 91,6 – 65,4%, промотера інсуліну в межах 81,3–52,0%, інгібітора глутатіонтіоестерази – 75,8–74,3% , протектора мікомембран – 75,8–74,3% а інгібітора тауриндегідрогенази – 74,7–59,0%. Для сполук (4a-d) імовірність прояву активності інгібітора супероксидази дисмутази знаходиться в межах 93,2–62,5%, інгібітора глутатіонтіоестерази – 91,3–83,9% а інгібітора тауриндегідрогенази – 90,5–80,1%.

Таблиця 1.

Ймовірна фармакологічна активність синтезованих сполук (2-4)

Фармакологічна активність	Імовірність активності (у %)						
	3a	3b	3c	4a	4b	4c	4d
Superoxide dismutase inhibitor	82,0	65,4	91,6	86,6	73,1	93,2	62,5
Insulin promoter	77,1	81,3	52,0	79,4	-	-	-
Glutathione thioesterase inhibitor	75,7	54,5	54,5	91,3	83,9	83,9	83,9
Mucomembranous protector	75,8	74,5	74,3	58,5	-	-	-
Taurine dehydrogenase inhibitor	74,5	74,7	59,0	90,4	90,5	84,5	80,1

Прогнозування можливої токсичності було здійснено за допомогою програми CUSAR Online [15]. Загальну гостру токсичність було розраховано за допомогою програми LD₅₀ Cal. Версії 1.0.0. (Beta), що створена на основі патенту [16].

За допомогою комп'ютерного прогнозування встановлено (табл.2), що всі синтезовані сполуки в основному відносяться до 4 класу токсичності, що дає можливість продовжувати пошук нових похідних 4-амінобензойної кислоти.

Таблиця 2

Гостра токсичність та класи токсичності синтезованих сполук

Сполука	Rat IP*	Rat IV*	Rat Oral*	Rat SC*	Гостра токсичність LD ₅₀ , mg/kg
	LD ₅₀ , mg/kg	LD ₅₀ , mg/kg	LD ₅₀ , mg/kg	LD ₅₀ , mg/kg	
	Classification	Classification	Classification	Classification	
3a	511,000	246,600	1830,000	847,300	4190
	Class 5	Class 4	Class 4	Class 4	
3b	471,600	297,200	1921,000	983,100	4177
	Class 4	Class 4	Class 4	Class 4	
3c	427,300	167,100	1343,000	977,000	4361
	Class 4	Class 4	Class 4	Class 4	
4a	405,500	231,500	1465,000	769,100	3855
	Class 4	Class 4	Class 4	Class 4	
4b	435,300	249,200	1726,000	638,300	3842
	Class 4	Class 4	Class 4	Class 4	
4c	352,900	219,000	1460,000	472,100	4070
	Class 4	Class 4	Class 4	Class 4	
4d	251,800	256,400	982,900	498,200	3865

	Class 4	Class4	Class 4	Class 4	
--	---------	--------	---------	---------	--

* Шляхи введення: IP – внутрішньочеревний; IV – внутрішньовенний; Oral – оральний; SC – підшкірний.

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

1. Показано, що 4-амінобензойна кислота при взаємодії з амонієм радонідом легко утворює тіосечовину, яка алкілується заміщеними феноцилбромідами з утворенням гідробромідів 4-[(4-арил-1,3-тіазол-2-іл)аміно]бензойної кислоти.

2. За допомогою комп'ютерної програми PASS змодельовано фармакологічну активність досліджуваних речовин.

3. За допомогою комп'ютерної програми GUSAR розраховано гостру токсичність та визначено що всі сполуки в основному належать переважно до 4 класу токсичності.

4. Синтезовані сполуки можуть мати практичний інтерес в якості активних субстанцій для пошуку нових лікарських засобів.

Література

1. Режим доступу: https://uk.wikipedia.org/wiki/4-%D0%90%D0%BC%D1%96%D0%BD%D0%BE%D0%B1%D0%B5%D0%BD%D0%B7%D0%BE%D0%B9%D0%BD%D0%B0_%D0%BA%D0%B8%D1%81%D0%BB%D0%BE%D1%82%D0%B0
2. Фармацевтическая химия. / Под ред. Т.В. Плетеновой. – М.:Издательский центр «Академия», 2004, 384 с.
3. Hishinuma, I.; Kawashima, H.; Kawata, T.; Miyamoto, K.; Miyazawa, S.; Nagakawa, J.; Nagaoka, J.; Nagaoka, N.; Shimomura, N.; Souda, S.; Ueda, N.; Wakabayashi, T.; Yamanaka, T. (Eisai Co., Ltd.); Guanidinobenzoic ester deriv., a process for preparing same and pharmaceutical compsns. containing same. EP 0229370; JP 1987155253; JP 1994298730; US 4801603; US 5075335.
4. Marxer, A. (Novartis Corp.); Imidazole urea and amino compounds. EP 0004561; GB 2016011; JP 79125668; SA 7901062; US 4292429.
5. Vadlamudi, S.; Loo, T.L.; Lin, Y.T.; Goldin, A.; Preparation and antitumor activity of derivatives of 1-phenyl-3,3-dimethyltriazenes. J Med Chem 1972, 15, 2, 201-203.
6. Swigor, J.E.; Standridge, R.T.; Synthesis of 7-[alpha-(2-amino-[2-14C]thiazol-4-yl)-alpha-(Z)-methoxyiminoacetamido]-3-(1-methylpyrrolidinio)methyl-3-cephem-4-carboxylate hydrochloride ([14C]cefepime hydrochloride). J Label Compd Radiopharm 1993, 33, 8, 759.
7. Koster, W.H.; Sundeen, J.E.; Straub, H.; Ermann, P.H.; Treuner, U. (Bristol-Myers Squibb Co.); Heteroaroyl derivs. of monocyclic beta-lactam antibiotics. EP 0484881; JP 1992283579.
8. Rachlin, S.; et al.; Basic antiinflammatory compounds, N,N1,N2-trisubstituted guanidines. J Med Chem 1980, 23, 1, 13–20.
9. Bras, J.-P.; Frehel, D.; Gully, D.; Valette, G. (Sanofi-Synthelabo); Heterocyclic derivs. of acylaminothiazole, their preparation and pharmaceutical compsns. containing them. EP 0432040; FR 2655344; FR 2661677; JP 1991279374; JP 1998130147; US 5189049.

10. I. Casadio, S.; Cousse, H.; Tarayre, J.P.; Mouzin, G. (Pierre Fabre SA.); 4-Phenyl-2-thiazolyloxamate derivs., method for their preparation and their application in the treatment of asthma. EP 0006368; ES 481633; FR 2429210; JP 55002684; US 4246271.
11. Anglada, L.; Mórquez, M.; Sacristón, A.; Ortiz, J.A.; Inhibitors of gastric acid secretion: N-Sulphonyl formamidines in a series of new histamine H₂-receptor antagonists. Eur J Med Chem 1988, 23, 97–100.
12. Yoshino, K.; Seko, N.; Yokota, K.; Ito, K.; Tsukamoto, G. (Kanebo Pharmaceuticals, Ltd.); Novel 4,5-bis(4-methoxyphenyl)-2-(pyrrol-2-yl)thiazoles, process for the preparation thereof and pharmaceutical compsn. containing the same. EP 0159677; JP 1985222481; JP 1986033186; JP 1986200985; US 4659726.
13. Ozato, Y.; Tamura, N.; Masumori, H.; Yamamoto, M.; Kojima, A.; Nishikakau, F.; Kimura, Y. (Sumitomo Pharmaceuticals Co., Ltd.); Aminazole derivatives and their production and use. EP 0248399; JP 1988152368; JP 1993247014; US 4914112; US 5066666; US 5180731.
14. Комп'ютерна програма Prediction of Activity spectra for Substances. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://pharmaexpert.ru/PASSonline/predict.php>; – Назва з екрану.
15. Gusar online [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://pharmaexpert.ru/GUSAR/acutoxpredict.html>. – Назва з екрану.
16. Пат. РФ, G01N33/00. Способ определения величины острой токсичности химических веществ по данным энергии связи в молекуле / Трушков В.Ф.; Клабукова Е.Р – № 2164684; заяв. 27.01.1998; опубл.13.09.1999.

УДК 748.736.4

¹Михалічко В.М., ²Федина Л.О., ³Федорчук А.О., ⁴Федина М.Ф.

¹Національний університет «Львівська політехніка»,

²Львівський інститут економіки і туризму,

³Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій імені С.З. Гжицького,

⁴Національний лісотехнічний університет України, м.Львів

КРИСТАЛІЧНА СТРУКТУРА ТЕРНАРНОЇ СПОЛУКИ $\text{DyCu}_{4,805(2)}\text{Al}_{7,195(2)}$

Рентгенівським дифракційним методом порошку (Huber G670 Imaging Plate Guinier camera, $\text{Cu } K\alpha_1$ - випромінювання) досліджено кристалічну структуру тернарного алюмініду $\text{DyCu}_{4,805(2)}\text{Al}_{7,195(2)}$ (структурний тип CeMn_4Al_8 , символ Пірсона $tI26$, просторова група $I4/mmm$, $a = 8,70104(3)$, $c = 5,12562(3)$ Å, $V = 388,134(5)$ Å³, $R_I = 0,0432$, $R_P = 0,0660$). Проаналізовано просторове заповнення структури сполуки поліедрами навколо атомів Диспрозійу.

Ключові слова: Диспрозій, Купрум, Алюміній, рентгенівський метод порошку, кристалічна структура.

Рентгеновским дифракционным методом порошка (Huber G670 Imaging Plate Guinier camera, $\text{Cu } K\alpha_1$ - излучение) изучена кристаллическая структура тернарного алюминиды $\text{DyCu}_{4,805(2)}\text{Al}_{7,195(2)}$ (структурный тип CeMn_4Al_8 , символ Пирсона $tI26$, пространственная группа $I4/mmm$, $a = 8,70104(3)$, $c = 5,12562(3)$ Å,

$V = 388,134(5) \text{ \AA}^3$, $R_I = 0,0432$, $R_P = 0,0660$). Проаналізовано просторове заповнення структури соединения поліедрами вокруг атомів диспрозія.

Ключевые слова: диспрозій, медь, алюміній, рентгеновський метод порошка, кристалічна структура.

The crystal structure of ternary aluminide $\text{DyCu}_{4,805(2)}\text{Al}_{7,195(2)}$ was determined by X-ray powder diffraction method (Huber G670 Imaging Plate Guinier camera, $\text{Cu K}\alpha_1$ -radiation): structure type CeMn_4Al_8 , space group $I4/mmm$, Pearson symbol $tI26$, $a = 8.70104(3)$, $c = 5.12562(3) \text{ \AA}$, $V = 388.134(5) \text{ \AA}^3$, $R_I = 0.0432$, $R_P = 0.0660$. The space filling of the structure of compound by polyhedra around Dy atoms was analyzed.

Key words: dysprosium, copper, aluminium, X-ray powder diffraction, crystal structure.

Сполуки зі структурою ThMn_{12} утворюються практично у всіх системах $R\text{-Cu-Al}$, де R - рідкісноземельний метал [1–3], однак, системи з різними РЗМ досліджували за різних температур і тому відомості про склади та області гомогенності фаз часто є суперечливими. Так, згідно [4] в системі з Диспрозієм при 500°C утворюється тернарна сполука точкового складу DyCu_4Al_8 , яка кристалізується у впорядкованій надструктурі до структурного типу $\text{ThMn}_{12} - \text{CeMn}_4\text{Al}_8$. Однак, пізніші дослідження показали, що ця сполука може мати область гомогенності: у працях [5–6] вивчено структурні параметри для тернарних алюмінідів $\text{DyCu}_{5,60}\text{Al}_{6,40}$ та $\text{DyCu}_{5,51}\text{Al}_{6,49}$, а в [6] проведено перший етап структурних досліджень для складів $\text{DyCu}_x\text{Al}_{12-x}$, де ($x = 4,0, 4,5, 5,0, 5,5$ та $6,0$). Шихта для дослідження була нагріта до 1110°C та охолоджена до 1000°C , 680°C та 300°C з витриманням при вказаних температурах від 1 години до 5 діб. Ізоструктурні сполуки TmCu_5Al_7 , PrCu_7Al_6 і $\text{NdCu}_{6,5}\text{Al}_{6,5}$ були досліджені у [7, 8]. Тому цікавими були дослідження структурних параметрів фази в області $4,0 \leq x \leq 5,0$.

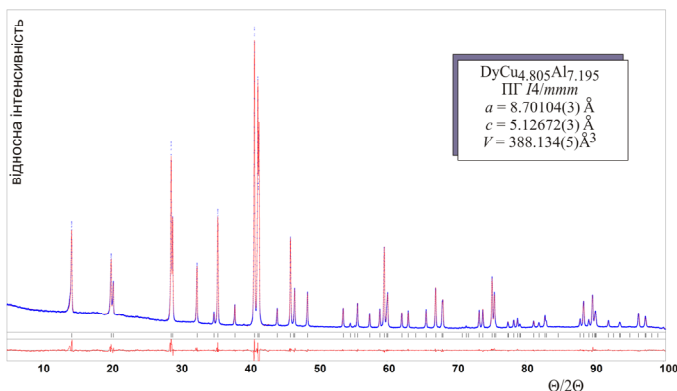


Рис. 1. Експериментальна (точки), розрахована (суцільна лінія) та різницєва (суцільна лінія внизу рисунка) дифрактограми зразка $\text{Dy}_{7,5}\text{Cu}_{37,0}\text{Al}_{55,5}$. Вертикальні риски вказують на положення відбиття hkl сполуки $\text{DyCu}_{4,805(2)}\text{Al}_{7,195(2)}$.

Сплав масою 1 г виготовлено в електродуговій печі з вольфрамовим електродом на мідному водоохолоджуваному поді в атмосфері очищеного аргону з металів високої чистоти (не менше 99,85 мас. % основного компонента). Як гетер ви-

користано губчастий титан. Зразок гомогенізовано при 600°C протягом 900 год у вакуумованій кварцовій ампулі з подальшим гартуванням у холодній воді. Кристалічну структуру синтезованої сполуки досліджено рентгенівським методом полікристала за масивом дифракційних даних зразка складу $Du_{7,5}Cu_{37,0}Al_{55,5}$, одержаним на дифрактометрі Huber G670 Imaging Plate Guinier camera за методом Гінє на проходження ($Cu K\alpha_1$ – випромінювання, інтервал $10^\circ \leq 2\theta \leq 100^\circ$, крок сканування – $0,015^\circ$). Профільні та структурні параметри уточнено методом Рітвельда – порівнянням теоретично розрахованих профілів дифрактограм з експериментальними. Усі розрахунки виконано з використанням комплексу програм WinCSD [9].

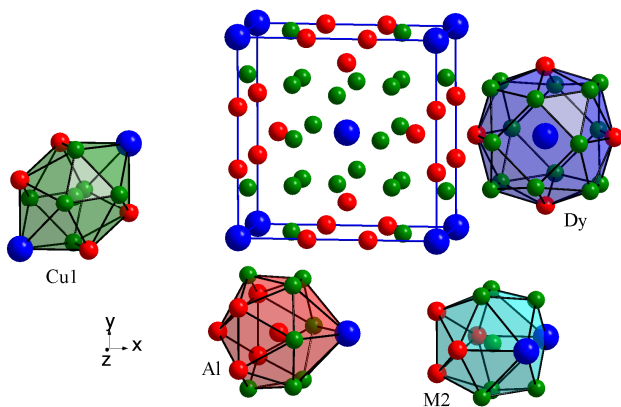


Рис. 2. Елементарна комірка структури сполуки $DuCu_{4,805(2)}Al_{7,195(2)}$ та координаційні многогранники атомів.

Сполука $DuCu_{4,805(2)}Al_{7,195(2)}$ належить до структурного типу $CeMn_4Al_8$ (символ Пірсона $tI26$, просторова група $I4/mmm$, $a = 8,70104(3)$, $c = 5,12562(3)$ Å, $V = 388,134(5)$ Å³, $R_I = 0,0432$, $R_P = 0,0660$). Положення атомів Ce вихідного структурного типу займають атоми Dy, атомів Mn – атоми Cu, а частину положень атомів Al – статистична суміш з атомів Al та Cu. Експериментальна, розрахована та різницєва дифрактограми однофазного зразка $Du_{7,5}Cu_{37,0}Al_{55,5}$ представлено на рис. 1. Координати та ізотропні параметри коливання атомів наведено в табл. 1, елементарну комірку структури сполуки $DuCu_{4,805(2)}Al_{7,195(2)}$ та координаційні многогранники атомів – на рис. 2, а міжатомні віддалі у структурі сполуки – на рис. 3.

Таблиця 1

Координати, ізотропні параметри коливання атомів у структурі сполуки

$DuCu_{4,805(2)}Al_{7,195(2)}$.

Атом	ПСТ	x	y	z	$B_{130}(\text{Å}^2)$
Dy	2(a)	0	0	0	0,58(1)
Cu1	8(f)	1/4	1/4	1/4	0,96(1)
M2	8(j)	0,28101(10)	1/2	0	0,85(3)
Al	8(i)	0,3462(2)	0	0	1,09(4)

$M2 \equiv 0,202(2) Cu + 0,798(2) Al$

Координаційні многогранники атомів у структурі сполуки $DuCu_{4,805(2)}Al_{7,195(2)}$ тотожні відповідним поліедрам прототипу, а саме: гексагональні призми з вісьмома додатковими атомами (шість проти бокових і

два проти базисних граней) для Dy, пентагональні антипризми з двома додатковими атомами навпроти базисних граней (деформовані ікосаедри) для атомів Cu1 та M2 і гексагональні антипризми з двома додатковими атомами навпроти базисних граней для Al.

Міжатомні віддалі добре корелюють з сумами атомних радіусів компонентів (рис.3).

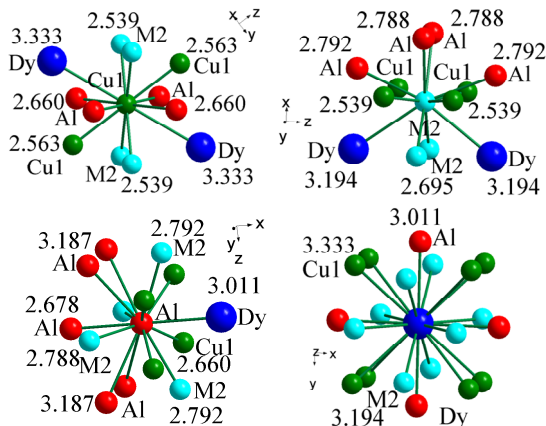


Рис. 3. Міжатомні віддалі у структурі сполуки DyCu_{4,805(2)}Al_{7,195(2)}.

Якщо розглядати координаційне оточення атомів з найменшою електронегативністю (Диспрозію) [10], то гексагональні призми з вісьмома додатковими атомами, які з'єднані між собою ребрами, утворюють ажурні просторові каркаси, що містять пустоти.

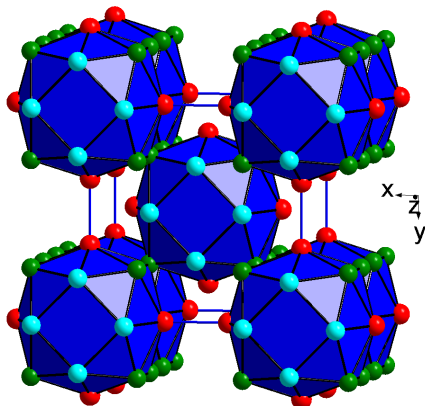


Рис. 4. Заповнення простору у структурі сполуки DyCu_{4,805(2)}Al_{7,195(2)} поліедрами навколо атомів Диспрозію.

Література

1. Buschow K.H.J. Note on the crystal structure of the ternary rare earth-3d transition metal compounds of the type RT_4Al_8 / K.H.J. Buschow, J.H.N. Van Vucht, W.W. Van Den Hoogenhof // *J. Less-Common Met.* – 1976. – Vol. 50. – P. 145–150.
2. Felner I. Magnetism and hyperfine interactions of ^{57}Fe , ^{151}Eu , ^{155}Gd , ^{161}Dy , ^{166}Er and ^{170}Yb in RM_4Al_8 compounds (R = rare earth or Y, M = Cr, Mn, Fe, Cu) / I. Felner, I. Nowik // *J. Phys. Chem. Solids* – 1979. – Vol. 40. – P. 1035–1044.
3. Felner I. Crystal structures of ternary rare earth-3d transition metal compounds of the RT_6Al_6 type / I. Felner // *J. Less-Common Met.* – 1980. – Vol. 72. – P. 241–249.
4. Кузьма Ю.Б. Фазовые равновесия в системе Dy-Cu-Al при 500°C/ Ю.Б Кузьма., В.В. Милян // *Изв. АН СССР. Металлы.* – 1989. – № 1. – С. 211–213.
5. Drake B.L. Crystal growth, structure, and physical properties of $Ln(Cu, Al)_{12}$ ($Ln = Y, Ce, Pr, Sm, \text{ and } Yb$) and $Ln(Cu, Ga)_{12}$ ($Ln = Y, Gd-Er, \text{ and } Yb$) / B. L. Drake, C. Capan, J. Y. Cho, *et al.* // *J. Phys.: Condens. Matter.* – 2010. – Vol. 22. – P. 066001–066015.
6. Lin H. Syntheses, structure, physical properties, and electronic structures of $Dy-Cu_xAl_{12-x}$ ($4.0 \leq x \leq 6.0$) / H. Lin, W.-Z. Cai, Y.-F. Shi, L. Chen // *Eur. J. Inorg. Chem.* – 2011. – P. 3978–3983.
7. Федина М.Ф. Кристалічна структура сполуки $TmCu_5Al_7$ / М.Ф. Федина, А.О. Федорчук, Л.О. Федина // *Наук. Вісник ВНУ ім. Лесі Українки. Хім. науки.* – 2012. – №17 (242). – С. 89–93.
8. Lyutyu P. Crystal structure of the $PrCu_7Al_6$ and $NdCu_{6.5}Al_{6.5}$ ternary compounds / P. Lyutyu, M. Fedyna, A. Fedorchuk // *XXth International Seminar on Physics and Chemistry of Solids IPCS'15, Lviv, 12-15 September – 2015.* – P. 61–62.
9. Akselrud L.G. Use of the CSD program package for structure determination from powder data / L.G. Akselrud, P.Yu. Zavaliy, Yu.N. Grin, *et al.* // *Mat. Sci. Forum* – 1993. – Vol. 133–136. – P. 335–340.
10. Федорчук А. Найближче координаційне оточення атомів у структурах неорганічних сполук / А. Федорчук, М. Федина, І. Кітик // *Чернівці: Видавничий дім “Родовід”.* – 2013. – 198 с.

УДК 547.854.4

Онищенко Т.О., Суховсєв В.В., Циганков С.А., Демченко А.М.

Ніжинський державний університет імені М. Гоголя

СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ НОВИХ ПОХІДНИХ УРАЦИЛУ

У даній статті наведено синтез нових похідних урацилу ацилюванням α -хлорацетанілідами за першим атомом Нітрогену гетероциклу, здійснено моделювання фармакологічної активності одержаних похідних та з'ясовано їх ймовірну токсичність.

Ключові слова: урацил, ацилювання α -хлорацетанілідами, токсичність, фармакологічна активність.

В данній статті приведено синтез нових производных урацила ацилированием α -хлорацетанилидами по первому атому азота гетероцикла, смоделировано

фармакологическая активность полученных производных и выяснено их вероятную токсичность.

Ключевые слова: урацил, ацилирование α -хлорацетанилидами, токсичность, фармакологическая активность.

