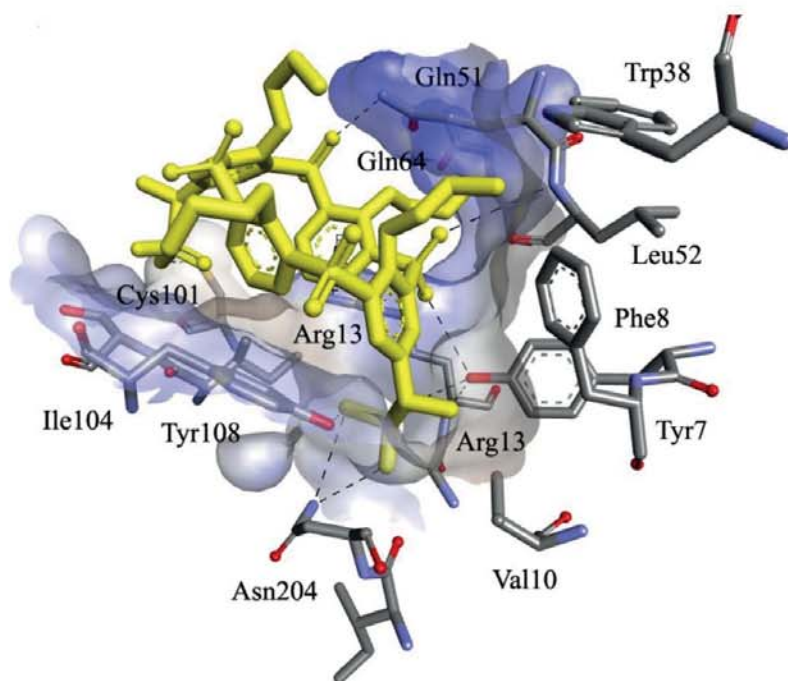


# COLLECTION OF ARTICLES «FUNDAMENTAL AND APPLIED RESEARCH IN MODERN CHEMISTRY»

(on the materials of the 5th  
International Correspondence Scientific-Practical  
Conference of Young Scientists)



## ЗБІРНИК СТАТЕЙ «ФУНДАМЕНТАЛЬНІ ТА ПРИКЛАДНІ ДОСЛІДЖЕННЯ В СУЧАСНІЙ ХІМІЇ»

(за матеріалами V Міжнародної заочної науково-практичної  
конференції молодих учених)

Ніжин  
12 квітня 2018 року

**COLLECTION OF ARTICLES  
«FUNDAMENTAL AND APPLIED RESEARCH  
IN MODERN CHEMISTRY»**

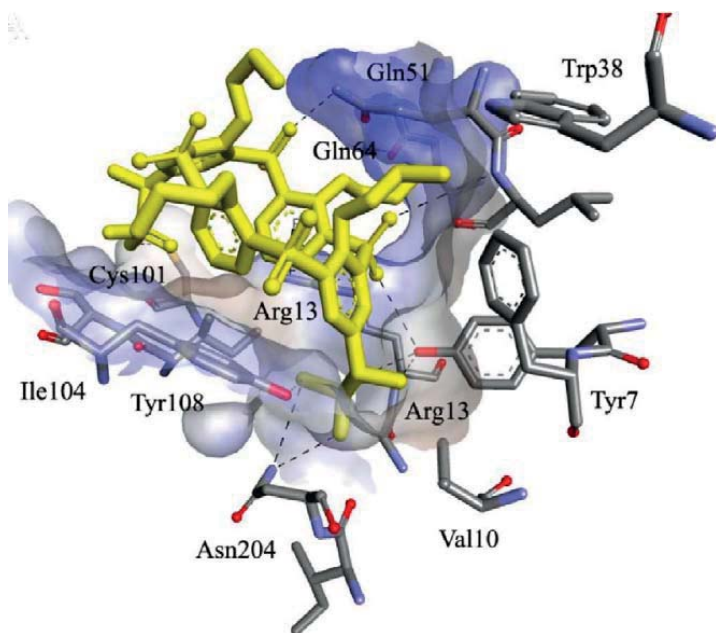
(on the materials of the 5<sup>th</sup> International Correspondence Scientific-Practical  
Conference of Young Scientists: Nizhyn, April 12, 2018)

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

(за матеріалами V Міжнародної заочної науково-практичної  
конференції молодих учених : Ніжин, 12 квітня 2018 р.)

**СБОРНИК СТАТЕЙ  
«ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ  
И ПРИКЛАДНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ  
В СОВРЕМЕННОЙ ХИМИИ »**

(По материалам V Международной заочной научно-практической  
конференции молодых учених : Нежин, 12 апреля 2018 г.)



**Hosts of conference:**

*Nizhyn Gogol State University  
Institute of Bioorganic Chemistry and Petrochemistry of NAS of Ukraine  
Yuriy Fedkovich Chernivtsy National University  
Ternopil Vladimir Gnatiuk National Pedagogical University  
National Pedagogical Dragomanov University  
Taras Shevchenko National University "Chernihiv Collegium"  
Gomel Frantsisko Skorina State University (Byelorussia)  
Iakob Gogebashvili Telavi State University (Georgia)  
Cracow University of Technology (Poland)  
Suleyman Demirel University (Turkey)*

**Організатори конференцій:**

*Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя  
Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України  
Чернівецький національний університет імені Ю.Федьковича  
Тернопільський національний педагогічний університет імені Володимира Гнатюка  
Національний педагогічний університет імені М.П. Драгоманова  
Національний університет „Чернігівський колегіум” імені Т.Г.Шевченка  
Гомельський державний університет імені Франциска Скорини (Білорусь)  
Телавський державний університет імені Якова Гогешашвілі (Грузія)  
Краківська політехніка імені Тадеуша Костюшка (Польща)  
Університет імені Деміреля Сулеймана (Туреччина)*

**Организаторы конференции:**

*Нежинский государственный университет имени Николая Гоголя  
Институт биоорганической химии и нефтехимии НАН Украины  
Черновицкий национальный университет имени Ю.Федьковича  
Тернопольский национальный педагогический университет имени Владимира Гнатюка  
Национальный педагогический университет имени М.П. Драгоманова  
Национальный университет „Черниговский коллегіум” имени Т.Г. Шевченко  
Гомельский государственный университет имени Франциска Скорини (Беларусь)  
Телавский государственный университет имени Якова Гогешашвили ( Грузия)  
Краковская политехника имени Тадеуша Костюшко (Польша)  
Университет имени Демиреля Сулеймана (Турция)*

УДК 54  
ББК 24  
С 91

Рекомендовано Вченою радою НДУ ім. М. Гоголя,  
(Протокол № 10 від 3.05.2018 р.)

***Редакційна колегія :***

д.х.н., проф. В. В. Суховєєв (*головний редактор*),  
чл.-кор. НАН України А. І. Вовк, д.х.н., проф. В. С. Броварець,  
д.х.н., проф. Б. Д. Гришук, д.х.н., проф. О. С. Лявинець,  
д.х.н., проф. М. Ш. Гаголішвілі, д.фарм.н., проф. А. М. Демченко,  
д.б.н., проф. М. Ф. Гурбуз, д.б.н., проф. І. В. Калінін,  
д.п.н., проф. Н. І. Лукашова, к.х.н., доц. Н. І. Дроздова,  
к.х.н., доц. О. В. Москаленко, к.х.н., доц. С. А. Циганков,  
к.х.н., доц. О. В. Суховєєв, к.б.н., доц. А. В. Семеніхін

**Збірник статей «Фундаментальні та прикладні дослідження в сучасній хімії»**  
за матеріалами V Міжнародної заочної науково-практичної конференції молодих  
учених (Ніжин, 12 квітня 2018 р.) / заг. ред. В. В.Суховєєва. – Ніжин : НДУ ім.  
Миколи Гоголя, 2018. – 169 с.

**ISBN 978-617-527-180-3**

Збірник містить статті учасників V Міжнародної науково-практичної кон-  
ференції молодих учених «**Фундаментальні та прикладні дослідження в су-  
часній хімії**» (м. Ніжин, 12 квітня 2018 р.).

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

Тексти статей опубліковані у збірнику із збереженням авторського стилю.

**ISBN 978-617-527-180-3**

© Автори статей, 2018  
© Редакційна колегія, 2018  
© НДУ ім. М. Гоголя, 2018

Абдурахманова Е. Р., Головченко О. В., Броварець В. С.

*Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України*

## **ВЗАЄМОДІЯ ДІЕТИЛОВИХ ЕСТЕРІВ 5-(ГІДРОКСИАЛКІЛАМІНО)-1,3-ОКСАЗОЛ-4-ІЛФОСФОНОВИХ КИСЛОТ З ГІДРОГЕН ХЛОРИДОМ, ГІДРОГЕН ЙОДИДОМ ТА ГІДРОГЕН ТІОЦІАНАТОМ**

Вивчено взаємодію діетилових естерів 5-(гідроксиалкіламіно)-1,3-оксазол-4-ілфосфонових кислот з хлористим, йодистим і тіоціаністим воднем. В результаті отримані нові фосфорильовані пептидоміметики, що містять С-термінальні  $\omega$ -галогеноалкільні і  $\omega$ -тіоціаналкільні залишки.

**Ключові слова:** біологічно активні речовини, 4-функціоналізовані 1,3-оксазоли, фосфорильовані пептидоміметики.

The interaction of diethyl esters of 5-(hydroxyalkylamino)-1,3-oxazol-4-ylphosphonic acids with chloride, iodide and thiocyanide hydrogen was studied. As a result, new phosphorylated peptidomimetics containing C-terminal  $\omega$ -haloalkyl and  $\omega$ -thiocyanalkyl residues were obtained.

**Key words:** biologically active substances, 4-functionalized 1,3-oxazoles, phosphorylated peptidomimetics.

Изучено взаимодействие диэтиловых эфиров 5-(гидроксиалкиламино)-1,3-оксазол-4-илфосфоновых кислот с хлористым, йодистым и тиоцианистым водородом. В результате получены новые фосфорилированные пептидомиметики, содержащие С-терминальные  $\omega$ -галогеналкильные и  $\omega$ -тиоцианалкильные остатки.

**Ключевые слова:** биологически активные вещества, 4-функционализованные 1,3-оксазоли, фосфорилированные пептидомиметики.

Похідні 1,3-оксазолу є реакційно здатними сполуками і можуть перетворюватися в інші п'яти-, а також шестичленні цикли [1]. Крім того, 1,3-оксазоли не є стійкими в кислому середовищі та здатні розщеплюватися молекулою води з утворенням ациклічних продуктів [2]. У випадку 4-функціоналізованих 5-аміно-1,3-оксазолів це приводить до утворення сполук пептидної природи [3]. Особливу увагу привертають похідні 5-аміно-1,3-оксазол-4-ілфосфонових кислот, які в умовах кислотного гідролізу утворюють пептидоміметики, які містять залишки фосфорильованого гліцину [4, 5]. Відомо, що фосфоровмісні пептиди проявляють високу біологічну активність. Так, серед них знайдені селективні інгібітори клітинної цимази [6], глутатіонтрансферази [7, 8], серинпротеази HCV NS3 / NS4A [9], протеази HIV [10] та ін. Фосфорильовані пептиди є незамінними інтермедіатами в синтезі деяких біологічно активних сполук. На їх основі були отримані залізо- і ванадійвмісні пігменти крові молюсків – Туніхром Mm-1 і Mm-2 [11, 12], пептидний алкалоїд Гексаацетиленамід А [13, 14], потенційні протиракові агенти – Азиноміцини А і В [15, 16], антибіотик Антриміцин Dv [17] та ін. Таким чином, фосфорильовані пептиди і пептидоміметики не тільки самі володіють різноманітною біологічною активністю, а й є цінними реагентами у синтезі біоактивних продуктів. Тому, вивчення підходів до синтезу фосфорильованих пептидоміметиків викликає безсумнівний інтерес.

Раніше було показано, що похідні 5-аміно-1,3-оксазолу, які містять в положенні 4 діетоксифосфорильну групу, розщеплюються водою в присутності різних

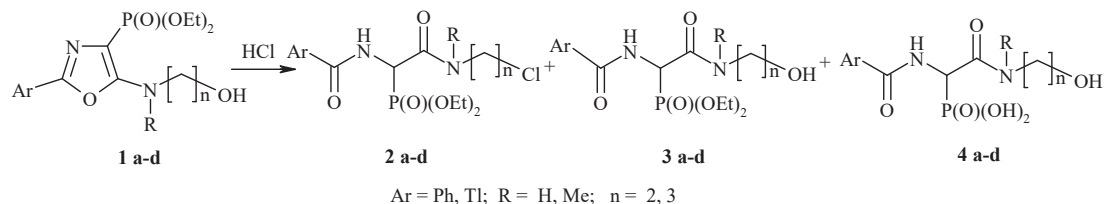
кислотних агентів, таких як оцтова [3–4, 18], трифторооцтова [19], соляна [20] кислоти та *n*-толуолсульфокислота [3]. Тому, цікаво було би дослідити поведінку 4-фосфорильованих похідних 1,3-оксазолу, які містять в положенні 5 залишки різноманітних аміноалканолів, в присутності інших кислотних реагентів, таких як хлористий, йодистий та тіоціаністий водень, з метою отримання нових фосфонопептидоміметиків.

Для цього були синтезовані за відомою методикою [21] діетилові естери 2-арил-1,3-оксазол-4-ілфосфонових кислот **1a-f**, які містять в положенні 5 залишки 2-(метиламіно)етан-1-олу, 2-амінопропан-1-олу, піперидин-3-олу та піперидин-4-олу.

Спочатку нами була вивчена взаємодія синтезованих оксазолів з хлористим воднем в безводному діоксані. Так, насичений розчин одного з оксазолів **1a-f** збагачували, попередньо зневодненим над пентаоксидом фосфору, хлористим воднем протягом 5-10 хв, при цьому температура реакційної суміші зростала до 70-80 °С. Після чого суміш охолоджували до 20-25 °С, розчинник видаляли у вакуумі та залишок аналізували за допомогою мас-спектрів.

Виявилось, що похідні 1,3-оксазол-4-ілфосфонових кислот **1a-d**, які містять в положенні 5 залишки ациклічних аміноалканолів, дають, як правило, суміш продуктів (**2-4**) (схема 1), де основними продуктами є діетилові естери {ароїламіно[(хлороалкіл)метилкарбамоїл]метил}фосфонових кислот **2a-d** (табл. 1).

Схема 1



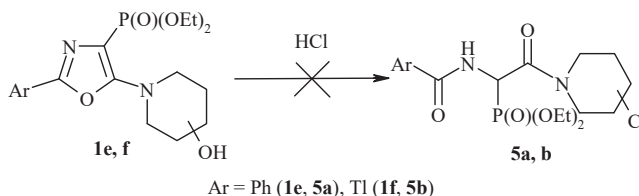
Таблиця 1

Співвідношення продуктів **2**, **3** та **4** в отриманій суміші

Сполука	Ar	R	n	Вихід, %		
				2	3	4
<b>1a</b>	Ph	H	3	75	15	10
<b>1b</b>	Tl	H	3	79	14	7
<b>1c</b>	Ph	Me	2	92	8	0
<b>1d</b>	Tl	Me	2	85	12	3

Сполуки **2a-d** були виділені з реакційної суміші за допомогою колонкової хроматографії. Мінорні продукти **3** і **4** не вдалося виділити в індивідуальному стані, але їх можна отримати іншими методами [19]. Продукти **2a-d** є густі безбарвні оливи, погано розчинні у воді, гексані та добре розчинні в спиртах, хлороформі, диметилсульфоксиді.

Цікаво, що діетилові естери 2-арил-1,3-оксазол-4-ілфосфонових кислот **1e**, **f** [21], які містять в положенні 5 залишки циклічних аміноалканолів – піперидин-3-олу та піперидин-4-олу, в тих же умовах не дають хлоровмісні пептидоміметики **5a**, **b** (схема 2). З реакційної суміші були виділені вихідні оксазоли **1e**, **f** та в незначних кількостях (3-8%) продукти їх деструкції, що було зафіксовано за допомогою мас-спектрів.



З метою розширення сфери застосування знайденої нами реакції були використані і інші кислотні субстрати, в яких аніон є нуклеофілом, зокрема, гідроген йодид, оскільки введення атома йоду в алкіламідний залишок дає можливість отримати більш реакційноздатні алкілюючі агенти. Однак, синтез чистого безводного гідроген йодиду є трудомістким процесом, тому ми вирішили отримати його безпосередньо в реакційному середовищі. Реакцію проводили в безводному ацетонітрилі при температурі 20-25°C з 5-кратним надлишком йодистого натрію в присутності акцептора катіонів – кремній-сірчаній кислоті (SSA). Перевагами останньої є те, що вона відноситься до сильних кислот і легко видаляється з реакційної суміші фільтруванням. В результаті із середніми виходами були отримані діетилові естери {ароїламіно[(йодоалкіл)метилкарбамоїл]метил} фосфонових кислот **6a, b** (схема 3).



№	Ar	R	n	№	Ar	R	n
<b>1a</b>	Ph	H	3	<b>6a</b>	Ph	H	3
<b>1c</b>	Ph	Me	2	<b>6b</b>	Ph	Me	2

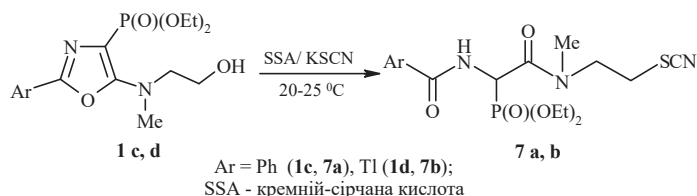
Сполуки **6a, b** є оливами темно-коричневого кольору, не розчинні у воді, гексані, добре розчинні в більшості органічних розчинниках.

Нами також вивчено взаємодію 4-фосфорильованих оксазолів **1** з тіоціанатною кислотою, аніон якої володіє амбідентними властивостями, тому в результаті реакції можуть утворюватися як ізоціанати, так і тіоціанати. Відомо, що тіоціанатна кислота нестійка і отримати її у чистому вигляді надзвичайно важко. Нам вдалося вирішити цю проблему, використовуючи той же підхід, що й у випадку з гідроген йодидом. Дійсно, обробка оксазолів **1c, d** в безводному ацетонітрилі 5-кратним надлишком KSCN в присутності SSA при 20-25°C приводить до сполук **7a, b**, які містять термінальну SCN групу, з хорошими виходами (схема 4).

Сполуки **7a, b** є оливами світло-жовтого кольору.

Будова усіх синтезованих сполук добре узгоджується з даними елементного аналізу, ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{31}\text{P}$  та ІЧ спектроскопії, а також мас-спектрометрії.

Слід зазначити, що заміна гідроксильної групи в алканолах на ізоціанатну групу – це перший приклад реакцій такого типу, які раніше не були описані в літературі.



**Висновки.** Досліджено взаємодію 4-фосфорльованих 2-R-5-(гідроксialкіл)аміно-1,3-оксазолів з хлористим, йодистим і тіоціаністим воднем в безводному середовищі. В результаті утворюються пептидоміметики – похідні фосфорильованого гліцину, які містять термінальні галогеноалкільні та тіоціаноалкільні замісники, та є потенційними біорегуляторами. Знайдений підхід є новим і препаративним для отримання такого типу фосфонопептидоміметиків.

### Список використаних джерел

1. Броварец В.С., Зябрев В.С. Химия и биологическая активность азолов (избранные обзоры). Монография LAP LAMBERT Academic Publ., 2014, 449 с.
2. Köckritz A.  $\alpha$ -Substituted phosphonates 68.  $\alpha$ -Aminophosphonates and phosphono-substituted heterocycles from diethyl [2,2,2-trichloro-1-isocyanatoethyl]phosphonate / A. Köckritz, M. Schnell // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. – 1993. – 83, N1-4. – P. 125-134.
3. Kondratyuk K.M. Synthesis of 5-amino-2-aminoalkyl-1,3-oxazol-4-ylphosphonic acid derivatives and their use in the preparation of phosphorylated peptidomimetics / K.M. Kondratyuk, O.I. Lukashuk, A.V. Golovchenko, I.V. Komarov, V.S. Brovarets, V.P. Kukhar // Tetrahedron. – 2013. – 69, N30. – P. 6251-6261.
4. Lukashuk O.I. A Novel Synthetic Approach to Phosphorylated Peptidomimetics / O.I. Lukashuk, K.M. Kondratyuk, A.V. Golovchenko, V.S. Brovarets, V.P. Kukhar // Heteroatom Chem. – 2013. – Vol. 24, N 4. – P. 289-297.
5. Lukashuk O.I. Introduction of chiral 2-(aminoalkyl) substituents into 5-amino-1,3-oxazol-4-ylphosphonic acid derivatives and their use in phosphonodipeptide synthesis / O.I. Lukashuk, E.R. Abdurahmanova, K.M. Kondratyuk, A.V. Golovchenko, V.S. Brovarets, V.P. Kukhar // RSC Advances. – 2015. – Vol. 71, N 5. – P. 11198-11206.
6. Discovery of Potent, Selective, Orally Active, Nonpeptide Inhibitors of Human Mast Cell Chymase / M.N. Greco, M.J. Hawkins, E.T. Powell [et al.] // J. Med. Chem. – 2007. – 50, N8. – P. 1727-1730.
7. Kunze T. Phosphono Analogues of Glutathione as New Inhibitors of Glutathione S-Transferases / T. Kunze // Arch. Pharm. – 1996. – 329, N11. – P. 503-509.
8. Kunze T. Phosphono Analogs of Glutathione: Inhibition of Glutathione Transferases, Metabolic Stability, and Uptake by Cancer Cells / T. Kunze, S. Heps // Biochem. Pharm. – 2000. – 59, N8. – P. 973-981.
9. Sperandio D. Highly Potent Non-peptidic Inhibitors of theHCVNS3/NS4A Serine Protease / D. Sperandio, A.R. Gangloff, J. Litvak [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2002. – 12, N21. – P. 3129-3133.
10. Pat. US5629406A. Amino acid derivatives / Higashida S., Sakurai M., Yabe Y. [et al.]; заявл. 14.04.1994; опубл. 13.05.1997.
11. Kim D. Synthesis of tunichromes Mm-1 and Mm-2, blood pigments of the iron-assimilating tunicate, *Molgula Manhattensis* / D. Kim, L. Benjamim, A. Horenstein, K. Nakanishi // Tetrahedron Lett. – 1990. – 31, N49. – P. 7119-7122.



12. Horenstein B. A. Synthesis of Unprotected ( f )-Tunicchrome An- 1, a Tunicate Blood Pigment / B.A. Horenstein, K. Nakanish // J. Am. Chem. Soc. – 1989. – 111, N.16 – P. 6242–6246.
13. Schmidt U. Totalsynthese von Hexaacetylcelenamid A / U. Schmidt, J. Wild // Liebigs Ann. Chem. – 1985. – 9. – P. 1882-1894.
14. Schmidt U. Totalsynthese von Hexaacetylcelenamid A / U. Schmidt, J. Wild // Angew. Chem. – 1994. – N12. – P. 996-998.
15. Armstrong R.W. Mono-Osmylation Acid Dienes: Synthesis of Dehydroamino Acids Related to the Azinomycins / R.W. Armstrong, J.E. Tellew, E. Moran // Tetrahedron Lett. – 1996. – 37, N4. – P. 447-450.
16. Coleman R.S. Total Synthesis of Azinomycin A / R.S. Coleman, J. Li, A. Navarro // Angew. Chem. Int. Ed. – 2001. – 9, N40. – P 1736-1739.
17. Schmidt U. The Total Synthesis of Antrimycin Dv; III: Construction of the Protected Hexapeptide and Deprotection / U. Schmidt, B. Riedl // Synthesis. – 1993. – N12. – P. 815-818.
18. Kondratyuk K. M. Reaction of diethyl 1-acylamino-2,2-dichloroethenylphosphonates with amino acids esters / K. M. Kondratyuk, E. I. Lukashuk, A. V. Golovchenko, V.S. Brovarets // Russ. J. Gen. Chem. – 2012. – 82, N4. – P. 643–651.
19. E.R. Abdurahmanova. Synthesis of Novel Phospono Peptidomimetics / E.R. Abdurahmanova, O.I. Lukashuk, A.V.Golovchenko, V.S. Brovarets // Rus. J. Gen. Chem. – 2016. – Vol. 86, N5. – C. 1206-1208.
20. Röhr G. A-substituted phosphonates; synthesis of 2-phosphonoglycine amides by solvolysis of 5-amino-4-phosphonooxazoles / G. Röhr, M. Schnell, A. Köckritz // Synthesis. – 1992. – 1992, N10. – P. 1031–1034.
21. E.R. Abdurahmanova. Synthesis and Properties of 4-Phosphorylated Derivatives of 5-Hydroxyalkylamino-1,3-Oxazoles / E.R. Abdurahmanova, E.I. Lukashuk, A.V.Golovchenko, V.S. Brovarets // Rus. J. Gen. Chem. – 2016. –Vol. 86, N7. – C. 1584-1596.

УДК 377:378:54

**Андрієвська В.В., Москаленко О.В., Суховєєв В.В., Швидко О.В.**

*Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя*

### **STEM-ТЕХНОЛОГІЇ ЯК ІННОВАЦІЯ В ХІМІЧНІЙ ОСВІТІ ПОСТІНДУСТРІАЛЬНОГО СУСПІЛЬСТВА**

У статті розглянуто основні моменти STEM-технології в контексті сучасної хімічної освіти. Розглянуто основні підходи і напрямки використання STEM-технологій в хімічній освіті в контексті підготовки креативної особистості постіндустріального суспільства.

**Ключові слова:** STEM-освіта, постіндустріальне суспільство, хімічна освіта, креативна особистість.

В статье рассмотрены основные моменты STEM-технологии в контексте современного химического образования. Выделены основные подходы и направления использования STEM-технологии в химическом образовании при подготовке креативной личности постиндустриального общества.

**Ключевые слова:** STEM-образование, постиндустриальное общество, креативная личность, химическое образование.

The article considers the main points of STEM-technology in the context of modern chemical education. The main approaches and directions of using STEM-technology in chemical education in the preparation of the creative personality of the postindustrial society are singled out.

**Key words:** STEM-education, post-industrial society, creative personality, chemical education.

Постіндустріальне суспільство передбачає використання високомобільних інноваційних технологій у системі навчання природничих дисциплін. Уміння креативно мислити, прогнозувати та моделювати причинно-наслідкові зв'язки, використовувати та екстраполювати надбання природничих, художніх і філософських дисциплін є невід'ємною складовою сучасного випускника природничо-математичного напрямку.

Ключова роль у підготовці такої особистості належить хімії, як науці, яка не лише інтегрує у собі досягнення практично всіх дисциплін природничо-математичного циклу, але й слугує підґрунтям для пошуку та моделювання нових інноваційних рішень в інженерній галузі. Закономірності впливу будови речовини на її властивості дозволяють моделювати інженерні рішення для тих або інших галузей науки і техніки. Недаремно у 2010 році Нобелівська премія з фізики була присуджена за дослідження двовимірної структури графену. Авторами розроблено фундаментальні підходи щодо електронної будови одержаної структури та її впливу на властивості. Так, у 2017 році компанія Samsung Electronics заявила про підготовку до випуску на ринок нових акумуляторів для мобільних пристроїв на основі хімічно модифікованого графену. За рахунок локалізації окисно-відновних хімічних процесів на графені акумулятор має більш високу ємність, ніж традиційні рішення і заряджається в кілька разів швидше - близько 12 хвилин та зберігає свої властивості при температурі до 60 °С. У перспективі це зробить його незамінним при використанні в електромобілях. У той час як найсучасніші літій-іонні батареї заряджаються близько години. Даною проблемою займаються в Інституті Samsung Advanced Institute of Technology (Інститут передових технологій Samsung) [1].

Але для стрімкої еволюції технологій потрібна не лише інтеграція наукових надбань, але й створення креативного мислення сучасного та майбутнього покоління. Ключовим моментом у вирішенні зазначеного питання є підготовка креативного вчителя з природничих дисциплін, а особливо з хімії. Саме вчитель хімії може поєднати у собі основну сутність STEM-підходу у навчанні, тобто науковий підхід, технологію його впровадження, інженерну реалізацію та математичний опис і моделювання [2].

Розвинені країни світу все більшу увагу приділяють інтегрованим напрямкам науково-прикладної діяльності, а саме: промислового дизайну, індустріальній естетиці, інженерній екології тощо. Всі ці напрямки базуються на таких науках, як біофізика, біоніка, кристалохімія, стереохімія тощо.

Уміння формувати бачення взаємозв'язку між будовою, властивостями, інженерним та технологічним втіленням є ознакою креативного вчителя, який здатний вирішувати поставлену задачу крізь основні складові STEM-освіти, а саме: науку, технології, технічну творчість та математику. Лише вчитель, який буде інтегровано володіти цими складовими зможе вірно змоделювати діяльність учнів

на досягати завершеного цілісного результату. Вчитель повинен володіти, в першу чергу, аналітичними, експериментальними та дослідницькими здібностями, а також критичним мисленням. Ключовою ланкою у формуванні вчителя ХХІ століття – є його здатність до самоосвіти та самовдосконалення. На нашу думку, помилковим є бачення STEM підходу в освіті вивчення певного питання на окремих уроках. Оскільки це приводить до конгломерату інформації в учня та відсутності причинно-наслідкових зв'язків між будовою, властивостями та інженерною або технологічною думкою, не кажучи вже про математичне обґрунтування питання. Великий досвід викладання хімії у профільних класах ліцею дозволяє стверджувати, що ключовим моментом є вміння розуміти сутність питання, а саме: яким чином і звідки одержуються знання; що лежить в основі їх математичного опису; яким чином виявляються певні закономірності. Здійснити такий підхід може лише вчитель, який гарно володіє хімією, фізикою та математикою і має широкий інженерно-технологічний світогляд [3].

Наведене вище свідчить, що зміст сучасної вітчизняної освіти відстає від науково-технічного прогресу. Прослідковується й невідповідність професійної компетентності вчителів вимогам і потребам сучасного суспільства [4]. Аналіз розвитку держав свідчить, що успішність становлення будь-якої держави, в першу чергу, обумовлюється розвитком хімічної галузі і це було основою створення індустріального суспільства, в якому стрімкого розвитку зазнавало саме хімічне виробництво як базове для створення матеріалів з необхідними властивостями, наноматеріалів і нанотехнологій. На сьогоднішній день ці держави є лідерами у створення постіндустріального суспільства. Тому підготовка громадян з розвиненим креативним політехнічним мисленням є пріоритетним напрямом в освіті провідних країн світу, серед яких можна відмітити США, Японію, Сінгапур, Німеччину, Ізраїль.

Оптимальним шляхом вирішення даної проблеми є адаптація та впровадження STEM-технології до існуючої системи навчання природничих дисциплін у цілому та хімії зокрема. Надбання вітчизняної педагогіки дозволяють повноцінно впроваджувати STEM-технології у навчальний процес. Але, крім специфічної підготовки вчителя, необхідним є оновлення існуючої матеріально-технічної бази та її відповідність змісту навчальної програми. Оновлення матеріально-технічної бази в першу чергу передбачає комплектування шкільного кабінету хімії сучасними приладами цифрового контролю. Це є рН-метри, йономіри, кондуктометри, фотоколориметри, пірметри, теплові зори тощо. Саме використання такого обладнання дозволить сформувати в учнів поняття про сучасні дослідження в хімії, їх прикладне значення та технічну реалізацію. Можливість математичного опрацювання цифрових значень дозволить проводити графічне моделювання процесу та виявляти математично обґрунтовані закономірності. Це викликає велику зацікавленість учнів при виконанні шкільного хімічного експерименту, проведенні науково-дослідницьких робіт в рамках МАН, при виконанні екологічних проектів [5].

Нами розроблено інноваційну модель організації STEM-екскурсії, яка дозволяє розвивати в учнів спостереження та комплексний аналіз явищ, процесів та інженерних рішень, що забезпечують функціонування того або іншого виробництва, інженерної споруди тощо.

Одержані в ході екскурсії знання є предметом для подальшого аналізу як безпосередньо учнем, так і командою при виконанні певного проекту.

Підготовка екскурсії зі STEM-змістом в першу чергу є засобом самовдосконалення вчителя, оскільки потребує знаходження вчителем відповіді на запитання: чому саме так, а не інакше? Наприклад, при організації екскурсії містом необхідно вирішити ряд питань і розтлумачити їх учням щодо запропонованих наукових шляхів вирішення наступних проблем: чому руйнується асфальт, бетон та цегла; чому металеві конструкції по-різному ржавіють; від чого залежить якість фарбування поверхонь; що являють собою фарби і які їх кольори тощо. Після опрацювання з учнями такої екскурсії, з'являється наукове, комплексне бачення проблем та оптимальні шляхи їх вирішення. Саме головне, що учні розуміють суспільну корисність своєї експериментально-пошукової діяльності.

Все це сприяє свідомому баченню дії вивчених законів, закономірностей, правил та підходів у науці та їх екстраполяцію на втілення у конкретні технічні рішення, які створюють комфортні умови для людини як ключової постаті креативної постіндустріальної особистості.

### **Список використаних джерел**

1. Samsung разработала графеновый аккумулятор с высокой емкостью и скоростью зарядки / Режим доступа: <http://www.interfax.ru/business/589222>
2. Москаленко О.В., Суховєєв В.В., Андрієвська В.В. Екстраполяція STEM-підходу на розвиток політехнічної компетентності в контексті сучасних тенденцій розвитку хімічної освіти / О.В. Москаленко, В.В. Суховєєв, В.В. Андрієвська // Хімічна та екологічна освіта: стан і перспективи розвитку: збірник наукових праць Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції / За заг. ред. О.А. Блажка. – Вінниця : ТОВ «Нілан-ЛТД», 2017. – 232 с.
3. Шахрай Т.О., Москаленко О.В. Концептуальні засади професійної компетентності педагога в контексті сучасної парадигми освіти «Педагогічні обрії» Науково-методичний журнал Управління освіти і науки Чернігівського обласного інституту післядипломної педагогічної освіти ім. К.Д.Ушинського, № 4 (88), 2016. – С. 16–22.
4. Москаленко О.В. Компетентнісний підхід до організації науково-дослідної роботи учнів / О.В. Москаленко. // Матеріали НПК «Компетентнісний підхід до організації навчально-виховного процесу в загальноосвітніх навчальних закладах: досвід, проблеми, перспективи». – Ніжин. – 2011. – С. 150-152.
5. Суховєєв В.В. Розвиток політехнічної освіти при викладанні хімічних дисциплін в контексті хімічної безпеки / В.В. Суховєєв, О.В. Москаленко // Науковий часопис Національного педагогічного університету ім. М.П. Драгоманова. Серія 5. Педагогічні науки: реалії та перспективи / за ред. В.С. Толмачової. К.: Вид-во НПУ імені Драгоманова. – 2011. С. 362–372.

## ИССЛЕДОВАНИЯ СВОЙСТВ БИОПОЛИМЕРНОГО БУРОВОГО РАСТВОРА НА ОСНОВЕ КСАНТАНА

Описывается биополимерный буровой раствор на основе ксантана (ксантановой камеди); показано сравнение параметров буровых растворов, приготовленных на основе образцов ксантановой камеди различных фирм; приведено приготовление биополимерного раствора (БПР) и его основные показатели, которые должны отвечать требованиям геолого-технического наряда.

Describes a bile drill solution based on Santana (Santana Comedy); provide a comparison of the parameters of the AR violation, it is proved on the basis of samples Santana Comedy various companies; ensure the preparation of the solution logic (BDP) and its main indicators, which should meet the requirements of the Gal-technical difficult.

**Ключевые слова:** буровой раствор, биополимер на основе ксантана, параметры биополимерного бурового раствора, биоцид.

Естественным буровым раствором называют водную суспензию, образующуюся в скважине в результате диспергирования шлама горных пород, разбуриваемых на воде [2].

В настоящее время рост технико-экономических показателей бурения в значительной степени зависит от качества буровых растворов, а также эффективности техники и технологии их приготовления, обработки и очистки. От качества буровых растворов и их соответствия геологическим условиям зависит скорость бурения, устойчивость приствольной зоны скважины, возможность предотвращения осложнений и аварий, эффективность вскрытия продуктивных пластов, работоспособность и износостойкость бурового оборудования и инструмента, успешность цементирования и, в конечном счете, стоимость строительства скважины [1].

Для успешного решения задач, поставленных перед бурением скважин в интервалах залегания глинистых пород, необходимо подобрать и отработать рецептуры модифицированных буровых растворов.

Целью являлась разработка и исследование биополимерного бурового раствора на основе ксантана.

Объектами исследований выбраны рецептуры биополимерного раствора на основе ксантана.

Предметом исследований являются закономерности изменения таких показателей буровых растворов на основе ксантана как вязкость, водоотдача, плотность, рН раствора.

Разработка биополимерного бурового раствора требует предварительного проведения испытаний образцов ксантановой камеди предоставленных компаниями в рамках коммерческих предложений. Предпочтение по приготовлению качественного биополимерного бурового раствора отдано УП «Бессанторг».

Ксантановая камедь оценивалась по параметрам бурового раствора, приготовленного на её основе согласно рецептуре биополимерного раствора, разрабо-

танной в лаборатории промывочной жидкости БелНИПИнефть. Ксантан придает раствору необходимые структурно-механические свойства.

Сравнение буровых растворов на его основе проводилось по реологическим (вязкость) и фильтрационным (водоотдача) характеристикам.

Для исследования был приготовлен биополимерный раствор (Таблица)

Данные показатели отвечают требованиям к буровым растворам и могут быть изменены при необходимости, согласно геолого-технического наряда (ГТН). Последнее дает возможность рекомендовать биополимерный буровой раствор на основе ксантана для широкого применения в бурении в условиях Беларуси.

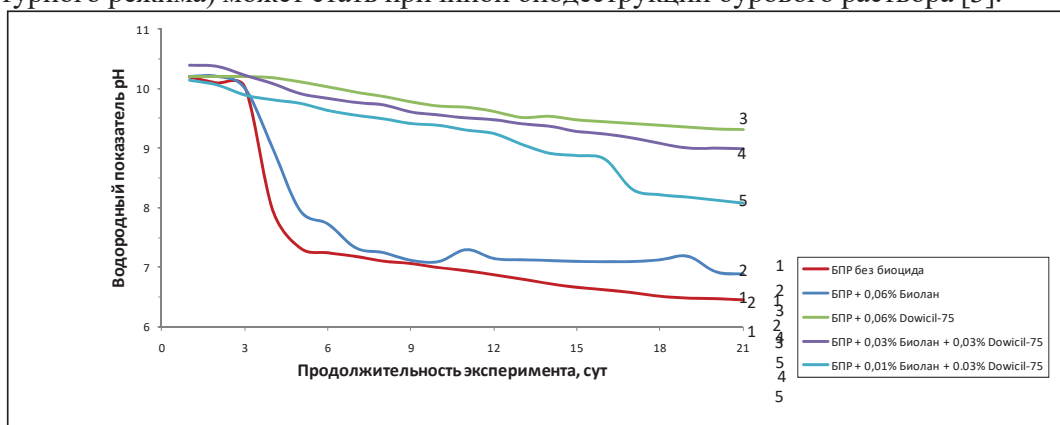
Дополнительно нами исследованы стабильность данного БПР во времени, так как полимер имеет некоторые недостатки ухудшение параметров водоотдачи и рН, в результате деятельности содержащихся в камеди микроорганизмов. Для решения данной задачи используются биоциды.

Таблица

Основные компоненты и показатели полученного БПР

Компоненты	Показатели бурового раствора				
	ρ, г/см <sup>3</sup>	СНС <sub>1/10</sub> , дПа	ДНС, дПа	Φ, мл <sup>3</sup>	рН
Вода, биоцид, ксантан, щелочь, крахмал, соль (КСl), мел, доломит, пеногаситель	1,02	13	15	2,1	10,2

При приготовлении раствора необходимо соблюдать важное условие – введение биоцидов должно производиться перед полисахаридными реагентами, так как споры микроорганизмов изначально содержатся в сухих товарных формах реагентов и запоздалое внесение биоцида (особенно в условиях повышенного температурного режима) может стать причиной биодеструкции бурового раствора [3].



Биодеструкцию раствора оценивали по изменению значений рН и фильтрации в течение 21 сут. Растворы хранились при температуре 18-20°С в аэробных условиях.

Исследовалось: Рецепт 1- БПР без биоцида, рецепт 2- БПР + 0,06% биоцида (Биолан), рецепт 3- БПР + 0,06% биоцида (Dowicil 75), рецепт 4- БПР + 0,03% биоцида (Биолан) + 0,06 биоцида (Dowicil 75), рецепт 5 – БПР + 0,01% биоцида (Биолан) + 0,03% биоцида (Dowicil 75).

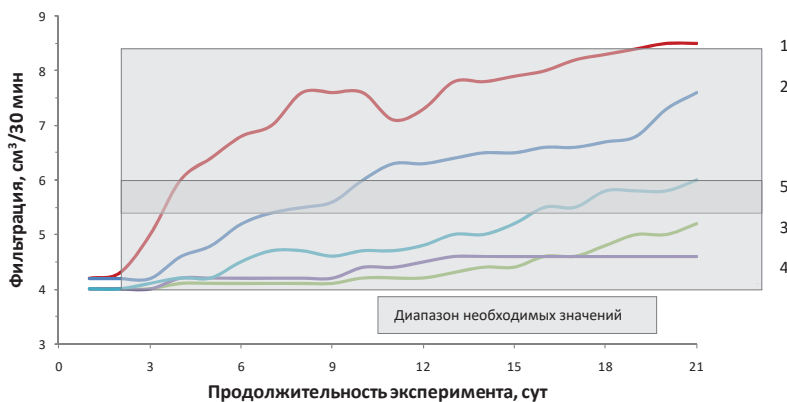


Рис. Влияние добавок биоцидов на динамику изменений параметров БПР  
Отмеченный комплекс положительных технологических и экологических параметров, присутствующих биополимерным жидкостям, в частности на основе ксантана, позволяет рекомендовать их для использования при бурении скважин различного назначения.

Результаты измерений параметров во времени представлены на рисунке.

Как видно на рисунке, в рецептуре 1, БПР не содержащий биоцида, быстро утратил стабильность, его технологические параметры ухудшились на четвертые сутки, а к концу эксперимента наблюдалась полная потеря его свойств. Рецептура 2, обработанная биоцидом Биолан в количестве 0,06%, утратила стабильность на пятые сутки, параметры ухудшались на протяжении всего времени наблюдений.

Анализ данных рецептуры 3 и 4 свидетельствует, что при равных концентрациях биоцидов (0,06%), лучшие параметры были отмечены у БПР, обработанного биоцидом Dowicil 75. На протяжении всего эксперимента параметры ухудшились незначительно: раствор соответствовал требованиям, предъявляемым ГТН на строительство скважин. Рецептура 4 и 5 сохраняли параметры согласно ГТН в течение всего времени эксперимента.

Таким образом, на основании анализа результатов исследования биодеструкции БПР, обработанного и необработанного бактерицидами, можно сделать следующие выводы:

- необработанный биоцидом БПР теряет свои первоначальные параметры на четвертые сутки, поэтому такой раствор не может быть рекомендован для промышленного использования;

- применение композиции из двух биоцидов в минимальных концентрациях (Биолан (0,01 %) и Dowicil 75 (0,03 %) ингибирует процессы биодеструкции и практически сохраняет первоначальные параметры раствора, что позволяет увеличить срок его эксплуатации при бурении скважин.

### Литература

1. Войтенко В.С. Технология и техника бурения, В.С. Войтенко, Минск: Новое знание, Москва: ИНФРА-М, 2013. – 613 с.
2. Жуховицкий С.Ю. Промывочные жидкости в бурении/ С.Ю. Жуховицкий. – М.: Недра, 1976. – 196 с.
3. Синкевич Э.С., Толкачева Т.М., Добродеева И.В. Новые материалы для буровых растворов//Поиски и освоения нефтяных ресурсов РБ,1(2000) 280 –319 с.

## СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ ТІАЗОЛУ НА ОСНОВІ 3-(4-АЦЕТИЛФЕНІЛ)-1-МЕТИЛХІНОЛІН-2(1H)-ОНУ

Здійснено синтез похідних тіазолу з 1-метил-2-хінолоновим фрагментом. За допомогою комп'ютерної програми GUSAR розраховано ймовірну токсичність та визначено класи токсичності синтезованих сполук.

**Ключові слова:** 3-(4-ацетилфеніл)-1-метилхінолін-2(1H)-он, похідні тіазолу, прогнозування токсичності.

Осуществлен синтез производных тиазола с 1-метил-2-хинолоновым фрагментом. При помощи компьютерной программы GUSAR рассчитана вероятная токсичность и определены классы токсичности синтезированных соединений.

**Ключевые слова:** 3-(4-ацетилфенил)-1-метилхинолин-2(1H)-он, производные тиазола, прогнозирование токсичности.

The synthesis of thiazole derivatives with 1-methylquinolonic moiety has been realized. The article shows the results of prognostication of acute toxicity of synthesized compounds in GUSAR program with the use of QSAR models.

**Key words:** 3-(4-acetylphenil)-1-methylquinoline-2(1H)-one, thiazole derivatives, toxicity prediction.

Основу сучасного арсеналу лікарських засобів складають препарати гетероциклічної природи – саме на них за різними даними припадає близько 80% світового виробництва ліків. Одним з нітрогеновмісних представників є хінолін. Історія застосування його похідних у медицині надзвичайно багата: від хініну, яким людство з прадавніх часів лікувалося від малярії, і до сучасних флуорохінолонових похідних антибактеріальної дії.

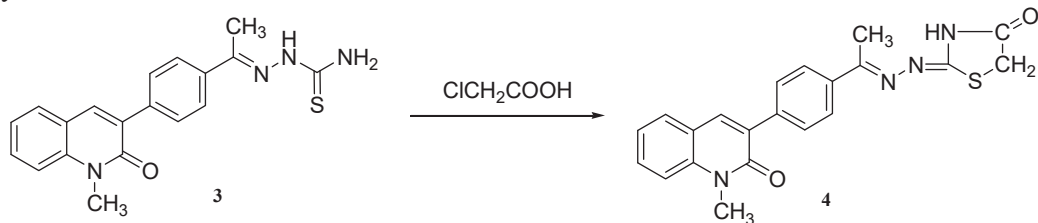
Похідні хіноліну відомі як лікарські та ветеринарні препарати з широким спектром дії. Вони мають фунгіцидну, цитостатичну, протипаразитарну, антиаритмічну, антиалергічну, протипухлинну, протівірусну активності [1-4]. У зв'язку з цим вони є предметом уваги науковців та дослідників у процесі пошуку фармакологічно активних речовин. Тіазоли також мають широкий спектр біологічної дії, зокрема відомі протигістамінні препарати (фамотидин), засоби, що діють на центральну нервову систему (гемінейрин) та бактерицидні препарати (норсульфазол, фталазол). Тіазольний цикл входить до складу тіаміну, молекули пеніциліну та його напівсинтетичних аналогів. Особливо важливими є похідні 2-аміно-1,3-тіазолу, яким притаманна бактерицидна, протизапальна й антивірусна активність [1-2, 5-6]. Значний інтерес становить поєднання в одній молекулі різних фармакофорних груп. Ми поєднали в одній структурі два гетероциклічних ядра – 2-хінолон та тіазол.

Як вихідну речовину для одержання нових похідних тіазолу ми використали 3-(4-ацетилфеніл)-1-метилхінолін-2(1H)-он **1**, синтез якого здійснений реакцією Мерсвейна – арилюванням 1-метилхінолін-2(1H)-ону діазотованим 4-аміоацето-

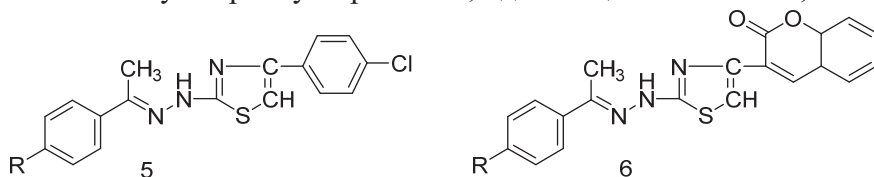


феноном. Бромуванням сполуки **1** в оцтовій кислоті одержано 3-(4-бромацетиленіл)-1-метилхінолін-2(1*H*)-он **2** [7].

Реакцією сполуки **1** з тиосемікарбазидом в оцтовій кислоті синтезовано тиосемікарбазон **3**, який використано в циклоконденсації з монохлороцтовою кислотою. Реакція протікає при нагріванні реагентів в ацетонітрилі з утворенням сполуки **4**, яка містить тiazолідиноновий цикл.



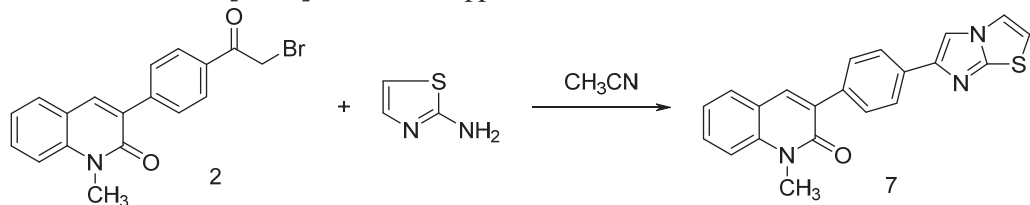
Нами показана можливість формування тiazольного циклу на основі трикомпонентних реакцій. Для одержання похідних тiazолу використана реакція 3-(4-ацетиленіл)-1-метилхінолін-2(1*H*)-ону з тиосемікарбазидом і 4-хлорофенацилбромідом (або 3-(2-бромацетил)кумарином), яка протікає за наявності оцтової кислоти в етиловому спирті з утворенням 2,4-дизаміщених тiazолів **5**, **6**.



де R = 1-метил-2-хінолон-3-іл.

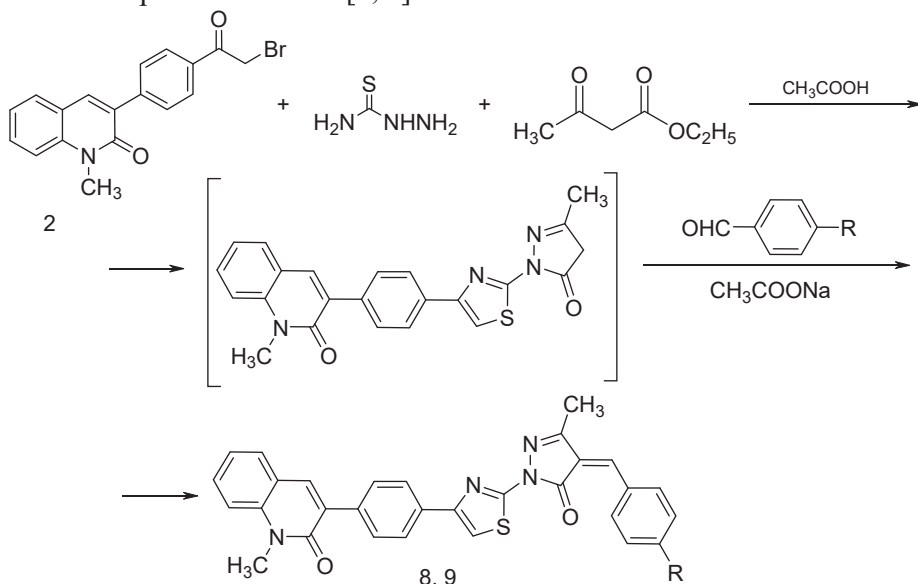
У роботі [7] описано використання синтетичного потенціалу бромацетиленової групи сполуки **2** для конструювання конденсованих нітроген- і сульфуровмісних гетероциклів. Авторами встановлено, що сполука **2** взаємодіє з тiaoацетамідом, тиосечовиною, 2-амінопіридином, 2-амінопіримідином, що привело до утворення гетероциклічних систем тiazолу, імідазо[1,2-*a*]піридину, імідазо[1,2-*a*]піримідину, які містять фенілхінолоновий фрагмент.

Продовжуючи дослідження у даному напрямку нами здійснена циклоконденсація  $\alpha$ -бромокетону **2** з 2-амінотіазолом у результаті якої синтезована сполука **7**, яка містить імідазо[2,1-*b*]тіазольний фрагмент.



Мультикомпонентні реакції є зручним методом одержання ансамблів гетероциклічних систем [8]. Взаємодія 3-(4-бромацетиленіл)-1-метилхінолін-2(1*H*)-ону **2** з тиосемікарбазидом, ацетооцтовим естером та 4-диметиламінобензальдегідом або 4-нітробензальдегідом при нагріванні в оцтовій кислоті призводить до утворення сполук з тiazольним і піразолоновим циклами **8**, **9**. Реакція ймовірно протікає через утворення інтермедіату з тiazольним і піразолоновим циклами. Наявність в піразолоні активної метиленової групи дає змогу проводити конденсацію

з ароматичними альдегідами за наявності натрій етаноату. У результаті конденсації отримали тіазоло-піразолонові похідні 2-хінолону **8**, **9**. Одержання даних гетероциклічних систем є актуальним, хоча б з огляду на те, що до похідних піразолону належать такі популярні безпечні засоби, жарознижувальні і протизапальні засоби як антипін та анальгін [1, 2].



R = N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (**8**); NO<sub>2</sub> (**9**)

Індивідуальність одержаних сполук підтверджено методом тонкошарової хроматографії, склад – результатами кількісного елементного аналізу, а будова – даними вимірів ІЧ та ЯМР <sup>1</sup>H спектрів.

Сьогодні важливим етапом пошуку нових біологічно активних сполук є прогнозування їх токсичності за допомогою інформаційних технологій. Нами проведено прогнозування можливої токсичності нових похідних 2-хінолону у програмі GUSAR з використанням моделей QSAR [9]. Результати отримано у вигляді показників ЛД<sub>50</sub> при різних шляхах введення. Показники ЛД<sub>50</sub> при внутрішньочеревному шляху введення для синтезованих похідних 3-(4-ацетилфеніл)-1-метилхінолін-2(1*H*)-ону знаходились у межах від 523,000 до 1228,000 мг/кг, тобто сполуки відносилися до 5 класу токсичності, а 3-(4-бромацетилфеніл)-1-метилхінолін-2(1*H*)-он належить до 4 класу (ЛД<sub>50</sub> 303,000 мг/кг). При внутрішньовенному введенні досліджених сполук виявлено, що всі речовини відносяться до 4 класу токсичності (ЛД<sub>50</sub> складала 122,800 – 281,800 мг/кг). При пероральному шляху введення спостерігалось, що всі речовини належать до 4 класу токсичності (ЛД<sub>50</sub> від 565,000 до 1895,000 мг/кг), крім 3-(4-ацетилфеніл)-1-метилхінолін-2(1*H*)-ону (5 клас, ЛД<sub>50</sub> 2513,000 мг/кг). Показники ЛД<sub>50</sub> при підшкірному введенні становили від 415,900 до 1310,000 мк/кг. Отже, за результатами розрахунку токсичності одержані речовини є малотоксичними (клас 4) або нетоксичними (клас 5) за класифікацією К.К. Сидорова [10]. Це, є важливим аргументом для проведення подальших експериментальних біологічних досліджень.

### Список використаних джерел

1. Туркевич М. Фармацевтична хімія / М. Туркевич, О. Владзімірська, Р. Лесик – Вінниця: Нова книга, 2003. – 464 с.
2. Машковский М. Д. Лекарственные средства : Пособие по фармакопее для врача / М. Д. Машковский – Москва: Новая волна, 2012. – 1216 с.
3. Бражко О.А. Біологічно активні похідні хіноліну та акридину з азото- та сірковмісними функціональними групами: дис. ... д-ра біол. наук : 02.00.10 / Олександр Анатолійович Бражко ; Ін-т біоорг. хімії та нафтохімії НАН України. – Київ, 2005. – 456 с.
4. Synthesis, Antibacterial, Molecular Docking, DNA Binding and Photonuclease Activity of Quinoline Isoxazoles / N. Sharath, H. S. Bhojya Naik, B. Vinai [et al.] // J. Pharm. Sinica. – 2012. – Vol. 3, Is. 1. – P. 254-265.
5. Khalil N.S. Efficient synthesis of novel 1,2,4-triazole fused acyclic and 21–28 membered macrocyclic and/or lariat macrocyclic oxaazathia crown compounds with potential antimicrobial activity // Eur. J. Med. Chem. – 2010. – Vol. 45, N. 11. – P. 5265-5277.
6. Ji K., Choi K., Lee S. et al. Effects of sulfathiazole, oxytetracycline and chlortetracycline on steroidogenesis in the human adrenocarcinoma (H295R) cellline and freshwater fish *Oryzias latipes* / K. Ji, K. Choi, S. Lee [et al.] // J. Haz. Mat. – 2010. – Vol. 182, N 1□3. – P. 494-502.
7. Synthesis of Nitrogen-Containing Heterocycles on the Basis of 3-(4-Acetylphenyl)-1-methylquinolin-2(1H)-one / O.V. Elenich, R.Z. Lytvyn, O.V. Skripskaya, O.S. [at al.] // Russian J. Org. Chem. – 2016. – Vol. 52, No. 3. – P. 373–378.
8. Zhu, J.; Bienaymé, H., Eds. Multicomponent Reactions; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2005.
9. Gusar online [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.pharmaexpert.ru/GUSAR/AcuToxPredict/html>.
10. Сидоров К.К. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения / К.К. Сидоров // Токсикология новых промышленных химических веществ. – М.: Медицина, 1973. – Вып. 13. – С.47-51.

УДК 373.5.091.33-027.22:547

**Булига О.І., Скрипська О.В.**

*Чернівецький національний університет імені Юрія Федьковича,*

#### **ОРГАНІЗАЦІЯ НАУКОВО-ДОСЛІДНИЦЬКОЇ ДІЯЛЬНОСТІ ШКОЛЯРІВ В ПРОЦЕСІ ВИВЧЕННЯ ТЕМИ «СИНТЕТИЧНІ ІСОКОМОЛЕКУЛЯРНІ РЕЧОВИНИ І ПОЛІМЕРНІ МАТЕРІАЛИ НА ЇХ ОСНОВІ»**

У статті розкрито досвід роботи зі формування умінь і навичок розпізнавання полімерних виробів, оцінки якості пластмасових дитячих іграшок та посуду.

**Ключові слова:** організація дослідницької діяльності, дослідницькі вміння, пластмасові вироби.

В статье раскрывается опыт работы по формированию умений и навыков распознавания полимерных изделий, оценки качества пластмассовых детских игрушек и посуды.

**Ключевые слова:** организация исследовательской деятельности, исследовательские умения, пластмассовые изделия.

This article covers an experience in the field of skill modeling and polymer product identification skills, the assessment of plastic baby toys and utensils quality.

**Key words:** organization of research activities, research skills, plastic products.

Сучасна школа вимагає творчого підходу до викладання шкільного курсу хімії, що створило б якісні передумови для підвищення зацікавленості учнів матеріалом. Важливо знайти оптимальні шляхи зацікавлення учнів навчанням, підвищення їх розумової активності, спонування до творчості, домогтися не стільки запам'ятовування конкретних відомостей, скільки досягти усвідомлення загальних закономірностей. Активне залучення школярів до дослідницької діяльності не тільки сприяє кращому опануванню навчальної програми, а й розвиває творчі здібності, логічне мислення, сприяє вихованню школяра як життєво й соціально компетентної особистості, здатної здійснювати самостійний вибір і приймати відповідальні рішення в різноманітних життєвих ситуаціях, виробленню вмінь практичного і творчого застосування здобутих знань.

Науково-дослідницька діяльність школярів включає в себе такі взаємопов'язані елементи: навчання учнів елементам дослідницької діяльності, організації та методики наукової творчості; наукові дослідження, що здійснюються учні під керівництвом вчителів.

Дослідницька діяльність школярів у галузі хімії з використанням експериментальних методів дослідження складається з таких основних етапів:

- Визначення проблеми і теми дослідження. Формулювання мети і завдань дослідження. Мета визначає, який результат необхідно отримати експериментатору у ході дослідження;
- Формування та обґрунтування гіпотези, яка лежить в основі експерименту. Гіпотеза – сукупність теоретичних положень, істинність яких підлягає перевірці;
- Планування експерименту у такій послідовності: відбір лабораторного обладнання та реактивів; складання плану експерименту та при необхідності зображення конструкції приладу, планування роботи після закінчення експерименту (утилізація реактивів, особливості миття посуду, тощо); виявлення джерела небезпеки (опис заходів обережності при виконанні експерименту); вибір форми запису результатів експерименту;
- Здійснення експерименту, фіксація спостережень та вимірювань;
- Аналіз, обробка та пояснення результатів експерименту: математична обробка, порівняння результатів експерименту з гіпотезою, пояснення процесів, які відбувались у ході експерименту, формулювання висновків;
- Рефлексія – усвідомлення та оцінювання експерименту на основі співставлення мети та результатів. При цьому доцільно з'ясувати чи всі операції по виконанню експерименту виконані на належному рівні. Учні під керівництвом педагогів готують доповіді з теми дослідження, презентації для захисту науково-дослідної роботи.

При вивченні теми «Синтетичні високомолекулярні речовини і полімерні матеріали на їх основі» існують реальні можливості залучити учнів до дослідницької

роботи, розвинути їх творчі здібності, збагатити учнівський хімічний експеримент елементами ужиткової хімії. Надзвичайно важливою є інформація про речовини або матеріали з якими людина стикається щодня. Саме такі знання знадобляться учням у подальшому житті при використанні речовин і матеріалів у повсякденні.

Вдома, на роботі, в транспорті – ви скрізь побачите пластмасу. Упаковка наших продуктів, одяг, комп'ютери, одноразовий посуд, мобільні телефони, канцелярські товари і навіть дитячі іграшки – все це зроблено з пластмаси. Тому мати уявлення про види, властивості пластмас буде цікаво кожній дитині.

На уроці учні розглядають найпоширеніші полімери, описують фізико-хімічні властивості полімерів, порівнюють властивості полімерів залежно від їхньої будови. Учні знайомляться з зразками пластмас, синтетичних волокон, каучуків, виконують такі лабораторні досліди: порівняння властивостей термопластичних і термореактивних полімерів; відношення синтетичних волокон до нагрівання, розчинів кислот і лугів. Саме на уроках та готуючись до них учні набувають перші навички порівнювати природні, штучні і синтетичні волокна, пластмаси і каучуки, термопластичні й термореактивні полімери; встановлювати причинно-наслідкові зв'язки між складом, будовою, властивостями та застосуванням полімерів. Вивчаючи на уроках полімерні синтетичні речовини, на прикладі поліетилену, школярі досліджують властивості речовини, що є основою матеріалу поліетилену, аналізують його позитивні якості: легкість, пластичність, стійкість до дії кислот і лугів та негативні: низька температура плавлення, слабка світлостійкість. Лабораторне дослідження побудоване так, що кожна властивість речовини встановлюється експериментально. Висновок про властивості учні роблять самостійно. На основі дослідження властивостей речовини учні пропонують галузі її застосування.

Науково-дослідницька робота школярів в позаурочний час може бути скерована на оцінку показників якості та безпеки виробів з пластику. Як об'єкти дослідження вибрали 7 зразків дитячих пластмасових іграшок та 7 зразків пластикового посуду. Насамперед учні ознайомилися з можливими маркерами на виробках з пластику, з встановленими вимогами нормативно-правових документів до пластмасових виробів, методиками дослідження полімерних виробів. Школярі навчилися оцінювати повноту пакування та маркування досліджуваних об'єктів, проводити органолептичні дослідження, встановлювати природу матеріалів з яких виготовлені вироби за зовнішніми ознаками, за відношенням до нагрівання, характером їх горіння і розчинності в органічних розчинниках, розчинах кислот і лугів. Учні перевіряли хімічну стійкість та стійкість фарбування іграшок до дії вологої обробки, слини та поту, визначали стійкість посуду до побутового хімічного середовища, до дії гарячої води, міцність до удару, стійкість малюнка до стирання та миючих засобів тощо.

Результати наукового дослідження були заслухані на конференції, також школярі розробили поради, яких треба дотримуватись при покупці та використанні пластмасових виробів.

Таким чином, науково-дослідницька робота як на уроках хімії, так і в позаурочний час дає юним дослідникам широкі можливості спробувати себе у науковому пошуку, побачити результативність власного дослідження, відчутти радість

від успіху. Сприйняття отриманої інформації формуватиме у учнів культуру купування пластмасових виробів не за рекламою, не за порадами, а за чітко встановленими правилами. Отже, система освіти старшокласників сьогодні має бути націлена на формування не просто виконавців з набором відповідних знань, а дослідників, здатних легко адаптуватися до умов, які постійно змінюються, а також знаходити рішення проблем, що супроводжують їх протягом життя через оволодіння дослідницькими вміннями.

#### Список використаних джерел

1. Наукові дослідження школярів / [Микитюк О.М., Соловійова В.О., Васильєва С.О.]; під ред. І.Ф.Прокопенка. – Х.: «Скорпіон», ХДПУ ім. Г.С.Сковороди, 2003. – 80 с.
2. Шейко В.М., Кушнаренко Н.М. Організація та методика науково-дослідницької діяльності. – К.: Знання, 2004. – 307 с.

УДК 616.211/612.1/543.429.22

**Yu.B. Burlaka<sup>1,\*</sup>, O.V. Sukhoveev<sup>2</sup>, Yu.V. Kikot<sup>1</sup>, O.M. Khilchevskyi<sup>2</sup>, A.I. Vovk<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>*SE “Kolomiychenko Institute of Otolaryngology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kyiv 03057, Ukraine*

<sup>2</sup>*Institute of Bioorganic Chemistry and Petrochemistry of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv 03094, Ukraine*

#### **EPR SPECTROSCOPY STUDIES OF CHANGES IN ERYTHROCYTE MEMBRANES IN PATIENTS WITH CHRONIC TONSILLITIS**

Properties of erythrocyte membranes from 20 patients with chronic tonsillitis and 20 healthy volunteers were studied by electron paramagnetic resonance with bis(1-oxyl-2,2,6,6-tetramethylpiperidinyl-4)-ester of 5,7-dimethyladamantane-1,3-dicarboxylic acid (AdTEMPO) probe. To evaluate microviscosity, the effective rotational diffusion correlation times ( $\tau_{eff}$ ) were determined. A decrease in radical spectrum signal intensity was also analyzed. The most apparent decrease in mobility of the AdTEMPO in erythrocytes was observed prior to washing of erythrocytes with 0,9% NaCl for 60 min after probe insertion. In the experiments,  $\tau_{eff}$  was at control values after washing of erythrocytes in CHT patients for 5 min after probe insertion, and was higher after 60 min. EPR signal intensity per hour in samples of CHT patients prior to and after washing of erythrocytes was on average 1.3-fold lower than that of control. In conclusion, the initial interaction of AdTEMPO with erythrocyte membranes of CHT patients is accompanied by an increase in  $\tau_{eff}$ , indicating restriction of probe rotation. The values of  $\tau_{eff}$  of the probe in membranes remains higher during 60 min, indicating changes in the structural organization of lipid bilayer and its associated proteins in particular. This was confirmed by data of residual signal intensity.

**Key Words:** chronic tonsillitis, erythrocytes, EPR, nitroxyl radicals, microviscosity.

Властивості мембран еритроцитів у 20 пацієнтів з хронічним тонзилітом та 20 умовно здорових людей вивчали методом ЕПР з використанням нітроксильного бірадикалу на платформі адантанта біс (1-оксил-2,2,6,6-тетраметилпіперидиніл-4) - естера 5,7-диметиладамантан- 1, 3-дикарбонової кислоти (AdTEMPO). Для оцінки

мікрів'язкості були визначені ефективні часи кореляції обертальної дифузії ( $\tau_{\text{eff}}$ ). Також було проаналізовано зниження інтенсивності сигналу спектра радикалу. Найбільш очевидне зниження рухливості AdTEMPO в еритроцитах спостерігається до відмивання еритроцитів 0,9% NaCl протягом 60 хвилин після введення зонду. В експериментах  $\tau_{\text{eff}}$  знаходився на рівні контрольних значень після відмивання еритроцитів у пацієнтів з ХТ протягом 5 хвилин після введення зонду і був вище через 60 хв. Інтенсивність сигналу ЕПР через годину у пацієнтів з ХТ до і після промивання еритроцитів була в середньому в 1,3 рази нижче, ніж контрольна. В заключення, початкова взаємодія AdTEMPO з мембранами еритроцитів пацієнтів з ХТ супроводжується збільшенням  $\tau_{\text{eff}}$ , що вказує на обмеження обертання зонду. Значення  $\tau_{\text{eff}}$  зонда в мембранах залишаються вище протягом 60 хв, що вказує на зміни структурної організації ліпідного біслоя та пов'язаних з ним білків зокрема.

