



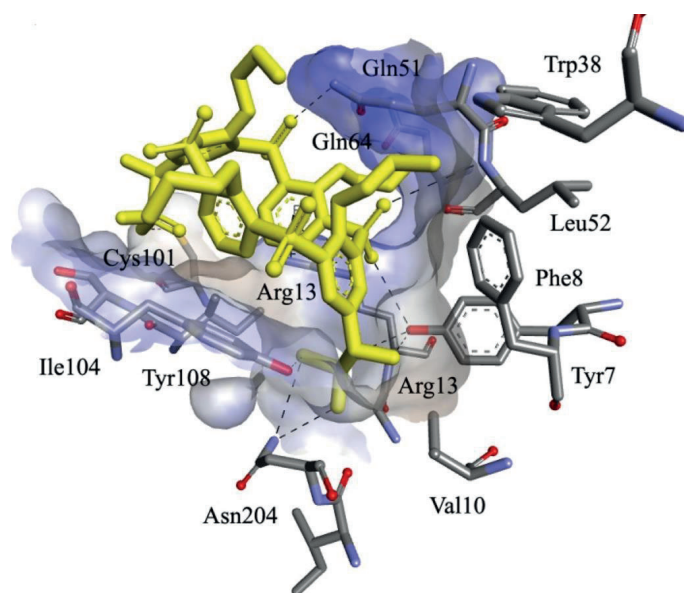
FUNDAMENTAL AND APPLIED
RESEARCH IN MODERN CHEMISTRY
AND PHARMACY

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

(on the materials of the 10th International Correspondence Scientific-Practical
Conference of Young Scientists: Nizhyn, May 25, 2024)

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

(за матеріалами X Міжнародної заочної науково-практичної
конференції молодих учених : Ніжин, 25 травня 2024 р.)



Hosts of conference:

*V.P. Kukhar Institute of Bioorganic Chemistry and Petrochemistry of NAN of Ukraine
Nizhyn Gogol State University
Yuriy Fedkovych Chernivtsy National University
Ternopil Volodymyr Hnatiuk National Pedagogical University
Taras Shevchenko National University "Chernihiv Collegium"
National Pedagogical Dragomanov University
National University of Pharmacy
Iakob Gogebashvili Telavi State University (Georgia)
Cracow University of Technology (Poland)
Suleyman Demirel University (Isparta, Turkey)*

Організатори конференції:

*Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії імені В.П. Кухаря НАН України
Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя
Чернівецький національний університет імені Ю.Федьковича
Тернопільський національний педагогічний університет імені Володимира Гнатюка
Національний університет „Чернігівський колегіум” імені Т.Г.Шевченка
Український державний університет імені Михайла Драгоманова
Національний фармацевтичний університет
Телавський державний університет імені Якоба Гогешашвілі (Грузія)
Краківська політехніка імені Тадеуша Костюшка (Польща)
Університет імені Деміреля Сулеймана (Іспарта, Туреччина)*

Рекомендовано Вченою радою НДУ ім. М. Гоголя. Протокол №14 від 30.05.2024 р.

Редакційна колегія :

д.х.н., проф. В. В. Суховєєв (*головний редактор*),
чл.-кор. НАН України д.х.н., проф. А. І. Вовк,
чл.-кор. НАН України д.х.н., проф. В. С. Броварець,
д.т.н., проф. І.М. Курмакова, д.х.н., проф. О. С. Лявинець, д.х.н.,
проф. Л. А. Шемчук, д.фарм.н., проф. А. М. Демченко,
д.фарм.н., проф. Ю. А. Федченкова, д.мед.н., проф. Г. П. Потебня,
к.х.н., доц. В. С. Барановський, к.х.н., доц. О. В. Москаленко,
к.х.н., доц. С. А. Циганков, к.фарм.н., доц. В. О. Янченко

Збірник статей «Фундаментальні та прикладні дослідження в сучасній хімії та фармації» за матеріалами X Міжнародної заочної науково-практичної конференції молодих учених (Ніжин, 25 травня 2024 р.) / заг. ред. В. В. Суховєєва. – Ніжин : НДУ ім. Миколи Гоголя, 2024. – 72 с.