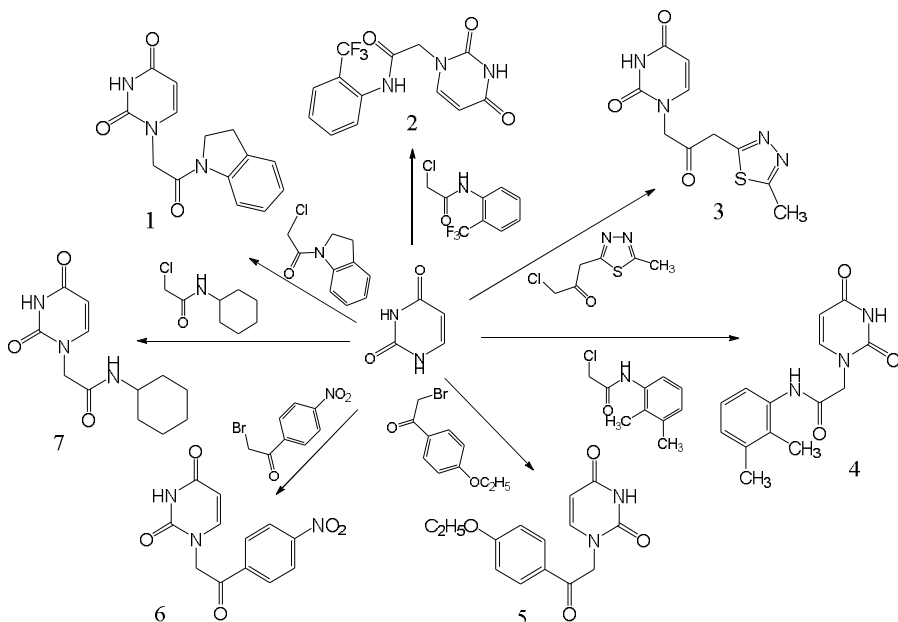
In this article, the synthesis of new uracil derivatives by acylation with α -chloroacetanilides at the first atom of the nitrogen of a heterocycle is synthesized, the pharmacological activity of the derivatives is modeled, and their probable toxicity.

Key words: uracil, by acylation with α -chloroacetanilides, toxicity, pharmacological activity

Похідні урацилу виявляють широкий спектр біологічної активності. Так, вони беруть участь як переформовані сполуки в біосинтетичних процесах ДНК, РНК та специфічних білків [1], впливають на вільно-радикальне окиснення [2], здійснюють вплив на транспорт глюкози в клітинах [3]. Похідні урацилу знайшли застосування і в медичній практиці як протипухлинні засоби широкого спектру дії (5-фторурацил та 5-бромуррацил) [4–6], як стимулятори лейкопоезу та фагоцитарної активності [7]; анаболіки (урацил-4-карбонат калію) [8]. Крім того, оротова кислота є вітаміном В₁₃ [9]. Деякі похідні урацилу виявляють противірусні властивості (по відношенню до ВІІ) [10].

Тому синтез нових похідних урацилу та дослідження їх фізико-хімічних та фізіологічних властивостей є перспективним напрямком експериментальних досліджень.

Нами показано, що урацил легко ацилується α -хлорацетанілідами з утворенням відповідних похідних за першим атомом Нітрогену гетероциклу. Реакція відбувається в присутності калій карбонату у співвідношенні 1 : 3 у сухому ацетонітрилі, що дозволяє одержати сполуки 1–7 за схемою:



Склад та будову синтезованих сполук (1–7) підтверджено елементним аналізом та даними ЯМР ^1H -спектроскопії.

Прогнозування фармакологічної властивості нових похідних було здійснено за допомогою комп'ютерної програми Prediction of Activity spectra for Substances (PASS) [11].

Експериментальна хімічна частина

Синтез 1-(2-(індолін-1-іл)-2-оксоетил)піримідин-2,4(1*H*,3*H*)-діон (1). До суміші 0,005 моль урацилу та 0,001 моль K_2CO_3 у 20–30 мл ацетонітрилу додають 0,005 моль 2-хлор-1-(2,3-дигідроіндол-1-іл)етанону. Утворену суміш кип'ятять із зворотним холодильником при температурі 120–150 °С. Після охолодження утворений осад відфільтровують, промивають водою та висушують. Перекристалізують з ізопропанолу. Вихід 73,8%.

Синтез 2-(2,4-діоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2*H*)-іл)-*N*-(2-(трифторметил)феніл)ацетаміду (2) здійснено аналогічно до сполуки (1) з піримідин-2,4(1*H*,3*H*)-діону та 2-хлор-*N*-(2-(трифторметил)феніл)ацетаміду. Вихід 83,1%.

Синтез 1-(3-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-2-оксопропіл)піримідин-2,4(1*H*,3*H*)-діон (3) здійснено аналогічно до сполуки (1) з піримідин-2,4(1*H*,3*H*)-діону та 1-хлор-3-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)пропан-2-ону. Вихід 78,9%.

Синтез *N*-(2,3-диметилфеніл)-2-(2,4-діоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2*H*)-іл)ацетаміду (4) здійснено аналогічно до сполуки (1) з піримідин-2,4(1*H*,3*H*)-діону та 2-хлор-*N*-(2,3-диметилфеніл)ацетаміду. Вихід 87,1%.

Синтез 1-(2-(4-етоксибеніл)-2-оксоетил)піримідин-2,4(1*H*,3*H*)-діону (5) здійснено аналогічно до сполуки (1) з піримідин-2,4(1*H*,3*H*)-діону та 2-бром-1-(4-етоксибеніл)етан-1-ону. Вихід 89,3%.

Синтез 1-(2-(4-нітробеніл)-2-оксоетил)піримідин-2,4(1*H*, 3*H*)-діону (6) здійснено аналогічно до сполуки (1) з піримідин-2,4(1*H*,3*H*)-діону та 2-бром-1-(4-нітробеніл)етан-1-ону. Вихід 74,5%.

Синтез *N*-циклогексил-2-(2,4-діоксо-3,4-дигідропіримідин-1(2*H*)-іл)ацетамід (7) здійснено аналогічно до сполуки (1) з піримідин-2,4(1*H*, 3*H*)-діону та 2-хлор-*N*-циклогексилацетаміду. Вихід 69,8%.

Експериментальна фармакологічна частина

Встановлено, що досліджувані сполуки можуть мати широкий спектр фармакологічної активності, зокрема бути ефективними як протиекземні засоби (Antieczematic), інгібітори (Mannotetraose 2-alpha-N-acetylglucosaminyltransferase inhibitor, Fusarinine-C ornithinesterase inhibitor, N-methylhydantoinase (ATP-hydrolysing) inhibitor), блокатори каналів (HERG 1 channel blocker) тощо (табл. 1).

Таблиця 1.

Імовірна фармакологічна активність синтезованих сполук (1–7)

Фармакологічна активність	Імовірність активності (у %)						
	1	2	3	4	5	6	7
Antieczematic	81,2	78,8	28,6	32,3	56,1	52,2	50,3
Mannotetraose 2-alpha-N-acetylglucosaminyltransferase inhibitor	76,5	78,8	23,5	37,3	50,9	47,3	52,1
Fusarinine-C ornithinesterase inhibitor	81	79,4	26,8	41	53,6	23,7	52,1
CYP2C19 inducer	83,5	87,9	67,7	38,6	51,2	39,4	37,8
HERG 1 channel blocker	79,3	80,7	86	71,7	51,3	48,8	59,5
N-methylhydantoinase (ATP-hydrolysing) inhibitor	82,8	82,6	34,1	42,3	53,5	45,6	42,3

Так, для сполук (1, 2) ймовірність прояву протиекземної активності знаходиться в межах 78,8–81,2%, інгібіторів Mannotetraose 2-alpha-N-acetylglucosaminyltransferase – 76,5–78,5%, Fusarinine-C ornithinesterase – 79,4–81%, N-methylhydantoinase (ATP-hydrolysing) – 82,6–82,8%. Для сполук (3, 4) ймовірність прояву активності блокатору каналів – 71,7–86%.

Відповідно до одержаних результатів можна стверджувати, що досліджувані сполуки (1–4) можуть мати практичний інтерес для пошуку нових фармацевтичних субстанцій, що виявляють поліфункціональний терапевтичний ефект.

Прогнозування можливої токсичності серед досліджуваних сполук здійснено за допомогою комп'ютерного моделювання. Для цього використано програму GUSAR online [12], яка включає останні досягнення в області QSAR моделювання: узгодженість прогнозу, оцінка застосованості області, внутрішні та зовнішні перевірки моделей і чітка інтерпретація отриманих результатів (табл. 2).

Встановлено, що всі синтезовані сполуки в основному належать до 4 та 5 класів токсичності за класифікацією К.К. Сидорова [13].

Відповідно до аналізу фармакологічної активності, можна зробити висновок про перспективність пошуку серед похідних урацилу нових лікарських засобів поліфункціональної дії.

Таблиця 2

Гостра токсичність та класи токсичності синтезованих сполук

	Rat IP LD50 (mg/kg)	Rat IV LD50 (mg/kg)	Rat Oral LD50 (mg/kg)	Rat SC LD50 (mg/kg)
	Classification	Classification	Classification	Classification
1	332,90	202,60	892,60	735,50
	Class 4	Class 4	Class 4	Class 4
2	671,20	465,50	868,90	1846,00
	Class 5	Class 5	Class 4	Class 5
3	1252,00	1816,00	2357,00	2069,00
	Non Toxic	Non Toxic	Class 5	Class 5
4	928,70	133,90	1793,00	1076,00
	Class 5	Class 4	Class 4	Class 5
5	600,20	184,80	2127,00	2966,00
	Class 5	Class 4	Class 5	Non Toxic
6	319,70	262,30	724,50	621,00
	Class 4	Class 4	Class 4	Class 4
7	549,50	254,50	2392,00	715,30
	Class 5	Class 4	Class 5	Class 4

* Шляхи введення: IP – внутрішньочеревний; IV – внутрішньовенний; Oral – оральний; SC – підшкірний.

Література

- Noordhuis P. 5-Fluorouracil incorporation into RNA and DNA in relation to thymidilate synthetase inhibition human colorectal cancer / P. Noordhuis, U. Holwerda // *Annals. of oncol.* – 2004. – Vol. 15. – P. 1025–1032.
- Петрова. И.В. Биологические свойства новых производных урацила / И.В. Петрова, В.А. Катаев, С.А. Мещерякова, К.В. Николаева, Д.А. Мунасипова, Р.Р. Фархутдинов // *Медицинский вестник Башкортостана.* – 2003. – Т. 8, № 6. – С. 163–165.
- Леонов О.Н. Синтез производных урацила и теофиллина и исследования их влияния на транспорт глюкозы в клетки печени крис / О.Н. Леонов, М.Л. Циренина, Е.И. Мельник, В.М. Девиченский, Л.Ю. Крюкова, Е.А. Воронцов, С.Л. Кузнецов, Л.Н. Крюков. // *Биоорганическая химия.* – 2000. – Т. 26, №5. – С. 369–372.
- Вельчинська О.В. Пошук нових антиметаболітів піримідинового обміну серед *bis*-похідних 5(6)-заміщених урацилів / О.В. Вельчинська, Н.І. Шарикіна, В.В. Вільчинська // *Запорозький медичинський журнал.* – 2010. – Т. 12, №3. – С. 100–102.
- Вельчинська О.В. Синтез і дослідження властивостей нових монопохідних урацилів з потенційною протипухлинною активністю / О.В. Вельчинська // *Запорозький медичинський журнал.* – 2010. – Т. 12, №4. – С. 67–70.
- Вельчинська О.В. Одержання нового препарату на основі хіміко-біологічного аддукту 1,1-*bis*-[5-бромопіримідин-2,4-діон-1-іл]-2-бромо-2-хлороетилену та бактерійного лектину, вивчення його активності на саркомі 45. / О.В. Вельчинська // *Загальна та клінічна фармакологія.* – С. 95–99.

7. Студенцов Е. П. Адаптогены и родственные группы лекарственных препаратов – 50 лет поисков / Е.П.Студенцов, С.М.Рамш, Н.Г.Казурова и др. // Обзоры клинической фармакологии и лекарственной терапии – 2013. – Т. 11. – С. 3–43.
8. Калия оротат. Режим доступу: <http://www.wiki-meds.ru/lekarstvennie-preparati/kaliya-orotat-9302.htm>
9. Оротовая кислота. Режим доступу: https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9E%D1%80%D0%BE%D0%B2%D0%B0%D1%8F_%D0%BA%D0%B8%D1%81%D0%BB%D0%BE%D1%82%D0%B0
10. Новиков М.С. 1-[3,5-диметиларилокси)алкил] производные урацила как потенциальные противовирусные агенты / М.С.Новиков, А.А.Озеров, Ю.А.Орлова, Р.У.Букхайт // Вестник ВолГМУ. – 2005. – С. 27–31.
11. Prediction of Activity spectra for Substances. Режим доступу: <http://pharmaexpert.ru/PASSonline/predict.php>. – Назва з екрана. (08.04.2017).
12. Gusar online [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://pharmaexpert.ru/GUSAR/acutoxpredict.html>. – Назва з екрану (08.04.2017).
13. Сидоров К.К. // Токсикология новых промышленных химических веществ. – М. : Медицина, 1979. – Вып. 13. – С. 47–51.

УДК 547.792.3

¹Паладич Д.Л., ¹Суховесв В.В., ²Демченко А.М.

¹Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя
²ДУ «Інститут фармакології і токсикології НАМН України»

СИНТЕЗ НОВИХ ПОХІДНИХ ТІАЗОЛУ ЗА СХЕМОЮ РЕАКЦІЇ ГАНЧА ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ЇХ ДЕЯКИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ

У даній статті розглянуто синтез нових похідних тіазолу за класичним методом Ганча. Досліджено їх деякі фізико-хімічні особливості і взаємозв'язки «структура – активність» та «енергія зв'язку – токсичність». Зпрогнозовано фармакологічну дію синтезованих сполук.

Ключові слова: реакція Ганча, похідні тіазолу, зв'язки «структура-активність» та «енергія зв'язку – токсичність», антагоністи, активатори, класи токсичності.

В данной статье рассмотрен синтез новых производных тиазола по классическому методу Ганча. Исследованы их некоторые физико-химические особенности и взаимосвязи «структура – активность», а также «энергия связи – токсичность». Спрогнозовано фармакологическое действие синтезированных соединений.

Ключевые слова: реакция Ганча, производные тиазола, связи «структура-активность» и «энергия связи – токсичность», антагонисты, активаторы, классы токсичности.

This article deals with the synthesis of new derivatives of thiazole the classical Hantzsch method. Were studied some of their physical and chemical characteristics

and relationships "structure – activity" and "binding energy-toxic. Was predicted pharmacological effect of the synthesized compounds.

Keywords: reaction Ganci, thiazole derivatives, bonds "structure – activity" and "binding energy – toxic", antagonists, activators, classes of toxicity.

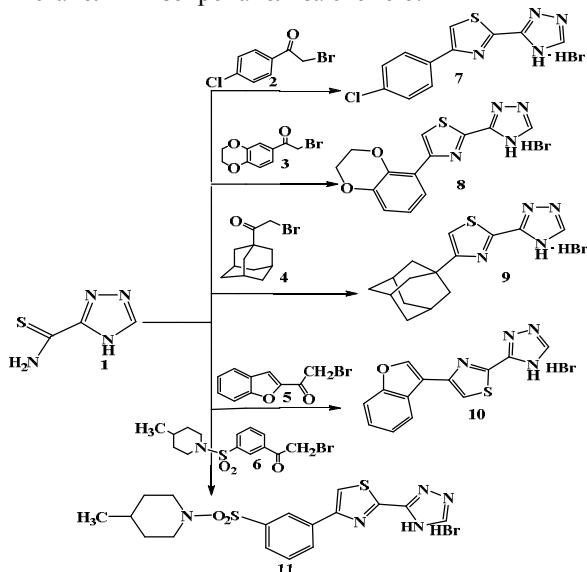
Загальний метод отримання похідних тiazолу заключається у взаємодії галогензаміщених альдегідів і кетонів з амідами тиокислот. Цей метод був запропонований Артуром Ганчем у 1888 році [1].

Тiazол належить до гетероциклічних сполук з двома гетероатомами [2]. Відомо, що тiazольний цикл входить до молекули пеніциліну та його напівсинтетичних аналогів [1]. Найвідомішою та найважливішою природною сполукою, яка містить тiazольний фрагмент є тiамін, або вітамін В₁ [2].

Тому метою нашої роботи є синтез нових похідних тiazолу на основі класичного методу Ганча, та дослідження їх біологічної активності за допомогою віртуального фармакологічного скрінінгу.

Об'єктом фармакологічного дослідження є похідні тiazолу (**7-11**) в якості біологічно активних препаратів.

Нами, на основі класичного методу Ганча, розроблена методика синтезу нових похідних тiazолу (**7-11**). У якості вихідних сполук для синтезу використовувались різноманітні ароматичні та гетероциклічні галогенкетони (**2-6**) та 1,2,4-триазоло-3-карбокситіоамід (**1**) у еквімолярних кількостях. Реакція відбувається при кип'ятінні в етанолі чи ізопропанолі за схемою:



Будову синтезованих сполук (**7-11**) підтверджені даними ПМР-спектроскопії. Так, спектр ПМР для сполуки **7**: (CF₃COOH, δ , ТМС), м.д. : 7.64 (2H, д-д, J=7.2 Гц), 7.82 (2H, д-д, J=7.2 Гц), 8.18 (с, 1H, 5-CH, тiazол), 9.08 (с, 1H, 5-CH, триазол).

Деякі структурні та фізико-хімічні особливості отриманих сполук (7-11) наведені в табл. 1.

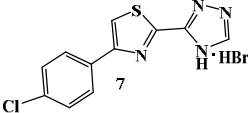
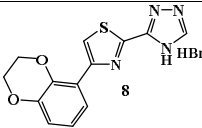
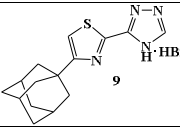
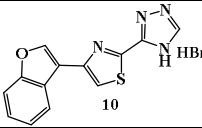
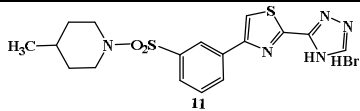
Експериментальна хімічна частина

Загальна методика синтезу похідних тіазолу (7-11).

У колбі на 100 мл розчинили в етанолі чи ізопропанолі (0,005 моль) карбокситіоамід (1), перемішуючи на магнітній мішалці за температури 70–90 °С, додали еквімолярну суміш відповідного галогенкетону (2-6). Синтез тривав 8–10 годин. Після закінчення синтезу осад був відфільтрований, та за потреби перекристалізований у метиловому спирті. Одержано білі дрібнокристалічні речовини з виходом 61–93% від теоретичного.

Таблиця 1

Структурні та фізико-хімічні особливості отриманих речовин

Сполука	Емпірична формула	T _{пл.} , °С	Вихід,%
	C ₁₁ H ₇ ClN ₄ S	235-237	64,9
	C ₁₃ H ₁₀ N ₄ O ₂ S	239-241	85,3
	C ₁₅ H ₁₈ N ₄ S	250-252	61,0
	C ₁₃ H ₈ N ₄ OS	240-242	92,7
	C ₁₇ H ₁₉ N ₅ O ₂ S ₂	271-273	79,8

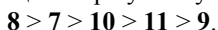
Експериментальна фармакологічна частина

Моделювання фармакологічної активності серед отриманих похідних тіазолу (7-11) здійснено за допомогою комп'ютерної програми PASS (Prediction of Activity spectra for Substances) версії 1.703 [3].

Встановлено, що сполуки (7-11) можуть мати широкий спектр фармакологічної активності (табл. 2).

Відповідно до табл. 2 нові похідні тіазолу (7-11) виражають досить широкий спектр фармакологічної активності [3]. Знайдено, що фармакологічна активність залежить від білдинг-блоку який входить до складу молекули, тобто прослідковується залежність «структура-активність». Так, зміна ароматичної та

гетероциклічної системи на адамантан призводить до підвищення можливої здатності лікувати хворобу Альцгеймера у наступному ряді:

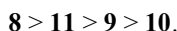


Таблиця 2

Залежність вірогідної активності синтезованих сполук від їх будови

Фізіологічна активність/ Речовина	7	8	9	10	11
Лікування хвороби Альцгеймера	0,846	0,827	0,910	0,849	0,856
Антагоніст ГАМК	0,882	0,875	0,865	0,900	0,794
Активатор K ⁺ каналів	0,865	0,825	0,877	0,897	0,912
Протизапальний ефект	0,821	0,923	0,715	0,879	0,822
Антагоніст α_1 – адренорецепторів	–	0,854	0,891	0,907	0,874
Противопухлинний ефект	0,816	0,851	0,792	0,876	0,808
Лікування нейродегенеративних захворювань	–	–	0,902	0,933	–

Введення в структуру фуранового циклу ймовірно підвищує можливість синтезованих речовин виступати як антагоністи α_1 – адренорецепторів у наступному ряді:



При введенні ще одного атома Сульфуру у молекулу збільшується здатність активувати K⁺ канали у такій послідовності: $8 > 7 > 9 > 10 > 11$, в той час як противопухлинний ефект та здатність виступати антагоністом ГАМК різко падає.

Прогнозування можливої токсичності серед похідних тіазолу (7-11) здійснено за допомогою комп'ютерного моделювання. Для цього використано програму GUSAR online, яка включає останні досягнення в області QSAR моделювання: узгодженість прогнозу, оцінка застосованості області, внутрішні та зовнішні перевірки моделей і чітка інтерпретація отриманих результатів (табл. 3) [4].

Згідно з отриманими результатами (табл. 3), усі сполуки належать до 4 та 5 класів токсичності за класифікацією К.К. Сидорова [4].

Таблиця 3

Прогнозована токсичність синтезованих похідних тіазолу (7,8,9,10,11)

	RatIP*LD ₅₀ (mg/kg) /Classification	Rat IV*LD ₅₀ (mg/kg)/ Classification	Rat Oral*LD ₅₀ (mg/kg)/ Classification	Rat SC*LD ₅₀ (mg/kg) /Classification
7	422,7	138,9	834,3	592,6
	Class 4	Class 4	Class 5	Class 4
8	807,4	188,3	1471	550,6
	Class 5	Class 4	Class 4	Class 4
9	598,7	156,3	821,6	489,1
	Class 4	Class 4	Class 5	Class 4
10	486,8	168,6	337,8	647,2
	Class 4	Class 4	Class 4	Class 4
11	892,1	129,2	534,3	430,2
	Class 5	Class 4	Class 4	Class 4

*Шляхи введення: IP – внутрішньочеревний; IV – внутрішньовенний; Oral – оральний; SC – підшкірний.

Токсичність досліджуваних речовин розраховано в залежності від сумарної енергії зв'язків в молекулі речовин:

$$DL_{50} = 0,00065 * E_{зв} + 1,570 \text{ (г/кг)},$$

де $E_{зв} = \sum E_{звi} n_i$, де $E_{зв}$ – сумарна енергія зв’язків в молекулі (Ккал/моль); n_i – кількість зв’язків даного виду в молекулі речовини; $E_{звi}$ – енергія зв’язку даного виду, що визначається по таблиці стандартних енергій зв’язків [5].

Таблиця 4

Сумарна енергія зв’язків та гостра токсичність отриманих сполук

	Синтезовані сполуки				
	7	8	9	10	11
Енергія зв’язків, ккал/моль	2718,6	3152,7	3803,6	2885,7	2855,4
Гостра токсичність	3,3771	3,6192	4,0456	3,4457	3,3262

Відповідно до табл. 4 можемо зробити висновки про взаємозв’язок «енергія зв’язків-гостра токсичність», чим більша енергія зв’язку синтезованої речовини, тим більший показник гострої токсичності.

Встановлено, що токсичність сполук (7–11) коливається в межах від 3,3262 до 4,0456 (табл. 4), що не перевищує гранично допустимі норми [5].

Висновки. 1. Синтезовано нові похідні тіазолу (7-11) на основі механізму реакції Ганча;

2. Досліджено деякі фізико-хімічні, фармакологічні властивості отриманих сполук та їх токсичність;

3. Проаналізовано залежність «тип замісника – активність» та «енергія зв’язків – гостра токсичність» для спрямованого синтезу фармацевтичних засобів на основі тіазолу, які б були потенційними лікувальними препаратами.

Література

1. Тіазол. Режим доступу: <http://ru.wikipedia.org/wiki/>.
2. Пат. Україна, С07D 277/46. Похідні тіазолу та їх застосування / Куаттропані Анна, Зауер Вольфганг, Клева Крістоф – № 83099. – Заяв. 10.06.2008. – Опубл. 15.08.2010.
3. Комп’ютерна програма Prediction of Activity spectra for Substances. [Електронний ресурс] : Назва з екрану. – Режим доступу : <http://pharmaexpert.ru/PASSonline/predict.php>.
4. Gusar online [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://pharmaexpert.ru/GUSAR/acutoxpredict.html>. – Назва з екрану (09.04.2017).
5. Пат. РФ, G01N33/00. Способ определения величины острой токсичности химических веществ по данным энергии связи в молекуле / Трушков В.Ф.; Клабукова Е.Р – № 2164684. – Заяв. 27.01.1998. – Опубл. 27.03.2001.

УДК 54-161+544.653.22

¹Перверзева Т.Г., ¹Герцик О.М., ¹Шурко С.С.,
¹Шутовська О.І., ²Пандяк Н.Л.