**Ключові слова:** хронічний тонзиліт, еритроцити, мікрів'язкість, ЕПР, нітрокисльні радикали.

Свойства мембран эритроцитов у 20 пациентов с хроническим тонзиллитом и 20 условно здоровых людей исследовали методом ЭПР с использованием нитроксильного бирадикала на платформе адамантана бис(1-оксил-2,2,6,6-тетраметилпиперидинил-4)-эстером-5,7-диметиладамантан-1,3-дикарбоновой кислоты (AdTEMPO). Для оценки микровязкости были определены эффективные времена корреляции вращательной диффузии ( $\tau_{\text{eff}}$ ). Также было проанализировано снижение интенсивности сигнала радикального спектра. Наиболее очевидное снижение подвижности AdTEMPO в эритроцитах наблюдалось до промывки эритроцитов 0,9% NaCl в течение 60 мин после введения зонда. В экспериментах  $\tau_{\text{eff}}$  находился на уровне контрольных значений после промывки эритроцитов у пациентов с ХТ в течение 5 минут после введения зонда и был выше через 60 мин. Интенсивность сигнала EPR через час в образцах пациентов с ХТ до и после промывки эритроцитов была в среднем в 1,3 раза ниже, чем контроль. В заключение, начальное взаимодействие AdTEMPO с мембранами эритроцитов пациентов с ХТ сопровождается увеличением  $\tau_{\text{eff}}$ , что указывает на ограничение вращения зонда. Значения  $\tau_{\text{eff}}$  зонда в мембранах остаются выше в течение 60 мин, что указывает на изменения структурной организации липидного бислоя и связанных с ним белков в частности.

**Ключевые слова:** хронический тонзиллит, эритроциты, микровязкость, ЭПР, нитрокисльные радикалы.

Chronic tonsillitis (CHT) is one of the most frequent otolaryngologic diseases. It is a classic example of focal infection, which is based on the development of an infectious agent in the palatine tonsils and the reaction to it of the distant organs and systems of the body. The standard therapeutic approach is tonsillectomy [1]. Although rare, tonsillectomy can be associated with life threatening complications such as (major bleeding or sepsis resulting in a mortality rate between one of 15,000-35,000 procedures [2]. Thus, the question arises whether other indicators in patients with CHT might meet the demand to better select patients for tonsillectomy.

Changes in blood content are considered to be a well-known response to exogenous and endogenous affecting factors in order to maintain homeostasis. The comprehensive study of blood cells morphology is a necessary step in the investigation of the effects of

various bioactive compounds. Erythrocytes are considered to be the universal cellular model reflecting physiological and pathological changes in the organism [3]. Correlation between changes in erythrocyte membranes and plasmalemmas in organs has been established, which hallows for using erythrocyte membranes as natural models for studies of permeability of all types of biomembranes [3].

Electron paramagnetic resonance (EPR) spectroscopy is a valuable technique allowing for detection of damage to cellular metabolic processes. The spin probes in particular can be used to study structural changes in cellular membranes at early stages of metabolic disruptions. A spin probe molecule is paramagnetic and can thus be investigated in the magnetic field. Nitroxyl radicals are the most widely used probes. Synthesis and study of stable nitroxyl radicals have been directed towards the creation of effective spin probes [4]. Adamantane derivatives are known to interact with natural and model membranes. They are capable of membrane integration and interaction with the lipid bilayer and integrated proteins [5]. Bis (1-oxyl-2,2,6,6-tetramethylpiperidinyl-4)-ester of 5,7-dimethyladamantane-1,3-dicarboxylic acid (AdTEMPO), a lipophilic nitroxyl biradical, can interact with a model lipid bilayer with nitroxyl group localizing between water and lipid phase [6]. This compound can therefore be used as a spin probe to investigate erythrocyte membrane structures. The aim of the study was to investigate the spectral properties of AdTEMPO by interaction with erythrocytes from blood of CHT patients.

## MATERIALS AND METHODS

**Patients.** We investigated 20 patients of SE “Kolomiychenko Institute of Otolaryngology” (Kyiv, Ukraine). Male patients aged 25 through 39 years with chronic tonsillitis were selected for participation. The control group was composed of 20 apparently healthy volunteers. All the groups were randomized for age and sex composition. All subjects were informed about the aim of the study. Informed consent was obtained from every participant.

**Biochemical measurements.** Blood samples were obtained from median cubital vein puncture of fasting patients in the morning and mixed with 3,8% sodium citrate anticoagulant (9:1) in plastic test tubes. The studies were performed on erythrocytes prior to and post-triple washing with 0,9% sodium chloride solution [7].

**EPR measurements.** Microviscosity of erythrocyte membranes was studied with spin probe method using adamantane-based nitroxyl radical [8]. Final probe concentration in samples was  $5 \cdot 10^{-4}$  M. EPR spectra were registered with Varian E-3 X-band spectrometer (9GHz). The strength of center magnetic field was 3210G (Gauss), a time constant 1 s, scan time 4 min. We used glass capillary probes of 0,1 ml with the inner diameter of 3 mm. The simultaneous standard signal of  $Mn^{2+}/MgO$  (3 and 4 lines) with known values of  $g$ -factor was used to equalize experimental conditions.

We calculated the following parameters from the obtained spectra: the effective rotational diffusion correlation times ( $\tau_{eff}$ ), hyperfine interaction constant (HI), and temporal change in signal intensity. Correlation time for rotational diffusion was calculated based on the following formula (2):

$$\tau_{eff} = 6,65 \times 10^{-10} \Delta H_{+1} \left( \sqrt{\frac{I_{+1}}{I_{-1}}} - 1 \right)$$

where  $I_{+1}, I_{-1}$  are the intensities of the low-field and high-field lines and  $\Delta H_{+1}$  is the peak-to-peak line width of low-field line.



Statistical processing was carried out using WinPEPI package of programs for biometrics research. Differences were considered significant at  $p < 0,05$ .

## RESULTS AND DISCUSSION

We measured hyperfine interaction constant from EPR spectra of the radical in erythrocyte suspension for all the groups in order to characterize spin probe environment prior to the experiments. It was measured to be 16,75G in all instances, which indicates that AdTEMPO can be integrated with the lipid bilayer of erythrocyte membrane with nitroxyl fragment located on the lipid-water phase boundary.

The mobility of the biradical in membrane environment was expressed as effective rotational diffusion correlation time ( $\tau_{eff}$ ) (Table 1). Since various substances may be absorbed by cellular membranes and block their receptors, increasing their lability and disrupting permeability, all the experiments were performed on erythrocytes prior to and after washing with 0,9% sodium chloride solution.

Table 1.

$\tau_{eff}$  in erythrocyte membranes prior to and after washing with 0.9% sodium chloride

Group	Erythrocytes prior to washing $\tau_{eff} \cdot 10^{-10}$ , s		Erythrocytes after washing $\tau_{eff} \cdot 10^{-10}$ , s	
	5 min	60 min	5 min	60 min
Healthy volunteers (n = 20)	4,69±0,16	5,09±0,18	4,56±0,13	5,01±0,20
Chronic tonsillitis (n = 20)	5,61±0,16*	6,94±0,44*	4,91±0,34	5,70±0,68

Note: \* – patient group vs healthy controls  $p < 0,05$ .

Probe diffusion was slow in samples of erythrocytes from blood of CHT patients;  $\tau_{eff}$  at 5min after probe insertion was  $5,61 \pm 0,16 \cdot 10^{-10}$  s in comparison to  $4,69 \pm 0,16 \cdot 10^{-10}$  s in the control group ( $p < 0,01$ ). The biradical mobility was significantly higher after 60 min in CHT patients in comparison to control ( $p < 0,01$ ). The value of  $\tau_{eff}$  in CHT patients after erythrocytes washing was close to control levels 5 min after probe insertion. After 60 min this parameter was higher than that of control value, indicating slower probe dissipation. No difference was detected between data prior to and post washing.

Erythrocyte membrane permeability in CHT patients was also evaluated after the rate of radical spectrum signal drops per hour (Table 2).

Table 2.

EPR signal intensity of the AdTEMPO after 60 min in erythrocytes prior to and after triple washing with 0,9% sodium chloride

Group	Erythrocytes prior to washing, %	Erythrocytes after washing, %
Healthy volunteers (n = 20)	47,14±2,35	48,71±2,68
Chronic tonsillitis (n = 20)	35,30±3,70*	37,65±2,15*

Note: p – patient group vs healthy controls  $p < 0,05$ .

In CHT patients the residual signal spectrum before erythrocyte washing was on average 1,3-fold lower than that of control ( $p < 0,02$ ). After washing, this parameter in CHT patients decreased statistically significantly in comparison to control, in equal measure ( $p < 0,01$ ). There were no significant differences between signal spectra before and after erythrocyte washing by 0,9% sodium chloride.

Previously, AdTEMPO has been used as a paramagnetic probe to assess microviscosity of erythrocyte membranes in laryngeal cancer patients. The probe diffusion may be interpreted as happening in two stages: membrane surface sorption and permeation into lipid bilayer. Using EPR spectroscopy, we observed various  $\tau_{eff}$  for binding of AdTEMPO to membrane surface (5 min) and during the probe permeation of erythrocyte membranes (60 min) [9].

Primary sorption of AdTEMPO on erythrocyte membranes in CHT patients is associated with increased  $\tau_{eff}$ , which indicates restricted torsion of the probe. The effective rotational diffusion correlation time increased during 60 min, which may result from disruptions in lipid bilayer structure and integrated proteins [10]. This assumption was confirmed by data of residual signal intensity. It can be supposed that the inflammatory process significantly decreases cellular membrane permeability in CHT patients, and this impedes intracellular antioxidants from interacting with nitroxyl radical that is on the outer surface of the plasmalemma. At the same time, the cellular membrane of the healthy volunteers is intact and functions normally.

#### REFERENCES

1. Bohne S, Siggel R, Sachse S, *et al.* Clinical significance and diagnostic usefulness of serologic markers for improvement of outcome of tonsillectomy in adults with chronic tonsillitis. *J Negat Results BioMed.* 2013; (12): 11.
2. Little P. Recurrent pharyngo-tonsillitis. *BMJ.* 2007; (334): 909.
3. Novitskii VV, Ryazantseva NV, Stepanova EA. Physiology and Pathophysiology of the Erythrocyte. Tomsk: TGU. 2004: 202 p. (in Russian).
4. Lamoureux G, Artavia G. Use of the adamantane structure in medicinal chemistry. *Curr Med Chem.* 2010; (17): 2967–78.
5. Morse PD, Luszczakoski-Nesbitt DM, Clarkson RB. Adamantyl nitroxide: A spin label for probing membrane surfaces. *Chem Phys Lipids.* 1982; (31): 257–73.
6. Melnyk AK, Samus N, Hilchevsky OM, *et al.* Nitroxyl biradicals on adamantane platform. *Rep Nat Acad Sci Ukraine.* 2012; (4): 138–44 (in Ukrainian).
7. Laboratory Methods of Research in the Clinic: Directory. Menshikov VV, ed. Moscow: Medicine, 1987. 368 p. (in Russian).
8. Melnyk AK, Sukhoveev OV, Kononets LA, *et al.* An EPR spin probe study of liposomes from sunflower and soybean phospholipids. *J Liposome Res.* 2016; (26): 80–6.
9. Burlaka YB, Sukhoveev OV, Grin NV *et al.* EPR spectroscopy studies of changes in erythrocyte membranes in patients with laryngeal cancer. *Exp Oncol.* 2017; 39(1): 49–52.
10. Kartel MT, Ivanov LV, Lyapunov OM, *et al.* Estimation of the effect of carbon nanotubes on the microviscosity of erythrocyte membranes by the spin probe method. *Rep Nat Acad Sci Ukraine.* 2015; (3): 114–21 (in Russian).

Бурлака М.В., Прибора Н.А.

*Національний педагогічний університет імені М.П. Драгоманова***ВИЗНАЧЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ СУБСТАНЦІЙ НЕОРГАНІЧНОЇ ПРИРОДИ  
В УМОВАХ НАВЧАЛЬНОЇ ЛАБОРАТОРІЇ**

Ряд препаратів неорганічної природи, представлених на фармацевтичному ринку, є токсичними. Саме тому якість таких лікарських форм контролюється особливо. Склад більшості з них можна перевірити в умовах навчальних лабораторій.

**Ключові слова:** лікарські засоби неорганічної природи, кількісне визначення діючих речовин.

Ряд препаратов неорганической природы, представленных на фармацевтическом рынке, являются токсичными. Именно поэтому качество таких лекарственных форм контролируется особо. Состав большинства из них можно проверить в условиях учебных лабораторий.

**Ключевые слова:** лекарственные препараты неорганического происхождения, количественное определение действующих веществ.

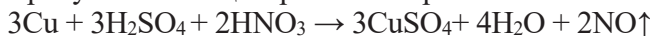
A number of drugs inorganic nature, representations of the pharmaceutical market are toxic. The very nature of such forms is controlled especially. Composition of the majority from them it is possible check in educational conditions laboratory.

**Keywords:** drugs of inorganic nature, quantitative determination of active substances.

Арсенал лікарських речовин весь час поповнюється новими препаратами, завдяки чому є можливість застосовувати традиційні речовини систематично замінювати новими, більш досконалішими. Чим далі розвивається фармакологія, тим більше стає можливостей для отримання лікарських засобів. На першому етапі їх виділяли переважно з природних речовин. Рослинний світ і дотепер є багатим джерелом, а методи отримання речовин дуже удосконалені.

Медицина отримала велику кількість лікарських речовин, без яких нам важко було б уявити життя з розвитком синтезу. Наразі основну їх більшість складають препарати органічної хімії, але неорганічні лікарські форми не менш вживані. Так, всім відомі препарати Йоду, Магнію, Феруму, Кальцію, але не менш застосовуваними є препарати Купруму, Меркурію, Цинку, Мангану та інших елементів, які зазвичай не тільки не містяться в організмі людини, а у деяких випадках навіть є надзвичайно токсичними для нього. Відтак, проблема визначення складу та якості таких препаратів видається надзвичайно актуальною.

В організмі *Купрум* знаходиться у зв'язаному з білками стані. Найбільш багата на Купрум печінка. Одним з препаратів цього елемента є купрум(II) сульфат пентагідрат, який добувають розчиненням чистої міді в концентрованій сульфатній кислоті в присутності концентрованої нітратної кислоти:



Розчин випарюють (видаляють  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{HNO}_3$ ,  $\text{NO}$ ), залишок розчиняють у воді – з нього викристалізовується  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ .

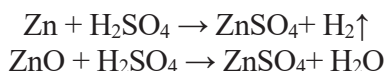
Купрум(II) сульфат застосовують як в'яжучий і антисептичний засіб у вигляді очних крапель, олівців. Розчини використовують при лікуванні запальних захворювань шкіри, при опіках фосфором [1, с.122].

Також досить широко у медичній практиці застосовують *цинк сульфат* і *цинк оксид*.

Цинк оксид призначають при шкірних захворюваннях у вигляді присипки, мазі, пасти. Добувають прожарюванням цинкового шпату:



Цинк сульфат добувають дією розведеної сульфатної кислоти на металічний цинк або цинк оксид:



Визначення Цинку в цинк сульфаті проводять так. 0,1 г випробовуваної субстанції розчиняють у 5 мл води. До одержаного розчину додають 0,2 мл розчину концентрованого натрій гідроксиду; утворюється білий осад. Потім додають ще 2 мл розчину концентрованого натрій гідроксиду; осад розчиняється. До одержаного розчину додають 10 мл розчину амоній хлориду; розчин залишається прозорим. До розчину додають 0,1 мл розчину натрій сульфїду; утворюється білий пластинчастий осад [2, ст.82].

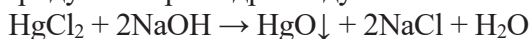
Паралельно готують еталон з використанням замість випробовуваного розчину 10 мл еталонного розчину цинк-йону (5 ppm Zn), який готують шляхом розведення водою у 1000 разів еталонного розчину цинку (5 мг/мл Zn).

Через 10 хв опалесценція випробовуваного розчину не має перевищувати опалесценцію еталона.

Застосовують як антисептичний та в'язучий засіб при кон'юнктивітах, хронічному катаральному ларингіті, для спринцювань при уретритах та вагінітах. Форма випуску: порошок [1, с.113; 3].

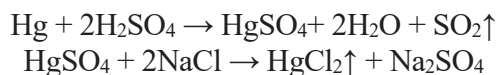
Зі сполук *Меркурію* в медичній практиці використовують меркурій(II) оксид і меркурій(II) хлорид.

Меркурій(II) оксид застосовують як зовнішній антисептичний засіб при шкірних захворюваннях, для приготування очних мазей. Добувають взаємодією розчинів меркурій(II) хлориду та натрій гідроксиду:

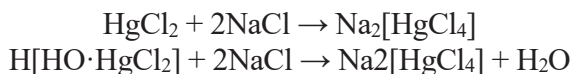


Меркурій(II) хлорид добувають 2 способами:

Металічну ртуть розчиняють при нагріванні в сульфатній кислоті у присутності невеликої кількості нітратної кислоти. Розчин випарюють до сухого залишку, залишок меркурій(II) сульфату змішують з натрій хлоридом та невеликою кількістю манган пероксиду і знову нагрівають. Меркурій хлорид сублимується, а натрій сульфат залишається:



Водні розчини мають кислу реакцію внаслідок утворення комплексної кислоти  $\text{H}[\text{HO} \cdot \text{HgCl}_2]$ . При додаванні натрій хлориду кисла реакція зникає внаслідок утворення нейтральної солі:



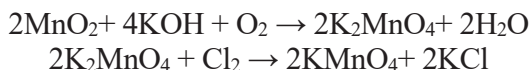
Меркурій(II) хлорид має високу токсичність. Не слід допускати його попадання на слизові оболонки і шкіру: розчини можуть викликати отруєння.

Застосовують меркурій(II) хлорид у розчинах (1:1000–2:1000) для дезінфекції білизни, миття стін, предметів догляду за хворими [1, с.116].

Визначення Меркурію в препараті:

Близько 0,1мл розчину випробовуваної субстанції поміщають на ретельно очищену поверхню мідної фольги; з'являється темно-сіра пляма, яка при наростанні стає блискучою. Фольгу висушують і нагрівають у пробірці; пляма зникає [2, ст.80].

Препарат *Мангану* - калій перманганат - антисептичний засіб. Призначають зовнішньо у водних розчинах для промивання ран, полоскання ротової порожнини, змащування виразок і опіків, у гінекологічній та урологічній практиці, а також всередину для промивання шлунку при отруєнні хімічними речовинами. Отримують:



Летальна доза: для дітей – близько 3г, для дорослих – 0.3-0.5 г/кг. [1, с.72].

Не дивлячись на те, що створення нових органічних субстанцій розвивається стрімкими темпами, використання лікарських форм неорганічної природи і наразі є актуальним. Контроль їх якості може бути проведений в умовах навчальних лабораторій, що сприяє кращому розумінню ролі хімії у житті людини, відкриває нові можливості для просвітницької діяльності.

#### Список використаних джерел

1. Фармацевтична хімія [П. О. Бегулий, І. С. Гриценко, І. В. Українець, С. Г. Таран, Н. Ю. Бевз, С. Г. Леонова, Н. В. Гарна, В. О. Грудько, В. А. Георгіянц, З. Г. Єр'оміна, І. А. Сич, О. В. Горохова, Т. В. Алексеева, О. В. Колісник]; під ред. професора П. О. Бегулого – Вінниця: Нова книга, 2008.
2. Державна фармакопея України. Перше видання [Державний департамент з контролю за якістю, безпекою та виробництвом лікарських засобів і виробів медичного призначення ]; Розроблена Державним підприємством «Науково-експертний фармакопейний центр» на підставі Європейської Фармакопеї – Харків, 2001.
3. Цинк. Медична енциклопедія [ Електронний ресурс ] : [ Веб-сайт ] – Medical-Enc - Режим доступу:<http://medical-enc.com.ua/zinc.htm> (25.11.2016)

УДК 541.49:577.15/17:547.732:632.954

**Бучковська О.С., Єфтьєєва Р.І., Лявинець О.С.**

*Чернівецький національний університет імені Юрія Федьковича*

### **РОЗКЛАД ГІДРОПЕРОКСИДУ КУМЕНУ ПІД ВПЛИВОМ ПОХІДНИХ 3,4-ДИГІДРОПРИМІДИНОНУ З ФЕНОЛЬНИМ ЗАМІСНИКОМ У ГЕТЕРОЦИКЛІ**

Синтезовані і досліджені в реакції розкладу гідропероксиду кумену похідні 3,4-дигідропіримідинону з екранованим і неекранованим фенольним угрупованням у гетероциклі. У процесі розкладу гідропероксиду дані сполуки є біфункціональними інгібіторами за рахунок фенольного гідроксила і сечовинного фрагмента дигідропіримідинонового циклу.

**Ключові слова:** інгібітор, антиоксидант, гідропероксид, період індукції, константа швидкості, похідні 3,4-дигідропіримідинону.

Синтезированы и изучены в реакции разложения гидропероксида кумена производные 3,4-дигидропириимидинона с экранированной и неэкранированной фенольной группировкой в гетероцикле. В данном процессе эти соединения являются бифункциональными ингибиторами за счет фенольного гидроксила и мочевиного фрагмента дигидропириимидинового цикла.

**Ключевые слова:** ингибитор, антиоксидант, гидропероксид, период индукции, константа скорости, производные 3,4-дигидропириимидинона.

The derivatives of 3,4-dihydropyrimidinone with sterically shielded and unshielded phenol groups in a heterocycle, were synthesized and investigated in the decomposition reaction of the cumene hydroperoxide. In the process of decomposition of hydroperoxide, these compounds are bifunctional inhibitors due to phenolic hydroxyl and the urea fragment of the dihydropyrimidinone ring.

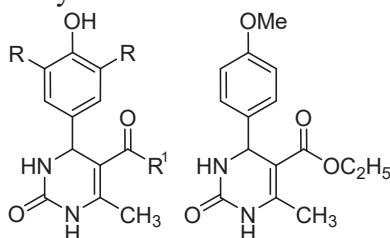
**Key words:** inhibitor, antioxidant, hydroperoxide, induction period, derivatives of 3,4-dihydropyrimidinone

Серед сучасних інгібіторів вільнорадикального окиснення органічних і біоорганічних субстратів провідна роль належить антиоксидантам фенольного типу. Вони є стабілізаторами полімерних матеріалів, жирів і олів синтетичного та природного походження. Більшість харчових антиокисників і лікарських препаратів антиоксидантної дії також є фенольними сполуками [1,2].

Якщо в молекулі антиоксиданта містяться декілька активних центрів з різним механізмом антиокисної дії, то такі поліфункціональні інгібітори проявляють вищу антиоксидантну активність [3].

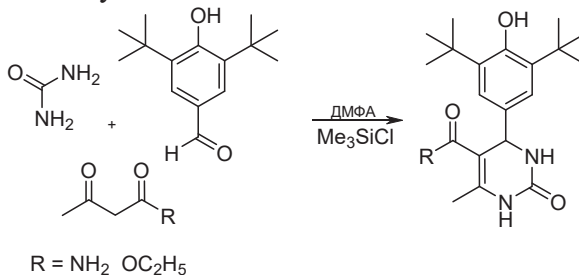
До таких поліфункціональних інгібіторів можна віднести похідні 3,4-дигідропіримідинону, які містять у 4-му положенні дигідропіримідинового цикла фенольне угруповання. Завдяки наявності фенольного гідроксилу такі сполуки здатні взаємодіяти з вільними радикалами з обривом реакційних ланцюгів, що призводить до сповільнення процесу окиснення [2,4,5]. Крім того, участь у реакціях обриву ланцюгів може брати сечовинний фрагмент дигідропіримідинового цикла за рахунок прояву лактамно-лактимної таутомерії [4-6].

Антиоксидантні властивості похідних 3,4-дигідропіримідинону, які містять у своєму складі фенольне угруповання, досліджені з використанням модельної реакції ініційованого окиснення кумену в присутності азодиізобутиронітрилу (АІБН) [4-6]. Вплив таких сполук на розклад гідропероксидів не досліджувався. Мета даної роботи – вивчення розкладу гідропероксиду кумену (ГПК) в присутності похідних 3,4-дигідропіримідинону з фенольним угрупованням у 4-му положенні циклу. Використані наступні сполуки:



R = H, R<sup>1</sup> = OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (I); R = (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C, R<sup>1</sup> = OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (II); IV R = (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C, R<sup>1</sup> = NH<sub>2</sub> (III)

Зазначені сполуки одержували за трикомпонентною реакцією Біджинеллі [7,8]. Як вихідні реагенти використовувалися сечовина, 4-гідрокси-3,5-дитрет-бутилбензальдегід (4-гідроксибензальдегід) і ацетооцтовий естер (амід ацетооцтової кислоти) [9]. Процес відбувався за такою схемою:



Як розчинник для проведення досліджень з розкладу ГПК обрано диметилформамід (ДМФА). Досліди проводили в атмосфері карбон (IV) оксиду для запобігання окиснення розчинника.

Спочатку досліджено розклад ГПК за різних його початкових концентрацій. Даний процес описується кінетичним рівнянням реакції першого порядку:  $W = k_{\text{еф}} [\text{ROOH}]$ . Значення констант швидкості наведені в табл. 1.

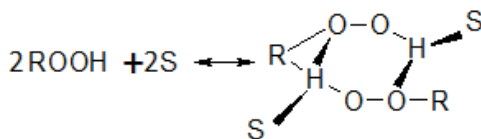
Таблиця 1.

Залежність  $k_{\text{еф}}$  розкладу ГПК залежно від його початкової концентрації  $T=363 \text{ K}$ ,

$V_{\text{ДМФА}}=10 \text{ мл}$ , інертна атмосфера

[ГПК] <sub>0</sub> , моль/л	0,08	0,10	0,146
$k_{\text{еф}} \cdot 10^2, \text{ хв}^{-1}$	1,67	1,2	0,3

Швидкість розкладу ГПК при збільшенні його початкової концентрації знижується. Такий вплив початкової концентрації гідропероксиду на швидкість його розкладу у ДМФА ми пояснюємо можливістю утворення димерів гідропероксиду за рахунок водневих зв'язків. Зв'язок O–H – полярний. ДМФА внаслідок своєї високої полярності відноситься до іонізуючих розчинників, здатних сольватувати катіони при дуже низькій сольватації аніонів. Сольватація позитивно поляризованого атома гідрогену гідропероксидної групи молекулами ДМФА призводить до більшої поляризації зв'язку O–H і, як наслідок, до утворення міцніших димерів ГПК. Димери є стійкішими і розкладаються значно повільніше, ніж індивідуальний гідропероксид.



Певною аналогією до наведених вище міркувань є стабілізація натрієвої солі гідропероксиду кумену за рахунок сольватації її шістьма молекулами води. Такий кристалогідрат є досить стійкий, на відміну від несольватованої солі ГПК, яка є дуже вибухонебезпечна [10,11].

Особливістю розкладу ГПК за присутності сполук I–III є наявність на кінетичних кривих періоду індукції, величина якого залежить від природи використаної речовини. Значення ефективних констант швидкості розкладу ГПК за цих умов наведені в табл. 2.

Таблиця 2

Значення ефективних констант швидкості та тривалості періоду індукції при розкладі ГПК в присутності сполук **I-IV**; Розчинник ДМФА,  $T = 363 \text{ K}$ ,  $[\text{ГПК}]_0 = 0,10 \text{ моль/л}$ ,  $[\text{сполука}] = 2,5 \cdot 10^{-3} \text{ моль/л}$ , постійне подання  $\text{CO}_2$

№ п/п	Сполука	$k_{\text{эф}} 10^2, \text{ хв}^{-1}$	Період індукції, хв
1	-	12,0	відсутній
2	<b>I</b>	3,60	6
3	<b>II</b>	4,50	7
4	<b>III</b>	5,50	4
5	<b>IV</b>	8,60	відсутній

Як видно з табл. 2, у присутності сполуки **I**, яка містить у 4-му положенні дигідропіримідинового цикла неекранований фенольний гідроксил, швидкість розкладу гідропероксиду кумену знижується більш ніж у 3 рази. Тривалість періоду індукції складає 6 хвилин. Отже, сполука **I** володіє інгібіторними властивостями в реакції розкладу ГПК. У випадку використання сполуки **II** ефективна константа швидкості розкладу зменшується у 2,6 разів порівняно з контрольним дослідом, але дещо зростає порівняно з розкладом ГПК у присутності сполуки **I**. Тобто ця речовина також володіє сповільнюючою дією у реакції розкладу гідропероксиду кумену, але вона нижча, ніж у сполуки **I**. Це зумовлено екрануванням фенольного гідроксиду об'ємними *трет*-бутильними замісниками, що призводить до зниження термодинамічної стійкості утвореного радикала при певному підвищенні його кінетичної стійкості [12].

Заміна етоксикарбонільного замісника у 5-му положенні дигідропіримідинового циклу на амінокарбонільний (сполука **III**) призводить до послаблення гальмівного ефекту порівняно зі сполукою **II**.

Для виявлення ролі фенольного гідроксиду і дигідропіримідинового циклу у гальмуванні розкладу ГПК досліджено вплив на даний сполуки **IV**, у якій у 4-му положенні фенольного замісника знаходиться метоксигрупа. Результати наведені в табл. 2. Період індукції на кінетичній кривій у цьому випадку відсутній. Отже, за наявності періоду індукції при розкладі ГПК у присутності сполук **I-III** відповідальний фенольний гідроксил. Сполука **IV** також володіє гальмівним ефектом, але помітно слабшим, ніж сполуки **I-III**. Це є свідченням того, що у процесі розкладу гідропероксиду кумену гальмівною дією володіє і дигідропіримідиновий цикл.

Розклад третинних гідропероксидів відбувається переважно двома шляхами: радикальним та індукованим. За наявності біфункціонального інгібітора утворені внаслідок гомолізу пероксидного зв'язку вільні радикали перетворюються у малоактивні при взаємодії з молекулами антиоксиданта, сповільнюючи розклад ГПК за рахунок зниження частки індукованого розкладу.

Отже, похідні 3,4-дигідропіримідинону, які містять у 4-му положенні гетероциклу фенольне угруповання, володіють інгібіторними властивостями при розкладі гідропероксиду кумену за рахунок обриву ланцюгів фенольним гідроксидом і сечовинним фрагментом дигідропіримідинового циклу.

#### Список використаних джерел

1. Едимечева И.П. и др. Взаимодействие пространственно экранированных фенолов и хинонов с органическими радикалами // ЖОХ. –2005. – Т. 75. – Вып. 4. – С. 632-635.



2. Опейда Й.О. Синтетичні і природні антиоксиданти. – ДонНУ - Вінниця, Львів – 2016. – 190 с.
3. Белостоцкая И.С., Вольева В.Б., Комиссарова Н.Л. Гетероциклы на основе пространственно затрудненных фенолов и их производных // ХГС. – 2002. – № 10. – С. 1323-1338.
4. Єфтьєва Р.І., Вовк М.В., Лявинець О.С. Біфункціональні інгібітори окислювальних систем: синтез і властивості// Наук. вісник ЧНУ– 2011. – Вип. 581. – С. 35-40.
5. Єфтьєва Р.І., Вовк М.В., Лявинець О.С. Синтез і антиоксидантні властивості похідних 3,4-дигідропіримідин-2(1H)-онів//Наук. вісник ЧНУ– 2012. – Вип. 606. – С. 43-48.
6. Єфтьєва Р. І., Лявинець О. С., Малецька С. П. Антиоксидантні властивості похідних 3,4-дигідропіримідин-2(1H)-ону//Наук. вісник ЧНУ – 2014. – Вип. 722. – С. 48-54.
7. Kappe C.O. Biologically active dihydropyrimidones of the Biginelly-type – a literature survey // Eur. J. Med. Chem. – 2000. – V. 35. – P. 1043-1052.
8. Dallinger D., Stadler A., Kappe C.O. Solid- and solution-phase synthesis of bioactive dihydropyrimidines // Pure Appl. Chem. – 2004. – V. 76, № 5. – P. 1017-1024.
9. Завьялов С.И., Куликова Л.Б. ClSiMe<sub>3</sub> – ДМФА – новая система для реакции Биджинелли//Хим.-фарм. журнал. – 1992. – Т. 26, вып. 7. – С. 116-117.
10. Рахимов А.И. Химия и технология органических перекисных соединений. – М.: Химия, 1979. – С.392.
11. Райхард К. Растворители и эффекты среды в органической химии. – М.: Мир, 1991. – 763 с.
12. Днепроvский А.С., Темникова Т.И. Теоретические основы органической химии. 2-е изд. – Л.: Химия. – 1991. – 560 с.

УДК 631.465:504.5:665.61:665.71

**Валевич Е.В., Дроздова Н.И.**

*Гомельский государственный университет имени Франциска Скорины*

### **ИЗУЧЕНИЕ КАТАЛАЗНОЙ АКТИВНОСТИ ПОЧВ В ЭКОСИСТЕМАХ, СОПРЯЖЕННЫХ С ПЛОЩАДКАМИ ДОБЫЧИ НЕФТИ**

Представлены результаты изучения каталазной активности почв в экосистемах, сопряженных с площадками добычи нефти на примере почв Судовицкого месторождения в Гомельской области. Активность каталазы варьировалась в пределах от 1,02 до 2,86 ммоль / (г · ч). Выявлены достоверные различия активности ферментов почвы в зонах внутренней и внешней обваловки. Статистически значимые различия в активности ферментов установлены для площадок, характеризующихся разным типом разрыва пласта при бурении скважин.

The article presents the results of the study of catalase activity of soils in ecosystems associated with oil production sites on the example of the Sudovitskoye field soils in the Gomel region. Catalase activity varied in the range of 1.02 to 2.86 mm H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> g/h were no significant differences of enzyme activity of soil in areas of the inner and outer shafts. Statistically significant differences in enzyme activity were found for sites characterized by different types of fractures during drilling.

**Ключевые слова:** активность каталазы, площадки нефтедобычи, статистический анализ.

В настоящее время формируется новая эколого-гигиеническая концепция понимания почвы как многофункционального биосферного тела. В диагностике изменений, наступающих в почве под воздействием нефтяного загрязнения, немаловажное место отводят их микробиологическому состоянию, в частности активности почвенных ферментов, знание которой позволяет разработать целенаправленную систему восстановления почв [1].

В настоящей работе представлены результаты изучения каталазной активности почв в экосистемах, сопряженных с площадками добычи нефти на примере почв Судовицкого месторождения в Гомельской области. Ферменты почв, являющиеся биологическими катализаторами, накапливаются в почве в результате жизнедеятельности почвенных микроорганизмов, мезофауны и корневой системы растений. Они участвуют в важных биохимических процессах синтеза и распада гумуса, гидролизе органических соединений, остатков высших растений и микроорганизмов, переводе их в доступное для усвоения состояние, а также в окислительно-восстановительных реакциях и т.д., то есть в основных звеньях тех процессов, с которыми связано возникновение и эволюция почв [4].

Каталаза относится к группе ферментов оксидоредуктаз и катализирует окислительно-восстановительную реакцию расщепления молекулы перекиси водорода до воды и кислорода. Каталаза является очень чувствительным ферментом к изменению внешних условий: температуры, кислотности и др [1]. Активность каталазы в почве в большей степени зависит от воздушного режима, гранулометрического состава почв, окислительно-восстановительного потенциала. Изменение свойств почв в результате антропогенных воздействий оказывает влияние на активность каталазы [2].

В научной литературе достаточно широко представлены результаты изучения влияния нефтяных загрязнений на активность ферментов почвы, и в то же время, практически отсутствуют данные о техногенной трансформации ландшафтов в процессе создания и эксплуатации площадок нефтедобычи, об изменении биологической активности почвы, структуры растительных и животных сообществ в результате запесочивания территорий.

**Объект и методы исследований.** Объектом исследований служили образцы почвы, отобранные в районе нефтедобывающих скважин в зонах внешней и внутренней обваловок. Скважины 32 и 47 установлены путем бурения с технологией гидроразрыва пласта, скважина 36 – без гидроразрыва. Предметом исследования является изучение активности каталазы.

Пробоотбор осуществлялся в соответствии ГОСТ [2]. Для определения каталазной активности использовали модифицированный метод Джонсона Темпле [1]. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программы STATISTICA 7.

**Результаты исследований и их обсуждение.** В таблице 1 представлены данные об активности каталазы в почве пробных площадей в районе внутренней и внешней обваловки. Активность каталазы варьировалась в пределах от 1,02 до 2,86 ммоль/(г · ч), что в сопоставлении со средними показателями активности фермента в аллювиально-луговых почвах является низким значением [3].

Выявлено увеличение активности каталазы по мере удаления от скважины, что может быть связано с процессами запесочивания территории вблизи внутренней обваловки. Установлено, что средние значения активности каталазы в почвах в зонах внутренней и внешней обваловок достоверно различаются в 1,5 – 1,9 раз.

Таблица 1

Активность каталазы в почве пробных площадей в ммоль/(г · ч)

Значение активности	Внутренняя обваловка	Внешняя обваловка	Внутренняя обваловка	Внешняя обваловка	Внутренняя обваловка	Внешняя обваловка
	Площадка 32		Площадка 36		Площадка 47	
min	1,53	1,76	1,02	2,06	1,14	2,29
max	1,83	2,79	1,54	2,86	1,75	2,84
среднее	1,69	2,53	1,28	2,39	1,46	2,48

В результате проведенного однофакторного дисперсионного анализа подтверждена статистическая значимость наблюдаемых различий активности каталазы в почвах (рис. 1).

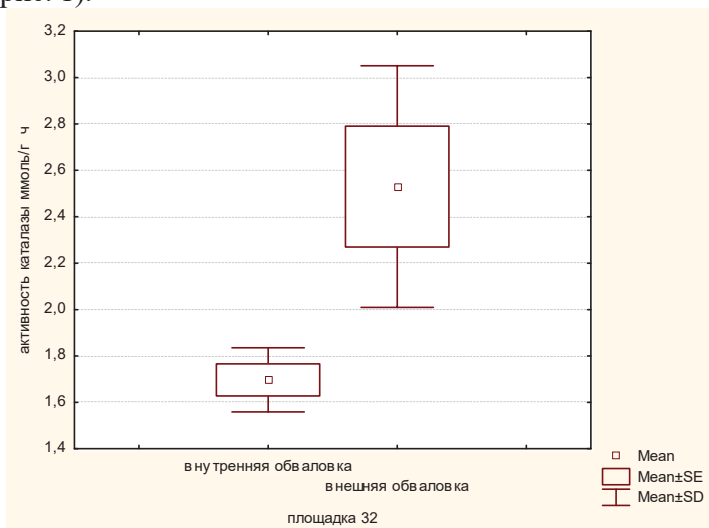


Рис. 1. Активность каталазы в почве стационара №32 в зоне внутренней и внешней обваловок

При сопоставлении активности фермента каталазы в почвах трех стационаров (скважины, установленные путем бурения с гидроразрывом пласта и без разрыва), выявлены достоверные отличия (рис. 2). Максимальные значения активности, среди установленных нами, относятся к почвам стационара 36. Активность фермента имела достоверные отличия, в том числе и для площадок 32 и 47 (с технологией гидроразрыва), что может быть связано с разными сроками их эксплуатации.

Таким образом, выявлена низкая каталазная активности почвы в экосистемах, сопряженных с площадками добычи нефти. Полученные результаты указывают на наличие достоверных отличий активности фермента по мере удаления от нефтедобывающих скважин, что, вероятно, связано с процессами трансформации ландшафтов в процессе создания и эксплуатации площадок, в том числе, разносом песка из зоны внутренней обваловки. Полученные результаты являются первичными и указывают на необходимость дальнейшего изучения данного вопроса.

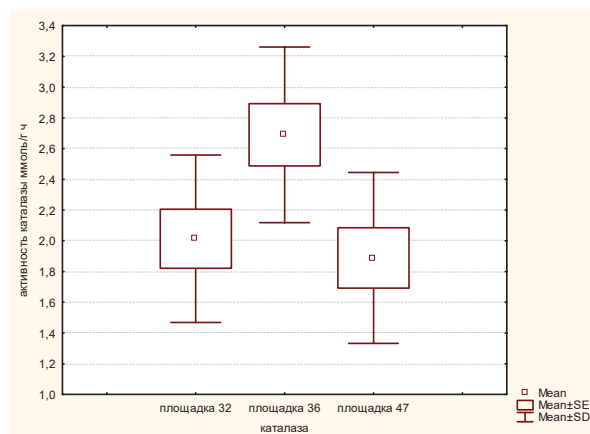


Рис. 2. Активность каталазы в почве стационаров

### Литература

1. Гарбуз, С.А. Ферментативная активность воздушно-сухих и водоустойчивых агрегатов почв разного вида использования / С.А. Гарбуз, Н.В. Ярославцева, В.А. Холодов // Бюллетень Почвенного института им. В.В. Докучаева. – 2016. – №82. – С. 42–55.
2. ГОСТ 28168-89. Почвы. Отбор проб. – Введен 01.04.90. – М.: Изд-во стандартов, 1990. – 7 с.
3. Корсунова Ц Д-Ц , Чимитдоржиева Г Д , Балданов Н Д Деструкция органического вещества и ферментативная активность пойменных почв Дельты реки Селенга при антропогенном воздействии // Научное обеспечение устойчивого развития АПК в Сибири Материалы конф. молодых ученых Сиб. федерального округа – Улан-Удэ, 2004. – Ч II. – С 38–40 .
4. Купревич В.Ф., Щербаклова Т.А. Почвенная энзимология. Минск: Наука и техника, 1966.

УДК 544.182.32+547.31.39+547.787.1+547.874.8544.182.32

**Велігіна Є.С., Качасва М.В., Оберніхіна Н.В., Пільо С.Г., Качковський О.Д., Броварець В.С.**

*Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України*

### **КВАНТОВО-ХІМІЧНА ОЦІНКА ДОНОРНО-АКЦЕПТОРНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ АЗОТОВІСНИХ СПРЯЖЕНИХ ГЕТЕРОЦИКЛІВ**

Для пояснення зв'язку «структура-активність» азотовмісних біологічно активних сполук нами використаний донорно-акцепторний параметр  $\phi_0$ , який пов'язаний із відносним розташуванням фронтальних молекулярних орбіталей.

**Ключові слова:** спряжені гетероцикли, квантово-хімічні розрахунки, донорно-акцепторний параметр.

Для обоснования взаимосвязи «структура-активность» азотсодержащих биологически активных соединений нами использовано донорно-акцепторный параметр  $\phi_0$ , который связан с относительным положением фронтальных молекулярных орбиталей.

**Ключевые слова:** сопряженные гетероциклы, квантово-химические расчеты, донорно-акцепторный параметр.

For the elucidation "structure-activity" relationship between nitrogen-containing biologically active compounds the donor-acceptor parameter  $\varphi_0$  associated with the relative position of the frontal molecular orbitals is used.

**Keywords:** conjugated heterocycles, quantum chemical calculations, donor-acceptor parameter.

Спряжені гетероцикли привертають увагу як теоретиків, так і експериментальних дослідників завдяки розгалуженій системі  $\pi$ -електронів; особливо актуальним стало використання їх як спеціальних функціональних фрагментів в біологічно активних молекулах [1–3].

Подібні взаємодії повинні залежати, передусім, від донорно-акцепторних властивостей спряжених гетероциклів, які пов'язані з хімічною будовою молекули і топологією спряженої системи [4, 5]. Для оцінки молекулярної топології було запропоновано ряд індексів, які ґрунтуються на застосуванні теорії графів [6, 7].

При дослідженні впливу топології кінцевих гетероциклічних залишків на властивості лінійних спряжених систем, таких як поліметинові барвники та  $\alpha, \omega$ -заміщені полієни, було запропоновано оцінювати донорні властивості гетероциклів зсувом фронтальних рівнів при введенні кінцевих залишків [7, 8].

Кількісно відносно розташування фронтальних рівнів спряженої молекули раніше [3, 8] було запропоновано оцінювати таким параметром:

$$\varphi_0 = (\varepsilon_{НВМО} - \alpha) / (\varepsilon_{НВМО} - \varepsilon_{ВЗМО}),$$

де  $\varepsilon_{НВМО}$  – енергія нижчої вакантної молекулярної орбіталі,  $\varepsilon_{ВЗМО}$  – енергія вищої зайнятої молекулярної орбіталі,  $\alpha$  – енергія незв'язуючого  $\pi$ -рівня, який відповідає енергії  $2p_z$  електрону атома карбону в  $sp^2$ -гібридизації.

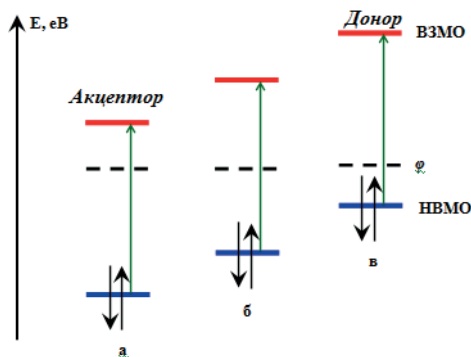


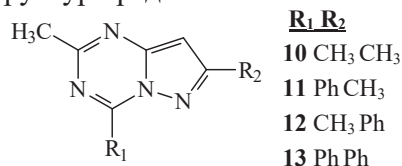
Рис. 1. Відносне розташування фронтальних рівнів в довгому полієні (б), донорній (в) і акцепторній (а) спряжених молекулах.

Для полієнів або ж поліядерних ароматичних молекул  $\alpha$  відповідає такому розташуванню фронтальних рівнів, коли донорні та акцепторні властивості збалансовані, тоді  $\varphi_0 = 0.5$ , тобто енергетична щілина (віддаль між верхнім заповненим і нижнім вакантним рівнями) розташована симетрично відносно віртуального рівня  $\alpha$ . Зсув енергетичної щілини вгору (по енергетичній шкалі) і, відповідно, зростання параметра  $\varphi_0 > 0.5$ , як показано на рис. 1в, вказує на донорний характер спряженої молекули; навпаки, якщо  $\varphi_0 < 0.5$  і рівні зсунуті вниз (рис. 1а), це означає переважання акцепторних властивостей молекули.

Саме цей параметр,  $\varphi_0$ , був використаний в даній роботі для квантово-хімічної оцінки донорно-акцепторних властивостей спряжених азотистих гетероциклів. Всі розрахунки виконувалися в неемпіричному наближенні HF/6-31(d,p), пакет [8].

Цікаво оцінити параметр  $\varphi_0$  для деяких гетероциклів та проаналізувати як впливає зміна хімічної будови на донорно-акцепторні властивості.

Для прикладу розглянемо похідні піразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазину **10-13**; обчислені дані для цих структур представлено в табл. 1.



Як видно з табл. 3, гетероциклічна система **10**, яка містить четвертинний атом азоту з неподіленою парою та три акцепторні двокоординовані атоми азоту, повинна проявляти акцепторні властивості, незважаючи на три донорні метильні замісники. Заміна однієї з метильних груп веде до зниження індекса  $\varphi_0$ , причому ефект такої заміни в положенні R<sub>1</sub> (сполука **11**) майже вдвічі більший, ніж для положення R<sub>2</sub> (сполука **12**). Отримана зміна параметра  $\varphi_0$  менша, ніж сума змін в сполуках **11** та **12**.

Таблиця 1

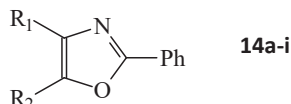
Енергії (в еВ) гетероциклічних систем **10-13**

Молекула	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	$\epsilon_{ВЗМО}$	$\epsilon_{НВМО}$	$\varphi_0$
<b>10</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-8.468	2.866	<b>0.480</b>
<b>11</b>	Ph	CH <sub>3</sub>	-8.320	1.803	<b>0.433</b>
<b>12</b>	CH <sub>3</sub>	Ph	-8.432	2.405	<b>0.460</b>
<b>13</b>	Ph	Ph	-8.337	1.647	<b>0.424</b>

Можна припустити, що значна кількість двокоординованих атомів азоту сприяє зростанню акцепторних властивостей і спорідненості до біологічно активних центрів ферментів.

Припустимо, що введення спряжених акцепторних замісників підвищує таку спорідненість і, відповідно, стабілізує комплекс потенційних фармакофорів з контактною частиною біологічно активного центру.

Так, було оцінено вплив донорних та акцепторних замісників на параметр  $\varphi_0$  1,3-оксазолів **14**. Результати обрахунків наведено в табл. 2.



Таблиця 2

Енергії МО та індекс  $\varphi_0$  похідних 1,3-оксазолу **14** (в еВ)

Молекула	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	$\epsilon_{ВЗМО}$	$\epsilon_{НВМО}$	$\varphi_0$
<b>14a</b>	H	H	-7.45	0.22	<b>0.49</b>
<b>14б</b>	CN	H	-8.03	0.33	<b>0.46</b>
<b>14в</b>	COOCH <sub>3</sub>	H	-7.69	0.17	<b>0.47</b>
<b>14г</b>	H	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-6.08	0.64	<b>0.62</b>

<b>14д</b>	CN	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-6.72	0.12	<b>0.53</b>
<b>14е</b>	CN	S-CH <sub>3</sub>	-8.33	2.24	<b>0.54</b>
<b>14є</b>	CN	S-Ph	-8.56	2.13	<b>0.53</b>
<b>14ж</b>	SO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-CH <sub>3</sub>	S-CH <sub>3</sub>	-8.30	2.25	<b>0.55</b>
<b>14з</b>	CN	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-9.38	1.43	<b>0.46</b>
<b>14і</b>	SO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-CH <sub>3</sub>	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-9.18	-0.06	<b>0.38</b>

Для 2-феніл-1,3-оксазолу **14а** донорні та акцепторні властивості зрівноважені. Введення акцепторних груп CN чи COOCH<sub>3</sub> (сполуки **14б**, **14в**) дещо зменшує індекс  $\phi_0$ , а донорна диметиламіногрупа (сполука **14г**) суттєво його підвищує. Одночасне введення донорних і акцепторних груп (сполуки **14д-ж**) хоча й зменшує значення параметра  $\phi_0$ , однак у молекулі переважають донорні властивості.

Проведені дослідження протиракової активності 1,3-оксазолів *in vitro* корелюють із значенням параметра  $\phi_0$ . Дійсно, донорні сполуки **14д-14ж** майже не впливають на біологічну активність, а сполуки з акцепторними замісниками **14з, 14і**, навпаки, проявляють високий рівень інгібування росту ракових клітин [9].

Таким чином, за допомогою запропонованого індекса  $\phi_0$ , пов'язаного з відносним розташуванням фронтальних молекулярних рівнів, можна оцінювати залежність донорно-акцепторних властивостей азотовмісних спряжених гетероциклів від їхньої хімічної будови та біологічної активності.

#### Список використаних джерел

1. Sharma V. Biological Importance of the Indole Nucleus in Recent Years: A Comprehensive Review / V. Sharma, P. Kumar, D. Pathak // J. Heterocycl. Chem. – 2010. – 47. – 491–502.
2. Al-Mulla A. A Review: Biological Importance of Heterocyclic Compounds / A. Al-Mulla // Der pharma chem. – 2017. – 9(13). – P. 141–147.
3. Kachkovsky A.D. The nature of electronic transitions in linear conjugated systems / A. Al-Mulla // Russ. Chem. Rev. – 1997. – 66(8). – P. 647–664.
4. Grabowski S.J. Hydrogen bonding strength. – Measures based on geometric and topological parameters / S.J. Grabowski // J. Phys. Org. Chem. A. – 2001. – 105. – P. 10739–10746.
5. N. Trinajstić, Hückel theory and topology. – New York: Plenum Press, 1977. – P. 1–27. – (G.A. Segal (Ed.), Semiempirical Methods of Electronic Structure Calculation. Part A: Techniques).
6. Kachkovsky A.D. Topological indices of bicyclic end-group and electronic properties of linear polymethine system / A.D. Kachkovsky, M.L. Dekhtyar // MATCH Commun. Math. Comput. Chem. – 1995. – 32. – P. 127–146.
7. Bricks J.L. Molecular Design of Near Infrared Polymethine Dyes: A Review / J.L. Bricks, A.D. Kachkovskii, Yu.L. Slominskii, A.O. Gerasov, S.V. Popov // Dyes Pigm. – 2015. – 121. – P. 238–255.
8. Frisch M.J., et al. GAUSSIAN03; revision B.05, Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, 2003.
9. Semenyuta I. 1,3-Oxazole derivatives as potential anticancer agents: Computer modeling and experimental study / I. Semenyuta, V. Kovalishyn, V. Tanchyk, S. Piyo, V. Zhabrev, V. Blagodatnyy, O. Trokhimenko, V. Brovarets, L. Meteytsia // Comput. Biol. Chem. – 2016. – 65. – P. 8–15.

**ВПЛИВ ПОХІДНИХ 3,4-ДИГІДРОПІРИМІДИНОНУ  
З ЧЕТВЕРТИННИМ АМОНІЙНИМ УГРУПОВАННЯМ  
НА ІНІЦІЙОВАНЕ ОКИСНЕННЯ КУМЕНУ**

Похідні 3,4-дигідропіримідинону з четвертинним амонійним угрупованням сповільнюють ініційоване окиснення кумену. Електронодонорні групи у фенільному заміснику 4-го положення гетероциклу не змінюють, а електроноакцепторні – посилюють їх антиоксидантні властивості.

**Ключові слова:** інгібітор, антиоксидант, ініційоване окиснення, кумен, швидкість поглинання кисню, період індукції.

Прозводные 3,4-дигидропиримидинона с четвертичной аммонийной группировкой замедляют инициированное окисление кумена. Электронодонорные заместители в фенильном радикале 4-го положения гетероцикла не меняют, а электроноакцепторные – повышают их антиоксидантные свойства.

**Ключевые слова:** ингибитор, антиоксидант, инициированное окисление, кумен, скорость поглощения кислорода, период индукции.

Derivatives of 3,4-dihydropyrimidinone with a quaternary ammonium group slow down the initiated oxidation of cumene. The electron-donor substituents in the phenyl radical of the 4th position of the heterocycle do not change, and the electron-acceptor - increase their antioxidant properties.

**Key words:** inhibitor, antioxidant, initiated oxidation, cumene, oxygen uptake rate, induction period.

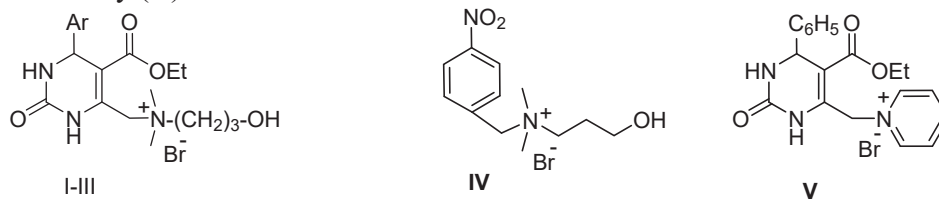
Широкий вибір відомих антиоксидантів включає декілька сотень найменувань, проте їх недостатня ефективність, висока токсичність, відсутність або дорожнеча вихідної сировини для їх отримання є причинами їх обмеженого використання. Тому виникає необхідність пошуку нових, вискоелективних інгібіторів окиснення органічних речовин.

Інгібітори володіють здатністю за низьких концентрацій сповільнювати або усувати небажані процеси вільно-радикального окиснення органічних речовин, утворення та перетворення пероксидних сполук [1,2].

Останнім часом функціоналізовані похідні 3,4-дигідропіримідин-2-ону привертають увагу хіміків як цінні синтони для синтезу нових біологічно активних речовин, що потенційно виявляють широкий спектр фармакологічних властивостей [3,4]. Крім того, залежно від природи замісника в бензеновому і дигідропіримідиновому циклах вони можуть виявляти антиоксидантні властивості [5,6]. В роботі [7] показано, що похідні 3,4-дигідропіримідин-2-ону, які містять 5-му положенні гетероциклу четвертинне амонійне або фосфонієве угруповання, здатні сповільнювати розклад гідропероксидів. Фосфонієві похідні 3,4-дигідропіримідин-2-ону, крім того, сповільнюють ініційоване окиснення кумену. Тому мета даної роботи – дослідження антиоксидантних властивостей амонійних солей на основі 6-галогенметильних похідних дигідропіримідин-2-ону в процесі ініційованого окиснення кумену.



Використані наступні сполуки: броміди 4-феніл-5-етоксикарбоніл-6-(диметилгідроксипропіламоній)-метил-3,4-дигідропіримідин-2-ону (**I**), 4-(*n*-метоксифеніл)-5-етоксикарбоніл-6-(диметилгідроксипропіламоній)метил-3,4-дигідропіримідин-2-ону (**II**), 4-(*m*-нітрофеніл)-5-етоксикарбоніл-6-(диметилгідроксипропіламоній)метил-3,4-дигідропіримідин-2-ону (**III**), *n*-нітробензилдиметил(гідроксипропіл)амонію (**IV**) і 4-феніл-5-етоксикарбоніл-6-(піридиній)метил-3,4-дигідропіримідин-2-ону (**V**).



Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (**I**), 4-CH<sub>3</sub>O-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**II**), 4-O<sub>2</sub>N-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**III**)

Вказані сполуки одержували шляхом трикомпонентної циклоконденсації Біджінеллі за участі ароматичного альдегіда, сечовини та бромацетооцтового естера [8]. Одержані сполуки далі вводили в реакцію з диметил(гідроксипропіл)аміном або піридином. Сполуку (**IV**) одержували взаємодією *p*-нітробензилброміду з диметил(гідроксипропіл)аміном.

Для тестування інгібуючої ефективності одержаних сполук використовувалася модельна система рідиннофазного окиснення кумену за низьких температур. Вивчення кінетики окиснення кумену проводилося газометричним методом, шляхом вимірювання кількості поглинутого кисню. Еталонним ініціатором системи проведення досліджень і визначення швидкостей реакцій слугував динітрил азоізомаляної кислоти (2,2-азобісізобутиронітрил) (АІБН) [9].

Досліди проводилися за температури 343 К, концентрація ініціатора складала  $1 \cdot 10^{-2}$  моль/л; концентрація антиоксиданта –  $1 \cdot 10^{-3}$  моль/л.

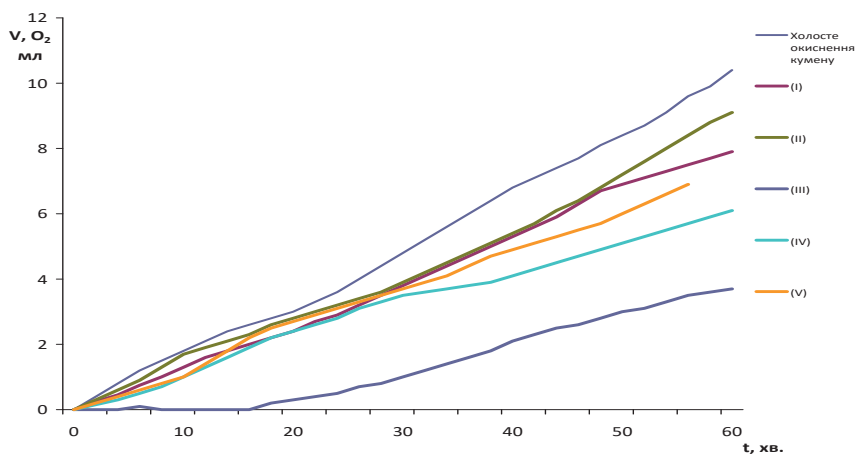


Рис. 1. Кінетичні криві поглинання кисню при ініційованому окисненні кумену в присутності похідних 3,4 дигідропіримідин-2-ону V(кумен) = 10 мл, [АІБН] =  $1 \cdot 10^{-2}$  моль/л, [ІнН] =  $1 \cdot 10^{-3}$  моль/л, T = 343 К 1 – без добавки (контрольний дослід); 2 – сполука **II**; 3 – сполука **I**; 4 – сполука **V**; 5 – сполука **IV**; 6 – сполука **III**

Кінетичні криві поглинання кисню при ініційованому окисненні кумену без добавок (контрольний дослід) і з добавками вказаних вище похідних ди-

гідропіримідинону наведені на рис. 1. Як видно з рис. 1, ініційоване окиснення кумену в присутності похідних 3,4-дигідропіримідин-2-ону, які містять у 6-положенні дигідропіримідинонового циклу амонійне угруповання, відбувається повільніше порівняно з контрольним дослідом. Період індукції (~15 хв) спостерігається тільки у випадку використання сполуки **III**.

З тангенсу кута нахилу одержаних прямих поглинання кисню при ініційованому окисненні кумену розрахована швидкість поглинання кисню за даних умов. Результати наведені в табл. 1.

Таблиця 1

Значення величин швидкості поглинання кисню та періоду індукції при ініційованому окисненні кумену в присутності сполук **I - V**.

$$V(\text{кумену}) = 10 \text{ мл}, [\text{АІБН}] = 1 \cdot 10^{-2} \text{ моль/л}, T = 343 \text{ К}$$

№ п/п	Сполука	Швидкість поглинання кисню $W_0 \cdot 10^{-3}$ , мл/с	Тривалість періоду індукції, хв
1	-	2,8	-
2	<b>I</b>	1,8	відсутній
3	<b>II</b>	1,9	відсутній
4	<b>III</b>	0,8	15
5	<b>IV</b>	1,5	відсутній
6	<b>V</b>	1,6	відсутній

Як видно з табл. 1, бромід 4-феніл-5-етоксикарбоніл-6-(диметилгідроксипропіламоній)-метил-3,4-дигідропіримідин-2-ону (сполука **I**) дещо сповільнює процес окиснення кумену (~ в 1,5 рази). Введення метоксигрупи в *n*-положенні фенільного замісника у 4-ому положенні дигідропіримідинонового циклу (сполука **II**) практично не впливає на досліджуваний процес порівняно зі сполукою **I**. Отже, електронодонорні замісники не впливають на інгібіторні властивості похідних дигідропіримідинону в процесі окиснення кумену. Заміна у 4-му положенні дигідропіримідинонового циклу *n*-метоксифенільного замісника на *m*-нітрофенільний (сполука **III**) призводить до помітного гальмування досліджуваного процесу (поз. 4, табл. 1). Більше того, з'являється період індукції тривалістю 15 хвилин (рис. 1). Отже, введення у фенольний замісник у 4-му положенні дигідропіримідинонового циклу електроноакцепторних груп призводить до підвищення антиоксидантних властивостей відповідних похідних 3,4-дигідропіримідинону.

Для виявлення ролі дигідропіримідинонового кільця у досліджуваному процесі проведено окиснення кумену у присутності сполуки **IV**, в якій дигідропіримідиноновий цикл відсутній. Як видно з табл. 1, дана сполука також сповільнює процес окиснення кумену майже у 2 рази, що свідчить про вагому роль позитивно зарядженого амонійного нітрогену. Однак це сповільнення менше, ніж для сполуки **III**, до складу молекули якої входить дигідропіримідиноновий цикл. Це означає, що участь у сповільненні окиснення бере також дигідропіримідиноновий фрагмент, а саме сечовинне угруповання.

Для виявлення ролі природи позитивно зарядженого четвертинного нітрогену проведено окиснення у присутності сполуки **V**, яка у 6-му положенні дигідропіримідинонового циклу містить піридиніметильний замісник. У цьому випадку швидкість процесу суттєво не змінюється порівняно зі сполукою **I** (табл. 1). Можна зробити висновок, що природа четвертинного позитивно зарядженого

атома нітрогену у структурі похідних 3,4-дигідропіримідин-2-ону суттєво не впливає на їх антиоксидантні властивості.

Порівнюючи одержані результати з даними роботи [10], можна зробити висновки, антиоксидантні властивості сполук **I**, **II**, **IV** і **V** зумовлені сповільненням розкладу гідропероксиду кумену, проміжного продукту окиснення кумену. У випадку сполуки **III** має місце ще й обрив ланцюгів на молекулі інгібітора.

### Список використаних джерел

1. Едимечева И.П. и др. Взаимодействие пространственно экранированных фенолов и хинонов с органическими радикалами // ЖОХ –2005.– Т. 75, Вып. 4. – С. 632-635.
2. Опейда Й.О. Синтетичні і природні антиоксиданти – Вінниця, Львів: ДонНУ, 2016. – 190 с.
3. Вдовина С. В. Новые возможности классической реакции Биджинелли // Успехи химии. – 2008. – №77(12) – С. 1091-1011.
4. Lloyd J. Dihydropyrazolopyrimidines containing benzimidazoles as Kv 1.5 potassium channel antagonists // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – 2009. – №19. – P.5469-5473.
5. Єфтенєва Р.І., Вовк М.В., Лявинець О.С. Біфункціональні інгібітори окислювальних систем: синтез і властивості//Наук. вісник ЧНУ– 2011. – Вип. 581. – С. 35-40.
6. Єфтенєва Р.І., Вовк М.В., Лявинець О.С. Синтез і антиоксидантні властивості похідних 3,4-дигідропіримідин-2(1H)-онів//Наук. вісник ЧНУ– 2012. – Вип. 606. – С. 43-48.
7. Єфтенєва Р.І., Кошова Я.І., Велігіна Є.С., Кушнір О.В., Вовк М.В., Лявинець О.С. Вплив деяких похідних 3,4-дигідропіримідин-2-ону на розклад гідропероксиду кумену// Наук. вісник ЧНУ– 2015. – Вип. 753. – С. 46-52.
8. Карре С.О. Biologically active dihydropyrimidones of the Biginelly-type – a literature survey // Eur. J. Med. Chem. – 2000. – V. 35. – P. 1043-1052.
9. Антоновский В.Л., Хурсан С.Л. Физическая химия органических пероксидов. - М.:ИКЦ «Академкнига», 2003. – 391 с.
10. Єфтенєва Р. І., Лявинець О. С., Малецька С. П. Антиоксидантні властивості похідних 3,4-дигідропіримідин-2(1H)-ону // Наук. вісник ЧНУ □– 2014. □– Вип. 722. – С. 48-54.

УДК 577.152'1:581.142:633.19:546.815:546.48

**Гатальская М.Н., Дроздова Н.И.**

*Гомельский государственный университет имени Франциска Скорины*

### **ВЛИЯНИЕ ИОНОВ СВИНЦА И КАДМИЯ НА СУММАРНУЮ АМИЛОЛИТИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ ПРОРОСТКОВ ОЗИМОЙ ТРИТИКАЛЕ**

Изучено влияние ионов свинца и кадмия на суммарную активность  $\alpha$ - и  $\beta$ -амилаз в проростках озимой тритикале сорта «Динаро» при полиэлементном загрязнении среды прорастания. Установлено достоверное ингибирование суммарной активности при концентрации ионов металлов 2, 4 и 10 ПДК по сравне-

нию с контрольными группами на 10,4 %; 21,4 % и 33,64 % соответственно. Выполнена процедура множественной корреляции и регрессии, получены уравнения линейной регрессии Пирсона для расчетов прогнозной активности амилазы в зависимости от концентрации свинца и кадмия в среде прорастания.

The influence of lead and cadmium ions on the total activity of  $\alpha$ - and  $\beta$ -amylase in the winter triticale germs of the «Dinaro» variety was studied for polyelement contamination of the germination medium. A significant inhibition of the total activity at a concentration of metal ions of 2, 4 and 10 MPC was established, in comparison with the control terms, by 10.4%; 21.4% and 33.64% respectively. The procedure of multiple correlation and regression was performed, the Pearson linear regression equations obtained for calculating the prognosis of amylase activity depending on the concentration of lead and cadmium in the germination medium.