Збірник містить статті учасників X Міжнародної науково-практичної конференції молодих учених «**Фундаментальні та прикладні дослідження в сучасній хімії та фармації**» (м. Ніжин, 25 травня 2024 р.).

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

Тексти статей опубліковані у збірнику із збереженням авторського стилю.

© Автори статей, 2024
© Редакційна колегія, 2024
© НДУ ім. М. Гоголя, 2024

Зміст

<i>Балика А.В., Макей О.П., Янченко В.О.</i> Синтез нових похідних на основі 3-заміщених-1-ціаноазетидинів	6
<i>Близнюк О. М., Ніколаєнко В. О., Москаленко О.В.</i> Вивчення віруліцидних властивостей препарату «СУРФАЦИД-НАТА»	8
<i>Богатиренко В. А., Андрєєва О. В.</i> Синтез кремнезему, модифікованого ароматичними амінами.....	11
<i>Божок І.П., Л.С. Сімонян</i> Наукове узагальнення результатів моніторингу цін на антибактеріальні препарати.....	16
<i>Борта Г.Е., Бак Є.О., Філеп М.Й.</i> Синтез та дослідження гетерополісолей ванадію (V)	19
<i>Боргато Я.-С., Вітез К.С., Калинюк Л.І., Фанчики А.-М.Ш., Філеп М.Й.</i> Одержання оксалатів d-металів	22
<i>Кицькай І.О., Леськів В.В., Петрушка Б.М., Тулайдан Г.М., Симчак Р.В., Барановський В.С.</i> Взаємодія тетрафлуороборату 1,4-феніленбідіазонію з ангідридами малеїнової і цитраконової кислот в умовах реакцій галоген- і тіоціанатоарилування.....	24
<i>Кратенко Н.Є., Антрапева Н.М.</i> Умови ресурсозберігаючого способу одержання магнію-мангану(II) гідрогенфосфатів	29
<i>Коряко С.С., Москаленко О.В., Циганков С.А.</i> Синтез ацетиленових похідних насичених гетероциклічних сполук з реактивом Сейферта-Гілберта з модифікацією Охіри-Бестмана.....	32
<i>Кудрик В.Ю., Макей О.П., Янченко В.О.</i> Синтез нових 2-[5-(2-тієніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]карбонових кислот	34
<i>Рассевич Я.І., Гнатюк О.В., Лявинець О.С.</i> Інгібіторні властивості деяких заміщених похідних 5-бензиліденбарбітурової кислоти.....	37
<i>Ніколаєнко В. О., Семеніхін А.В., Москаленко О.В.</i> Оцінка електрофоретичних показників білків, що модифіковані похідними 4-аміноантипірину	42

<i>Омельчук Г.В., Вапляк Л.В., Галас Ю.С., Симчак Р.В., Тулайдан Г.М., Жиляк І.Д., Барановський В.С.</i>	
Синтез та рістрегулююча активність тіокарбаматних похідних на основі 4-аміноантипірину	45
<i>Пачевська А.В., Monika Malgorzata Bialoszycka</i>	
Вплив відвару з традиційних лікарських рослин Закарпаття на морфо-функціональні стан нирок щурів при експериментальному цукровому діабеті.....	50
<i>Хворост О.П., Федченкова Ю. А., Опрошанська Т.В., Скребцова К.С., Горда А.О.</i>	
Системні підходи до вивчення нових вітчизняних рослинних джерел БАР актуальної спрямованості дії.....	52
<i>Шекера О.В., Мужев В.В., Пилипенко А.М., Мотайло О.В., Криничко Л.Р., Ніколаєнко В.О., Москаленко О.В.</i>	
Синтез та характеристика поліуретаносечовин медичного призначення, які містять у складі екстендера полімерного ланцюга ізомерні перфлуороароматичні фрагменти.....	55
<i>Циганков С.А., Куриленко А.О., Демченко А.М.</i>	
Синтез та дослідження біологічної активності похідних 2-трифлуорметилбензімідазолу	60
<i>Баранова І.І., Дядюн Т.В., Мороз С.Г., Лебедин А.М., Рудник А.М.</i>	
Товарознавчий аналіз сфігмоманометрів.....	63
<i>Рудник А.М., Федченкова Ю.А.</i>	
Дослідження ліпофільного екстракту бруньок тополі китайської.....	68

Балика А.В., Макей О.П., Янченко В.О.