¹Львівський національний університет імені Івана Франка

²Національний лісотехнічний університет України

ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ МОДИФІКОВАНОГО АМОРФНОГО МЕТАЛЕВОГО СПЛАВУ $Fe_{60}Co_7Cr_4V_2W_1Nb_1B_{20}C_2Si_2$

Різними фізико-хімічними методами (хронопотенціометрія, циклічна вольтамперометрія, електронна мікроскопія) оцінено вплив попередньої модифікації

змінним магнітним полем на корозійну тривкість та електроопір стрічкового аморфного сплаву $\text{Fe}_{60}\text{Co}_7\text{Cr}_4\text{V}_2\text{W}_1\text{Nb}_1\text{B}_{20}\text{C}_2\text{Si}_2$. Встановлено, що попередня модифікація стрічки сплаву сприяє підвищенню її корозійної тривкості та електроопору.

Различными физико-химическими методами (хронопотенциметрия, циклическая вольтамперометрия, электронная микроскопия) оценено влияние предварительной модификации переменным магнитным полем на коррозионную стойкость и электросопротивление ленточного аморфного сплава $\text{Fe}_{60}\text{Co}_7\text{Cr}_4\text{V}_2\text{W}_1\text{Nb}_1\text{B}_{20}\text{C}_2\text{Si}_2$. Установлено, что предварительная модификация ленты сплава повышает её коррозионную устойчивость и электросопротивление.

Influence of previous modification by alternating magnetic field on corrosion resistance and electro resistance of the strip amorphous alloy $\text{Fe}_{60}\text{Co}_7\text{Cr}_4\text{V}_2\text{W}_1\text{Nb}_1\text{B}_{20}\text{C}_2\text{Si}_2$ was investigated by different physic-chemical methods (potentiometry, voltamperometry, electron microscopy). It was determined that previous modification of strip alloy increases its corrosion resistance and electro resistance.

Ключові слова: аморфний металевий сплав, корозійна тривкість, електроопір.

Вступ

Аморфні сплави – це матеріали з високими пружно-пластичними характеристиками. Висока міцність у поєднанні з корозійною стійкістю дозволяє використовувати аморфні сплави для виготовлення різних видів обладнання, а також підвищити ефективність сучасних пристроїв, які працюють на високих частотах і сприяють мініатюризації електронного та електричного обладнання.

При дії зовнішніх чинників аморфні металеві сплави можуть переходити в стабільніший кристалічний стан, змінюючи при цьому свої характерні властивості [1–3]. Тому важливим напрямком вивчення аморфних сплавів є дослідження змін фізико-хімічних властивостей під впливом зовнішніх чинників.

Майже всі сфери технічного застосування АМС ґрунтуються на унікальному поєднанні магнітних і механічних властивостей, які роблять аморфні сплави одними із ключових елементів сучасних інформаційних технологій. Тому доречно було б оцінити зміну фізико-хімічних властивостей стрічкового металевого сплаву $\text{Fe}_{60}\text{Co}_7\text{Cr}_4\text{V}_2\text{W}_1\text{Nb}_1\text{B}_{20}\text{C}_2\text{Si}_2$ під впливом змінного магнітного поля. Аморфні металеві сплави на основі заліза є унікальними матеріалами, різноманіття яких можна збільшити не лише зміною елементного складу, а й шляхом модифікації різними чинниками.

Об'єкти дослідження

Для дослідження вибрана стрічка аморфного металевого сплаву на основі Феруму: $\text{Fe}_{60}\text{Co}_7\text{Cr}_4\text{V}_2\text{W}_1\text{Nb}_1\text{B}_{20}\text{C}_2\text{Si}_2$. Вихідні зразки аморфного сплаву одержували методом швидкого гартування (10^6 К/с) розплаву на обертовому мідному барабані у вигляді стрічки шириною ≈ 20 мм і товщиною біля 35 мкм. Внаслідок технологічних особливостей одержання аморфних сплавів у вигляді стрічок розрізняють контактну (κ) та зовнішню (ζ) поверхню, які відрізняються фізико-хімічними властивостями [1]. Модифікували зразки, витримуючи їх у змінному магнітному полі (ЗМП) протягом 0,5, 1,0 та 3,0 год.

Розчини для електрохімічних досліджень готували з кристалічного NaCl, використовуючи дистильовану воду. Потенціометричні та вольтамперометричні дослідження проводили в 0,5 М водному розчині NaCl за трьохелектродною схе-

мою: робочий електрод – пластинка АМС ($s = 0,15 \text{ см}^2$), хлорсрібний електрод порівняння та допоміжний електрод – платинова пластинка на приладі Jaisssle Potentiostat-Halvanostat IPM 88 PC-R. Мікроскопічні дослідження проводили на скануючому (растровому) електронному мікроскопі JSM-6480 фірми JEOL. Питомий електроопір аморфних зразків сплавів оцінювали стандартним чотирьохзондовим методом на Rigol DM 3068 Digital multimeter.

Результати та обговорення

Експлуатація аморфних металевих поверхонь вимагає оцінки впливу агресивного середовища та модифікації на їх електрохімічні характеристики. Аналіз електрохімічних характеристик стрічкового аморфного сплаву $\text{Fe}_{60}\text{Co}_7\text{Cr}_4\text{V}_2\text{W}_1\text{Nb}_1\text{B}_{20}\text{C}_2\text{Si}_2$, отриманих потенціометрично у 0,5 М водному розчині NaCl (табл. 1) показав, що кінцеві значення потенціалів обох поверхонь стрічки є близькими за значеннями. Попередня модифікація зразка витримуванням у змінному магнітному полі, зумовлює зсув початкових значень потенціалу (E_0) у анодну сторону, що зумовлено формуванням захисних шарів, які не є достатньо корозійнотривкими, тому кінцеві значення потенціалів стають, практично, однаковими.

При контакті з агресивним середовищем натрій хлориду та додатковому багаторазовому циклічному скануванні потенціалу, стійкість як контактної так і зовнішнього боків стрічки знижується (рис. 1), що відображається зсувом значень потенціалів корозії в катодну сторону та зростанням значень струмів корозії.

Попередня модифікація стрічки у змінному магнітному полі (ЗМП) зумовлює підвищення її корозійної тривкості, потенціали корозії зсуваються в анодну сторону, а струми корозії знижуються. Крім того, ці значення залишаються, практично, незмінними під час контакту з агресивним середовищем в умовах циклічної зміни потенціалу поверхні.

Таблиця 1.

Результати потенціометричних досліджень аморфного металевого сплаву $\text{Fe}_{60}\text{Co}_7\text{Cr}_4\text{V}_2\text{W}_1\text{Nb}_1\text{B}_{20}\text{C}_2\text{Si}_2$, підданого впливу змінного магнітного поля (ЗМП) у 0,5 М водному розчині NaCl.

ЗМП, год	Поверхня	$-E_0$, В	$-E_k$, В	ΔE , В	$v \cdot 10^4$, В/с
0	к	0,39	0,40	0,01	40,0
	з	0,27	0,38	0,11	12,6
0,5	к	0,34	0,40	0,06	5,00
	з	0,12	0,36	0,24	30,0
1,0	к	0,33	0,38	0,05	5,00
	з	0,26	0,41	0,15	6,67
3,0	к	0,30	0,40	0,10	10,0
	з	0,21	0,38	0,17	14,2

У агресивних водних розчинах поверхня АМС легко вкривається окисно-гідроксидними шарами, які проявляють опір активному розчиненню поверхні. Завдяки виникненню плівки, яка має змішану провідність і утворена із кисневмісних сполук відповідного металу, формується система "електрод-плівка-електроліт". Така плівка має одночасно електронну та іонну провідність і чинить опір транспорті молекул води, кисню та іонам до поверхні металу [4].

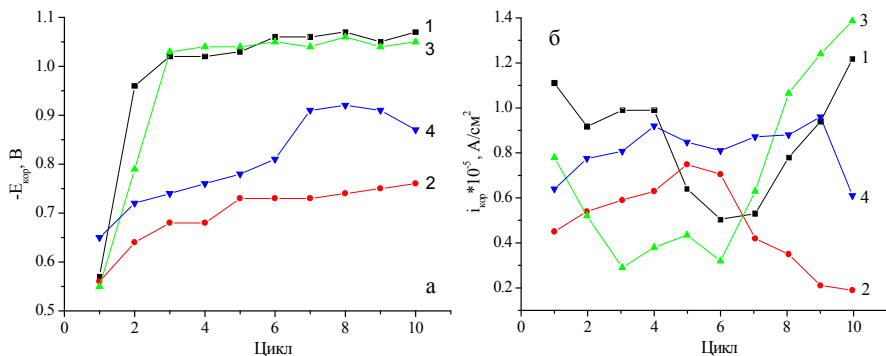


Рис. 1. Зміна потенціалів (а) та густин струмів (б) корозії контактної (1, 2) та зовнішньої (3, 4) поверхонь АМС $\text{Fe}_{60}\text{Co}_7\text{Cr}_4\text{V}_2\text{W}_1\text{Nb}_1\text{B}_{20}\text{C}_2\text{Si}_2$, підданих впливу ЗМП протягом 0,5 год (1, 3) та 1,0 год (2, 4), у 0,5М розчині NaCl залежно від кількості циклів сканування потенціалу.

Таблиця 2.

Вміст металевих компонентів (ат. %) на поверхні стрічкового зразка АМС

Зразок	Елемент					
	W	V	Cr	Fe	Co	Nb
Шихта	1,00	2,00	4,00	60,00	7,00	1,00
Стрічка	1,56	0,96	5,30	76,56	10,08	1,53

Одержані СЕМ зображення (рис. 2) та визначений елементний склад (табл. 2) стрічкового зразка показали, що вміст елементів на поверхні синтезованого зразка сплаву суттєво відрізняється від складу шихти, що впливає на корозійну тривкість АМС у агресивних середовищах. Ще в процесі синтезу зразків, металеві компоненти активно дифундують до поверхні, що відображається збільшенням їх кількості, порівняно із шихтою.

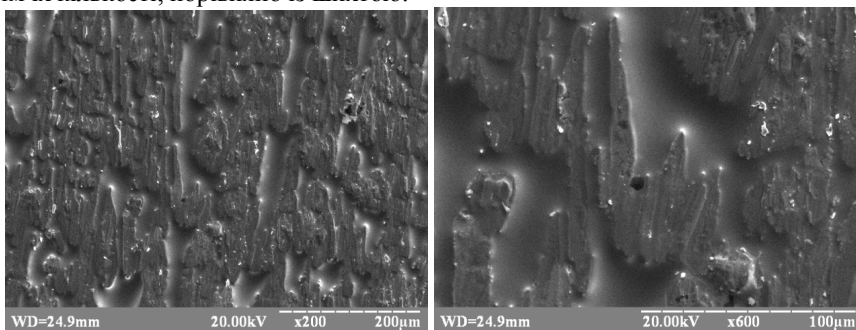


Рис. 2. Мікрофотографії поверхні зразків $\text{Fe}_{60}\text{Co}_7\text{Cr}_4\text{V}_2\text{W}_1\text{Nb}_1\text{B}_{20}\text{C}_2\text{Si}_2$ (збільшення у 200 та 600 разів).

Як показали результати вимірювання опору (табл. 3), попередня модифікація зразків аморфних сплавів ЗМП зумовлює зміну не тільки корозійної тривкості, але і їх електропровідності. Модифіковані зразки АМС $\text{Fe}_{60}\text{Co}_7\text{Cr}_4\text{V}_2\text{W}_1\text{Nb}_1\text{B}_{20}\text{C}_2\text{Si}_2$ характеризуються вищим значенням опорів, які зростають із збільшенням тривалості попередньої модифікації.

Таблиця 3.

Значення опору зразків АМС $Fe_{60}Co_7Cr_4V_2W_1Nb_1B_{20}C_2Si_2$

Тривалість модифікації	Поверхня стрічки	ρ , мкОм·см
Вихідний зразок	Контактна	0,295
	Зовнішня	0,325
1 год	Контактна	0,360
	Зовнішня	0,381
3 год	Контактна	0,434
	Зовнішня	0,455

Література

1. Вплив швидкості охолодження розплаву на структуру залізних складнолегованих аморфних сплавів різної форми / Л. Бойчишин, М. Ковбуз, Ю. Кулик, В. Носенко // Праці НТШ. Хім. Науки. – 2015. – Т. XLII. – С. 101–108.
2. Трансформація структури при термо- та термомагнетній обробці аморфних стопів на основі кобальту / Мудрий С.І., Беднарська Л.М., Ковбуз М.О. [та ін.] // Металлофізика и новейшие технологии. – 2005. – Т. 27, № 9. – С. 1187–1191.
3. Модифікація аморфних сплавів на основі заліза магнітним полем / Герцик О.М., Переверзєва Т.Г., Ковбуз М.О., Бойчишин Л.М. // III-я міжнародна конференція «Сучасні проблеми фізики конденсованого стану»: тези доповідей, Київ, Україна, 10-13 жовтня 2012 р. – Київ, Ви-во Київського нац. ун-ту ім. Т. Шевченка, 2012. – С. 157–158.
4. Оптимізація способу формування антикорозійних покриттів на поверхні аморфних сплавів на основі кобальту / Герцик О.М., Ковбуз М.О., Беднарська Л.М., Переверзєва Т.Г. // Вісник Нац. техн. ун-ту «ХПІ». – 2008. – Вип. 32. – С. 50–54.

УДК 541.127 + 547.833.220

Ponomarev M.E., Shendryk A.M.

National Technical University of Ukraine "Igor Sikorsky KPI"

CATALYTIC NATURE OF POSITIVE SALT EFFECTS IN THE REACTIONS OF UNIMOLECULAR HETEROLYSIS

Проведено кінетичний аналіз нормального та спеціального сольових ефектів у гетеролітичних реакціях (S_N1 , E1, мономолекулярний сольволиз). Нормальний сольовий ефект (лінійне прискорення реакції при збільшенні концентрації солі) трактується як катализ перетворення ковалентного субстрату в контактну іонну пару при дії солей. Участь реакції S_N2 у нормальному сольовому ефекті є малоімовірною. Спеціальний сольовий ефект розглядається як каталітичний ефект часток солей на лімітуючу стадію реакції.

Ключові слова: нормальний сольовий ефект, спеціальний сольовий ефект, мономолекулярний гетероліз, ковалентний субстрат, контактна іонна пара, лімітуюча стадія, катализ.

Проведен кинетический анализ нормального и специального солевых эффектов в гетеролитических реакциях (S_N1 , E1, мономолекулярный сольволиз). Нормальный солевой эффект (линейное ускорение реакции при увеличении концентрации соли) рассматривается как катализ превращения ковалентного суб-

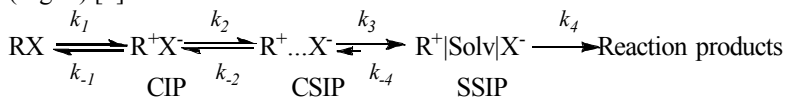
стра́та в контактную ионную пару. Реакция S_N2 маловероятна при нормальном солевом эффекте. Специальный солевой эффект рассматривается как каталитический эффект частиц солей на лимитирующую стадию реакции.

Ключевые слова: нормальный солевой эффект, специальный солевой эффект, мономолекулярный гетеролиз, ковалентный субстрат, контактная ионная пара, лимитирующая стадия, катализ.

Kinetic analysis of normal and special salt effects in heterolytic reactions (S_N1 , E1, solvolysis) is undertaken. Normal salt effect is a linear augmentation of the reaction rate with increase of salt concentration. It is treated as catalytic effect of salt species on step of covalent substrate conversion into substrate's contact ion pair. S_N2 reaction can't be the cause of the effect. Special salt effect is treated as catalytic effect of salt species on the limiting step of the reactions.

Key words: normal salt effect, special salt effect, unimolecular heterolysis, covalent substrate, contact ion pair, limiting step, catalysis.

The salt additions play significant role in chemical reactions, changing the reaction rates, altering their course, promoting exchange of the leaving groups, and providing the change of direction of a reagent's attack on a substrate (altering regioselectivity). Reactions of unimolecular heterolysis (S_N1 , E1, unimolecular solvolysis) are especially sensitive to the effects of the salts since they run through consecutive formation of cationoid intermediates, which are appropriate targets for attack of salt species (Fig. 1) [1].



CIP - contact ion pair; CSIP - cavity separated ion pair; SSIP - solvent separated ion pair

Figure 1. Modern scheme of unimolecular heterolysis

The effects of salts on the rates of unimolecular heterolyses reactions were discovered by Ingold and Hughes, but the terms “normal salt effect” and “special salt effect” was proposed by Winstein to distinguish linear augmentation of the reaction rate with increase of salt concentration (Fig 2, line 1) from saturation curve 2 on the same figure [2]. To evaluate quantitatively effectivity of the salt effects Winstein proposed an equation (1), which is known now as Winstein equation

$$k = k_0(1 + b[\text{salt}]) \quad (1)$$

Where k is rate constant under salt effect, k_0 is rate constant without salt, $[\text{salt}]$ is salt's concentration, mol/l, b is sensitivity of reaction to effect of the salt.

Often superpositions of normal and special salt effects have a place forming curve 3 on the plot $k - [\text{salt}]$.

Initially normal salt effect was considered as the result of augmentation of ionic strength of a solvent and was also called as “ionic strength salt effect” [3]. Later it was proved that normal salt effect is a specific one since coefficient b in Winstein equation significantly differed when different salts affected the same reaction in the same solvent. Moreover, sometimes some salts do not affect the reaction rates at all on the whole concentration range studied – these facts strictly contradict to ionic strength concept.

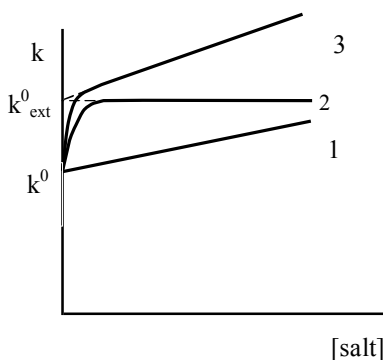


Figure 2. Plots k vs salt concentration for positive salt effects

Cation, anion or salt ion pair may be salt acting agent in normal salt effect. Normal salt effect is specific, it highly depends on the nature of salt, substrate, solvent. The value of the effect vary within 2 - 4 powers of ten. However, usually efficiency of normal salt effect is relatively low - b values in Winstein equation vary within the range from 4 to 40. For special salt effect b values vary within the range 100 – 5000 [2].

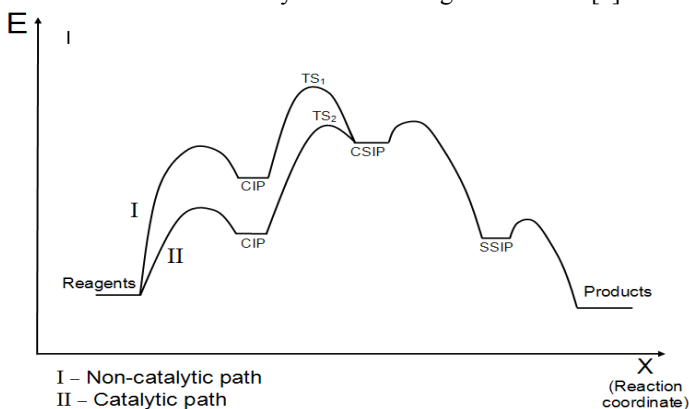


Figure 3. Energy diagram for the normal salt effect.

The nature of normal salt effect is under discussion. All the contributors agree that effect is caused by interaction between the salt species and a covalent substrate. Loupy and Tchubar consider it as bimolecular process, parallel to unimolecular heterolysis [3], but do not mention that it is S_N2 process. From our point of view, now it is enough evidences that this effect has pure catalytic nature and is not a S_N2 reaction. First of all, it was shown that the effect was caused not only by interaction between anions of salt and covalent substrates, but also it caused by interaction between cations and ion pairs of salts and the substrates. The second reason for the lack of S_N2 process is that there is no relation between nucleophilicity of anion and the magnitude of the salt effect [2]. We suppose normal salt effect has catalytic nature: interaction between salt species and molecule of covalent substrate forms triple ions or quadrupoles which have lower values of free energy than contact ion pairs have. These triple ions or quadrupoles form

transition states (TS₂) of the reactions lower than of non-catalytic heterolysis reactions (TS₁) and, therefore, accelerate the process of heterolysis (Fig.3.)

Sharp acceleration of reaction rates in the solvolyses reactions by the perchlorate salts was discovered by S. Winstein and co-workers [3] and was named as “Special salt effect”. It was observed only under low concentrations of the salts (up to 10⁻³ mol/l) (Fig.2). Manifestation of two positive salt effects of different nature led Winstein to conclusion about consecutive formation of two different ion-pair intermediates – contact ion pair (CIP) and solvent-separated ion pair (SSIP) (Fig.1). According to Winstein, special salt effect is the result of ion exchange between two solvent-separated ion pairs (Fig. 4)

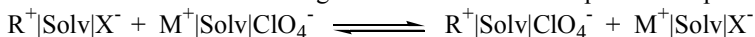


Figure 4. Interpretation scheme of special salt effect proposed by Winstein

Such exchange reaction had to decelerate the process of external return of SSIP, reverse to ionization and to increase significantly the rate of solvolysis [2].

Last 30 years of research showed that Winstein’s interpretation of special salt effect was too narrow. Moreover, it was not correct. Extensive research fulfilled by Dvorko and co-workers gave new evidences of it [2]. Primarily, special salt effect is caused not only by perchlorates and similar species of low nucleophilicity, but also by anions having moderate and even high nucleophilicity (bromides, iodides, etc). Secondly, special salt effect is caused not only by anions, but also by cations (showing electrophilic character of salt effecting this case) and by ion pairs of salts [2]. Thus, special salt effect demonstrates more wide nature than it was generally considered earlier. And, last but not least, reversibility of the reactions of unimolecular heterolysis is overestimated, at least in the conditions of kinetic runs. Hence, external return can’t significantly influence the reaction rates observed. SSIP in the reactions of unimolecular heterolysis is formed **after** limiting step of reaction [2], therefore interaction between SSIP and salt species in condition of non-reversibility of SSIP formation can’t increase the rate of heterolytic reaction.

It is now obvious that the nature of special salt effect is catalysis of transformation of ion-pair intermediate, been formed before the limiting step of the reaction. Only contact ion pair can be this intermediate. Thus, we propose new scheme for the mechanism of special salt effect (Fig.5):

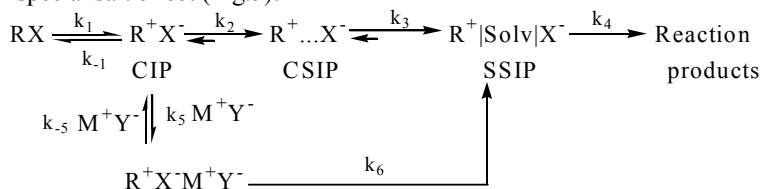


Fig. 5. New interpretation scheme of special salt effect

Unimolecular heterolysis run through consecutive formation of three ion-pair intermediates: CIP, cavity-separated ion pair (CSIP) and SSIP. Limiting step of the reactions involves CSIP formation from CIP, products are formed from SSIP [1].

If additions of salt MY are added and cause special salt effect ($k_5 > k_{-5} \gg k_6$ and $k_5 \gg k_2$) then reaction rate can be described by equation (2), which is obtained with help of stationary concentration method

$$v = k^0 \left(1 + \frac{k_5 k_6 [MY]}{k_2 (k_6 + k_{-5} [MY])} \right) [RX] \quad (2)$$

In this case the rate constant grows to maximum value and does not depend on salt concentration. Low magnitude of special salt effect has simple explanation in proposed scheme: catalytic effect of the salt in this case decreases free activation energy on the step CIP \rightarrow CSIP. As energy of both CIP and CSIP is high and close to energy of transition state, activation energy in this step is rather small and the gain of energy due to its elimination is slight.

References

1. Dvorko G.F. Role of nucleophilic solvation and the mechanism of covalent bond heterolysis / G.F. Dvorko, E.A. Ponomareva, M.E. Ponomarev // Journ. Phys. Org. Chem. – 2004. – V.17, N 3. – P.825–836. DOI: 10.1002/poc.757
2. Dvorko G.F. Nature of salt effects and mechanism of covalent bond heterolysis / G.F. Dvorko, E.A. Ponomareva, M.E. Ponomarev, M.V. Stambirsky // Progress in Reaction Kinetics and Mechanism. – 2007. – V. 32. – P. 73–118.
3. DOI: 10.3184/146867807X227471
4. Loupy A. Effets de sels en chimie organique et organometallique / A. Loupy, B. Tchoubar – Paris: Dunod, 1988. – 376 p.