**Ключевые слова:** полиэлементное загрязнение, ионы свинца и кадмия, суммарная активность амилазы, озимое тритикале.

Основными источниками поступления тяжелых металлов в почвы сельскохозяйственного назначения является использование средств химизации, близкое расположение объектов урбанизации: автомагистралей, промышленных зон.

При исследовании механизмов влияния ионов тяжелых металлов особый интерес представляет не только изучение накопления их в растительной продукции, но и влияние на метаболические процессы. Одним из подходов является изучение влияния токсикантов на биохимические процессы, протекающие в растительной клетке.

Амилазы – ферменты, под действием которых происходит гидролиз крахмала с образованием декстринов и мальтозы, то является необходимым условием мобилизации запасного питательного вещества, обеспечивающего энергией ростовые процессы в проростках зерновых культур. Таким образом, активность амилаз достоверно коррелирует с морфометрическими параметрами проростков, о чем было указано авторами в работах [1, 2].

Амилазы гидролизуют неизмененные крахмальные зерна и крахмальный клейстер. В растениях действуют два вида амилаз:  $\alpha$ -амилаза (1,4- $\alpha$ -D-глюкан-глюканогидролаза), содержащаяся в проросшем зерне. А-Амилаза гидролизует в крахмале  $\alpha$ -1,4-глюконовые связи и действует беспорядочно;  $\beta$ -амилаза (1,4- $\alpha$ -D-глюкан-мальтогидролаза), последовательно отщепляющая в полисахаридах остатки мальтозы и действующая с нередуцирующих концов. В-Амилаза гидролизует  $\alpha$ -1,4-гликозидные связи [3].

**Цель работы:** изучить влияние ионов свинца и кадмия на амилолитическую активность проростков озимой тритикале в условиях полиэлементного загрязнения.

Объектом исследования являлось зерно оз. тритикале сорта «Динаро».

**Материалы и методы исследования.** Для изучения влияния различных концентраций свинца и кадмия при полиэлементном присутствии в среде прорастания были выделены контрольные и опытные группы, каждая из которых содержала по 5 г зерна. Контрольная группа проращивалась с добавлением дистиллированной воды объемом 20 мл, опытные группы - с добавлением 20 мл растворов солей  $Pb(NO_3)_2$  и  $Cd(NO_3)_2$  с концентрациями, соответствующими 1; 2; 4 и 10 ПДК каждого металла. Исходные концентрации свинца и кадмия в зерне

составляли соответственно 0,26 мг/кг и 0,029 мг/кг и не превышали нормативных показателей ПДК [4].

Проращивание зерна проводили в течении трех суток, с последующим определением амилолитической активности [5]. Изменения в суммарной активности  $\alpha$ - и  $\beta$ -амилаз под влиянием различных концентраций ионов свинца и кадмия при полиэлементном загрязнении представлены в таблице 1.

Таблица 1

Суммарная активности  $\alpha$ - и  $\beta$ -амилазы в условиях эксперимента в мг гидролизованного крахмала за 60 мин/г сухой массы

Условия эксперимента	Суммарная активность $\alpha$ - и $\beta$ -амилазы
Контроль	38,63±0,64
ПДК 1	37,33±0,36
ПДК 2	34,50±0,44
ПДК 4	30,25±0,34
ПДК 10	25,55±0,47

Выявлено усиление ингибирования суммарной активности амилазы при полиэлементном загрязнении. В среде проращивания с концентрациями ионов свинца и кадмия соответствующими 2; 4; и 10 ПДК наблюдалось уменьшение суммарной амилолитической активности  $\alpha$ - и  $\beta$ -амилазы по сравнению с контрольными группами на 10,4 %; 21,4 % и 33,64 % соответственно.

Для проверки гипотезы о достоверном влиянии ионов тяжелых металлов на изменение активности амилазы в проростках озимой тритикале проведен однофакторный дисперсионный анализ, результаты которого представлены на рисунке 1. Показатели суммарной активности амилаз при совместном присутствии ионов кадмия и свинца в опытных группах (при содержании ионов, соответствующем 2; 4 и 10 ПДК), достоверно отличаются от активности амилазы в контроле.

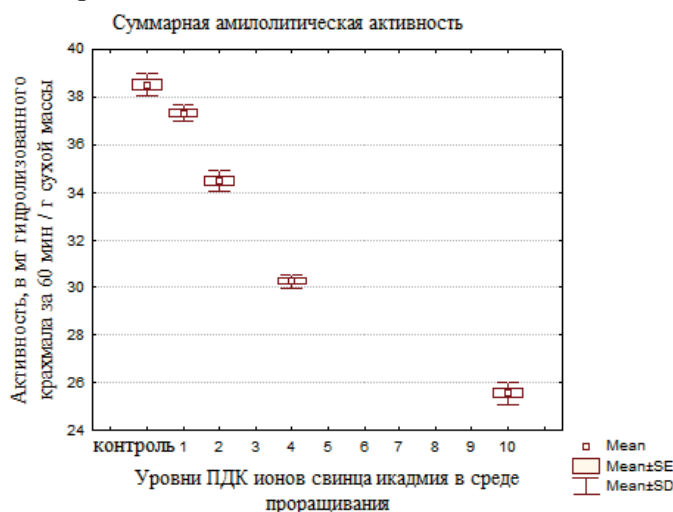
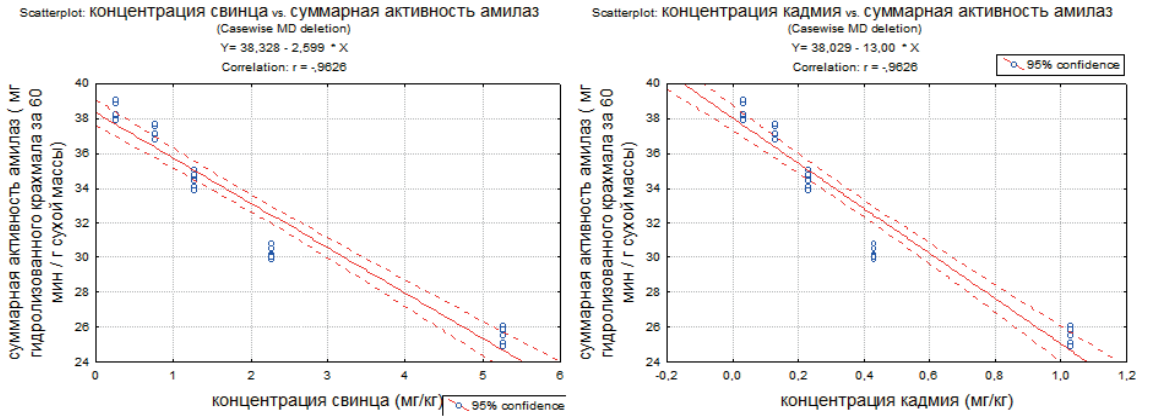


Рис. 1. Изменение суммарной активности  $\alpha$ - и  $\beta$ -амилаз проростков озимой тритикале при полиэлементном загрязнении

Выявлена достоверная обратная зависимость амилолитической активности от концентрации ионов свинца ( $r = -0,96$ ) и кадмия ( $r = -0,96$ ), при  $p < 0,05$  (рисунок 2):



А. Б.

Рис. 2. Корреляционная связь суммарной активности амилаз с концентрацией ионов свинца (А) и кадмия (Б) в среде проращивания

Так как представленные коэффициенты корреляции достоверны при уровне значимости  $p \leq 0,05$ , это обстоятельство позволяет провести процедуру множественной корреляции и регрессии (таблица 2).

Таблица 2

Параметры множественной корреляции и регрессии

Амилаза	r	F	p			
				a	Pb <sup>2+</sup> b	Cd <sup>2+</sup> c
Активность	0,94	101,37	<0,000	37,94	-1,24	-6,19

Множественный коэффициент корреляции имеет высокое значение 0,94, что свидетельствует о достоверности корреляции и регрессии, при  $F \geq F_{st}$  и уровне значимости  $p \leq 0,05$ . Полученные статистические параметры использовали для построения модели, где результативным признаком являются значения ферментативной активности амилазы в проростках озимой тритикале (Сi). Независимые переменные – предельно допустимые концентрации ионов свинца и кадмия (CPb<sup>2+</sup>, CCd<sup>2+</sup>):  $C \text{ amylase} = f(CPb^{2+}, CCd^{2+})$ .

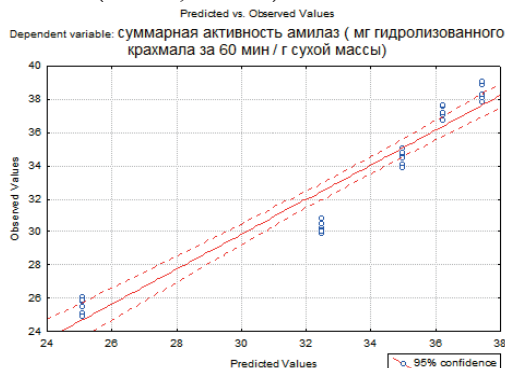


Рис. 3. Адекватность модели для расчета амилолитической активности в проростках озимой тритикале

Уравнения регрессии представлены линейными уравнениями Пирсона:

$$C_i = a + b \cdot CPb^{2+} + c \cdot CCd^{2+},$$

где Сi – показатель суммарной активности амилазы в проростках; Сj – концентрация кадмия и свинца; а – d – коэффициенты уравнения регрессии.

Проверка адекватности полученной модели представлена на рисунке 3.

Таким образом, установлено достоверное ингибирование суммарной активности амилаз при концентрации ионов металлов 2, 4 и 10 ПДК по сравнению с контрольными группами на 10,4 %; 21,4 % и 33,64 % соответственно. Получены уравнения линейной регрессии Пирсона для прогнозных расчетов активности амилаз в проростках тритикале в условиях загрязнения ионами свинца и кадмия, которые характеризуются высокой степенью достоверности и могут быть использованы в указанном диапазоне измерений независимых признаков.

### Литература

1. Гатальская, М.Н. Оценка влияния ионов свинца на морфометрические параметры проростков оз. тритикале / М.Н. Гатальская, А.В. Овсянкова, Н.И. Дроздова // Актуальные научные исследования в современном мире: сборник научных трудов. – Переяслав-Хмельницкий, 2017. – № 12 (32). – С. 66 – 70.
2. Гатальская, М.Н. Влияние ионов свинца и кадмия на морфометрические параметры проростков озимой тритикале / М.Н. Гатальская // Молодежь – науке. 2017: Материалы молодежных научно-практических конференций Псковского государственного университета. Т. II. Часть I. – Псков: Издательство Псков ГУ, 2017. – С. 28 – 30.
3. Козьмина, Н.П. Биохимия зерна и продуктов его переработки / Н.П. Козьмина. – М.: Колос, 1976. – 374 с.
4. Об утверждении Санитарных норм, правил и гигиенических норм "Гигиенические требования к качеству и безопасности продовольственного сырья и пищевых продуктов" и признании утратившими силу некоторых постановлений Главного государственного санитарного врача РБ и постановлений Министерства здравоохранения РБ». Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 09 июня 2009 года N 63: Национальный реестр правовых актов Республики Беларусь, 2009. – Введен 30.12.2009. – Минск: Министерства здравоохранения РБ, 2009. – 18 с.
5. Ермаков, А.И. Методы биохимического исследования растений / А.И. Ермаков. – Л.: Агропромиздат, 1987. – 430 с.

УДК 547.235.2+615.281.9

<sup>1</sup>Герич О.Ю., <sup>1</sup>Скрипська О.В., <sup>1</sup>Ягодинець П.І., <sup>2</sup>Бурденюк І.П.,  
<sup>2</sup>Бліндер О.О., <sup>2</sup>Ташук К.Г.

<sup>1</sup>Чернівецький національний університет імені Юрія Федьковича

<sup>2</sup>ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»

### СИНТЕЗ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИМІКРОБНОЇ АКТИВНОСТІ АЗОМЕТИНОВИХ ПОХІДНИХ 5-ФЕНІЛАЗОСАЛЦИЛОВОГО АЛЬДЕГІДУ

Конденсацією 5-фенілазосалцилового альдегіду з первинними ароматичними амінами отримано ряд азометинових барвників. Серед синтезованих речовин знайдено такі, що виявляють високу антимікробну активність стосовно *S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922 та *Bacillus* ПЖА 3349.

**Ключові слова:** азометинові барвники, антимікробна активність.

Конденсацией 5-фенилазосалицилового альдегида с первичными ароматическими аминами получен ряд азометиновых красителей. Некоторые из полученных соединений обладают высокой антимикробной активностью относительно штаммов *S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922 и *Bacillus* ПЖА 3349.

**Ключевые слова:** азометиновые красители, антимикробная активность.

The azomethine compounds are prepared by the condensation between 2-hydroxy-5-phenyldiazenylbenzaldehyde and primary amine. Some of the synthesized compounds exhibit a high antimicrobial activity against strains of *S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 6633 and *Bacillus* ПЖА 3349.

**Key words:** azomethine dyes, antimicrobial activity.

Азосполуки – важливий клас синтетичних органічних речовин, що знайшли застосування в ряді галузей науки і техніки як індикатори, харчові добавки, барвники, ініціатори радикальних реакцій та терапевтичні речовини [1]. Властивість окремих азобарвників змінювати колір у залежності від значення рН середовища дозволяє використовувати їх в аналітичній практиці як індикатори (метиловий оранжевий, метиловий червоний). Азобарвники – тартразин Е-102, сонячний захід Е-110, кармазин Е-122, понсо 4R Е-124, чорний блискучий Е-151 – є харчовими барвниками [2]. Азобарвники є найчисельнішою і найважливішою групою органічних барвників, які дають всю гаму кольорів – від жовтого до чорного. Вони складають майже третину всього виробництва барвників, а за кількістю марок стоять на першому місці серед решти класів барвників. Ними можна фарбувати всі види природних, штучних і синтетичних волокон, пластмас, шкіри, паперу, гумових виробів та ін. [3]. У медицині використовують похідні азосполук як хіміотерапевтичні препарати (салазопіридазин, салазодиметоксин) для лікування пацієнтів з неспецифічним виразковим колітом та хворобою Крона. Похідне сульфаніламідних препаратів – салазосульфадіридин є кишковим протизапальним та антиревматичним засобом. Азопохідне – феназопіридин – анальгетик, що застосовується як болезаспокійливий засіб при запальних захворюваннях сечовивідних шляхів [4].

До азометинів відносять органічні сполуки, що містять у молекулі  $-C=N-$  зв'язок. Так як ці речовини легко гідролізуються у кислому середовищі їх не використовують для фарбування тканин. Проте їх використовують у кольоровій фотографії, так як проявлені і висушені плівки та відбитки надалі не піддаються мокрим обробкам. Азометинові барвники, які містять в ароматичному ядрі гідроксильну групу у *орто*-положенні до азометинової групи, при обробці солями металів (Cu, Cr, Ni, Co, Fe) та ін. дають нерозчинні комплекси, багато з яких (особливо біс-азометини) – хороші пігменти. Утворені комплекси азометинових барвників володіють високою світлостійкістю [5].

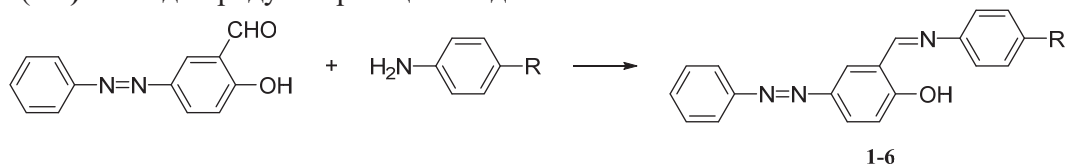
Беручи до уваги фізико-хімічні властивості азосполук як барвників, індикаторів рН середовища, фармакологічних засобів синтез і дослідження сполук цього класу є актуальним.

Метою нашої роботи є синтез нових азометинових похідних 5-фенілазосалицилового альдегіду та дослідження їх антимікробної активності.

Об'єктом дослідження обрано 5-фенілазосалициловий альдегід, який є вихідною речовиною для синтезу нових біологічно активних субстанцій.



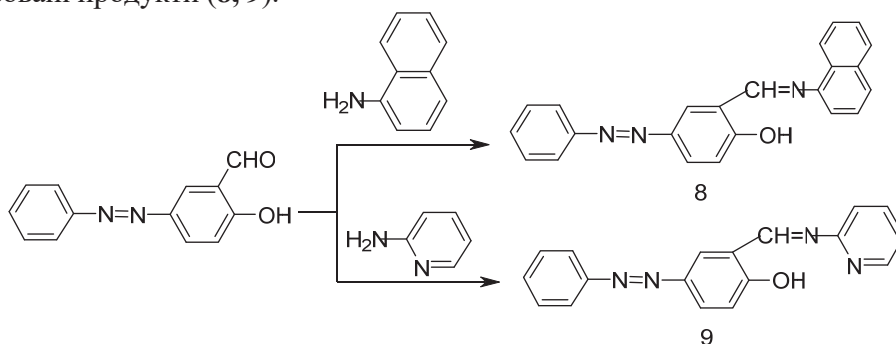
Нами показано, що 5-фенілазосаліциловий альдегід взаємодіє з аніліном та його похідними за кип'ятіння в бутанолі протягом 1,5 год з утворенням азометинів (1-6). Виходи продуктів реакції складають 76-90 %.



R = H (1), COOH (2), SO<sub>3</sub>H (3), NO<sub>2</sub> (4), CH<sub>3</sub> (5), OCH<sub>3</sub> (6).

Утворення азометинів відбувається внаслідок приєднання амінокомпоненти до карбонільної групи з наступним відщепленням води. Реакцією саліцилового альдегіду з *p*-амінобензойною кислотою за тих же умов отримано відповідний азометин (7) з 68 % виходом.

Конденсацією вихідної речовини з 1-амінонафталеном і 2-амінопіридином синтезовані продукти (8, 9).



При взаємодії 5-фенілазосаліцилового альдегіду з тіосемікарбазидом одержано відповідний тіосемікарбазон (10).

Синтезовані сполуки – це кристалічні речовини світло-жовтого, помаранчевого та темно-коричневого кольорів, добре розчинні у ДМСО з утворенням прозорих, різної інтенсивності забарвлень, розчинів. Розчини препаратів стійкі при зберіганні за кімнатної температури.

Індивідуальність одержаних сполук підтверджено методом тонкошарової хроматографії, склад – результатами кількісного елементного аналізу, а будова – даними вимірів ІЧ та ЯМР <sup>1</sup>H спектрів.

Визначення антимікробної активності сполук проводилося *in vitro* за загальновідомою методикою двократних розведень препаратів у рідких живильних середовищах – 1 % МПБ та середовище Сабуро [6]. Як тест-культури мікроорганізмів у дослідах використовували еталонні музейні штами бактерій і грибів, а саме *S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *Bacillus* ПЖА 3349, *C. albicans* ATCC 8853/683.

Мінімальні бактеріостатичні концентрації досліджуваних препаратів відносно використаних тест-культур мікроорганізмів (МБсК) знаходились у межах 7,9 - 250,0 мкг/мл. Бактерицидна концентрація (МБцК) проявлялася при 31,25 - 500,0 мкг/мл.

Антистафілококову дію речовин (2) та (9), як найбільш активних серед сполук досліджуваної групи, повторно визначено відносно п'яти антибіотикостійких штамів золотистих стафілококів, виділених від хворих з інфекціями сечовидільної системи. Мінімальні, інгібуючі зростання тест-культури *S. aureus* ATCC 25923

концентрації сполук (2) та (9) становили 7,9 та 15,6 мкг/мл. Азометин 5-фенілазосаліцилового альдегіду (2) показав вищу активність у порівнянні з азометином саліцилового альдегіду (7). Це доводить, що введення фенілазоугруповання підвищує антимікробну активність азометину. Тіосемікарбазон (10) виявив значну антимікробну та протигрибкову активність у відношенні до всіх тест-штамів.

Варто відзначити, що більш стійкі до дії антисептиків грам-негативні бактерії (*E. coli*, *P. aeruginosa*) також реагували на дію похідних азометинів. МБСК препаратів знаходились у межах 15,6 - 250,0 мкг/мл, МБцК відповідно 62,5 - 500,0 мкг/мл. Мінімальні фунгістатичні концентрації досліджуваних азоазометинових похідних відносно патогенних грибів *C. albicans* знаходились у межах 31,25 - 250,0 мкг/мл, відповідні фунгіцидні концентрації відповідали значенням 62,5 - 500,0 мкг/мл.

Відносно грам-позитивних штамів *Bacillus* ПЖА 3349 азометинові похідні 5-фенілазосаліцилового альдегіду діяли в діапазоні доз МБСК – 15,6 - 250,0 мкг/мл, МБцК – 31,25 - 250,0 мкг/мл.

У результаті проведених досліджень встановлено ефективність і широкий спектр антимікробної дії *in vitro* азометинових похідних 5-фенілазосаліцилового альдегіду. Отже, подальший направлений синтез із дослідженням біологічної активності цього класу сполук заслуговує на увагу і доцільно його продовження.

#### Список використаних джерел

1. Kurtoglu G. A novel azo-azomethine based fluorescent dye and its Co(II) and Cu(II) metal chelates / G. Kurtoglu, B. Avar, H. Zengin // Journal of Molecular Liquids – 2014. – Vol. 200, Part B, – P. 105-114.
2. Смирнов Е.В. Пищевые красители: справочник. / Е. В. Смирнов. – СПб. : Профессия, 2009. – 352 с.
3. Венгржановський В. А. Хімічна технологія опоряджувальних матеріалів. (Хімія барвників): Навчальний посібник. / В. А. Венгржановський – Хмельницький: ХНУ, 2004. – 199 с.
4. Машковский М. Д. Лекарственные средства : Пособие по фармакопее для врача / М. Д. Машковский – М.: Новая волна, 2012. – 1216 с.
5. Степанов Б. И. Введение в химию и технологию органических красителей / Б. И. Степанов. – М.: Химия, 1984. – 592 с.
6. Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Р.У. Хабриев – М.: Бионт, 2000. – С. 264–273.

УДК 543.645.3

Глущенко М.В., Качан С.В.

Національний педагогічний університет ім. М.П. Драгоманова

### АНАЛІЗ ПОТЕНЦІЙНОЇ НЕБЕЗПЕКИ ХІНІНУ В ЯКОСТІ ХАРЧОВОЇ ДОБАВКИ

В даному дослідженні було проаналізовано структуру та токсичну дію хініну. Розроблена методика кількісного визначення хініну в умовах навчальних закладів. Проведено якісне та кількісне визначення хініну в напої.

**Ключові слова:** алкалоїд, хінін, харчова добавка, якісне визначення, кількісне визначення.

В данном исследовании были проанализированы структура и токсическое действие хинина. Разработана методика количественного определения хинина в условиях учебных заведений. Проведено качественное и количественное определение хинина в напитке.

**Ключевые слова:** алкалоид, пищевая добавка, качественное определение, количественное определение.

In this research work the structure and toxic effects of quinine have been analyzed. The method of quantitative quinine determination in training laboratories has been developed. The qualitative and quantitative determination of quinine in the drink has been carried out.

**Key words:** alkaloid, quinine, food additive, qualitative determination, quantitative determination.

При використанні харчових добавок важливу роль відіграє аналіз короткочасного та довготривалого впливу добавки на організм людини. Важливою складовою такого контролю є аналіз діючих кількостей речовини. Саме тому є актуальною розробка та адаптація методик кількісного визначення харчових добавок. Об'єктом нашого дослідження став хінін, що застосовується в якості ароматизатора у деяких видах напоїв – тоніках. Мета нашого дослідження – проаналізувати шкідливий вплив хініну та розробити ефективну методику його кількісного визначення, адаптовану під умови навчальних закладів.

Хінін – алкалоїд, який має яскраво виражений гіркий смак. Раніше використовувався як протималярійний засіб, оскільки має антипіретичні, знеболюючі властивості, та здатний пригнічувати малярійні плазмодії – збудники малярії. В наш час витіснений з лікувальної практики більш ефективними синтетичними препаратами, але досі використовується як харчова добавка.

Хінін, як і будь-які алкалоїди, має досить високу біологічну активність, а отже, кількість цієї харчової добавки, та її вплив на фізіологічні процеси мають пильно контролюватись. Згідно стандартів управління продовольства та медикаментів США, УПМ (англ. Food and Drug Administration, FDA), кількість хініну, в якості ароматизатору, у газованих напоях не повинна перевищувати 83ppm. Летальна доза хініну складає 10г.

Проаналізувавши літературу, були встановлені властивості хініну та деякі продукти його метаболізму. Оскільки хінін складається з хінолінового (рис.1 а) та хінонуклідинового циклів (рис.1 б) і має два атоми Нітрогену різної кислотності, йому властиве утворення двох рядів солей, в яких центром протонування є або хінонуклідиновий атом Нітрогену або обидва атоми Нітрогену.

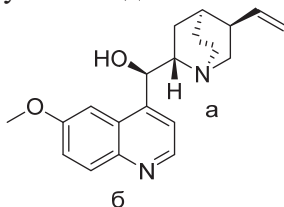


Рис.1 Будова молекули хініну

Хінуклідиновий ряд солей, при окисненні та нагріванні, перегрупується у форму хінотоксину (рис.2). Хінотоксин – вторинна основа кетонного характеру. Має яскраво виражені токсичні властивості.

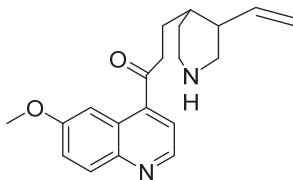


Рис.2 Будова хінотоксинної форми хініну

В людському організмі хінін окиснюється в положеннях хінолінового та хінуклідинового циклів. Продуктами окиснення є 2-оксихінін, 2'-оксихінін та діоксихінін. Хінуклідиновий цикл також може окиснюватись до гемохіної кислоти. Метаболіти та незначна частина хініну, що не зв'язалась, виводяться з сечею [1, с. 236].

В наукових джерелах хінін описують як типову протоплазматичну отруту, адже він блокує ферментативні та біохімічні процеси клітини. У токсичних дозах хінін пригнічує кору головного мозку, викликаючи запаморочення та нудоту. За ідіосинкразії до хініну, навіть малі його дози можуть викликати еритему, кровотечі, підвищення температури тіла та гемоглобінурійну лихоманку. Особливої небезпеки зазнають вагітні, оскільки хінін має деякі абортивні властивості, може спровокувати скорочення м'язів матки [1,с. 236] та маткові кровотечі. У великих дозах хінін може спричинити аномалії розвитку плоду, які викликають втрату слуху, порушення розвитку та деформацію кінцівок і черепу. За даними досліджень Інституту фармакології Томського наукового центру СВ РАМН встановлено, що великі одноразові дози хініну пригнічують утворення сперматозоїдів у самців мишей. Кореляція даних досліджень до людського організму може стати вирішальним фактором у забороні використання хініну в якості харчової добавки або підвищенні рівня уваги зі сторони органів контролю якості харчових продуктів.

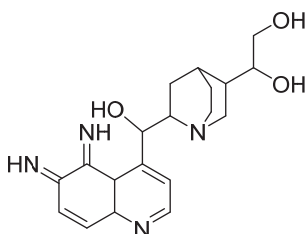


Рис. 3 Будова молекули талейохіну

Перед початком кількісного аналізу було проведено якісне визначення хініну. При підкисленні досліджуваного зразка неорганічними кислотами з'являлась характерна синя флуоресценція, що вказує на наявність хініну. Опромінення розчину ультрафіолетом посилює флуоресценцію. Хінін змінює колір своєї флуоресценції в залежності від рівня рН. У кислому середовищі хінін мав блакитну флуоресценцію, у лужному середовищі - фіолетову флуоресценцію, а продукти окиснення хініну мали жовто-зелену флуоресценцію. За наявності хлорид-йонів флуоресценція помітно послаблюється. Також була проведе-

на талейохінна реакція. При додаванні до попередньо упареної проби напою, що містить хінін, бромної води, а потім розчину амоніаку, утворюється талейохін (рис.3) зеленого кольору.

У нейтральному середовищі забарвлення талейохіну змінюється на синє, а при додаванні кислоти – на червоне або фіолетове.

Для кількісного визначення хініну була розроблена методика, адаптована до можливостей навчальних лабораторій. Основою став метод осадження, запропонований у [2]. Осадження алкалоїдів проводиться йодом у нейтральному або кислому середовищі. Оскільки кількість осаду незначна, а сам осад утворює колоїд, було вирішено додавати стандартний розчин йоду в надлишку, відтитровуючи надлишок стандартним розчином натрій тіосульфату у присутності індикатора – крохмалю. Розчин титрується до ледь помітного жовтого кольору, після чого додається крохмаль, що забарвлює розчин з йодом у синій колір. Розчин дотитровують до зникнення забарвлення. У зазначеній методиці не було вказано кількісного співвідношення об'ємів досліджуваного розчину та розчину йоду, тому було проведено два титрування з різними співвідношеннями (табл.1):

Таблиця 1

Співвідношення об'ємів V(Хінін):V(I <sub>2</sub> )	Об'єм аліквоти напою, см <sup>3</sup>	Об'єм йоду, см <sup>3</sup>	Середній об'єм витраченого титранту, см <sup>3</sup>
2:1	20,00	10,00	5,2
10:1	50,00	5,00	2,4

Після проведення розрахунків отримали такі значення (табл.2):

Таблиця 2

Титрування, №	Об'єм аліквоти зразку, см <sup>3</sup>	Співвідношення об'ємів V(Хінін):V(I <sub>2</sub> )	Маса хініну в аліквоті, г	Значення маси хініну в 0.5л пляшці, г
1	20,00	2:1	0,0016220	0,040
2	50,00	10:1	0,0040552	0,040

Проаналізувавши результати аналізу, нами встановлено, що уміст хініну складає 80ppm, а отже, не перевищує зазначену FDA норму у 83ppm. Але уміст хініну знаходиться близько до межі максимально дозволеної кількості в якості ароматизатору. Біохімічний аналіз впливу хініну та його оптично-активних ізомерів на організм людини, методи їхнього кількісного визначення у різноманітних об'єктах потребують проведення додаткових досліджень.

### Література:

1. Крамаренко В. Ф. Токсикологическая химия / В. Ф. Крамаренко. – К.: Вища Школа, 1989. – 447 с.
2. Пассет Б.В. Практикум по техническому анализу и контролю в производстве химико-фармацевтических препаратов и антибиотиков / Пассет Б.В., Антипов М.А. – М: Медицина, 1981. – 272 с.

Дедусь Г.В., Лукашова Н.І.

*Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя*

## **ОСОБЛИВОСТІ ЕКОЛОГІЧНОЇ СКЛАДОВОЇ У ЗМІСТІ ШКІЛЬНОЇ ХІМІЧНОЇ ОСВІТИ**

У статті проаналізовано формування екологічної компетентності учнів засобами хімії як навчального предмета. Досліджено комплексний характер екологічних знань та напрями реалізації міжпредметного підходу в практиці освітньо-виховного процесу.

**Ключові слова:** екологічна компетентність, міжпредметні зв'язки, особистісно-орієнтований підхід.

В статье проанализировано формирование экологической компетентности учащихся средствами химии как учебного предмета. Исследован комплексный характер экологических знаний и направление реализации междисциплинарного подхода в практике учебно-воспитательного процесса.

**Ключевые слова:** экологическая компетентность, междисциплинарные связи, личностно-ориентированный подход.

The article analyzes the formation of the ecological competence of students by means of chemistry as an academic subject. The complex nature of ecological knowledge and the direction of the implementation of the interdisciplinary approach in the practice of the teaching and educational process are explored.

**Key words:** ecological competence, intersubject communications, personality-oriented approach.

Переорієнтація науково-технічної стратегії з техногенної на екологічну має знайти своє відображення насамперед у екологічній освіті, яка, в свою чергу, покликана відіграти вирішальну роль у формуванні системи моральних цінностей, структури споживання та відношення людей до природи.

Вивчення хімії як навчального предмета має забезпечити у цьому напрямі вирішення таких завдань:

- вироблення в учнів розуміння зрослої ролі хімії у розв'язанні таких проблем людства, як сировинна, енергетична, продовольча, екологічна;
- формування раціонального природничо-наукового мислення, виховання елементів екологічної культури, навичок безпечного поводження з речовинами у повсякденному житті.

Екологічну освіту й виховання слід розглядати як аспект гуманізації шкільної хімічної освіти, що передбачає засвоєння суспільних духовних цінностей. Формування духовності немислиме без усвідомлення єдності людини і природи [4]. Саме тому зміст шкільного курсу хімії за допомогою посилення його екологічної та прикладної спрямованості більшою мірою наближається до учня, до його життя, життя суспільства і громадян у суспільстві, їхньої взаємодії з навколишнім середовищем [1]. В цілому це забезпечує формування екологічної компетентності учнів під час вивчення хімії як навчального предмета. Зокрема ключова компетентність «Екологічна грамотність і здорове життя» у новій програмі з хімії для основної школи [6] передбачає формування в учнів таких умінь:

- усвідомлювати причинно-наслідкові зв'язки у природі і її цілісність;

- використовувати хімічні знання для пояснення користі і шкоди здобутків хімії й хімічної технології для людини і довкілля;
- влаштовувати власне життєве середовище без шкоди для себе, інших людей і довкілля;
- дотримуватися здорового способу життя;
- безпечно поводитись із хімічними сполуками і матеріалами в побуті;
- брати участь у реалізації проектів, спрямованих на поліпшення стану довкілля завдяки досягненням хімічної науки;
- дотримуватися правил екологічно виваженої поведінки в довкіллі.

Одночасно у навчальній програмі регламентується і формування в учнів таких ставлень:

- підтримувати й утілювати на практиці концепцію сталого розвитку суспільства;
- розуміти важливість гармонійної взаємодії людини і природи;
- відповідально й ощадно ставитися до використання природних ресурсів як джерела здоров'я і добробуту та безпеки людини і спільноти;
- оцінювати екологічні ризики і бути готовим до розв'язування проблем довкілля, використовуючи знання з хімії.

Зазначене дає підстави для розробки комплексу заходів, спрямованих на екологізацію навчально-виховного процесу, які б сприяли засвоєнню учнями екологічних знань, вмінню застосовувати їх на практиці, формуванню відповідних світоглядних позицій та переконань [2; 3].

Головна особливість екологічних знань полягає у тому, що вони за своїм змістом мають комплексний характер і включають як природничо-наукові, так і пов'язані з ними соціальні, економічні, політехнічні та інші знання [5]. Завданнями екологічної освіти при вивченні шкільного курсу хімії є:

- розкрити єдність неорганічного та органічного світу, впливу діяльності людини на навколишнє середовище і формування на цій основі переконань у необхідності бережливого ставлення до природи;
- розкриття двоїстої ролі хімічної промисловості по відношенню до навколишнього середовища;
- роз'яснення двоїстої ролі речовин у природі в залежності від їх концентрації;
- розкриття особливостей науково-технічного прогресу з точки зору охорони навколишнього середовища;
- озброєння школярів практичними уміннями і навичками, необхідними для участі в заходах по захисту довкілля.

Успіх у вирішенні цих завдань зумовлений, насамперед, реалізацією в практиці освітньо-виховного процесу міжпредметного підходу, який би дозволив інтегрувати у цьому напрямі можливості всіх природничих дисциплін [5]. Разом з тим, поняття природних об'єктів та факторів впливу дозволяє конкретизувати і певною мірою розмежувати зміст екологічних питань в шкільних предметах галузі "Природознавство", що відображено в таблиці 1.

Врахування специфіки екологічного змісту всіх природничих дисциплін є важливою умовою для реалізації міжпредметних зв'язків в екологічній освіті, забезпечення конструктивної актуалізації необхідних природничих знань та ком-

плексного підходу до розуміння екологічних проблем сучасності при вивченні шкільного курсу хімії.

Таблиця 1

Специфіка природоохоронного змісту в циклі шкільних предметів галузі "Природознавство"

Шкільний предмет	Об'єкти природи, що вивчаються	Фактори впливу діяльності людини на довкілля
Географія	Ландшафт, клімат, атмосфера, гідросфера, надра, ґрунт тощо	Фізичні, хімічні, біологічні фактори (вплив на перелічені об'єкти)
Біологія	Людина, тварини, рослини, ґрунт	Фізичні, хімічні та біологічні фактори (вплив на популяції і біоценози)
Хімія	Елементи, речовини та хімічні процеси Землі Повітря і вода	Хімічні фактори (вплив на зміну речовинного складу планети)
Фізика	Фізичні тіла і процеси	Фізичні фактори (вплив на структуру і фізичні процеси Землі)

Визначаючи зміст екологічної складової у змісті шкільної хімічної освіти [1], необхідно враховувати кінцеву мету - виявлення комплексу властивостей, що характеризують відношення людини до природи. З цього погляду структура діяльності шкільного вчителя, що здійснює цілеспрямовану екологічну освіту включає в себе чотири основних компоненти:

- формування системи екологічних знань й умінь при вивченні хімії;
- формування світоглядних позицій, переконань і вчинків, що зумовлюють поведінку людини у природі;
- формування індивідуальної культури такої поведінки і прагнення до активної участі в охороні навколишнього середовища;
- використання доцільних форм та засобів впливу на школярів.

Слід наголосити, що для здійснення правильної організації навчальної діяльності учнів найбільш оптимальним є особистісно-орієнтований підхід до навчання, завдяки якому екологічні знання для кожного школяра стають особистісно цінними [4].

Складовими частинами екологічних знань є:

- основні поняття та терміни, факти, природничо-наукові закони, теорії та соціальні ідеї, проблеми та гіпотези в галузі охорони довкілля;
- політичні знання про способи природоохоронної діяльності людини, методи пізнання та історії науки;
- знання про цінності та критерії науки;
- знання про норми відношень до різних явищ взаємодії природи і суспільства.

Виходячи з екологічних знань, формується система екологічного виховання учнів і, в першу чергу, мотиви їх поведінки в безпосередньому спілкуванні з природою: патріотичні (пов'язані з бажанням зберегти і збагачувати багатства рідного краю); естетичні (пов'язані з розумінням краси природи); науково-пізнавальні (пов'язані з прагненням пізнавати закони розвитку природи, зрозуміти й оцінити наслідки впливу людини на довкілля); економічні (пов'язані з практичною оцінкою природи як джерела існування з розумінням користі для здоров'я людини).



Вивчення питань організації екологічної освіти під час вивчення загальних відомостей про неметалічні елементи у 10 класі старшої школи стане у подальшому наступним кроком нашого дослідження.

### Література

1. Буринська Ніна. Екологічна складова у змісті шкільної хімічної освіти /Н. Буринська // Біологія і хімія в школі. – 1998. - № 1. – С. 18-20.
2. Вороненко Т.І. Реалізація екологічної складової курсу хімії / Т.І. Вороненко // Біологія і хімія в сучасній школі. – 2013. - №2. – С. 31.
3. Джурка Г.Ф. Засоби формування екологічного світогляду школярів на уроках хімії / Ф.Г. Джурка / Актуальні питання підготовки майбутнього вчителя хімії : теорія і практика : Збірник наукових праць. – Випуск 2. – Вінниця : ТОВ «Ніланд-ЛТД», 2016. – С. 142–145.
4. Екологічна освіта як аспект гуманізації шкільного навчання. Актуальне інтерв'ю. // Біологія і хімія в школі. – 1999. - № 6. – С. 2-6.
5. Петрянов-Соколов И.В. / И.В. Петрянов-Соколов, Л.А. Коробейникова // Природоохранное воспитание и просвещение учащихся. Ж. Всес. хим. о-ва им. Д.И. Менделеева, 23, 546 (1983).
6. Хімія. 7–9 класи. Навчальна програма для загальноосвітніх навчальних закладів [електронний ресурс] / <https://mon.gov.ua/ua/osvita/zagalna-serednya-osvita/navchalni-programi/navchalni-programi-5-9-klas>

УДК 547.239.1 + 632.954

<sup>1</sup>Єфтьєва Р.І., <sup>1</sup>Андрійчук Ю.М., <sup>2</sup>Совінська С.В., <sup>1</sup>Кушнір О.В.

<sup>1</sup>Чернівецький національний університет імені Юрія Федьковича

<sup>2</sup>Краківська політехніка імені Тадеуша Костюшки, Польща

### СИНТЕЗ НОВИХ АМОНІЄВИХ СОЛЕЙ ПІРИДО[1,2-а]ПІРАЗИНУ ТА ВИВЧЕННЯ ЇХ АНТИОКСИДАНТНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ

Одержано ряд похідних піридо[1,2-а]піразину трикомпонентною реакцією метилідензаміщених піперазин-2-онів з ароматичними альдегідами та етиловим естером ацетооцтової кислоти. Реакцією кватернізації одержано ряд амонієвих солей піридо[1,2-а]піразину. Дослідження антиоксидантної активності методом ДФПГ проведено для всіх синтезованих сполук, виявлено сполуки з високою антирадикальною активністю.

Получено ряд производных пиридо[1,2-а]пиразина трикомпонентной реакцией метилидензамещенных пиперазин-2-онов с ароматическими альдегидами и этиловым эфиром ацетоксусной кислоты. Реакцией кватернизации получено ряд аммониевых солей пиридо[1,2-а]пиразина. Исследования антиоксидантной активности методом ДФПГ проведено для всех синтезированных соединений, определены соединения с высокой антирадикальной активностью.

A series of derivatives of pyrido[1,2-a]pyrazine was obtained by the three-component reaction of methyldene-substituted piperazine-2-ones with aromatic aldehydes and ethyl ester ethyl acetate acid. A quaternization reaction yields a series of ammonium salts of pyrido[1,2-a]pyrazine. The study of antioxidant activity by the DPPH

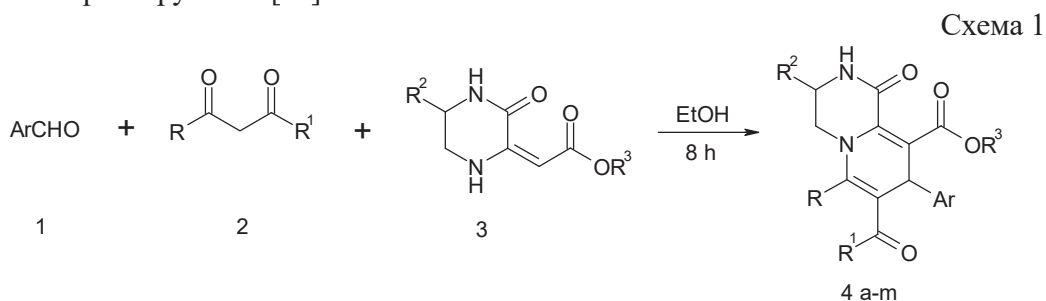
method was performed for all synthesized compounds, compounds with high antiradical activity were found.

**Ключові слова:** піридо[1,2-а]піразини, мультикомпонентні реакції, антиоксиданти, амонієві солі, ДФПГ.

Похідні піридо[1,2-а]піразину викликають цікавість завдяки їх близькості до природних сполук [1], антиконвульсантним [2], антигіпертензивним властивостям [3], як компоненти синергістичних анксиолітичних комбінацій [4], для ідентифікації та характеристики серотонінових рецепторів [5], спорідненістю до допамінових рецепторів D<sub>2</sub> і D<sub>4</sub> [6]. Два комерційно доступні препарати інгібітори ВІЛ інтегрази похідні піридо[1,2-а]піразину: Dolutegravir та Cabotegravir є добре відомими [7].

Синтез піридо[1,2-а]піразинової системи є достатньо багатостадійним та трудоемким, зокрема в праці [8] отримання цільової гетероциклическої системи відбувається внаслідок циклоконденсації між метил 4-(2-бромоацетамідо)бут-2-ноатом та δ-хлоропропіламіном. Реакцією діетил ацетондіоксалату та етилендіаміну була отримана 1,8-діоксо-2,3,4,8-тетрагідро-1H-піридо[1,2-а]піразин-6-карбонова кислота. 8-Гідрокси-3,4-дигідро-9aH-піридо[1,2-а]піразин був виділений з реакційної суміші цукрози та етилендіаміну з низьким виходом [9].

Слід зазначити, що незважаючи на широке використання енамінових сполук в реакціях циклоконденсації, 3-алкоксикарбонілметиліденпіперазин-2-они як вихідні реагенти майже не використовувались, окрім реакцій з ізоціанатами [10], естерами ацетилендикарбонової кислоти [11], або коли вони утворювались як проміжні реагенти та без виділення вводились в подальші циклізації з нітростиреном та етил бромпіруватом [12].



Пошук більш ефективних шляхів синтезу таких гетероциклических систем і досі залишається актуальною проблемою. Саме тому в даній роботі ми описуємо простий і доступний метод синтезу функціоналізованих піридо[1,2-а]піразинів.

Нами було встановлено, що 8 годинне кип'ятіння метилідензаміщених піперазин-2-онів з ароматичними альдегідами та етиловим естером ацетооцтової кислоти в етанолі супроводжується утворенням функціонально заміщених піридо[1,2-а]піразинів **4a-є** (таблиця 1, схема 1).

Детальний механізм цієї трикомпонентної циклоконденсації може бути описаний можливими постадійними перетвореннями: конденсацією альдегіду та ацетооцтового естеру, взаємодією типу Міхаеля, циклізацією та наступним елімуванням.

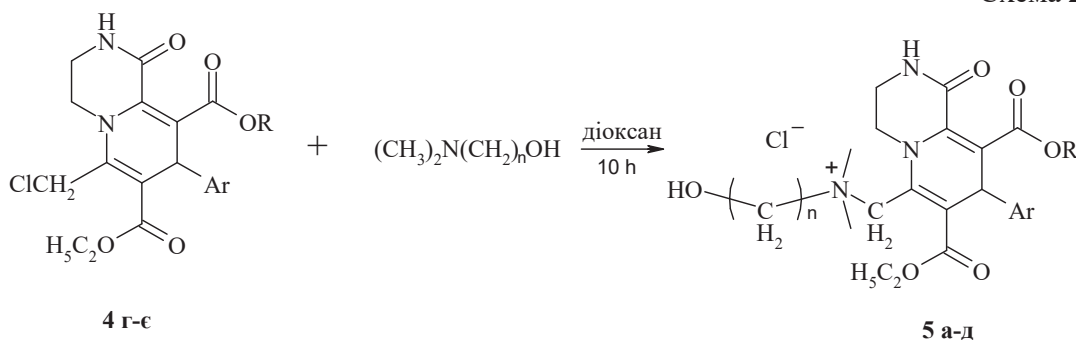
Таблиця 1

Сполука	Ar	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Вихід, %
4а	3-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	40
4б	3-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	71
4в	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	46
4г	3-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	ClCH <sub>2</sub>	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	73
4д	3-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	ClCH <sub>2</sub>	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	51
4е	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	ClCH <sub>2</sub>	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	50
4є	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	ClCH <sub>2</sub>	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	42

Структура сполук **4а-є** була підтверджена на основі елементного аналізу, <sup>1</sup>H і <sup>13</sup>C ЯМР та ІЧ-спектроскопії. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H характеристичними є: синглетні сигнали СН протонів в області 4.67-4.89 м.ч., що відповідає замиканню в піридинове кільце піридо[1,2-а]піразинової системи.

На наступному етапі нами було одержано ряд амонійних солей піридо[1,2-а]піразину **5а-д** з виходами 38-55% (схема 2, таблиця 2), ввівши 2-диметиламіноетанол та 3-диметиламінопропанол-1, в мольному співвідношенні 2:1, в реакцію з хлорометил похідними піридо[1,2-а]піразину **4г-є**.

Схема 2



Таблиця 2

Сполука	Ar	n	R	Вихід, %
5а	3-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2	CH <sub>3</sub>	38
5б	3-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2	CH <sub>3</sub>	51
5в	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	55
5г	3-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3	CH <sub>3</sub>	46
5д	3-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3	CH <sub>3</sub>	48

Дослідження антиоксидантної активності проводили *in vitro*, визначаючи зменшення концентрації вільного радикалу [22], для цього використали відносно стабільний радикал 2,2-дифеніл-1-пікрілгідразилу (ДФПГ). Інтенсивно-фіолетовий ДФПГ в розчині диметилсульфоксиду характеризується максимумом поглинання світла при 517 нм. В присутності антиоксидантів гаситься вільнорадикальний центр ДФПГ внаслідок чого розчин поступово втрачає фіолетове забарвлення. Порівняння оптичної густини розчину, який містить досліджувану речовину та надлишок радикалу, з оптичною густиною розчину самого радикалу дозволяє визначати радикал-поглинаючу активність (РПА) сполуки.

За результатами проведеного дослідження було встановлено високу активність до інгібування вільного радикалу похідних амонієвих солей піридо[1,2-

а]піразину **5а-д** (44,3-59,8%), що пов'язуємо з можливістю піразинового ядра в даній структурі до делокалізації генерованого вільного радикалу за рахунок лактам-лактимної таутомерії, та, водночас, наявністю позитивно зарядженого амонієвого угруповання. В той же час похідні піридо[1,2-а]піразину **4а-є** показали більше ніж в п'ять разів меншу активність (4,0-9,2%), оскільки можливість інгібування вільного радикалу в них обмежена тільки лактам-лактимною таутомерією в піразиновому фрагменті.

Таблиця 3

Антиоксидантна активність піроло[3,4-*b*]хінолінів **4а-і** та піроло[3',4':5,6]піридо[2,3-*d*]піримідинів **5а,б**

№ сполуки	<b>4а</b>	<b>4б</b>	<b>4в</b>	<b>4г</b>	<b>4д</b>	<b>4е</b>	<b>4є</b>	<b>5а</b>	<b>5б</b>	<b>5в</b>	<b>5г</b>	<b>5д</b>	Аскорбінова кислота
РПА, %	6,8	5,1	6,6	4,0	6,4	8,4	9,2	47,6	44,3	59,8	51,0	57,4	62,9

Таким чином, за результатами досліджень радикал-поглинаючої активності синтезованих сполук було виявлено, що похідні піроло[3',4':5,6]піридо[2,3-*d*]піримідинів володіють високим рівнем антиоксидантної активності і є перспективними об'єктами для більш широкого пошуку активних речовин цього класу.

### Література

- Zhou Y., Wu J., Zou K. Xylogranatinin, a new pyrido[1,2-*a*]pyrazine alkaloid from the fruit of a Chinese mangrove *Xylocarpus granatum* // *Chem. Nat. Comp.* – 2007. – V.43. – P.426-428.
- Dawidowski M., Herold F., Chodkowski A., Kleps J. Synthesis and anticonvulsant activity of novel 2,6-diketopiperazine derivatives. Part 2: Perhydropyrido[1,2-*a*]pyrazines // *Eur. J. Med. Chem.* – 2012. – V.43. – P.347-353.
- Rao V.A., Jain P.C., Anand N., Srimal R.C., Dua P.R. Agents acting on the central nervous system. XIII. 2,3,4,4a,5,6-Hexahydro-1(H)-pyrazino[1,2-*a*]quinolines. A new class of hypotensive agents // *J. Med. Chem.* – 1970. – V.13. – P.516-522.
- Seymour P.A. Synergistic combinations in the treatment of anxiety, 1992, U.S. Pat. 5,124,346.
- Harrington M.A., Sleight A.J., Pitha J., Peroutka S.J. Structural determinants of 5-HT1A versus 5-HT1D receptor binding site selectivity // *Eur. J. Pharmacol.* – 1991. – V.194. – P.83-90.
- Boyfield I., Codwell M.C., Hadley M.S., Healy M.A., Johns A., Nash D.J., Riley G.J., Scott E.E., Smith S.A., Stemp G., Wilson K. N-(substituted-phenyl) piperazines: antagonists with high binding and functional selectivity for dopamine D4 receptors // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 1996. – V.6. – P.1227-1232.
- Yoshinaga T., Kobayashi M., Seki T., Miki S., Wakasa-Morimoto C., Underwood M.R., Garvey E.P., Sato A., Fujiwara T. Antiviral Characteristics of GSK1265744, an HIV Integrase Inhibitor Dosed Orally or by Long-Acting Injection // *Antimicrob. Agents. Chemother.* – 2015. – V.1. – P.397-406.
- Cai G., Zhu W., Ma D. A sequential reaction process to assemble polysubstituted indolizidines, quinolizidines and quinolizidine analogues // *Tetrahedron.* – 2006. – V. 62. – P.5697-5708.
- Takahashi K., Tachiki A., Ogura K., Iida H. New Syntheses of 1-Amino- and 1-(2-Aminoethyl)-2,6-dicyanopiperidines and Diazabicyclo Compounds by a Strecker

- Reaction Using Glutaraldehyde and Diamines, and Their Stereochemistry // Heterocycles. – 1986. – V.24. – P.2835-2840.
10. Vovk M.V., Kushnir O.V., Melnichenko N.V., Tsymbal I.F. Synthesis of alkyl hexahydropyrazino-[1,2-c]pyrimidine-9-carboxylates // Chem. Het. Comp. – 2011. – V.8. – P.989-995.
  11. Kawahara N., Shimamori T., Itoh T., Takayanagi H., Ogura H. Synthesis and Thermal Cyclization Reactions of Methyl Isocrotonate Derivatives // Chem. Pharm. Bull. – 1987. – V.2. – P.457-467.
  12. Piltan M, Moradi L, Abasi G, Zarei AS A one-pot catalyst-free synthesis of functionalized pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline derivatives from benzene-1,2-diamine, acetylenedicarboxylates and ethyl bromopyruvate // Beilstein. J. Org. Chem. – 2013. – V.9. – P.510-515.

УДК 547 (076.5)

**Капарчук К.В., Скрипська О.В., Халавка Ю.Б.**

*Чернівецький національний університет імені Юрія Федьковича*

### **РОЗРОБКА ЛАБОРАТОРНИХ РОБІТ ДО ТЕМИ «ПОНЯТТЯ ПРО СИНТЕТИЧНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ (НА ПРИКЛАДІ АСПІРИНУ)»**

У цій статті ми обговорюємо організацію двох лабораторних робіт "Аналіз властивостей аспірину" та "Спектрофотометричне визначення вмісту аспірину в таблетках".

**Ключові слова:** лабораторна робота, навчальний експеримент, фронтальна форма проведення лабораторних робіт.

В статье обсуждается организация двух лабораторных работ «Исследование свойств аспирина» и «Спектрофотометрическое определение содержания аспирина в таблетках».

**Ключевые слова:** лабораторная работа, учебный эксперимент, фронтальная форма проведения лабораторного занятия.

In this article we discuss the organization of two laboratory works "Analysis of aspirin properties" and "Spectrophotometric determination of aspirin content in tablets".

**Key words:** the laboratory work, educational experiment, the frontal form of carrying out of laboratory works.

Хімічний експеримент – це невід’ємна частина у вивченні хімії. За його допомогою учні усвідомлюють зв’язок теорії з практикою, активізується їх пізнавальна діяльність, розвивається логічне мислення, зростає зацікавленість до предмету. Матеріальна база частини шкіл не достатньо оснащена, тобто відсутні реактиви, хімічний посуд, прилади, технічні засоби навчання тощо. Як наслідок значна частина часу відводиться на вивчення теорії, послаблюється увага вчителів до виконання практичної частини навчальної програми, втрачається зв’язок хімії з життям та знижується інтерес учнів до вивчення предмету [1].

З кожним роком в учбовий процес вводяться різні сучасні технічні засоби навчання, які дають можливість полегшити подання матеріалу, його сприйняття, підвищити інтерес учнів до вивчення предмету. Як засоби навчання поступово вводяться у використання різні комп’ютеризовані прилади (термометри, колори-

метри, поляриметри, спектрофотометри тощо), що дозволяють активізувати пізнавальну діяльність учнів, враховувати їх індивідуальні інтереси і можливості, спростити обробку отриманої інформації та залучити їх до науково дослідної роботи [2].

Програмою з хімії для загальноосвітніх навчальних закладів передбачено вивчення у 11 класі теми «Поняття про синтетичні лікарські засоби (на прикладі аспірину)». Проте у програмі не вказано види хімічного експерименту з даної теми. Але виходячи з можливостей кабінету хімії та беручи до уваги безпечність речовин, учитель може на свій розсуд доповнити як демонстраційний, так і лабораторний експеримент. Оскільки знайомство з хімією лікарських засобів у загальноосвітніх навчальних закладах відбувається тільки на прикладі ацетилсаліцилової кислоти, ми пропонуємо доповнити хімічний експеримент лабораторною роботою. Учнів необхідно ознайомити з синтезом, методами дослідження і застосуванням аспірину.

За визначенням П. І. Підкасистого «лабораторна робота – це проведення учнями за завданням учителя дослідів або вивчення будь-якого об'єкта чи явища за допомогою спеціального обладнання» [3]. Під час проведення лабораторної роботи діяльність учня має бути наближена до процесу наукового дослідження і водночас – здобуття знань. Лабораторна робота може бути частиною уроку, тривати весь урок або протягом кількох уроків.

Ми пропонуємо лабораторну роботу по дослідженню властивостей аспірину на весь урок. Робота може включати такі досліді:

1. Проведення гідролізу аспірину у лужному і кислому середовищі.
2. Ідентифікація продуктів гідролізу. Наявність оцтової кислоти доводимо за реакцією одержання етилацетату. Саліцилову кислоту відкриваємо реакціями з ферум(III) хлоридом, бромною водою та з реактивом Маркі (розчин формальдегіду в концентрованій сульфатній кислоті).
3. Кількісне визначення вмісту ацетилсаліцилової кислоти у лікарському препараті титруванням натрій гідроксидом за наявності фенолфталеїну за температури 8-10 °С.

Дана лабораторна робота апробована у 11 класі Герцаївського ліцею ім. Г. Асакі Чернівецької області. Фронтальна форма організації лабораторної роботи дала змогу зекономити час магістранта на розробці змісту інструкції та підготовці обладнання, оперативно отримати зворотну інформацію про хід її виконання, можливість корекції та оцінки результатів.

В рамках проекту «МобіЛаб» було розроблено і апробовано для учнів Буковинської Малої академії наук лабораторну роботу «Спектрофотометричне визначення вмісту аспірину в таблетках». Мета роботи: визначити концентрацію аспірину в таблетках за допомогою вимірювання оптичної густини комплексу саліцилової кислоти з  $Fe^{3+}$  на спектрофотометрі. Обладнання та реактиви: піпетки, дозатори, штатив з пробірками, спектрофотометр, розчин комплексу ферум(III) саліцилату, розчин  $FeCl_3 / KCl / HCl$  (pH = 1.6), таблетки аспірину. Вимірювання проводилися на сучасному спектрофотометрі Ocean Optics 650 та за допомогою програми Spectra Suite [4]. Методика лабораторної роботи містила такі пункти: основні теоретичні відомості, які стосуються виконуваного експерименту; суть

методу; обладнання та реактиви; хід роботи; спостереження та обрахунки; запитання для контролю якості засвоєння матеріалу.

Суть даної роботи полягала в побудові калібрувального графіку за даними вимірювання оптичної густини комплексу ферум(III) саліцилату з відомими концентраціями, вимірюванні оптичної густини комплексу, одержаного з таблеток аспірину і визначенні його концентрації за калібрувальним графіком.

Нами була застосована фронтальна форма проведення лабораторної роботи. Методика проведення лабораторної роботи передбачала такі етапи: розподіл учнів за групами по 3-4 особи, що виконують одну й ту саму роботу одночасно; інструктаж щодо завдань, порядку і методики виконання роботи, правил оформлення результатів, правил техніки безпеки; експериментальне виконання роботи за розробленою методикою, фіксування її результатів; обрахунки та узагальнення результатів. Для проведення такої лабораторної роботи необхідно 45 хвилин.

У процесі лабораторної роботи учні малої академії наук набули навичок роботи з сучасними приладами та програмами; оволоділи умінням обробки результатів експерименту та вимірювань; навичками узагальнення та систематизації явищ природи.

Отже, під час проведення лабораторної роботи реалізувалась колективна форма пізнавальної діяльності учнів, яка поєднувала проблемні досліді, прогностичні завдання, дослідницький практикум, що сприяло активізації їх пізнавальної діяльності, виникненню інтересу до предмету.

### Література

1. Грабовий А.К. Теоретико-методичні засади навчального хімічного експерименту в загальноосвітніх навчальних закладах / Монографія – Черкаси: ЧНУ ім. Богдана Хмельницького, 2012. – 376 с.
2. Свечнікова О.М., Винник О.Ф., Святська Т.М., Курко К.В., Грановська Т.Я. Використання комп'ютеризованих приладів у шкільному хімічному експерименті / Збірник матеріалів Всеукраїнської науково-практичної Інтернет-конференції / За заг. ред. О.А. Блажка. – Вінниця, 2014. – С.133-135.
3. Педагогіка: учеб. для студ. пед. вузов и пед. колледжей / Под ред. П.И. Пидкасистого. – М., 2002. – 608 с.
4. <http://mobilab.cv.ua/?p=89>

УДК 547.787+547.789+547.853

**Качаєва М.В., Пільо С.Г., Прокопенко В.М., Попільніченко С.В.,  
Корнієнко А.М., Броварець В.С.**

*Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України*

### **ПЕРЕГРУПУВАННЯ СМАЙЛСА В РЯДУ АЗОЛІВ**

Синтезовано ряд нових сульфамідів, які містять оксазолне кільце і залишок 5-аміно-3-*R*-1*H*-піразолу або 5-аміно-3-*R*-1*H*-2,4-триазолу, та досліджена їх взаємодія із основами, в результаті якої відбувається перегрупування Смайлса і утворення нових трициклічних структур.

**Ключові слова:** регіоселективність, перегрупування Смайлса, 1,3-оксазол, 5-аміно-3-*R*-1*H*-піразолі, 5-аміно-3-*R*-1*H*-2,4-триазолі.

Синтезовано ряд нових сульфамидов, которые содержат оксазольное кольцо и остаток 5-амино-3-*R*-1*H*-пиразола или 5-амино-3-*R*-1*H*-2,4-триазола, а также исследовано их взаимодействие с основаниями, при котором происходит перегруппировка Смайлса и образование новых трициклических структур.

**Ключевые слова:** региоселективность, перегруппировка Смайлса, 1,3-оксазол, 5-амино-3-*R*-1*H*-пиразолы, 5-амино-3-*R*-1*H*-2,4-триазолы.

It was synthesized the series of new sulfamides with oxazole and 5-amino-3-*R*-1*H*-pyrazole or 5-amino-3-*R*-1*H*-2,4-triazole residues, as well as its reaction with bases resulted in Smiles rearrangement and forming of the new tricyclic compounds have been investigated.

**Keywords:** regioselectivity, Smiles rearrangement, 1,3-oxazole, 5-amino-3-*R*-1*H*-pyrazoles, 5-amino-3-*R*-1*H*-2,4-triazoles.

Перегрупування Смайлса відіграє важливу роль у синтезі конденсованих гетероциклічних систем на основі біфункціональних нуклеофілів та активованих ароматичних сполук. Вперше перегрупування Смайлса, яке являє собою внутрішньомолекулярне нуклеофільне заміщення, було описано для гідроксилвмісних діарилсульфонів, сульфідів та інших ароматичних сполук [1].

Цікавим напрямом в сучасній органічній хімії є вивчення перегрупування Смайлса в ряду гетероциклічних сполук, що створює нову комбінацію гетероатомів у молекулі та приводить до нових конденсованих гетероциклів. Раніше була досліджена така реакція для похідних бензотіазолу [2], піридину [3,4], піролу [5,6], фуоксану [7], які у якості відхідного фрагменту містили SO<sub>2</sub>-групу. У роботі [8] досліджена взаємодія метилових естерів 2-арил-5-хлорсульфоніл-1,3-оксазол-4-карбонових кислот та 2-арил-4-ціано-1,3-оксазол-5-сульфонілхлоридів з амідинами, яка приводить до відщеплення SO<sub>2</sub>-групи та одержання оксазолопіримідинових структур.

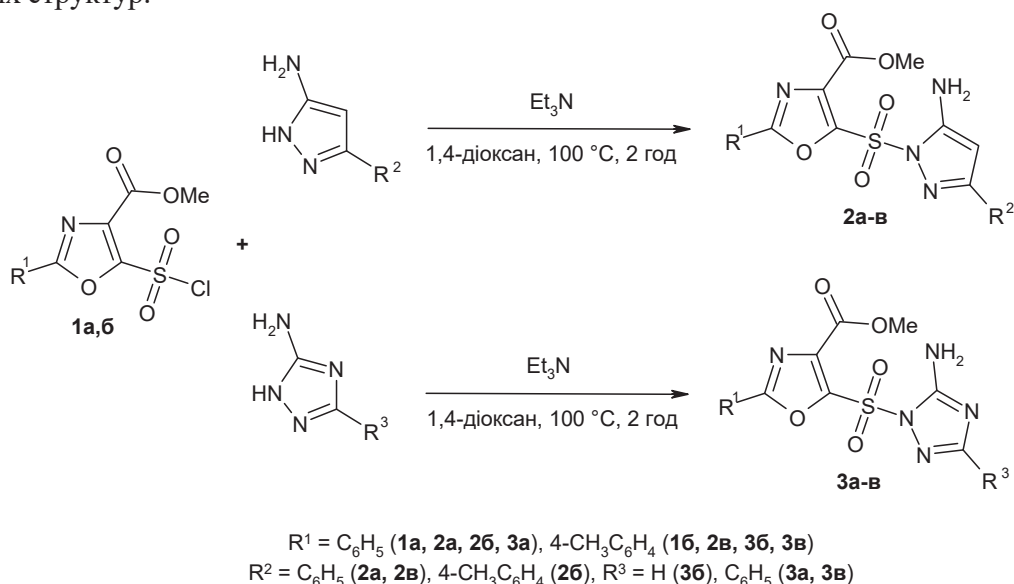


Рис. 1. Синтез метил 5-[(5-аміно-3-арил-1*H*-піразол-1-іл)сульфоніл]-2-арил-1,3-оксазол-4-карбоксилатів **2a-в** і метил 5-[(5-аміно-3-арил-1*H*-1,2,4-триазол-1-іл)сульфоніл]-2-арил-1,3-оксазол-4-карбоксилатів **3a-в**.



Цікаво було би дослідити реакцію подібних сульфонілхлоридів з аміноазолами, які містять аміднове угруповання – 5-аміно-3-*R*-1*H*-піразолами та 5-аміно-3-*R*-1*H*-1,2,4-триазолами, та з'ясувати особливості протікання такої реакції. Нами показано, що така взаємодія приводить до утворення продуктів **2** та **3** (Рис. 1), причому в реакції бере участь виключно ендоциклічний атом азоту. Склад та будову отриманих сполук доведено за допомогою елементного аналізу, спектрального та рентгеноструктурного дослідження. В ІЧ спектрах сполук **2** та **3** присутні смуги поглинання карбонільної групи при 1725-1749 см<sup>-1</sup>, аміногрупи при 3429-3496 см<sup>-1</sup>, а також характеристичні смуги в областях 1152-1199 та 1336-1385 см<sup>-1</sup>, які відповідають симетричним та асиметричним коливанням SO<sub>2</sub>-групи.

З метою одержання нових оксазоловмісних конденсованих систем, по аналогії з роботою [9], метил 5-[(5-аміно-3-арил-1*H*-піразол-1-іл)сульфоніл]-2-арил-1,3-оксазол-4-карбоксилати **2** та метил 5-[(5-аміно-3-арил-1*H*-1,2,4-триазол-1-іл)сульфоніл]-2-арил-1,3-оксазол-4-карбоксилати **3** нагрівали протягом двох годин у безводному тетрагідрофурані з двома еквівалентами гідриду натрію. При цьому утворюються [1,3]оксазоло[5,4-*d*]піразоло[1,5-*a*]піримідин-9(4*H*)-они **4** та [1,3]оксазоло[5,4-*d*][1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-9(4*H*)-они **5** з виходами 60-75% (Рис. 2). Склад та будова їх доведені за допомогою елементного аналізу, спектрального та рентгеноструктурного дослідження. Так, зникнення характерних смуг поглинання в ІЧ спектрах вказує на елімінування групи SO<sub>2</sub>, а відсутність сигналу метоксигрупи в ЯМР <sup>1</sup>H спектрах свідчить про участь естерного угруповання в утворенні трициклічних конденсованих структур в ході перетворень **2**→**4** та **3**→**5**.