Національний університет «Чернігівський колегіум» імені Т. Г. Шевченка

СИНТЕЗ НОВИХ ПОХІДНИХ НА ОСНОВІ 3-ЗАМІЩЕНИХ-1-ЦІАНОАЗЕТИДИНІВ

У ході експериментальних досліджень було здійснено синтез похідних на основі 3-заміщених-1-ціаноазетидинів.

In the course of experimental studies, derivatives based on 3-substituted-1-cyanoazetidines were synthesized.

Ключові слова: заміщений-1-ціаноазетидин

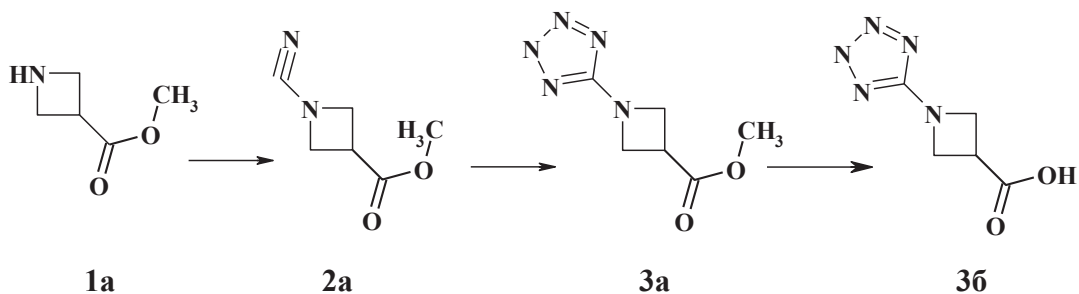
Нітрогеновмісні насичені гетероцикли (азетидин, піролідин, піперидин) є важливими структурними одиницями серед лікарських засобів, біологічно активних молекул і природних сполук. Їх синтез та подальша модифікація залишається одним із напрямків синтетичних хімічних досліджень [1,2].

Протягом багатьох років азетидини та 2-азетидинони вважаються корисними субстратами в органічній хімії для синтезу біологічно активних молекул за рахунок функціональності в різних положеннях кільця. Тому вони привернули увагу у галузі не лише органічного синтезу, а і прикладних досліджень, зокрема фармацевтичного та медичного напрямків.

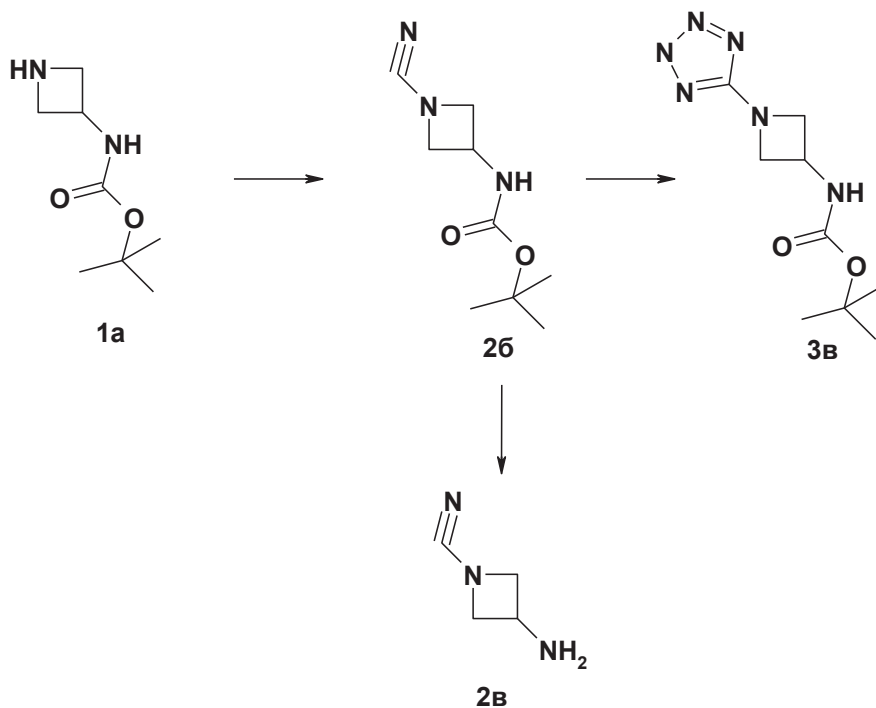
На сьогодні інтерес до азетидину та його похідних зростає, оскільки вони мають різноманітні фармакологічні властивості. Повідомляється, що похідні азетидину демонструють протимікробну, протитуберкульозну, протисудомну, протизапальну, протималярійну, протипухлинну, протівірусну, антиоксидантну дію [1,2]. Також вони корисні для лікування розладів центральної нервової системи, такі як хвороба Альцгеймера, шизофренія, депресія, психоз, тривога тощо. Молекули, що містять азетидинове кільце, помітно активні проти вірусу грипу А H2N2.