УДК 373.5.091.3:5

Раздужева К. А., Дроздова Н.И.

Гомельский государственный университет имени Франциска Скорины

РАЗВИТИЕ ВНИМАНИЯ И ПАМЯТИ УЧАЩИХСЯ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ЭЛЕМЕНТОВ РАЗВИВАЮЩИХ ТЕХНОЛОГИЙ В МЕТОДИКЕ ПРЕПОДАВАНИЯ ХИМИИ

В данной статье рассматриваются вопросы, связанные с применением технологий развивающего обучения при изучении химии в средней школе для развития внимания и памяти учащихся. Предложены задания, которые могут быть использованы как для закрепления изученного материала в ходе урока, так и для последующего контроля знаний. Задания составлены с учетом различных приемов развивающих технологий, направленных на развитие интеллектуального потенциала учащихся.

This article discusses the issues associated with the use of technologies of developing education in the study of chemistry in secondary school for the development of attention and memory of students. There are suggested exercises which can be used for both attaching of the material studied during the lesson and following control of knowledge. Tasks are made according to different methods of educational technologies aimed at development of intellectual potential of students.

Ключевые слова: внимание, память, наблюдательность, познавательная деятельность, последовательность в обучении, развивающее обучение, развитие личности, тестовый контроль, целенаправленность.

Развивающее обучение – это развитие и реализация потенциальных возможностей и способностей учащегося [1].

Актуальность проводимого исследования связана со слабым уровнем внимания, недостаточной концентрацией учеников для освоения знаний, сложностью заинтересовать учеников и удержать их внимание на протяжении всего урока. Проблема является актуальной, так как по отношению к дисциплине «Химия» развивающие технологии мало используются.

Для изучения роли развивающих технологий были разработаны задания, упражнения и тесты по темам: «Серная кислота и ее соли», «Азот и фосфор – элементы VA-группы», «Аммиак», «Оксиды азота и азотная кислота», «Оксиды фосфора и фосфорная кислота», которые рекомендуется использовать для учащихся 9 классов средних школ.

При выполнении педагогического эксперимента развивающие задания использовались нами как для закрепления изученного материала в ходе урока, так и для последующего контроля знаний.

При изучении темы «*Серная кислота и ее соли*» рекомендованы следующие задания на развитие внимания (задания 1, 2):

Задание 1: Схеме превращения $\text{SO}_4^{2-} \rightarrow \text{SO}_2$ соответствует химическая реакция: а) $\text{MgSO}_4 + \text{HCl} \rightarrow \dots$; б) $\text{H}_2\text{SO}_4_{\text{разб}} + \text{NaOH} \rightarrow \dots$; в) $\text{H}_2\text{SO}_4_{\text{конц}} + \text{Na} \rightarrow \dots$; г) $\text{H}_2\text{SO}_4_{\text{конц}} + \text{Cu} \rightarrow \dots$.

Соответствующую реакцию завершить и написать в ионном виде.

Задание 2: С какими из всех перечисленных веществ будет взаимодействовать раствор серной кислоты: а) KOH , HNO_3 , CuO ; б) NaOH , MgO , Na_2CO_3 , Zn ; в) $\text{Fe}(\text{OH})_3$, Na_2SO_4 , CuO , Mg ; г) Al_2O_3 , NaOH , BaCl_2 .

При изучении темы «*Азот и фосфор – элементы VA-группы*» предложенные задания были направлены на развитие внимания (задание 2, 3, 4) и памяти (задание 1, 5, 6) учащихся:

Задание 1: Суммарное число элементарных частиц в составе иона $^{15}\text{N}^{3-}$ равно: 22, 25, 19, 18, 12?

Задание 2: Укажите, в каких частицах степень окисления и валентность азота численно совпадают: N_2 , NF_3 , NH_4^+ , NH_3 , NH_2OH .

Задание 3: В каких реакциях фосфор является окислителем:

а) $\text{P} + 3\text{Na} = \text{Na}_3\text{P}$; б) $2\text{P} + 5\text{Cl}_2 = 2\text{PCl}_5$;

в) $2\text{P} + 3\text{S} = \text{P}_2\text{S}_3$; г) $4\text{P} + 3\text{KOH} + 3\text{H}_2\text{O} = \text{PH}_3 + 3\text{KN}_2\text{PO}_2$.

Задание 4: Из предложенных схем распределения электронов в атомах химических элементов выпишите те, которые отражают строение атомов азота и фосфора соответственно: а) $1s^2 2s^2 2p^4$; б) $1s^2 2s^2 2p^3$; в) $3s^2 3p^4 3d^0$; г) $3s^2 3p^3$.

Задание 5: Расположите соединения азота в порядке увеличения степени окисления его атомов: NH_3 , NH_4Cl , HNO_3 , N_2O_3 , N_2O_5 , NO , N_2O , NO_2 .

Задание 6: Продолжите предложения:

Фосфор в природе встречается в основном в виде . . .

Количество азота в воздухе равно . . .

Азот мало растворим в воде, так как . . .

При закреплении темы «*Аммиак*» были включены соответствующие задания для развития внимания.

Задание 1: При образовании двух молей NH_3 из простых веществ выделяется 92 кДж теплоты. Отметьте уравнение реакции, в которой поглощается 92 кДж теплоты:

- а) $2\text{NH}_3 \rightarrow \text{N}_2 + 3\text{H}_2$; б) $2\text{NH}_4\text{Cl} + \text{Ca}(\text{OH})_2 \rightarrow 2\text{NH}_3 + 2\text{H}_2\text{O} + \text{CaCl}_2$;
в) $2\text{NH}_3 + \text{H}_2\text{SO}_4 \rightarrow (\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$; г) $4\text{NH}_3 + 3\text{O}_2 \rightarrow 2\text{N}_2 + 6\text{H}_2\text{O}$.

Задание 2: Выберите верный вариант ответа по отношению к аммиаку:

- а) нашатырный спирт – раствор аммиака в воде; б) не растворяется в воде; в) атом азота в молекуле аммиака выступает в качестве донора электронной пары; г) бесцветный газ с резким запахом.

Задание 3: Вставьте пропущенные формулы веществ в уравнения реакций:

- а) $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3 \rightarrow 2\dots + \text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$;
б) $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4 \rightarrow \dots + \text{NH}_4\text{HSO}_4$;
в) $\text{NH}_4\text{Cl} \rightarrow \dots + \text{HCl}$;
г) $\text{NH}_4\text{NO}_3 \rightarrow \dots + 2\text{H}_2\text{O}$;

Задание 4: Аммиак вступает в реакции со всеми веществами, формулы которых указаны в ряду: а) CaO , H_2O , NaCl ; б) HNO_3 , O_2 , CuO ; в) HCl , Na , KOH ; г) AlCl_3 , H_2SO_4 , H_2 . Напишите необходимые уравнения реакций.

Задание 5: Аммиаком можно восстановить все вещества в парах:

- а) H_2 , O_2 ; б) CuO , H_2O ; в) Ca , BaSO_4 ; г) O_2 , CuO .

Задание 6: Укажите качественные реакции на ион аммония:

- а) $\text{NH}_4\text{NO}_2 \rightarrow \text{N}_2 + 2\text{H}_2\text{O}$; б) $2\text{NH}_4\text{Cl} + \text{Ca}(\text{OH})_2 \rightarrow 2\text{NH}_3 + 2\text{H}_2\text{O} + \text{CaCl}_2$;
в) $2\text{NH}_3 + \text{H}_2\text{SO}_4 \rightarrow (\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$; г) $\text{NH}_4\text{NO}_3 + \text{KOH} \rightarrow \text{NH}_3 + \text{KNO}_3 + \text{H}_2\text{O}$.

Задание 7: С хлоридом аммония в водном растворе реагируют:

- а) HNO_3 ; б) AgNO_3 ; в) KOH ; г) NH_3 .

Задание 9: «Ионы, объединяйтесь!». Составить молекулярные формулы веществ, состоящих из предложенных ионов: Ca^{2+} , N^0 , Cl^- , SO_4^{2-} , CO_3^{2-} , H^+ , OH^- , NH_4^+ . Назовите азотсодержащие вещества.

Задания, предлагаемые в теме «*Оксиды азота и азотная кислота*» направлены на развитие такого качества, как внимание (задание 1–3, 7–11) и памяти (4–6):

Задание 1: Продуктами взаимодействия желез(III)-оксида и азотной кислоты являются вещества:

- а) $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 + \text{H}_2\text{O}$; б) $\text{Fe}(\text{NO}_2)_3 + \text{H}_2\text{O}$; в) $\text{Fe}(\text{NO}_2)_3 + \text{H}_2$; г) $\text{Fe}(\text{NO}_3)_2 + \text{H}_2$.

Задание 2: Выберите схему, которая позволяет получить нитрат:

- а) $\text{NH}_3 + \text{HNO}_3 \rightarrow \dots$; б) $\text{Fe} + \text{HNO}_3_{\text{конц.}} \rightarrow \dots$;
в) $\text{Na}_2\text{SO}_4 + \text{HNO}_3 \rightarrow \dots$; г) $\text{Zn} + \text{HNO}_3 \rightarrow \dots$.

Задание 3: Соотнесите степень окисления азота в его оксидах с формулой вещества:

- а) NO_2 ; б) N_2O ; в) NO ; г) N_2O_5 ; д) N_2O_3 .

- 1) +1; 2) +3; 3) +5; 4) +2; 5) +4

Задание 5: Определите число электронов, участвующих в образовании химических связей в молекуле азотной кислоты: а) 8; б) 9; в) 12; г) 10.

Задание 6: Из формул, приведенных ниже, веществ составьте уравнения реакций, в результате которых образуется азотная кислота: NaNO_3 , O_2 , H_2SO_4 , NO_2 , H_2O , $\text{Ba}(\text{NO}_3)_2$, N_2O_5 .

Задание 7: Выберите схему реакции получения азотной кислоты и продолжите уравнения: а) $\text{NH}_3 + \text{O}_2 \rightarrow$; б) $\text{NO}_2 + \text{H}_2\text{O} + \text{O}_2 \rightarrow$; в) $\text{NO} + \text{O}_2 \rightarrow$.

Задание 8: Выпишите слова, относящиеся только к азотной кислоте. Слова могут располагаться по диагонали, горизонтально, вертикально, сверху вниз и наоборот, а также читаться как слева направо, так и справа налево:

Б	Т	Я	А	Ч	У	Т	Е	Л	А	О
Е	А	Т	О	Л	С	И	К	Р	Е	К
С	Ж	И	Д	К	О	С	Т	Ь	И	И
Ц	У	М	А	Г	Н	И	Я	Л	Н	С
В	З	Ы	Е	Т	Л	Л	А	Е	Е	Л
Е	К	Д	О	Е	Н	Ь	Б	Т	Р	И
Т	О	К	С	И	Ч	Н	А	У	Б	Т
Н	И	Т	Р	А	Т	А	Л	Ч	О	Е
А	З	О	Т	И	Л	Я	С	А	Д	Л
Я	Д	О	В	И	Т	А	М	Я	У	Ь

Подсказка: количество слов равно 13.

Задание 9: Продолжите предложения:

Ядовитым газом является оксид азота ...

Селитрами называют ...

Задание 10: Натрий дигидрофосфат образуется в результате взаимодействия: а) 1 моль H_3PO_4 и 1 моль NaOH ; б) 1 моль H_3PO_4 и 2 моль NaOH ; в) 1 моль H_3PO_4 и 3 моль NaOH ; г) 1 моль P_2O_5 и 1 моль Na_2O .

Задание 11: Выберите схему, которая позволяет получить нитрат:

а) $\text{NH}_3 + \text{HNO}_3 \rightarrow \dots$; в) $\text{Na}_2\text{SO}_4 + \text{HNO}_3 \rightarrow \dots$;

б) $\text{Fe} + \text{HNO}_3_{\text{конц.}} \rightarrow \dots$; г) $\text{Zn} + \text{HNO}_3 \rightarrow \dots$.

Задание 12: Формулы одной сильной и двух слабых кислот приведены в ряду: а) HNO_3 , HNO_2 , H_2SO_4 ; б) HNO_2 , H_2SO_3 , HSO_4^- ; в) H_2SO_4 , HNO_3 , H_2SO_3 .

Задания, предлагаемые теме «**Оксиды фосфора и фосфорная кислота**», направлены на развитие такого качества, как внимание (задание 1- 8):

Задание 1: Укажите формулы соединений с одинаковой степенью окисления атомов фосфора: $\text{Ba}(\text{PO}_3)_2$, $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$, KH_2PO_4 , $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$, $\text{H}_4\text{P}_2\text{O}_7$, HPO_3 , Ca_3P_2 .

Задание 2: Из формул приведенных ниже веществ составьте уравнения реакций, в результате которых образуется фосфорная кислота: Na_3PO_4 , H_2O , CO_2 , KH_2PO_4 , HPO_3 , KOH , H_2SO_4 , $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$.

Задание 3: Запишите формулы веществ в порядке возрастания степеней окисления атомов фосфора: PH^{4+} ; $\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7^{2-}$; PO_4^{3-} ; HPO_4^{2-} .

Задание 4: Выпишите кислоты, соответствующие оксиду фосфора (V):

а) HPO_3 ; б) H_3PO_3 ; в) H_3PO_4 ; г) $\text{H}_4\text{P}_2\text{O}_7$; д) HPO_2 .

Задание 5: Степень окисления фосфора уменьшается слева направо в ряду:

а) H_3PO_2 , H_3PO_3 , K_3PO_4 ; б) P_2O_5 , PH_3 , $\text{H}_4\text{P}_2\text{O}_7$;

в) PF_5 , H_3PO_3 , H_3PO_2 ; г) KPO_3 , KH_2PO_4 , K_2HPO_4 .

Задание 6: Свою максимальную степень окисления фосфор проявляет в составе соединений: а) PH_3 ; б) $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$; в) Ca_3P_2 ; г) CaHPO_4 .

Задание 7: Фосфорная кислота, как и соляная, реагирует с:

а) KH_2PO_4 ; б) AgNO_3 ; в) Cu ; г) SO_2 .

Задание 8: Какое вещество вытесняет водород из раствора фосфорной кислоты: а) CaCO_3 ; б) Zn ; в) NH_3 ; г) CuO .

Данные задания могут быть использованы как для закрепления изученного материала в ходе урока, так и для последующего контроля знаний. Задания составлены с учетом различных приемов развивающих технологий, направленных на развитие интеллектуального потенциала учащихся.

Литература

1. Русинова, Л. П. Учебное пособие «Педагогический словарь по темам» / Л. П. Русинова. – Сарапул, 2010 г. – 111 с.

УДК 373.5

Репету́ха Т.В., Ци́ганков С.А., Сухо́вєєв В.В., Москаленко О.В., Швидко О.В.

Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя

КОМП'ЮТЕРНІ ТЕХНОЛОГІЇ НАВЧАННЯ ПРИ ВИКЛАДАННІ НЕОРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ

У статті проаналізовано основні форми інформаційних технологій, що використовуються при викладанні курсу неорганічної хімії.

Ключові слова: інформаційні технології, віртуальне навчальне середовище.

В статье проанализированы основные формы информационных технологий, используемых при преподавании курса неорганической химии.

Ключевые слова: информационные технологии, виртуальная учебная среда.

The article analyzes the main forms of information technologies used in teaching the course of inorganic chemistry.

Key words: information technologies, virtual learning environment.

Хімія – наука експериментальна, тому вона має ряд специфічних особливостей, пов'язаних з її викладанням. Сучасна методика навчання хімії потребує поєднання теорії та хімічного експерименту. У багатьох випадках не можливо провести хімічні експерименти, оскільки оснащення хімічних аудиторій та лабораторій, а також правила техніки безпеки, не завжди дозволяють здійснити бажані досліди. Тому використання інформаційних технологій дозволяє уникнути деяких ускладнень, що виникають при викладанні хімії.

Під час вивчення хімії нами використовуються наступні форми інформаційних технологій:

- презентації при викладанні лекційного матеріалу;
- комп'ютерне моделювання хімічних процесів на лекціях та проведення лабораторних робіт;
- використання інтернет-ресурсів;
- застосування тестових облонок для перевірки знань.

Комп'ютерні презентації – один з найкращих методів навчання хімії. Саме під час презентації матеріал можна подати у вигляді графіків, рисунків, таблиць, схем тощо. Поєднання в презентації будь-яких об'єктів робить їх привабливими у вивченні складних тем, якщо потрібно продемонструвати моделі (молекул, бу-

дови атома, будови кристалічних ґраток), процеси (механізми реакції, хід реакції, розчинення речовин, процеси плавлення та кристалізації тощо) [1].

Під час викладання хімічних дисциплін для створення презентації нами використовуються програма Power Point, який входить до пакету програм Microsoft Office [2] та программа Impress із пакету Libre Office [3]. Їх використання дозволяє побудувати лекцію таким чином, щоб збільшити доступність лекційного матеріалу для аудиторії, оскільки включається не лише механізм звукової, а й зорової та асоціативної пам'яті.

При вивченні хімічних процесів доцільним є використання спеціалізованих програмних пакетів, що надають можливість моделювання віртуального хімічного експерименту, які дозволяють пояснити та продемонструвати різні хімічні явища та процеси, які в реальному часі проходять миттєво або десятки років. До найбільш відомих комп'ютерних програм слід віднести ChemLab [4], Crocodile [5], навчальне середовище Virtual Chemistry Laboratory [6]; ChemCrafter [7], Virtual Lab [8].

Використання інтернет-ресурсів дозволяє задовольнити інформаційні потреби студентів. Найсучаснішу інформацію в галузі хімії можна можна одержати за допомогою наукових пошукових систем [9–13]. Крім того, використання мультимедійних порталів, наприклад Youtube [14], дозволяє доповнити лекційний матеріал відеофільмами, які пов'язані з експериментальною частиною.

Одним з основних показників навчання є рівень знань студентів з навчальних дисциплін, що вивчаються. Найоб'єктивнішим засобом оцінювання рівня знань у даний час є тести, які дозволяють неупереджено оцінити навчальні досягнення студентів. Серед найбільш відомих сервісів для тестування можна відмітити: Google Форми [15], Quizlet [16], Proprofs [17], Kahoot [18], Classmarker [19], Easy Test Maker [20], Moodle [21] тощо. Щодо Moodle, то зазначена платформа дозволяє не лише проводити тестування, але й має широкий набір функціональності, притаманний платформам електронних систем навчання, системам управління курсами (CMS), системам управління навчанням (LMS) або віртуальним навчальним середовищам (VLE). Moodle надає можливість викладачам створювати ефективні сайти для онлайн-навчання [22].

Таким чином, використання комп'ютерних технологій дозволяють не лише покращити наочність та прискорити темп у подачі навчального матеріалу, але і підвищити зацікавленість до вивчення хімічних явищ і процесів та покращити перевірку якості знань студентів з хімії.

Література

1. Вембер В.П. Інформатизація освіти та проблеми впровадження педагогічних програмних засобів в навчальний процес // Електронне наукове фахове видання „Інформаційні технології і засоби навчання”. – Випуск 3. – 2007. – <http://www.ime.edu--ua.net/em3/emg.html>.
2. Microsoft Office Online [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <https://products.office.com/uk-ua/office-online/documents-spreadsheets-presentations-office-online>. – Назва з екрану (09.04.2017).
3. Libre Office [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <https://www.libreoffice.org/>. – Назва з екрану (09.04.2017).

4. ChemLab [Электронний ресурс]. – Режим доступу : <http://www.modelscience.com/>. – Назва з екрану (09.04.2017).
5. Crocodile [Электронний ресурс]. – Режим доступу : <http://www.yenka.com/ru/Home/>. – Назва з екрану (09.04.2017).
6. Virtual Chemistry Laboratory [Электронний ресурс]. – Режим доступу : http://www.virtulab.net/index.php?option=com_content&view=category&layout=blog&id=57&Itemid=108/. – Назва з екрану (09.04.2017).
7. ChemCrafter [Электронний ресурс]. – Режим доступу : <https://itunes.apple.com/ru/app/chemcrafter/id839552862?mt=8/>. – Назва з екрану (09.04.2017).
8. Virtual Lab [Электронний ресурс]. – Режим доступу : <http://chemcollective.org/vlab/>. – Назва з екрану (09.04.2017).
9. BASE [Электронний ресурс]. – Режим доступу : <https://www.base-search.net/>. – Назва з екрану (09.04.2017).
10. Google Академія [Электронний ресурс]. – Режим доступу : <https://scholar.google.com.ua/>. – Назва з екрану (09.04.2017).
11. Oaister [Электронний ресурс]. – Режим доступу : <http://oaister.worldcat.org/>. – Назва з екрану (09.04.2017).
12. Scimago Journal & Country Rank [Электронний ресурс]. – Режим доступу : <http://www.scimagojr.com/>. – Назва з екрану (09.04.2017).
13. WorldWideScience.org [Электронний ресурс]. – Режим доступу : <https://worldwidescience.org/>. – Назва з екрану (09.04.2017).
14. YouTube [Электронний ресурс]. – Режим доступу : <https://www.youtube.com/?gl=UA/>. – Назва з екрану (09.04.2017).
15. Google Форми [Электронний ресурс]. – Режим доступу : https://www.google.com/forms/about/?utm_source=gaboutpage&utm_medium=formslink&utm_campaign=gabout&_ga=2.16380726.1613922401.1493722800-341842066.1493722760/. – Назва з екрану (09.04.2017).
16. Quizlet [Электронний ресурс]. – Режим доступу : <http://quizlet.com/>. – Назва з екрану (09.04.2017).
17. Proprofs [Электронний ресурс]. – Режим доступу : <http://www.proprofs.com/>. – Назва з екрану (09.04.2017).
18. Kahoot [Электронний ресурс]. – Режим доступу : <https://getkahoot.com/>. – Назва з екрану (09.04.2017).
19. Classmarker [Электронний ресурс]. – Режим доступу : <https://www.classmarker.com/>. – Назва з екрану (09.04.2017).
20. Easy test maker [Электронний ресурс]. – Режим доступу : <https://www.easymtestmaker.com/>. – Назва з екрану (09.04.2017).
21. Moodle [Электронний ресурс]. – Режим доступу : <https://moodle.org/?lang=uk>. – Назва з екрану (09.04.2017).
22. Moodle [Электронний ресурс]. – Режим доступу : <https://uk.wikipedia.org/wiki/Moodle>. – Назва з екрану (09.04.2017).

АНТИОКСИДАНТНІ ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ 3,4-ДИГІДРОПІРИМІДИН-2-ОНУ

Синтезовані і досліджені газометричним методом антиоксидантні властивості деяких похідних 3,4-дигідропіримідин-2-ону. Їх інгібіторна здатність залежить від природи замісника у дигідропіримідиновому циклі і диполярного апротонного розчинника, який визначає ступінь гомогенізації системи.

Ключові слова: кумен, ініційоване окиснення, період індукції, швидкість поглинання кисню, диполярні апротонні розчинники.

Получены и исследованы газометрическим методом антиоксидантные свойства некоторых производных 3,4-дигидропиримидин-2-она. Их замедляющее действие зависит от природы заместителя в дигидропиримидиновом цикле и биполярного апротонного растворителя, который определяет степень гомогенизации системы.

Ключевые слова: кумен, инициированное окисление, период индукции, скорость поглощения кислорода, диполярные апротонные растворители.

Synthesized and investigated by volumetric method antioxidant properties of some derivatives of 3,4-dihydropyrimidin-2-one. Inhibitors' effect depends on the nature of the dihydropyrimidine cycle substituent and dipolar aprotic solvent, which determines the degree of system homogenization.

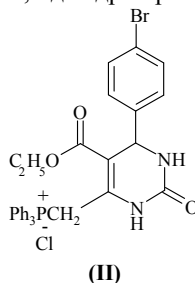
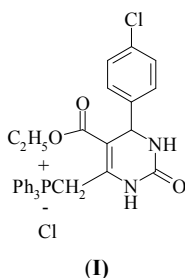
Keywords: cumene, initiated oxidation, induction period, Oxygen absorption rate, dipolar aprotic solvents.

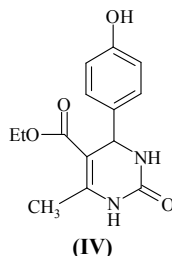
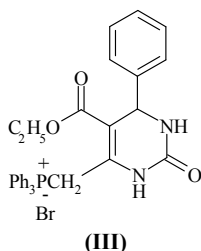
Пошук нових типів антиоксидантів та вивчення механізму їх дії є досить актуальними і важливими завданнями [1]. Перспективними в плані пошуку ефективних та нетоксичних інгібіторів вільно-радикальних реакцій виявилися похідні 3,4-дигідропіримідин-2-ону, які володіють широким спектром біологічної дії [2]. Їх одержують за реакцією циклоконденсації Біджинеллі [3].