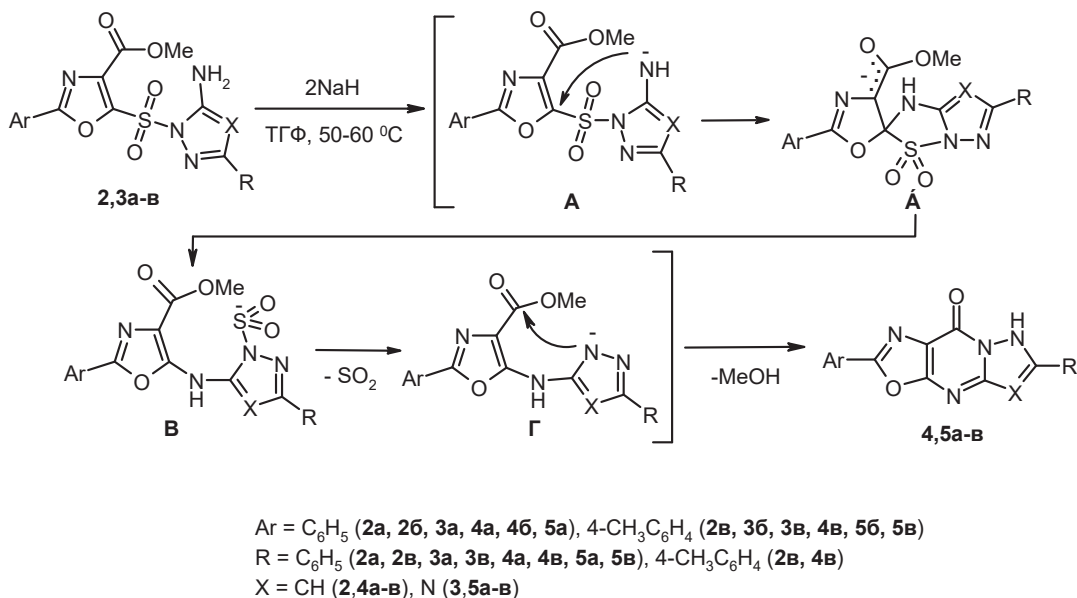


Рис. 2. Синтез та механізм утворення [1,3]оксазоло[5,4-*d*]піразоло[1,5-*a*]піримідин-9(4*H*)-онів **4** та [1,3]оксазоло[5,4-*d*][1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-9(4*H*)-онів **5**.

Ймовірний механізм перетворень **2**→**4** та **3**→**5** представлений на Рис. 2, і передбачає перегрупування Смайlsa. Спочатку утворюються інтермедіати **A**, які мають негативний заряд на екзоциклічному атомі азоту. Надалі негативно заряджений атом азоту атакує електрофільний атом вуглецю в положенні 5 оксазоло-

го циклу з утворенням спіросполук **Б**. В подальшому відбувається розрив зв'язку С-S з утворенням власне продуктів перегрупування Смайлса **В**. Елімінування SO<sub>2</sub>-групи від інтермедіатів **В** приводить до естерів **Г**, які внутрішньомолекулярно циклізуються в трициклічні структури **4** або **5**.

Важливим етапом у доведенні того, що утворення сполук **4** та **5** відбувається за механізмом перегрупування Смайлса ґрунтується на виділенні в індивідуальному стані протонованих форм інтермедіатів **Г** (сполук **6а,б**) та наступне їх перетворення в 2-арил-6-арил[1,3]оксазоло[5,4-*d*]піразоло[1,5-*a*]піримідин-9(4*H*)-они **4** (Рис. 3).

5-Аміно-1,3-оксазоли **6а,б** були одержані та охарактеризовані при короткочасному нагріванні (30 хвилин) субстратів **2б,в** в безводному тетрагідрофурані з двома еквівалентами гідриду натрію з наступним підкисленням реакційної суміші. Подальша циклізація **6а**→**4б** та **6б**→**4в** відбувалася при нагріванні протягом двох годин у безводному тетрагідрофурані з двома еквівалентами гідриду натрію.

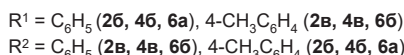
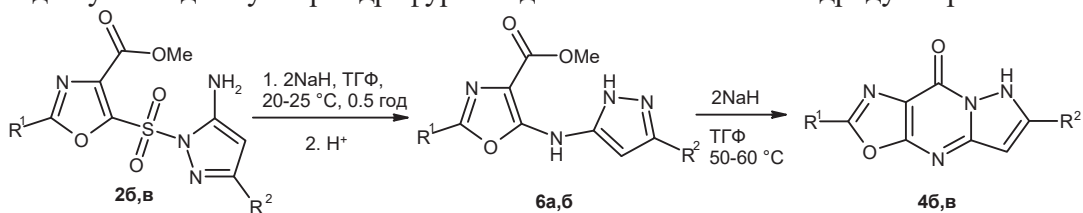


Рис. 3. Синтез метил 5-аміно-1,3-оксазол-4-карбоксилатів **6а,б** та їх перетворення в [1,3]оксазоло[5,4-*d*]піразоло[1,5-*a*]піримідин-9(4*H*)-они **4б,в**.

Таким чином, нами досліджена взаємодія метил 2-арил-5-хлорсульфоніл-1,3-оксазол-4-карбоксилатів з 5-аміно-3-*R*-1*H*-піразолами та 5-аміно-3-*R*-1*H*-1,2,4-триазолами, доведена будова продуктів реакції та показано, що отримані сульфамідні похідні оксазолу під дією гідриду натрію перетворюються у [1,3]оксазоло[5,4-*d*]піразоло[1,5-*a*]піримідин-9(4*H*)-они та [1,3]оксазоло[5,4-*d*][1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-9(4*H*)-они, утворення яких відбувається через перегрупування Смайлса.

## Література

1. Plesniak K. The Smiles Rearrangement and the Julia–Kocienski Olefination Reaction / K. Plesniak, A. Zarecki, J. Wicha // *Top. Curr. Chem.* – 2007. – 275. – P. 163–250.
2. Baudin J.B. A direct synthesis of olefins by reaction of carbonyl compounds with lithio derivatives of 2-[alkyl- or (2'-alkenyl)- or benzyl-sulfonyl]-benzothiazoles / J.B. Baudin, G. Hareau, S.A. Julia, O. Ruel // *Tetrahedron Lett.* – 1991. – 32. – P. 1175–1178.
3. Rodig O.R. Pyridine Chemistry. I. The Smiles Rearrangement of the 3-Amino-2,2'-dipyridyl Sulfide System / O.R. Rodig, R.E. Collier, R.K. Schlatzer // *J. Org. Chem.* – 1964. – 29. – P. 2652 – 2658.
4. Takahashi T. Sulfur-containing pyridine derivatives. LVI. Smiles rearrangement of pyridine derivatives and synthesis of benzopyrido- and dipyrido-1,4-thiazine derivatives / T. Takahashi, Y. Maki // *Chem. Pharm. Bull.* – 1958. – 6. – 369–373.
5. Higashi K. Novel Smiles-Type Rearrangement in a Thienamycin Derivative / K. Higashi, M. Takemura, M. Sato, M. Furukawa // *J. Org. Chem.* – 1985. – 50. – P. 1996–1998.

6. Silvestri R. Reductive smiles rearrangement of 1-[(5-chloro-2-nitrophenyl)sulfonyl]-1*H*-pyrrole-2-carbohydrazide to 1-amino-6-chloro-2-(1*H*-pyrrol-2-yl)benzimidazole / R. Silvestri, A. Pifferi, G. De Martino, S. Massa, C. Saturnino, M. Artico // *Heterocycles*. – 2000. – 53. – P. 2163–2174.
7. Boschi D. Unsymmetrically substituted furoxans. Part 18. 1 Smiles rearrangement in furoxan systems and in related furazans / D. Boschi, G. Sorba, M. Bertinaria, R. Fruttero, R. Calvino, A. Gasco // *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* – 2001. – 1. – P. 1751–1757.
8. Kornienko A.N. Synthesis of methyl 2-aryl-5-chlorosulfonyl-1,3-oxazole-4-carboxylates and their reactions with amines and amidines / A.N. Kornienko, S.G. Pil'о, V.M. Prokopenko, V.S. Brovarets // *Rus. J. Gen. Chem.* – 2014. – 84(8). – P. 1555–1560.
9. Kornienko A.N. Reaction of 2-aryl-4-cyano-1,3-oxazole-5-sulfonyl chlorides with 5-amino-1*H*-pyrazoles and 5-amino-1*H*-1,2,4-triazole / A.N. Kornienko, S.G. Pil'о, A.P. Kozachenko, V.M. Prokopenko, E.B. Rusanov V.S. Brovarets // *Chem. Het. Comp.* – 2014. – 50(1). – P. 76–86.

УДК 546:544.364:54-145.2

**Качан С.В., Богинська В.В.**

*Національний педагогічний університет імені М.П. Драгоманова*

### **СИЛА КИСЛОТНО-ОСНОВНОЇ ВЗАЄМОДІЇ АМФОТЕРНИХ ГІДРОКСИДІВ**

Розраховано стандартні енергії Гіббса реакцій взаємодії амфотерних гідроксидів з сильними кислотами та лугами (з утворенням гідроксидокомплексів). Проведено порівняння із взаємодіями типових основ і кислот. Встановлена кореляція сили кислотно-основної взаємодії амфотерного гідроксиду та сили його як електроліта з переважаючою основною ( $K_b > K_a$ ) чи кислотною ( $K_a > K_b$ ) функцією.

**Ключові слова:** амфотерність, кислотно-основна взаємодія, амфотерний гідроксид, стандартна енергія Гіббса утворення сполуки, стандартна енергія Гіббса реакції.

Расчитаны стандартные энергии Гиббса реакций взаимодействия амфотерных гидроксидов с сильными кислотами и щелочами (с образованием гидроксидокомплексов). Проведено сравнение подобных величин с полученными во взаимодействиях между типичными основаниями и кислотами. Установлена корреляция силы кислотно-основного взаимодействия амфотерного гидроксида и силы его как электролита с преобладающей основной ( $K_b > K_a$ ) или кислотной ( $K_a > K_b$ ) функцией.

**Ключевые слова:** амфотерность, кислотно-основное взаимодействие, амфотерный гидроксид, стандартная энергия Гиббса образования соединения, стандартная энергия Гиббса реакции.

Standart Gibbs energies for reactions of interection of amphoteric hydroxides with strong acids and alkalies (with creation of hydroxidocomplexes) has been calculated. Comparison with interection of bases and acids has been carried out. Correlation of strength of the acid – base interection of amphoteric hydroxide with its electrolyte strength with prevalent basic ( $K_b > K_a$ ) or acid ( $K_a > K_b$ ) function has been set.

**Key words:** amphotericity, acid-base interection, amphoteric hydroxide, Standart Gibbs energies for reactions.

Як відомо, кислотно-основні властивості сполук, у тому числі гідроксидів, можуть бути виявлені лише при хімічній взаємодії. Ці властивості є проявом єдиного процесу кислотно-основної взаємодії. Кислотний характер сполук стає очевидним лише при взаємодії зі сполуками, володіючими основною функцією, і навпаки. Тому амфотерність можна розглядати як універсальну властивість гідроксидів [1].

Сила основ і кислот залежить від величини константи дисоціації. За величинами констант основної ( $K_b$ ) чи кислотної дисоціації ( $K_a$ ) амфотерні гідроксиди можна навіть умовно розділити на «сильні» ( $K \geq 10^{-11}$ ) та «слабкі» ( $K < 10^{-11}$ ). Якщо для амфотерного гідроксиду величина константи дисоціації за основним типом більша, ніж за кислотним типом ( $K_b > K_a$ ), напр., для  $Zn(OH)_2$  ( $K_b = 5 \cdot 10^{-9}$ ,  $K_a = 4 \cdot 10^{-13}$ ), то можна сказати, що у даного гідроксиду переважають основні властивості. Якщо  $K_a > K_b$ , напр., для  $Al(OH)_3$  ( $K_b = 8 \cdot 10^{-25}$ ,  $K_a = 4 \cdot 10^{-13}$ ), то гідроксиду характерні переважно кислотні властивості [2]. Основні властивості більшості амфотерних гідроксидів переважають над кислотними. А для таких гідроксидів, як  $Pd(OH)_2$ ,  $Ni(OH)_2$ ,  $Co(OH)_2$ ,  $Cu(OH)_2$ ,  $Cd(OH)_2$ ,  $Sc(OH)_3$  характерна незначна амфотерність, про що свідчить відсутність констант кислотної дисоціації за даними літературних джерел. Ідеальними амфолітами є такі, для яких константи дисоціації за кислотним і основним типами майже однакові, напр.,  $Ga(OH)_3$  ( $K_b = K_a \approx 10^{-12}$ ) та  $As(OH)_3$  ( $K_b = K_a \approx 10^{-14}$ ).

Нами проаналізовані величини термодинамічних параметрів, у тому числі стандартних енергій Гіббса утворення ( $\Delta G^\circ_{\text{утвор}}$ ) амфотерних оксидів, амфотерних гідроксидів та розчинних гідроксидокомплексів за [3,4]: останні у літературі відомі не для всіх амфотерних гідроксидів. У деяких випадках міру термодинамічної стійкості сполуки можна оцінити за величинами  $\Delta G^\circ_{\text{утвор}}$ . Чим нижча величина  $\Delta G^\circ_{\text{утвор}}$ , тим стійкіша дана сполука, напр., висока стійкість характерна для таких гідроксидокомплексів, як  $[Al(OH)_4]^-$  (-1305 кДж/моль),  $[Be(OH)_4]^{2-}$  (-1115 кДж/моль),  $[Ga(OH)_4]^-$  (-1013 кДж/моль).

Також відомо з термодинаміки, що зміна стандартної енергії Гіббса реакції взаємодії є критерієм самочинності хімічного процесу: коли енергія Гіббса зменшується, реакція можлива і відбувається самочинно. Тому нами розраховані і наведені нижче в табл. 1 величини змін  $\Delta G^0$  внаслідок хімічної взаємодії між типовими основами і типовими кислотами (рівняння (1), (2)), а також нетиповими, амфотерними основами і кислотами (рівняння (3) – (6)).

Таблиця 1

Стандартні енергії Гіббса реакцій кислотно-основної взаємодії

Тип гідроксиду, константа дисоціації	Хімічна взаємодія	$\Delta G^0$ , кДж/моль
Луг	$KOH + HCl = KCl + H_2O$ (1)	-170,2
Луг	$NaOH + HCl = NaCl + H_2O$ (2)	-145,7
Амфотерний, $K_b = 5 \cdot 10^{-9}$	$Zn(OH)_2 + 2HCl = ZnCl_2 + 2H_2O$ (3)	-98,3
Амфотерний, $K_b = K_a \approx 10^{-12}$	$Ga(OH)_3 + 3HCl = GaCl_3 + 3H_2O$ (4)	41,85
Амфотерний, $K_b = 5 \cdot 10^{-11}$	$Be(OH)_2 + 2HCl = BeCl_2 + 2H_2O$ (5)	65,2
Амфотерний, $K_a = 4 \cdot 10^{-13}$	$Al(OH)_3 + 3HCl = AlCl_3 + 3H_2O$ (6)	101,2

Як бачимо із порівняння величин  $\Delta G^0$  для реакцій (1) – (6), реакції (1) – (2) – енергетично найвигідніші, виграв енергії найбільший; це – типова кислотно-основна взаємодія, нейтралізація з утворенням солей. В реакціях (3) – (6) кислотно-основна взаємодія теж відбувається, але, як відомо, амфотерні гідроксиди – слабкі електроліти, у порівнянні із лугами. Крім того, для  $Zn(OH)_2$ , гідроксиду з переважаючою основною функцією, взаємодія із кислотами (3) більш характерна, ніж для  $Ga(OH)_3$ ,  $Be(OH)_2$ ,  $Al(OH)_3$ , і тому відбувається, на відміну від (4) – (6), зі зниженням  $\Delta G^0$ . Для  $Be(OH)_2$  чи  $Al(OH)_3$ , гідроксидів з переважаючою кислотною функцією, взаємодія з кислотами менш типова (позитивні значення  $\Delta G^0$ ) і відбувається, напевно, через етапи утворення гідроксидосолей.

Цікаво було порівняти зміни  $\Delta G^0$  внаслідок взаємодії амфотерних гідроксидів як «кислот» із типовими основами (реакції (7) – (10)) (табл.2).

Таблиця 2

Стандартні енергії Гіббса реакцій утворення амфотерними гідроксидами гідроксидокомплексів

Хімічна взаємодія	$\Delta G^0$ , кДж/моль
$Ga(OH)_3 + OH^- = [Ga(OH)_4]^-$ (7)	-19
$Zn(OH)_2 + OH^- = [Zn(OH)_3]^-$ (8)	9
$Al(OH)_3 + OH^- = [Al(OH)_4]^-$ (9)	9
$Be(OH)_2 + 2OH^- = [Be(OH)_4]^{2-}$ (10)	17

Як видно з табл.2, у реакціях (7) – (10) відбувається нетипова кислотно-основна взаємодія, оскільки амфотерні гідроксиди ведуть себе, як кислоти. Відповідні значення  $\Delta G^0$  свідчать про те, що реакція (7) більш ймовірна.

Таким чином, розрахувавши і розглянувши величини  $\Delta G^0$  реакцій взаємодії амфотерних гідроксидів із сильними кислотами та лугами, бачимо, що характер і сила такої кислотно-основної взаємодії корелюють з величинами  $K_b$  чи  $K_a$  амфотерного гідроксиду, а саме амфотерний гідроксид з переважаючим основним характером взаємодіє з сильними кислотами зі зниженням  $\Delta G^0$  і, навпаки, гідроксиду з переважаючим кислотним характером більш властиве утворення при взаємодії з лугами термодинамічно стійких гідроксидокомплексів.

### Література

1. Я.А. Угай Неорганическая химия. - М.: Высш. шк., 1989. – 463 с.
2. К.В. Мельниченко Критеріальні підходи до вивчення зв'язку амфотерність – кислотно-основні властивості хімічних сполук / К.В. Мельниченко, С.В. Качан // 36. мат. Всеукр. н.-практ. Інтернет-конф. / За заг. ред. О.А. Блажка. – Вінниця : ТОВ «Німан - ЛТД», 2014. – 114 с.
3. О.В. Лаврентьева, И.К. Гаркушин, О.Ю. Калмыкова.Справочник по общей и неорганической химии. – Самара, 2001. – 269 с.
4. Большой химический справочник / А.И. Волков, И.М. Жарский. – Мн.: Современная школа, 2005. – 608 с.

**СИНТЕЗ 5-ГІДРОКСИ[1,2,3]ТРИАЗОЛО[4,5-*e*][1,4]ДІАЗЕПІНІВ**

5-Аміно-*N*-(2,2-диметоксиетил)-1,2,3-триазоло-4-карбоксаміди в середовищі мурашиної кислоти піддаються внутрішньомолекулярній циклізації із утворенням 5-гідрокси[1,2,3]триазоло[4,5-*e*][1,4]діазепінів.

5-Амино-*N*-(2,2-диметоксиэтил)-1,2,3-триазоло-4-карбоксамиды в среде муравьиной кислоты подвергаются внутримолекулярной циклизации с образованием 5-гидрокси[1,2,3]триазоло[4,5-*e*][1,4]диазепинов.

5-Amino-*N*-(2,2-dimethoxyethyl)-1,2,3-triazolo-4-carboxamides are reacted intramolecularly in formic acid to form 5-hydroxy[1,2,3]triazolo[4,5-*e*][1,4]diazepines.

**Ключові слова:** 5-аміно-*N*-(2,2-диметоксиетил)-1,2,3-триазоло-4-карбоксаміди, внутрішньомолекулярна циклізація, [1,2,3]триазоло[4,5-*e*][1,4]діазепіни

Азолоанельовані [1,4]діазепіни є представниками синтетично та фармакологічно важливого класу конденсованих гетероциклічних сполук [1,2]. Серед них на даний час найдетальніше досліджені похідні [1,4]діазепінів, анельовані із піразольним та імідазольним циклами. Терапевтична значимість піразоло[1,4]діазепінів наглядно продемонстрована їх застосуванням як діючих субстанцій в анксиолітичному препараті золазепам [3-5] та антидепресанті зометапін [6,7]. Окрім цього, в їх ряду виявлені селективні інгібітори фосфодіестерази [8] та антагоністи рецепторів окситоцину [9]. Не менш значимими для медичної хімії є імідазо[1,4]діазепіни, із яких варто виділити антагоністи аденозинових рецепторів [10] та інгібітори металоензиму гуанази – продукт природного походження азепіноміцин [11] та його синтетичні аналоги [12-16]. Нещодавно [17] була виявлена можливість використання як інгібітора гуанази ізомера азепіноміцину - *ізо*-азепіноміцину (5-гідрокси-4.5,6,7-тетрагідроімідазо[4,5-*e*][1,4]діазепін-8-олу). Варто було очікувати, що структурні зміни в азольному циклі також можуть впливати на процес інгібування гуанази, яка каталізує гідролітичне дезамінування гуаніну до ксантину [18,19].

З урахуванням викладеного вище видавалось обґрунтованим розробити зручний підхід до синтезу ізоелектронних аналогів *ізо*-азепіноміцину – триазоло[1,4]діазепінів. При цьому варто зазначити, що такий тип сполук представлений в літературі всього однією публікацією [20], в якій описаний синтез похідних тетрагідро[1,2,3]триазоло[4,5-*e*][1,4]діазепін-8-олів, внутрішньомолекулярною циклізацією 5-аміно-*N*-(2-хлороетил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксамідів в присутності гідриду натрію.

Нами розроблено метод синтезу нових похідних триазоло[1,4]діазепінів, базовими субстратами якого стали отримані аніонною циклізацією азидів **1a-l** із 2-ціано-*N*-(2,2-диметоксиетил)ацетамідом **2** 5-аміно-*N*-(2,2-диметоксиетил)-1*H*-1,2,3-триазоло-4-карбоксаміди **3a-l**. Спосіб носить загальний характер і дозволяє включати в процес триазолоформування алкіл-, арил- та гетерилазиди і в

м'яких реакційних умовах в присутності *трет*-бутилату калію як основи приводить до сполук **3a-l** з виходами 79-94%. Одержані амініотриазолоаміди в середовищі мурашиної кислоти при кімнатній температурі піддаються легкій внутрішньомолекулярній циклізації з утворенням 5-гідроксизамещених триазоло[4,5-*e*][1,4]діазепінів **4a-l** з виходами 81-96%.

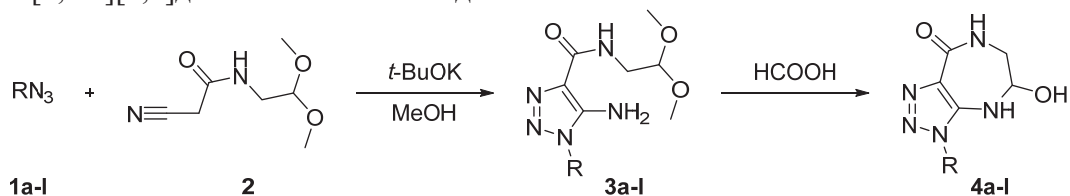


Таблица 1.

Виходи сполук **3, 4 a-l**

Азид	R	Сполука (вихід, %)	Сполука (вихід, %)
1a	Me <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	3a (79)	4a (81)
1b	PhCH <sub>2</sub>	3b (85)	4b (89)
1c	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	3c (81)	4c(87)
1d	3-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub>	3d (84)	4d(88)
1e	Ph	3e (89)	4e (92)
1f	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3f (93)	4f (95)
1g	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3g (88)	4g (91)
1h	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3h (86)	4h (93)
1i	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3i (94)	4i (96)
1j	2,4-F <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	3j (91)	4j (90)
1k	2,4-Me <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	3k (87)	4k (89)
1l	1-метилпіразол-3-іл	3l (92)	4l (94)

Структура всіх синтезованих сполук надійно встановлена методами ПЧ, ЯМР <sup>1</sup>H (<sup>13</sup>C) спектроскопії та хроматомас-спектрометрії.

### Література

- Ramajayam, R.; Girdcar, R; Yadav, M.R. Mini-Rev. Med. Chem., 2007, 7, 793
- Кемский, С.В.; Больбут, А.В.; Дмитрів, Ю.В.; Вовк, М.В. Журн. орг. фарм. хім., 2017, 15(1), 3.
- Dewald, H.A.; Lobbstael, S., Butler, D. J. Med. Chem., 1977, 20, 1562.
- Sleeman, J.M.; Cameron, K.; Mudakkwa, A.B.; Nizeyi, J.B., Auderson, S.; Cooper, J.E.; Richardson, H.M.; Macfie, E.J.; Hasting, S.B.; Foster, J.V. J. Zoo Wild. Med., 2000, 31, 9.
- Cattet, M.R.; Caulket, N.A.; Polischuk, S.C.; Ramsay, M.A. J. Zoo Wild. Med., 1999, 30, 354.
- Katz, R.J. Pharmacol. Biochem. Behav. Neur. Biol., 1984, 21, 487.
- Foirchild, C.J.; Rush, A.J.; Vasavada, N.; Giles, D.E.; Kkatami, M. Psychiatry Res., 1986, 18, 217.
- Henriksson, A.K.; Lisius, A.; Sjo, P.; Storm, P. WO Patent 200704435.
- Hudson, P; Pitt, G.P.V.; Batt, A.R.; Roe, M.V. US Patent 20070197608.
- Daly, J.W.; Hide, J.; Bridson, P. J. Med. Chem., 1990, 32, 2818.

11. Isshiki, K.; Takahashi, Y.; Umezawa, H.; Nishimura, S.; Okada, N.; Tatsuta, K.; J. Antibiot., 1987, 40, 1461.
12. Rajappan, V.; Hosmane, R.S. Bioorg. Med. Chem. Lett., 1998, 8, 3649.
13. Ujjinamatada, R.K.; Bhan, A.; Hosmane, R.S. Bioorg. Med. Chem. Lett., 2006, 16, 5551.
14. Chakraborty, S.; Skah, N.M.; Fishbein, J.C.; Hosmane, R.S. Bioorg. Med. Chem. Lett., 2011, 21, 756.
15. Bhan, A.; Hosmane, S. Nucleosides, Nucleotides, Nucleic Acids, 1995, 14, 455.
16. Bhan, A.; Hosmane, S. Tetrahedron Lett., 1994, 35, 6831.
17. Tantravedi, S.; Chakraborty, S.; Shan, N.H.; Fishbein, J.C.; Hosmane, R.S. Bioorg. Med. Chem., 2013, 21, 4893.
18. Chang, Y.J.; Huang, C.H.; Hu, C.Y.; Liaw, S.H. Acta Crystallog. D., 2004, 60, 1152.
19. Yang, G.; Bin, J.C.; McKay, D.J.; Snyder, F.F. J. Biol. Chem., 1999, 274, 2004.
20. Иванов, Е.И.; Калаянов, Г.Д.; Ярошенко, И.М. ЖОрХ, 1989, 25, 1975.

УДК 547.32+547.556.7

**Колядюк О.В., Деревницька О.Б., Симчак Р.В., Тулайдан Г.М.,  
Барановський В.С., Грищук Б.Д.**

*Тернопільський національний педагогічний університет  
імені Володимира Гнатюка*

### **ДІАЗОНІЄВІ СОЛІ НА ОСНОВІ 4-АМІНОАЦЕТОФЕНОНУ В РЕАКЦІЇ АНІОНАРИЛЮВАННЯ НЕНАСИЧЕНИХ СПОЛУК**

Дедіазоніюванням солей 4-ацетилфенілдіазонію у присутності амідів ненасичених кислот та стирену синтезовані 3-(4-ацетилфеніл)-(2-метил)-2-хлоро(бромо, тіоціанато)пропанаміди та 1-[4-(2-хлоро(бромо, тіоціанато)-2-фенілетил)феніл]етанони. Циклізацією тіоціанатоамідів одержані арилзаміщені 2-амінотіазол-4(5Н)-они з ацетофеноновим фрагментом.

Дедіазонированием солей 4-ацетилфенилдиазония в присутствии амидов непредельных кислот и стирола синтезированы 3-(4-ацетилфенил)-(2-метил)-2-хлор(бром, тиоцианато)пропанамиды и 1-[4-(2-хлор(бром, тиоцианато)-2-фенил-этил)фенил]этаноны. Циклизацией тиоцианатоамидов получены арилзамещенные 2-аминотиазол-4(5Н)-оны с ацетофеноновым фрагментом.

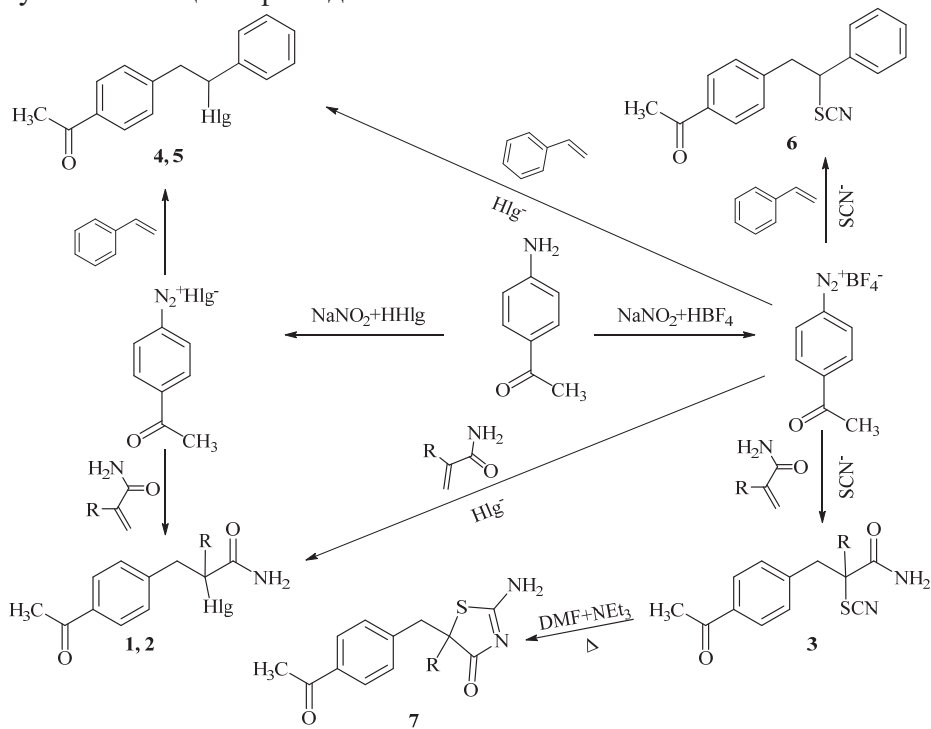
3-(4-Acetylphenyl)-(2-methyl)-2-chloro(bromo, thiocyanato)propanamides and 1-[4-(2-chloro(bromo, thiocyanato)-2-phenylethyl)phenyl]ethanones have been obtained via dediazonation of 4-acetylphenyldiazonium salts in presence of acrylic and methacrylic acids amides and styrene. 5-(4-Acetylphenyl)substituted 2-aminothiazol-4(5H)-ones were synthesized by cyclisation of thiocyanatoamides.

**Ключові слова:** аніонарилювання, солі 4-ацетилфенілдіазонію, аміди ненасичених кислот, стирен, похідні 2-амінотіазол-4(5Н)-ону.

Реакції Мерсвейна та аніонарилювання виявилася зручними препаративними методами одержання функціоналізованих аренів, що містять специфічні реакційноздатні групи. Як арилюючі реагенти в даних реакціях переважно використовувалися ароматичні діазосолі на основі моноамінів – аніліну та його похідних [1].



Коло ароматичних діазосполук, досліджених в реакціях аніонарилювання, нещодавно було суттєво розширене за рахунок введення похідних аніліну з електронодонорними та електроноакцепторними замісниками і бісдіазонієвих солей на основі діамінів бензидинового та феніленового ряду [2-4]. З метою розширення кола арилюючих реагентів, випробуваних в реакції аніонарилювання, нами досліджено галогено- і тіоціанатоарилування амідів акрилової і метакрилової кислот та стирену солями 4-ацетилфенілдіазонію.



Hlg = Cl (1, 4), Br (2, 5); R = H (a), CH<sub>3</sub> (b)

Взаємодією солей діазонію на основі *n*-аміноацетофенону з акриамідом, метакриламідом та стиреном у присутності хлорид-, бромід- і роданід-аніонів нами одержані відповідні продукти аніонарилювання – 3-(4-ацетилфеніл)-(2-метил)-2-хлоро(бромо, тіоціанато)пропанаміди **1-3** та 1-[4-(2-хлоро(бромо, тіоціанато)-2-фенілетил)феніл]етанони **4-6**. Сполуки **1, 2, 4, 5** також були синтезовані в умовах реакції Меєрвейна з використанням хлоридів і бромідів 4-ацетилфенілдіазонію.

Досліджені реакції відбуваються у водно-ацетоновому (1:3) середовищі у присутності каталітичних кількостей купрум (II) тетрафлуороборату при  $-20 \div 50^\circ\text{C}$ . Виходи продуктів галогено(тіоціанато)арилування **1-6** складають 46-81%. Виходи продуктів бромарилування **2, 5** вищі на 10-15% за умов використання бромиду 4-ацетилфенілдіазонію. Реакції також супроводжуються утворенням 1-[4-хлоро(бромо, ізотіоціанато)-феніл]етанонів в кількості 10-25% (у розрахунку на сіль діазонію) і смолоподібних речовин невстановленої будови.

Відомо, що 2-тіоціанатоаміди є зручними реагентами для одержання похідних 2-амінотіазол-4(5*H*)-ону. Даний підхід нами використаний для синтезу 2-аміно-5-(4-ацетилбензил)-(5-метил)тіазол-4(5*H*)-онів **7**, які утворюються з кількис-

ними виходами в результаті циклізації тіоціанатоамідів **3** при кип'ятінні в суміші диметилформамід-триетиламін (10: 1).

Виходи, константи, дані елементного аналізу та ЯМР  $^1\text{H}$  спектрів синтезованих речовин **1-7** подані в табл. 1.

Таблиця 1

Виходи, температури плавлення та дані ЯМР  $^1\text{H}$  спектрів 3-(4-ацетилфеніл)-(2-метил)-2-хлоро(бромо, тіоціанато)пропанамідів 1-3, 1-[4-(2-хлоро(бромо, тіоціанато)-2-фенілетил)феніл]етанонів 4-6 та 2-аміно-5-(4-ацетилбензил)-(5-метил)гіазол-4(5H)-онів 7

Сполука	Вихід, %	T пл. *, °C	Спектр ЯМР $^1\text{H}$ , $\delta$ , м.ч.
<b>1a</b>	46	186-187	7.84 д, 7.40 д (J = 8.2 Гц) (4H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7.70 с, 7.27 с (2H, NH <sub>2</sub> ), 4.59 т (J = 7.6 Гц) (1H, CH(Cl)), 3.44 д.д, 3.22 д.д (J = 13.8 Гц) (2H, -CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 2.57 с (3H, CH <sub>3</sub> C(O))
<b>1b</b>	52	195-197	7.87 д, 7.42 д (J = 8.0 Гц) (4H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7.69 с, 7.46 с (2H, NH <sub>2</sub> ), 3.48 д, 3.36 д (J = 13.2 Гц) (2H, -CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 2.56 с (3H, CH <sub>3</sub> C(O)), 1.79 с (3H, CH <sub>3</sub> )
<b>2a</b>	62*	176-178	7.89 д, 7.43 д (J = 8.4 Гц) (4H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7.67 с, 7.25 с (2H, NH <sub>2</sub> ), 4.58 т (J = 7.4 Гц) (1H, CH(Br)), 3.42 д.д, 3.19 д.д (J = 14 Гц) (2H, -CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 2.56 с (3H, CH <sub>3</sub> C(O))
<b>2b</b>	64*	144-145	7.89 д, 7.42 д (J = 8.4 Гц) (4H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7.64 с, 7.49 с (2H, NH <sub>2</sub> ), 3.55 д, 3.45 д (J = 13 Гц) (2H, -CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 2.56 с (3H, CH <sub>3</sub> C(O)), 1.75 с (3H, CH <sub>3</sub> )
<b>3a</b>	76	159-161	7.92 д, 7.42 д (J = 7.6 Гц) (4H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7.76 с, 7.48 с (2H, NH <sub>2</sub> ), 4.29 т (J = 7.8 Гц) (1H, CH(CCN)), 3.35 д.д, 3.18 д.д (J = 11.2 Гц) (2H, -CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 2.56 с (3H, CH <sub>3</sub> C(O))
<b>3b</b>	81	168-170	8.01 с, 7.72 с (2H, NH <sub>2</sub> ), 7.98 д, 7.52 д (J = 8.4 Гц) (4H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 3.53 д (J = 13 Гц), 3.45 д (J = 14 Гц) (2H, -CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 2.57 с (3H, CH <sub>3</sub> C(O)), 1.48 с (3H, CH <sub>3</sub> )
<b>4</b>	47	102-104	7.87 д, 7.44 д (J = 8.0 Гц) (4H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7.54 д, 7.38-7.18 м (5H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 5.66 д.д (J = 7.4 Гц) (1H, CH(Cl)), 3.64 д.д (J = 13,2 Гц) (2H, -CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 2.54 с (3H, CH <sub>3</sub> C(O))
<b>5</b>	54	93-94	7.83 д, 7.41 д (J = 8.0 Гц) (4H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7.52 д, 7.37-7.20 м (5H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 5.61 д.д (J = 7.8 Гц) (1H, CH(Br)), 3.61 д.д (J = 13 Гц) (2H, -CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 2.52 с (3H, CH <sub>3</sub> C(O))
<b>6</b>	67	78-80	7.85 д, 7.43 д (J = 7.4 Гц) (4H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7.49 д, 7.41-7.22 м (5H, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 5.15 д.д (J = 8.4 Гц) (1H, CH(SCN)), 3.54 д.д (J = 10.4 Гц) (2H, -CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 2.53 с (3H, CH <sub>3</sub> C(O))
<b>7a</b>	93	215-217	8.86 с, 8.64 с (2H, NH <sub>2</sub> ), 7.94 д, 7.48 д (J = 8.6 Гц) (4H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 4.52 т (J = 8.2 Гц) (1H, CH), 3.39 д.д (J = 12.2 Гц), 3.09 д.д (J = 12.6 Гц) (2H, -CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 2.59 с (3H, CH <sub>3</sub> C(O))
<b>7b</b>	96	227-228	8.19 с, 7.94 с (2H, NH <sub>2</sub> ), 7.92 д, 7.38 д (J = 8.4 Гц) (4H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 3.54 д (J = 15 Гц), 3.19 д (J = 14 Гц) (2H, -CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 2.57 с (3H, CH <sub>3</sub> C(O)), 1.85 с (3H, CH <sub>3</sub> )

Примітка: \* речовини перекристалізовані з метанолу.

Спектри ЯМР  $^1\text{H}$  сполук **1-7** містять сигнали протонів ароматичних ядер в ділянці 7.98-7.25 м.ч. у вигляді двох дублетів і протонів ацетильного фрагменту (си-

нглети при 2.59-2.56 м.ч.). Протони метиленових груп, зв'язаних з ароматичними ядрами, для сполук **1-3a**, **7a** утворюють два дублети дублетів (3.44-3.09 м.ч.), а у випадку похідних **1-3b**, **7b** проявляються двома дублетами в ділянці 3.55-3.19 м.ч. Протони метинових груп, зв'язаних з атомами галогену або SCN-групою, утворюють триплети при 4.59-4.29 м.ч., а метильні протони метакрилового фрагменту – синглети (1.85-1.48 м.ч.). Аміногрупи амідного (сполуки **1-3**) та амініотіазольного (**7**) фрагментів резонують двома синглетами в ділянці 8.86-7.25 м.ч.

Таким чином, показано, що солі 4-ацетилфенілдіазонію можуть використовуватися як ефективні арилуючі реагенти в реакціях дедіазоніювання у присутності ненасичених сполук та нуклеофілів. Введення ацетильної групи в структуру продуктів аніонарилювання розширює можливості їх використання в тонкому органічному синтезі, зокрема для одержання біологічно активних сполук та сульфуро- і нітрогеновмісних гетероциклів.

### Експериментальна частина

ІЧ спектри сполук **1-7** записані у вазеліновій олії на спектрометрі SPECORD M80 в діапазоні 4000-400 см<sup>-1</sup>. Спектри ЯМР <sup>1</sup>H зняті в ДМСО-d<sub>6</sub> на приладі Bruker Avance DRX-500 (500 МГц), зовнішній стандарт – ТМС. Індивідуальність синтезованих сполук встановлювали методом ТШХ на пластинах Silufol UV-254 (елюенти гексан : метанол (3:1), гексан : метанол : ацетон (2:1:1)).

#### **3-(4-Ацетилфеніл)-2-хлоропропанамід (1a)**

До 1.5 г (0.021 моль) акриламід, 0.8 г (0.0022 моль) Cu(BF<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O і 1.3 г (0.022 моль) NaCl в 100 мл водно-ацетонової (1: 3) суміші додавали впродовж 30 хв. 5.2 г (0.022 моль) тетрафлуороборату 4-ацетилфенілдіазонію. Азот виділявся при 0 ÷ 6°C впродовж 90 хв. Після припинення виділення азоту в реакційну суміш додавали 20 мл води і екстрагували 40 мл хлористого метилену. Витяжки промивали водою, сушили безводним кальцій хлоридом. Після упарювання хлористого метилену залишок витримували при -20 °С до повної його кристалізації. Отриману тверду фазу перекристалізували з метанолу. Одержано 2.2 г (46%) сполуки **1a** у вигляді жовтих кристалів з Т пл. 186-187 °С (з метанолу). Аналогічно синтезовані сполуки **1b** та **4**.

#### **3-(4-Ацетилфеніл)-2-бромопропанамід (2a)**

До 1.3 г (0.018 моль) акриламід, 0.5 г (0.002 моль) CuBr<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O в 100 мл водно-ацетонової (1: 3) суміші додавали впродовж 45 хв. розчин, який містив 4.6 г (0.021 моль) броміду 4-ацетилфенілдіазонію. Азот виділявся при -8 ÷ -3 °С впродовж 1 год. Виділення цільового продукту проводили аналогічно сполуці **1a**. Одержано 3.1 г (62%) сполуки **2a** у вигляді безбарвних кристалів з Т пл. 176-178°C (з метанолу). За цією ж методикою синтезовані сполуки **2b** та **5**.

#### **3-(4-Ацетилфеніл)-2-тіоціанатопропанамід (3a)**

До 2.4 г (0.034 моль) акриламід, 1.1 г (0.0035 моль) Cu(BF<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O і 3.4 г (0.035 моль) KSCN в 150 мл водно-ацетонової (1: 3) суміші додавали впродовж 1 год. 8.2 г (0.035 моль) тетрафлуороборату 4-ацетилфенілдіазонію. Азот виділявся при -20 ÷ -15 °С впродовж 2 год. Виділення цільового продукту проводили аналогічно сполуці **1a**. Одержано 6.4 г (76%) сполуки **3a** у вигляді безбарвних кристалів з Т пл. 159-161 °С (з метанолу). Аналогічно синтезовані сполуки **3b** та **6**.

### 5-(4-Ацетилбензил)-2-амінотіазол-4(5H)-он (7a).

1.6 г (0.0064 моль) 3-(4-ацетилфеніл)-2-тіоціанатопропанаміду **3a** розчиняли в суміші 20 мл ДМФА і 1 мл триетиламіну. розчин кип'ятили зі зворотнім холодильником впродовж 6 год. Після цього реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і екстрагували 20 мл діетилового етеру. Витяжки промивали водою і сушили безводним кальцій хлоридом. Отриманий після упарювання етеру твердий залишок перекристалізували з метанолу. Одержано 1.5 г (93 %) сполуки **7a** у вигляді безбарвних кристалів з Т пл. 215-217 °С (з метанолу). Сполука **7b** одержана аналогічно.

### Література

1. Каталітичні і некаталітичні реакції ароматичних солей діазонію з алкенами у присутності нуклеофілів / Б. Д. Грищук, П. М. Горбовий, В. С. Барановський, М. І. Ганущак // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2008. – Т. 6, Вип. 3 (23). – С. 16–32.
2. Baranovsky V. S. Anionarylation of acrylic and methacrylic acids derivatives with p- and m-phenylenebisdiazonium tetrafluoroborates / V. S. Baranovsky, V. N. Yatsyuk, B. D. Grishchuk // Russian Journal of General Chemistry. – 2014. – Vol. 84, № 8. – P. 1505-1509.
3. Baranovsky V. S. Bisdiazonium Tetrafluoroborates as Arylating Agents in Anionarylation of Acrylamides and Methacrylamides / V. S. Baranovsky, V. N. Yatsyuk, B. D. Grishchuk // Russian Journal of General Chemistry. – 2013. – Vol. 83, № 11. – P. 2040-2043.
4. Reactions of Bisdiazonium Salts Derived from Monosubstituted m-Phenylenediamines with Amides and Nitriles of Unsaturated Acids under Anionarylation Conditions / V. S. Baranovsky, V. N. Yatsyuk, A. N. Vasilenko, B. D. Grishchuk // Russian Journal of General Chemistry. – 2015. – Vol. 85, № 8. – P. 1821-1825.

УДК 547.732.3

<sup>1</sup>Крук А.С., <sup>2</sup>Янченко О.В., <sup>1</sup>Циганков С.А., <sup>2</sup>Янченко В.О., <sup>1</sup>Суховєєв В.В.

<sup>1</sup>Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя

<sup>2</sup>Національний університет "Чернігівський колегіум" імені Т.Г. Шевченка

### МОДЕЛЮВАННЯ ТОКСИКО-ФАРМАКОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ПОХІДНИХ 2-ТІОГІДАНТОЇНУ З СУЛЬФАЛАНОВИМ КІЛЬЦЕМ В УМОВАХ IN SILICO

Проведено моделювання фармакологічних та токсичних властивостей похідних 2-тіогідантоїну, що містить сульфоланове кільце, за умов in silico. Показано, що вони можуть виявляти поліфункціональний терапевтичний ефект.

**Ключові слова:** сульфоланвмісні амінокислоти, похідні 2-тіогідантоїну, PASS, GUSAR.

Смоделировано фармакологические и токсические свойства производных 2-тиогидантоина, содержащий сульфолановое кольцо, в условиях in silico. Показано, что они способны проявлять полифункциональный терапевтический эффект.

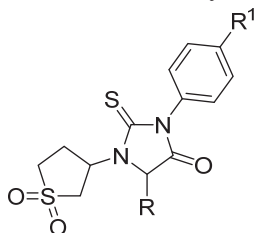
**Ключевые слова:** сульфоланмодержащие аминокислоты, производные 2-тиогидантоина, PASS, GUSAR.

The pharmacological and toxic properties of 2-thiogidantoin derivatives containing a sulfolan ring are simulated, in in silico conditions. It is shown that they are capable of exhibiting a polyfunctional therapeutic effect.

**Key words:** sulfolan amino acids, derivatives of 2-thiogidantoin, PASS, GUSAR.

Похідні 4-оксоімідазолідин-2-тіони знайшли застосування як біологічно активні речовини. Вони здатні виявляти фармакологічні властивості (антиаріtmічну [1], антигіпертензивну [2, 3], протисудомну [4, 5], протитромбічну [6], протипухлинну, анти-ВІЧ-активність [7]), крім того, фунгіцидну і гербіцидну дії [8].

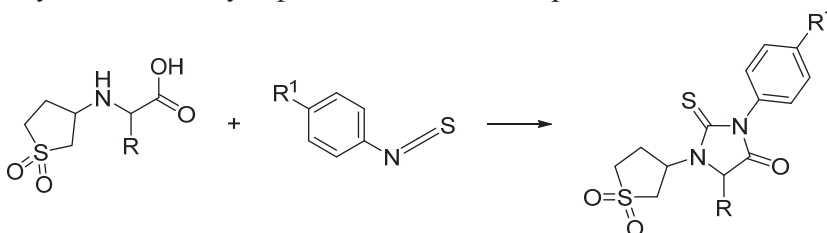
Предметом роботи є прогнозування можливої фармакологічної активності та токсичності похідних сульфолан-2-тіогідантоїну:



де R = H, CH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R<sup>1</sup> = H, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>.

Серед відомих методів синтезу похідних 2-тіогідантоїну можна відмітити взаємодію арил-/алкілізотіоціанату з амінокислотами або дитіокарбамату з естерами амінокислот [9–14].

Нами розглянуто можливість синтезу похідних 1-(сульфолан-3-іл)-2-тіогідантоїну взаємодією сульфоланамінокислот з арилізотіоціанатами:



Аналіз літературних джерел [9–14] дозволяє зробити висновок, що найкращою методикою одержання є кип'ятіння реагентів з тіонілхлоридом у бензені.

Прогнозування можливої фармакологічної активності похідних 1-(сульфолан-3-іл)-2-тіогідантоїну здійснено за допомогою комп'ютерного моделювання. Для цього використано програму PASS [15].

Встановлено, що досліджувані сполуки можуть мати широкий спектр фармакологічної активності, зокрема як антагоніст Mcl-1, антагоніст білка-попередника бета амілоїду, інгібітор ангіогенезу, виявляти противірусну активність (риновірус)), бути ефективними як діабетичні препарати (лікування діабетичної ретинопатії, антидіабетичні симптоматичні), а також для лікування макулярної дегенерації (табл. 1).

Згідно наведених результатів видно, що вірогідна фармакологічна активність синтезованих сполук залежить від природи замісника R амінокислоти.

Відповідно до одержаних результатів можна стверджувати, що досліджувані сполуки 5a-c можуть мати практичний інтерес для пошуку нових фармацевтичних субстанцій, що виявляють поліфункціональний терапевтичний ефект.

Таблиця 1.

## Ймовірна фармакологічна активність досліджуваних сполук

Активність	Сполука								
	3a	3b	3c	4a	4b	4c	5a	5b	5c
Антагоніст Mcl-1	75,9	69,1	66,2	72,3	68,9	63,4	72,0	69,2	65,1
Антагоніст білка-попередника бета амілоїду	68,6	63,2	61,4	69,2	66,3	62,2	66,2	62,3	59,7
Лікування захворювань простати	69,5	67,1	65,6	68,7	66,8	64,9	70,7	67,6	65,7
Противірусна (риновірус))	63,5	62,3	61,8	63,4	62,7	61,7	60,3	61,3	60,5
Лікування макулярної дегенерації	25,5	26,2	23,1	27,6	28,5	25,0	86,0	88,0	84,0
Лікування діабетичної ретинопатії	19,0	18,2	18,3	20,6	20,1	19,6	84,4	86,3	84,4
Антидіабетичні симптома-тичні	19,7	19,2	20,3	25,6	24,9	25,3	73,5	77,2	75,3
Інгібітор ангіогенезу	0,0	0,0	17,3	16,9	16,9	18,0	65,5	57,0	0,6

За допомогою пакету програм ACDLABS [16] було визначено коефіцієнти ліофільності та біоконцентрації (табл. 2).

Отримані результати вказують, що всі представлені сполуки можуть проникати в клітину через мембрану (проявлятимуть дію безпосередньо на внутрішнь-оклітинні органели та ферментативні системи) та не мають здатності до біоконцентрації.

Таблиця 2

## Коефіцієнти ліофільності та біоконцентрації

Сполука	LogP	LogBCF	Сполука	LogP	LogBCF	Сполука	LogP	LogBCF
3a	-0,24±0,72	-0,41±1,00	4a	-0,26±0,73	-0,03±1,00	4a	1,62±0,73	1,00±1,00
3b	0,22±0,73	-0,06±1,00	4b	0,72±0,73	0,31±1,00	4b	2,08±0,74	1,35±1,00
3c	-1,14±0,75	-1,10±1,00	4c	-0,65±0,75	-0,72±1,00	4c	0,71±0,76	0,31±1,00

Прогнозування можливої токсичності здійснено за допомогою комп'ютерного моделювання. Для цього використано програму GUSAR online [17], 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).

Таблиця 3.

## Зпрогнозована токсичність досліджуваних сполук

	Rat IP LD50 (mg/kg)	Rat IV LD50 (mg/kg)	Rat Oral LD50 (mg/kg)	Rat SC LD50 (mg/kg)
3a	830,5	203,7	1553	341,6
	Class 5	Class 4	Class 4	Class 4
3b	724,1	151,1	1177	580,8
	Class 5	Class 4	Class 4	Class 4
3c	790,3	205	891,3	947,6
	Class 5	Class 4	Class 4	Class 4
4a	688,8	211,7	1303	191,1
	Class 5	Class 4	Class 4	Class 4

4b	704,7	118,3	1480	650,4
	Class 5	Class 4	Class 4	Class 4
4c	873,7	123,6	1012	1570
	Class 5	Class 4	Class 4	Class 5
5a	335,3	146,2	191,2	372,6
	Class 4	Class 4	Class 3	Class 4
5b	693,6	198,4	1219	870,7
	Class 5	Class 4	Class 4	Class 4
5c	622,2	163,1	210,7	661,7
	Class 5	Class 4	Class 3	Class 4

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

Гостру токсичність розраховано програмою DL50 Calc у залежності від сумарної енергії зв'язків в молекулі речовин:  $DL_{50} = 0,00065E_{зв} + 1,570$  (г/кг),  $E_{зв} = \sum E_{зв_i} n_i$ , де  $E_{зв}$  – сумарна енергія зв'язків в молекулі (Ккал/моль);  $n_i$  – кількість зв'язків даного виду в молекулі речовини;  $E_{зв_i}$  – енергія зв'язку даного виду, що визначається по таблиці стандартних енергій зв'язків (табл. 4) [18–21].

Таблиця 4.

Гостра токсичність синтезованих сполук.

Сполука	3a	3b	3c	4a	4b	4c	5a	5b	5c
Гостра токсичність, г/кг	3,879	4,060	4,171	4,061	4,242	4,353	4,650	4,831	4,942

Згідно з отриманими результатами (табл. 3, 4), всі сполуки належать до 4 та 5 класів токсичності [22, 23].

Відповідно до аналізу фармакологічної активності, можна зробити висновок про перспективність пошуку серед похідних 1-(сульфолан-3-іл)-2-тіогідантоїну нових лікарських засобів поліфункціональної дії.

### Список використаних джерел

1. Havera H.J., Stycker WG. II US Patent 3,994,904; 1976; Chem. Abstr. 1997.86. 10658m.
2. Blaha L, Weichet J. // Czech.Patent 151,744; 1974; Chem. Abstr. 1974.81.63633b.
3. Warner-Lambert C // US Patent 4,452,798A; 1984. Chem. Abstr. 1985.101.38476b.
4. H. H. Merritt, T. J. Putnam, W. G. Bywater / Synthetic anticonvulsants. 5,5-disubstituted hydantoins containing a hetero-atom in the side chain // Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics May 1945, 84 (1) 67-73.
5. S. Cortes, Z.-K. Liao, D. Watson, H. Kohn / Effect of Structural Modification of the Hydantoin Ring on Anticonvulsant Activity // J.Med.Chem., 1985, 28(5), p.601–606
6. J. A. Crim, H. G. Petering / The Antitumor Activity of Cu(II)KTS, the Copper(II) Chelate of 3-Ethoxy-2-oxobutyraldehyde Bis(thiosemicarbazone) // Cancer Res 1967 27 (7) 1278-1285;
7. M. Arca, F. Demartin, F. A. Devillanova, A. Garau, F. Isaia, V. Lippolis and G. Verani / Hydantoin Derivatives as Spacers for Crystal Engineering in the Chemistry of Heavy Alkali Metal Ions: Synthesis and Crystal Structure of Layered  $(CsLOH)_\infty$  ( $L = 5,5$ -Dimethyl-4-oxoimidazolidine-2-thione) // Inorg. Chem., 1998, 37 (17), pp 4164–4165

8. Cremlyn A.G., Elias R.S., Geoghagan M.J.A., Braunholtz IT. // Brit. 1964. 166,967; Chem. Abstr. 1965. 62. 7768g.
9. Синтез 3-пиридил-замещенных производных 2-тиогидантоина [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <http://www.chem.msu.ru/rus/vmgu/055/300.pdf>. – Назва з екрану (09.04.2018).
10. Пиридилзамещенные 2-тиоксотетрагидро-4-н-имидазол-4-оны, 2-алкилтио-3,5-дигидро-4н-имидазол-4-оны и их комплексы с переходными металлами. Синтез и физико-химическое исследование [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <http://www.dissercat.com/content/piridilzameshchennye-2-tioksotetragidro-4n-imidazol-4-ony-2-alkiltio-35-digidro-4n-imidazol>. – Назва з екрану (09.04.2018).
11. Пиридилзамещенные 3,5-дигидро-4Н-имидазол-4-оны и их координационные возможности в реакциях с солями переходных [Электронный ресурс]. – Режим доступа : [http://www.ioc.ac.ru/rcoc/pdf/Beloglazkina\\_EK.pdf](http://www.ioc.ac.ru/rcoc/pdf/Beloglazkina_EK.pdf). – Назва з екрану (09.04.2018).
12. Производные тиогидантоина, полезные в качестве антагонистов рецептора андрогена [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <http://www.findpatent.ru/patent/259/2598854.html>. – Назва з екрану (09.04.2018).
13. Синтез 1-аліл-2-тіогідантоїну та його циклізація під дією галогенів [Электронный ресурс]. – Режим доступа : [http://www.esnuir.eenu.edu.ua/bitstream/123456789/5703/25/Gevaza\\_SBEENU\\_CHEM\\_2012\\_17\\_115.pdf](http://www.esnuir.eenu.edu.ua/bitstream/123456789/5703/25/Gevaza_SBEENU_CHEM_2012_17_115.pdf). – Назва з екрану (09.04.2018).
14. Синтез гидантоинов по Бухереру [Электронный ресурс]. – Режим доступа : [http://info.alnam.ru/book\\_d\\_org.php?id=17](http://info.alnam.ru/book_d_org.php?id=17). – Назва з екрану (09.04.2018).
15. PASS online [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <http://www.pharmaexpert.ru/passonline/> – Назва з екрану (09.04.2018).
16. Acclabs. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.acclabs.com> . – Назва з екрану (02.04.2017).
17. Gusar online [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <http://pharmaexpert.ru/GUSAR/acutoxpredict.html>. – Назва з екрану (09.04.2018).
18. 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.
19. Несмеянов А.Н. Начала органической химии / Несмеянов А.Н., Несмеянов Н.А. – Т.1. – М. : Химия, 1969. – 664 с.
20. Common Bond Energies [Электронный ресурс]. – Режим доступа : [http://www.wiredchemist.com/chemistry/data/bond\\_energies\\_lengths.html](http://www.wiredchemist.com/chemistry/data/bond_energies_lengths.html). – Назва з екрану (09.04.2018).
21. DL50 Calc [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <https://drive.google.com/file/d/1BiB3wHO4a6GIiPoQS8MJ0-uLpCXQb2iS/view?usp=sharing>. – Назва з екрану (09.04.2018).
22. Сидоров К.К. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения / Сидоров К.К. // Токсикология новых промышленных химических веществ. – М. : Медицина, 1979. – Вып. 13. – С. 47–51.
23. Hansten P.D., Horn J.R., Hazlet T.K. ORCA: Operational Classification of Drug Interactions. J. Am. Pharm. Assoc. 2001; 41:161-165.



## НОВІ АНАЛОГИ ПЕНТАМІДИНУ

У статті вперше описано синтез нового аналогу пентамідину, на основі раніше невідомого 6-бромотриазолопіримідину. Даний аналог проходить перевірку на антилейшманійну та протиракову активність.

**Ключові слова:** пентамідин, ациклічний лінкер, амідинові фрагменти, лейшманія, діамідин, програма «Горизонт 2020».

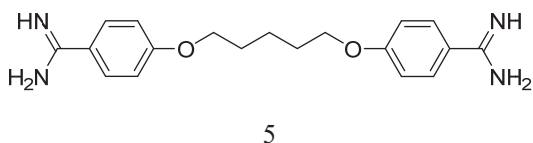
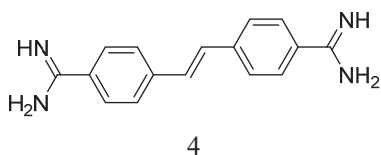
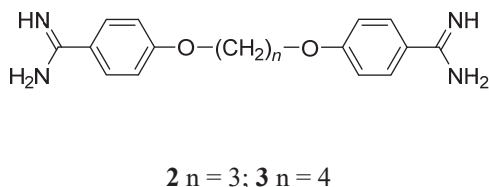
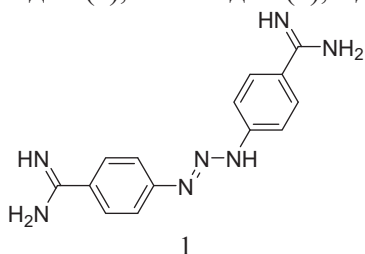
В статті вперше описан синтез нового аналога пентамідину, на основі раніше невідомого 6-бромотриазолопіримідину. Даний аналог проходить перевірку на антилейшманійну та протиракову активність.

**Ключевые слова:** пентамидин, ациклический линкер, амидиновые фрагменты, лейшмания, диамидин, программа «Горизонт 2020».

The article describes for the first time the synthesis of the new analog pentamidine on the basis of the previously unknown 6-bromo-thorazolopyrimidine. This analog is tested for anti-leishmaniy and anticancer activity.

**Key words:** pentamidine, acyclic linker, amide fragments, leishmania, diamidine, program "Horizon 2020".

На сьогодні декілька медичних препаратів антипаразитарної та антигрибкової дії мають у своїй структурі амідинові фрагменти. Ці препарати характеризуються симетричною будовою, в якій ароматичні цикли розділені ациклічним лінкером. Найбільш відомі з них представлені на схемі. Це: диміназин (1), пропамідин (2), гексамідин (3), гідроксистилбамідин (4) та пентамідин (5).



Пентамідин є найбільш відомим препаратом цієї серії. Це – синтетичний антипротозойний засіб, що є похідним діамідину, для парентерального та інгаляційного застосування [1–3]. Пентамідин є ДНК-зв'язуючим агентом та інгібує струми ASIC. Ациклічний лінкер у ньому може бути змінним, тоді як амідинова група, яка пов'язана з ароматичними частинами, є вкрай важливою [4].

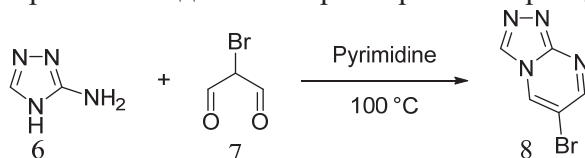
Механізм дії препарату точно не встановлений, але виявлено вплив пентамідину на ДНК кінетопласти трипаносом та інгібування рибосомної РНК-

полімерази найпростіших. До дії пентамідину чутливими також є пневмоцисти, африканські трипаносоми, токсоплазми та лейшманії [1].

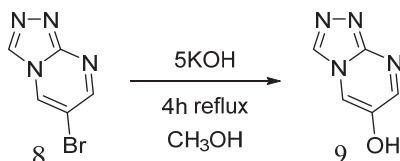
Нещодавно [5], пентамідин був успішно використаний у лікуванні ВІЛ-позитивних пацієнтів для запобігання рецидиву вісцерального лейшманіозу після первинного використання альтернативних препаратів.

На сьогодні активно проводяться пошуки методів синтезу нових аналогів пентамідину, які були б менш токсичними та проявляли кращу дію на біологічні мішені. До зазначених пошуків приєдналися і ми у рамках міжнародної європейської програми «Горизонт 2020».

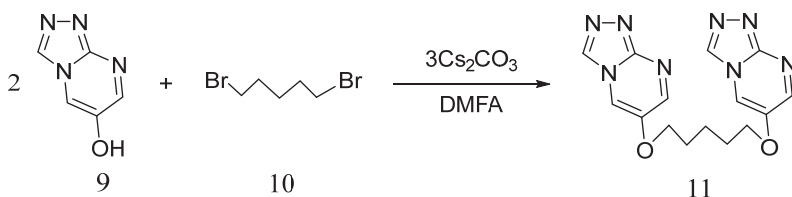
Нами було розроблено методики синтезу нового перспективного аналогу пентамідину на основі раніше невідомого 6-бромотриазолопіримідину за схемами:



Вихід 74,1%.



Вихід 20%.



Вихід 22%.

Першою стадією цього синтезу є отримання 6-бромотриазолопіримідину **8**. 1,2,4-Триазол-3-амін **6** та 2-бромомалональдегід **7** взаємодіють в еквівалентних кількостях при нагріванні у сухому піридині при 100 °С протягом 4–5 год. Далі реакційну суміш охолоджують, осад відфільтровують та перекристалізують із ацетонітрилу. Утворений продукт є кристалічною речовиною бежевого кольору. Наступним етапом є синтез [1,2,4]триазоло[4,3-*a*]піримідин-6-олу **9**. Відомо, що заміна атома галогену у подібних сполуках відбувається дуже важко, але нам вдалося провести цю заміну у сполуці **8**. Так, гідроліз атома бромову проведено у сильно лужному середовищі. З цією метою до розчину КОН у метанолі додано 6-бромотриазолопіримідин у співвідношенні 5:1. Реакційну суміш кип'ятять 4 години та упарюють розчинник майже досуха. Осад, що утворився, розчиняють у воді, нейтралізують хлоридною кислотою до рН=6 та екстрагують етилацетатом (3×30мл і + 2мл метанолу). Розчинник відганяють, а осад перекристалізують в ацетонітрилі. Останньою стадією є одержання кінцевої сполуки 1,5-біс([1,2,4]триазоло[4,3-*a*]піримідин-6-ілокси)пентану **11**. Реакцію проведено з [1,2,4]триазоло [4,3-*a*] піримідин-6-олу **9** та 1,5-дибромпентану **10** в присутності цезій карбонату у співвідношенні 1:2:3. Суспензію вихідних речовин пере-

мішують у ДМФА і нагрівають протягом однієї години на водяній бані та наступної – за температури кипіння ДМФА. Після цього реакційну масу виливають у 50 мл крижаної води та екстрагують етилацетатом (3×30мл і + 2мл метанолу). Екстракт упарюють на роторі, а залишки ДМФА відганяють при зниженому тиску. Продукт перекристалізують в ацетонітрилі.

За допомогою пакету програм ACDLABS було визначено коефіцієнти ліофільності та біоконцентрації (табл. 1).

Таблиця 1.

Коефіцієнти ліофільності та біоконцентрації

Сполука	LogP	Log BCF
5	2.47±0.33	1.62±1.0
11	0.17±1.44	-0.1±1.0

Отримані результати вказують на те, що сполука **11** має менше значення ліофільності, ніж пентамідин **5**. Це говорить про труднощі її проникнення в клітину через мембрану. Зазначені сполуки не мають здатності до біоконцентрації.

Прогнозування можливої токсичності 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. 2).

З огляду на отримані результати, можна зробити висновок, що досліджувані сполуки відносяться до 4 класу токсичності.

Таблиця 2.

Спрогнозована токсичність досліджуваних сполук

Сполука	Rat IP LD50 (mg/kg)	Rat IV LD50 (mg/kg)	Rat Oral LD50 (mg/kg)	Rat SC LD50 (mg/kg)
5	608,0	87,54	1834,0	2967,0
	Class 5	Class 4	Class 4	Non Toxic
11	385,8	138,4	1528,0	738,6
	Class 4	Class 4	Class 4	Class 4

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

Отже, заміна бензамідинових груп молекули на триазолопіридинові з амідиновими фрагментами може сприяти більшій гідрофільності молекули і підвищенню біологічної активності.

На сьогодні 1,5-біс([1,2,4]триазоло[4,3-*a*]піримідин-6-ілокси)пентан **11** проходить біологічні випробування на антилейшманійну та протиракову активність.

### Література

1. Пентамідин [Електронний ресурс]. Режим доступу : <https://uk.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D0%B5%D0%BD%D1%82%D0%B0%D0%BC%D1%96%D0%B4%D0%B8%D0%BD>
2. Some non-conventional biomolecular targets for diamidines. *Bioorganic & Medicinal Chemistry.*, 22 (2014), 1983–1992.
3. Ion Channels as Drug Targets in Central Nervous System Disorders. *Current Medicinal Chemistry.*, 20 (2013), 1241-1285.