Складність дослідницької роботи з похідними азетидину полягає у незначній кількості інформаційних даних щодо методів синтезу та хімічних властивостей у фахових виданнях. Також, варто відмітити, що азетидин характеризується високою енергією кільцевої деформації, і, як наслідок, це викликає складнощі та проблеми у хімічних перетвореннях та біосинтезі, що може пояснити обмежену кількість природних продуктів, що містять азетидин.

Згідно першої схеми було отримано ряд похідних азетидину. Зокрема, на першій стадії на основі азетидину **1a** при дії фенілціанату вдалося отримати ціанамід **2a** з виходом 78%. Друга стадія – утворення тетразолу **3a** була проведена за участю натрій азиду. На третій стадії відбувся гідроліз естерної групи з виділенням кислоти **3b**.



На наступному етапі дослідження у якості вихідної сполуки було використано трет-бутилазетидин-3-ілкарбамат **16**. Перша стадія супроводжува-лась отриманням з високим виходом N-ціаноазетидину **26**, який надалі під дією гідроген хлориду було позбавлено БОК-захисту. В результаті отримали амін **2в** у формі дигідрохлориду.



Однак спроба перетворення N-ціаноазетидину **26** на відповідний тетразол **3в** не була вдалою, оскільки в умовах проведення перетворень азетидиновий цикл зазнавав деструкції. Тому очікуваний тетразол **3в** було ідентифіковано у незначній кількості лише у залишкових кількостях у виділеній після хімічної взаємодії суміші.

Дослідження були виконані з використанням потужностей ТОВ НВК «Укроргсинтез».

Список використаних джерел

1. Xu J., McClory A., Mack K., Dalziel M. Efficient Manufacturing Process for the Selective Estrogen Receptor Degrader GDC-9545 (Giredestrant) via a Crystallization-Driven Diastereoselective Pictet–Spengler Condensation. *Organic Process Research and Development*. 2022. Vol. 26, № 3, P. 568–582.
2. Alpha 1A adrenergic receptor antagonist: пат. 6,143,750 США: Int. Cl. A61K 31/505, U.S. Cl. 514/258. № US06143750; заявл. 17.07.98; опубл. 07.11.2000, 52 с.

УДК 579.63

Близнюк О. М.¹, Ніколаснко В. О.^{1,2}, Москаленко О.В.^{1,2}

¹ТОВ «НАТА ГРУП» м. Ніжин, Україна

²Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя, м. Ніжин, Україна

ВИВЧЕННЯ ВІРУЛІЦИДНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ПРЕПАРАТУ «СУРФАЦИД-НАТА»

Досліджено віруліцидні властивості засобу «Сурфацид-НАТА». Встановлено, що препарат «Сурфацид-НАТА» у концентрації 0,05% та експозиції 60 хвилин призводить до інактивації вірусу поліомієліту. Доведено, що препарат «Сурфацид-НАТА» за своєю віруліцидною активністю задовольняє вимогам, щодо його використання у закладах охорони здоров'я для проведення всіх видів дезінфекційної обробки.