Похідні 3,4-дигідропіримідин-2-ону, які містять у 4-ому положенні фрагмент фенолу з просторово екранованою гідроксильною групою, проявляють антиоксидантні властивості [4].

Участь у реакціях обриву ланцюгу крім фенольного гідроксилу може брати і сечовинний фрагмент [5].

Вивчено інгібіторні властивості таких похідних 3,4-дигідропіримідин-2-ону:





Для дослідження антиоксидантних властивостей даних похідних застосовано газометричний метод. Як модельна використана реакція ініційованого окиснення кумену (ініціатор – азоізобуриронітрил, АІБН) [6].

Фосфонієві похідні 3,4-дигідропіримідин-2-ону практично нерозчинні у кумені. Для підвищення їх розчинності в кумені використані добавки диполярних апротонних розчинників (ДАР): диметилформаміду (ДМФА), ацетонітрилу (АН), гексаметилфосфортриаміду (ГМФА) і триметилфосфату (ТМФ).

Вказані диполярні апротонні розчинники різною мірою, але сповільнюють ініційоване окиснення кумену (табл. 1).

Найбільшою сповільнюючою дією володіє диметилформамід, а найменшою – триметилфосфат. Сповільнююча дія на процес ініційованого окиснення кумену добавок ДАР зростає у такому ряду: ТМФ < АН < ГМФА < ДМФА.

Це зумовлено схильністю використаних ДАР до окиснення за вільно-радикальним механізмом з утворенням стабільніших вільних радикалів, які меншою мірою здатні до продовження ланцюгу [7].

Далі досліджено ініційоване окиснення кумену у присутності сполук **I-III**.

В індивідуальному кумені сполука **III** практично нерозчинна. Добавка ГМФА не дозволяє повністю гомогенізувати систему. Тому оцінити антиоксидантні властивості сполуки **III** не вдається (табл. 2).

При використанні композиції композиція кумен + ТМФ реакційна система повністю гомогенізується. Тривалість періоду індукції за цих умов зростає втричі, поглинання кисню при цьому не спостерігається, а швидкість окиснення у розвиненому періоді знижується в 1.4 раз порівняно з контрольним досліддям (табл. 1 і табл. 2). Отже, дана сполука володіє інгібіторними властивостями.

Таблиця 1

Значення тривалості періоду індукції, швидкостей поглинання кисню в періоді індукції та після виходу з нього залежно від природи ДАР при ініційованому окисненні кумену $T = 343\text{K}$, $[AIBN] = 1 \cdot 10^{-2}$ моль/л

№ п/п	Склад середовища	$\tau_{\text{інд}}$, хв.	$W(O_2)$ в періоді індукції, мл/хв.	$W(O_2)$ в розвинен. процесі, мл/хв.
1	Кумен 10 мл	4	0,18	0,42
2	Кумен 9,5 мл + ДМФА 0,5 мл	-	-	0,12
3	Кумен 9 мл + ДМФА 1 мл	-	-	0,03
4	Кумен 9 мл + АН 1 мл	10	0,09	0,43
5	Кумен 9 мл + ГМФА 1 мл	5	0,11	0,20
6	Кумен 9 мл + ТМФ 1 мл	4	0,14	0,39

Таблиця 2

Значення тривалості періоду індукції, швидкостей поглинання кисню в періоді індукції та після виходу з нього залежно від природи ДАР при ініційованому окисненні кумену за присутності сполуки **III**, $T = 343 \text{ K}$, $[\text{АІБН}] = 1 \cdot 10^{-2} \text{ моль/л}$

Склад середовища	[III] (C_6H_5^-) $\cdot 10^3$, моль/л	$\tau_{\text{інд}}$, хв	$W(\text{O}_2)$ в періоді індукції, мл/хв	$W(\text{O}_2)$ в роз- винен. процесі, мл/хв.	Примітка
Кумен 10 мл	2,5	-	-	0,37	не розчинна
Кумен 9 мл + ГМФА 1 мл	1,0	7,5	0,08	0,22	помутніння
Кумен 9 мл + ГМФА 1 мл	5,0	7,5	0,08	0,22	не розчинна
Кумен 9 мл + ГМФА 1 мл	10	8	0,11	0,22	не розчинна
Кумен 9 мл + ТМФ 1 мл	1,0	12	0	0,27	система гомо- генна

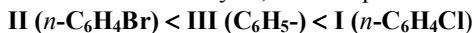
Проведено порівняння впливу сполук **I**, **II** і **III** на ініційоване окиснення кумену за однакових умов (табл. 3).

Таблиця 3

Значення тривалості періоду індукції, швидкостей поглинання кисню в періоді індукції та після виходу в системі кумен (9 мл)+ТМФ (1 мл) при ініційованому окисненні кумену за присутності сполук **I**, **II** і **III** $T = 343 \text{ K}$, $[\text{АІБН}] = 1 \cdot 10^{-2} \text{ моль/л}$, $[\text{I}, \text{II}, \text{III}] = 1,0 \cdot 10^{-3} \text{ моль/л}$

Сполука	$\tau_{\text{інд}}$, хв.	$W(\text{O}_2)$ в періоді індукції, мл/хв.	$W(\text{O}_2)$ в розвиненому процесі, мл/хв.
-	4	0,14	0,39
I ($n\text{-C}_6\text{H}_4\text{Cl}$)	13,5	0,07	0,35
II ($n\text{-C}_6\text{H}_4\text{Br}$)	3,5	0	0,33
III (C_6H_5^-)	12	0	0,27

Антиоксидантні властивості сполук **I**, **II** і **III** зростають у такому ряду:



Завершальний етап наших досліджень – вивчення ініційованого окиснення кумену у присутності сполуки **IV**, яка містить у 4-му положенні дигідропіримідинового циклу фенольне угруповання, з добавкою різних ДАР (табл. 4).

Таблиця 4

Значення тривалості періоду індукції, швидкостей поглинання кисню в періоді індукції та після виходу з нього залежно від природи ДАР при ініційованому окисненні кумену за присутності сполуки **IV** $T = 343 \text{ K}$, $[\text{АІБН}] = 1 \cdot 10^{-2} \text{ моль/л}$, $[\text{IV}] = 1,0 \cdot 10^{-3} \text{ моль/л}$

Склад середовища	$\tau_{\text{інд}}$, хв.	$W(\text{O}_2)$ в періоді індукції, мл/хв.	$W(\text{O}_2)$ в розвинен. процесі, мл/хв.
Кумен 10 мл	19	0,08	0,20
Кумен 9,5 мл + ДМФА 0,5 мл	11	0,04	0,08
Кумен 9 мл + ГМФА 1 мл	-	-	0,14
Кумен 9 мл + ТМФ 1 мл	23,5	0,03	0,08
Кумен 9 мл + АН 1 мл	10	0,08	0,12

Слід очікувати, що речовина **IV** буде проявляти інгібіторні властивості, оскільки крім дигідропіримідинового циклу містить фенольне угруповання. Як видно з табл. 4, ініційоване окиснення кумену без добавок ДАР за присутності сполуки **IV** суттєво сповільнюється, а тривалість періоду індукції зростає майже в 5 разів порівняно з контрольним дослідом.

Добавки до кумену ДАР по різному впливають на його ініційоване окиснення за присутності сполуки **IV**. У системі кумен+АН швидкість поглинання кисню у періоді індукції та його тривалість практично не змінюються порівняно з контрольним дослідом, а у розвиненому процесі швидкість окиснення знижується у 3,5 раз (табл. 1 і табл. 4). У системах кумен+ГМФА і кумен+ДМФА антиоксидантні властивості сполуки **IV** практично відсутні. Отже, ці ДАР нівелиують її антиоксиданту здатність. Найкраще антиоксидантні властивості сполуки **IV** проявляються у системі кумен + ТМФ. Тривалість періоду індукції порівняно з контрольним дослідом зростає майже у 6 разів при суттєвому сповільненні процесу окиснення як в періоді індукції, так і після виходу з нього. Отже антиоксидантні властивості похідних 3,4-дигідропіримідин-2-ону залежать також і від складу реакційного середовища і залежно від його природи можуть як посилюватися, так і послаблюватися.

Література

2. Фомин В. М. Радиально-цепное окисление органических соединений и его торможение ингибиторами фенольного типа. – Нижний Новгород: Нижегородский государственный университет, 2010. – 37 с.
3. Lloyd J. Dihydropyrazolopyrimidines containing benzimidazoles as Kv 1.5 potassium channel antagonists // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2009. – №19. – P.5469 – 5473.
4. Kappe C.O. Reviews. Synthetic method. Controlled Microwave Heating in Modern Organic Synthesis // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2004. – № 43. – P. 6253–6257.
5. Єфтенєва Р.І., Вовк М.В., Лявинець О.С. Синтез і антиоксидантні властивості похідних 3,4-дигідропіримідин-2(1*n*)-онів // *Наук. вісник ЧНУ*– 2012. – Вип. 606. – С. 43–48.
6. Єфтенєва Р. І., Лявинець О. С., Малецька С. П. Антиоксидантні властивості похідних 3,4-дигідропіримідин-2(1*H*)-ону // *Наук. вісник ЧНУ* – 2014. – Вип. 722. – С. 48–54.
7. Антоновский В. Л., Хурсан С. Л. Физическая химия органических пероксидов. - М.: ИКЦ «Академкнига», 2003. – 391 с.
8. Чобан А.Ф., Лявинець А.С., Червинский К.А. Окисление гексаметилфосфортриамида молекулярным кислородом // *Нефтехимия*, 1997. – Т. 37, № 3. – С. 254–258.

ЕЛЕКТРОФІЛЬНЕ ФОСФОРИЛЮВАННЯ ЗАМІЩЕНИХ ІМІДАЗОЛІВ

Вивчено реакції електрофільного фосфорилування 1,2-дизаміщених імідазолів. У роботі показана принципова можливість прямого фосфорилування 1,2-дизаміщених імідазолів по положенню 5 гетероциклу.

Ключові слова: 1,2-дизаміщені імідазоли, фосфорилування, електрофільне заміщення, ефект Оверхаузера, ЯМР-спектроскопія.

Изучены реакции электрофильного фосфорилирования 1,2-дизамещённых имидазолов. В работе показана принципиальная возможность прямого фосфорилирования 1,2-дизамещённых имидазолов по положению 5 гетероцикла.

Ключевые слова: 1,2-дизамещённые имидазолы, фосфорилирование, электрофильное замещение, эффект Оверхаузера, ЯМР-спектроскопия.

The reactions of electrophilic phosphorylation of 1,2-disubstituted imidazoles were studied. The work shows the principal possibility of direct phosphorylation of 1,2-disubstituted imidazoles at the 5-position of the heterocycle.

Keywords: 1,2-disubstituted imidazoles, phosphorylation, electrophilic substitution, Overhauser effect, NMR-spectroscopy.

Фосфороорганічні сполуки, у яких атом фосфору безпосередньо зв'язаний з ядром імідазолу, є перспективним класом гетероциклічних сполук з широким спектром біологічної дії (під час добування нових лікарських засобів, зокрема як потенційні протипухлинні, противірусні препарати та засоби проти діабету II типу). На їх основі одержані комерційно доступні фосфінові ліганди для металокомплексних каталізаторів реакцій C–C сполучення, гідрування альдегідів та гідратації термінальних алкінів. Вони також використовуються як напівпродукти у синтезі метаболітичних регуляторів і пестицидів, як іонні рідини та для створення комплексів, що моделюють функції металоферментів [1]. Отож, вивчення реакцій фосфорилування заміщених імідазолів є дуже актуальним у наш час.

Дослідження присвячене вивченню реакції електрофільного фосфорилування 1,2-дизаміщених імідазолів. Роботу виконували у відділі фосфорорганічних сполук Інституту органічної хімії НАН України. В цьому відділі здавна вивчаються реакції фосфорилування різноманітних гетероциклів, і знайдено, що 1-алкілімідазоли (та бензімідазоли) фосфорилуються галогенідами трьохвалентного фосфору з утворенням 2-фосфорильованих імідазолів (бензімідазолів). Очевидно, що аналогічно ацилюванню імідазолів [2], фосфорилування також протікає по ілідному механізму [3].

Таким чином було отримано широкий набір 2-фосфорильованих імідазолів та вивчено їх властивості, основною з яких є чутливість відповідних фосфоровмісних сполук з трьохвалентним атомом фосфору до алкілюючих агентів. А саме, напрямок алкілювання (по циклічному атому азоту чи по атому фосфору) залежатиме від жорсткості чи м'якості алкілюючого агента: жорсткі алкілюючі аге-

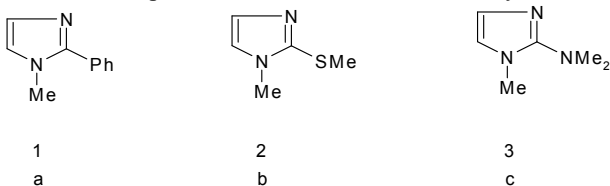
нти (сіль Меєрвейна) реагують по циклічному атому азоту, а м'які (MeI) – по атому фосфору (III) [4].

Відомо, що імідазоли вступають в реакцію електрофільного заміщення і по інших вуглецевих атомах циклу, крім C(2). Відмітимо, що на відміну від сталої думки про принципово єдиний механізм реакцій електрофільного заміщення, у випадку 1,3-азолів слід розглядати щонайменше два загальних механізми.

Перший з них – без сумніву традиційний механізм приєднання-відщеплення, в процесі якого утворюється катіонний σ -комплекс (інтермедіат Уеланда). Переважним місцем атаки електрофілу при такому механізмі є атом C(5) імідазолу [5].

Оскільки існує багато літератури по реакціях електрофільного заміщення в імідазолах [6,7], ми вирішили розглянути лише ті реакції, що йдуть по положенням 4 та 5 імідазолу, тобто реакції традиційного електрофільного заміщення.

Вибір об'єктів фосфорилування серед 2-заміщених імідазолів обумовлюється, по-перше їхньою доступністю, по-друге можливістю побудови ряду активності в залежності від електронних властивостей замісника у положенні 2.

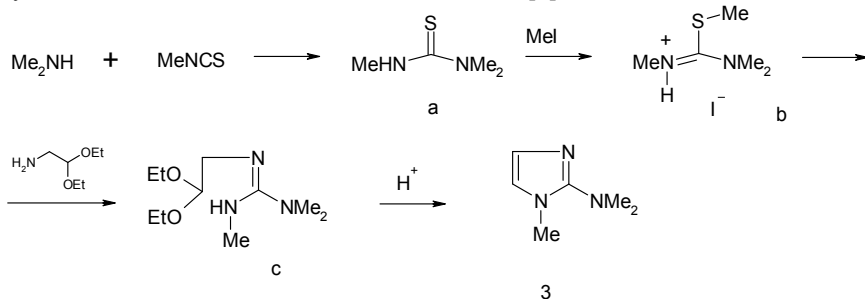


Очевидно, що замісник в положенні 2 імідазолу впливає на активність імідазолу в реакціях класичного електрофільного заміщення, а саме, чим більш електронодонорний замісник, тим краще має здійснюватись електрофільне заміщення імідазолу по положенню 5. Тому зрозуміло, що активність перерахованих імідазолів повинна зростати в ряду $1 < 2 < 3$.

1-Метил-2-фенілімідазол **1** синтезовано з комерційно доступного 2-фенілімідазолу реакцією алкілування йодометаном в присутності гідриду натрію з виходом 72%.

1-Метил-2-метилтіоімідазол **2** отримано алкілуванням доступного 1-метил-2-меркапто-імідазолу йодометаном в присутності лугу з виходом 56%.

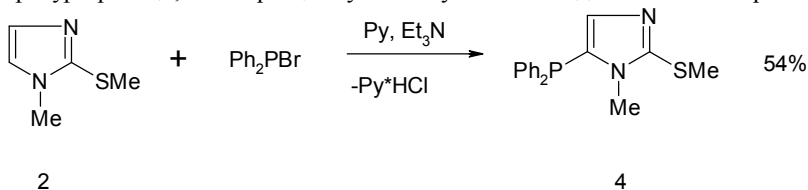
1-Метил-2-диметиламіноімідазол **3** синтезований з виходом 60% методом, опублікованим для інших диалкіламіноімідазолів [8].



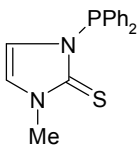
Імідазол **3** – це жовтувата рідина, яка переганяється у вакуумі водострумного насосу (85°C/12 мм. рт. ст.) і окислюється киснем повітря, тому має зберігатися в інертній атмосфері.

Вивчення реакцій фосфорилування 2-заміщених імідазолів ми почали з реакцій дифенілгалогенофосфінів з середнім представником у вибраному ряду, а саме з 1-метил-2-метилтіоімідазолом **2**.

Відомо, що R-Hal-сполуки утворюють комплекси з sp^2 -гібридизованим атомом азоту гетероциклів, тому, щоб зменшити можливість утворення подібного комплексу з вихідним імідазолом, необхідно використовувати піридин в якості розчинника. І дійсно, показано, що фосфорилування не відбувається в дихлоретані. Утворення такого комплексу Ph_2PBr з імідазолом **2** зростає при зростанні температури реакції, хоча при цьому збільшується і швидкість основної реакції.



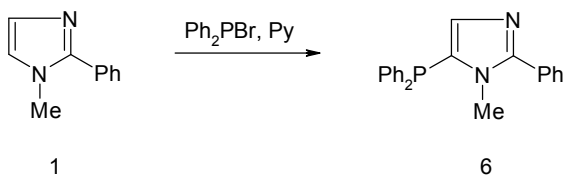
Моніторинг реакції проводився за допомогою методу ЯМР ^{31}P -спектроскопії. Реакцію проводили при температурах 20°C, 60°C та 100°C. При кімнатній температурі реакція закінчується через 14 днів, тобто в спектрах ^{31}P зникає сигнал вихідного Ph_2PBr . При 60°C він зникає через 18 годин, а при 100°C – через 5 годин. Але при 60°C маємо співвідношення сполук **4** (δ_p : -33.8 м.ч.) та **5** (δ_p : 40.9 м.ч.) яка, як ми вважаємо



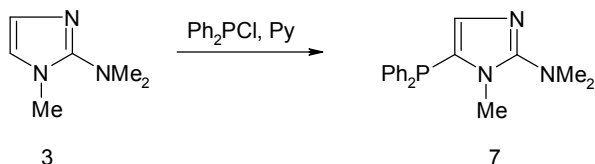
5

утворюється при взаємодії Ph_2PBr з sp^2 -гібридизованим атомом азоту **3** імідазолу, є 1 до 0,4. А при 100 °C – це співвідношення досягає значення 1:1. При температурі 20 °C небажаного продукту **5** маємо лише сліди. Тому, для отримання фосфіну **4** з найкращим виходом 54%, слід проводити реакцію при 20 °C, хоча при цьому вона й проходить 2 тижні. Використання більш активного дифенілідофосфіну не приводить до прискорення реакції і триває (до зникнення сигналу Ph_2PI в спектрах ЯМР ^{31}P) ті самі два тижні. Найменш активний дифенілхлорофосфін не реагує зовсім, навіть при температурі 100 °C.

Реакція фосфорилування 1-метил-2-фенілімідазолу **1** показала, що він дійсно менш активний в реакції з Ph_2PBr , і реакція при 100 °C закінчується лише через 24 год. При 20°C імідазол **1** з Ph_2PBr в піридині не реагує зовсім. Реакцію проводили при 100 °C.



Найбільш активний 1-метил-2-диметиламіноімідазол **3** навіть з найменш активним дифенілхлорофосфіном (з яким інші імідазоли **1** та **2** не взаємодіють) реагує протягом 20 год при кімнатній температурі з утворенням фосфіну **7** з виходом біля 60%.



Очевидно, що на відміну від реакції фосфорилування імідазолів по положенню 2, яка йде за ілідним механізмом і завершується за декілька годин (а з Ph_2PI – за 5 хв.), реакція фосфорилування по положенню 5 2-заміщених імідазолів йде за механізмом класичного електрофільного заміщення і тому значно повільніша.

В роботі показана принципова можливість прямого фосфорилування 1,2-дизаміщених імідазолів по положенню 5 гетероциклу. Вивчена реакція таких імідазолів з дифенігалогенофосфінами. Доведено, що на швидкість такої реакції впливають електронні властивості замісника в положенні 2 імідазолу. Одержано ряд похідних 5-фосфорильованих імідазолів з п'ятивалентним атомом фосфору. Показано, що такі похідні реагують з алкілюючими агентами з утворенням імідазолієвих солей. Вивчені спектральні характеристики одержаних фосфорильованих імідазолів. Використання експерименту з фіксуванням ефекту Оверхаузера доведено, що фосфорилування відбувається по положенню 5 імідазолу.

Література

1. 5-Фосфорильовані 1,2-дизаміщені імідазоли / А. М. Гур'єва, Е. В. Зарудницький, А. П. Марченко, Г. М. Койдан, А. А. Юрченко, А. М. Пінчук // XXI Українська конференція з органічної хімії. м. Чернігів, 1-5 жовтня 2007 р.: тези доп. – Ч., 2007. – С. 388.
2. A. A. Macco, E. F. Godefroi, and J. M. Drouen, *J. // Org. Chem.* – 1975. – №40. – С. 252.
3. A. Tolmachev, A. A. Yurchenko, A. S. Merkulov et al. // *Heteroatom Chem.* – 1999. – №10. – С. 585.
4. А. А. Толмачев, А. А. Юрченко и др. // *ЖОХ.* – 1993. – №63. – С. 1911-1913.
5. Л. И. Бельский, Н. Д. Чувьлкин. // *Х.Г.С.* – 1996. – С. 1535–1563.
6. M. R. Grimmet. // *Adv. Het. Chem.* – 1980. – №27. – С. 297.
7. Convenient method for the synthesis of C-phosphorylated N-arylformamides / A. Marchenko, G. Koidan, A. Hurieva, A. Merkulov, A. Pinchuk, A. Yurchenko, A. Kostyuk // *Tetrahedron.* – 2010. – Vol. 66. – P. 3668–3677.

УДК 543.31:556.53(477.51)(045)

Тройніна К.М., Замай Ж.В.

Чернігівський національний педагогічний університет імені Т.Г.Шевченка

ДОСЛІДЖЕННЯ ГІДРОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ВОДИ МАЛИХ РІЧОК НА ПРИКЛАДІ р. ОСТЕР І р. В'ЮНИЦЯ

Досліджено гідрохімічні показники води р. Остер і її притоки р. В'юниця в січні 2017 р. Показано їх зміну до та після скидання вод очисних споруд м.Ніжин. Встановлено, що вміст в воді NH_4^+ , Cl^- , SO_4^{2-} , NO_2^- нижчий за нормативні показники. Перевищення норм ГДК_{р.г.} спостерігалось за вмістом зважених речовин та NO_3^- .

Исследованы гидрохимические показатели воды р. Остер и ее притоки р. Вюница в январе 2017 г. Показано их изменение до и после сброса вод очистных сооружений г.Нежина. Установлено, что содержание в воде NH_4^+ , Cl^- , SO_4^{2-} , NO_2^- ниже нормативных показателей. Превышения норм ГДК_{р.г.} наблюдалось по содержанию взвешенных веществ и NO_3^- .

The studies address hydrochemical parameters of water in river Oster and its tributary river Vjunitsa in January 2017. Studies shown their change before and after the discharge of water treatment facilities in the city of Nezhin. The content in water NH_4^+ , Cl^- , SO_4^{2-} , NO_2^- are below the normative figures. Exceedances MPC was observed in the concentration of suspended solids and NO_3^- .

Ключові слова: Малі річки, вміст забруднюючих речовин, гідрохімічні показники.

Стан малих річок в Україні має величезне значення, адже 80% населених пунктів розташовані саме поблизу них, а велика їх кількість взагалі пересихає. Вода, що надходить з навколишньої території до малої річки, не встигає самоочиститись на своєму шляху до гирла. Природна здатність їх до самоочищення є значно меншою, ніж великої. Життя малих річок визначається територією, з якої річка збирає воду, та характером господарювання на ньому людини. Основними джерелами забруднення малих річок є надходження в них без очищення зливових (талих) вод, а також несанкціоновані скиди комунально-побутових і промислових стічних вод з урбанізованих територій.