4. Fruitful Decade for Antileishmanial Compounds from 2002 to Late 2011. Chem. Rev., 114 (2014), 10369–10428.
5. Recent Developments in Drug Discovery for Leishmaniasis and Human African Trypanosomiasis. Chem. Rev. 114 (2014), 11305–11347.

УДК 546.284

<sup>1,2</sup>Лапін О.В., <sup>1</sup>Суховєєв В.В., <sup>1</sup>Циганков С.А., <sup>2</sup>Забулонов К.Ю., <sup>3</sup>Демченко А.М.

<sup>1</sup>Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя,

<sup>2</sup>ТОВ "АГРОЕКОТЕХ",

<sup>3</sup>Національний університет "Чернігівський колегіум" імені Т.Г. Шевченка

## ВПЛИВ КРЕМНІЙВМІСНИХ ПРЕПАРАТІВ НА ПРОЦЕСИ ВЕГЕТАЦІЇ СІЛЬСЬКОГОСПОДАРСЬКИХ КУЛЬТУР

Наведено результати впливу препарату "BAI-Si" на деякі фізіолого-біохімічні показники рослин. Встановлено, що застосування даного препарату ефективно впливає на врожайність основних сільськогосподарських культур.

**Ключові слова:** регулятор росту і розвитку, врожайність, BAI-Si

Приведены результаты влияния препарата "BAI-Si" на некоторые физиолого-биохимические показатели растений. Установлено, что применение данного препарата эффективно влияет на урожайность основных сельскохозяйственных культур.

**Ключевые слова:** регулятор роста и развития, урожайность, BAI-Si

The results of the influence of the preparation "BAI-Si" on some physiological and biochemical parameters of plants are given. It is established that the use of this preparation effectively affects the yield of the main agricultural crops.

**Key words:** growth and development regulator, productivity, BAI-Si

Актуальною проблемою сьогодення є пошук та впровадження нетоксичних та дешевих вітчизняних регуляторів росту сільськогосподарських культур. Недоліками наявних синтетичних регуляторів росту є їх екологічна небезпечність, висока собівартість та складність одержання. Серед відомих препаратів, що створені Інститутом біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України і Державним підприємством "Міжвідомчий науково-технологічний центр «Агробіотех» НАНУ та МОН України", дозволено до використання у сільському господарстві біля тринадцяти синтетичних регуляторів росту рослин [1–2]. Тому розробка та пошук нових вітчизняних екологічно безпечних регуляторів росту рослин, які будуть відповідати стандартам Євросоюзу, є актуальною проблемою сучасної хімічної науки.

Метою роботи є вивчення впливу кремнійвмісного препарату "BAI-Si" на процеси проростання насіння, вегетації основних сільськогосподарських культур та їх урожайність.

Препарат "BAI-Si" (рідина, з густиною 1,05–1,085 кг/л) розроблено ТОВ «Український інститут екології людини–ІНЕКО» та вироблено ТОВ «АГРОЕКОТЕХ» (м. Київ) [3]. Нами він використаний для позакореневого підживлення основних сільськогосподарських культур та протруювати насіння перед посівом. Основною діючою речовиною препарату є силіцій (IV) оксид SiO<sub>2</sub> в іонній формі

(5–7%) та калій оксид  $K_2O$  (2,2–3,3%). Як додаткові компоненти він містить біологічно активні мікроелементи (Fe, Cu та Zn).

Препарат є екологічно безпечним, не токсичним для рослин, комах, мікрофлори ґрунту та людей, здатний проявляти імунопротекторну, антиоксидантну та фунгіцидні дії [4].

Лабораторні дослідження проведено у Спільному науково-дослідному підрозділі Ніжинського державного університету імені Миколи Гоголя та Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України – лабораторії синтезу та вивчення властивостей біологічно активних сполук. Польові дослідження проведено у 2014–2017р.р. на науково-дослідній агробіостанції Ніжинського державного університету імені Миколи Гоголя (м.Ніжин, Чернігівська обл.), Українській науково-дослідній станції карантину рослин ІЗР (с. Бояни, Чернівецька обл.), Миронівському інституті пшениці, ТОВ «СП Агро-Ка Полтава» (с. Тарасівка Полтавської обл.), ПП «Русанівське», СТОВ «Войтовське», ТОВ «Заворотичі» та ПСП «Переселенське К» (Київська обл.), «СХК «Вінницька промислова група» та ТОВ «Ситковецьке» (Вінницька обл.), ТОВ «АСТ» (Рівненська обл.), ПП СГК «Зоресвіт» (Херсонська обл.) та у фермерському господарстві «Коваль» (Черкаська обл.) [5–12].

При проведенні польових досліджень було встановлено, що при інкрустації насіння витрати препарату складала 1 л на 6–10 л води для 1 т зерна та 1 л/га на  $250\pm 50$  л води при листовому підживленні. Слід відмітити, що зернові та олійні культури потребували подвійного обприскування препаратом (перший – у фазі кущення озимих або у фазі 3–5 листків для інших культур; другий – у фазі бутонізації чи на початку цвітіння). Овочеві, баштанні, фруктові та ягідні культури потребували потрійної обробки препаратом.

Низька токсичність досліджуваного препарату BAI-Si дозволяє вносити його в одній суміші з гербіцидом, фунгіцидом, інсектицидом або рідкими добривами чи мікроелементами.

Експериментально встановлено, що обробка насіння основних сільськогосподарських культур препаратом “BAI-Si” підвищує енергію проростання та їх схожість на 13–27% і покращує їх кореневу систему рослин.

Для підвищення стійкості рослин до різких температурних змін, фітотоксичності пестицидів, грибкових захворювань тощо, обробку проводять у певних фазах їх росту. Це забезпечує зростання урожайності сільськогосподарських культур на 25–67%.

Аналіз одержаних результатів дозволяє зробити наступні висновки: вплив препарату на ріст та розвиток основних сільськогосподарських культур найкраще спостерігається як при обробці насіння шляхом інкрустації, так і обприскуванням листової поверхні у критичні фази росту та розвитку.

### **Список використаних джерел**

1. Лапін О.В. Дослідження впливу препарату “BAI-SI” на процеси проростання насіння та вегетації основних сільськогосподарських культур / Лапін О.В., Суховєєв В.В., Гавій В.М., Забулонов К.Ю., Демченко А.М. // Хімічна та екологічна освіта: стан і перспективи розвитку : збірник наукових праць Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції / За заг. ред. О.А.

- Блажка. – Вінниця : ТОВ «Нілан-ЛТД», 2017. – с. 162–165.
2. Пономаренко С.П. Регуляторы роста растений. – К.: СП Интертехнодрук, 2003 – 319 с.
  3. Кремний “BAI-Si”. Біологічно активний імунопротектор на основі кремнію. Режим доступу: <https://aleksandr-zamoshets.prom.ua/p/201360561-kremnij-bai-biologchno.html>
  4. Аванте. Агроудобрения. Біологічно активний імунопротектор на основі на-нокремнію. Режим доступу: <http://avante-agro.com.ua/ru>
  5. Звіт «Вивчення ефективності використання біологічно активного добрива та імунопротектора "BAI-Si" при вирощуванні в польових умовах сільськогосподарських культур» НААН України, УНДС карантину рослин ІЗР, с. Бояни, Чернівецька обл., 2014 р. Режим доступу: <http://avante-agro.com.ua/images/docs/O2.pdf>
  6. Звіт «Вивчення ефективності використання біологічно активного імунопротектора "Bai-Si" при пророщуванні насіння зернових та овочевих культур» НААН України, УНДС карантину рослин ІЗР, с. Бояни, Чернівецька обл., 2014 р. Режим доступу: <http://avante-agro.com.ua/images/docs/O1.pdf>
  7. Определение физиологической активности регулятора роста растений "Bai-Si", 2014 г. Режим доступу: <http://avante-agro.com.ua/images/docs/O6.pdf>
  8. Токсиколого-гігієнічний паспорт на біологічно-активний імунопротектор на основі кремнію "Bai-Si" виробництва ТОВ "АгроЕкоТех", Україна, 2015 р. Режим доступу: <http://avante-agro.com.ua/images/docs/O5.pdf>
  9. Акти польових досліджень ТОВ "СП Агро-Ка Полтава"Режим доступу: <http://avante-agro.com.ua/images/docs/O3.pdf> та <http://avante-agro.com.ua/images/docs/O4.pdf>
  10. BAI-Si. Біологічно активний імунопротектор на основі кремнію. Режим доступу: <http://avante-agro.com.ua/images/docs/Buklet2.pdf>
  11. Звіт «Вивчення впливу біологічно активного імунопротектора "Bai-Si" на розвиток колоній грибів на поживному середовищі. НААН України, УНДС карантину рослин ІЗР, с. Бояни, Чернівецька обл., 2015 р.

УДК 549.25/.29: 556.5 (476.2-21 Гомель)

**Макаренко Т.В., Гребенчук Е.М.**

*УО «Гомельский государственный университет имени Франциска Скорины»*

### **СОДЕРЖАНИЕ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ В ВЫСШИХ ВОДНЫХ РАСТЕНИЯХ В ВОДОЕМАХ Г. ГОМЕЛЯ, НЕ ИСПЫТЫВАЮЩИХ АНТРОПОГЕННУЮ НАГРУЗКУ**

Представлены результаты содержания отдельных тяжелых металлов в погруженных растениях в водоеме чистой зоны города Гомеля. Концентрация Cu, Pb и Ni является такой же высокой, как и в водоемах с сильной антропогенной нагрузкой. Данный факт требует дальнейшего изучения темы.

**Ключевые слова:** тяжелые металлы, высшие водные растения, водные экосистемы, фоновые концентрации.

The results of the content of individual heavy metals in submerged plants in the waters of the clean zone of the city of Gomel are presented. The concentration of Cu, Pb and Ni is as high as in waters with strong anthropogenic load. This fact requires further study of the topic.

**Key words:** heavy metals. higher hydrophytes, water ecosystems, background concentration.

Высшие водные растения играют важную роль среди биотических составляющих водных экосистем. В пресных водоемах одними из наиболее распространенных веществ-загрязнителей являются тяжелые металлы. Многие из них обладают рядом особенностей, которые делают их довольно опасными для здоровья человека и приводят к ухудшению качества окружающей среды: тяжёлые металлы обладают высокой токсичностью даже в микроконцентрациях, они способны передаваться и накапливаться в трофических цепях, для этого вида загрязнителей характерна слабая биodeградация. В отличие от органических токсикантов тяжёлые металлы не подвергаются распаду и, попав в биогеохимический цикл, остаются в нем, включаясь в круговорот веществ.

Целью работы явилось изучение содержания отдельных тяжелых металлов в погруженных растениях старичного комплекса р. Сож, не испытывающего видимой антропогенной нагрузки.

**Материалы и методы.** Для отбора растений был выбран старичный комплекс реки Сож, расположенный на 15 м выше города по течению реки и не испытывает видимой антропогенной нагрузки. Речной комплекс контактирует с водой реки Сож, которая может являться одним из источников загрязнения водоёма. Также основными загрязнителями являются аэральные сухие и влажные выпадения на водную гладь.

Отбор проб высших водных растений проводился по стандартным методикам [3]. Воздушные макрофиты срезались как можно ближе ко дну водоема. Для погруженных растений использовались «грабельки». Анализировалась надземная часть макрофита. Пробы растений после тщательного ополаскивания последовательно высушивали до воздушно-сухого состояния и озоляли до белой золы в муфельной печи при 450 °С. Содержание металлов в золе растений определяли атомно-эмиссионным спектральным методом на спектрофотометре IGSM в лаборатории РУП «Белорусский научно-исследовательский геологоразведочный институт».

По классификации Катанской [2] выделяют четыре экологические группы водных растений: 1-я – свободноплавающие неприкрепленные, 2-я – плавающие прикрепленные растения, 3-я – подводные (погруженные) растения, 4-я – надводные (земноводные или воздушно-водные) растения. В старичном комплексе для исследования были отобраны растения третьей экологической группы. Анализировались следующие виды растений: – элодея канадская (*Elodea canadensis* Rich.), Уруть колосистая (*Myriophyllum spicatum* L.), рдест пронзеннолистный (*Potamogeton perfoliatus* L.)

**Результаты и обсуждения.** В пределах одной экологической группы растения разных видов отличаются значительной вариабельностью содержания тяжёлых металлов. Это определяется не только путями их поступления, но и видовой

особенностью накопления загрязнителей в тканях растений. На рисунке 1, представлено процентное содержание металлов в старичном комплексе.

В производственных процессах предприятий г. Гомеля титан практически не используется, но содержание его в растениях водоёма, не испытывающего антропогенную нагрузку, значительное. Концентрация этого элемента от 9 до 59 раз превышает концентрацию других металлов. Но это не противоречит данным, полученным другими исследователями, так по результатам работы Анищенко О.В. [1], концентрация титана в растениях водохранилища Бугач колебалась от 6 до 868 мг/кг сухого вещества. Также в растениях наблюдается высокое содержание таких металлов как медь и никель. Однако их накопление было закономерным, так как выше перечисленные металлы используются в производственных процессах и содержатся в выбросах промышленных предприятий г. Гомеля.

Минимальное содержание в водных растениях отмечено для свинца и кобальта, в среднем 8,8 мг/кг и 9,6 мг/кг сухого вещества. В общем виде ряд накопления тяжелых металлов в макрофитах водоема старичного комплекса р. Сож можно представить следующим образом:  $Ti > Cu > Ni > Co > Pb$ .

Если вести сравнение с фоновыми значениями, которые были определены ранее и представлено в работах [3], то для изучаемых макрофитов, в среднем содержание меди, никеля в 15,2- 20 раз превышало их фоновую концентрацию. Однако в отдельных представителях содержание меди и никеля в 20-40 раз была выше фонового значения.

Содержание тяжелых металлов заметно отличается в зависимости от вида исследуемого растения. И как показывает исследование, максимальное содержание тяжелых металлов наблюдается в элодее канадской. (Табл 1.). Также в значительных количествах накапливает тяжелые металлы уруть колосистая.



Рис.1. Общее содержание тяжелых металлов в старичном комплексе р. Сож

Таблица 1.

Содержание тяжёлых металлов у разных видов старичного комплекса р. Сож.

Растение	Pb	Cu	Co	Ni	Ti
Элодея канадская	8,798	73,7	14,5	34,23	796,02
Уруть колосистая	3,689	32,5	7,32	5,9	263,41
Рдест пронзённолистный	14,12	43,387	4,63	1,97	127,13

В целом, по результатам наших исследований, установлено, что для физиологически необходимого металла – меди свойственны значительные величины его



концентраций в исследованных видах макрофитов. Для кобальта и свинца, с не-установленной их ролью в обменных процессах, характерны незначительные уровни содержания в тканях водных растений.

Проведенные нами предварительные исследования макрофитов старичного комплекса позволили выявить виды – концентраторы свинца, меди, кобальта, никеля.

Анализ результатов содержания тяжелых металлов группы подводных макрофитов показал, что минимальное содержание, кобальта и никеля отмечено у рдеста пронзеннолистного, а максимальное у элодеи канадской. У всех изучаемых растительных образцов минимально накапливался свинец. Также у всех растительных образцов максимальное содержание меди и никеля оказалось выше фонового, в 10 раза у урути колосистой, до 21 раза у элодеи канадской.

Выводы:

1) Необходимо проводить контроль за состоянием водоемов, не испытывающих видимой антропогенной нагрузки, так как в настоящее время аэральные загрязнения оказывают значительное влияние на водные экосистемы, удаленные от промышленной зоны.

2) Ряд накопления металлов в водоёме чистой зоны имеет вид:



3) Для изучения загрязнения водных экосистем тяжёлыми металлами можно использовать элодею канадскую, так как он аккумулирует металлы в большей степени, чем другие растения.

### Литература

1. Анищенко О.В., Грибовская И.В., Иванова Е.А. Содержание металлов в высших водных растениях в небольшом сибирском водохранилище. // Сибирский экологический журнал. 2012. №4. 490 с.
2. Катанская В.М. Высшая водная растительность континентальных водоемов СССР: Методы изучения – Ленинград: Наука, 1981. 187 с.
3. Макаренко Т.В. Загрязнение высших водных растений водоемов и водотоков Гомеля и прилегающих территорий. // Известия Гомельского государственного университета имени Ф. Скорины. 2013. №5(80). 113 с.

УДК 677.027.5

<sup>1</sup>Мищенко А.В., <sup>2</sup>Попович Т.А., <sup>1</sup>Венгер Е.А., <sup>1</sup>Ищенко Д.Р.

<sup>1</sup>Херсонский национальный технический университет

<sup>2</sup>Херсонский государственный университет

### НЕКОТОРЫЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ФОРМИРОВАНИЯ СМЕСЯМИ ПОЛИМЕРОВ МАТОВЫХ ЭФФЕКТОВ НА ТЕКСТИЛЬНЫХ МАТЕРИАЛАХ

Описан физико-химический подход к выбору полимеров для смесей, с помощью которых можно формировать непрозрачные пленки и создавать матовые эффекты на текстильных материалах.

Описано фізико-хімічний підхід до вибору полімерів для сумішей, за допомогою яких можна формувати непрозорі плівки і створювати матові ефекти на текстильних матеріалах.

A physicochemical approach to the choice of polymers for mixtures that can be used for forming of opaque films and creating of matte effects on textile materials is described.

**Ключевые слова:** полимер, смесь, пленка, матовость, текстильный материал.

Специфические особенности химического строения полиуретанов и наблюдаемые нами изменения оптических свойств полиуретановых пленок в присутствии ряда широко применяемых в текстильной промышленности полимеров позволили предположить, что с помощью смесей полиуретанов с другими полимерами можно получать композиционные полимерные пленки не только с более разнообразными механическими характеристиками, но и с широким спектром оптических свойств, что можно использовать в химической технологии волокнистых материалов для создания модного матового эффекта на тканях [1].

Поскольку научные критерии подбора полимерных пар при разработке рецептов печатных составов, обеспечивающие получение матовых рисунков на тканях, к настоящему времени отсутствуют, целью настоящей работы является физико-химическое обоснование создания полимерных композиций, формирующих на текстильных материалах матовый эффект.

Степень совместимости полимеров можно оценивать по величине мутности полимерной пленки.

Появление мутности – свидетельство несовместимости полимеров.

Выбор данного показателя при разработки полимерных композиций оправдывается целесообразностью использования для оценки оптического эффекта именно оптической характеристики. Эффект на ткани при этом оценивался коэффициентом яркости.

Мутность среды или коэффициент экстинкции  $\tau$  равна:

$$\tau = \frac{2,303 \lg \frac{I_0}{I}}{x}, \text{ где } \lg \frac{I_0}{I} - \text{оптическая плотность } D.$$

При составлении полимерных композиций для получения матовой бели использовали смеси полиуретанов с другими полимерами, учитывая, что основная особенность полимерных смесей – термодинамическая несовместимость [2].

При этом использовали поливиниловый спирт и полиакриламид. Поливиниловый спирт содержит множество упорядоченных областей различной формы и размеров, внутри которых жесткие участки соседних цепей более или менее правильно взаимноориентированы. Это вносит в структуру композиционной пленки значительное разнообразие, обеспечив увеличение оптической неоднородности смеси полимеров.

Чтобы усилить химическую неоднородность полимеров, использовали поливиниловый спирт, в котором часть ацетатных групп оставалась неомыленной, а именно поливиниловый спирт, содержащий 2, 4, 7 и 12 % остаточных ацетатных групп.

Полиакриламид с этой же целью подвергали частичному кислотному гидролизу уксусной кислотой, в результате чего получали сополимер акриловой кисло-

ты с акриламидом. Использовали также полиакриламид, модифицированный алюмометилсиликонатом, известный под названием ГПА [3].

В таблице 1 приведены данные о мутности пленок, которые показывают, что при увеличении доли второго полимера пленки становятся мутными, а при содержании полимера 0,4-0,6 части – практически белыми.

Таблица 1

Влияние соотношения компонентов в полимерных композициях на основе полиуретана на мутность пленок

Полимер	Мутность, отн. ед. при объемной доли второго полимера							
	0	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7
Полиуретан	0,40							
Поливиниловый спирт, содержащий 2% ацетатных групп		0,50	0,52	2,60	н/п	н/п	н/п	2,80
Поливиниловый спирт, содержащий 12% ацетатных групп		0,61	0,63	3,20	н/п	н/п	н/п	3,50
Полиакриламид немодифицированный		0,55	0,57	2,70	н/п	н/п	н/п	3,00
Полиакриламид, модифицированный кремнийорганическим соединением		0,57	0,59	3,00	н/п	н/п	н/п	3,20

Примечание: н/п – непрозрачная.

Увеличению коэффициента яркости способствует присутствие в печатном составе уксусной кислоты, что мы объяснили частичным гидролизом полиакриламида и образованием продуктов имидизации, что способствует увеличению оптической неоднородности.

А поскольку интенсивность рассеяния – суммарная величина рассеяния от отдельных оптических неоднородностей, указанные превращения полимеров и изменения их поверхностной энергии приводят к уселению матовости пленок.

При модификации полиакриламида алюмометилсиликонатом молочно-белый оттенок также усиливается.

Целенаправленное исследование влияния мыльно-содовой обработки на коэффициент яркости полимерной пленки позволило установить, что после обработки напечатанной ткани в растворе соды эффект усиливается, что повидимому связано с щелочным гидролизом амидных групп полиакриламида.

При замене полиакриламида на поливиниловый спирт пленки также отличались молочно-белым оттенком, который усиливался при увеличении концентрации остаточных ацетатных групп в полимере.

На основе проведенных исследований предложен физико-химический подход при выборе полимеров для композиций, образующих при печати матовые эффекты, которые заключаются в обеспечении их максимальной несовместимости.

### Литература

1. Ganfranco Bosko Новые направления в пигментной печати – модные эффекты / Bosko Ganfranco, О. В. Петрова // Текстильная химия. – 2002. – № 1. – С. 29.

2. Липатов Ю. С. Коллоидно-химические особенности полимер-полимерных систем / Ю. С. Липатов, Е. В. Лебелев // Физико-химическая механика и лиофильность дисперсных систем : [респ. межвед сборник]. – К.: Наукова думка. – 1982. – Вып. 14. – С. 3-13.
3. Глубіш П. А. Хімічна технологія текстильних матеріалів (Завершальне оброблення): навч. посіб. / П. А. Глубіш. – К.: Арістей, 2006.–304 с.

УДК 547.494.1

<sup>2</sup>Огородник О. Г., <sup>1</sup>Дудко Т.В., <sup>1</sup>Суховєєв В. В.

*Ніжинський державний університет імені М. Гоголя*

*<sup>2</sup>Національний університет "Чернігівський колегіум" імені Т.Г. Шевченка*

## СИНТЕЗ НОВИХ ПОХІДНИХ ТІОЛВІСНИХ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СПОЛУК

У статті розглянуто отримання нових похідних тіолвмісних гетероциклічних сполук. Досліджено *in silico* їх ймовірні фармакологічні властивості та токсичність.

**Ключові слова:** фармакологічна активність, токсичність, PASS, GUSAR.

В статье рассмотрено получение новых производных тиолсодержащих гетероциклических соединений. Исследованы *in silico* их вероятные фармакологические свойства и токсичность.

**Ключевые слова:** фармакологическая активность, токсичность, PASS, GUSAR.

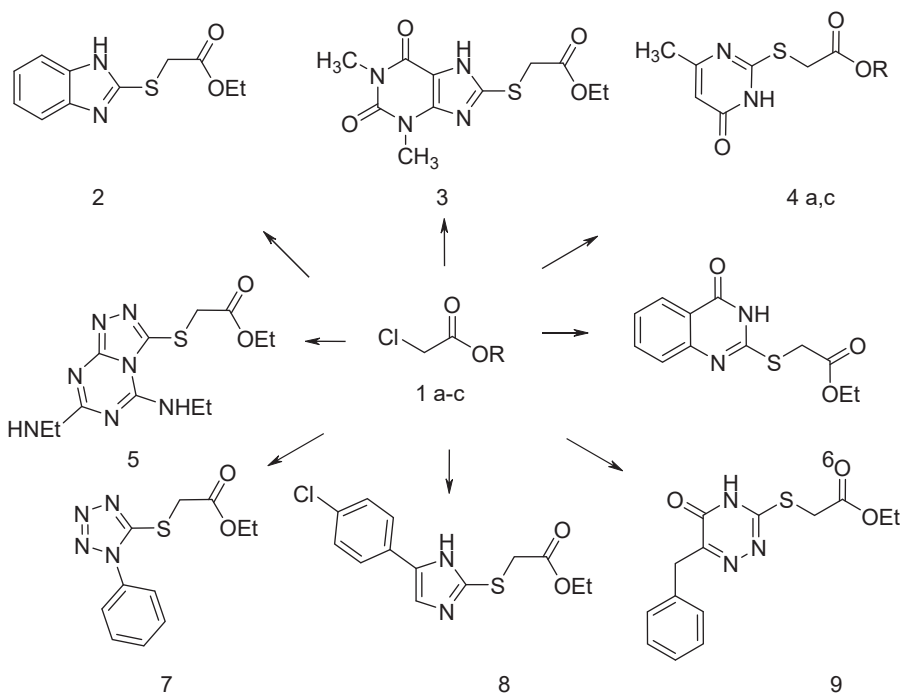
The article deals with the preparation of new derivatives of thiol-containing heterocyclic compounds. Investigated *in silico* their probable pharmacological properties and toxicity.

**Key words:** pharmacological activity, toxicity, PASS, GUSAR

Серед нітрогеновмісних гетероциклічних сполук знайдено речовини, що проявляють себе як антибіотики (аміцетин, біоміцин), барбітурати (барбітал, фенобарбітал, бензонал [1], етамінал натрію, гексенал, тіопентал натрію), антибактеріальні препарати (сульфазин, метилсульфазин, сульфадимезин), метаболічні засоби (метилурацил, калію оротат, фторафур, гексадіамін) [2] тощо.

На сьогодні актуальним є питання синтезу нових гетероциклічних сполук та пошуку серед них біологічно активних субстанцій. Тому нами запропонована методика синтезу нових нітрогеновмісних гетероциклічних естерів тіогліколевої кислоти з відповідних тіолів [3].

Так, ацилюванням різних гетероциклічних сполук, що містять тіольну групу, заміщеним хлорацетатом **1** при кип'ятінні еквімолярних кількостей вихідних реагентів у сухому ацетонітрилі та з додаванням двохкратного надлишку сухого поташу було одержано сполуки **2-9**:



де R= а) CH<sub>3</sub>, б) CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, в) CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

Будова синтезованих сполук доведена за допомогою ПМР-спектроскопії та мас-спектрометрії.

В спектрі ПМР синтезованих речовин **2-9**, зареєстрованих у розчині дейтерованого диметилсульфоксиду, є характерні сигнали: трипротонний синглет метильної групи, однопротонний синглет СН-групи, сигнали ароматичного кільця та протонів NH-груп, тощо.

Прогнозування фармакологічної властивості нових похідних було здійснено за допомогою комп'ютерної програми Prediction of Activity spectra for Substances (PASS) [4].

### Експериментальна хімічна частина

**Синтез етилового естеру 1H-бензімідазол-2-ілтіооцтової кислоти (2).** До розчину 0,011 моль NaOH в 50 мл 80%-го етанолу додавали поступово 0,01 моль 1H-бензімідазол-2-тіолу та перемішували до повного розчинення. До утвореного розчину додавали 0,01 моль етилового естеру 2-хлорооцтової кислоти та кипятили з оберненим холодильником 2 год. Після охолодження реакційну суміш виливали в 200 мл води, осад, що випав, відфільтровували та висушили. Перекристалізували з пропан-2-олу. Вихід 76%.

**Етиловий естер (1,3-диметил-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1H-пурин-8-іл) тіооцтової кислоти (3)** синтезовано аналогічно сполуці **2** з 1,3-диметил-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1H-пурин-8-ілтіолу та етилхлорацетату. Вихід 87%. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч. (ДМСО): 1,19 (т, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3,23 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,42 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,13 (к, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4,12 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 13,59 (с, 1H, NH).

**Етиловий естер (4-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-2-іл) тіооцтової кислоти (4a)** синтезовано аналогічно сполуці **2** з 4-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримі-

дин-2-ілтіолу та метил хлорацетату. Вихід 72%. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч. (ДМСО): 2,13 (с, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,68 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,01 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,03 (с, 1H, CH), 12,51 (с, 1H, NH).

**Бензиловий естер (4-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-2-іл)тіооцтової кислоти (4с)** синтезовано аналогічно сполуці **2** з 4-метил-6-оксо-1,6-дигідропіримідин-2-ілтіолу та бензилхлорацетату. Вихід 83%.

**Етиловий естер [5,7-ди(етиламіно)[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,3,5]триазин-3-іл)тіооцтової кислоти (5)** синтезовано аналогічно сполуці **2** з 5,7-ди(етиламіно)[1,2,4]триазоло[4,3-а][1,3,5]триазин-3-ілтіолу та етилхлорацетату. Вихід 87%. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч. (ДМСО): 1,08 (т, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,11 (т, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,22 (т, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,27 (к, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,53 (к, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,86 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,02 (к, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,52 (с, 1H, NH), 7,84 (с, 1H, NH).

**Етиловий естер (4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-2-іл)тіооцтової кислоти (6)** синтезовано аналогічно сполуці **2** з 4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-2-ілтіолу та етилхлорацетату. Вихід 79%.

**Етиловий естер (1-феніл-1H-тетразол-5-іл)тіооцтової кислоти (7)** синтезовано аналогічно сполуці **2** з 1-феніл-1H-тетразол-5-ілтіолу та етилхлорацетату. Вихід 73%.

**Етиловий естер [5-(4-хлорофеніл)-1H-імідазол-2-ілтіо]оцтової кислоти (8)** синтезовано аналогічно сполуці **2** з 5-(4-хлорофеніл)-1H-імідазол-2-ілтіолу та етилхлорацетату. Вихід 89%. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч. (ДМСО): 1,12 (т, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3,97 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,08 (к, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7,45 і 7,82 (д-д, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7,81 (с, 1H, CH), 12,49 (с, 1H, NH).

**Етиловий естер (6-бензил-5-оксо-4,5-дигідро-1,2,4-триазин-3-іл)тіооцтової кислоти (9)** синтезовано аналогічно сполуці **2** з (6-бензил-5-оксо-4,5-дигідро-1,2,4-триазин-3-іл)тіолу та етилхлорацетату. Вихід 77%. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.ч. (ДМСО): 1,16 (т, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3,84 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,98 (с, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,07 (к, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7,06 - 7,11 (м, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 13,62 (с, 1H, NH).

### Експериментальна фармакологічна частина

Прогнозування можливої фармакологічної активності синтезованих сполук здійснено за допомогою комп'ютерного моделювання. Для цього використано програму PASS [4].

Встановлено, що досліджувані сполуки можуть мати широкий спектр фармакологічної активності, зокрема як антагоніст холестерину, стимулятор лейкопоезу, протектор мукомембран, інгібітор гастрину, виявляти антивірусну активність тощо (табл. 1).

Таблиця 1.

### Ймовірна фармакологічна активність синтезованих сполук (2-9)

Вид активності	Досліджувана сполука								
	2	3	4а	4с	5	6	7	8	9
Протектор мукомембран	84,3	0,0	57,2	44,3	44,3	57,5	33,3	68,7	0,0
Антагоніст холестерину	82,9	74,7	50,5	57,6	34,8	67,3	47,1	71,4	50,7
Антивірусна	80,2	53,4	74,0	64,1	32,8	69,1	73,5	64,7	28,0
Інгібітор гастрину	74,0	54,9	76,6	74,4	28,3	69,2	47,7	61,1	37,4
Стимулятор лейкопоезу	67,1	66,2	74,7	72,0	37,4	63,9	51,0	44,3	54,2

Згідно одержаних результатів можна стверджувати, що синтезовані сполуки (2, 4a, 8) можуть мати практичний інтерес для пошуку нових фармацевтичних препаратів з поліфункціональним терапевтичним ефектом.

Прогнозування можливої токсичності сполук 2-9 здійснено за допомогою комп'ютерного моделювання. Для цього використано програму GUSAR online [5], 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 2-9

	<b>Rat IP LD50 (mg/kg)</b>	<b>Rat IV LD50 (mg/kg)</b>	<b>Rat Oral LD50 (mg/kg)</b>	<b>Rat SC LD50 (mg/kg)</b>
2	483,6	112,3	577	1192
	Class 4	Class 4	Class 4	Class 5
3	332,3	725,7	542,9	643,5
	Class 4	Non Toxic	Class 4	Class 4
4a	851	928,4	758	1847
	Class 5	Non Toxic	Class 4	Class 5
4c	907,4	334,1	1267	3200
	Class 5	Class 5	Class 4	Non Toxic
5	122,9	176,6	1367	1411
	Class 4	Class 4	Class 4	Class 5
6	536	302,2	971,5	2230
	Class 5	Class 5	Class 4	Class 5
7	878,1	193,1	1074	657,8
	Class 5	Class 4	Class 4	Class 4
8	1059	164,9	1224	2106
	Class 5	Class 4	Class 4	Class 5
9	555,7	145,6	921,1	1859
	Class 5	Class 4	Class 4	Class 5

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

Згідно з отриманими результатами (табл. 3), всі сполуки переважно належать до 4 та 5 класів токсичності [6, 7].

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

### Список використаної літератури

1. Березов Т. Т. Биологическая химия – М.: Медицина, 1983. -349 с.
2. Кнунянц И. Л. Краткая химическая энциклопедия: в 3 т. Т. 3 – М.: Советская энциклопедия, 1964. – 464 с.
3. Порохов А.М., Абашидзе И. В. Химическая энциклопедия. Т. 1 – М.: Советская энциклопедия, 1988. – 625 с.
4. PASS online [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://www.pharmaexpert.ru/passonline>

- Gusar online [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://pharmaexpert.ru/GUSAR/acutoxpredict.html>
- Сидоров К.К. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения / Сидоров К.К. // Токсикология новых промышленных химических веществ. – М. : Медицина, 1979. – Вып. 13. – С. 47–51.
- Hansten P.D., Horn J.R., Hazlet T.K. ORCA: Operational Classification of Drug Interactions. J. Am. Pharm. Assoc. 2001; 41:161-165.

УДК 547.63+547.562+544.122

<sup>1,2</sup>Осіпова А.О., <sup>1</sup>Єсипенко О.А., <sup>1</sup>Кальченко В.І.

<sup>1</sup>Інститут органічної хімії НАН України

<sup>2</sup>НТУУ "Київський політехнічний інститут ім. І. Сікорського",  
хіміко-технологічний факультет

## СИНТЕЗ УСІХ СТЕРЕОІЗОМЕРІВ ВНУТРІШНЬОХІРАЛЬНОЇ КАЛІКС[4]АРЕНОЦТОВОЇ КИСЛОТИ З АВСН ТИПОМ ЗАМІЩЕННЯ

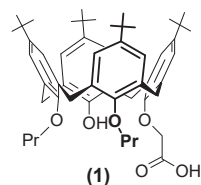
Розроблено препаративні методи синтезу усіх шести стереоізомерів для внутрішньохіральної пара-*трет*-бутил-калікс[4]ареноцтової кислоти з пропільною та октильною групами на нижньому вінці. Спектральними методами доведено їх конформаційну структуру та абсолютну конфігурацію.

Разработаны препаративные методы синтеза всех шести стереоизомеров для внутренне хиральной пара-*трет*-бутил-каликс[4]аренуксусной кислоты с пропильной и октильной группами на нижнем венце. Спектральными методами доказана их конформационная структура и абсолютная конфигурация.

Preparative methods for the synthesis of all six stereoisomers for inherently chiral *p*-*tert*-butylcalix[4]arene acetic acid with propyl and octyl groups on the lower rim have been developed. Their conformational structure and absolute configuration were proved by spectral methods.

**Ключові слова:** калікс[4]арен, діастереомери, енантіомери, карбонові кислоти.

В попередніх роботах нами було синтезовано оптично чисті форми внутрішньохіральної дипропілокси-калікс[4]ареноцтової кислоти (1) [1] і визначено, що вони енантіоселективно зв'язують L- або D-форму амінокислот [2] та аміноспиртів. Разом з тим, молекулярне моделювання показало, що довжина пропільної групи біля карбоксильного фрагмента недостатня для ефективного екранування центрів зв'язування. Для досягнення стереоспецифічності приєднання енантіомерів необхідно, щоб захисна алкільна група мала ланцюжок з п'яти або більше атомів.

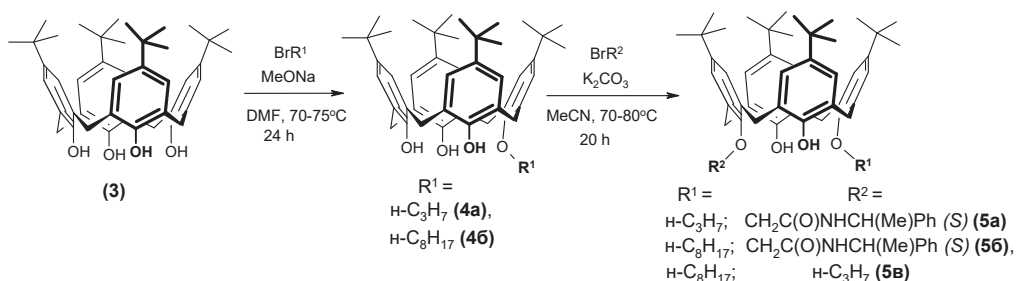


В даній роботі ми замінили одну із пропільних груп на довшу октильну. Крім того, для детального вивчення впливу на стереоселективність зв'язування довжини та порядку розміщення замісників на макроциклічній платформі були одержані всі шість стереоізомерів пропілокси-октилокси-калікс[4]ареноцтової кислоти (2) шляхом послідовного регіоселективного алкілювання пара-*трет*-бутил-тетрагідрокси-калікс[4]арену (3).



На першій стадії було проведено моноалкілювання каліксарену (3) [3] і одержано похідні з пропільною (4а) або октильною (4б) групою (Схема 1). На другій стадії в умовах дистального алкілювання [4] з використанням бромистого пропілу або оптично чистої форми хірального фенолетиламіду бромцптової кислоти синтезували 1,3-діалкіл-калікс[4]арени (5а-в) з різною комбінацією замісників на нижньому вінці макроциклу. Продукти виділялися майже з кількісним виходом, практично чисті і використовувалися в наступних стадіях синтезу без додаткового очищення.

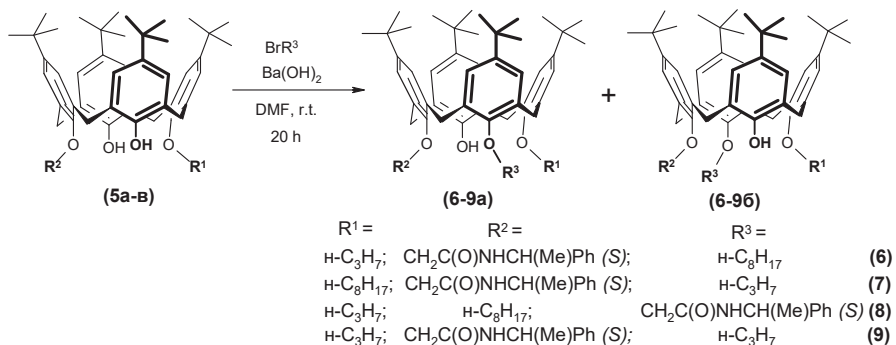
Схема 1



На третій стадії проводили алкілювання в ДМФА в присутності основи гідроксиду барію [1] (Схема 2). Як відомо, в таких умовах заміщується лише один з двох вільних гідроксилів і утворюється пара діастереомерів. У випадку сполук (5а) та (5б), де хіральна амідна група вже була присутня в каліксарені, спостерігали невеликий діастереомерний надлишок (до 20%) ізомеру (6а) та (7а), відповідно. У випадку (5в) продукти утворювалися в співвідношенні 1:1. Діастереомери вдалося розділити за допомогою колонкової хроматографії.

Нам не вдалося виростити кристали амідів (6-8), щоб довести їх абсолютну конфігурацію рентгеноструктурним аналізом. Але порівнюючи ПМР спектри сполук (6а,б) та (7а,б) з аналогічними структурами (9а,б), абсолютна конфігурація яких відома [1], вдалося визначити порядок розміщення замісників на каліксареновій платформі для даних ізомерів.

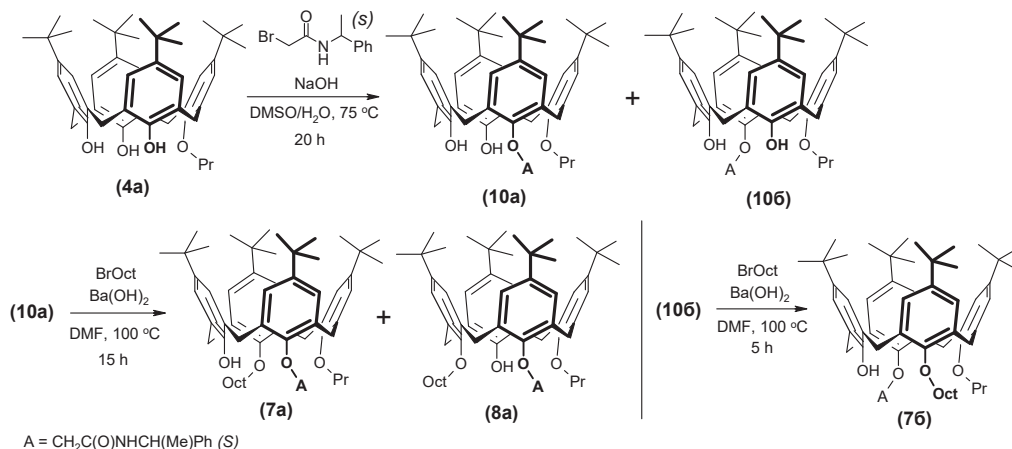
Схема 2



Для визначення конфігурації діастереомерів (8а,б) було проведено зустрічний синтез через похідні каліксаренів з відомою хіральністю (Схема 3). Для цього проалкілювали пропоксикаліксарен (4а) фенолетиламідом бромцптової кислоти в умовах проксимального заміщення [4] і одержали внутрішньохіральні діастереомери (10а) та (10б), які розділили колонковою хроматографією.

Потім кожен ізомер проалкілювали бромістим октилом в ДМФА в присутності основи гідроксиду барію. У випадку діастереомеру (10a) одержали два продукти, які по спектрам ПМР співпадали зі сполуками (7a) та (8a). З ізомером (10b) алкілювання пройшло регіоспецифічно і утворився тільки продукт (7b). Такий результат дозволив встановити абсолютну конфігурацію діастереомерів (8a) та (8b), а також ще раз підтвердити структуру ізомерів (7a) та (7b).

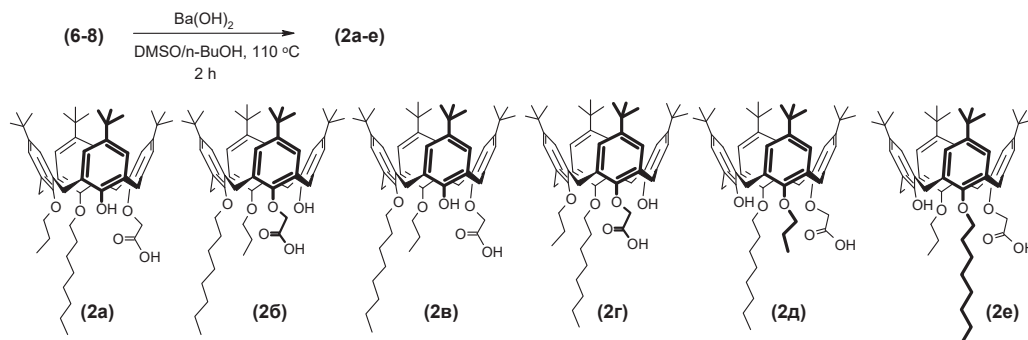
Схема 3



На четвертій стадії синтезу було проведено лужний гідроліз одержаних амідів [1] і виділено в оптично чистій формі всі шість можливих ізомери пропілоксидоктилокси-калікс[4]ареноцтової кислоти (2a-e) (Схема 4). Їх будова і конфігурація конус підтверджена спектральними методами.

В подальшому всі синтезовані аміди та кислоти планується дослідити на енантіоселективність зв'язування з L- та D-формами хіральних сполук: амінів, амінокислот, аміноспиртів, гідроксикислот, тощо.

Схема 4



## Література

1. Karpus A.O., Yesypenko O.A., Andronov L.P., Boyko V.I., Garasevich S.G., Voitenko Z.V., Chernega A.N., Kalchenko V.I. Stereoselective synthesis of enantiomerically pure inherently chiral p-tert-butylcalix[4]arene carboxylic acids // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 2012. – Vol. 23, № 17. – P.1243-1250.
2. Andreyko E.A., Stoikov I.I., Antipin I.S., Karpus A.O., Sikorsky A.M., Yesypenko O.A., Rozhenko A.B., Boyko V.I., Kalchenko V.I. Enantioselective recognition of

amino acids by enantiomerically pure calix[4]arene carboxylic acid or their diastereomerically pure N-(1-phenyl)ethyl amides // *Macroheterocycles*. – 2013. – Vol.6, No 3. – P. 227–233.

3. Yesypenko O.A., Boyko V.I., Klyachina M.A., Shishkina S.V., Shishkin O.V., Pyrozhenko V.V., Tsymbal I.F., Kalchenko V.I. Monosodium salt of p-tert-butylcalix[4]arene in the reactions with electrophilic reagents. Synthesis and structure of monofunctionalized calix[4]arenes // *J. Inc. Phen.* – 2012. – Vol. 74, № 1-2. – P. 265-275.
4. Есипенко А.А., Бойко В.И., Шишкин О.В., Шишкина С.В., Пироженко В.В., Кальченко В.И. Синтез и стереохимическая конфигурация диастереомерных внутренне хиральных каликсаренов с АВСН и ABCD типом замещения по нижнему венцу // *Журн. орган. химии*. – 2012. – Т. 48, Вып. 2. – С. 292-299.
5. Karpus A.O., Yesypenko O.A., Andronov L.P., Boyko V.I., Voitenko Z.V., Chernega A.N., Kalchenko V.I. Synthesis and stereochemical configuration of inherently chiral p-tert-butylcalix[4]arene carboxylic acids and their derivatives // *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* – 2013. – Vol. 77, № 1-4. – P. 175-181.

УДК 547.786.541.521.54.057

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

*Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України*

## **СИНТЕЗ НОВИХ ІЗОКСАЗОЛОВМІСНИХ ПОХІДНИХ ТІОДІАЗЕПІНІВ РЕАКЦІЮ МЕТАТЕЗИСУ ІЗ ЗАКРИТТЯМ ЦИКЛУ**

Вперше за допомогою реакції метатезису із закриттям циклу синтезовано нове ізоксазоловмісне похідне тіодіазепіну. Відпрацьовано зручну синтетичну послідовність та встановлено принципову можливість одержання симетричних ізоксазоловмісних похідних тіодіазепіну. Будова отриманих речовин підтверджена за допомогою спектроскопії ЯМР <sup>1</sup>H.

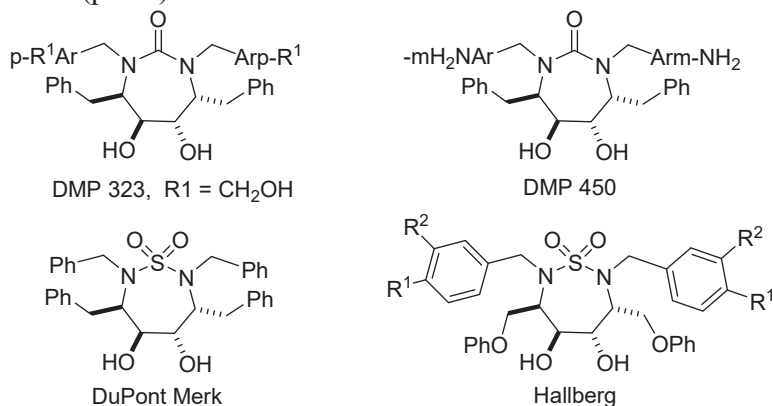
Впервые с помощью реакции метатезиса с закрытием цикла синтезировано новое изоксазолсодержащие производное тиодиазепина. Отработано удобную синтетическую последовательность и установлено принципиальную возможность получения симметричных изоксазолсодержащих производных тиодиазепинов. Строение полученных веществ подтверждено с помощью спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H.

For the first time, a new isoxasole containing derivative of thiodiazepine was synthesized by ring-closing metathesis reactions (RCM). The comfortable synthetic sequence was worked out and the principle possibility of obtaining the symmetric isoxasole containing derivatives of thiodiazepine was established. The structure of the obtained substances was confirmed by <sup>1</sup>H NMR spectroscopy.

**Ключові слова:** метатезис, сульфоніламід, тіодіазепін, ізоксазол, інденіліденовий каталізатор метатезису.

Одним із важливих класів синтетичних бактеріостатичних антибіотиків, що знаходять широке застосування в медицині є сульфаніламіди. Серед речовин цього типу знаходяться такі відомі лікарські препарати як стрептоцид [1], фурасемід [2], ампренавир [3], E7070 [4], сульфатіазол [1], ацетозоламід [5], та багато інших. Останнім часом було виявлено здатність сульфоніламідного фрагменту до інгібу-

вання різних класів ферментів, які впливають на різноманітні фізіологічні процеси. Це дозволило знайти сульфоніламідні препарати для лікування глаукоми [6], епілепсії [7], артриту [8], остеопорозу [9], хвороби Альцгеймера [10], раку [11], та ін. Значну увагу дослідників привертають похідні циклічних сульфаніламідів, серед яких були знайдені інгібітори ВЛ-протеїнази [12]. Авторами [13] було показано, що аналогічну високу активність проявляють і сульфоніламідні аналоги циклічних сечовин. (рис 1) Рис 1



Це пояснює значну зацікавленість дослідників у пошуках шляхів одержання нових різноманітних похідних тїодіазепінів одним із яких є застосування на стадії утворення циклу реакції метатезису [14]. Утворення в результаті цієї взаємодії N, N' дизаміщених похідних тїодіазепінів відкриває широкі можливості їх подальшої функціоналізації по подвійному зв'язку різними фармакоформними групами. Значні перспективи з точки зору біологічної активності мають похідні тїодіазепінів в молекулах яких присутні ізооксазолівмісні замісники, оскільки ізооксазолівмісне кільце присутнє в молекулах багатьох біологічно активних сполук [15].

З метою встановлення можливостей одержання таких похідних та розробки методів їх синтезу нами було відпрацьовано зручний спосіб одержання ізооксазолівмісного аміну (2) за реакцією Делєпіна з описаного нами раніше [16] хлориду (1). (Схема 1)

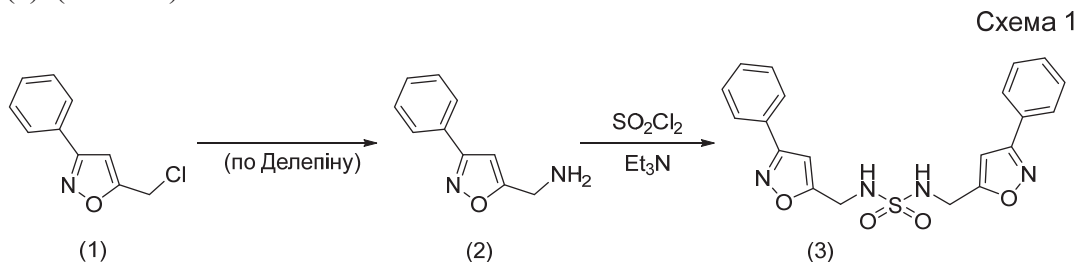
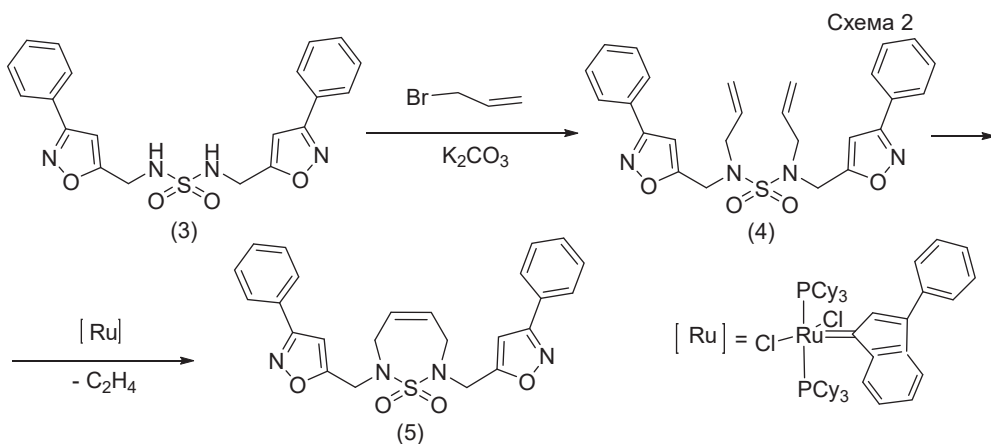


Схема 1

В результаті взаємодії аміну (2) з сульфурилхлоридом в присутності триетиламіну в розчині дихлорометану при температурці близько 0°C протягом 1,5-2 год було одержано сульфоніламід (3) з виходом 78 %. Будова сполуки (3) підтверджена за допомогою спектроскопії ЯМР на ядрах <sup>1</sup>H. (Рис.2)

Алкілуванням сполуки (3) двома еквівалентами бромистого алілу в розчині ДМФА в присутності 2,2 екв. карбонату калію три тепературі 65-70 °C протягом 3,5-4 годин було синтезоване діалілівмісне похідне (4) з виходом 85%. (Схема 2)



Будова сполуки (4) підтверджена за допомогою даних спектроскопії ЯМР на ядрах  $^1\text{H}$ . (Рис.3). На утворення цільового продукту вказує зникнення сигналів протонів двох сульфоніламідних груп які присутні в спектрі ЯМР  $^1\text{H}$  сполуки (3), при 4,94 м.ч., та поява сигналів протонів двох алільних замісників при 5,84 м.ч., 5,33 м.ч. та 3,85 м.ч.

В подальшому було встановлено, що під дією 5% (мольних) інденіліденового каталізатору метатезису [Ru] на розчин речовини (4) в сухому дихлорметані в атмосфері сухого аргону при температурі 20-22 °С протягом 8-10 годин відбувається виділення етилену та утворення тіодіазепіну (5) з виходом 82 %. Виділення та очищення продукту (5) здійснювалось за допомогою колонкової хроматографії. Його будова підтверджена за допомогою даних спектроскопії ЯМР на ядрах  $^1\text{H}$  (рис 4)

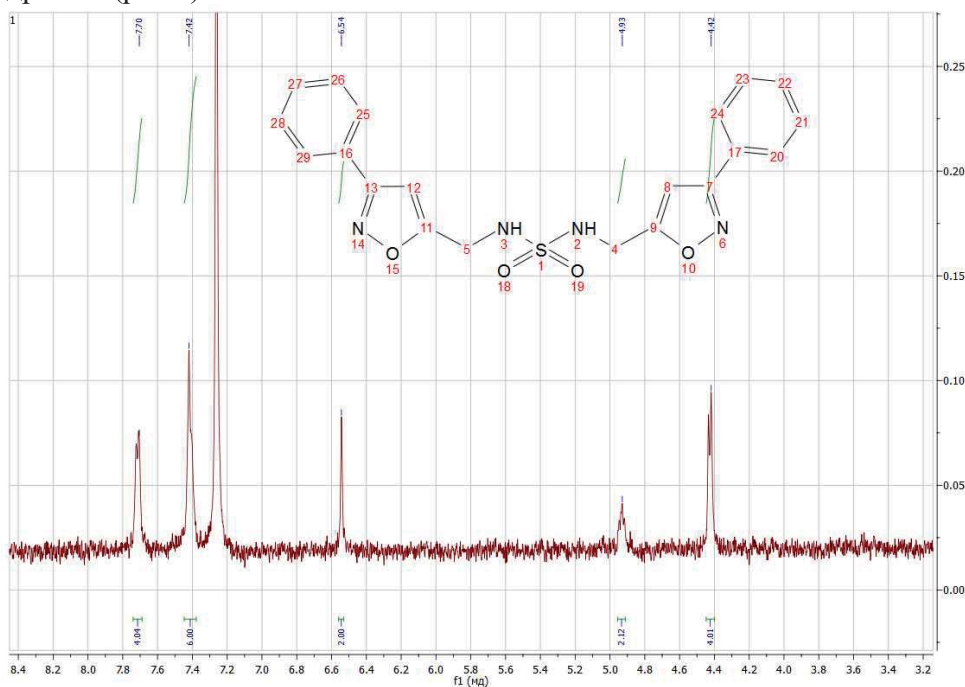


Рис. 2

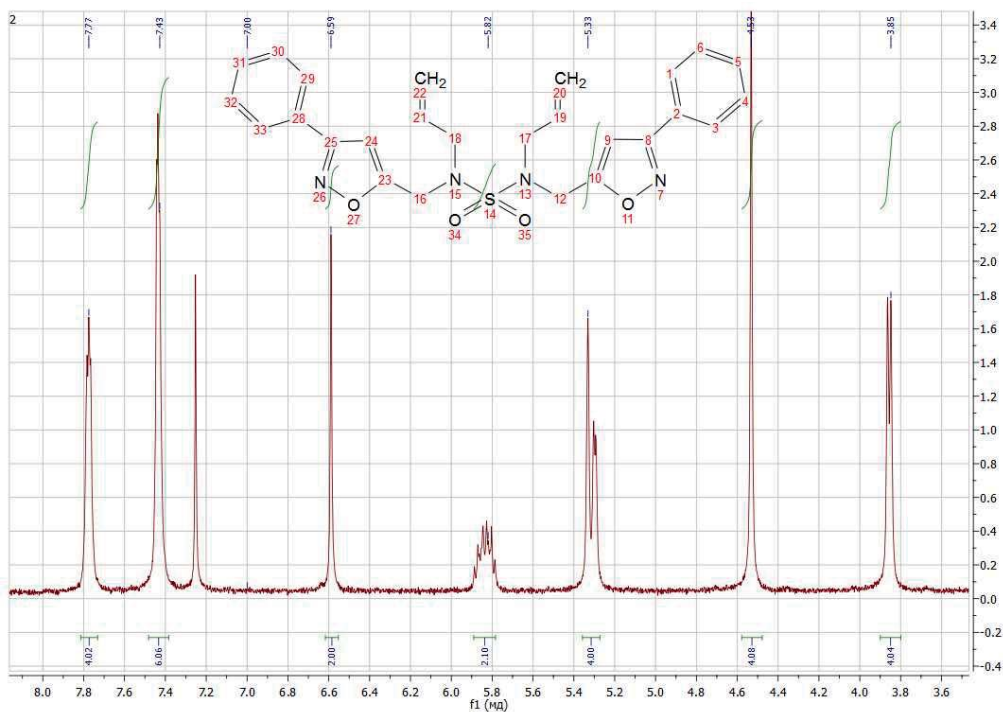


Рис. 3.

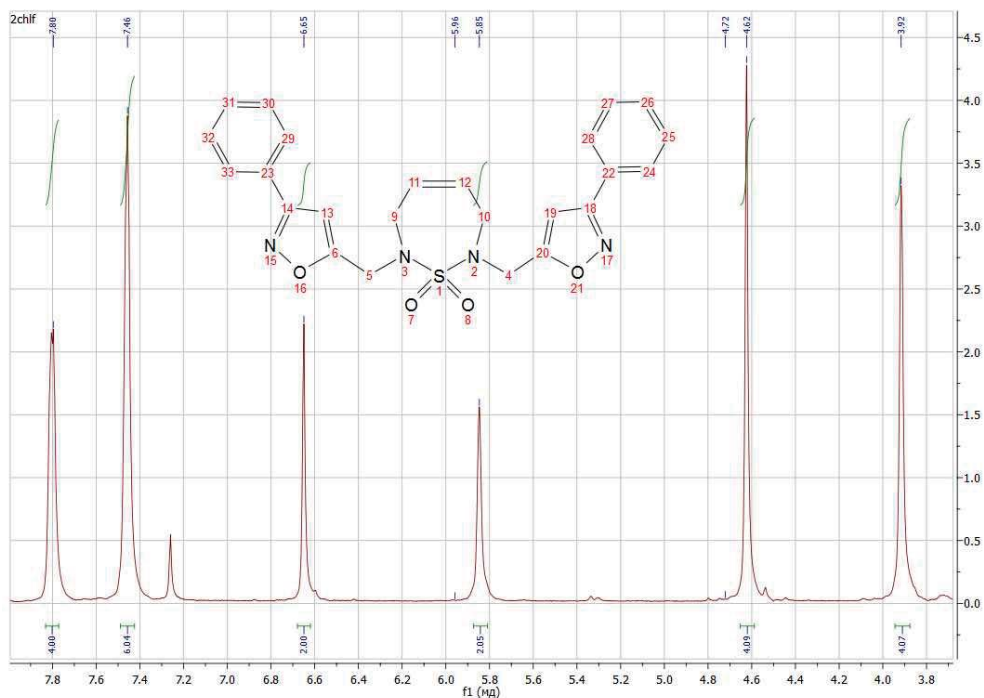


Рис. 4.

На утворення тїодіазіпенового циклу вказує зникнення сигналів чотирьох протонів кінцевих  $\text{CH}_2$ -груп алїльних замїсників, якї є в ЯМР  $^1\text{H}$  спектрі сполуки (4) при 5,33 м.ч. та поява сигналу двох вїнїльних протонів тїодіазіпенового кїльця при 5,85 м.ч.

Таким чином, в результаті проведених досліджень розроблено зручну синтетичну послідовність, встановлено принципову можливість синтезу та одержано нове ізооксазолівмісне похідне тіодиазепіну за допомогою реакції метатезису із закриттям циклу.

### Література

1. Drew, J. // Science. – 2000. – V. 287. – P. 1960-1964.
2. Supuran, C.T., Scozzafava, A. // Curr. Med. Chem.- Imm., Endoc. Metab. Agents. – 2001. – V. 1. – P. 61-97.
3. Ogden, R. C.; Flexner, C. W. Eds. / Protease Inhibitors in AIDS Therapy. Marcel Dekker: New York, Basel. – 2001
4. Supuran, C.T. // Exper Opin. Invest. Drugs. – 2003. –V. 12. –P. 283-287.
5. Supuran, C.T.; Scozzafava, A.//Exp. Opin. Ther. Patents. – 2000. –V. 10. –P. 575-600.
6. Supuran, C.; Scozzafava, A.; Menabuoni, L.; Minicione, F.; Briganti, F.; Minicione, G. // J. Med. Chem. – 2000. – V. 43. – P. 4542-455
7. Supuran, C.; Casini, A.; Scozzafava, A. // Med. Res. Rev. – 2003. –V. 23. – P. 535-558
8. Shahripour, A. B.; Plummer, M. S.; Lunney, E. A.; Sawyer, T. K.; Stankovic, C. J.; Connolly, M. K.; Rubin, J. R.; Walker, N. P.; Brady, K. D.; Allen, H. J. // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2001. –V.11. –P. 2779-2782.
9. Roush, W. R.; Gwaltney, S. L.; Cheng, J.; Scheidt, K.; McKerrow, J. H.; Hansell, E. J. // Am. Chem. Soc. – 1998. –V. 120. –P. 10994-10995.
10. Falgueyret, J.; Oballa, R. M.; Okamoto, O.; Wesolowski, G.; Aubin, Y.; Rydzewski, R. M.; Prasit, P.; Riendeau, D.; Rodan, S. B.; Percival, D. J. // Med. Chem. – 2001. – V. 44. –P. 94- 104.
11. Vullo, D.; Franchi, M.; Gallori, E.; Pastorek, J.; Scozzafava, A.; Pastorekova, S.; Supuran, C. Bioorg. // Med. Chem. Lett. – 2003. –V. 13. –P. 1005-1009.
12. Jadhav, P. K.; Woerner, F. J. // Tetrahedron Lett. – 1995. –V. 36. –P. 6383-6386.
13. Hulten, J.; Bonham, N. M.; Nillroth, U.; Hansson, T.; Zuccarello, G.; Bouzide, A.; Åqvist, J.; Classon, B.; Danielson, U. H.; Karlén, A.; Kvarnström, I.; Samuelsson, B.; Hallberg, A. // J. Med. Chem. – 1997. –V. 40. –P. 885–897.
14. US 6,359,129 B1. / Hanson, P.R., Dougherty, J.M., Probst, D.A.
15. Pradeepkumar, Y., Ruthu, M., Madhusudhana chetty, C., Prasanthi, G., Jaya Sankar Reddy, V. // Journal of Global Trends in Pharmaceutical Sciences. – V. 2. – I.1. – P. 55- 62.
16. Павлюк, О.В., Головатюк, В.М., Безуглий Ю.В., Кашковський В.І // Дорov. Nac. akad. nauk Ukr. – 2015. – V. 3. – P. 127-134.

УДК 637.3.05

**Пантелеєва С.М., Баборико Е.С.**

*УО «Гомельский государственный университет имени Франциска Скорины»*

### **ОПРЕДЕЛЕНИЕ КАЧЕСТВА МОЛОЧНОЙ ПРОДУКЦИИ НА ПРИМЕРЕ СЫРОВ ОАО «МИЛКАВИТА»**

Определение качественного показателя полутвердых сыров: «Гауда Люкс», «Эмилорд», «Голландский Новый», «Российский Ранний», «Эдам Люкс», «Франциск» и «Пармезан Делюкс» производилось двумя путями: органолептичес-

ским и физико-химическим. Проведена оценка пищевой и энергетической ценности сыра, микробиологических показателей. Показано, что при определении вышеуказанных показателей на предприятии ОАО «Милкавита» не выявлено никаких отклонений от нормы (на предприятии соблюдаются все правила и требования, предъявляемые к производству и хранению сыра).

**Ключевые слова:** Сыр, КОЕ, органолептическая экспертиза, качественные, физико-химические, микробиологические показатели, пищевая и энергетическая ценность, жиры, белки

Definition of quality indicator semi-hard cheese "Gouda Suite, Milord", "New Dutch", "Early Russian", "Adam Suite", "Francis" and "Cheese Deluxe" was produced in two ways: organoleptic and physico-chemical. The estimation of food and energy value of cheese, microbiological indicators is carried out. It is shown that in determining the above indicators at the enterprise of JSC "Milkavita" no deviations from the norm were detected (the company complies with all the rules and requirements for the production and storage of cheese).

**Key word:** Cheese, colony forming unit, organoleptic examination, quality, physico-chemical, microbiological indicators, nutritional and energy value, fats, proteins

Физиологическая ценность продукта характеризуется наличием в нем полезных элементов, необходимых для осуществления процессов основного обмена веществ в организме. Она отражает влияние потребляемых продуктов на нервную, сердечно-сосудистую, пищеварительную и другие системы организма [1]. Сыр – высокопитательный белковый продукт, содержащий большое количество жиров, белков, биологически активных веществ, а также в его состав входят витамины, различные минеральные вещества: кальций, фосфор, ферменты, фосфатиды и органические вещества. В настоящее время производство сыров основывается на использовании не только молочного жира, но и на частичном использовании растительных жиров [2]. Актуальность работы заключается в том, что качество и ассортимент потребляемых сыров решающим образом сказывается на здоровье человека.

Определение качественного показателя полутвердых сыров: «Гауда Люкс», «Эммилорд», «Голландский Новый», «Российский Ранний», «Эдам Люкс», «Франциск» и «Пармезан Делюкс» производилось двумя путями: органолептическим и физико-химическим. А также проводилась оценка пищевой и энергетической ценности сыра, оценка микробиологических показателей. Органолептическая экспертиза качества данной продукции заключалась в таких показателях как: внешний вид, цвет, консистенция, вкус, запах, сорт.

По физико-химическим показателям сыры должны соответствовать требованиям (таблица 1), а также они должны выпускаться для реализации в возрасте, суток, не менее: «Гауда Люкс»- 30, «Эммилорд»- 45, «Голландский Новый»- 60, «Российский Ранний»- 75, «Эдам Люкс»- 90, «Франциск»- 120 и «Пармезан Делюкс»- 180. Данные, приведенные в таблице, являются как полученными на производстве, так и нормативными.