Ключові слова: віруліцидна активність, дезінфекційний засіб, Сурфацид-НАТА.

The virulicidal properties of Surfacid-NATA were studied. It was established that the drug "Surfacid-NATA" in a concentration of 0.05% and an exposure of 60 minutes leads to the inactivation of the poliomyelitis virus. It has been proven that the drug "Surfacid-NATA" meets the requirements for its use in health care facilities for all types of disinfection treatment due to its virulicidal activity.

Key words: virucidal activity, disinfectant, Surfacid-NATA.

Сучасні дезінфекційні засоби повинні володіти антимікробною та віруліцидною активністю, низькою токсичністю та алергенністю. Широкий сектор медичного обладнання потребує використання дезінфекційних засобів, що володіють особливими експлуатаційними властивостями, а саме: низькою корозійною активністю, низьким рівнем піноутворення, стабільністю робочих розчинів, тощо.

Метою роботи є вивчення віруліцидних властивостей дезінфекційного засобу «Сурфацид-НАТА», що застосовується для проведення поточної, заключної та профілактичної дезінфекції медичного інструментарію, виробів медичного призначення та робочих поверхонь. Дослідження віруліцидної активності проводили в ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України» на моделі вакцинного штаму поліовірусу типу 1, який є високорезистентним до дії фізико-хімічних факторів навколишнього середовища. Поліовірус першого типу використовували в робочій концентрації 10^{-6} ТЦД₅₀ мл. та культивували на перещеплювальній культурі клітин НЕР-2.

Дослідження віруліцидної активності здійснювали згідно з Методичними рекомендаціями «Визначення віруліцидної активності дезінфекуючих засобів», затвердженої наказом МОЗ України №231 від 08.04.2009 р.. Скринінг проводили з використанням батистових тест-об'єктів. На тест-об'єкти наносили препарат з розрахунку 1 мл розчину відповідної концентрації на кожний тест-об'єкт. У робочі розчини занурювали інфіковані тест-об'єкти. Експозицію проводили протягом 60-ти хвилин при концентрації 0,05% за препаратом. Як поживне середовище для культивування використовували середовище ІГЛА, що містить амінокислоти з додаванням ембріональної бичачої сироватки і антибіотиків. На 4-7 добу відбувалось максимальне накопичення вірусу. Кожен дослід виконували у 3-х повторах. Результати віруліцидної активності наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Повторність досліджу	Концентрація (%)	Експозиція – 60 хвилин
1	0,05%	- - - -
2	0,05%	- - - -
3	0,05%	- - - -
КЖВ	-	###
КЗТО	-	###

ККТ	-	####
-----	---	------

Примітка:

наявність цитопатогенної дії поліовірусу

- - - - відсутність цитопатогенної дії поліовірусу

- дослідження не проводили

КЗТО – контроль зараженості тест-об’єктів поліовірусами

КЖВ – контроль життєздатності поліовірусів

ККТ – контроль культури клітин

Встановлено, що препарат «Сурфацид-НАТА» у концентрації 0,05% та експозиції 60 хвилин призводить до інактивації вірусу поліомієліту. Використання, як тест-об’єкту вірусу поліомієліту дозволяє екстраполювати противірусну дію до менш стійких вірусів, а саме: вірусних гепатитів А, В, С, D, вірусу імунodefіциту людини, кору, епідемічного паротиту, грипу, вірусу SARS-CoV-2, що викликає COVID-19, та інших вірусів. Таким чином препарат «Сурфацид-НАТА» за своєю віруліцидною активністю задовольняє вимогам, щодо його використання у закладах охорони здоров’я для проведення всіх видів дезінфекційної обробки.

Список використаних джерел

1. Наказ МОЗ України від 8 квітня 2009 року N 231. Про затвердження методичних рекомендацій "Визначення віруліцидної дії дезінфікуючих засобів"
2. ДСТУ EN 1040:2004 Засоби хімічні дезінфекційні та антисептичні. Основна бактерицидна активність. Частина 1. Метод випробовування та вимоги (стадія 1) (EN 1040:1997, IDT)

СИНТЕЗ КРЕМНЕЗЕМУ, МОДИФІКОВАНОГО АРОМАТИЧНИМИ АМІНАМИ

В роботі обговорюється одержання сорбентів на основі кремнезему з розчинного скла методом золь-гель осадження. Показана можливість модифікації поверхні синтезованих кремнеземів поліамінами шляхом їх окисної полімеризації з попередника дифеніламіну в процесі поетапної поліконденсації кремнезему.