Найбільш репрезентативними показниками стану якості води природних водойм є так звані гідрохімічні показники, до яких відносять прозорість, запах, смак, електричну провідність, окислювально-відновний потенціал, водневий показник (рН), головні іони, біогенні і органічні речовини, розчинені гази і забруднюючі речовини [1, 2]. Також відомо, на створах річки В'юниця, нижче очисних споруд міста Ніжин, і в річці Остер, після впадіння в неї р. В'юниця, звичайно фіксується наднормативний вміст амонію сольового, нітритів [3]. Тому предметом даного дослідження було визначення гідрохімічних показників води річок

Остер та В'юниця в січні 2017 року, яке проводили в лабораторії Державної екологічної інспекції в Чернігівській області.

Визначення рН проводилося методом прямої потенціометрії; вимірювали величину рівноважного потенціала скляного електрода, зануреного у розчин проби, відносно хлорсрібного електрода порівняння.

Визначення масової концентрації Cl^- базувалось на осадженні Cl^- розчином AgNO_3 у вигляді малорозчинного AgCl .

Визначення масової концентрації іонів NH_4^+ засновано на їх взаємодії з калій тетраїодомеркуриатом у лужному середовищі з утворенням коричневої, нерозчинної у воді йодистої солі основи Міллона.

Вимірювання масової концентрації розчиненого кисню базувалось на взаємодії у лужному середовищі (при $\text{pH} = 9$) $\text{Mn}(\text{OH})_2$ з розчиненим у воді киснем.

Фотометричне визначення NO_2^- базується на діазотуванні сульфанілової кислоти нітритами та взаємодії одержаної солі з α -нафтиламіном з утворенням червоно-фіолетового азобарвника. Світлопоглинання вимірювали зі світлофільтрами близькими до $\lambda_{\text{max}}=520$ нм.

Вимірювання масової концентрації сульфатів засновано на тому, що у воді, котра містить сульфати, BaCrO_4 виділяє H_2CrO_4 у кількості, еквівалентній вмісту SO_4^{2-} . H_2CrO_4 , що утворюється, визначали за допомогою йодометрії. Розрахунковим методом встановлювали масову концентрацію сульфатів у вихідній формі.

Визначення масової концентрації сухого залишку (розчинених речовин) полягає у випаровуванні вологи з профільтованої проби води, висушуванні залишку протягом 3-х годин при температурі 105°C і зважуванні його на аналітичних терезах [4].

Для дослідження динаміки зміни гідрохімічних показників в водних об'єктах до і після скидів з очисних споруд, їх визначали за наступною схемою: водозабір спочатку здійснювали за 300 м вище місця скиду з очисних споруд річки В'юниця, потім у місці скиду з очисних споруд, далі – за 300 м нижче і у гирлі. Крім того, досліджено воду річки Остер, після впадання в неї річки В'юниця. Одержані дані представлено у табл. 1.

Таблиця 1.

Гідрохімічні показники води р. В'юниця і Остер (31.01.2017 р.)

Гідрохімічний показник	Вода р. В'юниця				Вода р.Остер	ГДК р.г.
	вище скиду очисних споруд	в місці скиду очисних споруд	нижче скиду очисних споруд	гирло		
рН	6,9	6,9	7,0	7,0	6,9	6,5 – 8,5
Вміст зважених речовин, мг/дм ³	2,50	2,75	3,00	3,30	3,30	0,75
Вміст розчиненого кисню, мг/дм ³	19,4	17,0	18,8	19,8	19,0	≥4,0
Cl^- , мг/дм ³	16,0	37,0	17,0	22,0	54,0	250
SO_4^{2-} , мг/дм ³	41,1	31,7	37,4	33,7	56,2	250
NO_2^- , мг/дм ³	0,012	0,075	0,070	0,060	0,030	0,5
NH_4^+ , мг/дм ³	0,41	0,35	0,53	0,70	0,62	2

Вміст сухого залишку, мг/дм ³	485,0	405,0	595,5	516,0	585,5	500
NO ₃ ⁻ , мг/дм ³	<0,1	<0,1	11,8	9,7	3,8	0,5

Як видно з представлених даних, найвищі концентрації забруднюючих речовин спостерігаються в місці скиду очисних споруд в р.В'юниця і в точці, що на 300 м нижче. Суттєве перевищення ГДК спостерігається за вмістом зважених речовин. Відповідно, і сухий залишок після скидів, в гирлі і в річці Остер теж перевищує нормативні значення. Лише вміст нітритів, нітратів і амонію соляного у р.Остер нижчий, ніж у р.В'юниця. За рештою досліджуваних показників вода річки Остер більш забруднена, ніж вода її притоки (загальна кількість зважених речовин перевищує нормативний показник у 4,4 рази та вміст нітратів – у 7,6 разів).

Цікаво, що вміст зважених речовин в р.В'юниця високий навіть до скидів (у 3,3 рази перевищує ГДК_{р.г.}). Після скидів починає зростати і сухий залишок та вміст нітратів (перевищення – у 23,6 разів). Відомо, що присутність нітрат-іонів у природних водах пов'язана як з внутрішніми процесами у водоемі: нітрифікацією амонійних іонів при участі кисню під дією нітрифікуючих бактерій; з атмосферними опадами, що поглинають нітроген оксиди, так і з потраплянням із промисловими і господарсько-побутовими стічними водами, особливо після біологічного очищення. На час дослідження третій шлях потрапляння (сток із сільськогосподарських угідь води зі зрошуваних полів, на яких застосовуються азотні добрива) відсутній. Концентрація нітратів у поверхневих водах схильна і до сезонних коливань: мінімальна у вегетаційний період, вона збільшується восени і досягає максимуму зимою, коли при мінімальному споживанні Нітрогену відбувається розкладання органічних речовин і перехід його з органічних форм у мінеральні [4, 5]. Відповідно вміст нітратів в досліджуваних об'єктах найвищий після скидів в р.В'юниця, далі знижується і в гирлі і в воді р. Остер (в гирлі вміст нітратів у 19,4 разів перевищує нормативні, а в Острі вже лише у 7,6 разів). Головними процесами, спрямованими на зниження концентрації нітратів, є споживання їх денітрифікуючими бактеріями і фітопланктоном, що при недостатці кисню використовують Оксиген нітратів для окиснення органічних речовин.

Найменш стійкою сполукою є нітритний азот. Присутність у воді нітритів у великій кількості свідчить про фекальне забруднення води, потенціальну токсичність її й канцерогенність, оскільки нітрити легко трансформуються в нітросоаміни – канцерогенні сполуки [4, 5]. Подібна динаміка спостерігається і в досліджуваних водах: вміст NO₂⁻ зростає після скидів очисних споруд і поступово знижується за течією. Однак позитивним є той факт, що визначені показники у всіх пробах значно нижче гранично-допустимої концентрації.

Одержані дані дозволяють стверджувати, що взимку, до забруднення талими водами, вміст в воді досліджуваних річок амоній-іонів, хлоридів, сульфатів, нітритів не перевищує нормативні показники. Перевищення норм ГДК_{р.г.} відмічається у р. Остер і В'юниця за вмістом зважених речовин, а вміст сухого залишку та NO₃⁻ перевищує показники ГДК_{р.г.} після скиду очисних споруд м. Ніжин і залишаються підвищеним і в воді р. Остер.

Література

1. Сніжко С. І. Оцінка та прогнозування якості природних вод: Підручник. / Сергій Іванович Сніжко. – К.: Ніка-Центр, 2001. – 264 с.
2. Замай Ж.В. Дослідження екологічного стану малих річок Чернігівщини на прикладі р.Іченька / Ж.В.Замай, В.А.Дзюба // Сучасні екологічні проблеми українського полісся і суміжних територій: Матеріали Міжнар. науково-практ. конференції (26-28 квітня 2011 р.) – Ніжин: ПП Лисенко М.М., 2011. – С. 93–94.
3. Мирон І.В. Використання та якість води річки Десни в межах Чернігівської області / І. В. Мирон // Наук. праці УкрНДГМІ. – 2003. – Вип. 251. – С.150–155.
4. Набиванець Б. Й. Аналітична хімія природного середовища. / Б. Й. Набиванець, В. В. Сухан, Л. В. Калабіна – К., Либідь, 1996. – 304 с.
5. Врахування впливу осушувальних меліорацій в методиці оцінки екологічного стану басейнів малих річок Полісся України [Електронний ресурс] / О. А. Ліхо, І. А. Бондарчук // вісник Нац. Ун-ту водного госп-ва та природокористування. – 2012. – № 4 – С. 83–89. – Режим доступу до журн. : http://archive.nbu.gov.ua/portal/Chem_Biol/Vnuvgrp/sg/2012_4/Vs6012.pdf

УДК: 544.726:546.47:631.445.24

Хаданович А.В., Власенко Е.А.

Гомельський державний університет імені Франціска Скорины

ИЗУЧЕНИЕ ПАРАМЕТРОВ СОРБЦИИ ИОНОВ ЦИНКА ПОЧВЕННЫМ ПОГЛОЩАЮЩИМ КОМПЛЕКСОМ ДЕРНОВО-ПОДЗОЛИСТОЙ СУПЕСЧАНОЙ ПОЧВЫ

В статье рассматриваются вопросы, связанные с изучением сорбции ионов цинка почвой методом рК-спектроскопии. Показано, что при внесении ионов Zn^{2+} в почву наблюдается преимущественное поглощение исследуемого катиона почвенным поглощающим комплексом с участием функциональных групп, имеющих рК от 5 до 6 и от 9 до 10, что соответствует карбоксильным и фенольным группам.

Ключевые слова: рК-спектроскопия, почва, сорбция, цинк.

The article deals with issues related to the study of the adsorption of zinc ions by рК spectroscopy. It is shown that the introduction of Zn^{2+} ions in the soil there is preferential uptake of the test soil absorbing complex cation with functional groups having рК a of 5 to 6 and 9 to 10, which corresponds to an carboxylic and phenolic groups.

Keywords: рК-spectroscopy, soil, sorption, zinc.

Одной из глобальных проблем современности является загрязнение биосферы. К загрязняющим факторам относятся воздействия на биосферу, которые не свойственны живой природе и не включаются в естественные трофические цепи.

Среди множества различных загрязнителей окружающей среды приоритетными являются тяжелые металлы, которые даже при низких концентрациях отличаются высокими канцерогенными свойствами.

Почва является мощным поглотителем многих химических элементов, которые удерживаются в поверхностном, плодородном слое. Компоненты почвенного поглощающего комплекса за счет буферности способны снижать токсичность металлов. Следовательно, изучение особенностей поглощения тяжелых металлов является актуальной задачей.

Цель работы: Изучение особенностей протолитических свойств почвы в ходе сорбции ионов цинка дерново-подзолистой супесчаной почвой с применением метода рК-спектроскопии.

В качестве объекта исследования выбраны образцы дерново-подзолистой супесчаной почвы, отобранные на глубине 0 – 20 см на территории санаторно-курортной зоны Гомельского района (д. Ченки).

Основные агрохимические характеристики почвы были определены по стандартным методикам [1].

Методика проведения сорбционного эксперимента по изучению протолитических свойств почвы: В почвенные образцы вносились ионы цинка. К 2 г почвы добавляли навеску $Zn(NO_3)_2$ массой 0,057 г, затем приливали 20 мл 0,1н раствора нитрата натрия для создания постоянной ионной силы и оставляли для взаимодействия твердой фазы с раствором в течение суток.

Для изучения протолитических свойств исследуемой почвы применяли метод рК-спектроскопии, который позволяет путем непрерывного титрования получить зависимости концентраций функциональных групп от характеризующих их величин рК [2]. Эксперимент проводили путем непрерывного потенциометрического титрования на рН-метре рН 150, 0,01н раствором щелочи с одновременным контролированием значения рН почвенного раствора, позволившее получить зависимость значений приращения протолитической емкости сорбента от значений рК функциональных групп почвенного поглощающего комплекса. Поглощение ионов Zn^{2+} исследуемой почвой изучалось в концентрации 10^{-2} моль/л.

Результаты агрохимического анализа: сумма поглощенных оснований составила 103 мг – экв/кг; значение рН водной вытяжки – 6,0 единиц; содержание гумуса – 2,2 %; содержание обменного калия (K_2O) – 310 мг/кг; содержание подвижного фосфора (P_2O_5) – 250 мг/кг. Приведенные данные свидетельствуют о принадлежности анализируемой почвы к типичным дерново-подзолистым почвам Беларуси [3].

С целью изучения протолитических свойств почвы проведено потенциометрическое титрование почвенных растворов. По полученным данным построены кривые потенциометрического титрования в координатах: объем титранта (мл) – рН почвенного раствора (рисунок 1).

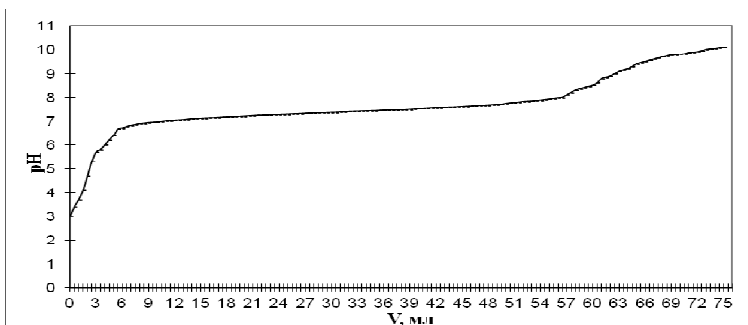


Рис. 1. Кривая потенциометрического титрования 0,01н раствором NaOH почвенной вытяжки ($C_m \text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 10^{-3}$ моль/л)

По результатам анализа кривой титрования рассчитывали значение протолитической емкости (q , мг-экв/г), затем строили рК-спектр – зависимость значений рК функциональных групп, от значений протолитической емкости (рис. 2).

Значения протолитической емкости рассчитывались по формуле:

$$q = \frac{(V_{\text{нач}} - V_{\text{кон}}) \cdot C}{m},$$

где ($V_{\text{нач}} - V_{\text{кон}}$) – разность объема щелочи в диапазонах рН от 3 до 4 и т. д.; C – концентрация $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$; m – масса навески почвы равная 2 г.

Данный спектр указывает, в каком диапазоне рН наблюдаются наибольшие значения протолитической емкости сорбента, что позволяет прогнозировать участие функциональных групп в поглощении ионов металла. Функциональные группы различаются по величине значений рК ($-\lg K$) [4].

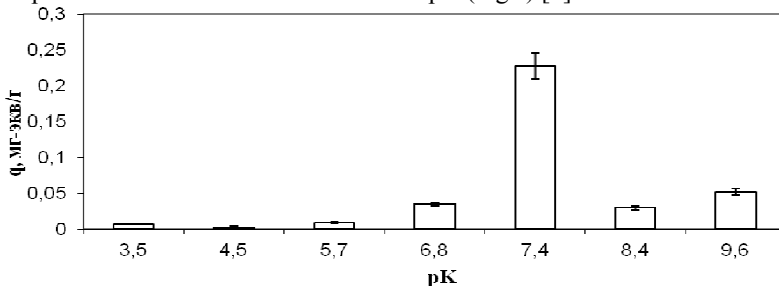


Рис. 2. рК-спектры ионов Zn^{2+} ($C_m \cdot 10^{-2}$ моль/л)

Полученные на основе данных непрерывного потенциометрического титрования рК-спектры брэнстедовской кислотности использованы для определения приращения протолитической емкости (Δq , мг-экв/г) при введении в систему исследуемых ионов металла. Значения приращения Δq при наличии в системе ионов цинка рассчитывали как разность протолитических емкостей q (при заданных значениях рК) для опытного образца и холостой пробы соответственно, строили график, отражающий зависимость приращения Δq от значения рК в диапазонах от 3 до 4, от 4 до 5 и т. д. (рис. 3).

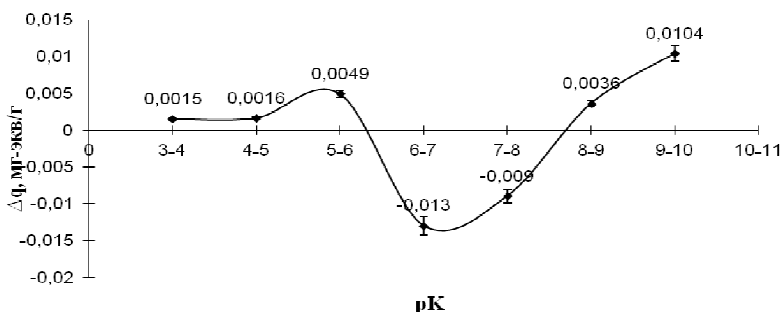


Рис. 3. Зависимость приращения протолитической емкости исследуемой почвы от показателя рК ($C_m \text{ Zn(NO}_3)_2 \cdot 10^{-2}$ моль/л)

Были произведены попытки расчета концентраций, возможно существующих гидроксокомплексов цинка в исследуемой системе в концентрациях: 10^{-3} , $3 \cdot 10^{-3}$, 10^{-2} , $3 \cdot 10^{-2}$ моль/л. Результаты представлены в табл. 1.

Таблица 1.

Концентрация гидроксокомплексов цинка, моль/л

Сисх., Моль/л	Сполг. Моль/л	рК функц. гр.	$[\text{Zn(OH)}]^+$	$[\text{Zn(OH)}_2]$	$[\text{Zn(OH)}_3]^-$	$[\text{Zn(OH)}_4]^{2-}$
0,001	$3 \cdot 10^{-5}$	6,6	$7,5 \cdot 10^{-12}$	$5,3 \cdot 10^{-19}$	$2,7 \cdot 10^{-26}$	$1,3 \cdot 10^{-33}$
	$9,4 \cdot 10^{-5}$	9,6	$2,4 \cdot 10^{-8}$	$1,7 \cdot 10^{-12}$	$8,5 \cdot 10^{-17}$	$4,2 \cdot 10^{-21}$
0,003	$1,2 \cdot 10^{-5}$	6,6	$3,1 \cdot 10^{-12}$	$2,2 \cdot 10^{-19}$	$1,1 \cdot 10^{-26}$	$5,5 \cdot 10^{-34}$
	$6,2 \cdot 10^{-5}$	9,6	$1,5 \cdot 10^{-8}$	$1,1 \cdot 10^{-12}$	$5,6 \cdot 10^{-17}$	$2,7 \cdot 10^{-21}$
0,01	$1,5 \cdot 10^{-5}$	5,7	$4,8 \cdot 10^{-13}$	$4,2 \cdot 10^{-21}$	$2,7 \cdot 10^{-29}$	$1,7 \cdot 10^{-37}$
	$3,2 \cdot 10^{-5}$	9,6	$8 \cdot 10^{-9}$	$5,7 \cdot 10^{-13}$	$2,9 \cdot 10^{-17}$	$1,4 \cdot 10^{-21}$
0,03	$1,8 \cdot 10^{-5}$	4,5	$3,7 \cdot 10^{-14}$	$2,1 \cdot 10^{-23}$	$8,3 \cdot 10^{-33}$	$3,3 \cdot 10^{-42}$
	$6,2 \cdot 10^{-5}$	9,6	$1,5 \cdot 10^{-8}$	$1,1 \cdot 10^{-12}$	$5,6 \cdot 10^{-17}$	$2,7 \cdot 10^{-21}$

Данные, представленные в таблице 1, свидетельствуют о наибольшем связывании ионов цинка элементами почвенного поглощающего комплекса при значениях рК функциональных групп равном 9,6 единиц, вероятно, преобладающими комплексами при данном значении рК являются моногидроксокомплексы.

В результате проведенного эксперимента установлено:

Расчитанные значения приращения протолитической емкости сорбента свидетельствуют о наибольшем связывании ионов цинка в интервале рК от 5 до 6 и от 9 до 10, что свидетельствует о возможном участии карбоксильных групп и фенольных соединений почвенного поглощающего комплекса; при значениях рК от 6 до 9 ионы цинка, вероятно, находятся в несвязанном виде, либо в виде растворимых комплексных ионов.

Литературна

1. Минеев, В.Г. Практикум по агрохимии / В.Г. Минеев, В.Г. Сычев, О.А. Амельянчик. – М.: Изд – во МГУ, 2001. – 689 с.
2. Потенциометрический анализ фульвокислот подзолистых почв методом рК-спектроскопии / Е.Д. Лодыгина [и др.] // Агрохимия. – 2002. – № 7. – С. 79 – 84.

3. Ладонин, Д. В. Изучение механизмов поглощения меди, цинка и свинца дерново-подзолистой почвой / Д.В. Ладонин [и др.] // Почвоведение. – 2004. – № 5. – С. 537–545.
4. Пинский, Д.Л. К вопросу о механизмах ионообменной адсорбции тяжелых металлов почвами / Д.Л. Пинский // Почвоведение. – 1998. – № 11. – С. 1348 – 1355.

УДК 37.091.3:24:37.091.275

Хаданович А.В., Кулагина Я. В.

УО «Гомельский государственный университет имени Франциска Скорины»

МЕТОДЫ ПИСЬМЕННОГО КОНТРОЛЯ ЗНАНИЙ УЧАЩИХСЯ ПО ХИМИИ В 10 КЛАССАХ СРЕДНЕЙ ШКОЛЫ

В статье рассматриваются аспекты использования на уроках химии в десятых классах средней школы химических диктантов и контрольных работ как форм контроля знаний учащихся. Установлено, что применение контрольных работ дает более объективные результаты оценки знаний учащихся.

Ключевые слова: школа, класс, формы контроля, знаний, процент качества.

The article discusses aspects of the use in chemistry class in tenth grade high school chemical dictations and examinations as forms of knowledge control of students. The use of tests gives a more objective evaluation of students' knowledge.

Keywords: school, class, forms of control, knowledge, percent of quality.

Контроль знаний, умений и навыков учащихся является важной составной частью процесса обучения. Целью контроля является определение качества усвоения учащимися программного материала, диагностирование и корректирование их знаний и умений, воспитание ответственности к учебной работе [3]. Контроль является неотъемлемым элементом учебного процесса, благодаря которому реализуется обратная связь в обучении, связь, позволяющая оперативно регулировать и корригировать ход обучения, ставить конкретизированные задачи на новый урок. При письменном контроле за сравнительно короткое время проверяются знания всех учеников в классе.

Эффективность систем контроля и оценка хода результативности обучения необходимы для того чтобы обоснованно судить о том, насколько точно и полно реализуются цели обучения, и своевременно вносить требуемые коррективы, стимулировать учащихся к успешному овладению школьными предметами, в частности химией [1]. Изучение эффективности систем контроля и оценки хода результативности обучения является актуальной задачей, так как позволяет обосновано судить о том, насколько точно и полно реализуются цели обучения.

Целью работы явилось изучение особенностей использования некоторых форм контроля знаний учащихся по химии в старших классах современной школы.

Объектом исследований явились знания учащихся 10-х классов ГУО «Гимназия № 56» города Гомеля. Уровень успеваемости учеников по химии за 2015 –

2016 учебный год составила в 10 «М» классе – 7,3; в 10 «Л» классе – 6,9 балла. В ходе педагогического эксперимента использовались следующие учебные методы: метод обучения, объяснительно-иллюстративный, метод объяснения, метод проблемного изложения в обучении [4].

Параметры учебной деятельности учащихся рассчитывали по следующим формулам:

$$\text{Средний балл} = \frac{\text{Количество баллов}}{\text{Количество учащихся}}$$

$$\% \text{ качества} = \frac{\text{Количество баллов}(7 - 10)}{\text{Количество учащихся}} * 100\%$$

Степень обученности учащихся (СОУ)

$$\text{СОУ} = \frac{K_1(10) * 100\% + K_2(9) * 90\% + K_3(8) * 80\% + K_4(7) * 74\% + K_5(6) * 55\% + K_6(5) * 45\% + K_7(4) * 40\% + K_8(3) * 32\% + K_9(2) * 20\% + K_{10}(1) * 12\%}{K} * 100\% =$$

$$= \frac{(90\% * 9 + 74\% * 4 + 55\% * 2 + 45\% * 2)}{17} * 100\% .$$

где, $K_1(10)$, $K_2(9)$, ... - количество учащихся, получивших соответственно 10, 9, 8, ... баллов; K - общее количество аттестованных учащихся.

В ходе педагогического эксперимента применялись различные формы контроля знаний учащихся, в частности химический диктант, контрольная работа. Разработаны вопросы химических диктантов и варианты контрольных работ по разделу «Строение атомов. Периодическая система Д.И. Менделеева».