Была произведена оценка пищевой и энергетической ценности представляемых сыров (таблица 2). По результатам этих измерений были выявлены сыры, содержащие наибольшее количество жира («Эммилорд»), белка («Франциск») и са-



мый энергетически ценный сыр («Франциск»). Данные, приведенные в таблице 2, являются как полученными, так и указанными производителем.

Таблица 1

Физико-химические показатели сыров

Наименование	Массовая доля, %		
	жира в сухом веществе	влаги, не более	поваренной соли
Гауда Люкс	45,0±1,6	44,0	1,5-2,3
Эмилорд	45,0±1,6	44,0	1,5-2,3
Голландский Новый	45,0±1,6	44,0	1,5-2,3
Российский ранний	45,0±1,6	44,0	1,5-2,3
Эдам Люкс	50,0±1,6	43,0	1,5-2,5
Франциск	50,0±1,6	43,0	1,5-2,5
Пармезан Делюкс	50,0±1,6	42,0	1,5-2,0

Таблица 2

Пищевая и энергетическая ценность 100г сыра

Наименование	Жир, г	Белок, г	Энергетическая ценность, ккал
Гауда Люкс	25,0	23,0	320
Эмилорд	27,7	26,3	336,5
Голландский Новый	24,7	23,2	315
Российский ранний	24,8	25,2	324
Эдам Люкс	25,0	23,0	329
Франциск	27,0	31,5	369
Пармезан Делюкс	26,6	27,2	348

Последними исследованиями является оценка микробиологических показателей полутвердых сыров (таблица 3). По показателям безопасности сыры должны соответствовать, по микробиологическим показателям, требованиям технического регламента на молоко и молочную продукцию, установленных нормативно-правовыми актами Республики Беларусь. Данные, приведенные в таблице 3, являются как полученными, так и нормативными.

Таблица 3

Микробиологические показатели

Группа продуктов	КМА-ФАНМ1, КОЕ 2/см <sup>3</sup> (г), не более	Масса продукта (г/см <sup>3</sup> ), в которой не допускаются	Дрожжи (Д), плесени (П), КОЕ/см <sup>3</sup> (г), не более	
			патогенные, в том числе сальмонеллы	Стафилококки S. aurelis
Полутвердые сыры:		БГКП <sup>3</sup> (коли-формы)		
Без компонентов	-	0,001	25	0,001
С компонентами	-	0,001	25	0,001

По результатам проведенной работы были сделаны выводы о том, что качество изделия напрямую зависит от технологии производства, от качества сырья, а также от показателей безопасности содержания тех или иных опасных химических элементов или микроорганизмов в продукции. При несоблюдении техноло-

гических процессов производства, могут возникнуть различные дефекты. При определении качественного показателя на предприятии ОАО «Милкавита» не выявлено никаких отклонений от нормы. Было выявлено, что на данном предприятии соблюдаются все правила и требования, предъявляемые к производству и хранению сыра.

### Литература

1. Диланян З.Х. Сыроделие. – М.: Легкая и пищевая промышленность, 1984. – С.32.
2. Крусъ Г.Н., Кулешова И.М., Дунченко Н.И. Технология сыра и других молочных продуктов. – М.: Колос, 1992. – С.24.

<sup>1</sup>Прокопчук Т. П., <sup>2</sup>Груленко В. І.

<sup>1</sup>КВНЗ КОР «Білоцерківський гуманітарно-педагогічний коледж»

<sup>2</sup>Ржищівський гуманітарний коледж

### ВИКОРИСТАННЯ ТЕХНОЛОГІЇ «РОБОЧИЙ ЛИСТ» В GOOGLEDOCS

У даній статті запропоновано організацію навчального процесу згідно з новими стандартами за умови використання сучасної технології навчання «Робочий лист».

**Ключові слова:** проектування ситуації, формувальне оцінювання, цифрові інструменти, сервіси, платформи, інтерактивні вправи, прийоми.

Секрет «Робочого листа» полягає в тому, що працюючи з ним, не передбачено оцінювання виконання роботи студента викладачем.

Робочий лист дозволяє викладачу організувати навчальну діяльність згідно з новими навчальними стандартами, проектувати ситуацію, яка відрізняється від традиційної. Завдання складаються таким чином, щоб студент міг упоратися із їх виконанням самостійно. Робочий лист містить зворотній зв'язок і необхідні інструкції для виконання. «Побічним ефектом» роботи студентів є підвищення ступеню самостійності, мотивації, інтересу та впевненості у своїх силах. У викладача, у свою чергу, вивільняється час для індивідуальної роботи із окремим студентом або невеличкою групою.

В умовах сучасної освіти, особливо для покоління Z, комп'ютерна грамотність – складова частина професійної підготовки і компетентності фахівців у будь-якій галузі господарства держави. Світова спільнота останніми роками утворила всеохоплюючу інформаційну мережу на базі комп'ютерних телекомунікацій (Internet, Intranet і ін.), що дало принципово новий рівень розвитку людського суспільства і його економіки. Зокрема, через ці мережі з будь-якого робочого місця, оснащеного сучасним комп'ютером, реалізується оперативний доступ до будь-якої інформації світового рівня і оперативного представлення споживачу різноманітних видів наукової і навчальної інформації.

Використання комп'ютерних мереж має беззаперечні переваги перед традиційними способами навчання, найважливішими з яких є:

1. Розширення інформаційних ресурсів суб'єктів комп'ютерної мережі. Підключення до глобальної комп'ютерної мережі, наприклад, такої, як Інтернет, дає

можливість користувачам одержати доступ до величезних масивів інформації, зокрема, навчального програмного забезпечення, сучасних комп'ютерних програм, каталогів найкращих світових бібліотек, різноманітних баз даних тощо.

2. Можливість значного підвищення кваліфікації викладача як головної діючої особи навчально-виховного процесу. Глобальні комп'ютерні мережі дають можливість не лише застосовувати у викладацькій діяльності більш широкий спектр навчальних матеріалів, а й використовувати для свого професійного росту широкі інформаційні ресурси комп'ютерних мереж, підтримувати тісні творчі зв'язки із своїми колегами, а в перспективі – підвищувати свою кваліфікацію шляхом дистанційного навчання.

3. Додаткові навчальні можливості для студентів – підвищення їх «комп'ютерної грамотності», відпрацювання методик чи способів, за допомогою яких можна було б найбільш повно використовувати можливості глобальних мереж. Особливо цінним, з точки зору навчання, є те, що робота в комп'ютерній мережі практично неможлива без інтенсивного використання чисельних прикладних програм (текстових та графічних редакторів, електронних таблиць, баз даних), що, безумовно, буде стимулювати їхнє глибоке вивчення, тому що, сучасна освіта – це і розвиток критичного мислення, а саме, здатність аналізувати інформацію з позиції логіки, уміння знаходити обґрунтоване рішення і застосовувати отримані результати, як у стандартних, так і нестандартних ситуаціях, питаннях і проблемах. Для того, аби запровадити критичне мислення в навчальному закладі, передовсім необхідно самому викладачу навчитися мислити критично. Недостатньо просто прочитати про процедури, навички критичного мислення, необхідно стати особистістю, яка може та вміє мислити критично, а це потребує значних зусиль з боку людини: себе змінювати важко, довго та енергетично затратно. Але вплив цифрових технологій губиться, якщо не робиться ставка на використання педагогіки і технологій в навчальному процесі. Саме за допомогою освітньої технології «Робочий лист» можливе вибудовування студентом стратегії самостійної роботи з текстом (відеодемонстрацією дослідів, тощо), можливість обговорювати питання з однокласниками, викладачем. Обов'язкове (!) використання на занятті інструментів формуального оцінювання. Підтримка розвитку якості умінь XXI століття: критичне мислення, самостійність, автономність, креативність, ІКТ, вирішення проблеми, здатність аналізувати тощо.

**СТУДЕНТ** - активний учасник навчального процесу.

**ВИКЛАДАЧ** – підтримує цей процес і діяльність кожного студента за допомогою **РОБОЧОГО ЛИСТА**.

**Структура робочого листа:**

- у робочого листа одна мета і всі завдання відповідають цій меті;
- об'єм роботи відповідає запланованому часу;
- студенти виконують завдання робочого листа On-line або у роздрукованій формі у спільній роботі, або індивідуально, але мають можливість спілкуватися та задавати одне одному питання;
- робочий лист містить зрозумілі, конкретні і прості робочі інструкції, слідуючи яким, студенти можуть працювати самостійно.

Інструкцію разом із завданнями студенти можуть скопіювати та працювати On-line, у випадку відсутності такої можливості доцільно працювати з роздрукованою.

Приклад інструкції для роботи On-line (рис. 1, скріншот):

### Інструкція по роботі з листом

- Створіть копію листа, вибравши меню File - Make a Copy
- Перейменуйте документ, вказавши своє ім'я
- Забезпечте мені доступ до документу з правом коментування, вказавши адресу електронної пошти [tanya27koliada@gmail.com](mailto:tanya27koliada@gmail.com)

Тут ви знайдете необхідні інструкції для виконання завдання. Завдання виконуються по чергово.

Розпочинайте прямо – зараз!

Студенти працюють над завданнями зі смартфонами, використовуючи QR-коди (рис. 2):




Починається робота з найпростішого завдання (рис. 3, скріншот), котре кожен студент має змогу виконати, але якщо виникають труднощі, то є можливість використати підказку QR-коду чи на каналі YouTube, чи за допомогою вправ сервісу LearningApps (завдання із формувальним оцінюванням) і впоратися:

**Крок 1**

**Візьміть лінійку, олівець і два різнокольорових маркери**

1. Накресліть таблицю, що складається з 7 рядків та 7 стовпчиків. Зробіть заголовки: перший стовпчик назвіть **ПЕРІОДИ** (об'єднайте 2 рядки), а далі, вниз, проставте у кожному рядку відповідно по одній цифрі – 1, 2, 3, 4, 5.  
Потім 2-6 стовпчики об'єднайте і назвіть – **ГРУПИ**, а знизу, у рядку лише для груп, укажіть номери груп – I, III, IV, V, VI, VII.



Робочий лист може містити проблему (ситуацію, легенду) (рис. 4, скріншот), яку потрібно вирішити студентам, працюючи з робочим листом:

**Легенда**

*Із Сульфатною кислотою сталася пригода. Допоможіть їй розібратися в деяких питаннях.*

*Отже, в одному хімічному королівстві жила чарівниця, звали її Сульфатна кислота. На перший погляд вона була не така вже погана: безбарвна рідина, в'язка як олія, без запаху. Сульфатна кислота хотіла стати знаменитістю, тому й відправилася у подорож.*

*Йшла вона довгих 5 годин, оскільки стояла спека, їй дуже захотілося пити. Раптом вона побачила криницю. "Вода!" – вигукнула Кислота, підбігла до неї, доторкнулася до води. Вода страшенно зашипіла, скрикнувши. Кислота кинулася геть.*

*Оскільки Кислота не вгамувала спраги, то, побачивши розлоге дерево (це вуглевод, як і сахароза), вона захотіла відпочити в тіні. Але це в неї не вийшло, свої враження молода мандрівниця занотувала в щоденнику. Потім вона прийшла в місто і зайшла до першої крамниці, що трапилася на її шляху.*

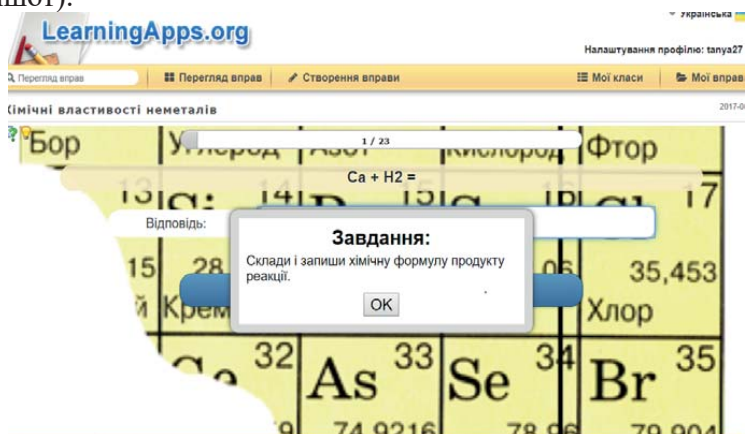
*Це була ювелірна крамниця. Кислота побачила багато прекрасних обручок. "Поміряю одну!" – вирішила вона. Попросила у продавця золоту обручку. "Як гарно виглядає ця прикраса", – подумала Кислота. Їй захотілось купити цю дорогоцінну річ. По дорозі додому Кислоту не залишала думка: "Чому із золотого обручкою нічого не сталося?"*

*Допоможемо розібратися Кислоті?!*

### Завдання робочого листа:

- містять підказки або можливість отримання зворотного зв'язку: коротке посилання на навчальне відео, тест для самоперевірки, QR-код;
- можуть бути представлені в ранжованому вигляді від простого до складного;
- можуть бути вибудовані таким чином, щоб розв'язок першого сприяв розв'язку другого ;
- провокують діяти, досліджувати, усвідомлювати, рефлексувати.

Завдання для формувального оцінювання за допомогою сервісу LearningApps (рис. 5, скріншот):



Завдання можна моделювати і складати, використовуючи сервіси ToonDoo, CANVA (рис. 6, скріншот):

### Крок 4



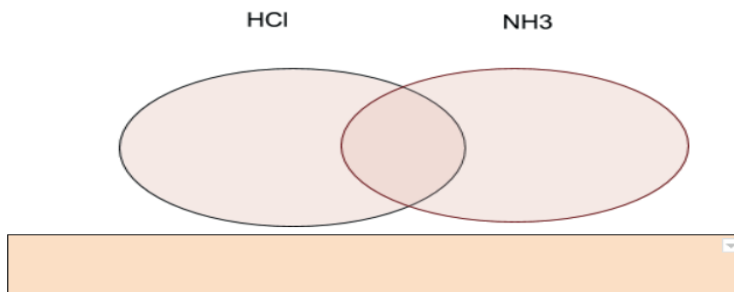
### Шаблони для роботи з інформацією:

- діаграма Венна;
- класифікація або встановлення відповідності;
- складання ментальної карти;
- вікторина з варіантами відповідей тощо.

Для порівняння властивостей та розвитку критичного мислення пропонується, наприклад, діаграма Венна (рис. 7, скріншот):

## Крок 6

Порівняти фізичні і хімічні властивості гідроген хлориду і амоніаку та їх вплив на довкілля



Отже, в умовах інформаційного суспільства знання навчання поступово втрачає свій сенс. Величезний потік інформації, яка старіє швидше, ніж студент закінчує заклад, вже неможливо вмістити до навчальної програми. Тобто, важливо навчати «вічних істин» та уміння оновлювати свій культурний досвід. Без цього випускник не зможе бути готовим до життя. Втрачає сенс необхідність переважувати пам'ять додатковими знаннями, тому важливо навчити критично мислити та вміти знаходити інформацію і користуватися нею, використовуючи сучасні цифрові технології, одна із яких – «Робочий лист», що в свою чергу включає інші цифрові інструменти, сервіси, платформи (LearningApps, Canva, ToonDoo, Google+, Quizizz, Web-STEM, QR-kod, Voki, YouTube), інтерактивні вправи, прийоми (діаграма Венна, Фішбоун, метаплан, сторітеллінг, синквейн, ментальні карти, кластери тощо). До того ж активне впровадження інноваційних технологій навчання, насамперед особистісно-орієнтованого, диференційованого, розвивального, проектного та інших, вимагає переосмислення факторів, які забезпечують поліпшення якості освіти. Однією з провідних ідей реформування освіти, важливим напрямом оновлення навчального процесу визначається компетентнісний підхід, який дасть можливість визначити процедуру у відборі тих знань і умінь, які є найбільш суттєвими для формування ціннісних орієнтацій і будуть потрібні в житті для оволодіння високим рівнем функціональної грамотності випускників.

### Література

1. Гуревич Р. С., Кадемія М. Ю. Інформаційно-комунікаційні технології в навчальному процесі і наукових дослідженнях. – К.: Освіта України, 2006. – 396 с.
2. Адамова І. З. Використання інтернет-технологій у навчальному процесі [Електронний ресурс] / І. З. Адамова, М. І. Уграк // Вісник Чернівецького торговельно-економічного інституту. Економічні науки. – 2014. – Вип. 1. – С. 374-379. – Режим доступу: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Vchtei\\_2014\\_1\\_50](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Vchtei_2014_1_50)
3. Дзямулич Н. Використання хмарних сервісів – новий етап у розвитку освітніх інформаційно-комунікаційних технологій [Електронний ресурс] / Н. Дзямулич // Проблеми підготовки сучасного вчителя. – 2014. – № 10(1). – С. 120-124. – Режим доступу: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/ppsv\\_2014\\_10\(1\)\\_19](http://nbuv.gov.ua/UJRN/ppsv_2014_10(1)_19)
4. Marina Kurvits. Режим доступу: [https://www.youtube.com/watch?v=NsnUfPokeEU&feature=em-subst\\_digest](https://www.youtube.com/watch?v=NsnUfPokeEU&feature=em-subst_digest)

## СОДЕРЖАНИЕ НЕКОТОРЫХ НЕОРГАНИЧЕСКИХ КОМПОНЕНТОВ В ПОВЕРХНОСТНЫХ ПРИРОДНЫХ ВОДАХ

В работе изучено содержание некоторых неорганических компонентов в поверхностных природных водах рек, расположенных в окрестностях г. Гомеля. Водный режим рек, являясь чувствительным индикатором изменений большинства физико-химических показателей поверхностных вод, требует комплексной оценки.

In work the maintenance of some inorganic components in surface natural water of the rivers located in the neighborhood of Gomel is studied. The water mode of the rivers, being the sensitive indicator of changes of the majority of physical and chemical indicators of a surface water, demands complex assessment.

**Ключевые слова:** поверхностные природные воды, хлорид-анионы, сульфат-анионы, нитрат-анионы, нитрит-анионы, железо общее, предельно допустимая концентрация

Одной из важнейших задач государственной политики Республики Беларусь является рациональное использование природных ресурсов и охрана окружающей среды, обеспечение благоприятных условий проживания людей, успешное решение которой во многом определяет особенности устойчивого развития страны.

На Гомельскую область приходится наибольшее количество ресурсов речного стока Беларуси в том числе: среднее – 31,5 км<sup>3</sup>/год, минимальное – 17,0 (37,2) км<sup>3</sup>/год. Около 55% ресурсов рек Беларуси как источников водоснабжения приходится на Гомельскую область[1].

Река Ипуть – самый полноводный приток реки Сож. Длина реки – 437 км, площадь водосборного бассейна – 10 900 км<sup>2</sup>. Река Сож – левый приток Днепра. Протекает по территории России, Беларуси и частично по границе с Украиной. Длина реки – 648 км (из них 493 км по Беларуси), площадь ее водосборного бассейна – 42 100 км<sup>2</sup>.

Отбор проб исследуемой воды производился по межгосударственному стандарту ГОСТ 31861 – 2012.

Цель работы заключалась в определении ионного состава ( $\text{Fe}_{\text{общ}}$ ,  $\text{NO}_3^-$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{SO}_4^{2-}$ ,  $\text{NO}_2^-$ ) поверхностных природных вод крупных водоемов окрестностей города Гомеля.

Объектом исследования послужили реки, расположенные в окрестностях г. Гомеля (р. Ипуть, р.Сож).

В ходе выполнения работы были проанализированы данные об ионном составе поверхностных вод исследуемых водоемов в период с июня 2016 года по февраль 2017 года.

Определение сульфат-ионов проводили турбидиметрическим методом. Данный метод основан на определении сульфат-иона в виде  $\text{BaSO}_4$  в соляно-кислой среде с помощью гликолевого реагента. Для определения нитритов ( $\text{NO}_2^-$ ) и железа общего ( $\text{Fe}_{\text{общ}}$ ) в отобранных образцах применяли фотометрический метод.

Сущность метода определения нитритов заключается во взаимодействии последних с сульфаниловой кислотой в присутствии  $\alpha$ -нафтиламина с образованием соединения, имеющего красно-фиолетовую окраску, интенсивность которой пропорциональна содержанию исследуемого компонента. Фотоколориметрический анализ железа общего проводили с использованием сульфосалициловой кислоты, которая в щелочной среде с солями железа образует комплексное соединение.

Измерение содержания нитрат и хлорид-ионов потенциометрическим методом основано на изменении потенциала ион-селективного электрода в зависимости от активности исследуемых ионов в растворе. Измерения проводят в присутствии буферного раствора – индифферентного электролита, поддерживающего в анализируемом растворе определенное значение рН и ионной силы, что позволяет градуировать прибор в единицах концентрации, а не активности нитрат и хлорид-ионов. Концентрацию хлорид и нитрат-ионов в пробе находят, исходя из градуировочной зависимости величины электродного потенциала от значения отрицательного логарифма активности (концентрации) нитрат-ионов ( $pNO_3$ ) и хлорид-ионов ( $pCl$ ) [2].

Результаты исследований представлены в таблице 1 (значения ПДК приведены в соответствии с постановлением министерства природных ресурсов и охраны окружающей среды Республики, [3]).

Таблица 1

Содержание исследуемых ионов в поверхностных природных водах в мг/л

Ион	Концентрация элемента		ПДК (культурно-бытовое)
	р. Сож	р. Ипуть	
Лето			
Fe <sub>общ</sub>	0,153	0,184	0,27
NO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	1,145	1,065	40
Cl <sup>-</sup>	0,58	0,42	300
SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>	315	287	100
NO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	0,0018	0,0025	0,08
Осень			
Fe <sub>общ</sub>	0,33	0,20	0,27
NO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	2,1	1,97	40
Cl <sup>-</sup>	0,33	0,24	300
SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>	356	295	100
NO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	0,0021	0,0028	0,08
Зима			
Fe <sub>общ</sub>	0,23	0,099	0,27
NO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	1,015	0,845	40
Cl <sup>-</sup>	0,16	0,135	300
SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>	286	255	100
NO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	0,0013	0,0023	0,08

Установлено превышение ПДК сульфат-ионов в ходе всего периода исследований. Максимальное содержание SO<sub>4</sub><sup>2-</sup> зафиксировано осенью 2016г и составило 356 мг/л для р. Сож и 295 мг/л для р. Ипуть. Минимальное – зимой 2017г (р. Сож – 286 мг/л, р. Ипуть 255 мг/л соответственно). Естественным путем сульфа-



ты в незначительных концентрациях накапливаются в водоеме в процессе отмирания организмов и окисления наземных и водных веществ растительного и животного происхождения. Сульфат-ионы преобладают в природных водах повышенной минерализации. В поверхностных водах количество сульфатных ионов находится в зависимости от времени года и обычно соответствует изменениям минерализации воды. Также на этот показатель большую роль оказывает деятельность человека связанная с хозяйством, биологическое состояние водного объекта, различные окислительные и восстановительные процессы. Большое содержание сульфатов отрицательно влияет на качество воды, органолептические показатели воды ухудшаются. Поэтому этот показатель строго регламентируется и введен под контроль.

Исходя из данных по железу общему ( $Fe_{общ}$ ), наблюдается незначительное превышение ПДК для реки Сож в осенний период и составляет 0,33 мг/л. Но для р. Ипуть превышения в этом сезоне не выявлено, а значение достигло 0,24 мг/л. Летом количество железа общего уменьшилось в р. Сож и установлено 0,153 мг/л, а в р. Ипуть уменьшение произошло зимой и составило 0,099 мг/л. Железо относится к биогенным элементам и их поступление связано с атмосферными осадками, сельскохозяйственными и хозяйственно-бытовыми сточными водами. Значительная часть железа мигрирует в поверхностных водах в форме взвешенных частиц. В природных водах многие соединения железа малоустойчивы, поскольку подвергаются гидролизу с последующим осаждением гидроксидов. Важным фактором в стабилизации железа в растворенном виде являются органические вещества природных вод, которые образуют с железом прочные комплексы. В межень большую роль в переносе железа играет органическое вещество.

Содержание нитрат-, хлорид- и нитрит-ионов ( $NO_3^-$ ,  $Cl^-$ ,  $NO_2^-$ ) не превышает предельно допустимых значений, содержание указанных ионов в исследуемых реках ниже установленных уровней ПДК.

Основными загрязнителями р. Сож в пределах Гомеля являются очищенные бытовые стоки городских очистных сооружений, а также расположенные по берегам реки, поверхностный сток с городской территории и сельскохозяйственных угодий. Загрязнение вод реки Ипуть в расположении г. Добруша происходит главным образом за счёт сброса сточных вод от сельскохозяйственных объектов. Одним из источников загрязнения реки является неправильное применение средств защиты растений от сорняков и вредителей. Городские очистительные сооружения принимают на себя сточных вод больше, чем требуется по их мощности. Поэтому ведется реконструкция и расширение городских очистных сооружений.

Таким образом, по имеющимся показателям состояние поверхностных вод в реках, исследуемых в районе г. Гомеля можно оценить, как удовлетворительное. Незначительное превышение установленных нормативов по концентрации железа выявлено в поверхностных водах р. Сож. Возможной причиной такого повышения может быть наличие глинистых минералов в грунте с высоким содержанием пирита, который относительно легко переходит в воду. Превышение ПДК сульфат-ионов может быть связано с повышенной минерализацией поверхностных природных вод в зависимости от сезонов года, а также с хозяйственной деятельностью человека.

## Литература

1. Рассашко И.Ф. Содержание тяжелых металлов в воде// Гидроэкологическое состояние рек бассейна Днепра (в пределах Гомельской области): монография / Рассашко И.Ф. [и др.]; М-во образования РБ, Гомельский гос. ун-т им.Ф.Скорины.- Гомель : ГГУ им.Ф.Скорины, 2008 .- С. 59-69.
2. Орлов, Л.С. Экология и охрана биосферы при химическом загрязнении / Л.С. Орлов. – М.: Высшая школа, 2002. – 334 с.
3. Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь [Электронный ресурс]: 25.04.2015, 8/29808 1 [Постановление министерства природных ресурсов и охраны окружающей среды в Республике Беларусь] 30 марта 2015 г. № 13. – Режим доступа: [pravo.by](http://pravo.by) (дата обращения 04.04.2018).

УДК 37.091.3:54

**Пырьх О.В., Пархоменко С.Г.**

*УО «Гомельский государственный университет им. Ф. Скорины»*

### **ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ТЕХНОЛОГИИ ПРОБЛЕМНОГО ОБУЧЕНИЯ НА УРОКАХ ХИМИИ**

В статье рассмотрена сущность проблемного обучения, дано его обоснование, показаны дидактические основы и возможности применения в образовательной практике.

In article the entity of problem training is considered, its reasons are this, didactic bases and possibilities of application in educational practice are shown.

**Ключевые слова:** проблемное обучение, знания учащихся, степень обученности, качество знаний.

Проблемное обучение – это тип обучения, при котором преподаватель, систематически создавая проблемные ситуации и организуя деятельность учащихся по решению учебных проблем, обеспечивает оптимальное сочетание их самостоятельной поисковой деятельности с усвоением готовых выводов науки. Научное обоснование проблемному обучению как дидактической системе дал российский дидакт М.И. Махмутов [1].

Дидактическую основу проблемного обучения составляет проблемная ситуация. В ее основе лежит задача, направленная на преобразование объекта познания, на поиск способов решения, предполагающая некоторые ограничения в выборе способов решения.

Чаще всего проблемные ситуации возникают в тех случаях, когда ученики сталкиваются с необходимостью использовать ранее усвоенные знания в новых практических условиях. При этом учащиеся часто сталкиваются с фактом недостаточности знаний, умений и навыков для решения практической задачи. Осознание этого факта возбуждает познавательный интерес и стимулирует поиск новых знаний. Нередко проблемная ситуация возникает в том случае, если имеется противоречие между теоретически возможным путём решения задачи и практической неосуществимостью избранного способа. В ряде случаев проблемная ситуация характеризуется наличием противоречия между практически достигнутым ре-

зультатом выполнения учебного задания и отсутствием у учащихся знаний для его теоретического обоснования. Очень распространенный тип проблемной ситуации возникает тогда, когда учащиеся не знают способа решения поставленной задачи, т.е. в случае осознания ими недостаточности прежних знаний для объяснения нового факта.

Проблемная ситуация возникает в том случае, если учителем сообщаются новые факты, которые не вписываются в рамки изученных школьниками теорий, усвоенных законов и понятий. Например, формирование понятия об ароматической связи в молекуле бензола возможно, если проследить историю синтеза и изучение бензола через анализ формулы Кекуле. Таким образом, учитель не просто сообщает выводы науки, но и раскрывает путь, который привёл к этим выводам. К примеру, при изучении темы «Углеводы» можно задать такой проблемный вопрос: почему хлеб, если его долго жевать, приобретает сладкий вкус? Или при демонстрации эксперимента по сравнению свойств глюкозы и фруктозы учащиеся сталкиваются с проблемой: глюкоза реагирует с гидроксидом меди (II), а фруктоза – нет. Почему? В жизни проблемы есть всегда, а в учебной деятельности их иногда приходится моделировать.

Предметом исследований является проблемное обучение, цель которого «научить ученика мыслить».

Объектом исследований явились знания учащихся старшего звена ГУО «СШ №1 г. Хойники». Для определения успеваемости и качества знаний учеников нами был рассчитан средний балл учащихся по химии за предыдущую четверть. По результатам расчетов были выявлены экспериментальная и контрольная группы учеников.

В качестве экспериментальной группы были выбраны ученики 9 «Б» класса (средний балл 6,6 балла), в качестве контрольной – 9 «А» класса (средний балл 8,4 балла). В экспериментальном классе уроки проводились с использованием технологии проблемного обучения.

Успеваемость учеников отслеживали при помощи двух показателей: степень обученности учащихся (СОУ), качество знаний (процент качества знаний, КЗ). Данные показатели отражают успеваемость учащихся по предмету.

СОУ – это совокупность определенных ЗУНов (знаний, умений, навыков), усвоенных учащимися.

Различают 5 уровней показателей СОУ:

1 уровень – до 4% – это "различение" (распознавание) или уровень знакомства (низшая степень обученности).

2 уровень – до 16% – это "запоминание" (учащийся может пересказать содержание текста, правила, воспроизвести формулировку того или иного закона, ответить на вопросы репродуктивного плана).

3 уровень – до 30% – это "понимание" (учащийся может воспроизвести формулировку закона, сможет объяснить его и привести примеры).

4 уровень – до 64% – это простейшие умения и навыки (репродуктивный уровень, закрепленные способы применения знаний в практической деятельности).

5 уровень – до 100% – это способность к общению и переносу установленных закономерностей в новой учебной и практической ситуации; учащийся дает ответ

на любой вопрос, решает любую задачу и пример, которые могут быть ему предложены в соответствии с программными требованиями на данном этапе обучения.

Качество знаний – это особенности всего объема усвоенной в процессе обучения информации в их соотношении с содержанием стандартного образования и задачами его усвоения. Качество знаний определяется по четырем группам характеристик:

- а) полнота, объем, точность, прочность;
- б) системность, обобщенность, научность, фундаментальность;
- в) оперативность, гибкость, мобильность;
- г) действенность, направленность на практические дела.

По этим показателям замеряется качество знаний и определяется уровень их усвоения.

Степень обученности учащихся (СОУ) и процент качества знаний (КЗ) рассчитывали следующим образом:

$$COY = \frac{1}{2} \times (K_1(10) \times 100\% + K_2(9) \times 96\% + K_3(8) \times 90\% + K_4(7) \times 74\% + K_5(6) \times 55\% + K_6(5) \times 45\% + K_7(4) \times 40\% + K_8(3) \times 32\% + K_9(2) \times 20\% + K_{10}(1) \times 12\%), \quad (1)$$

где К – коэффициент; 75 % – 100 % – высокая степень обученности; 45 % – 75 % – средняя степень обученности; ниже 45 % – низкая степень обученности.

$$KZ = \frac{n^{10-9}}{N} + \frac{n^{8-7}}{N} \times 100\%,$$

где  $n^{10-9}$  – количество учащихся, занимающихся на оценку «10–9»;  $n^{8-7}$  – занимающихся на оценку «8–7»;  $N$  – общее количество учащихся.

За время исследования было проведено 20 уроков, по результатам которых учащимися были написаны проверочные работы и посчитаны степень обученности учеников (СОУ) и качество знаний (КЗ). В таблице 1 представлены результаты расчета СОУ учащихся по итогам проведенных проверочных работ.

Таблица 1

Результаты педагогических исследований

Тема проверочной работы	10-8 баллов, СОУ (%)	7-6 баллов, СОУ (%)	5-4 баллов, СОУ (%)
1. Одноатомные спирты	89,5%/26,3%	10,5%/52,7%	0%/21%
2. Многоатомные спирты	84,2%/31,6%	15,8%/57,9%	0%/10,5%
3. Карбоновые к-ты	84,5%/42,2%	15,8%/47,4%	0%/10,5%
4. Жиры	68,4%/47,4%	31,6%/52,6%	0%/0%
5. Моносахариды	94,7%/42,1%	5,3%/57,8%	0%/0%

Примечание: числитель – 9 «А» класс, знаменатель – 9 «Б».

При сравнении результатов учеников 9 «А» и 9 «Б» классов установлено, что степень обученности учащихся 9 «А» класса выше, чем у 9 «Б», т.к. изначально они имели более высокий уровень успеваемости по предмету. Тем не менее, данные таблицы 1 позволяют проследить повышение степени обученности учащихся 9 «Б» класса со второго уровня на третий, т.е. переход от «запоминания» к «пониманию» учебного материала, и с третьего уровня на четвертый – способность применять теоретические знания на практике.

В ходе анализа результатов педагогических исследований установлено, что качество знаний учеников 9 «Б» класса варьирует от 62,2 до 68,9 %, что говорит о среднем уровне знаний учащихся. Минимальное значение 62,9 % мы наблюдаем по

теме одноатомные спирты, которая вызвала небольшие затруднения для усвоения, т.к. это новый класс органических соединений, с которыми учащиеся не были ознакомлены. Максимальное значение 68,9 % отслеживается по теме карбоновые кислоты, это свидетельствует о том, что учащиеся хорошо усвоили предыдущие темы.

Анализируя результаты исследований, мы пришли к выводу о необходимости планирования уроков так, чтобы обеспечить познавательную активность и самостоятельность учащихся при изучении химии. Чем больше учебно-познавательных действий и операций выполнено учащимися за урок и чем более они рациональны и целесообразны, тем выше интенсивность учебного труда.

#### Литература:

1. Махмутов М.И. Проблемное обучение. Основные вопросы теории. - М.: Педагогика, 1995. - 230 с.

УДК\_615.1:547

**Руденко Я.М., Суховєєв В.В., Циганков С.А.**

*Ніжинський державний університет імені М. Гоголя*

### **ПОШУК НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ СЕРЕД ПОХІДНИХ ГІДРАЗИНУ**

В статті представлено метод синтезу нових похідних гідразину. Вивчено їхню можливу фармакологічну активність та токсичність за допомогою комп'ютерних програм PASS і GUSAR.

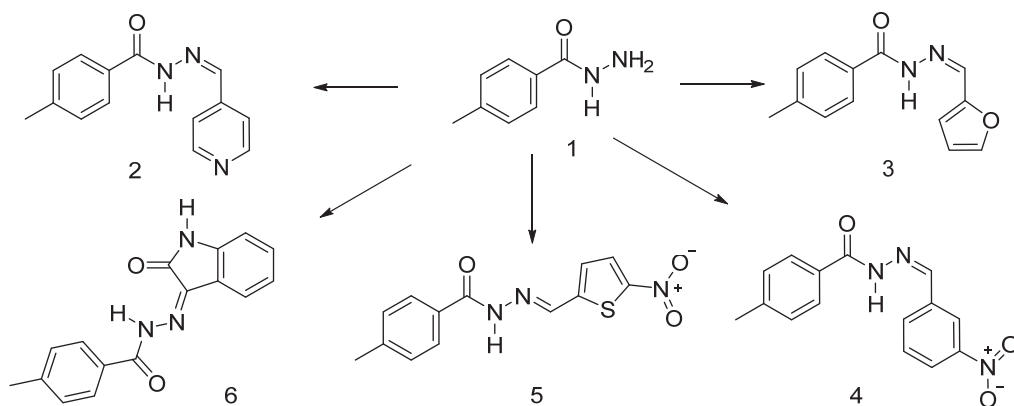
**Ключевые слова:** фармакологічна активність, токсичність, похідні гідразину, PASS, GUSAR.

The method of synthesis of new hydrazine derivatives is presented in the article. Their possible pharmacological activity and toxicity were studied using computer programs PASS and GUSAR.

**Key words:** pharmacological activity, toxicity, hydrazine derivatives, PASS, GUSAR.

На сьогодні гідразин та його похідні знайшли широке застосування в органічній синтезі, при виробництві пластмас, гуми, інсектицидів, вибухових речовин, як компонент ракетного палива тощо [1]. Органічні похідні гідразину знайшли застосування і як лікарські препарати для лікування раку легень, молочних залоз, шлунку, підшлункової залози, гортані, шийки матки, саркоми м'яких тканин, фібросаркоми, нейробластоми, лімфосаркоми [2], туберкульозу [3], кардіопатологій [4–8]. Крім того, гідразин, шляхом циклізації в гетероциклічні кільця, утворює піразоли та піридазини, які є вихідними речовинами для одержання таких фармацевтичних препаратів як цефазолін [9], різатриптан [10], анастрозол [11], флюконазол [12], паклубутразол [13], пропоіконазол [14], сегідрин [15], триадімефон [16].

З метою систематичних досліджень фармакологічної активності похідних гідразину нами одержані похідні 4-метилбензогідразиду за наступною схемою:



Будова синтезованих сполук доведена за допомогою ПМР-спектроскопії та мас-спектрометрії.

### Експериментальна хімічна частина

**Синтез (Z)-4-метил-N'-(піридин-4-ілметилєн)бензогідразид (2).** До 0,01 моль 4-метилбензогідразиду у 30 мл етанолу додають 0,01 моль нікотинальдегіду. Утворену суміш кип'ять із зворотним холодильником. Після охолодження утворений осад відфільтровують, промивають ізопропанолом та висушують. Перекристалізують з ізопропанолу.

**Синтез (Z)-N'-(фуран-2-ілметилєн)-4-метилбензогідразид (3)** здійснено аналогічно до сполуки (2) з 4-метилбензогідразиду та фуран-2-карбальдегіду.

**Синтез (Z)-4-метил-N'-(3-нітробензилєдєн)бензогідразид (4)** здійснено аналогічно до сполуки (2) з 4-метилбензогідразиду та 3-нітробензальдегіду.

**Синтез (E)-4-метил-N'-(5-нітротіофєн-2-іл)метилєн)бензогідразид (5)** здійснено аналогічно до сполуки (2) з 4-метилбензогідразиду та бензо[*d*][1,3] діоксол-5-карбальдегіду.

**Синтез (Z)-4-метил-N'-(2-оксоіндолін-3-ілєдєн)бензогідразид (6)** здійснено аналогічно до сполуки (2) з 4-метилбензогідразиду та 1-*H*-індол-2,3-діону.

### Експериментальна фармакологічна частина

Прогнозування фармакологічної активності сполук проведено за допомогою комп'ютерної програми Prediction of Activity spectra for Substances v.2.0 [17].

Знайдено, що одержані сполуки можуть мати широкий спектр фармакологічної активності (табл. 1), зокрема бути ефективними як інгібітори, амінопептидази PfA-M1 (PfA-M1 aminopeptidase inhibitor), фосфатидилсерину декарбоксилази (Phosphatidylserine decarboxylase inhibitor) як антагоніст (Mcl-1 antagonist), а також можуть виявляти протимікобактеріальну (Antimycobacterial), протитуберкульозну (Antituberculosic) та протівірусну активність (Antiviral (Picornavirus)) тощо.

Встановлено, що для сполук 2–6 імовірність прояву протитуберкульозної активності знаходиться в межах 77,4–93,8%, протибактеріальної – 73,8–90,9%, протівірусної – 44,7–80,1%, інгібіторів амінопептидази – 47,6–77,0%, фосфатидилсерину декарбоксилази – 49,5–81,1% тощо (табл. 1).

Таким чином, отримані результати свідчать, що синтезовані сполуки виявляють поліфункціональний терапевтичний ефект, які можна рекомендувати для подальших досліджень, як протитуберкульозні та протимікробні препарати.

Таблиця 1.

## Ймовірна фармакологічна активність сполук 2–6

	2	3	4	5	6
Antituberculosic	86,6	88,9	89,3	93,8	77,4
Antimycobacterial	84,7	87,3	86,3	90,9	73,8
HMGCS2 expression enhancer	83,0	95,7	86,3	74,2	43,8
Phosphatidylserine decarboxylase inhibitor	80,4	49,5	81,1	56,5	54,5
Antiviral (Picornavirus)	76,1	58,5	80,1	46,9	44,7
PfA-M1 aminopeptidase inhibitor	75,4	77,0	75,9	63,4	47,6
Mcl-1 antagonist	69,3	92,3	78,4	87,0	29,6

Прогнозування можливої токсичності серед досліджуваних сполук здійснено за допомогою комп'ютерного моделювання. Для цього використано програму GUSAR online [18], 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

## 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)
2	904,0	313,7	2043,0	858,4
	Class 5	Class 5	Class 5	Class 4
3	636,1	121,2	1061,0	1576,0
	Class 5	Class 4	Class 4	Class 5
4	430,9	207,9	1678,0	502,6
	Class 4	Class 4	Class 4	Class 4
5	915,4	277,2	1060,0	1394,0
	Class 5	Class 4	Class 4	Class 5
6	682,6	242,9	2027,0	1325,0
	Class 5	Class 4	Class 5	Class 5

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

Встановлено, що синтезовані сполуки належать до 4 та 5 класів токсичності [19, 20].

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

## Список використаних джерел

1. Hydrazine [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <https://en.wikipedia.org/wiki/Hydrazine>. – Назва з екрану (09.04.2018).
2. Гидразин [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%93%D0%B8%D0%B4%D1%80%D0%B0%D0%B7%D0%B8%D0%BD>. – Назва з екрану (09.04.2018).
3. Isoniazid [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <https://en.wikipedia.org/wiki/Isoniazid>. – Назва з екрану (09.04.2018).
4. Nikolajs Sjakste, Aleksandrs Gutcaits, and Ivars Kalvinsh / Mildronate: An Antiischemic Drug for Neurological Indications // CNS Drug Reviews, Vol. 11, No. 2, 2005. p 151-168

5. Degrace P, Demizieux L, Gresti J, Tsoko M, Andre A, Demaison L, Clouet P. Fatty acid oxidation and related gene expression in heart depleted of carnitine by mildronate treatment in the rat. *Mol Cell Biochem*/2004-v. 258, p.171–182.
6. Dambrova M, Liepinsh E, Kalvinsh I. Mildronate: Cardioprotective action through carnitine-lowering effect. *Trends Cardiovasc Med* 2002- v.12, p.275–279.
7. Meldonium [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <https://en.wikipedia.org/wiki/Meldonium>. – Назва з екрану (09.04.2018).
8. Патент Гідробромід N-[4-(4<sup>1</sup>-метоксіфеніл)-тіазол-2-їл-N<sup>1</sup>-(4,5,6,7-тетра-гідро-3H-азепін-2-їл)гідразину, що має кардіопротекторні властивості.
9. Cefazolin [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <https://en.wikipedia.org/wiki/Cefazolin>. – Назва з екрану (09.04.2018).
10. Rizatriptan [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <https://en.wikipedia.org/wiki/Rizatriptan>. – Назва з екрану (09.04.2018).
11. Anastrozole [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <https://en.wikipedia.org/wiki/Anastrozole>. – Назва з екрану (09.04.2018).
12. Fluconazole [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <https://en.wikipedia.org/wiki/Fluconazole>. – Назва з екрану (09.04.2018).
13. Paclitaxel [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <https://en.wikipedia.org/wiki/Paclitaxel>. – Назва з екрану (09.04.2018).
14. Propiconazole [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <https://en.wikipedia.org/wiki/Propiconazole>. – Назва з екрану (09.04.2018).
15. Hydrazine\_sulfate [Електронний ресурс]. – Режим доступу : [https://en.wikipedia.org/wiki/Hydrazine\\_sulfate](https://en.wikipedia.org/wiki/Hydrazine_sulfate). – Назва з екрану (09.04.2018).
16. Triadimefon [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <https://en.wikipedia.org/wiki/Triadimefon>. – Назва з екрану (09.04.2018).
17. PASS online [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://www.pharmaexpert.ru/passonline/> – Назва з екрану (09.04.2018).
18. GUSAR online [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://pharmaexpert.ru/GUSAR/acutoxpredict.html>. – Назва з екрану (09.04.2018).
19. Сидоров К.К. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения / Сидоров К.К. // Токсикология новых промышленных химических веществ. – М. : Медицина, 1979. – Вып. 13. – С. 47–51.
20. Hansten P.D., Horn J.R., Hazlet T.K. ORCA: Operational Classification of Drug Interactions. *J. Am. Pharm. Assoc.* 2001; 41:161-165.

УДК 577.355.3

<sup>1</sup>Семеніхін А.В., <sup>1</sup>Репанка С.В., <sup>1</sup>Суховєєв В.В., <sup>2</sup>Гурбуз М.Ф.

<sup>1</sup>Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя;

<sup>2</sup>Університет імені Деміреля Сулеймана

## МЕТОД ДВОХВИМІРНОГО ЕЛЕКТРОФОРЕЗУ У ДОСЛІДЖЕННІ ПОЛІФЕРМЕНТНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ АТФ-СИНТАЗИ ХЛОРОПЛАСТІВ ШПІНАТУ

Запропоновано новий метод виділення АТФ-синтазного комплексу тилакоїдів за допомогою нативного електрофорезу. Показано, що інгібітори сульфаніламідної природи по-різному впливають на АТФазу, карбоангідразну та естеразну активності АТФ-синтази.



**Ключові слова:** тилакоїдні мембрани, АТФ-синтаза, карбоангідраза, естеразна активність, двохвимірний електрофорез.

Предложен новый метод выделения АТФ-синтазного комплекса тилакоидов с помощью нативного электрофореза. Показано, что ингибиторы сульфаниламидной природы по-разному влияют на АТФазную, карбоангидразную и эстеразную активности АТФ-синтазы.

**Ключевые слова:** тилакоидные мембраны, АТФ-синтаза, карбоангидраза, эстеразная активность, двумерный электрофорез.

A new method for the isolation of the ATP-synthase complex of thylakoid membranes with a native electrophoresis is proposed. It has been shown that sulfanilamidic inhibitors have a different effect on ATPase, carbonic anhydrase and esterase activity of ATP-synthase complex.

**Key words:** thylakoid membranes, ATP-synthase, carbonic anhydrase, esterase activity, two-dimensional electrophoresis.

Солубілізація білків м'якими детергентами, створення додаткового заряду на поверхні білкової молекули при зв'язуванні з детергентом, рух штучно заряджених білків або їх мультикомплексів в електричному полі не змінюють нативних властивостей білків, зокрема їх ферментативної активності. Це надає можливість визначати ферментативну активність білків, що розділилися під час електрофорезу безпосередньо у гелі. Методи нативного електрофорезу, які зберігають нативний стан білка, вигідно відрізняються від широко відомого методу електрофорезу за наявності додецилсульфату натрію (ДСН) під час якого білок у пробі, що аналізується, денатурується, повністю розгортається та знаходиться у неприродному для нативної структури повністю відновленому стані. На сьогодні методи нативного електрофорезу застосовуються для виділення мембранних білкових комплексів з біологічних мембран [1], ідентифікації фізіологічних білок-білкових взаємодій [2], у протеомі ядра клітини [3], вивчення ферментативних властивостей у гелях [4] та у протеомі водорозчинних білків та ферментів [5]. У протеомі (вивченні повного білкового та пептидного складу будь-якої системи чи органу, наприклад, системи тилакоїдних мембран) широко застосовується метод електрофорезу, що об'єднує методи нативного та денатуруючого (за наявності ДСН) електрофорезів – метод двохвимірного електрофорезу білку у ПААГ [2, 3]. Після розділення білків та білкових комплексів за допомогою нативного електрофорезу (перший напрямок) смужка гелю вирізається, інкубується за наявності ДСН і меркаптоетанолу та поміщується у систему денатуруючого ДСН-електрофорезу (наприклад систему Леммлі) – другий напрямок. Такий підхід дозволяє аналізувати специфічну ферментну активність складних білкових комплексів з подальшим вивченням їх пептидного складу.

**Метою** роботи було ідентифікувати та виділити нативний АТФ-синтазний комплекс тилакоїдів з листя шпинату, використовуючи метод двохвимірного електрофорезу у ПААГ, та дослідити вплив сульфаниламідних інгібіторів на АТФ-гідролазну, карбоангідразну та естеразну активності АТФ-синтази.

**Матеріали і методи.** Тилакоїди виділяли зі свіжого листя шпинату; білкові комплекси очищених тилакоїдних мембран солубілізували за допомогою дигіто-

ніну (10мг дигітоніну на мг білка); концентрацію білку визначали за Лоурі (1951); нативний електрофорез зі зміщенням заряду мембранних білкових комплексів проводили у модифікованій системі Anderson et al. (1972), Колісниченко та ін. (2000); для електрофорезу білку у ПААГ за наявності додецилсульфату натрію використовували модифіковану систему Леммлі (Laemmli, 1970) як описано раніше [6, 7]. Для визначення АТФазної активності у ПААГ використовували методи Алена і Хінцика та Гоморі; візуалізацію карбоангідразної активності у ПААГ проводили за методом Едвардса і Петтона як описано раніше [6, 7]. Естеразну активність у ПААГ виявляли, інкубуючи гелі у буферній системі: 0,2 М фосфатний буфер; міцний синій RR сіль; натрієва сіль н-нафтилацетату. Білкові смуги що мають естеразну активність, забарвлюються у чорний колір. АТФазну активність очищеного АТФ-синтазного комплексу визначали по кількості утвореного фосфату, вимірюючи зміни його концентрації за методом Лоурі і Лопеса [8]; КА активність вимірювали за допомогою скляного електрода при 2 °С в 14 мМ вероналовому буфері (рН 8.4), за наявності зразка, починаючи реакцію додаванням води що насичена СО<sub>2</sub> при 0 °С, та вимірюючи зміни рН від 8.3 до 7.8, активність КА подавали в мкмольх Н<sup>+</sup> на мг білка за хвилину з урахуванням буферної ємності середовища та зразків, що визначалась титруванням 0.1 М НСІ; естеразну активність визначали за [9] та подавали в мкмольх н-нітрофенола, що утворювався за хвилину після внесення субстрату, у розрахунку на 1 мг білка. Сульфаніламідні інгібітори етоксизоламід (6-етокси-2- бензотіазолсульфонамід, Sigma) та ацетазоламід (Н-5-сульфамойл-1,3,4,- тіадиазолилацетамід, Sigma) розчиняли у диметилсульфоксиді.

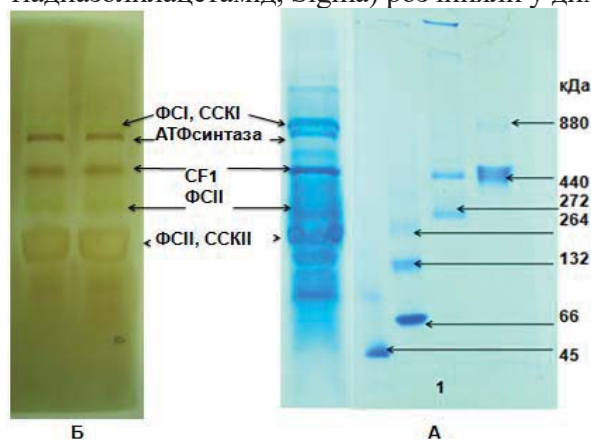


Рис. 1. Електрофореграма солюбілізованих нативних протеїнових комплексів тилакоїдних мембран шпинату в ПААГ: А – гель, оброблений барвником кумасі G – 250 (1–протеїни-маркери); Б – гель, проінкубований у середовищі для визначення АТФазної активності.

### Результати та обговорення.

Після ідентифікації АТФ-синтазного комплексу у дигітоніновому екстракті тилакоїдів за допомогою нативного електрофорезу (рис. 1А) та електрофорезу у другому напрямку (рис. 2), проводили визначення АТФазної (рис. 1Б), карбоангідразної (рис. 3) та естеразної (дані електрофорезу не представлені) активностей АТФ-синтази у ПАА гелях. Наявність зазначених ферментних активностей у складі комплексу дозволила дослідити та порівняти вплив на ці активності інгібіторів сульфаніламідної природи. (табл. 1, табл. 2). Розчин очищеного нативного

АТФ-синтазного комплексу отримували після проведення електрофоретичної елюції білка із смужки ПАА геля, яку вирізали з пластин ПААГ після проведення нативного електрофорезу.

Результати дослідження впливу ліпофільного етоксизоламиду та водорозчинного ацетозоламиду на ферментні активності АТФ-синтазного комплексу показують, що сульфаніламідні інгібітори гальмують як карбоангідразу, так і АТФазну та естеразну активності, але динаміка цих процесів має свої особливості (табл. 1, табл. 2).

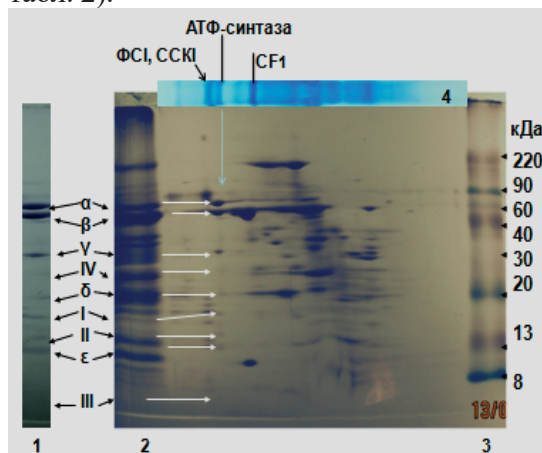


Рис. 2. Електрофореграма пептидних складових протеїнових комплексів тилакоїдних мембран шпинату (другий напрямок): 1 – пептидний склад АТФ-синтазного комплексу; 2 – пептидний склад функціональних комплексів; 3 – протеїни-маркери; 4 – смужка ПАА-гелю після нативного електрофорезу.

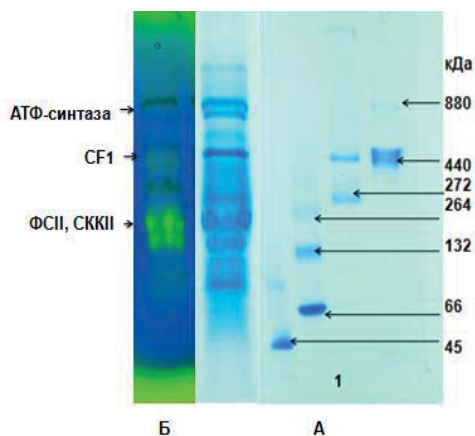


Рис. 3. Електрофореграма солюбілізованих нативних протеїнових комплексів тилакоїдних мембран шпинату в ПААГ: А – гель, оброблений барвником кумасі G – 250 (1 – протеїни - маркери); Б – гель, проінкубований у середовищі для визначення карбоангідразної активності.

Табл.1

Вплив етоксизоламиду на ферментну активність АТФ-синтази

Етоксизоламід, мкМ	АТФазна активність, мкмоль Рн/мг білка х хв	Карбоангідразна активність, мкмоль Н <sup>+</sup> /мг білка х хв	Естеразна активність, мкмоль н-нітрофенола/мг білка х хв
2	5.2± 0.26	85±8.5	9.8±0.44
5	5.4±0.27	80±8.0	8.2±0.37
10	4.9±0.24	75±7.5	5.3±0.24
20	3.4±0.17	37±3.7	4.1± 0.18
50	2.8±0.14	14±1.4	2.5±0.11
100	1.2±0.06	0	0.5±0.023
200	0.4±0.02	0	0
КОНТРОЛЬ	5.5±0.26	85± 8.5	10±0.45

Таким чином, запропонований метод ідентифікації та виділення АТФ-синтази на основі двохвимірної електрофорезу та електрофоретичної елюції надає можливість визначити наявність певної ферментної активності комплексу спочатку у пластинках ПААГ (експрес-аналіз) та надалі вивчати вплив різноманітних чинників ендogenous та екзогенного походження на ферментні властивості елек-

трофоретично чистого мультибілкового комплексу. Такий методичний підхід може бути застосований для аналогічних досліджень щодо інших білкових та пігмент білкових комплексів тилакоїдних мембран (рис. 1А).

Табл.2.

Вплив ацетозоламід на ферментну активність АТФ-синтази.

Ацетозоламід, мкМ	АТФазна активність, мкмоль Рн/мг білка х хв	Карбоангідразна активність, мкмоль Н <sup>+</sup> /мг білка х хв	Естеразна активність, мкмоль н-нітрофенола/ мг білка х хв
2	5.2±0.26	85±8.5	9.8±0.44
5	5.4±0.27	80±8.0	8.2±0.37
10	4.9±0.24	75±7.5	4.3±0.19
20	3.4±0.17	21±2.1	4.1±0.18
50	2.8±0.14	5±0.5	2.0±0.09
100	0.4±0.02	0	0
200	0	0	0
КОНТРОЛЬ	5.5±0.28	85±8.5	10±0.45

### Література

1. Ärvi S. J., Suorsa M., Paakkarinen 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.
2. Scagger H., von Jagow G. Blue native electrophoresis for isolation of membrane protein complexes in enzymatically active form. *Anal. Biochem.* – 1991. – 199. – P. 223–231.
3. Scagger H., Cramer W.A., von Jagow G. Analysis of molecular masses and oligomeric states of protein complexes by blue native electrophoresis and by two-dimensional native electrophoresis. *Anal. Biochem.* – 1994. – 217. – C. 220–230.
4. Srivastava K., Chaves J. M., Srivastava O. P., Kirk M. Multi-crystallin complexes exist in the water-soluble high molecular weight protein fractions of aging normal and cataractous human lenses. *Exp. Eye Res.* – 2008. – 87. – P 356–366.
5. Wittig I., Karas M., Schagger H. High resolution clear native electrophoresis for in-gel functional assays and fluorescence studies of membrane protein complexes. *Mol. Cell. Proteomics.* – 2007. – 6. – P 1215–1225.
6. А.В. Семеніхін. Карбоангідразна активність чинника спряження CF1, ізольованого з хлоропластів шпинату. *Доповіді Національної академії наук України.* – 2014. – № 9. – С. 141 – 145.
7. Semenihin A.V., Zolotareva O.K. Carbonic anhydrase activity of integral-functional complexes of thylakoid membranes of spinach chloroplasts // *Ukr. Biochem. J.* – 2015. – 87, № 3. – P. 47–56.
8. Никулина Г.И. Обзор методов колориметрического определения фосфора по образованию молибденовой сини. – М.-Л.: Наука. – 1965. – 45 с.
9. Wynne D., Gisburs S., Shaltin Y. Beef liver esterase. Kinetic properties. // *Arch. Biochem. Biophys.* – 1973. – 154. – P – 204–211.

## ПРОБЛЕМНОЕ ОБУЧЕНИЕ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРОЕКТНОГО МЕТОДА ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ВНЕКЛАССНЫХ ЗАНЯТИЙ ПО БИОЛОГИИ И ХИМИИ

Проблемное обучение с использованием проектного метода для проведения внеклассных занятий по биологии и химии достаточно эффективно для решения педагогических задач. Учащиеся получают уникальную возможность проявить творчество на всех этапах работы – как во время создания проекта, так и при воплощении своего замысла, идеи в реальность.

Problem training with use of a design method for holding out-of-class classes in biology and chemistry is rather effective for the solution of pedagogical tasks. Pupils have a unique opportunity to show creativity at all stages of work – both during creation of the project, and at the embodiment of the plan, the idea in reality.

**Ключевые слова:** проблемное обучение, схема и условия проблемного обучения, метод проектов.

Обучение учащихся готовым приемам умственной деятельности – это путь достижения обычной активности, а не творческой. Цель активизации путем проблемного обучения по биологии и химии состоит в том, чтобы понять уровень усвоения понятий и обучить не отдельным мыслительным операциям в случайном, стихийно складывающемся порядке, а системе умственных действий для решения нестереотипных задач. Эта активность заключается в том, что ученик, анализируя, сравнивая, синтезируя, обобщая, конкретизируя фактический материал по биологии и химии, сам получил из него новую информацию. Другими словами, это расширение углубления знаний при помощи ранее усвоенных знаний или новое применение прежних знаний. Нового применения прежних знаний не может дать ни учитель, ни книга, они ищутся и находятся учеником, поставленным в соответствующую ситуацию.

*Схема проблемного обучения* по биологии и химии представляется как последовательность процедур, включающих:

- постановку учителем учебно-проблемной задачи, создание для учащихся проблемной ситуации;
- осознание, принятие и разрешение возникшей проблемы, в процессе чего учащиеся овладевают обобщенными способами приобретения новых знаний;
- применение данных способов для решения конкретных задач.

Основные условия для успешного применения проблемного обучения по биологии и химии следующие:

- проблемные ситуации должны отвечать целям формирования системы знаний;
- быть доступным для учащихся и соответствовать их познавательным способностям;

- должны вызывать собственную познавательную деятельность и активность;
- задания должны быть таковыми, чтобы учащийся не мог выполнить их, опираясь на уже имеющиеся знания, но достаточными для самостоятельного анализа проблемы и нахождения неизвестного. Что же представляет собой сущность проблемного обучения?

Процесс обучения в своем генезисе прошел ряд стадий развития, при этом уровень становился выше, и в настоящее время высокому уровню соответствует процесс проблемно-развивающего обучения.

*Цель проблемного обучения по биологии и химии :*

- усвоение не только результатов научного познания, но и самого пути процесса получения этих результатов (овладение способами познания);
- формирование и развитие интеллектуальной, мотивационной, эмоциональной и других сфер школьника;
- развитие индивидуальных способностей школьника.

*Достоинства проблемного обучения по биологии и химии:*

- высокая самостоятельность учащихся;
- формирование познавательного интереса или личностной мотивации учащегося;
- развитие мыслительных способностей учащихся [1].

Рассмотрим основные функции и особенности проблемного обучения. Функция проблемного обучения состоит в том, чтобы познакомить учащихся с методами научного познания, научить творческому приобретению и применению знаний и умений. Овладение опытом творческой деятельности не самоцель обучения, а одно из средств воспитания творческой личности. Проблемное обучение по биологии и химии направлено на формирование способностей к творческой деятельности и потребности в ней. Для того чтобы проблемное обучение по биологии и химии в школе было оптимальным в этом отношении, недостаточно включить в процесс обучения случайную совокупность проблем и проблемных задач. Система проблем должна охватывать все основные их типы, свойственные каждой области знания, важные для общего образования методы познания; характеристики творческой деятельности должны отличаться постепенно с возрастающей сложностью.

На основе обобщения теоретических исследований можно дать следующее определение понятия «проблемное обучение» – это тип развивающего обучения, «в котором сочетаются самостоятельная систематическая поисковая деятельность учащихся с усвоением ими готовых выводов науки, а система методов построена с учетом целеполагания и принципа проблемности [2].

Проблемное обучение влияет на ход всего учебного процесса по биологии и химии, но нельзя все обучение сделать проблемным, так как, во-первых, цели проблемного обучения не требуют использования всего учебного материала. Во-вторых, в содержании образования есть много сложных вопросов, недоступных для самостоятельного проблемного усвоения учениками. Наконец, есть много материала, который необходимо просто запомнить. Вот почему в каждом конкретном случае надо решать вопрос о целесообразности использования проблемного обучения.

*Особенности метода проектов.* В основе метода проектов лежит развитие познавательных, творческих навыков учащихся, умений самостоятельно конструировать свои знания, умений ориентироваться в информационном пространстве, развитие критического мышления.

Метод проектов – не новое явление в педагогике. Он применялся и в отечественной дидактике (особенно в 20-30 годы), и в зарубежной. В последнее время этому методу уделяется пристальное внимание во многих странах мира. Первоначально его называли методом проблем и связывался он с идеями гуманистического направления в философии и образовании, разработанными американским философом и педагогом Дж. Дьюи, а также его учеником В.Х. Килпатриком. Дж. Дьюи предлагал строить обучение на активной основе, через целесообразную деятельность ученика, сообразуясь с его личным интересом именно в этом знании.

Метод проектов всегда предполагает решение какой-то проблемы, предусматривающей, с одной стороны, использование разнообразных методов, с другой – интегрирование знаний, умений из различных областей науки, техники, технологии, творческих областей аккумулировать уже готовые исследования и получать результат.

В основе метода проектов лежит развитие познавательных навыков учащихся, умения самостоятельно конструировать свои знания, умения ориентироваться в информационном пространстве, развитие критического мышления. Результаты выполненных проектов должны быть, что называется, «осязаемыми», т.е. если это теоретическая проблема, то конкретное ее решение, если практическая – конкретный результат, готовый к внедрению [3].

В современном обществе существует потребность в активных, деятельных людях, которые могли бы быстро приспосабливаться к меняющимся трудовым условиям, выполнять работу с оптимальными энергозатратами, способных к самообразованию, самовоспитанию и саморазвитию. Важнейшей педагогической проблемой сегодня стало внедрение в общеобразовательный процесс средств и методик, помогающим детям «открывать» себя, раскрывать свою личность. Критерием успешности подростка становится не столько результативность в изучении школьных предметов, сколько отношение человека к возможностям собственного познания и преобразования природы, истории и самого себя.

Поэтому, несмотря на критику зарубежной и отечественной педагогики 30-х годов, во второй половине XX века значительно возрос интерес к методу проекта во многих странах (США, Великобритания, Франция). В зарубежной педагогике метод проектов стал развиваться в рамках альтернативного образования, особенно в США, например, стал использоваться Бертом Шлезингером в «Школе без стен». На базе таких школ возникло новое направление в образовании – продуктивное обучение, базирующееся на проектном методе. Немецкие педагоги – основатели продуктивного обучения Ингрид Беем и Йенс Шнайдер – считают, что сущность методов проектов – стимулирование интереса детей к обучению через организацию их самостоятельной деятельности, постановки перед ними целей и проблем, решение которых ведет к появлению новых знаний и умений. В продуктивном обучении метод проектов используется для развития творчества, познавательной активности, самостоятельности, построения индивидуальных образовательных

маршрутов учащихся [3]. В своей книге «Проектный метод» (изд. «Бельц», Германия, 1997) Карл Фрей под этим понятием подразумевает путь, по которому идут обучающие и обучаемые, разрабатывая проект.

Работа с проектом по биологии и химии для школьников – это всегда маленькое исследование, где учитель и ученик работают всегда сообща, совместно пытаются решить те или иные задачи, сталкиваются с различными проблемами и трудностями и в итоге находят вместе правильные решения.

### Литература

1. Арапов, К.А. «Проблемное обучение как средство развития интеллектуальной сферы школьников» (публикация) / К.А. Арапов // «Молодой ученый» – Ежемесячный научный журнал. – № 8 (43) / 2012. – 290 – 294 с.
2. Брушлинский, А.В. Психология мышления и проблемное обучение / А.В. Брушлинский. – М.: «Знание», 1983. – 96 с.
3. Самородский, П.С. Основы разработки творческих проектов / П.С. Самородский. – Брянск, 1995. – 235 с.
4. Щегленко, М.В. Проектные методы обучения / М.В. Щегленко. – Режим доступа : <http://scheglenko.school04.smoladmin.ru/index.php/dlya-druzej-kolleg/10-proektnye-metody-obucheniya>. – Дата доступа: 29.03.2018.

УДК 547.781

**Сидоришина Ю.Г., Калінін І.В.**

*Національний педагогічний університет імені М.П. Драгоманова*

### **ДОСЛІДЖЕННЯ МЕТОДІВ СИНТЕЗУ ФОСФОРИЛЬОВАНИХ ІМІДАЗОЛІВ**

Досліджено ряд 5-фосфорилованих імідазолів з п'ятивалентним атомом фосфору, вивчено властивості синтезованих сполук та за допомогою спектральних методів доведено їх будову, показана принципова можливість прямого фосфорилювання 1,2-дизаміщених імідазолів по положенню 5 гетероциклу, як один з найзручніших методів їх синтезу.