Ключові слова. Рідке скло, пористі сорбенти, кремнеземи, модифікація ароматичними амінами

The paper discusses the preparation of silica-based sorbents from soluble glass by sol-gel deposition. The possibility of modifying the surface of synthesized silica with polyamines by their oxidative polymerization from the diphenylamine precursor in the process of stepwise polycondensation of silica is shown.

Keywords. liquid glass, porous sorbents, silicas, modification by aromatic amines

Поліпшення структурних характеристик сорбентів шляхом модифікації поверхні функціональними групами, молекулами, здатними зв'язувати певні субстрати, дозволяє підвищити їх чутливість і селективність. Зручним методом одержання кремнеземних сорбентів є золь-гель процес [1]. У колоїдно-хімічному золь-гель синтезі мікро- та наносилікатних матеріалів тривимірною полімерною сітчастою структурою кремнезему виникає через утворення місткових оксо-зв'язків Si–O–Si. На початку процесу відбувається гідроліз попередника синтезу з утворенням йонних або молекулярних сполук, які на наступному етапі вступають в хімічну реакцію поліконденсації. Гідроліз і часткова поліконденсація спочатку ведуть до виникнення кремнезолу, в якому тверді наночастинки SiO₂ мають малі розміри, знаходяться у завислому стані в дисперсійному середовищі. Їх поверхня має велику кількість активних груп, які під час подальшої зміни умов здатні зшиватися в гель. Гель формується у вигляді твердої пористої сітки або каркасу, в порах якого міститься рідина.

Якщо на стадії гелеутворення використовувати кислоти, то внаслідок поліконденсації виникає просторова полімерна сітка з розгалужених полімерних молекул полісилікатної кислоти. У присутності основ виникають структури, які представлені окремими глобулярними (сферичними) частинками, пов'язаними між собою невеликими ланцюжками силікатної кислоти.

Одержання сорбентів на основі кремнезему (силікагелю) з фіксованими нітрогеновмісними сполуками представляє особливий інтерес з огляду на їх високі комплексоутворювальні та (або) йонообмінні властивості. Вони здатні

достатньо ефективно вилучати йони важких металів, продукти переробки нафти та можуть бути носіями лікарських препаратів.

Попередником синтезу кремнезему був силікатний клей (ГОСТ 13078-81) з такими характеристиками: хімічна формула $\text{Na}_2\text{O}\cdot 3\text{SiO}_2$, масова частка SiO_2 – 24,8-34,0 %, масова частка Na_2O – 8,0-12,2 %, співвідношення $\text{Na}_2\text{O} : \text{SiO}_2$ приблизно становить 26 % : 74 %, силікатний модуль 2,7-3,4, густина 1,36-1,45 г/см³. Порцію силікатного клею розбавляли у 4 рази, після чого масова частка $\text{Na}_2\text{O}\cdot 3\text{SiO}_2$ в розчині становила приблизно 11,5-15,5 %, і фільтрували для видалення механічних домішок.

Модифікацію кремнезему нітрогеновмісними сполуками проводили реакцією хімічної окиснювальної поліконденсації дифеніламіну (ДФА) під час золь-гель синтезу сорбенту в умовах, за яких ДФА здатний окиснюватись, димеризуватись, утворювати, олігомерні сполуки і одночасно закріплюватись в структурі SiO_2 – кластера або агрегату. Для часткової гідрофобізації поверхні частинок кремнезему додавали полісилоксан ГКЖ-94 (дифенілсиландіол $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{Si}(\text{OH})_2$). Дифеніламін змішували з полісилоксаном ГКЖ-94 у середовищі бутилового спирту. Масові частки ДФА та ГКЖ у розчині становили 5 та 2,5 % відповідно. Присутність нітрогеновмісних сполук в структурі модифікованого кремнезему досліджували методами ІЧ-спектроскопії. ІЧ-спектри зразків реєстрували за кімнатної температури на інфрачервоному спектрофотометрі «Tensor-37», фірми «Bruker». Зразки ксерогелів модифікованого кремнезему готували пресуванням з КВг.