Химический диктант – метод, который относится к письменной форме контроля знаний учащихся. При проведении химических диктантов активизируется мыслительная деятельность учащихся, самопроизвольно запоминаются специальные сведения по предмету. Химический диктант несет дополнительные сведения к изучаемой теме, помогает понять применение химических знаний в производстве, медицине, быту. Он подтверждает связь науки с жизнью, осуществляет межпредметные связи, развивает кругозор, широту и научность взглядов, усиливает мотивацию обучающихся к изучению предмета.

Контрольная работа – это промежуточный этап контроля за обучаемыми, применяемая с целью выявления уровня остаточных знаний. Под контрольной работой понимается совокупность действий по решению заданий, с целью проверки полученных знаний в процессе обучения. Для учащихся контрольная работа – это хорошая возможность проверить и закрепить свои знания практикой. Контрольные работы, как способ контроля, стоят на вооружении большинства учебных заведений. Контрольная работа – проводится с целью определения конечного результата обучения по данной теме или разделу, контроля знаний одного и того же материала неоднократно. Целесообразно проводить контрольные работы различного вида. С помощью промежуточной контрольной работы учитель проверяет усвоения учащимися по отдельной теме, курсу.

Показатель процента качества по итогам проведения уроков с использованием химического диктанта, как формы контроля знаний учащихся, составил в среднем в 10 «Л» классе – 79 %, в 10 «М» – 82%.

По итогам проведения контрольных работ процент качества в 10 «Л» в среднем составил – 68,2 %, в 10 «М» – 64,5 %. Итоги проведения химических

диктантов и контрольных работ свидетельствуют о более высоких результатах, полученных учениками в результате проведения химических диктантов в качестве формы контроля знаний учащихся.

Результаты статистической обработки данных подтвердили достоверность различий параметров учебной деятельности в ходе проведения контрольной работы и химического диктанта. Значение критерия Фишера (F) : $F_{\text{эмп.}} (3,32) < F_{\text{крит.}} (2,16)$. Параметры учебной деятельности, полученные по итогам проведения контрольных работ максимально приближены к значениям четвертных отметок, что указывает на факт объективности данного вида контроля знаний учащихся по химии.

Применение различных форм контроля знаний позволяет повысить процент качества знаний, интерес учащихся к предмету химии, развитие самоконтроля и дисциплины, активизирует мыслительную деятельность.

Литература

1. Зайцев О.С. Методика обучения химии / О.С. Зайцев. – М.: Гуманитар. Изд. центр «Владос», 1999. – 382 с. 97. – 416 с.
2. Чернобильская, Г.М. Методика обучения химии в средней школе / Г. М. Чернобильская. – М.: Гуманит. Изд. Центр ВЛАДОС, 2000. – 336 с.
3. Аршанский, Е.Я. Настольная книга учителя химии: учебно-методическое пособие для учителей общеобразоват. Учреждений с бел. и рус. яз. обучения / Е.Я. Аршанский, Г.С. Романовец, Т.Н. Мякинник; под ред. Е.Я. Аршанского. – Минск: Сэр-Вит, 2010. – 352 с.
4. Зайцев, О.С. Химия: Современный краткий курс / О.С. Зайцев. – М.: Агар, 19 с.

УДК 631.461: 502.521: 504.5

Хоменко Е.Г., Дроздова Н.И.

Гомельский государственный университет имени Ф. Скорины

ФЕРМЕНТАТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ ПОЧВЫ ПРОМЫШЛЕННОЙ ЗОНЫ

Проведено исследование инвертазной активности почвы в условиях промышленной зоны. На основании исследований установлен диапазон изменения активности фермента (3,41–4,72 мг глюкозы/ 100 г почвы за 24 часа), что позволяет охарактеризовать состояние почвы промышленной зоны по данному параметру как нарушенное, со слабой активностью. В исследуемом диапазоне рН (4,5 – 6,4) и содержания органического вещества (0,8% – 2,35%) не установлено тесной корреляционной связи между активностью инвертазы и данными параметрами.

The invertase activity of soil in the industrial zone has been investigated. Based on studies on invertase activity of soil for the period 2014–2016. A range of changes in the activity of the enzyme (3,41–4,72 mg glucose / 100 g soil for 24 hours), which allows us to characterize the state of the soil of the industrial zone in this parameter as a disturbed, weak activity. In the investigated pH range (4,5 – 6,4) and the content of or-

ganic matter (0,8% – 2,35%) did not establish a close correlation between the invertase activity and these parameters.

Ключевые слова: почва, инвертаза, активность фермента, кислотность, гумус, коэффициент корреляции, сезонная динамика.

В литературе представлены исследования о возможности использования ферментативной активности почвы как индикатора ее загрязнения тяжелыми металлами [2]. Вопрос о влиянии факторов сезонного характера (влажности, температуры, количества осадков) на изменение ферментативной активности почвы изучен недостаточно. Исследования в данном направлении, особенно для территории Республики Беларусь, немногочисленны, что определяет новизну и актуальность проведенных исследований.

Почвенные ферменты имеют, преимущественно, микробиологическое происхождение, являясь продуктами метаболических процессов микрофлоры и, частично, выделяются корнями растений.

Инвертаза – катализирует реакции гидролитического расщепления сахарозы на эквивалентные количества глюкозы и фруктозы, воздействует также на другие углеводы с образованием молекул фруктозы – энергетического продукта для жизнедеятельности микроорганизмов, катализирует фруктозотрансферазные реакции.

Цель работы: изучить сезонную динамику активности фермента инвертазы в почвах промышленной зоны и зоны контроля и влияние на данный параметр некоторых агрохимических характеристик.

Объектом исследования служили образцы дерново-подзолистой супесчаной почвы, отобранной в районе промышленной зоны ОАО «Ратон» г. Гомеля в летний и осенний периоды на протяжении 2014 – 2016 гг. Отбор проб осуществлялся с глубины 0–20 см. Количество пробных площадок во все периоды исследований составляло 20.

В работе установлены интервалы инвертазной активности почвы промышленной зоны, рассмотрена сезонная динамика и годовые изменения активности (табл. 1).

Таблица 1.

Активность инвертазы в почве промышленной зоны
в мг глюкозы/ 100 г почвы за 24 часа

Фермент	2014 г.		2015 г.		2016 г.	
	июнь	сентябрь	июнь	сентябрь	июнь	сентябрь
Инвертаза	<u>2,35-6,00</u> 3,84	<u>1,88-6,00</u> 3,37	<u>2,85-6,00</u> 3,91	<u>2,75-4,15</u> 3,41	<u>3,50-6,30</u> 4,72	<u>1,90-5,50</u> 3,50

Значения инвертазной активности находились в пределах 3,84 – 4,72 мг глюкозы / 100 г за 24 ч. По шкале сравнительной оценки Ф.Х. Хазиева (1992) активность инвертазы почвы промышленной зоны характеризуется как слабая [1].

Нами проанализировано изменение активности фермента в почве промышленной зоны в летний период (июнь) на протяжении трех лет, отличавшихся по некоторым климатическим показателям (рис. 1).

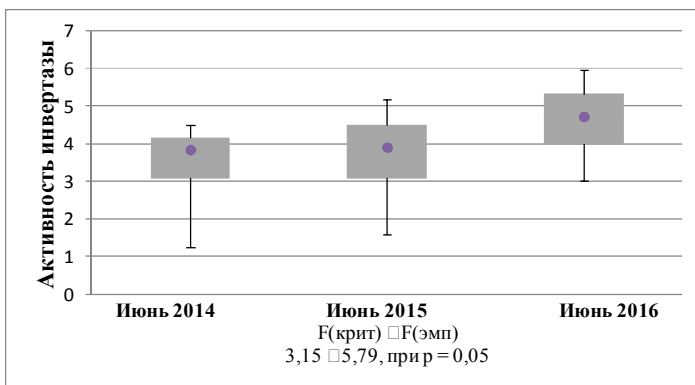


Рис. 1. Показатели активности инвертазы в почве промышленной зоны (мг глюкозы / 100 г почвы за 24 часа)

Как следует из представленных на рисунке данных, различия между показателями активности инвертазы в почве в летний период (июнь) на протяжении 2014 – 2016 годов статистически достоверны, так как $F_{крит} (3,15) < F_{эмп} (5,79)$ при $p = 0,05$. Различия в активности ферментов могут быть связаны с некоторыми климатическими особенностями. По данным гидрометеорологического центра Республики Беларусь в июне 2014 года в г. Гомеле средняя температура воздуха достигала $+26^{\circ}\text{C}$, давление – 751 мм рт.ст., количество осадков 19,6 мм. В июне 2015 года – температура в среднем достигала $+28^{\circ}\text{C}$, давление 748 мм рт.ст., количество осадков 30,89 мм. Летом 2016 года температура воздуха достигала в среднем $+25^{\circ}\text{C}$, давление 751 мм рт.ст., количество осадков 38,2 мм [4]. Таким образом, летний период 2014 года был более засушливым, что могло оказать влияние на инвертазную активность почвы.

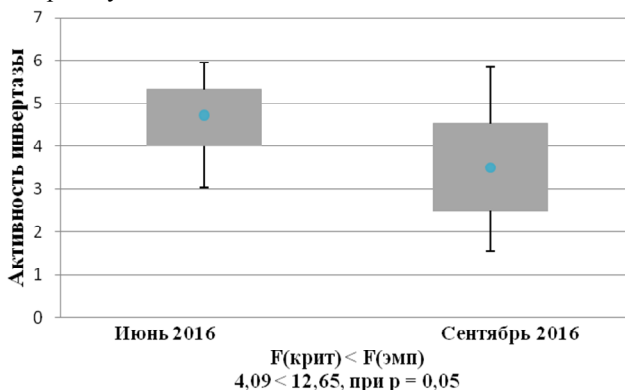


Рис. 2. Сезонные изменения активности инвертазы в почве, мг глюкозы на 100 г за 24 ч

На основании результатов однофакторного дисперсионного анализа установлено влияние на активность почвы факторов сезонного характера (влажности, температуры, количества осадков) (рис. 2). Значения инвертазной активности в

летний период 2016 года находились в пределах 3,5 – 6,3 мг глюкозы на 100 г за 24 ч, в осенний период – 1,9 – 5,5 мг глюкозы на 100 г за 24 ч, что примерно на 13 % - 46 % ниже летних показателей. Различия между показателями активности инвертазы носят статистически достоверный характер, так как $F_{крит} (4,09) < F_{эмп} (12,65)$ при $p = 0,05$.

Методом парной корреляции были изучены влияние некоторых агрохимических показателей на активность инвертазы почвы промышленной зоны. Результаты представлены на рисунках 3 и 4. Известно, что в городских условиях значения pH почвы могут быть смещены в щелочную область и достигать значений 7,3–7,9 [2]. Исследования влияния кислотности на некоторые виды ферментативной активности в дерново-подзолистых легкосуглинистых почвах показали, что оптимальное значение pH для инвертаз находится в диапазоне 7,0–7,9 [2]. Значения кислотности исследуемых нами почв находились в пределах 4,5–6,4.

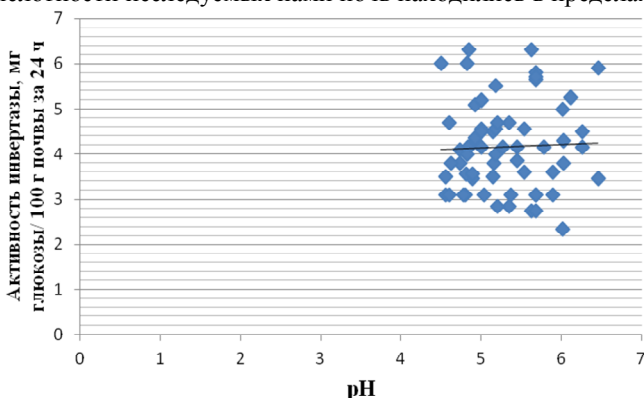


Рис. 3. Зависимость показателей активности инвертазы от значений pH почвы

На рисунке 3 представлена зависимость показателей активности инвертазы от значений pH почвы. Коэффициент корреляции равен 0,04. Таким образом, тесной связи между показателями не установлено, сила связи очень слабая.

Количественное содержание гумуса в почве зависит от ее типа и условий региона. В черноземе содержание гумуса достигает 15%, в дерново-подзолистых, подзолистых почвах – не более 8%, в супесчаных, песчаных – не больше 5% [3]. Содержание органического вещества (гумуса) в исследуемых нами почвах варьировалось от 0,8% до 2,35%.

По результатам корреляционного анализа тесной зависимости между активностью инвертазы и содержанием гумуса в почве не установлено. Наблюдалась слабая по силе корреляционная связь. Таким образом, изменение содержания гумуса не оказывает существенного влияния на изменение активности фермента (рис. 4).

Таким образом, на основании выполненного анализа и статистической обработки данных нами не установлено достоверной тесной связи между активностью инвертазы и некоторыми агрохимическими показателями почвы (pH, содержание органического вещества).

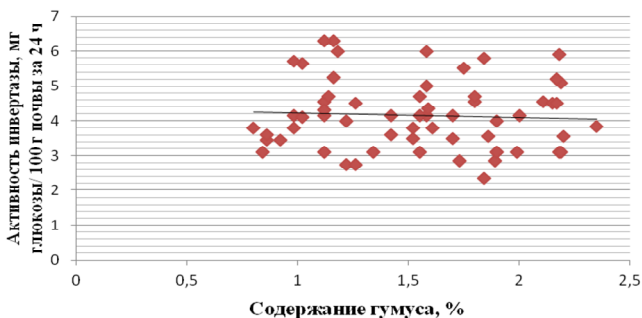


Рис. 4. Зависимость показателей активности инвертазы от содержания гумуса в почве

Вывявленные нами различия в активности инвертазы в почве промышленной зоны и зоны контроля вероятно могут быть итогом техногенного влияния, что требует проведения дополнительных исследований для возможности рекомендации использования данного параметра в качестве диагностического критерия состояния почвенного покрова.

Литература

1. Хазиев Ф.Х. Системно-экологический анализ ферментативной активности почв / Ф.Х. Хазиев. – М., 1992. – 143 с.
2. Звягинцев Д.Г. Методы почвенной микробиологии и биохимии / Д.Г. Звягинцев, И.В. Асеева, И.В. Бабьева, И.П. Мирчинк. – М.: Изд-во МГУ, 1980. – 223 с.
3. Купревич В.К. Почвенная энзимология / В.К. Купревич. – Минск: Изд-во Наука и техника, 1974. – 404 с.
4. Дневник погоды в Гомеле за июнь 2014–2016 г. [Электронный ресурс] // GISMETEO: погода в Беларуси. – Режим доступа: www.gismeteo.ru/diary/4918/2015/7/. – Дата доступа: 25.03.2017.

УДК 678+66.022.3:677.11

Шот В.Е., Міщенко Г.В., Качук Д.С.

Херсонський національний технічний університет

ДОСЛІДЖЕННЯ МОЖЛИВОСТІ ВИКОРИСТАННЯ ЛУБОВИХ ВОЛОКОН У ЯКОСТІ НАПОВНЮВАЧІВ ФЕНОЛФОРМАЛЬДЕГІДНИХ СМОЛ

У роботі досліджено можливість суміщення лляних волокнистих наповнювачів різного ступеня підготовки із фенолформальдегідною смолою шляхом оцінки енергетичних показників поверхонь компонентів композиції.

Ключові слова: лубове волокно, наповнювач, фенолформальдегідна смола, поверхнева енергія.

В работе исследована возможность совмещения льняных волокнистых наполнителей разной степени подготовки с фенолформальдегидной смолой путем оценки энергетических показателей поверхностей компонентов композиции.

Ключевые слова: лубяное волокно, наполнитель, фенолформальдегидная смола, поверхностная энергия.

The possibility of combining of flax fiber fillers with different degrees of training and a phenol-formaldehyde resin was investigated by evaluating of energy indicators of the composition's components' surfaces.

Keywords: bast fiber, filler, phenolformaldehyde resin, surface energy.

Швидкий розвиток технологій викликає необхідність урізноманітнення типів матеріалів з новими функціональними властивостями [1]. Це досягається створенням нових полімерних матеріалів із заданим поєднанням властивостей, в першу чергу з підвищеною міцністю, жорсткістю і теплопровідністю, тепло- і термостійкістю, а також з низькою вартістю. Значну частину таких матеріалів складають наповнені полімери – гетерофазні багатокомпонентні системи, що складаються з неперервної фази – матриці, в якій розподіляється наповнювач.

Різноманіття природи, структури наповнювачів і їх різні комбінації дозволяють створити величезну кількість марок матеріалів на основі термопластичних і термореактивних матриць зі спеціальними властивостями.

Найчастіше для створення вказаних матеріалів у якості наповнювача використовують скловолокно. В останній час його замінюють на рослинні волокна.

Рослинні волокна – це матеріали з високими фізико-механічними, хімічними і екологічними властивостями, які є альтернативою синтетичним волокнам і скловолокну та широко застосовуються у текстильній, машинобудівній, будівельній та інших галузях промисловості. Натуральні рослинні волокна, в тому числі лляні, є чудовим матеріалом для армування (зміцнення) полімерних матриць. Целюлоза волокна льону значно краще організована, ніж целюлоза бавовни, деревини, інших рослин. Вона кристалічна, молекула орієнтована. У неї найвищий ступінь полімеризації, вона міцна і стійка до всілякого роду зовнішніх впливів. Заміна скловолокна льоном робить композиційні матеріали більш дешевими, виробництво більш безпечним, а утилізацію простішою. Крім того, вироби, які містять лубове волокно, а не скловолокно, виходять більш легкими і менш ламкими [2, 3].

Серед матричних полімерів одними з найбільш використовуваних є фенолформальдегідні смоли.

При виготовленні наповненої полімерної композиції однією з основних вимог, що висуваються до наповнювача, є його сумісність з полімерною матрицею. Сумісність зазначених компонентів визначається змочуваністю наповнювача розплавом або розчином полімеру [4, 5].

Оскільки змочування залежить від співвідношення поверхневих енергій матриці і наповнювача, у роботі визначали енергетичний показник полімерів матриці і наповнювача, а саме критичну поверхневу енергію. Критична поверхнева енергія (КПЕ) – це мінімальне значення поверхневого натягу твердого тіла, при якому відбувається його повне змочування. Повне змочування досягається, коли

поверхневий натяг твердого тіла стає рівним або більшим, ніж поверхневий натяг розчинів.

Отже, метою роботи було дослідження сумісності лляних волокнистих наповнювачів різного ступеня підготовки із фенолформальдегідною смолою шляхом оцінки енергетичних показників поверхонь компонентів композиції.

Для дослідження було підготовлено зразки компонентів композиції: матричного полімеру – фенолформальдегідної смоли, та наповнювача – лляних волокон різного ступеня підготовки, а саме:

- невилежаного та вилежаного після механічного видалення супровідних тканин;

- після біологічного впливу з наступною механічною обробкою;

- після механічного впливу з наступною варкою волокон та вибілюванням.

Визначено величину критичної поверхневої енергії (КПЕ) складових композиції та встановлено залежність енергетичних параметрів полімеру волокнистого наповнювача від ступеня його підготовки.

КПЕ фенолформальдегідної смоли знаходиться в межах 46-56 кДж/м².

Технічне волокно льону зазвичай забруднене залишками покривних тканин стебла і іншими домішками, зокрема воскоподібними речовинами. Це обумовлює досить низькі значення КПЕ та низьку змочуваність. Операції обробки, метою яких є видалення супровідних тканин волокон (біологічний вплив, механічна обробка) приводять до підвищення критичної поверхневої енергії волокна до 30,47-31,88 кДж/м², але ці значення є порівняно низькими для створення композиційних матеріалів з необхідними властивостями. Встановлено, що вилежування волокон не створює різниці у енергетичному стані поверхні волокноутворюючого полімеру порівняно з невилежаним волокном і не забезпечує необхідних значень поверхневої енергії наповнювача.

Найвище значення критичної поверхневої енергії волокна для обраних зразків забезпечується після вибілювання з попередньою механічною обробкою та варкою. Після хімічної обробки і сушіння лляні волокна склеюються, що утруднює рівномірне розподілення волокна як наповнювача в об'ємі матричного полімеру. Тому виникла необхідність дослідити також енергетичні характеристики поверхні склейок. В результаті проведеного експерименту встановлено, що вибілювання сприяє підвищенню КПЕ поверхні лляного волокна. Після вибілювання льону КПЕ волокна становить 46,91 кДж/м². Зв'язки, що виникають між волокнами після сушіння, обумовлюються як міжмолекулярною взаємодією, пов'язаною з дуже щільним контактом плоских граней поверхні волокон, так і склеюванням, пов'язаним із залишками і новими утвореннями геміцелюлози на поверхні волокон. Останнє, вочевидь, є однією з причин підвищеного значення КПЕ склейок волокон.

Таким чином, встановлено, що лляні волокнисті наповнювачі можуть бути суміщені з фенолформальдегідними смолами за умови їх попередньої підготовки і підвищення значень поверхневої енергії волокна.

Зміна енергетичного стану поверхні волокнистого наповнювача вибілюванням, до якої призводить вивільнення функціональних груп на поверхні полімеру

волокна, сприяє зменшенню різниці поверхневих енергій полімерів наповнювача і матриці, що веде до повного і рівномірного змочування полімерів одного одним.

Таким чином, визначено ступінь підготовки лляного волокна для формування композиції з фенолформальдегідною смолою, що забезпечує суміщення полімерів і одержання композиційних матеріалів з необхідними властивостями.

Література

1. Большух Ю. М. Хімічно активні кремнеземні наповнювачі полімерних систем / Ю. М. Большух // Химия, физика и технология поверхности. – 2009. – № 15. – С. 55–68.
2. Живетин В. В. Лен и его комплексное использование / Живетин В. В., Гинзбург Л. Н. Ольшанская О. М. – М.: Информ-Знание, 2002. – 400 с.
3. Гинзбург Л. Н. Прядение лубяных волокон и производство крученых изделий / Л. Н. Гинзбург, И. М. Дверницкий. – М.: Государственное научно-техническое издательство литературы по легкой промышленности, 1959. – 549 с.
4. Наполнители для полимерных композиционных материалов: Справочное пособие / под. ред. Г. С. Каца, Д. В. Милевски; пер. с англ. С. В. Бухарова, С. Г. Кулик, Т. И. Чалых, В. Г. Шевченко / под ред. П. Г. Бабаевского. – М.: Химия, 1981. – 736 с.
5. Липатов Ю. С. Физико-химические основы наполнения полимеров / Липатов Ю. С. – М.: Химия, 1991. – 261 с.

УДК 547.639+577.152.28

²Шульга Ю.В., ¹Кобзар О.Л., ¹Мищенко І.М., ²Суховєєв В.В., ¹Вовк А.І.

¹Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України

²Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя

IN SILICO ОПТИМІЗАЦІЯ МАКРОЦИКЛІЧНОГО ІНГІБІТОРА ГЛУТАТІОН-S-ТРАНСФЕРАЗИ

Проведено комп'ютерну оптимізацію відомого макроциклічного інгібітора глутатіон-S-трансферази. Знайдено, що серед похідних калікс[4]арен-біс- α -гідроксифосфонових кислот є перспективні сполуки, що можуть характеризуватись більшою спорідненістю до GST.

Ключові слова: глутатіон-S-трансфераза, калікс[4]арен, α -гідроксифосфонові кислоти, інгібітор, молекулярний докінг.

Проведено комп'ютерну оптимізацію известного макроциклического ингибитора глутатион-S-трансферазы. Найдено, что среди производных каликс[4]арен-бис- α -гидроксифосфоновых кислот есть перспективные соединения, которые могут характеризоваться более выраженным средством к GST.

Ключевые слова: глутатион-S-трансфераза, калікс[4]арен, α -гидроксифосфоновіе кислоти, ингибитор, молекулярный докиннг.

A computer optimization of the known macrocyclic glutathione-S-transferase inhibitor was performed. Among the calix[4]arene bis- α -hydroxyphosphonate acids, promising compounds that may have a more efficient affinity to the GST were found.

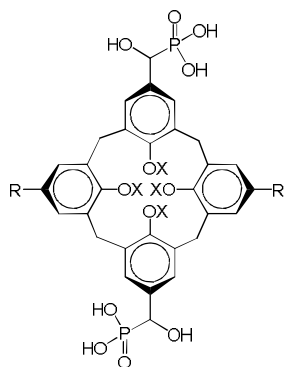
Key words: glutathione-S-transferase, calix[4]arene, α -hydroxyphosphonate acids, inhibitor, molecular docking.