**Ключові слова:** імідазол, фосфорилювання, гетероциклізація, 2-фосфориловані імідазоли, електродонорні властивості, фосфоровмісні органічні сполуки, електрофільне заміщення.

Исследован ряд 5-фосфорилированных имидазолов с пентавалентным атомом фосфора, изучены свойства синтезированных соединений и с помощью спектральных методов доказано их строение, показана принципиальная возможность прямого фосфорилирования 1,2-дизамещенных имидазола по положению 5 гетероцикла, как один из самых удобных методов их синтеза.

**Ключевые слова:** имидазол, фосфорилирование, гетероциклизация, 2-фосфорилированные имидазолы, электродонорные свойства, фосфорсодержащие органические соединения, электрофильное замещение.

Investigated of 5-phosphorylated imidazoles with a pentavalent phosphorus atom have been studied, the properties of synthesized compounds have been studied and their



structure has been proved by spectral methods. It has been shown that the direct phosphorylation of 1,2-disubstituted imidazole at the 5-position of the heterocycle is one of the most convenient methods for their synthesis.

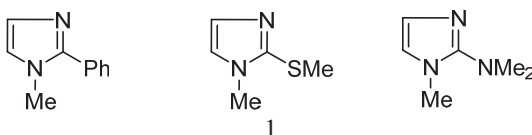
**Key words:** imidazole, phosphorylation, heterocyclization, 2-phosphorylated imidazoles, electrodonor properties, phosphorus-containing organic compounds, electrophilic substitution.

Зростання інтересу до вивчення таких хімічних сполук, як фосфорильовані імідазоли, пояснюється зростанням інтересу до застосування цих сполук у біологічній, фармацевтичній, координаційній хімії та сільському господарстві. Фосфоровмісні органічні сполуки, у яких атом Фосфору безпосередньо зв'язаний з ядром імідазолу, є високоперспективним класом гетероциклічних сполук з широким спектром біологічної дії, а саме під час добування потенційних протипухлинних, протівірусних препаратів та засобів проти діабету II типу.

До 80-х рр. минулого століття головним інструментом синтезу С-фосфорильованих п'ятичленних гетероциклів був метод гетероциклізації ациклічних фосфоровмісних компонентів. Деяко пізніше для цієї мети почали використовувати реакції літійзаміщених азолів з хлороангідрідами кислот фосфору (III) та (V). В останні десятиліття розроблено спосіб прямого фосфорильовання гетероциклічних систем галогенідами фосфору (III) в основному середовищі. Цей підхід виявився досить ефективним та препаративно доступним для одержання фосфорильованих похідних [1].

Враховуючи, що реакції ацилювання імідазолів, що мають заміщене положення 2, взагалі маловивчені, можливість прямого С-фосфорильовання таких імідазолів та його регіоселективність були неоднозначними. Таким чином, актуальність дослідження взаємодії заміщених імідазолів з галогенідами фосфору з метою синтезу фосфорильованих похідних є беззаперечною.

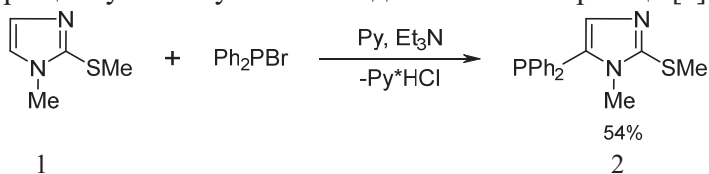
Вибір об'єктів фосфорильовання серед 2-заміщених імідазолів обумовлювався, по-перше, їхньою доступністю, по-друге, можливістю побудови ряду активності в залежності від електронних властивостей замісника у положенні 2. Очевидно, що замісник в положенні 2 імідазолу впливає на активність імідазолу в реакціях класичного електрофільного заміщення [2], а саме, чим більш електронодонорний замісник, тим краще має здійснюватись електрофільне заміщення імідазолу по положенню 5.



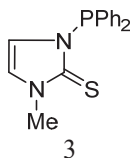
Вивчення реакцій фосфорильовання 2-заміщених імідазолів ми почали з середнього представника ряду, а саме 1-метил-2-метилтіоімідазолу 1. Отримано його алкілуванням доступного 1-метил-2-меркаптоімідазолу йодометаном в присутності луку з виходом 56%.

Відомо, що Р-Нal-сполуки утворюють комплекси з sp<sup>2</sup>-гібридизованим атомом азоту гетероциклів, тому, щоб зменшити можливість утворення подібного комплексу з вихідним імідазолом, необхідно використовувати піридин в якості розчинника [3]. І дійсно, показано, що фосфорильовання не відбувається в дихлоретані. Утво-

рення такого комплексу  $\text{Ph}_2\text{PBr}$  з імідазолом 1 зростає при зростанні температури реакції, хоча при цьому збільшується і швидкість основної реакції [4].

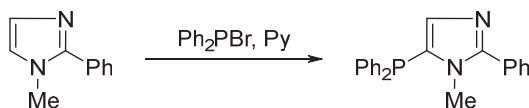


Моніторинг реакції проводився за допомогою методу ЯМР  $^{31}\text{P}$ -спектроскопії. Реакцію проводили при температурах 20 °С, 60 °С та 100 °С. При кімнатній температурі реакція закінчується через 14 днів, тобто в спектрах  $^{31}\text{P}$  зникає сигнал вихідного  $\text{Ph}_2\text{PBr}$ . При 60 °С він зникає через 18 годин, а при 100 °С – через 5 годин. Але при 60 °С маємо співвідношення сполук 2 ( $\delta_{\text{p}}$ : -33.8 м.ч.) та 3 ( $\delta_{\text{p}}$ : 40.9 м.ч.) яка, як ми вважаємо утворюється при взаємодії  $\text{Ph}_2\text{PBr}$  з  $\text{sp}^2$ -гібридизованим атомом азоту імідазолу, є 1 до 0,4. А при 100 °С – це співвідношення досягає значення 1:1. При температурі 20°С небажаного продукту 3 маємо лише сліди.

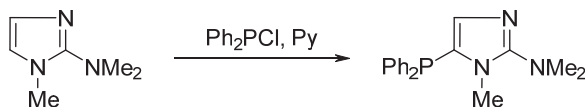


Тому, для отримання фосфіну 2 з найкращим виходом 54%, слід проводити реакцію при 20 °С, хоча при цьому вона й проходить 2 тижні. Використання більш активного дифенілйодофосфіну не приводить до прискорення реакції і триває (до зникнення сигналу  $\text{Ph}_2\text{PI}$  в спектрах ЯМР  $^{31}\text{P}$ ) ті самі два тижні. Найменш активний дифенілхлорофосфін не реагує зовсім, навіть при температурі 100 °С.

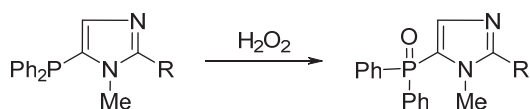
Реакція фосфорилування 1-метил-2-фенілімідазолу показала, що він дійсно менш активний в реакції з  $\text{Ph}_2\text{PBr}$ , і реакція при 100 °С закінчується лише через 24 год. При 20 °С імідазол з  $\text{Ph}_2\text{PBr}$  в піридині не реагує зовсім. Реакцію проводили при 100 °С.



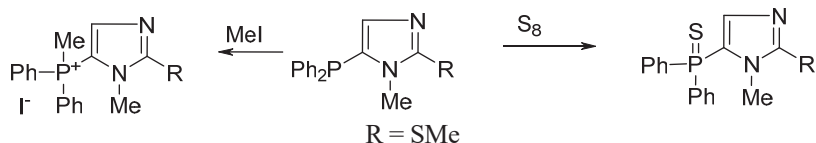
Найбільш активний 1-метил-2-диметиламіноімідазол навіть з найменш активним дифенілхлорофосфіном (з яким інші імідазоли 1 та 2 не взаємодіють) реагує протягом 20 год при кімнатній температурі [5] з утворенням фосфіну з виходом біля 60%.



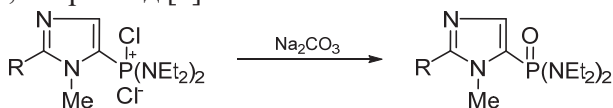
Очевидно, що на відміну від реакції фосфорилування імідазолів по положенню 2, яка йде за ілідним механізмом і завершується за декілька годин (а з  $\text{Ph}_2\text{PI}$  - за 5 хв.), реакція фосфорилування по положенню 5 2-заміщених імідазолів йде за механізмом класичного електрофільного заміщення і тому значно повільніша. Дифенілфосфін 2 реагує з пероксидом водню в хлористому метилені з утворенням фосфіноксиду 4 [6].



Оскільки дифенілфосфін 2 представляє собою олієподібну речовину, він легко окиснюється киснем повітрям і його не вдається очистити хроматографічно, через його здатність легко окиснюватися [7]. Крім того, фосфін 2 перетворений у відповідні фосфінсульфіди 5 реакцією з сіркою, а з MeI дають відповідні фосфонієві солі 5.



5-фосфорильовані імідазоли з п'ятивалентним атомом фосфору 4, 5 утворюють імідазолієві солі дією, наприклад, йодометану. Відмітимо, що реакція алкілювання в даному випадку йде в більш м'яких умовах (1год., 60 °C), ніж з відповідними 2-фосфорильованими імідазолами (8год., 80 °C) [8]. Аддукт, що утворюється при дії PCl<sub>3</sub> на 2-незаміщений імідазол вдається ввести в реакцію з вторинними амінами і отримати з задовільними виходами лише відповідні амідфосфоніти. Амідфосфоніти реагують з MeI, даючи відповідні фосфонієві солі, а з гексахлоретаном-хлорфосфонієві солі, які з розчином соди перетворюються в амідфосфонати 6, наприклад [3]:



Таким чином, одержано ряд 5-фосфорильованих імідазолів з п'ятивалентним атомом фосфору, вивчено властивості синтезованих сполук та за допомогою спектральних методів доведено їх будову, показана принципова можливість прямого фосфорилування 1,2-дизаміщених імідазолів по положенню 5 гетероциклу, як один з найзручніших методів їх синтезу. Вивчена реакція таких імідазолів з дифенілгалогенофосфінами. Показано та доведено, що на швидкість таких реакції впливають електронодонорні властивості замісника в положенні 2 імідазолу, а саме, реакційна здатність зростає в ряду Ph < SMe < NMe<sub>2</sub>.

### Література:

1. Curtis N. J., Brown R. S. An Easily Introduced and Removed Protecting Group for Imidazole Nitrogen: A Convenient Route to 2-Substituted Imidazoles // *J. Org. Chem.* – 1980. – 45. – P. 4038 – 4040.
2. Marchenko A., Koidan G., Hurieva A., Merkulov A., Pinchuk A., Yurchenko A., Kostyuk A. /Convenient method for the synthesis of C-phosphorylated N-arylformamidines // *Tetrahedron.* – 2010. – Vol. 66. – P. 3668 – 3677.
3. Фармацевтична хімія/М. Туркевич, О. Владзимирська, Р. Лесик; За заг. ред. М. Туркевич.-Вінниця: «Нова книга», 2003. – С.312 – 321.
4. Komarov I. V., Kornilov M. Yu., Turov A. V., Gorichko M. V., Popov V. O., Tolmachev A. A., Kirby A. J. Phosphorylation of 1,3-Di(N-alkyl)Azoles by Phosphorus(V) Acid Chlorides – a Route to Potential Haptens Derived from Phosphinic Acids // *Tetrahedron.* – 1995. – 51, No 45. – P. 12417–12424.

5. Nagayama K., Kumar A., Wiithrich, K., Ernst, R.R. Experimental techniques of two-dimensional correlated spectroscopy // J. Magn. Reson. – 1980. – Vol. 40. – P. 321 – 334.
6. Komarov I. V., Strizhak A. V., Kornilov M. Yu., Kostyuk A. N., Tolmachev A. A. Direct Phosphorylation of N-Protected Imidazoles and Benzoimidazoles – A Route to 1H-Imidazol(benzoimidazol)-2-yl Phosphonic and Phosphinic Acids and Their Derivatives // Synthetic Communications. – 1998. – 28, Iss. 13. – P. 2355– 2370.
7. Parthasarathy P.C., Desai H.K., Saindane M.T. // Ind. J. Chem. – 1983. – № 22. – p.157.
8. Dang Q., Brown B. S., Liu Y., Rydzewski R. M., Robinson E. D., van Poelje P. D., Reddy M. R., Erion M. D.. Fructose-1,6-bisphosphatase Inhibitors. Purine Phosphonic Acids as Novel AMP Mimics // J. Med. Chem. – 2009. – 52. – P. 2880 –2898.

УДК 371.13:54(07)

**Соболь Л.В., Лукашова Н.І.**

*Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя*

### **ХІМІЧНИЙ ЕКСПЕРИМЕНТ ЯК ЧИННИК ФОРМУВАННЯ НАВЧАЛЬНО-ПІЗНАВАЛЬНОЇ КОМПЕТЕНТНОСТІ ШКОЛЯРІВ**

У статті проаналізовано вплив проблемного навчання на розвиток навчально-пізнавальної компетентності учнів з хімії. Розглянуто випадки створення і вирішення проблемних ситуацій на основі хімічного експерименту.

**Ключові слова:** проблемне навчання, навчально-пізнавальна компетентність, хімічний експеримент.

В статье проанализировано влияние проблемного обучения на развитие учебно-познавательной компетентности учащихся по химии. Рассмотрены случаи создания и решения проблемных ситуаций на основе химического эксперимента.

**Ключевые слова:** проблемное обучение, учебно-познавательная компетентность, химический эксперимент.

The article analyzes the impact of problem training on the development of educational and cognitive competence of students in chemistry. The cases of creating and solving problem situations on the basis of a chemical experiment are considered.

**Key words:** problem training, educational and cognitive competence, chemical experiment.

У загальноосвітніх навчальних закладах основним видом діяльності є навчально-пізнавальна, а здатність школярів до її самостійного здійснення можна характеризувати, скориставшись поняттям "навчально-пізнавальна компетентність учнів" (НПК). Зокрема О. Хуторський виділяє НПК як *ключову компетентність*, спрямовану на пріоритет знань, засвоєння методів пізнавальної діяльності, розвиток творчого мислення та самостійності [7].

Наші дослідження [4] засвідчили, що успішному формуванню в учнів навчально-пізнавальної діяльності сприяє проблемне навчання, яке в педагогічній літературі визначається як система методів і прийомів, за допомогою яких учень

включається у діяльність, що потребує творчого застосування знань у процесі розв'язування системи навчальних проблем і проблемних ситуацій [3]. Оскільки, як наголошує Н. Буринська, в основі організації проблемного навчання лежить принцип "відкриття" учнем наукових фактів, явищ, законів, методів дослідження і способів застосування на практиці, проблемне навчання спрямовано не лише на засвоєння хімічних знань, а й самого процесу здобування знань [1].

У структурі проблемної ситуації психологи виділяють такі основні компоненти:

- невідоме, що містить видиму або усвідомлену суперечність, яка є рушійною силою пізнавального процесу;
- пізнавальну потребу, яка продукує мотив діяльності для розв'язання суперечності;
- інтелектуально-пізнавальні потреби учнів, творчі здібності, життєвий досвід тощо.

В основі розв'язання навчальної проблеми виокремлюють декілька взаємопов'язаних етапів (ланок):

- створення (виникнення) проблемної ситуації;
- формування навчальної проблеми;
- висунення припущення, обґрунтування гіпотези і знаходження шляхів розв'язання проблеми;
- доведення гіпотези, розв'язання і перевірку правильності розв'язання проблеми.

Деякі автори вважають створення ситуації основою проблемного навчання [5; 8], першим важливим етапом самостійної пізнавальної діяльності учня. Проблема ситуація – це психічний стан інтелектуального утруднення, яке виникає у людини тоді, коли вона в ситуації вирішення проблем (завдань) не може пояснити новий факт за допомогою вже наявних у неї знань, або виконати певну дію знайомими способами і повинна знайти вже новий спосіб [5]. Можна виокремити шість способів створення проблемних ситуацій з хімії як навчальної дисципліни: ситуацію несподіваності, ситуацію невідповідності, ситуацію невизначеності, ситуацію конфлікту, ситуацію припущення, ситуацію заперечення.

Для того, щоб дійсно активізувати розумову діяльність учня, недостатньо поставити перед ним завдання. Слід зробити так, щоб у школяра сформувалося до завдання власне ставлення. Важливо створити такі умови, щоб завдання сколихнуло внутрішній світ учня, щоб виникла зацікавленість в його розв'язанні. Коли учень зустрічається з суперечністю, тоді прокидається його внутрішнє я, виникає природне бажання розібратися, з'ясувати у чому справа.

Наші дослідження переконали, що учень активно включається у процес пізнання, коли проблемні ситуації створюються на основі хімічного експерименту як важливого чинника встановлення зв'язків між теоріями і фактами, теоріями і поняттями тощо. На ролі хімічного експерименту в формуванні і розвитку пізнавального інтересу в учнів до вивчення хімії наголошує і А. Грабовий, розглядаючи методичні аспекти окресленої проблеми [2].

Розглянемо деякі випадки створення та вирішення проблемних ситуацій на основі хімічного експерименту.

Доволі часто проблемна ситуація виникає на основі виконання хімічного експерименту, який вимагає теоретичного пояснення. Так, під час вивчення теми "Розчини" у 9 класі основної школи вчитель проводить демонстраційні досліди розчинення амоній нітрату та концентрованої сульфатної кислоти у воді з метою дослідження теплових явищ, що супроводжують ці процеси. Виникають питання: чому розчинення амоній нітрату супроводжується значним поглинанням теплоти, а при розчиненні у воді сульфатної кислоти теплота виділяється? У загальному вигляді на основі виконаних дослідів формулюється і розв'язується проблема про фізико-хімічну сутність процесу розчинення.

На прикладі розчинення у воді натрій хлориду та розкриття механізму його дисоціації як йонної сполуки, корисно залучити знання про енергетику [6] і розглянути енергетичні стадії процесу розчинення, які відбуваються у такій послідовності:

1. Руйнування йонного кристалу з утворенням вільних йонів – процес ендотермічний.

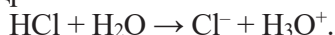
2. Гідратація йонів – процес екзотермічний, який відповідає сумарній теплоті гідратації йонів натрію і хлору. Учні відзначають, що витрати роботи на руйнування йонного кристалу відповідає енергії кристалічної ґратки (руйнування зв'язків). Сумарний тепловий ефект розчинення солі розраховують таким чином:

$$Q = (Q_{Me^+} + Q_{A^-}) - Q_0,$$

де  $Q_{Me^+}$ ,  $Q_{A^-}$  - теплоти гідратації,  $Q_0$  – енергія кристалічної ґратки.

Процес дисоціації кислот, на відміну від дисоціації йонних сполук, які містять йони ще до розчинення у воді, пов'язаний зі зміною характеру хімічного зв'язку під дією полярних молекул води і розривом найбільш полярного зв'язку.

В цьому дисоціація HCl у водному розчині відбувається з утворенням гідратованого йону  $H^+$  – йону гідроксонію:



Переконатися в утворенні гідратованого йону можна виконавши дослід гідратації безводного купрум(II) хлориду. Необхідно акцентувати увагу учнів на тому, що кристали безводної солі безбарвні. Приливають дистильовану воду, добувають голубий розчин. Причина явища, що спостерігають, розкривається через вивчення механізму утворення гідратованого йону. Під час оточення йону Купруму молекулами води, кожна з них за рахунок однієї неподіленої пари електронів атома Оксигену утворює з йоном Купрума зв'язок по донорно-акцепторному механізму. Приходять загалом до таких висновків:

1. Процес розпаду електроліту на йони під впливом полярних молекул води (або при розплавленні) називається електролітичною дисоціацією (термічною дисоціацією).

2. Вода – активний учасник (реагент) цього процесу.

3. Хімізм процесу електролітичної дисоціації полягає в утворенні нових зв'язків між йонами і молекулами води.

Хімічний експеримент виступає важливим чинником створення цілої низки проблемних ситуацій їх вирішення під час вивчення теорії електролітичної дисоціації в темі "Розчини". Досліджуючи речовини та їхні розчини на електричну провідність (кристалічний натрій хлорид, дистильовану воду, розчин натрій хлориду, кристалічний цукор, розчин цукру, хлоридну кислоту) вчитель формулює

головну проблему – встановити залежність властивостей електролітів від властивостей йонів, на які вони розпадаються в розчині. Для її вирішення необхідно відповісти на запитання:

- Чому електроліти проводять електричний струм, а неелектроліти не проводять?
- Чому сполуки з йонним та полярним ковалентним зв'язком дисоціюють на йони, а з неполярним ковалентним зв'язком – ні?
- Що впливає на дисоціацію – розчинник чи електричний струм?
- Чи існують відмінності між атомом та йоном?

Хімічний експеримент під час вирішення навчальних проблем, дає можливість показати учням залежність електричної провідності речовин від їх будови, розглянути механізм процесу розчинення і дисоціації речовин з різними видами зв'язків, з різною структурою, продемонструвати залежність цих процесів від природи розчинника, підтвердити провідну ідею курсу хімії про залежність властивостей речовин від їх складу і будови.

Аналізуючи зміст теми "Розчини", складовою якої є й вивчення теорії електролітичної дисоціації з широким залученням хімічного експерименту дослідницького характеру, ми виокремлюємо низку навчальних проблем, які вибудовуються в порядку підпорядкованості одна одній. У цьому разі використання проблемного навчання, підвищуючи ефективність розумової діяльності учнів набуває системності, що важливо для розвитку системного мислення учнів – важливого чинника розвитку їх навчально-пізнавальної компетентності з хімії.

### Література

1. Буринська Н.М. Методика викладання хімії (теоретичні основи) / Н.М.Буринська. – К. : Вища школа, 1987. – 255 с.
2. Грабовий А.К. Хімічний експеримент як чинник розвитку пізнавальних інтересів учнів / Андрій Грабовий // Біологія і хімія в рідній школі. – 2016. – №1. – С. 9-15.
3. Лернер И.Я. Проблемное обучение / И.Я. Лернер. – М. : Знание, 1974. – 64 с.
4. 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.
5. Махмутов М.И. Проблемное обучение / М.И. Махмутов. – М. : Педагогика, 1975. – 368 с.
6. Методика преподавания химии / под ред. Н.Е. Кузнецовой. – М. : Просвещение, 1984. – 415 с.
7. Хуторской А. Ключевые компетентности как компонент личностно-ориентированной парадигмы образования / А. Хуторской // Ученик в обновляющейся школе : сборник научный трудов. – М. : ИОСОРАО, 2002. – С. 135-157.
8. Чернобельская Г.М. Методика обучения химии в средней школе : учеб. пос. для студ. высш. учеб. заведений / Г.М. Чернобельская. – М. : Гуманит. изд. центр ВЛАДОС, 2000. – 336 с.

## СИНТЕЗ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ КОМПОЗИЦІЙНИХ МАТЕРІАЛІВ НА ОСНОВІ ПОЛІУРЕТАНСЕЧОВИН З ФРАГМЕНТАМИ КОПОЛІМЕРУ ПОЛІВІНІЛБУТИРАЛЮ, ВІНІЛАЦЕТАТУ ТА ВІНІЛОВИМ СПИРТОМ ТА ЛІЗОЦИМОМ

Було синтезовано ПУС, які містять у своїй структурі фрагменти кополімеру полівінілбутиралю, вінілацетату з вініловим спиртом (ПВБ) за різного відсоткового співвідношення 1,6-гексаметилендіаміном (ГМДА) до ПВБ (30:70; 50:50; 70:30) та отримано ряд композиційних матеріалів з лізоцимом (вміст лікарської речовини 1 мас. %). Досліджені фізико-механічні та теплофізичні властивості одержаних полімерних матеріалів.

**Ключові слова:** поліуретансечовини, кополімер полівінілбутираль, вінілацетат з вініловим спиртом, 1,6-гексаметилендіамін, лізоцим.

Было синтезировано ПУМ, которые содержат в своей структуре фрагменты сополимера поливинилбутирала, винилацетата с виниловым спиртом (ПВБ) при разном процентном соотношении 1,6-гексаметилендиамин (ГМДА) к ПВБ (30:70; 50:50; 70:30) и получен ряд композиционных материалов с лизоцимом (содержание лекарственного вещества 1 мас.%). Исследованы физико-механические и теплофизические свойства полученных полимерных материалов.

**Ключевые слова:** полиуретанмочевини, сополимер поливинилбутираль, винилацетат с виниловым спиртом, 1,6-гексаметилендиамин, лизоцим.

PUS which contain in their structure fragments of copolymer polyvinyl butyral, vinyl acetate with vinyl alcohol (PVB) at a different percentage ratio of 1,6-hexamethylenediamine (HMDA) to PVB (30:70, 50:50, 70:30) was synthesized and a number of composite materials containing lysozyme (the content of the medicinal substance is 1 wt %) was obtained. The physicochemical and thermophysical properties of the obtained polymeric materials are investigated.

**Keywords:** polyurethane ureas, polyvinyl butyral copolymer, vinyl acetate with vinyl alcohol, 1,6-hexamethylenediamine, lysozyme.

Біологічно активні композиційні матеріали широко використовують в медичній практиці як покриття для ран та опіків [1–3]. Поліуретансечовини (ПУС) завдяки біосумісності та фізико-хімічним і фізико-механічним властивостям, є потенційним матеріалом для медичного використання, в тому числі як носії лікарських речовин. Однак залишається актуальним розширення асортименту полімерних матриць для іммобілізації лікарських речовин та отримання нових біологічно активних полімерних матеріалів для медицини. Одним з підходів щодо створення нових полімерних носіїв лікарських засобів є модифікування вже відомих полімерів, зокрема ПУС, кополімером полівінілбутиралю, вінілацетату з вініловим спиртом (ПВБ) (рис. 1). Варіюванням мольних співвідношень вихідних компонентів при синтезі ПУС, можна отримувати полімерні носії різної структури та властивостей.



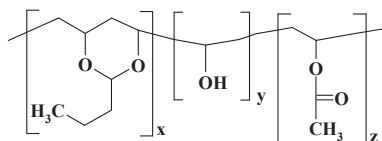


Рис. 1 - Структурна формула кополімеру ПВБ

Як лікарський препарат заслуговує уваги лізоцим – гідролітичний ензим, що каталізує гідроліз  $\beta$ -1,4-глікозидних зв'язків між залишками N-ацетил-D-глюкозаміну і N-ацетилмурамової кислоти пептидоглікану клітинної стінки бактерій, що призводить до втрати їх життєздатності [4]. Лізоцим широко використовують при лікуванні опіків, гнійних процесів, відмороження, ерозії роговиці ока та інших захворюваннях [5].

Тому метою роботи є розробка ряду композиційних матеріалів на основі ПУС з фрагментами кополімеру полівінілбутиралу, вінілацетату з вініловим спиртом (ПВБ) та лізоцимом, дослідження їх властивостей.

**Синтез ПУС, які містять у своїй структурі фрагменти кополімеру ПВБ** (рис. 2). ПУС отримували реакцією поліприєднання між діізоціанатним форполімером (ДФП) (синтезованим з поліоксипропіленгліколю з ММ 1052 та 2,4;2,6-толуїлендіізоціанату за мольного співвідношення 1:2) та 1,6-гексаметилендіаміном (ГМДА) як подовжувачем полімерного ланцюга у середовищі N,N'-диметилацетаміду з наступним проведенням реакції поліприєднання між синтезованим полімером та кополімером ПВБ до досягнення повної конверсії вільних NCO-груп:

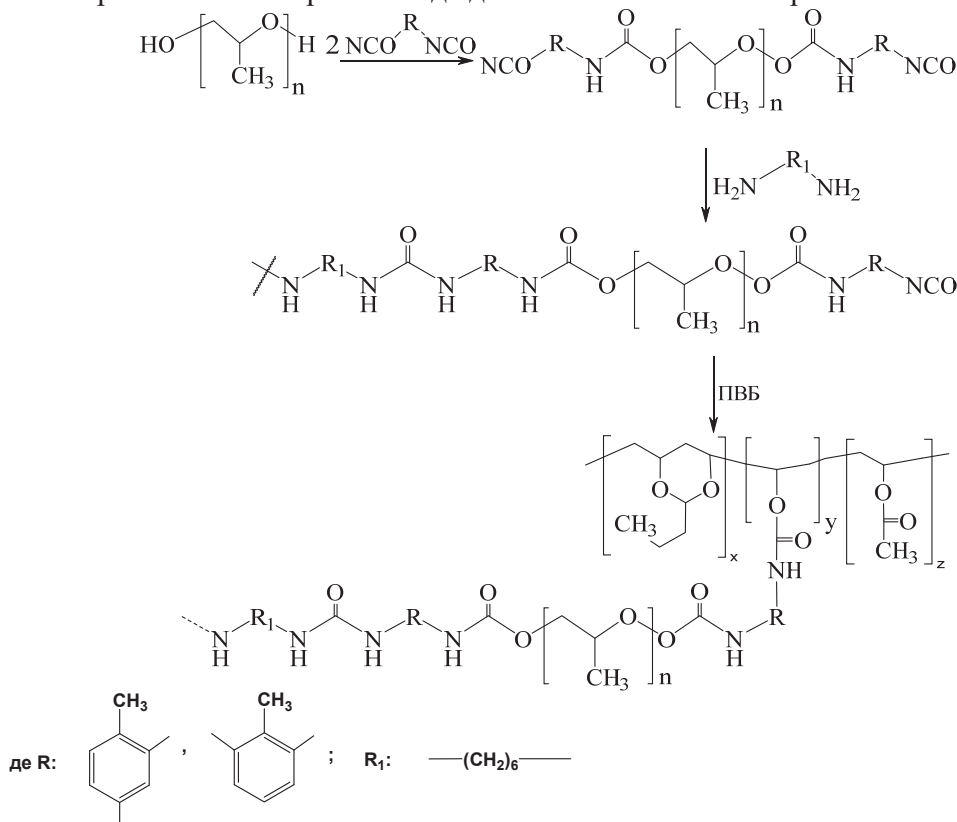


Рис. 2. Схема реакції синтезу ПУС, які містять у своїй структурі фрагменти кополімеру ПВБ

Для вибору полімерного матеріалу з оптимальними фізико-механічними показниками, було отримано ряд ПУС, які синтезували за різного співвідношення ГМДА : ПВБ (30:70; 50:50; 70:30).

Наповнення синтезованих ПУС лізоцимом у кількості 1 % мас. здійснювали шляхом механічного перемішування полімерної основи та розчину лізоциму в ДМАА.

**Дослідження синтезованих матеріалів.** Фізико-механічні дослідження отриманих композиційних матеріалів свідчать, що міцність та відносне подовження при розриві отриманих ПУС залежать від складу та співвідношення компонентів при синтезі. Встановлено, що зі збільшенням кількості кополімеру ПВБ у структурі ПУС спостерігається збільшення міцності та відносного подовження при розриві (табл.1).

Таблиця 1

Фізико-механічні властивості ПУС та ПУС з лізоцимом із подовжувачем макроланцюга ГМДА

Зразки ПУС	ДА/ПВБ, %	$\sigma$ , МПа	$\epsilon$ , %
ДФП+ГМДА+ПВБ	70:30	1,7	97
	50:50	2,0	203
	30:70	2,3	204
ДФП+ГМДА+ПВБ+лізоцим	70:30	1,4	104
	50:50	2,1	221
	30:70	2,8	262

При введення до складу отриманих полімерних матеріалів різної структури лізоциму відбувається збільшення міцності та відносного подовження при розриві отриманих композиційних матеріалів.

За даними теплофізичних досліджень в ряду ПУС при збільшенні вмісту ПВБ у структурі при другому прогріві спостерігається зниження значень температури склування та стрибка теплоємності (табл.2).

Таблиця 2

Теплофізичні властивості ПУС з подовжувачем макроланцюга ГМДА

Зразки ПУС	ДА/ПВБ,%	$T_g$ , °C		$\Delta C_p$ , Дж/(г°C)	
		1 прогрів	2прогрів	1 прогрів	2 прогрів
ДФП+ГМДА+ПВБ	30:70	-24,92	-23,83	0,3700	0,3453
	50:50	-27,66	-28,73	0,4017	0,3375
	70:30	-23,37	-23,37	0,3899	0,3852
ДФП+ГМДА+ПВБ+лізоцим	30:70	-26,42	-26,42	0,3056	0,2621
	50:50	-26,25	-26,25	0,4074	0,3788
	70:30	-27,19	-27,20	0,4018	0,3734

Введення ферменту до складу ПУС приводить до зниження температури склування та стрибка теплоємності, що зумовлено зміною сегментальної рухливості макромолекул.

**Висновки.** Таким чином, синтезовано ряд ПУС, що містять у своїй структурі кополімер ПВБ з подовжувачем макроланцюга ГМДА, за різного відсоткового співвідношення компонентів. На їх основі створено полімерні композиційні матеріали з лізоцимом. Результати фізико-механічних випробувань дали змогу встано-

вити, що введення ензиму у склад ПУС приводить до покращення їхніх фізико-механічних властивостей. Встановлено, що зі збільшенням кількості кополімеру ПВБ у структурі полімерних матеріалів спостерігається збільшення міцності та відносного подовження при розриві. Введення ферменту до складу ПУС приводить до зниження температури склування та стрибка теплоємності, що зумовлено зміною сегментальної рухливості макромолекул.

#### Література:

1. Кивман Г.Я., Ляшенко Ю.В., Рабинович З.З. Гидроколлоидные покрытия – новое поколение средств для лечения ожогов // Химико-фармацевтический журнал. – 1994. – Т. 28, № 9. – С.21–27.
2. Биологически активные перевязочные средства в комплексном лечении гнойно-некротических ран. Методические рекомендации №2000/56. Под ред. В.Д. Федорова и И.М. Чижа. Москва, 2000. – 36 с.
3. Романовская И.И. Потенциальное раневое покрытие с трипсином, иммобилизованным в модифицированный поли-N-винилпирролидон // Доповіді НАН України. – 2009, №9. – С.182–187.
4. І.І. Романовська, А.П. Левицький, С.С. Декіна, А.М. Овсепян Мукоадгезивний гель з іммобілізованими лізоцимом і кверцетином // Мікробіологія і біотехнологія. – 2015, № 3. – С. 30-40.
5. X. Zhang, M. Sun, Q.Y. Wang Screening condition for lysozyme production of marine bacteria S-12-86 // J. Fishery Sci. China – 2007. – Vol.3, № 14 – P.425–429.

УДК 631.414.3:546.3:631.445.24

**Хаданович А.В., Галицкая М.А.**

*УО «Гомельский государственный университет имени Франциска Скорины»*

#### **ОСОБЕННОСТИ ПОГЛОЩЕНИЯ ИОНОВ КАДМИЯ ДЕРНОВО – ПОДЗОЛИСТОЙ СУПЕСЧАНОЙ ПОЧВОЙ**

В статье рассмотрены примеры сорбции ионов  $Cd^{2+}$  элементами почвенного поглощающего комплекса дерново - подзолистой супесчаной почвы. Показано, что в процессе поглощения исследуемых катионов вовлекаются функциональные группы различной природы.

**Ключевые слова:** почва, сорбция, катионы, обмен, функциональные группы, почвенный поглощающий комплекс, рК-спектр.

In article examples of sorption of ions of  $Cd^{2+}$  by elements of the soil absorbing complex the sod-podzolic sandy loam soil are reviewed. It is shown that in the course of absorption of the studied cations functional groups of various nature are involved.

**Keywords:** the soil, sorption, cations, exchange, functional groups, the soil absorbing complex, a pK-range.

Почва – это сложная многофазная, полидисперсная, многокомпонентная, термодинамически открытая природная система. Протекающая в почве основная масса процессов связана с перераспределением веществ между фазами, отличающимися по агрегатному состоянию [1]. Поглощительная способность – одно из самых главных свойств почвы, благодаря этому явлению в почве происходит об-

менное или необменное поглощение различных веществ [2]. В связи с глобальным загрязнением биосферы и почвы в частности, изучение особенностей поглощительной способности почв является актуальной задачей.

### Материалы и методы исследования

Целью работы являлось изучение особенностей протолитических свойств дерново - подзолистой супесчаной почвы при сорбции ионов кадмия.

**Объект исследований.** Дерново – подзолистая, супесчаная почва, отобранная на глубине 0 – 20 см, на территории центрального парка г. Гомеля.

**Методы исследования.** Титриметрия, фотоколориметрия, потенциометрия, потенциометрическое титрование, рК- спектроскопия. Отбор почвенных образцов производился по общепринятым методикам [3].

Проведен сорбционный эксперимент в ходе которого к навеске почвы массой 2 г на фоне индифферентного электролита (1н. р-р  $\text{NaNO}_3$ ) добавляли раствор нитрата кадмия в концентрации  $5 \cdot 10^{-7}$  моль/л (1 ПДК ),  $1 \cdot 10^{-6}$  моль/л (2 ПДК ). Время взаимодействия почвы с раствором составляло 24 часа. Изучение протолитических свойств почвы проводили методом потенциометрического титрования. Значения рН фиксировали на рН-метре рН-150.

### Результаты исследований

В ходе изучения протолитических свойств почвы использовали метод обработки данных – рК спектроскопию, позволяющий по кривой титрования рассчитать функцию распределения концентраций ионогенных групп титруемого объекта (рК- спектр) по величине рК (-lgK) кислотной диссоциации. Данная функция называется рК-спектром, сам метод – рК – спектроскопия [2].

Для расчета использовали уравнение Гендерсона – Хассельбаха

$$\text{pH} = \text{pK}_a + \lg \frac{[\text{кислота}]}{[\text{основание}]},$$

где : [кислоты] – концентрация кислоты, равная  $(1 - \alpha)$  , остаток неоттитрованной кислоты; [основания] – концентрация основания, равная  $\alpha$  – (степень нейтрализации основания).

На рисунках 1–2 представлены примеры кривых титрования почвенного раствора 0,1н раствором NaOH.

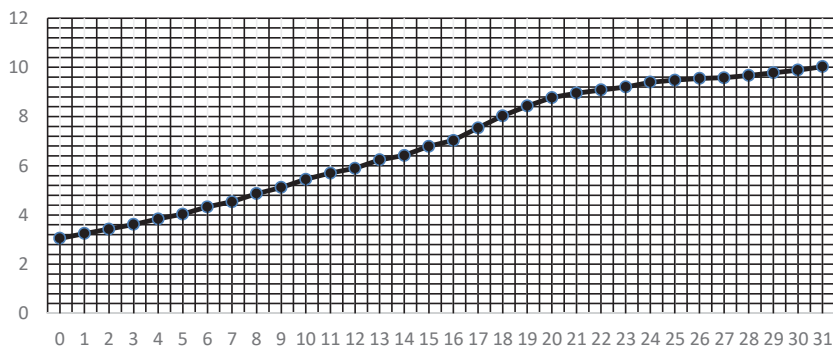


Рис 1. Кривая потенциометрического титрования почвенного раствора 0,1н раствором NaOH (концентрация ионов  $\text{Cd}^{2+}$   $5 \cdot 10^{-7}$  моль/л)

Используя графические данные, рассчитывали значение рК-спектров функциональных групп почвенного поглощающего комплекса. Для расчета протолитической емкости использовали формулу:

$$q = \frac{(V_1 - V_2) \cdot C_{\text{щел}}}{m},$$

где:  $V_1 - V_2$  – разность объемов щелочи, мл;  $m$  – масса почвенной навески, г;  $C_{\text{щел}}$  – концентрация щелочи, вносимой в почвенный раствор.

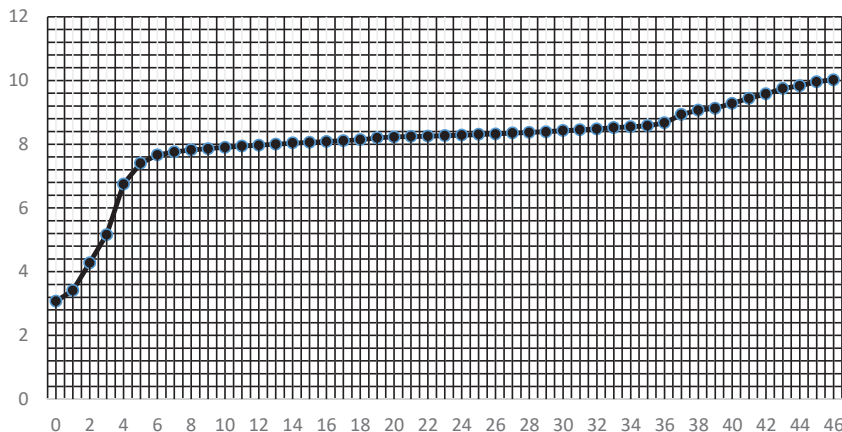


Рис. 2. Кривая потенциометрического титрования почвенного раствора 0,1н раствором NaOH (концентрация ионов  $\text{Cd}^{2+} 1 \cdot 10^{-6}$  моль/л)

Строили гистограммы, отражающие зависимость рК – спектров от значений протолитической емкости ( $q$ ) сорбента. Высота рК-спектров характеризует степень связывания ионов  $\text{Cd}^{2+}$  элементами почвенного поглощающего комплекса. Результаты проведенного эксперимента позволили рассчитать приращение протолитической емкости ( $\Delta q = q_{\text{опыт.}} - q_{\text{хол.}}$ ). Данные приведены на рисунках 3–6.

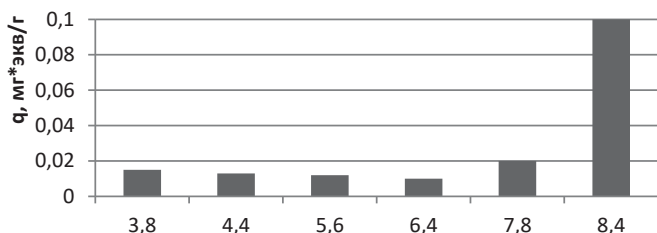


Рис. 3. Зависимость значений рК-спектров от значений протолитической емкости сорбента ( $C_{\text{Cd}^{2+}} = 5 \cdot 10^{-7}$  моль/л)

Исследования в области изучения участия функциональных групп ППК почв показали, что в процессы поглощения катионов металлов вовлекаются группы различной природы. В области высоких концентраций вносимого компонента ионов  $\text{Cd}^{2+}$  ( $5 \cdot 10^{-7}$  моль/л) значения рК-спектров составляли 7,8; 8,4; 9,8 единиц, что свидетельствует о вероятности участия функциональных групп –  $\text{COOH}$ ,  $=\text{CON}(\text{фенолы})$ ,  $\text{NH}_2 + \text{H}_2\text{O}$ .

При внесении ионов  $\text{Cd}^{2+}$  в почву в дозе ПДК ( $5 \cdot 10^{-7}$  моль/л) максимальное значение рК спектров составило 8,5 и 9,8, что свидетельствует о вероятности связывания следующих функциональных групп: -  $\text{NH}_2 + \text{H}_2\text{O}$ ; -  $\text{COOH}$  [2].

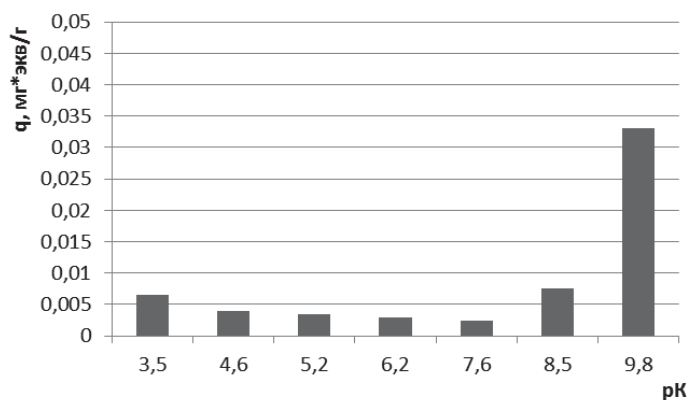


Рис. 4. Зависимость значений рК-спектров от значений протолитической емкости сорбента ( $C_M \text{Cd}^{2+} = 1 \cdot 10^{-6}$  моль/л)

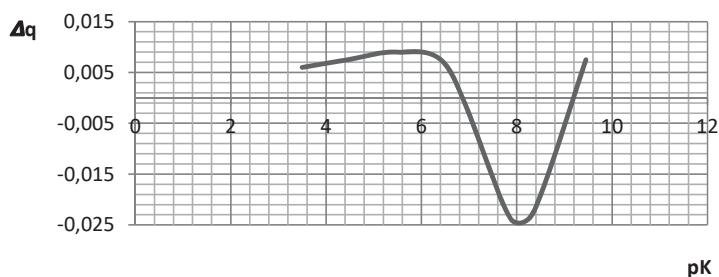


Рис. 5. Зависимость приращения протолитической емкости ( $\Delta q$ ) почвы от рК в результате сорбции ионов кадмия ( $C_M \text{Cd}^{2+} = 5 \cdot 10^{-7}$  моль/л)

Изучение характера протолитической емкости сорбента показало, что максимальных значений данная характеристика достигла при внесении в почву ионов  $\text{Cd}^{2+}$  в дозе 1 ПДК (в области рК 6,35; рК 9,8). Значения приращения протолитической емкости сорбента составили 0,01 и 0,008 мг·экв/г почвы соответственно. Высокий уровень несвязанных форм кадмия фиксировали в области рК 8,0, что указывало на не связывание ионов с элементами почвенного поглощающего комплекса почвы.

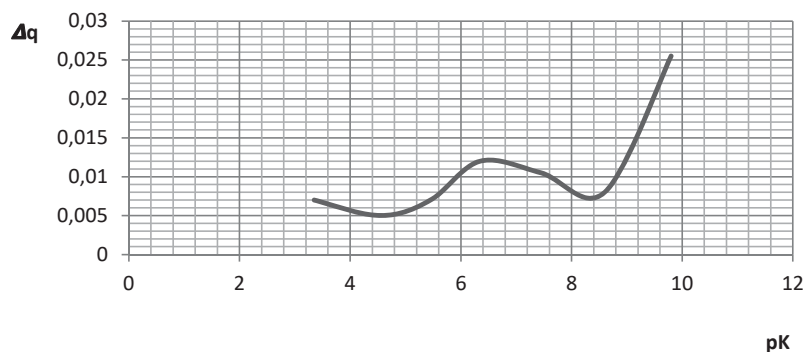


Рис. 6. Зависимость приращения протолитической емкости ( $\Delta q$ ) почвы от рК в результате сорбции ионов кадмия ( $C_M \text{Cd}^{2+} = 1 \cdot 10^{-6}$  моль/л)

Максимальное значение приращения протолитической емкости сорбента при внесении в почву катионы кадмия в дозе 2 ПДК составило рК 9,45, значение приращения протолитической емкости достигало 0,024 мг-экв/г почвы, что свидетельствует о вероятном вовлечении в поглощение катионов кадмия функциональных групп  $\text{NH}_2 + \text{H}_2\text{O}$ ;  $-\text{COOH}$ ;  $=\text{COH}$  почвенного поглощающего комплекса дерново-подзолистой супесчаной почвы. Вопросы изучения поглотительной способности почв требует дальнейшего изучения.

### Литература

- 1 Лодыгин Е.Д., Безносиков В.А. Потенциометрический анализ фульвокислот подзолистых почв методом рК-спектроскопии // *Агрохимия*. – 2002. – №7. – С. 79 – 84
- 2 Пинский, Д.Л. Ионообменные процессы в почвах / Д.Л. Пинский. –Пушино, 1997. – 166 с.
- 3 Минеев, В.Г. Практикум по агрохимии – 2-е изд.: Учебное пособие – М.: Изд-во МГУ, 2001. – 689 с.

УДК 631.413.2:631.445.24

**Хаданович А.В., Козел Д.А.**

*УО «Гомельский государственный университет имени Франциска Скорины»*

### **ОСОБЕННОСТИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ИОНОГЕННЫХ ГРУПП ПОЧВЕННОГО ПОГЛОЩАЮЩЕГО КОМПЛЕКСА ДЕРНОВО- ПОДЗОЛИСТОЙ СУПЕСЧАНОЙ ПОЧВЫ**

В статье рассмотрены параметры сорбции ионов цинка элементами почвенного поглощающего комплекса дерново-подзолистой супесчаной почвы. Показано, что функция распределения концентраций ионогенных групп имеет сложный характер. С применением метода рК-спектроскопии рассчитаны значения приращения протолитической емкости сорбента при различных рК функциональных групп.

**Ключевые слова:** почва, ионы цинка, адсорбция, кривые титрования, протолитическая емкость, спектроскопия.

In the article parameters of sorption of zinc ions by elements of soil absorbing complex of sod-podzolic sandy loam soil are considered. It is shown that the distribution function of the concentrations of ionogenic groups is of a complex nature. Using the рК-spectroscopy method, the increment values of the protolytic capacity of the sorbent for various рК functional groups were calculated.

**Key words:** soil, zinc ions, adsorption, titration curves, protolytic capacity, spectroscopy.

Почва – это компонент биосферы, который накапливает загрязняющие вещества, выступает как природный буфер и контролирует перенос химических элементов и различных соединений в атмосферу, гидросферу и живое вещество. Тяжелые металлы, попадая на поверхность почвы, трансформируются в химические соединения различной природы [1]. Такие природные сорбенты, как почва, растения накапливают тяжелые металлы – составляющие вредных выбросов предприя-

тий различных отраслей промышленности. По пищевым цепям, поступающие токсиканты попадают в организм человека, приводя к серьезным нарушениям [2], следовательно, изучение процессов сорбции ионов тяжелых металлов почвой является актуальной задачей.

*Целью* работы является исследование протолитических свойств дерново-подзолистой супесчаной почвы в ходе сорбции ионов цинка.

Объектом исследований являются образцы дерново-подзолистой супесчаной почвы, отобранные на глубине (0-20 см) на территории деревни Ченки Гомельского района.

*Материалы и методы исследования.* Отбор и анализ проб почвы осуществляли в соответствии со стандартными методиками [3]. Использовали методы титриметрический, фотоколориметрический, потенциометрический, потенциометрическое титрование, метод рК-спектроскопии. Проведен сорбционный эксперимент, в ходе которого в почву вносили ионы цинка в концентрациях  $2 \cdot 10^{-4}$ ;  $3 \cdot 10^{-4}$  моль/л, что соответствует 2 и 3 ПДК. К 2 г почвы добавляли навески хлорида цинка, приливали 20 мл 0,1 н раствора нитрата натрия для поддержания постоянства ионной силы раствора и оставляли для взаимодействия на 24 часа. По истечении времени взаимодействия сорбента с растворами соли проводили потенциометрическое титрование 0,01 н раствором NaOH. Значения рН фиксировали на рН-метре рН-150.

*Результаты и их обсуждение.* Результаты проведенного агрохимического анализа образцов почвы показали, что рН<sub>(Н<sub>2</sub>О)</sub> почвенной вытяжки составила 6,47 единиц, содержание гумуса – 2,08 %, гидролитическая кислотность – 2,27 %, концентрация обменных катионов 109 мг·экв/кг, содержание сульфат-ионов – 10,8 мг/кг, хлорид-ионов – 37,7 мг/кг.

Для получения рК-спектров использовали кривые титрования полученные в ходе сорбционного эксперимента. Рассчитывали функцию распределения концентраций ионогенных групп по величинам рК(-lgK) кислотной диссоциации. Данная функция – рК-спектр, а сам подход – рК-спектроскопия [4].

С применением уравнения Гендерсона-Хассельбаха рассчитывали значения рН ионогенных групп почвенного поглощающего комплекса.

Используя выражение (1), рассчитывали значения протолитической емкости почвы, приведенные на рисунках 1–2.

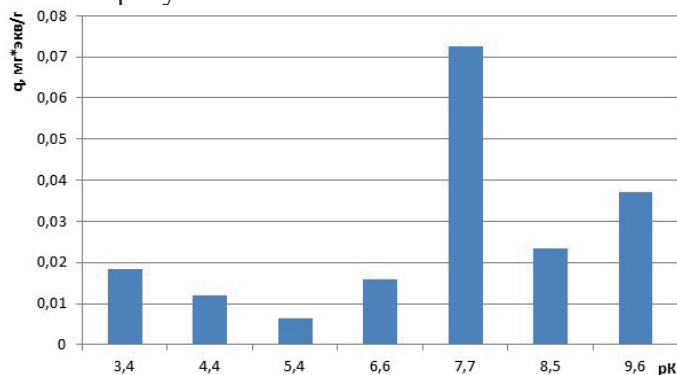


Рис. 1. Зависимость значений рК-спектров от значений протолитической емкости сорбента ( $Zn^{2+}$  в концентрации  $2 \cdot 10^{-4}$  моль/л)



$$q = \frac{\Delta V}{m} \cdot C_{щ}, (1)$$

где  $q$  – протолитическая емкость почвы;  $\Delta V$ – разность объемов щелочи;  $m$ – масса почвенной навески, г;  $C_{щ}$ – нормальность щелочи NaOH.

Наибольшее поглощение катионов цинка почвой при внесении токсиканта в дозе  $2 \cdot 10^{-4}$  моль/л (2 ПДК) зафиксировано в области рК 7,7 и 9,6 – значения протолитической емкости сорбента 0,072 и 0,037 мг·экв/г.

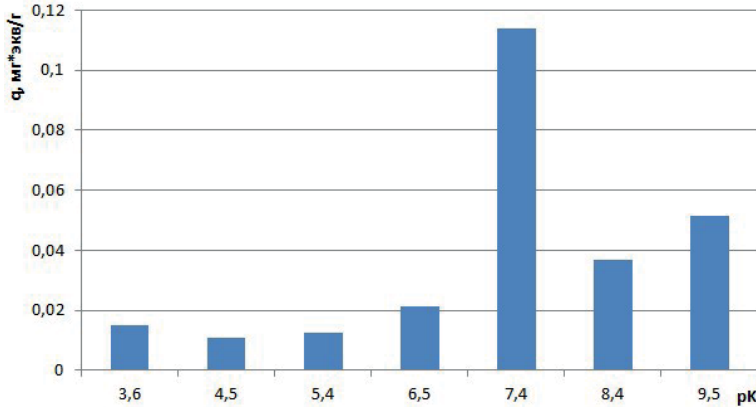


Рис. 2. Зависимость значений рК-спектров от значений протолитической емкости сорбента ( $Zn^{2+}$  в концентрации  $3 \cdot 10^{-4}$  моль/л)

При внесении солей цинка в почву в дозе 3 ПДК ( $3 \cdot 10^{-4}$  моль/л) максимум поглощения отмечался в области 7,4 рК – значение протолитической емкости  $q$  достигало 0,118 мг·экв/г сорбента.

Графические данные проведенного эксперимента позволили определить значения приращения протолитической емкости по формуле (2). Данные приведены на рисунках 3–4.

$$\Delta q = q_{смыт} - q_{хол} (2)$$

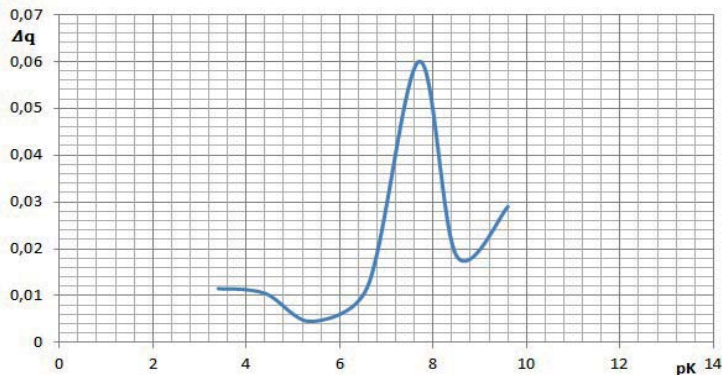


Рис. 3. Зависимость приращения протолитической емкости ( $\Delta q$ ) почвы от рК в результате сорбции ионов цинка (концентрация ионов  $Zn^{2+}$   $2 \cdot 10^{-4}$  моль/л)

Максимальные значения приращения протолитической емкости зафиксированы в области рК 7,7 и 9,6. В данной области, вероятно участие аминогрупп  $NH_2 + H_2O$  почвенного поглощающего комплекса в связывании ионов цинка. При рК 5,4 зафиксировано наименьшее связывание почвой изучаемого катиона.

При внесении ионов цинка в дозе  $3 \cdot 10^{-4}$  моль/л (3 ПДК) в области рК 6,5 и 8,4

зафиксированы максимальные значения приращения протолитической емкости – 0,014 и 0,0095 мг·экв/г соответственно. В процессах связывания элементами почвенного поглощающего комплекса, вероятно, участвуют группы щелочной природы –  $\text{NH}_2 + \text{H}_2\text{O}$ , что согласуется с литературными данными [5]. В области рК 7,4 отмечено высвобождение ионов цинка  $\Delta q = -0,0335$  мг·экв/г.

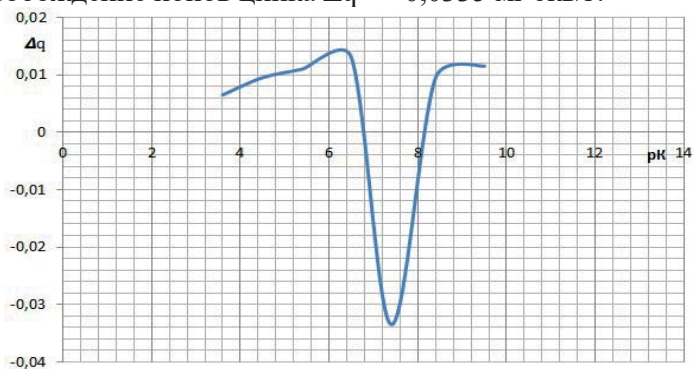


Рис. 4. Зависимость приращения протолитической емкости ( $\Delta q$ ) почвы от рК в результате сорбции ионов цинка (концентрация ионов  $\text{Zn}^{2+}$   $3 \cdot 10^{-4}$  моль/л)

В указанных интервалах значений рК функциональных групп ионы цинка могут находиться в виде различных химических соединений, имеющих разнообразный состав и форму. Установление возможных форм и концентраций существующих комплексных соединений, труднорастворимых осадков и других требует дальнейшего изучения.

### Литература

1. Кабата-Пендиас А., Пендиас Х. Микроэлементы в почвах и растениях: Пер. с англ. – М.: Мир, 1989.– 439 с.
2. Сорбция тяжелых металлов высшими грибами и хитином разного происхождения в опытах IN VITRO // М.Е. Маркова [и др.] // Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского. Биология. – 2008. – № 6. – С. 118-124.
3. Минеев, В.Г. Практикум по агрохимии – 2-е изд.: Учебное пособие – М.: Изд-во МГУ, 2001. – 689 с.
4. Лодыгин Е.Д., Безносиков В.А. Потенциметрический анализ фульвокислот подзолистых почв методом рК-спектроскопии // Агрохимия. – 2002. – №7. – С.79 – 84.
5. Пинский, Д.Л. Ионообменные процессы в почвах / Д.Л. Пинский. – Пушино. 1997. – 166 с.

УДК 547.77+547.85+577.1+577.11+577.2+581.1

**Циганкова В. А., Андрусевич Я. В., Штомпель О. І., Солом'яний Р. М.,  
Гуренко А. О., Ключко С. В., Броварець В. С.**

*Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України*

### **ВПЛИВ ПОХІДНИХ ПРИМІДИНУ ТА ПІРАЗОЛУ НА ПОКРАЩЕННЯ РОСТУ РОСЛИН КУКУРУДЗИ ПРОТЯГОМ ВЕГЕТАЦІЇ**

Виявлено високий стимулюючий ефект низькомолекулярних гетероциклічних сполук, похідних примідину та піразолу, застосованих при концентраціях  $10^{-9}$  М та

$10^{-10}$  М на прискорення росту та розвитку рослин кукурудзи протягом вегетаційного періоду.

Виявлен високий стимулюючий ефект низкомолекулярних гетероциклічних сполук, производних піримідину та піразолу, применених при концентраціях  $10^{-9}$  М і  $10^{-10}$  М на ускорення росту і розвитку рослин кукурудзи в течение вегетаційного періоду.

The high stimulating effect of low molecular weight heterocyclic compounds, derivatives of pyrimidine and pyrazole used at concentrations of  $10^{-9}$  M and  $10^{-10}$  M on acceleration of the growth and development of maize plants during the vegetation period has been revealed.

**Ключові слова:** піримідин, піразол, рістрегулююча активність, кукурудза, фітогормони

Успішний розвиток сучасної аграрної галузі заснований на використанні інтенсивних технологій рослинництва із застосуванням фітогормонів, синтетичних регуляторів росту рослин, природних біостимуляторів, гербіцидів, фунгіцидів, органічних і мінеральних добрив для прискорення росту та розвитку рослин та їх захисту від абіотичних і біотичних стрес-факторів, що негативно впливають на їх ріст та врожайність [1–14]. Протягом останніх десятиріч в сільськогосподарській практиці широко використовуються в якості регуляторів росту рослин п'ять основних класів природних фітогормонів, таких як ауксини, цитокініни, гібереліни, абсцизова кислота та етилен [2, 4, 5]. В останні роки застосовуються також інші біологічно активні речовини такі, як брасиностероїди, жасмонати та саліцилова кислота, які вже отримали гормональний статус [2, 4, 5], але на жаль їх виробництво для практичних цілей не передбачено до теперішнього часу.

На сьогодні різні класи синтетичних аналогів гормонів рослин, що мають подібну до них активність, широко використовуються в практиці сільського господарства в якості регуляторів росту рослин, гербіцидів та засобів захисту рослин від шкідників і збудників хвороб [1, 3, 6, 7]. Новим перспективним підходом є розробка нових класів регуляторів росту рослин, що володіють високою фізіологічною активністю при низьких концентраціях, широкою специфічністю дії на різних сільськогосподарських культурах і відсутністю токсичного впливу на навколишнє середовище, здоров'я людини і тварин. В останні роки значна увага приділяється вивченню регулюючої дії рослин активності різних класів низкомолекулярних гетероциклічних сполук, деякі з них, зокрема, похідні піримідину та піразолу вже знайшли практичне застосування в сільському господарстві в якості ефективних заміників традиційних регуляторів росту рослин, гербіцидів, фунгіцидів та антимікробних агентів [15–23]. Перевагою їх застосування в сільськогосподарській практиці є їх висока ефективність при дуже малих концентраціях і екологічна безпека через відсутність токсичного ефекту на клітини людини, тварин і рослин.

На сьогодні у практиці сільського господарства використання похідних піримідину та піразолу представлено незначною кількістю сполук, тому розробка нових ефективних регуляторів росту рослин на основі синтетичних низкомолекулярних гетероциклічних сполук, похідних піримідину та піразолу є вельми важливим завданням для сільськогосподарської та біотехнологічної галузей України [24–26].

Метою даної роботи було дослідження впливу нових низькомолекулярних гетероциклічних сполук, похідних піримідину та піразолу на прискорення росту та розвитку рослин кукурудзи протягом вегетаційного періоду.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

**Об'єкти досліджень.** Досліджували рістрегулюючу активність в залежності від хімічної структури низькомолекулярних гетероциклічних сполук, похідних піримідину та піразолу, синтезованих в Інституті біоорганічної хімії та нафтохімії (ІБОНХ) НАН України. Рістрегулюючу активність низькомолекулярних гетероциклічних синтетичних сполук порівнювали з активністю фітогормонів ауксинів ІОК (3-індолілоцтова кислота) та НОК (1-нафтилоцтова кислота).

Хімічні структури фітогормонів та низькомолекулярних гетероциклічних сполук, похідних піримідину та піразолу наведені на рис. 1.

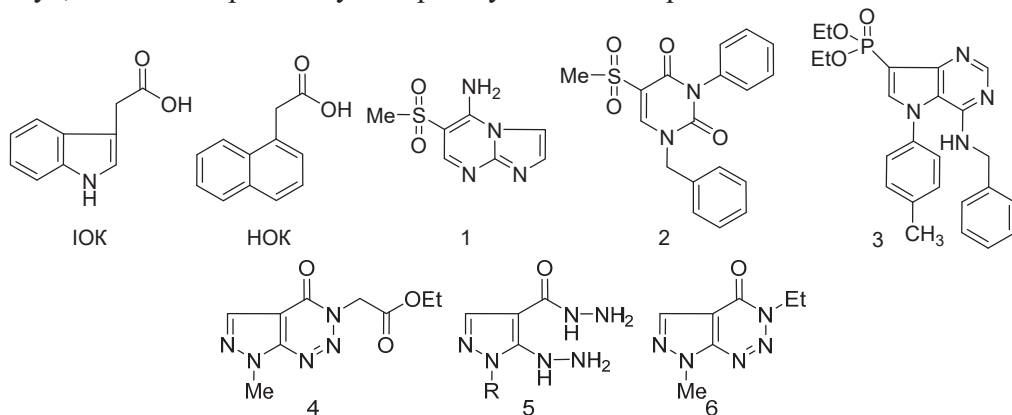


Рис. 1. Хімічні структури фітогормонів та похідних піримідину та піразолу

**Умови вирощування дослідних рослин.** Регулюючу ріст рослин активність сполук вивчали у лабораторних умовах, модельний рослинний об'єкт дослідження – кукурудза (*Zea mays* L.) сорту Одеська, що є важливою харчовою, кормовою і технічною культурою, яка культивується по всьому світу [27, 28]. Дослідження проводили за загальноприйнятим стандартним методом на проростках рослин [29]. У кожному варіанті досліді 3 повторення, у кожному повторенні – 25 рослин. У кювету на поверхню перліту, просоченого водним розчином досліджуваної сполуки використаної у концентрації  $10^{-9}$  М, розкладалося насіння кукурудзи. Пророщення насіння здійснювалося в термостаті (протягом двох діб, при температурі 22–24°C). Після пророщення кювети переносили у світловий блок, де у подальшому вирощували рослини протягом 24 діб. Потім проводили облік біометричних показників рослин шляхом вимірювання довжини та кількості коренів, довжини проростків і визначали схожість насіння. Проводили статистичну обробку отриманих даних, які представляли у вигляді середньої арифметичної величини. Помилка не перевищувала 0,5 %. У контрольному варіанті пророщення рослин проводили на дистильованій воді. Всі випробувані сполуки розчиняли спочатку у невеликій кількості розчинника DMSO (2–3 краплі), а потім додавали дистильовану воду до отримання діючої концентрації сполук –  $10^{-9}$  М або  $10^{-10}$  М. Рістрегулюючу активність хімічних сполук порівнювали з активністю фітогормонів ауксинів ІОК (1*H*-індол-3-оцтова кислота) та НОК (1-нафтилоцтова кислота), застосованих в аналогічних концентраціях -  $10^{-9}$  М або  $10^{-10}$  М.

Статистичну обробку даних виконували методом дисперсійного аналізу за допомогою стандартного t-критерію Стьюдента [30] та з використанням комп'ютерних програм Statistica 6.0 та Microsoft Excel 2010, відмінності між експериментом і контролем є статистично достовірними при рівні значимості  $p \leq 0.05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Порівняльний аналіз біометричних показників росту та розвитку контрольних та дослідних рослин (кількості пророслого насіння (%), висоти проростків, довжини та кількості коренів) показав, що зазначені показники проростків, які оброблялись хімічними сполуками, статистично достовірно перевищували аналогічні показники, отримані у контрольних рослин (вирощених на дистильованій воді), а також дорівнювались або перевищували деякі показники рослин, вирощених у присутності природного ауксину ІОК та синтетичного ауксину НОК (рис. 2 та рис. 3).

Встановлено, що похідні піразолу виявили стимулюючий вплив на ріст та розвиток рослин кукурудзи, зокрема, висота проростків на 17–45 %, за показником загальної кількості коренів у середньому на 9–195 %, за довжиною коренів на 670–995 % порівняно із показниками контрольних рослин, вирощених на водному середовищі (рис. 2).

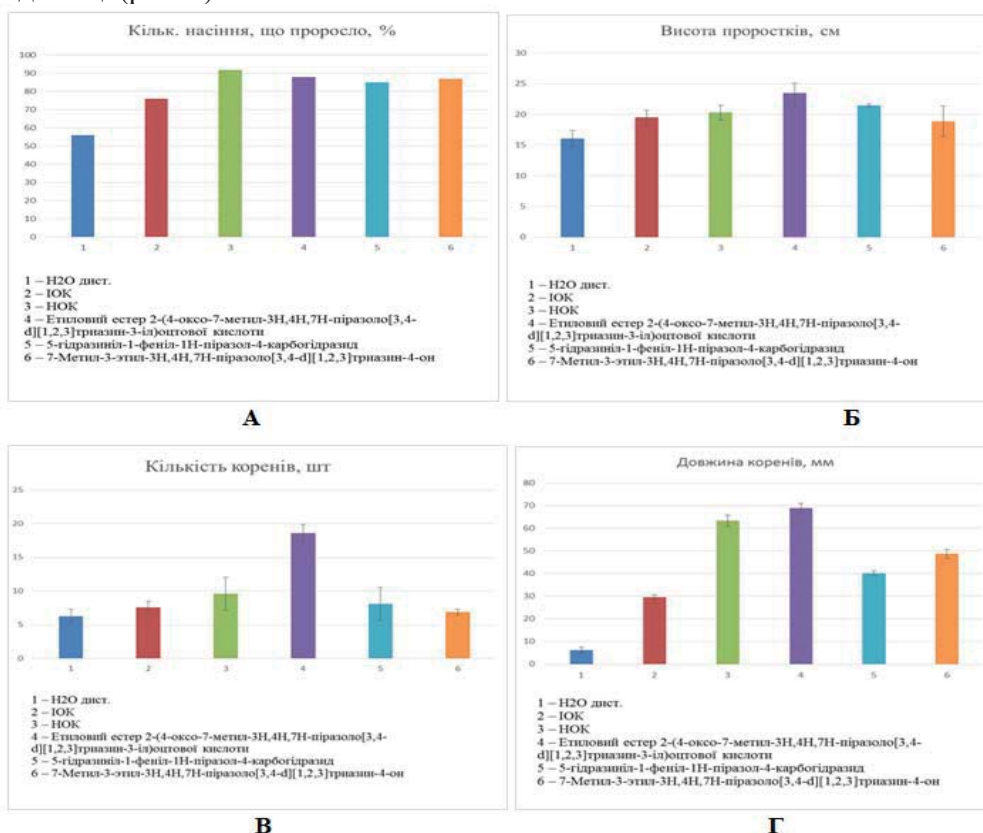
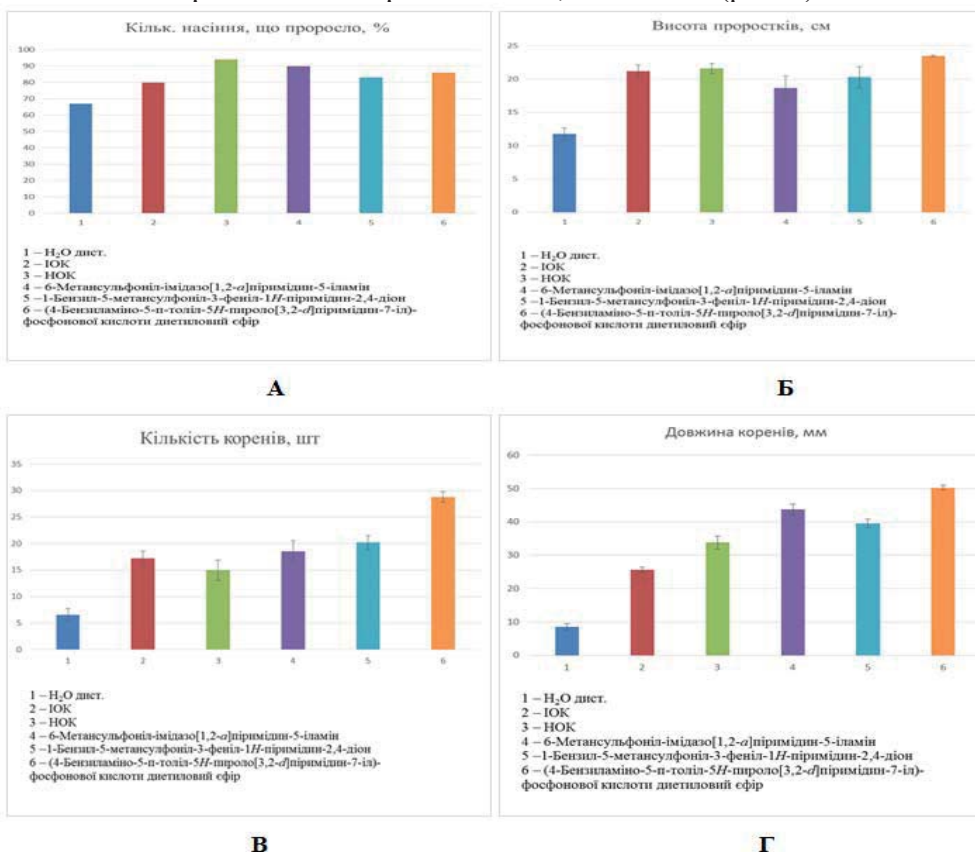


Рис. 2. Вплив хімічних сполук, похідних піразолу (діюча концентрація сполук у водному розчині  $10^{-9}$  М) на біометричні показники 2-тижневих проростків кукурудзи А – кількість насіння, що проросло (%) Б – висота проростків, см В – середня кількість коренів, шт. Г – середня довжина коренів, мм

Зокрема встановлено, що у проростків, які оброблювались етиловим естером 2-(4-оксо-7-метил-3*H*,4*H*,7*H*-піразоло[3,4-*d*][1,2,3]тріазин-3-іл)оцтової кислоти (4), спостерігалось прискорення росту за такими показниками: кількістю пророслого насіння більшою на 57 %, 16 % порівняно із контролем та ІОК, висотою проростків більшою на 46 %, 21 % та 18 % порівняно із контролем, ІОК та НОК, відповідно; середньою довжиною усіх коренів більшою в 11 разів, на 134 % (в 2,3 рази) та на 9 % у порівнянні із показниками контрольної групи рослин та рослин, що містили у середовищі ІОК та НОК, відповідно; середньою кількістю усіх коренів рослини більшою на 195 % (в 3 рази), на 145% (в 2,5 рази) та 94% порівняно із контролем, ІОК та НОК, відповідно (рис. 2).

У проростків, які оброблювались сполукою 5-гідразиніл-1-феніл-1*H*-піразол-4-карбогідрозидом (5), спостерігалось прискорення росту за такими показниками: кількістю пророслого насіння більшою на 52 %, 12 % порівняно із контролем та ІОК, висотою проростків більшою на 34 %, 10 % та 6 % порівняно із контролем, ІОК та НОК, відповідно; середньою довжиною усіх коренів більшою в 6,4 разів та на 36 % у порівнянні із показниками контрольної групи рослин та рослин, що містили у середовищі, відповідно; середньою кількістю усіх коренів рослин більшою на 29 % та 7 % порівняно із контролем та ІОК, відповідно (рис. 2).



**Рис. 3.** Вплив хімічних сполук, похідних піримідину (діюча концентрація сполук у водному розчині  $10^{-10}$  М) на біометричні показники 2-тижневих проростків кукурудзи **А** – кількість насіння, що проросло (%) **Б** – висота проростків, см **В** – середня кількість коренів, шт. **Г** – середня довжина коренів, мм

У проростків, що оброблялись 7-метил-3-етил-3*H*,4*H*,7*H*-піразоло[3,4-*d*]-[1,2,3]триазин-4-оном (6), спостерігалось прискорення росту за такими показниками: кількістю пророслого насіння більшою на 55 % та 15 % порівняно із контролем та ІОК, висотою проростків більшою на 17 % порівняно із контролем; середньою довжиною усіх коренів більшою в 7,3 разів та на 65% у порівнянні із показниками контрольної групи рослин та рослин, що містили у середовищі, відповідно; середньою кількістю усіх коренів рослини більшою на 10% порівняно із контролем (рис. 2).

Встановлено, що усі похідні піримідину виявили стимулюючий вплив на ріст та розвиток рослин кукурудзи, зокрема, висота проростків на 58–99 %, за показником загальної кількості коренів у середньому на 180–236 %, за довжиною коренів на 365–490 % порівняно із показниками контрольних рослин, вирощених на водному середовищі (рис. 3).

Зокрема показано, що у проростків, що оброблялись сполукою 6-метансульфоніл-імідазо[1,2-*a*]піримідин-5-іламіном (1), спостерігалось прискорення росту за такими показниками: кількістю пророслого насіння більшою на 34 % та 13 % порівняно із контролем та ІОК, відповідно; висотою проростків більшою на 59 % порівняно із контролем; середньою довжиною усіх коренів більшою в 5,1 разів та на 71 % та 29 % у порівнянні із показниками контрольної групи рослин та рослин, що містили у середовищі ІОК та НОК, відповідно; середньою кількістю усіх коренів рослини більшою на 182 % (в 2,8 рази), на 8 % та 24 % порівняно із контролем, ІОК та НОК, відповідно (рис. 3).

У проростків, що оброблялись 1-бензил-5-метансульфоніл-3-феніл-1*H*-піримідин-2,4-діоном (2), спостерігалось прискорення росту за такими показниками: кількістю пророслого насіння більшою на 24% та 4% порівняно із контролем та ІОК, відповідно; висотою проростків більшою на 72% порівняно із контролем; середньою довжиною усіх коренів більшою в 4,7 разів, на 55% та 17% у порівнянні із показниками контрольної групи рослин та рослин, що містили у середовищі ІОК та НОК, відповідно; середньою кількістю усіх коренів рослини більшою на 206% (в 2,8 рази), на 17% та 35% порівняно із контролем, ІОК та НОК, відповідно (рис. 3).

У проростків, що оброблялись діетиловим естером 4-бензиламіно-5-п-толіл-5*H*-піроло[3,2-*d*]піримідин-7-іл-фосфонової кислоти (3), спостерігалось прискорення росту за такими показниками: кількістю пророслого насіння більшою на 28 % та 8 % порівняно із контролем та ІОК, відповідно; висотою проростків більшою на 99 %, 11 % та 9 % порівняно із контролем, ІОК та НОК, відповідно; середньою довжиною усіх коренів більшою в 6,1 разів, на 96 % та 49 % у порівнянні із показниками контрольної групи рослин та рослин, що містили у середовищі ІОК та НОК, відповідно; середньою кількістю усіх коренів рослини більшою в 4,4 рази, на 67 % та 92 % порівняно із контролем, ІОК та НОК, відповідно (рис. 3).

Показано, що досліджені сполуки позитивно впливають на ріст та розвиток як надземної частини, так і кореневої системи рослин у перші два тижні вегетації рослин.

Серед досліджуваних сполук найвищу активність виявили сполуки: похідна піримідину – діетиловий естер 4-бензиламіно-5-п-толіл-5*H*-піроло[3,2-*d*]піримідин-7-іл)-фосфонової кислоти (3) та похідна піразолотриазину – етиловий естер 2-

(4-оксо-7-метил-3*H*,4*H*,7*H*-піразоло[3,4-*d*][1,2,3]тріазин-3-іл)оцтової кислоти (4). У проростків, вирощених на водному розчині з цими сполуками, порівняно із показниками контрольних рослин вирощених на водному середовищі спостерігалось підвищення показника висоти проростків на 99 % та 45 %, за показником загальної кількості коренів у середньому на 336 % та 195 %, за довжиною коренів на 490 % та 995 %, відповідно; порівняно із показниками рослин вирощених на водному середовищі з ІОК за показником висоти проростків на 11 % та 20 %, за показником загальної кількості коренів у середньому на 67 % та 144 %, за довжиною коренів на 96 % та 133 %, відповідно; порівняно із показниками рослин вирощених на водному середовищі з НОК за висотою проростків на 9 % та 15 %, за показником загальної кількості коренів у середньому на 92 % та 93 %, за довжиною коренів на 48 % та 9 %, відповідно.

**ВИСНОВКИ.** Таким чином, отримані нами дані свідчать про можливість використання відібраних класів низькомолекулярних гетероциклічних сполук, похідних піримідину та піразолу як ефективних заміників фітогормонів ауксинів та цитокінінів для стимуляції росту та розвитку сільськогосподарської культури кукурудзи сорту Одеська 10.

#### ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ

1. Altman A. Plant Biotechnology and Agriculture: Prospects for the 21st Century / Altman A., P.M. Hasegawa // Academic Press, Elsevier, USA. – 2012. – Vol. 201. – P. 624.
2. Wania S.H. Phytohormones and their metabolic engineering for abiotic stress tolerance in crop plants. / S.H. Wania, V. Kumarb, V. Shriramc, S.K. Sah // THE CROP JOURNAL. – 2016. – Vol. 4. – P. 162–176.
3. Basra A.S. [Plant Growth Regulators in Agriculture and Horticulture: Their Role and Commercial Uses]: Ed. A.S. Basra. - Haworth Press, Inc., New York, London, Oxford. – 2000. – 264 p.
4. Arteca R.N. Plant Growth Substances: Principles and Applications. / R.N. Arteca // Chapman & Hall, NY. – 1996. – 332 p.
5. Davies P.J. Plant Hormones - Biosynthesis, Signal Transduction, Action! / P.J. Davies. // KLUWER ACADEMIC PUBLISHERS. DORDRECHT, BOSTON, LONDON. – 2004. – 776 p.
6. Rademacher W. Plant Growth Regulators: Backgrounds and Uses in Plant Production / W. Rademacher // J. Plant Growth Regul. – 2015. – Vol. 34, № 4. – P. 845 - 872.
7. Lopez-Lauri F. Plant Growth Regulators (p. 125-139) / F. Lopez-Lauri // Postharvest Management Approaches for Maintaining Quality of Fresh Produce / Eds. M.W. Siddiqui, A. Zavala, J.F. Hwang, C.A. Andy. – Springer International Publishing. Switzerland. – 2016. – 222 p.
8. Jardin P. Plant biostimulants: Definition, concept, main categories and regulation. / P. Jardin // Sci. Hortic. – 2015. – Vol. 196, № 30. – P. 3–14.
9. Le Mire G. Implementing plant biostimulants and biocontrol strategies in the agroecological management of cultivated deco systems. / Le. Mire G, M.L. Nguyen, B. Fassotte, Jardin P., F. Verheggen, P. Delaplace, M.H. Jijakli // A review. Biotechnol. Agron. Soc. Environ. – 2016. – Vol. 20(S1). – P. 299-313.
10. Calvo P. Agricultural uses of plant biostimulants. / P. Calvo, L. Nelson, J.W. Kloepper // Plant Soil. – 2014. – Vol. 383, № 1. – P. 3–41. DOI 10.1007/s11104-014-2131-8



11. Ponomarenko S.P. Increase of plant resistance to diseases, pests and stresses with new biostimulants / S.P. Ponomarenko, Z.M. Hrytsaenko, V.A. Tsygankova // *Acta Horticulturae: I World Congress on the Use of Biostimulants in Agriculture – Strasburg (France), 2012.* – P. 225 - 233.
12. Tsygankova V. Using of new microbial biostimulants for obtaining in vitro new lines of *Triticumaestivum*L. cells resistant to nematode *H. avenae*. / V. Tsygankova, E. Shysha, Y. Andrusevich, A. Galkin, G. Iutynska, A. Yemets, Y. Blume. // *European Journal of Biotechnology and Bioscience.* – 2016. –Vol.4, №4.– P. 39-53.
13. Acton Q.A. Pesticides-Advances in Research and Application: 2013 Edition. / Q.A. Acton // *Scholarly Editions, Georgia.* – 2013.– P.862.
14. Aktar M.W. Impact of pesticides use in agriculture: their benefits and hazards / M.W. Aktar, D. Sengupta, A. Chowdhury // *Interdiscip. Toxicol.* – 2009. –Vol.2, №1.– P.1 - 12.
15. Chemistry of Heterocyclic Compounds: A Series Of Monographs / Eds.Taylor E.C., Wipf P. - Series Online ISSN: 1935-4665. Series DOI: 10.1002/Series1079.
16. Scriven E.F.V. Pyridine and Pyridine Derivatives / E.F.V. Scriven, R. Murugan; [Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology]: John Wiley & Sons, Inc., Vol. 20. – 2005. – P.1 - 53.
17. *Heterocyclic Chemistry* Glance / Eds. Joule J.A., Mills K.-2nd Ed. John Wiley & Sons, Ltd. – 2012. – 230 p.
18. Dai H. Synthesis and biological activities of novel pyrazole oxime derivatives containing a 2-chloro-5-thiazolyl moiety / H. Dai, Y.Q. Li, D. Du, X. Qin, X. Zhang, H.B. Yu, et al. // *J. Agric. Food Chem.* – 2008. – Vol. 56, №22. – P.10805 - 10810.
19. Corsi C. Isothiazole and pyrazole derivatives for use as plant growth regulators / C. Corsi, S.V. Wendeborn, C. Bobbio, J. Kessabi, P. Schneiter, V. Grasso, U.J. Haas // EP Patent 2358699A1. 2011.
20. Nimbalkar S. Pyrazole Derivatives and their Synthesis - A review / S. Nimbalkar, S.V. Hote // *International Journal on Recent and Innovation Trends in Computing and Communication.*– 2015. – Vol. 3, №2. – P.61-65.
21. Basedia D.K. A Review on Synthesis and Biological activity of Heterocyclic Compounds bearing 1, 3, 5-Triazine Lead Moiety. *American Journal of PharmTech Research.* / D.K. Basedia, B. K. Dubey, B Shrivastava // 2011. – Vol. 1, №4. – P.174-193.
22. Minn K. Pyrimidine derivatives and their use for controlling undesired plant growth. / K. Minn, H. Dietrich, J. Dittgen, D. Feucht, I. Häuser-Hahn, C.H. Rosinger // Patent US 8329717 B2. 2008.
23. Cansev A. Use of pyrimidines in stimulation of plant growth and development and enhancement of stress tolerance / A. Cansev, H. Gulen, M.K. Zengin, S. Ergin, M. Cansev, N.A. Kumral // Patent 20160000075. 2016.
24. Tsygankova V. Study of growth regulating activity derivatives of [1,3]oxazolo[5,4-d]pyrimidine and n-sulfonyl substituted of 1,3-oxazoles on soybean, wheat, flax and pumpkin plants / V. Tsygankova, Ya. Andrusevich, O. Shtompel, S. Pilyo, V. Prokopenko, A. Kornienko, V. Brovarets// *International Journal of Chemical Studies* – 2016. –Vol. 4, № 5 – P. 106 - 120.
25. Tsygankova V. Study of Auxin, Cytokinin and Gibberellin-like Activity of Heterocyclic Compounds Derivatives of Pyrimidine, Pyridine, Pyrazole and Isoflavones /

- V. Tsygankova, Ya. Andrusevich, O. Shtompel, O. Myrolyubov, A. Hurenko, R. Solomyannyj, G. Mrug, M. Frasinjuk, O. Shablykin, V. Brovarets // European Journal of Biotechnology and Bioscience – 2016. – Vol. 4, № 12 – P. 29 - 44.
26. Tsygankova V. Application of Synthetic Low Molecular Weight Heterocyclic Compounds Derivatives of Pyrimidine, Pyrazole and Oxazole in Agricultural Biotechnology as a New Plant Growth Regulating Substances / V. Tsygankova, Ya. Andrusevich, O. Shtompel, O. Romaniuk, M. Yaikova, A. Hurenko, R. Solomyannyj, E. Abdurakhmanova, S. Klyuchko, O. Holovchenko, O. Bondarenko, V. Brovarets // Int J Med Biotechnol Genetics – 2017. – S2:002. – P.10 - 32.
27. Milind P. Zea maize: a modern craze / P. Milind, D. Isha // Int. Res. J Pharm. – 2013. – Vol.4, № 6. – P. 39 - 43.
28. Shah T.R. Maize-A potential source of human nutrition and health: A review. / T.R. Shah, Prasad K., P. Kumar // Cogent Food & Agriculture. – 2016. – Vol.2. – P. 1166995.
29. Voytshovska O.V. Plant Physiology: Praktykum. / O.V. Voytshovska, A.V. Kapustyan, O.I. Kosik, M.M. Musienko, O.P. Olkhovich, O.O. Panyuta, T.V. Parshikova, P.S. Glorious // Ed. Parshikova T.V.- Lutsk: Teren. - 2010. - 420 p.
30. Bang H. Statistical Methods in Molecular Biology. Series: Methods in molecular biology / H. Bang, X.K. Zhou, H.L. van Epps, M. Mazumdar (Eds.) – New York: Humana press – 2010. – Vol. 13, № 620. – P. 636.

УДК 547.53.661.717.5

**Шипидченко М.В., Исак А.Д.**

*Институт химических технологий.*

*Восточноукраинский Национальный Университет им.В.Даля, (г. Рубежное).*

### **СИНТЕЗ МОНОЗАМЕЩЕННЫХ КАРБАМИДА И ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КАК ПОЛУПРОДУКТОВ ДЛЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ**

Статья посвящена методу синтеза монозамещенных фенилмочевин. Рассмотрены литературные данные по реакции араминирования мочевины, описаны химизм и условия реакции, а также приведены данные по выходам и элементному анализу полученных замещенных мочевины. Также в ней содержится материал об основных областях практического использования в качестве биологически активных соединений.

**Ключевые слова:** замещенные мочевины, реакция араминирования, сульфонилмочевина, метилурацил, биологическая активность, токсичность.

Статья посвящена методу синтеза монозамещенных фенилсечовин. Розглянуто літературні дані по реакції араминування сечовини, описані хімізм і умови реакції, наведені дані по виходу та елементному аналізу отриманих заміщених сечовин. Також в ній міститься матеріал про основні області практичного використання в якості біологічно активних сполук.

**Ключові слова:** заміщені сечовини, реакція араминування, сульфонілсечовини, метилурацил, біологічна активність, токсичність.

The article is devoted to the method of synthesis of monosubstituted phenyl ureas. Are considered the literature data of the reaction aramination of urea. Are described the chemistry and conditions of reaction, datas of the yields and elemental analysis of the obtained substituted ureas are given. It also contains material on the main areas of practical use as biologically active compounds.

**Key words:** substituted urea, the reaction of aramination, sulfonylureas, methyluracil, biological activity, toxicity.

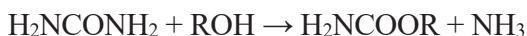
Область, в которой широко используются замещенные мочевины – производство физиологически активных веществ и лекарственных препаратов в основном успокаивающего и противосудорожного действия. Некоторые нитропроизводные замещенных мочевины обладают противораковыми и противолейкозными свойствами, гетарилкарбонилзамещенные мочевины растворяют желчные камни, индолилзамещенные мочевины, амидиномочевины, N-арил-N'-имидазолиденмочевины, аминоэтилмочевины и пипериденилмочевины обладают гипотензивными свойствами [1]. Фенилмочевины способны ингибировать деструкцию соединительных тканей у теплокровных животных и у человека [2]. Мочевины с азотсодержащими гетероциклами могут применяться в качестве регуляторов иммунных реакций [3]. Бензолсульфонилмочевины проявляют гипогликемические свойства [4]. Препаратам сульфонилмочевины принадлежит основное значение в лечении сахарного диабета типа 2. Большое разнообразие сахароснижающих препаратов производных сульфонилмочевины связано с различием радикалов у фенольного кольца. Для синтеза сульфонилмочевин чаще всего используются изоцианаты, которые при взаимодействии с сульфамидами образуют сульфонилмочевины. Для получения изоцианатов используют реакцию взаимодействия первичных алифатических или ароматических аминов с фосгеном, который относится к боевым отравляющим веществам. Исходные изоцианаты также относятся к соединениям с повышенной токсичностью.

В настоящее время различают несколько основных способов получения замещенных мочевины:

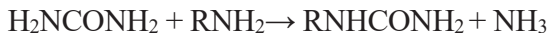
- 1) взаимодействие аминсоединений с органическими изоцианатами;
- 2) взаимодействие аминов и алкилгалогенидов с цианатами щелочных металлов;
- 3) взаимодействие первичных и вторичных аминов с фосгеном;
- 4) взаимодействие аминов с мочевиной и нитромочевиной;
- 5) карбонилирование аминов до замещенных мочевины;
- 6) синтез замещенных мочевины из амидов кислот (перегруппировка Гофмана).

Реакционная способность мочевины типична для амидов: оба атома азота являются нуклеофилами, то есть мочевина образует соли с сильными кислотами, нитруется с образованием N-нитромочевины, галогенируется с образованием N-галогенпроизводных. Мочевина алкилируется, образуя соответствующие N-алкилмочевины  $RNHCONH_2$ , взаимодействует с альдегидами, образуя производные 1-аминоспиртов  $RC(OH)NHCONH_2$ , в жёстких условиях мочевина ацилируется хлорангидридами карбоновых кислот с образованием уреидов (N-ацилмочевин) [5].

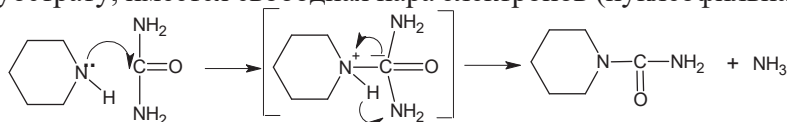
Карбонильный атом углерода в мочевины слабоэлектрофилен, однако спирты способны вытеснять из мочевины аммиак, образуя уретаны:



К этому же классу реакций относится взаимодействие мочевины с аминами, ведущее к образованию алкилмочевин:



Нами [6], на ряде примеров, убедительно было показано, что при взаимодействии мочевины с вторичными аминами, например с диэтаноломином или пиперидином получены производные мочевины, в которых сохраняется фрагмент исходного амина. А это возможно только в том случае, если аммиак образуется за счет атома водорода, находящегося при азоте исходного субстрата и  $\text{NH}_2$ -группы, принадлежащей мочеvine. Углерод карбонильной группы представляет собой ненасыщенную (электрофильную) частицу, а на атоме азота аминогруппы, принадлежащей субстрату, имеется свободная пара электронов (нуклеофильная) частица.



По литературным данным фторметилзамещенные бензола используются для синтеза сульфонилмочевин, обладающих гипогликемической и противоопухолевой активностью [7]. Для получения новых соединений с похожими фармакологическими свойствами, нами, по реакции арамирования, были получены монофенилзамещенные мочевины, содежащие трифторметильную группу в различных положениях бензольного кольца.

### Экспериментальная химическая часть

**Синтез изомерных трифторметилфенилмочевин.** В трехгорлой колбе с механической мешалкой, обратным холодильником и термометром смешивают 50 мл воды и 10 мл концентрированной соляной кислоты. В полученный раствор придают 8,0 г (0,05 моль) трифторметиланилин. Смесь нагревают до полного растворения амина.

Таблица 1

Данные по выходу и элементному анализу изомерных замещенных мочевины.

№ п/п	Соединение	Выход, %	Анализ			Брутто-формула
			Вычислено / Найдено %			
			C	H	N	
1		88,4	47,07	3,45	13,72	$\text{C}_8\text{H}_7\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$
			47,15	3,41	13,84	
2		94,3	47,07	3,45	13,72	$\text{C}_8\text{H}_7\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$
			47,11	3,38	13,64	
3		84,5	47,07	3,45	13,72	$\text{C}_8\text{H}_7\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$
			47,01	3,48	13,64	
4		96,7	38,57	2,43	16,86	$\text{C}_8\text{H}_6\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$
			38,49	2,38	16,95	
5		82,8	49,54	4,16	12,84	$\text{C}_9\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$
			49,47	4,20	12,92	

К полученному раствору соли амина придают 6,0 г (0,01 моль) мочевины, содеержимое колбы при размешивании нагревают до слабого кипения и выдерживают

ют 4-5 часов (до прекращения выделения аммиака) оставляют для медленной кристаллизации. На следующий день выпавшие кристаллы фильтруют, промывают небольшим количеством воды, хорошо отжимают и сушат.

Синтезированные трифторметилзамещенные фенилмочевины, использованы для получения новых сульфонилмочевин на основе 6-метилурацилсульфохлорида. Хорошо известно, что производные урацила проявляют широкий спектр биологической активности. Они являются аналогами одной из наиболее распространенных групп природных соединений пиримидиновых оснований (компонентов нуклеотидов и нуклеозидов), что свидетельствует о перспективности поиска новых лекарственных препаратов в их ряду. Прогнозирование фармакологической активности новых производных метилурацила было проведено с помощью компьютерной программы Prediction of Activity spectra for Substances (PAAS) [8]. Такие соединения могут проявлять гипогликемическую, анальгетическую и антисекреторную и другие активности. С помощью компьютерного моделирования проведен прогноз возможной токсичности среди исследованных соединений. Для этого использована программа GUSAR online [9]. Установлено, что синтезированные соединения относятся к 4 и 5 классу токсичности.

### Литература

1. Вишнякова Т.П., Замещенные мочевины. Методы синтеза и области применения./ Т.П. Вишнякова, И.А.Голубева, Е.В Глебова. // Успехи химии. – 1985.- Т. 54, №3,- с. 429- 449.
2. Патент США 4216164, МПК С 07 С 303/32; С 07 С 309/51 Ureide inhibitors of connective tissue destruction / Bernstein; American Cyanamid Company (Stamford, CT); Appl. No.: 05/971,174; December 20, 1978; Date of patent: August 5, 1980.
3. Патент США 4208419, МПК А 61 К 31/415; А 61 К 31/425; А61К 31/42 N-Heterocyclic ureas as immune regulants / Paget; Charles J.(Indianapolis, IN), Sands; John L.(W. Lafayette, IN); Eli Lilly and Company(Indianapolis, IN); Appl. No.: 05/965,357; November 30, 1978; Date of patent: June 17, 1980.
4. Григорян Л.А. Синтез и гипогликемическая активность производных бензолсульфонилмочевины и толуолсульфонамидопиримидина / Л.А Григорян, М.А. Калдрикян, Н.О. Степанян, Ж.М. Бутанян //Хим.- фарм .ж. -2010.-Т. 44, №4.- с. 22-24.
5. Кучерявый В.И. Синтез и применение карбамида. / В.И. Кучерявый, В.В Лебедев. Л.: - Химия.1970.- с. 448.
6. Шипидченко М.В. Замещенные мочевины. Методы получения и области применения в синтезе биологически активных соединений/М.В. Шипидченко, З.П.Кульгина, А.Д. Исак//Вісник Східноукраїнського національного університету імені Володимира Даля.- 2016.-Т.229, № 5.- с23-27.
7. Патент США 4845128, МПК А 61К 31/18; С 07 С 143/833 N(4-Trifluoromethylphenyl)amino]carbonyl)benzenesulfonamides / Richard W. Harper Indianapolis, Gerald A. Poore, Martinsville; Brent J. Rieder Greenfield; Appl. № 729,581; May 2, 1985; Date of patent: July 4, 1989.
8. Компьютерная программа Prediction of Activity spectra for Substances. [Электронный ресурс]: Название с экрана. – Режим доступа: <http://pharmaexpert.ru/PASSonline/predict.php>.
9. Gusar online [Электронный ресурс]: Название с экрана – Режим доступа : <http://pharmaexpert.ru/GUSAR/acutoxpredict.html>.

**Якуба О.П., Москаленко О.В., Суховєєв В.В.**

*Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя*

## **ЗАЛЕЖНІСТЬ УМОВ ОДЕРЖАННЯ БІОДИЗЕЛЮ ВІД ПАРАМЕТРІВ ЖИРІВ ТА СКЛАДУ КАТАЛІЗАТОРА**

Досліджена залежність між параметрами жирів та складом каталізатора на умови одержання біодизелю та його експлуатаційні властивості.

**Ключові слова:** біодизель, параметри жирів, умови одержання біодизеля, переестерефікація.

Исследована зависимость между параметрами жиров и составом катализатора на условия получения биодизеля и его эксплуатационные свойства.

**Ключевые слова:** биодизель, параметры жиров, условия получения биодизеля, переэтерификация.

The dependence between fat parameters and catalyst composition on biodiesel production conditions and its operational properties was studied.

**Key words:** biodiesel, fat parameters, biodiesel production conditions, transesterification.

Одним із сучасних напрямків народного господарства є одержання палив з відновлювальної сировини, що мають високі експлуатаційні властивості, крім того, вони повинні бути здатні та до біодеструкції. Як свідчить світовий досвід, біодизельні палива є потенційно ефективними конкурентами традиційних нафтових палив. Виробництво біодизельних палив в першу чергу є ефективним способом утилізації жирів, які не можуть бути використані з харчовою метою (перевищення вмісту пестицидів, невідповідність певних показників щодо стандартів на харчову продукцію, відпрацьовані харчові жири). Виходячи з зазначеного вище, є очевидним, що одержання біодизелю є локальним процесом, який в першу чергу буде залежати від наявності сировини. Слід відмітити, що крім біодизелю в результаті процесу переестерефікації жирів утворюється гліцерол, подальше використання якого дозволить знизити собівартість біодизелю. Локальне виробництво біодизелю потребує мобільного підбору оптимальних умов для здійснення реакції переестерефікації, оскільки параметри вихідної сировини, тобто жирів, можуть бути різними, залежно від їх джерел. Основними їх параметрами є: кислотне число, йодне число та число омилення, оскільки саме ці показники впливають на повноту і швидкість проходження реакції та обумовлюють експлуатаційні характеристики біодизелю. На процес переестерефікації суттєвий вплив мають: природа каталізатору, його склад та концентрація в реакційній суміші [1].

Нами проведено дослідження залежності умов одержання біодизелю від параметрів жирів та складу каталізатору на процес переестерефікації тригліцеридів як основної ланки у синтезі біодизелю [2].

При моделюванні умов одержання біодизелю нами встановлено, що кислотне число не повинно перевищувати 1,9. Якщо цей показник має більше значення, то тригліцерид може бути використаний за умови лише після приведення цього чинника до необхідного значення, бо не буде відбуватися повне розщарування реакційної суміші на естер та гліцерол. Відповідно до параметрів вихідної сировини

нами запропоновано використовувати як каталізатор суміш лугів (наприклад, КОН та алкоголятів лужних металів). Температурний оптимум має знаходитись у межах 61–65 °С. Це призводить до зменшення витрати каталізатора та більш кращого розділення продуктів реакції.

Виявлена залежність техніко-експлуатаційних показників (в'язкість, температура застигання та спалаху) від параметрів вихідних жирів, а саме йодного числа не менше ніж 95, числа омилення та умов синтезу. Які впливають на стабільність одержаного біодизелю. Значення техніко-експлуатаційних показників є високими у разі використання лише певних співвідношень реагуючих речовин.

### Список використаних джерел

1. Крук А.С. Дослідження впливу кислотного числа тригліцериду на процес переестрифікації при одержанні біодизелю / А. С. Крук, О. В. Москаленко, О. В. Швидко // Матеріали III Міжнародної заочної науково-практичної конференції молодих учених [«Фундаментальні та прикладні дослідження в сучасній хімії»] (Ніжин, 12 квітня 2016 р.) / за заг. ред. В.В. Суховєєва. – Ніжин : НДУ ім. Миколи Гоголя, 2016. – С.62 – 65.
2. Москаленко О.В., Суховєєв В.В., Якуба О.П. Вплив параметрів вихідної сировини на умови одержання біодизельного палива // Хімічна та екологічна освіта: стан і перспективи розвитку: збірник наукових праць Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції / За заг. ред. О.А. Блажка. – Вінниця : ТОВ «Нілан-ЛТД», 2017. – 178 с.

УДК 54(07):378

Лукашова Н. І.

*Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя*

### ТАЛАНОВИТИЙ УЧЕНИЙ-ХІМІК, ПЕДАГОГ, УЧИТЕЛЬ УЧИТЕЛІВ (до 100-річчя з дня народження О. М. Барама)

Усталені традиції подвижництва на освітянській ниві складались, розвивались і примножувались упродовж більш ніж 200-літньої історії Ніжинської вищої школи багатьма відомими вченими-педагогами... Серед них назвемо й Оскара



Мойсейовича Барама, який 29 років (1952–1981) своєї плідної наукової та педагогічної діяльності присвятив кафедрі хімії нашого вишу, 15 з яких (1961–1976) був її завідувачем. Як один із фундаторів кафедри, талановитий педагог, наставник студентської молоді, Учитель учителів, він зробив значний внесок у розвиток факультету та університету.

28 Квітня 2018 року йому виповнилося б 100 років від дня народження. Ним вихована багаточисельна когорта вчителів хімії винятково високого професіоналізму та глибокої відповідальності за обрану професію. Оскар Мойсейович Барам за роки своєї діяльності сформував ціле покоління викладацького складу нашої кафедри, яке вчилося хімії у нього ще на студентській лаві... Ми, його учні – ви-

пускники нашого факультету, де б не працювали, глибоко вдячні долі за те, що вона звела нас з Оскаром Мойсейовичем, який власним прикладом, відношенням до людей і праці невимушено прищеплював нам людяність, безкорисливість, порядність, наполегливість у навчанні, науково-дослідній і громадській роботі. Кожен, хто у нього вчився, проніс через усе своє життя почуття глибокої причетності й шани до своєї Альма-Матер, своїх учителів і наставників.

Оскар Мойсейович є одним із тих завідувачів кафедри хімії, який набагато років уперед визначив її обличчя, перспективи розвитку, що підтвердилося її подальшою історією, результатами діяльності його послідовників. Він доклав багато зусиль для того, щоб сучасна кафедра хімії Ніжинського університету мала *досить високий науковий кадровий потенціал і належну матеріальну базу* [1; 2]. Основу для якісного стрибка у цьому відношенні було закладено ще у роки діяльності Оскара Мойсейовича, який на той час майже чи не один серед викладачів кафедри мав науковий ступінь. Сформувати молодий і перспективний колектив кафедри, насамперед, з кращих випускників факультету, спрямувати їх різнобічні наукові інтереси у потрібне русло, таке непросте завдання поставив і успішно вирішив Оскар Мойсейович у ті непрості 60-70-ті роки минулого століття. А поряд з цим *зробити на природничому факультеті складні хімічні дисципліни найулюбленішими для студентів*. Слід відзначити, що хімія як навчальна дисципліна у Ніжинській вищій школі має досить глибокі корені. Як наголошують відомі дослідники Г.В. Самойленко та О.Г. Самойленко [4, с. 87], ще Статут фізико-математичного ліцею (1832-1840) передбачав функціонування хімічної лабораторії, а ліцеїсти поряд з прикладною математикою, фізикою вивчали хімію й технологію. Оскар Мойсейович прагнув виховати у майбутніх учителів бажання викладати хімію у школі як один із найцікавіших предметів... Все це, як неординарній особистості, вдалося зробити Оскару Мойсейовичу, життєвий шлях якого був досить непростим.

Народився він 28 квітня 1918 року на ст. Лугіни Південно-Західної залізниці Волинської губернії (тепер Житомирської області) в сім'ї службовця. Після смерті спочатку матері, а потім і батька, у 16 років він залишився круглою сиротою. Закінчивши у 1932 році 7-річну школу, пішов працювати на завод ім. Артема у м. Києві, спершу учнем токаря по металу, а потім токарем. Але бажання продовжувати вчитись не полишала юнака, а жадоба до знань залишилась у нього на все життя. Обравши професію хіміка, він з відзнакою закінчує спочатку індустріальний робітфак, а потім хімічний факультет Київського державного університету ім. Т. Г. Шевченка. У часи студентства Оскар Мойсейович активно працює на кафедрі фізичної хімії, виконуючи самостійні наукові дослідження, результатом яких стала Перша премія на конкурсі студентських наукових праць. Тема дослідження, яка стала програмним на все його життя, була пов'язана з вивченням поліморфних модифікацій сульфиду ртуті. До речі, однокурсниками Оскара Мойсейовича по університету були видатні українські вчені-хіміки А.М. Голуб та академік АН України Ф.С. Бабічев, з якими він підтримував постійні творчі зв'язки, що в свою чергу чинили благодатний вплив на розвиток нашої кафедри. Нас, на той час молодих викладачів, Оскар Мойсейович залучав до роботи науково-методичного семінару, який працював під керівництвом зав. кафедрою неорганічної хімії Київсь-



кого державного університету імені Т.Г. Шевченка, професора А.М. Голуба, автора відомого українського підручника з неорганічної хімії, за яким навчалися студенти і який гідно конкурував з російськомовними підручниками з цієї навчальної дисципліни. Хімічний факультет цього університету пізніше закінчив і син Оскара Мойсейовича, Григорій Оскарович. Продовжуючи сімейну династію хіміків, він згодом захистив кандидатську дисертацію, здобув звання кандидата хімічних наук.

Університет закінчено з відзнакою, попереду цікаві задуми, робота, але все гине у вихорі лихоліття Вітчизняної війни. Вже 7 липня 1941 року О.М. Барам призваний до лав Радянської Армії, з листопада 1941 року знаходиться на передовій війни, яку закінчив у військовому чині майора. Скупі слова говорять про ці непрості для нього роки життєвого шляху: брав участь в обороні Москви, у визвольних боях на території Росії, Білорусії, України; нагороджений орденом "Червоної Зірки", медалями "За бойові заслуги", "За оборону Москви"... На початку 1944 р. Оскар Мойсейович був тяжко поранений. Майже півроку провів він у госпіталях і лише у грудні 1944 р. прибув до визволеного Києва, залишившись на все життя інвалідом Вітчизняної війни. Ці сторінки його життя були досить болісними у багатьох відношеннях. Треба було бути достатньо мужньою й цілеспрямованою людиною, щоб навчитися писати лівою рукою, оскільки права була покалічена війною. Писати впевнено й чітко... А ще залишатись хіміком-експериментатором і виконувати досить складні хімічні дослідження: адже хіміку потрібна не лише розумна голова, а й вправні руки. Тому творити справжній подвиг Оскар Мойсейович продовжував і в повоєнний час, виховуючи нас, своїх учнів, мистецтву долати труднощі й досягати поставленої мети.

Повоєнна робота Оскара Мойсейовича розпочинається в Інституті удосконалення працівників промисловості будівельних матеріалів. Але сформована вже потреба викладацької діяльності, яка стане головною на все життя, реалізується з травня 1945 року через роботу асистента кафедри хімії Українського інституту вдосконалення провізорів. Він включається в активну наукову роботу – розробку розпочатої ще в студентські роки теми, яка завершується в 1949 році захистом кандидатської дисертації. Дослідження виконано без відриву від основної роботи. Захист дисертації дозволив за конкурсом очолити кафедру загальної хімії Провізорського інституту.

Під час появи вакансії на кафедрі Ніжинського державного педагогічного інституту ім. М.В. Гоголя О.М. Барам у 1952 р. обирається за конкурсом на посаду старшого викладача, а через чотири роки стає доцентом кафедри хімії. *Організаторські здібності, яскраво*



*виражені якості талановитого педагога і науковця* виділяють Оскара Мойсейовича поміж викладачів кафедри. У 1961 році він стає завідувачем кафедрою хімії, перебуваючи на цій посаді до 1976 року. За цей відрізок часу на кафедрі докорінно

змінилося ставлення до навчального процесу, зазнали змін наукові напрями досліджень викладачів, значно зросла теоретична наповнюваність хімічних дисциплін, посилилась практична спрямованість методичної підготовки майбутніх учителів хімії. Розпочалася практика захисту дипломних робіт кращими студентами-хіміками. Чисельно і якісно змінився склад кафедри.

Одночасно зростає матеріальна база кафедри хімії, яка переходить у нове приміщення. Ім'я Оскара Мойсейовича сьогодні можна було б присвоїти кожній лабораторії нашої кафедри. Адже завдяки його особистим зусиллям і незаперечному авторитету, за його ескізами проектувалися хімічні лабораторії під час будівництва нового корпусу, а коли вони запрацювали – наповнювався зміст лабораторних практикумів з усіх хімічних дисциплін. Як ніхто, Оскар Мойсейович умів об'єднати колектив кафедри і спрямувати його на вирішення поставленої мети.

У роки своєї діяльності як завідувача кафедри хімії він прагнув внести в життя педагогічного вишу ауру класичного університету, який сам закінчив. Збагачував навчальні плани відповідними хімічними дисциплінами, піклувався за теоретичний рівень навчальних програм. Підтримуючи тісні зв'язки з Київським держуніверситетом, науково-дослідними інститутами Києва запрошував для читання лекцій провідних українських учених-хіміків. Зрозуміло, сформувати багаточисельні кафедри хімічного факультету класичного університету в педагогічному інституті було неможливо. Та все ж саме за його проектом, на відміну від багатьох педагогічних вишів України, сьогодні у нас цілеспрямовано функціонують навчальні лабораторії неорганічної хімії, аналітичної хімії, органічної хімії, фізколоїдної хімії, біохімії, методики викладання хімії, наукова лабораторія тощо.

Піклуючись про підготовку кадрів вищої кваліфікації, О.М. Барам залучає до роботи на кафедрі, насамперед кращих випускників факультету. Ця традиція з тих часів стає усталеною в діяльності кафедри впродовж усієї подальшої історії її розвитку, що засвідчує й сучасний її кадровий склад. Поряд із досвідченими ст.викладачами М.П. Солдатовим, В.І. Горбенком, Г.Є. Кислинською, а пізніше й доцентом О.С. Косихіним, розпочинають свою діяльність і молоді викладачі-асистенти: випускник Дніпропетровського університету В.І. Семеніхін (1964), випускники Ніжинського педінституту І.І. Кочерга і П.В. Нога (1964), С.М. Лукашов (1965), Н.І. Лукашова (1966), а згодом і випускник Кримського педінституту А.Є. Бородін. Практично всі вони за сприяння О.М. Барама визначаються у певних напрямах наукових досліджень. Йде цілеспрямоване навчання їх в аспірантурі провідних науково-дослідних інститутів Києва та Москви. Оскар Мойсейович прагне, щоб коло наукових інтересів викладачів було пов'язано з відповідними навчальними дисциплінами, які вони викладають. Так, через аспірантуру були підготовлені біохімік В.І. Семеніхін, фізхімік І.І. Кочерга, органік С.М. Лукашов, неорганік П.В. Нога, методист-хімік Н.І. Лукашова, викладач хімічної технології А.Є. Бородін.

Поступово, починаючи з 1972 року вони успішно захистили кандидатські дисертації і стали ядром кафедри наступних десятиліть, забезпечивши якісну підготовку майбутніх учителів хімії, продуктивну наукову діяльність і можливість атестації кафедри за четвертим рівнем її акредитації.

Як завідувач кафедри, О.М. Барам завжди був для нас прикладом і взірцем викладацької, наукової та громадської діяльності [2], який завжди ставив пошуки

й використання нового в центр роботи кафедри. Здається в його житті не було й хвилини, коли б він не думав про її майбутнє, не втілював свої задуми у діяльність кафедри, факультету.

На новому рівні на кафедрі організовується методична робота, яка *стає предметною, наближеною до практики школи*. О.М. Барам глибоко занурюється у проблеми методичної підготовки студентів, публікує ряд робіт з методики викладання хімії в середній та вищій педагогічній школі [1], видає актуальний і сьогодні навчальний посібник для вчителів "Основи перебігу хімічних реакцій" (1978). У співавторстві з викладачами біологічних кафедр факультету розробляє і видає посібник для вчителів "Природоохоронна освіта в школі" (К. : Рад. школа, 1981. – 183 с.). Питання, які досліджував Оскар Мойсейович, більш ніж сучасні й сьогодні.



У центрі його уваги перебуває і проблема розвитку інтересу школярів до хімії. За його ініціативою в 60-х роках минулого століття при кафедрі починає функціонувати школа юних хіміків, яку відвідували учні шкіл м. Ніжина. У роботі школи, де працювали три секції учнів 8, 9 та 10 класів, активну участь брали студенти старших курсів, які вивчали методику навчання хімії, готувалися до проходження педагогічної практики, здійснювали педагогічні дослідження. У 1969 році до 100-річчя періодичного закону Д.І. Менделєєва школа відзначається Почесною грамотою Всесоюзного хімічного товариства ім. Д.І. Менделєєва. Кафедра хімії стає фундатором і організатором хімічних олімпіад у місті та області, а представники кафедри стають членами журі Всеукраїнських олімпіад юних хіміків.

*Проте теоретична підготовка студентів і викладачів завжди була центральною в роботі кафедри і тому в середині 60-х років уперше запрацював теоретичний семінар викладачів, а окремо – і практикум.*

Наукова діяльність Оскара Мойсейовича тривала понад 40 років, його наукові інтереси стосувалися фізичної та колоїдної хімії. Всього ним опубліковано понад 50 наукових праць, серед яких є й дослідження в галузі аналітичної, неорганічної хімії, методики навчання хімії. Серед співавторів - значне число членів кафедри, особливо тих, кому він, як справжній Учитель, дав путівку в життя, щасливе майбутнє.

Вихованці факультету віддають глибоку шану *високому професіоналізму О.М. Барам*, який викладав неорганічну хімію, фізичну і колоїдну хімію, методику навчання хімії, *започаткував комплексну навчально-виховну виробничу практику з хімії на підприємствах України, розробив науково-обґрунтовану систему підготовки студентів випускного курсу до Державного екзамену з хімії, був вимогливим, принциповим і справедливим до студентів*. Протягом усіх років керівництва кафедрою він забезпечував її високий рейтинг серед кафедр інституту, що, безумовно, сприяло якісній професійній підготовці

майбутніх учителів хімії. Багато років вони та їх учні, що обрали педагогічну професію, як своєрідний заповіт Оскара Мойсейовича, продовжують сіяти розумне, добре, вічне.

Цілком можна погодитися з думкою відомого вченого історика-педагога Т.Д. Пінчук про те, що найсправедливішу оцінку дають учителям учні. Для підтвердження вона звертається у своїй неординарній праці "Зірки залишають слід" [3] до висловів випускників нашого університету про О.М. Барама, яскраву особистість викладача й організатора. Заслужена вчителька України Авраменко (Зубок) Катерина Григорівна, випускниця 1971 року, відзначає: "Всім тим, чого я досягла протягом усієї своєї педагогічної діяльності, я завдячую своїм викладачам. Зі шкільної парти була закохана в науку хімію. Завжди з любов'ю, великою повагою згадую всіх викладачів кафедри хімії і низько їм вклоняюся. *Згадую лекції Оскара Мойсейовича Барама. Яким великим був їх науково-методичний потенціал! Ця людина була для нас, студентів, взірцем порядності, чесності, інтелігентності, гуманності і вимогливості. Це був учитель від бога. Моїм кредо в роботі було: вчити учнів так, як вчив нас Оскар Мойсейович Барам. Він сіяв у наших серцях зерна доброти й мудрості, давав глибокі знання, вчив не зупинятися на досягнутому, постійно вчитись, самовдосконалюватися, пізнавати щось нове. А для вчителя це найголовніше*" [3, с. 70].

Наталія Михайлівна Кроніковська, заслужена вчителька України, випускниця інституту 1958 року наголошує: *"Скільки доброго пригадується про доцента кафедри хімії Барама Оскара Мойсейовича. Він був дуже суворим, але надзвичайно відповідальним, чесним, чуйним, порядним. Якщо студент добре знав хімію - для Оскара Мойсейовича це було свято. Не терпів ледачих. У своїй роботі я завжди наслідую Оскара Мойсейовича..."* [3, с. 71].

Педагогічна діяльність О.М. Барама не обмежувалась навчальними дисциплінами, які він викладав. *Його громадська робота й на сьогодні є прикладом самовідданості, постійних пошуків, нестандартних, творчих підходів* [2]. Випускники минулих років завжди згадують виробничі практики з хімічної технології, під час яких студенти одночасно ознайомлювались також з історією України, її багатющою культурою, працею й досягненнями її трудівників. При його безпосередній участі розроблено систему виховної роботи, в якій значне місце посідали поїздки студентів до культурних центрів Києва, Москви, Ленінграду. А чого варті поїздки на День Перемоги до Волгограду, або поїздки до Прибалтики тощо. Величезного значення надавалось і вивченню культурної спадщини рідної Чернігівщини.

Оскар Мойсейович Барам залишив у серцях тих, кого він навчав, з ким спілкувався, щире вдячність та вічну пам'ять. Він був взірцем для наслідування. Його вже немає серед нас – він помер у грудні 1993 року за двадцять п'ять років до сво-



го 100-річчя. Проте в усій діяльності його учнів, кафедри хімії й факультету, започатковане ним і випробуване життям залишається й продовжує примножуватися. Вклонімося пам'яті неординарної людини, визначного педагога і вченого-хіміка, який навчав нас, своїх учнів, сіяти розумне, добре, вічне і так багато зробив для розвитку вітчизняної науки та освіти.

### **Література**

1. Кочерга І.І. Оскар Мойсейович Барам / І.І. Кочерга, Н.І. Лукашова, П.В. Нога // Бібліографічний показник. – Ніжин, 1995. – 7 с.
2. Кочерга І.І. Вчений і громадянин / І.І. Кочерга, Н.І. Лукашова // Євреї в Ніжині : науковий збірник. – Ніжин : Просвіта, 2001. – С. 118–121.
3. Пінчук Т.Д. Зірки залишають слід / Т.Д. Пінчук. – Ніжин : Видавництво НДУ ім. М. Гоголя, 2005. – С. 70–71.
4. Самойленко Г.В. Ніжинська вища школа: сторінки історії / Г.В. Самойленко, О.Г. Самойленко. – Ніжин : Видавництво НДУ ім. М. Гоголя ; ТОВ "Видавництво "Аспект-Поліграф", 2005. – С. 87.

## Зміст

Абдурахманова Е. Р., Головченко О. В., Броварець В. С. ВЗАЄМОДІЯ ДІЕТИЛОВИХ ЕСТЕРІВ 5-(ГІДРОКСИАЛКІЛАМІНО)-1,3- ОКСАЗОЛ-4-ІЛФОСФОНОВИХ КИСЛОТ З ГІДРОГЕН ХЛОРИДОМ, ГІДРОГЕН ЙОДИДОМ ТА ГІДРОГЕН ТІОЦІАНАТОМ	4
Андрієвська В.В., Москаленко О.В., Суховєєв В.В., Швидко О.В. STEM-ТЕХНОЛОГІЇ ЯК ІННОВАЦІЯ В ХІМІЧНІЙ ОСВІТІ ПОСТІНДУСТРІАЛЬНОГО СУСПІЛЬСТВА	8
Беляева Л.А., Филон А.А. ИССЛЕДОВАНИЯ СВОЙСТВ БИОПОЛИМЕРНОГО БУРОВОГО РАСТВОРА НА ОСНОВЕ КСАНТАНА	12
Булига О.І., Руснак О.В., Скрипська О.В., Обушак М.Д., Ягодинець П.І. СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ ТІАЗОЛУ НА ОСНОВІ 3-(4-АЦЕТИЛФЕНІЛ)-1-МЕТИЛХІНОЛІН-2(1H)-ОНУ	15
Булига О.І., Скрипська О.В. ОРГАНІЗАЦІЯ НАУКОВО-ДОСЛІДНИЦЬКОЇ ДІЯЛЬНОСТІ ШКОЛЯРІВ В ПРОЦЕСІ ВИВЧЕННЯ ТЕМИ «СИНТЕТИЧНІ ИСОКОМОЛЕКУЛЯРНІ РЕЧОВИНИ І ПОЛІМЕРНІ МАТЕРІАЛИ НА ЇХ ОСНОВІ»	18
Yu.V. Burlaka, O.V. Sukhoveev, Yu.V. Kikot, O.M. Khilchevskiy, A.I. Vovk EPR SPECTROSCOPY STUDIES OF CHANGES IN ERYTHROCYTE MEMBRANES IN PATIENTS WITH CHRONIC TONSILLITIS	21
Бурлака М.В., Прибора Н.А. ВИЗНАЧЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ СУБСТАНЦІЙ НЕОРГАНІЧНОЇ ПРИРОДИ В УМОВАХ НАВЧАЛЬНОЇ ЛАБОРАТОРІЇ	26
Бучковська О.С., Єфтенєєва Р.І., Лявинець О.С. РОЗКЛАД ГІДРОПЕРОКСИДУ КУМЕНУ ПІД ВПЛИВОМ ПОХІДНИХ 3,4-ДИГІДРОПРИМІДИНОНУ З ФЕНОЛЬНИМ ЗАМІСНИКОМ У ГЕТЕРОЦИКЛІ	28
Валевич Е.В, Дроздова Н.И. ИЗУЧЕНИЕ КАТАЛАЗНОЙ АКТИВНОСТИ ПОЧВ В ЭКОСИСТЕМАХ, СОПРЯЖЕННЫХ С ПЛОЩАДКАМИ ДОБЫЧИ НЕФТИ	32
Велігіна Є.С., Качасва М.В., Обєрніхіна Н.В., Пільо С.Г., Качковський О.Д., Броварець В.С. КВАНТОВО-ХІМІЧНА ОЦІНКА ДОНОРНО-АКЦЕПТОРНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ АЗОТОВМІСНИХ СПРЯЖЕНИХ ГЕТЕРОЦИКЛІВ	35
Вєрега Б.Б, Єфтенєєва Р.І., Лявинець О.С. ВПЛИВ ПОХІДНИХ 3,4-ДИГІДРОПРИМІДИНОНУ З ЧЕТВЕРТИННИМ АМОНІЙНИМ УГРУПОВАННЯМ НА ІНЦІЙОВАНЕ ОКИСНЕННЯ КУМЕНУ	39
Гатальская М.Н., Дроздова Н.И. ВЛИЯНИЕ ИОНОВ СВИНЦА И КАДМИЯ НА СУММАРНУЮ АМИЛОЛИТИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ ПРОРОСТКОВ ОЗИМОЙ ТРИТИКАЛЕ	42

Герич О.Ю., Скрипська О.В., Ягодинець П.І., Бурденюк І.П., Бліндер О.О., Ташук К.Г. СИНТЕЗ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИМІКРОБНОЇ АКТИВНОСТІ АЗОМЕТИНОВИХ ПОХІДНИХ 5-ФЕНІЛАЗОСАЛІЦИЛОВОГО АЛЬДЕГІДУ	46
Глущенко М.В., Качан С.В. АНАЛІЗ ПОТЕНЦІЙНОЇ НЕБЕЗПЕКИ ХІНІНУ В ЯКОСТІ ХАРЧОВОЇ ДОБАВКИ	49
Дедусь Г.В., Лукашова Н.І. ОСОБЛИВОСТІ ЕКОЛОГІЧНОЇ СКЛАДОВОЇ У ЗМІСТІ ШКІЛЬНОЇ ХІМІЧНОЇ ОСВІТИ	53
Єфтенєва Р.І., Андрійчук Ю.М., Совінська С.В., Кушнір О.В. СИНТЕЗ НОВИХ АМОНІЄВИХ СОЛЕЙ ПРИДО[1,2-а]ПІРАЗИНУ ТА ВИВЧЕННЯ ЇХ АНТИОКСИДАНТНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ	56
Капарчук К.В., Скрипська О.В., Халавка Ю.Б. РОЗРОБКА ЛАБОРАТОРНИХ РОБІТ ДО ТЕМИ «ПОНЯТТЯ ПРО СИНТЕТИЧНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ (НА ПРИКЛАДІ АСПІРИНУ)»	60
Качаєва М.В., Пільо С.Г., Прокопенко В.М., Попільніченко С.В., Корнієнко А.М., Броварець В.С. ПЕРЕГРУПУВАННЯ СМАЙЛСА В РЯДУ АЗОЛІВ	62
Качан С.В., Богинська В.В. СИЛА КИСЛОТНО-ОСНОВНОЇ ВЗАЄМОДІЇ АМФОТЕРНИХ ГІДРОКСИДІВ	66
Кемський С.В., Сирота Н.О., Ахмедов Е.Е. СИНТЕЗ 5-ГІДРОКСИ[1,2,3]ТРИАЗОЛО[4,5-е][1,4]ДІАЗЕПІНІВ	69
Колядюк О.В., Деревницька О.Б., Симчак Р.В., Тулайдан Г.М., Барановський В.С., Грищук Б.Д. ДІАЗОНІЄВІ СОЛІ НА ОСНОВІ 4-АМІНОАЦЕТОФЕНОНУ В РЕАКЦІЇ АНІОНАРИЛЮВАННЯ НЕНАСИЧЕНИХ СПОЛУК	71
Крук А.С., Янченко О.В., Циганков С.А., Янченко В.О., Суховєєв В.В. МОДЕЛЮВАННЯ ТОКСИКО-ФАРМАКОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ПОХІДНИХ 2-ГІОГІДАНТОЇНУ З СУЛЬФАЛАНОВИМ КІЛЬЦЕМ В УМОВАХ <i>IN SILICO</i>	75
Кузьменко І.С., Суховєєв В.В., Чайковська О.О., Костюк О.М. НОВІ АНАЛОГИ ПЕНТАМІДИНУ	80
Лапін О.В., Суховєєв В.В., Циганков С.А., Забулонов К.Ю., Демченко А.М. ВПЛИВ КРЕМНІЙВМІСНИХ ПРЕПАРАТІВ НА ПРОЦЕСИ ВЕГЕТАЦІЇ СІЛЬСЬКОГОСПОДАРСЬКИХ КУЛЬТУР	83
Макаренко Т.В., Гребенчук Е.М. СОДЕРЖАНИЕ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ В ВЫСШИХ ВОДНЫХ РАСТЕНИЯХ В ВОДОЕМАХ Г. ГОМЕЛЯ, НЕ ИСПЫТЫВАЮЩИХ АНТРОПОГЕННУЮ НАГРУЗКУ	85

Мищенко А.В., Попович Т.А., Венгер Е.А., Ищенко Д.Р. НЕКОТОРЫЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ФОРМИРОВАНИЯ СМЕСЯМИ ПОЛИМЕРОВ МАТОВЫХ ЭФФЕКТОВ НА ТЕКСТИЛЬНЫХ МАТЕРИАЛАХ	88
Огородник О. Г., Дудко Т.В., Суховеев В. В. СИНТЕЗ НОВИХ ПОХІДНИХ ПІОЛВМІСНИХ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СПОЛУК	91
Осіпова А.О., Єсипенко О.А., Кальченко В.І. СИНТЕЗ УСІХ СТЕРЕОІЗОМЕРІВ ВНУТРІШНЬОХІРАЛЬНОЇ КАЛКС[4]АРЕНОЦТОВОЇ КИСЛОТИ З АВСН ТИПОМ ЗАМІЩЕННЯ	95
Павлюк О.В., Безуглий Ю.В., Кашковський В.І. СИНТЕЗ НОВИХ ІЗООКСАЗОЛОВМІСНИХ ПОХІДНИХ ТЮДІАЗЕПІНІВ РЕАКЦІЄЮ МЕТАТЕЗИСУ ІЗ ЗАКРИТТЯМ ЦИКЛУ	98
Пантелеева С.М., Баборико Е.С. ОПРЕДЕЛЕНИЕ КАЧЕСТВА МОЛОЧНОЙ ПРОДУКЦИИ НА ПРИМЕРЕ СЫРОВ ОАО «МИЛКАВИТА»	102
Прокопчук Т. П., Груленко В. І. ВИКОРИСТАННЯ ТЕХНОЛОГІЇ «РОБОЧИЙ ЛИСТ» В GOOGLEDOCS	105
Пырх О.В., Калесникова Е.А. СОДЕРЖАНИЕ НЕКОТОРЫХ НЕОРГАНИЧЕСКИХ КОМПОНЕНТОВ В ПОВЕРХНОСТНЫХ ПРИРОДНЫХ ВОДАХ	110
Пырх О.В., Пархоменко С.Г. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ТЕХНОЛОГИИ ПРОБЛЕМНОГО ОБУЧЕНИЯ НА УРОКАХ ХИМИИ	113
Руденко Я.М., Суховеев В.В., Циганков С.А. ПОШУК НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ СЕРЕД ПОХІДНИХ ГІДРАЗИНУ	116
Семеніхін А.В., Репанка С.В., Суховеев В.В., Гурбуз М.Ф. МЕТОД ДВОХВИМІРНОГО ЕЛЕКТРОФОРЕЗУ У ДОСЛІДЖЕННІ ПОЛІФЕРМЕНТНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ АТФ-СИНТАЗИ ХЛОРОПЛАСТІВ ШПІНАТУ	119
Семенюк В.П., Семенюк Ю.Ю. ПРОБЛЕМНОЕ ОБУЧЕНИЕ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРОЕКТНОГО МЕТОДА ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ВНЕКЛАССНЫХ ЗАНЯТИЙ ПО БИОЛОГИИ И ХИМИИ	124
Сидоришина Ю.Г., Калінін І.В. ДОСЛІДЖЕННЯ МЕТОДІВ СИНТЕЗУ ФОСФОРИЛЬОВАНИХ ІМІДАЗОЛІВ	127
Соболь Л.В., Лукашова Н.І. ХІМІЧНИЙ ЕКСПЕРИМЕНТ ЯК ЧИННИК ФОРМУВАННЯ НАВЧАЛЬНО-ПІЗНАВАЛЬНОЇ КОМПЕТЕНТНОСТІ ШКОЛЯРІВ	131



Сташенко К. В., Руденчик Т. В., Рожнова Р. А., Кісельова Т. О. СИНТЕЗ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ КОМПОЗИЦІЙНИХ МАТЕРІАЛІВ НА ОСНОВІ ПОЛІУРЕТАН СЕЧОВИН З ФРАГМЕНТАМИ КОПОЛІМЕРУ ПОЛІВІНІЛБУТИРАЛЮ, ВІНІЛАЦЕТАТУ ТА ВІНІЛОВИМ СПИРТОМ ТА ЛІЗОЦИМОМ	135
Хаданович А.В., Галицкая М.А. ОСОБЕННОСТИ ПОГЛОЩЕНИЯ ИОНОВ КАДМИЯ ДЕРНОВО – ПОДЗОЛИСТОЙ СУПЕСЧАНОЙ ПОЧВОЙ	138
Хаданович А.В., Козел Д.А. ОСОБЕННОСТИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ИОНОГЕННЫХ ГРУПП ПОЧВЕННОГО ПОГЛОЩАЮЩЕГО КОМПЛЕКСА ДЕРНОВО- ПОДЗОЛИСТОЙ СУПЕСЧАНОЙ ПОЧВЫ	142
Циганкова В. А., Андрусевич Я. В., Штомпель О. І., Солом'яний Р. М., Гуренко А. О., Ключко С. В., Броварець В. С. ВПЛИВ ПОХІДНИХ ПРИМІДИНУ ТА ПІРАЗОЛУ НА ПОКРАЩЕННЯ РОСТУ РОСЛИН КУКУРУДЗИ ПРОТЯГОМ ВЕГЕТАЦІЇ	145
Шипидченко М.В., Исак А.Д. СИНТЕЗ МОНОЗАМЕЩЕННЫХ КАРБАМИДА И ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КАК ПОЛУПРОДУКТОВ ДЛЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ	153
Якуба О.П., Москаленко О.В., Суховеев В.В. ЗАЛЕЖНІСТЬ УМОВ ОДЕРЖАННЯ БІОДИЗЕЛЮ ВІД ПАРАМЕТРІВ ЖИРІВ ТА СКЛАДУ КАТАЛІЗАТОРА	157
Лукашова Н. І. ТАЛАНОВИТИЙ УЧЕНИЙ-ХІМІК, ПЕДАГОГ, УЧИТЕЛЬ УЧИТЕЛІВ (до 100-річчя з дня народження О. М. Барама)	158

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

(за матеріалами V Міжнародної заочної науково-практичної конференції молодих учених : Ніжин, 12 квітня 2018 р.)

Технічний редактор – І.П.Борис  
Верстка, макетування – С. А. Циганков  
Тираж виготовлено з оригінал–макету замовника

---

Підписано до друку 03.05.2018 р. Формат 60×80×16. Папір офсетний.  
Гарнітура Times New Roman. Обл.-вид. арк. 10,50 Тираж 100 прим.  
Ум. друк. арк. 12,78

Замовлення № 75

---



Ніжинський державний університет  
імені Миколи Гоголя.  
м. Ніжин, вул. Воздвиженська, 3/4  
(04631)7–19–72  
E-mail: [vidavn\\_ndu@mail.ru](mailto:vidavn_ndu@mail.ru)  
[www.ndu.edu.ua](http://www.ndu.edu.ua)  
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи  
ДК № 2137 від 29.03.05 р.