Глутатіон-S-трансферази (GST) – це родина ензимів, що забезпечують детоксикацію широкого спектру ендогенних та екзогенних сполук шляхом ензиматичного утворення їх кон'югатів з глутатіоном [1]. Субстратами цих ензимів є хімічні канцерогени, деякі ендогенні продукти, що утворюються в процесі окиснювального стресу, та лікарські сполуки. Експериментальні дослідження вказують на те, що саме надлишкова експресія ізоензимів цієї родини може бути однією з причин стійкості клітин до лікарських препаратів [2-6]. Тому інгібітори GST розглядають як молекулярні інструменти, що можуть забезпечити

ефективність дії ліків при різних захворюваннях [7].

Калікс[4]арени є макроциклическими структурами [8], які широко вивчаються як мультивалентні ліганди для їх застосування в біоорганічній хімії та медицині [9-12]. Серед похідних калікс[4]арени є структури, що демонструють антибактеріальну [13-15], протівірусну [16, 17] та протиракову активність [18, 19].

Залежно від природи замісників



- 1: R=H, X=CH₃;
- 2: R=Br, X=CH₃;
- 3: R=H, X=CF₃;
- 4: R=Br, X=CF₃;
- 5: R=H, X=CH₂CH₃;
- 6: R=Br, X=CH₂CH₃;
- 7: R=H, X=CH₂CF₃;
- 8: R=Br, X=CH₂CF₃;
- 9: R=H, X=CH₂CH₂CH₃;
- 10: R=Br, X=CH₂CH₂CH₃;
- 11: R=H, X=CH₂CH₂CF₃;
- 12: R=Br, X=CH₂CH₂CF₃;
- 13: R=H, X=CH₂CH₂CH₂CH₃;
- 14: R=Br, X=CH₂CH₂CH₂CH₃;
- 15: R=H, X=CH₂CH₂CH₂CF₃;
- 16: R=Br, X=CH₂CH₂CH₂CF₃;

на верхньому та нижньому ободі калікс[4]аренового вінця, сполуки можуть бути інгібіторами різних ензимів. Так, моно- та біс- α -гідроксифосфонові похідні калікс[4]арени, що містять два пропільні залишки на нижньому ободі, є ефективними інгібіторами РТР1В, тоді як їх вплив на інші фосфатази є значно меншим [20]. Крім того, ці сполуки здатні дещо пригнічувати активність людської плацентарної глутатіон-S-трансферази, тоді як структура, що містить на нижньому ободі чотири пропільні фрагменти, характеризується кращим впливом на ензим [21].

Метою цього дослідження був віртуальний пошук перспективних інгібіторів GST класу Р серед похідних калікс[4]арен-біс- α -гідроксифосфонових кислот **1-16**. Виконані розрахунки є продовженням попередньої роботи [21] і стосуються комп'ютерної оптимізації структур **9** та **10**, що є інгібіторами ензиму. Молекулярний докінг фосфонових кислот **1-16** (у вигляді моноаніонів) здійснено в область активного центру GST (PDB 20GS).

Відомо, що для калікс[4]аренової платформи є характерними чотири основні конформації [8]. Результати ¹H ЯМР спектрів для дипропоксид- та тетрапропоксикалікс[4]арен-моно- α -гідроксиметилфосфонатів, представлені в роботі [21], вказують на те, що такі сполуки можуть перебувати в конформації "сплющений конус" та "правильний конус". Було зроблено припущення, що енергетично вигіднішою при зв'язуванні буде конформація "сплющений конус" (симетрія C_{2v}), яку й було доковано в активний центр ензиму.

Таблиця 1.

Прогнозована енергія зв'язування похідних калікс[4]арену **1-16** в активному центрі GSTP1-1, що розрахована програмою AutoDock 4.2.

Сполука	Енантіомер		
	<i>RR</i>	<i>RS</i>	<i>SS</i>
	ΔG , ккал/моль		
1	-6,16	-7,630	-7,89
2	-6,27	-6,410	-6,38
3	-5,8	-6,290	-6,84
4	-5	-4,880	-5,71
5	-6,96	-6,490	-6,53
6	-5,04	-5,290	-5,1
7	-5,04	-4,710	-3,97
8	-2,94	-2,250	-3,21
9	-5,28	-6,710	-6,9
10	-3,99	-4,040	-4,42
11	-5,34	-5,600	-4,79
12	-1,37	-2,900	-2,5
13	-6,17	-5,210	-3,27
14	-2,92	-4,820	-2,65
15	-2,91	-3,470	-1,79
16	-0,68	-1,350	-0,98

Отримані дані, представлені в табл. 1, вказують на те, що серед похідних калікс[4]арен біс- α -гідроксифосфонових кислот **1-16** є структури, що можуть ефективніше інгібувати активність GST, ніж сполуки **9** та **10**, що характеризуються значенням IC_{50} 29 мкМ та 34 мкМ, відповідно. При цьому бромовані по верхньому вінцю інгібітори характеризуються нижчою енергією зв'язування, що було продемонстровано *in vitro* в роботі [21], тоді як фторовмісні похідні калікс[4]арену не мають енергетичної переваги над алкільними. Відповідно до отриманих результатів, ефективнішими інгібіторами GST можуть виявитись *RS*- та *SS*-енантіомери сполуки **1**. Загалом, можна відстежити певну залежність між довжиною алкільного фрагменту та енергією зв'язування макроциклів в активному центрі, що зростає в ряду замісників на нижньому ободі: метил < етил < пропіл < *n*-бутил. Однак, варто зауважити, що результати молекулярного докінгу з використанням програми Autodock Vina (дані не наведено) не мають такої залежності, а найкращими інгібіторами є сполуки **1, 3, 5, 7, 11, 15** та **16**.

Аналіз розташування інгібіторів **1-16** в області активного центру GST дозволяє виділити два основні способи зв'язування лігандів (модель *A* та *B* на рис. 1). В обох випадках ліганди знаходяться в Н-центрі та G-центрі, що вказує на можливу конкуренцію інгібіторів з глутатионом та іншим субстратом. Цікаво, що утворення комплексів мало залежить від стереохімії α -гідроксифосфонатного замісників. На рис. 1 продемонстровано способи зв'язування стереоізомерів сполуки **1**, при якому положення *RS*-енантіомера повторює положення *SS*-енантіомера.

Облаштуваючись в області активного центру GST, *RR*-енантіомер тетраметилкалікс[4]арен-біс- α -гідроксифосфонату (**1**) (модель *A* на рис.1) має декілька водневих зв'язків з Ser65 та по одному зв'язку з Gln39 та Gln64. Положення ліганду додатково стабілізується за рахунок слабкої π -катионної взаємодії з Arg13.

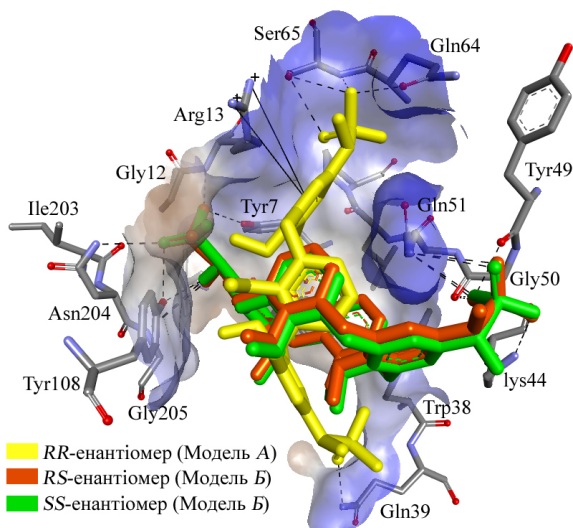


Рис. 1. Способи зв'язування енантиомерів **1** в області активного центру GSTP1-1.

Модель Б, що описується зв'язуванням в області активного центру GST *RS*- та *SS*-енантиомерів сполуки **1**, характеризується наявністю водневих зв'язків з амінокислотними залишками Tyr7, Arg13, Lys44, Tyr49, Gly50, Gln51, Tyr108, Asn204 та Gly205. В обох моделях наявні також електростатичні та Ван-дер-Вальсові взаємодії з наближеними амінокислотними залишками.

Таким чином, запропонована нами структура тетраметилкалік[4]арен-біс- α -гідроксифосфонату (**1**) може бути перспективною для подальших досліджень *in vitro*.

Література

1. Glutathione-S-transferase family of enzymes / R.C. Strange, M.A. Spiteri, S. Ramachandran, A.A.Fryer // *Mutat. Res.*, – 2001. – Vol. 482. – P. 21–26.
2. Overexpression of a novel anionic glutathione transferase in multidrug-resistant human breast cancer cells / G. Batist, A. Tulpule, B.K. Sinha, A.G. Katki [et al.] // *Biol. Chem.*, 1986.– Vol. 261.– P. 15544–1554.
3. Glutathione and glutathione S-transferases in a human plasma cell line resistant to melphalan // V. Gupta, S.V. Singha, H. Ahmad, R.D. Medh [et al.] // *Biochem. Pharmacol.* – 1989. – Vol. 38.– P. 1993–2000.
4. Levels of glutathioneS transferase π mRNA in human lung cancer cell lines correlate with the resistance to cisplatin and carboplatin // K. Nakagawa, J. Yokota, M. Wada [at el.] // *Jpn. J. Cancer Res. (Gann)* – 1988. – Vol. 79.– P. 301–304.
5. Biochemical characterization of resistance to mitoxantrone and adriamycin in Caco-2 human colon adenocarcinoma cells: a possible role for glutathione S-transferases // W.H. Peters, H.M. Roelofs // *Cancer Res.* – 1992. – Vol. 52. – P. 1886–1890.

6. Over-expression of P-glycoprotein and glutathione S-transferase PI in MCF-7 cells selected for vincristine resistance in vitro // R.D. Whelan, C.J. Waring, C.R. Wolf, J.D. Hayes [et al.] // *Int. J. Cancer Res.* – 1992. – Vol. 52. – P. 241–246.
7. The role of glutathione-S-transferase in anti-cancer drug resistance // D.M. Townsend, K.D. Tew // *Oncogene.* – 2003. – Vol. 22. – P. 7369–7375.
8. Gutsche, C.D. Calixarenes Revisited // *The Royal Society of Chemistry.* – 1989.
9. Calixarenes 2001 / Z. Asfari [et al.] (eds.) // *Springer Science & Business Media.* – 2007. – Chapter. 27. – P. 496–512.
10. Calixarene-based multivalent ligands // L. Baldini, A. Casnati, F. Sansone, R. Ungaro [et al.] // *Chem. Soc. Rev.* – 2007. – Vol. 36. – P. 254–266.
11. Calixarenes in bio-medical researches / R.V. Rodik, V.I. Boyko, V.I. Kalchenko // *Curr. Med. Chem.* – 2009. – Vol. 16. – P. 1630–1655.
12. Biological applications of functionalized calixarenes / S.B. Nimse, T. Kim. *Chem. Soc. Rev.* – 2013. – Vol. 42. – P. 366–386.
13. Synthesis, antimicrobial activity and binding properties of calix [4] arene based vancomycin mimics / A. Casnati, M. Fabbi, N. Pelizzi [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 1996. – Vol. 6. – P. 2699–2704.
14. In vitro activity of para-guanidinoethylcalix [4] arene against susceptible and antibiotic-resistant Gram-negative and Gram-positive bacteria / M. Grare, M. Mourer, S. Fontanay [et al.] // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2007. – Vol. 60. – P. 575–581.
15. Synthesis, Characterization, and Biological Evaluation as Antibacterial Agents of Water-Soluble Calix [4] arenes and Phenol Derivatives Incorporating Carboxylate Groups / M. Mourer, S. Fontanay, R. E. Duval [et al.] // *Helvetica Chimica Acta* – 2012. – Vol. 95. – P. 1373–1386.
16. Discovery of a synthetic dual inhibitor of HIV and HCV infection based on a tetrabutoxy-calix [4] arene scaffold / L.K. Tsou, G.E. Dutschman, E.A. Gullen, M. [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2010. – Vol. 20. – P. 2137–2139.
17. Synthesis and antiherpetic activity of N-(3-amino-1-adamantyl) calix [4] arenes / A.E. Motornaya, L.M. Alimbarova, E.A. Shokova, V.V. Kovalev // *Pharm. Chem. J.* – 2006. – Vol. 40. – P. 68–72.
18. Applications of calixarenes in cancer chemotherapy: facts and perspectives / A. Yousaf, S.A. Hamid, N.M. Bunnori, A.A. Ishola // *Drug Des. Devel. Ther.* – 2015. – Vol. 9. – P. 2831–2838.
19. Cell proliferation effects of calix[4]arene derivatives / D. Santos, J. Medeiros-Silva, S. Cegonha [et al.] // *Tetrahedron* – 2015. – Vol. 71. – P. 7593–7599.
20. Trush V. V. Calix[4]arene α -hydroxymethylphosphonic acids as potential inhibitors of protein tyrosine phosphatases / V. V. Trush, V. Y. Tanchuk, S. O. Cherenok, V. I. Kalchenko, A. I. Vovk // *J. Org. Pharm. Chem.* – 2014. – Vol. 12, № 1 (45). – P. 39–42.
21. Calix[4]arene- α -hydroxyphosphonic acids. Synthesis, stereochemistry, and inhibition of glutathione S-transferase / S.O. Cherenok, O.A. Yushchenko, V.Yu. Tanchuk [et al.] // *Arkivoc* – 2012. – P. 278–298.

Зміст

Бандуріна Д.Ю., Семеніхін А.В., Суховесв В.В. МЕТОД НАТИВНОГО ЕЛЕКТРОФОРЕЗУ У ДОСЛІДЖЕННІ ФЕРМЕНТНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ БЛКОВИХ КОМПЛЕКСІВ ФОТОСИНТЕТИЧНИХ МЕМБРАН	5
Баранова Т.О., Суховесв В.В., Янченко В.О., Демченко А.М. СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ НОВИХ ПОХІДНИХ ТИМІНУ	9
Булденко В.Л., Кононець Л.А., Міщенко І.М., Драпайло А.Б., Вовк А.І. МАКРОЦИКЛІЧНІ ІНГІБІТОРИ НУКЛЕОТИДПРОФОСФАТАЗИ/ ФОСФОДІЕСТЕРИ I	13
Бушуєв А.С., Колбасюк О.О., Галстян Т.М. ДОСЛІДЖЕННЯ РЕАКЦІЇ РІДИННОФАЗНОГО ОКИСНЕННЯ ЕТИЛБЕНЗЕНУ ТА ЙОГО ОКСИГЕНОВМІСНИХ ПОХІДНИХ ОЗОНОПОВІТРЯНОЮ СУМІШШЮ	17
Ванжула Є.М., Кізлик І.Р., Варик Г.С., Симчак Р.В., Тулайдан Г.М., Барановський В.С., Гришук Б.Д. РЕАКЦІЇ ТЕТРАФЛУОРОБОРАТІВ АРИЛДІАЗОНІО З АМІДАМИ АКРИЛОВОЇ І МЕТАКРИЛОВОЇ КИСЛОТ У ПРИСУТНОСТІ ТРИФЛУОРОМЕТИЛСУЛЬФІД-АНІОНІВ	20
Вепхишвили Н. Г., Андроникашвили Г.Г., Зурошвили Л.Г., Ломтатидзе З.Г., Гаголишвили М.Ш. УПРОЩЕННИЙ МЕТОД СИНТЕЗА НЕКОТОРЫХ N-АЛЛИЛЛАКТАМОВ И ИЗУЧЕНИЕ ИХ АНТИМИКРОБНЫХ СВОЙСТВ	24
Гапич О. А., Грищенко В. В. ВИЗНАЧЕННЯ НІТРОГЕНОВМІСНИХ СПОЛУК У РІЧКАХ ЧЕРНІГІВСЬКОЇ ОБЛАСТІ	27
Горова Ю.М., Москаленко О. В., Циганков С.А., Швидко О.В. ІНФОРМАЦІЙНО-КОМУНІКАЦІЙНИЙ СУПРОВІД ФОРМУВАННЯ ПОЛІТЕХНІЧНОГО МИСЛЕННЯ МАЙБУТНІХ ФАХІВЦІВ–ХІМІКІВ	30
Горохівська Х.А., Ковтун О.М. КОМП'ЮТЕРНІ ТЕХНОЛОГІЇ В КУРСІ БІООРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ	33
Гречка І.А., Суховесв В.В., Циганков С.А., Демченко А.М. СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ НОВИХ ПОХІДНИХ ТЕОФЛІНУ	35
Довгопол І. М., Богатиренко В. А. ПРО ДОЦІЛЬНІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ МОДИФІКОВАНИХ КРОХМАЛІВ ЯК ЕНТЕРОСОРБЕНТІВ	39
V.M. Katerynychuk, Z. D. Kovalyuk, I.G. Tkachuk NETEROCUNCTIONS BASED ON LAYERED CRYSTALS GROUP A ³ B ⁶	43
Качасва М.В., Пільо С.Г., Попільніченко С.В., Прокопенко В.М., Броварець В.С. СИНТЕЗ ТА ПРОТИПУХЛІННА АКТИВНІСТЬ НОВИХ ПОХІДНИХ 5-АМІНО-1,3-ОКСАЗОЛ-4-КАРБОНІТРИЛУ	47
Kiziuo O.V., Kuznetsova L.S., Vacherikova I.V., Zazhigalov V.O., Su D.S. INFLUENCE OF THE VPO CATALYST MODIFICATION BY METAL IONS ON ITS PHYSICAL-CHEMICAL PROPERTIES	51

Кобижча Н. І., Головатюк В. М., Безуглий Ю. В., Кашковський В. І. СИНТЕЗ НОВИХ 5-СПИРО-2,4,6-ПРИМІДИНТРИОНІВ	54
Коваленко Ю.С., Суховєєв В.В., Демченко А.М., СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ НОВИХ ПОХІДНИХ 8-БРОМТЕОФЛІНУ	57
Колодяжная А.О. СИНТЕЗ ХИРАЛЬНИХ ФОСФОНОБЕНЗАЛЬДЕГИДОВ И ФОСФОНОТИРОЗИНА	61
Колодяжная А.О., Колодяжный О.И. СИНТЕЗ ЭНАНТИОМЕРНО ЧИСТОЙ БЕТА-АМИНО-ГАММА-ГИДРО- КСИ-ПРОПИЛФОСФОНОВОЙ КИСЛОТЫ (ФОСФОНО-ГОВАВ)	64
Колодяжная А.О., Колодяжный О.И. СТЕРЕОХИМИЯ НУКЛЕОФИЛЬНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ У АТОМА ФОСФОРА	67
Круподер Т.О., Суховєєв В.В., Янченко В.О., Демченко А.М. СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ НОВИХ ПОХІДНИХ 8-ГІДРОКСИХІНОЛІНУ	71
Кузьменко І.С., Гриценко В.В. ДОСЛІДЖЕННЯ ВМІСТУ РОЗЧИНЕНОГО КИСНЮ У ВОДІ РІЧКИ ОСТЕР	75
Кухельна Н.В. ДОСЛІДЖЕННЯ НАВКОЛИШНЬОГО СЕРЕДОВИЩА МЕТОДАМИ ЕЛЕКТРОХІМІЧНОГО АНАЛІЗУ	78
Лукашова Н.І., Микула М.С. МЕТОДИЧНІ ПІДХОДИ ДО ВИВЧЕННЯ ПЕРІОДИЧНОГО ЗАКОНУ ЗА НОВОЮ ПРОГРАМОЮ З ХІМІЇ РІВНЯ СТАНДАРТУ	80
Макаренко Т.В., Зайцева Т.С., Ященко Ю.А., Дымов А.В. ИЗУЧЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ МЕДИ В ВОДНЫХ ЭКОСИСТЕМАХ Г. ГОМЕЛЯ	83
Марченко Н.І., Суховєєв В.В., Янченко О.В., Демченко А.М. СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ НОВИХ ПОХІДНИХ 4-АМИНОБЕНЗОЙНОЇ КИСЛОТИ	87
Михалічко В.М., Федина Л.О., Федорчук А.О., Федина М.Ф. КРИСТАЛІЧНА СТРУКТУРА ТЕРНАРНОЇ СПОЛУКИ $DuCu_{4,805(2)}Al_{7,195(2)}$	92
Онищенко Т.О., Суховєєв В.В., Циганков С.А., Демченко А.М. СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ НОВИХ ПОХІДНИХ УРАЦИЛУ	96
Паладич Д.Л., Суховєєв В.В., Демченко А.М. СИНТЕЗ НОВИХ ПОХІДНИХ ТІАЗОЛУ ЗА СХЕМОЮ РЕАКЦІЇ ГАНЧА ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ЇХ ДЕЯКИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ	101
Переверзєва Т.Г., Герцик О.М., Шурко С.Є., Шутовська О.І., Пандяк Н.Л. ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ МОДИФІКОВАНОГО АМОРФНОГО МЕТАЛЕВОГО СПЛАВУ $Fe_{60}Co_7Cr_4V_2W_1Nb_1B_{20}C_2Si_2$	105
Ponomarev M.E., Shendryk A.M. CATALYTIC NATURE OF POSITIVE SALT EFFECTS IN THE REACTIONS OF UNIMOLECULAR HETEROLYSIS	109

Раздужева К. А., Дроздова Н.И. РАЗВИТИЕ ВНИМАНИЯ И ПАМЯТИ УЧАЩИХСЯ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ЭЛЕМЕНТОВ РАЗВИВАЮЩИХ ТЕХНОЛОГИЙ В МЕТОДИКЕ ПРЕПОДАВАНИЯ ХИМИИ	113
Репетуа Т.В., Циганков С.А., Суховєєв В.В., Москаленко О.В., Швидко О.В. КОМП'ЮТЕРНІ ТЕХНОЛОГІЇ НАВЧАННЯ ПРИ ВИКЛАДАННІ НЕОРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ	117
Романенко Х.В., Івасюк І.М., Єфтенєєва Р.І., Лявинець О.С. АНТИОКСИДАНТНІ ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ 3,4-ДИГІДРОПРИМІДИН-2-ОНУ	120
Сидоришина Ю.Г., Калінін І.В., Юрченко С.О. ЕЛЕКТРОФІЛЬНЕ ФОСФОРИЛЮВАННЯ ЗАМЩЕНИХ ІМІДАЗОЛІВ	124
Тройніна К.М., Замай Ж.В. ДОСЛІДЖЕННЯ ГІДРОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ВОДИ МАЛИХ РІЧОК НА ПРИКЛАДІ р. ОСТЕР І р. В'ЮНИЦЯ	128
Хаданович А.В., Власенко Е.А. ИЗУЧЕНИЕ ПАРАМЕТРОВ СОРБЦИИ ИОНОВ ЦИНКА ПОЧВЕННЫМ ПОГЛОЩАЮЩИМ КОМПЛЕКСОМ ДЕРНОВО-ПОДЗОЛИСТОЙ СУПЕСЧАНОЙ ПОЧВЫ	131
Хаданович А.В., Кулагина Я. В. МЕТОДЫ ПИСЬМЕННОГО КОНТРОЛЯ ЗНАНИЙ УЧАЩИХСЯ ПО ХИМИИ В 10 КЛАССАХ СРЕДНЕЙ ШКОЛЫ	135
Хоменко Е.Г., Дроздова Н.И. ФЕРМЕНТАТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ ПОЧВЫ ПРОМЫШЛЕННОЙ ЗОНЫ	137
Шот В.Е., Міщенко Г.В., Качук Д.С. ДОСЛІДЖЕННЯ МОЖЛИВОСТІ ВИКОРИСТАННЯ ЛУБОВИХ ВОЛОКОН У ЯКОСТІ НАПОВНЮВАЧІВ ФЕНОЛФОРМАЛЬДЕГІДНИХ СМОЛ	141
Шульга Ю.В., Кобзар О.Л., Міщенко І.М., Суховєєв В.В., Вовк А.І. <i>IN SILICO</i> ОПТИМІЗАЦІЯ МАКРОЦИКЛІЧНОГО ІНГІБІТОРА ГЛУТАТИОН-S-ТРАНСФЕРАЗИ	144

*IV Міжнародна заочна науково-практична
конференція молодих учених*

**ФУНДАМЕНТАЛЬНІ
та ПРИКЛАДНІ ДОСЛІДЖЕННЯ
В СУЧАСНІЙ ХІМІЇ**

(Ніжин, 14 квітня 2017 року)

Технічний редактор – І.П.Борис
Верстка, макетування – С. А. Циганков
Тираж виготовлено з оригінал-макету замовника

Підписано до друку 03.05.2017 р. Формат 60×80×16. Папір офсетний.
Гарнітура Times New Roman. Обл.-вид. арк. 9,12 Тираж 100 прим.

Замовлення № 70 Ум. друк. арк. 11,16



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.