Рідке скло є нанокремнезолом – водним розчином NaOH , в якому знаходяться стійкі одномірні розчинні у воді структури – мономери, димери, тримери й об'ємні проточастинки кремнезему. Тривимірні нанорозмірні проточастинки кремнезолу виникають під дією OH^- -йонів середовища, присутність яких зумовлює утворення ланцюжків з чотирма і більше силікатними тетраедрами і зв'язування їх у циклічні структури: циклотетрамери $\text{Si}_4\text{O}_{12}^{8-}$ і більш складні біциклогексамери $\text{Si}_6\text{O}_{15}^{6-}$, біциклооктамери $\text{Si}_8\text{O}_{20}^{8-}$. Такі проточастинки мають центральну область з щільною упаковкою тетраедрів SiO_4^{4-} , аналогічною кристобаліту. Їх форма сферична, а поверхневі групи $\text{Si}-(\text{OH})$ надають частинкам негативний заряд (ізоелектрична точка поверхні нанокремнезему знаходиться в межах рН від 1,5 до 2), який компенсується Na^+ -катионами середовища. В лужному середовищі нормально до поверхні сферичних проточастинок золю можуть приєднуватися мономери, димери й інші олігомерні структури.

На першому етапі синтезу нагріванням пришвидчували гідроліз розчинного скла, що супроводжувалось різким зростанням лужності середовища до рН 8-10. Далі в одержаний кремнезоль додавали розчин дифеніламіну і ГКЖ-94 при інтенсивній гомогенізації і нагріванні за 80 °С. У такому середовищі на поверхні

вже сформованих наночастинок кремнезему відбувалась адсорбція органічних попередників. Подальша їх поліконденсація забезпечувалась додаванням в систему окисника амоній пероксидодисульфату $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ (співвідношення ДФА : АПС = 1 : 1) із різким зниженням рН (до рН 5). За таких рН внаслідок проходження інтенсивних процесів поліконденсації осаджували кремнегель, який промивали водою і висушували на повітрі з одержанням ксерогелю. Ксерогель висушували за температур 100 і 20 °С – відповідно зразки 1 та 2, які мали зелене та синє забарвлення.

За таких умов модифікації нанокремнезем виступає в ролі матриці, в структурі якої формуються зв'язані з поверхнею твердого тіла молекули органічної речовини. Одержаний композиційний матеріал має властивості мікропористих кремнеземних матеріалів.

Імобілізація ДФА і його аналогів на поверхні SiO_2 може бути зумовлена взаємодією електродонорних атомів Нітрогену молекул реагентів з полярними групами поверхні кремнезему. При цьому має місце нековалентне закріплення органічного реагенту, рис. 1.

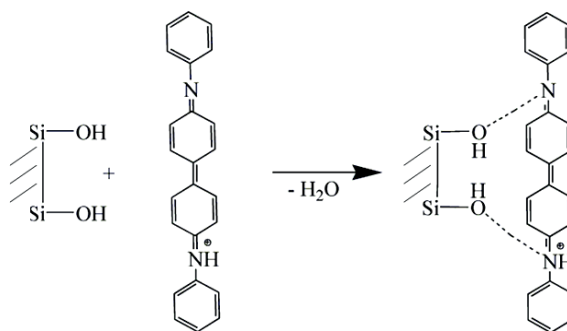


Рис. 1. Схема нековалентного

Формування полімерних структур з ароматичних амінів можна представити у вигляді схеми на рис. 2.

Ди- або полімеризація дифеніламіну відбувається з високою швидкістю внаслідок можливості утворення бензидинів. Реакція перебігає через ряд стадій, в яких утворюються інтермедіати – радикали дифеніламіну, рекомбінація яких може відбуватись по-різному і давати відповідно різні продукти окиснення ДФА.

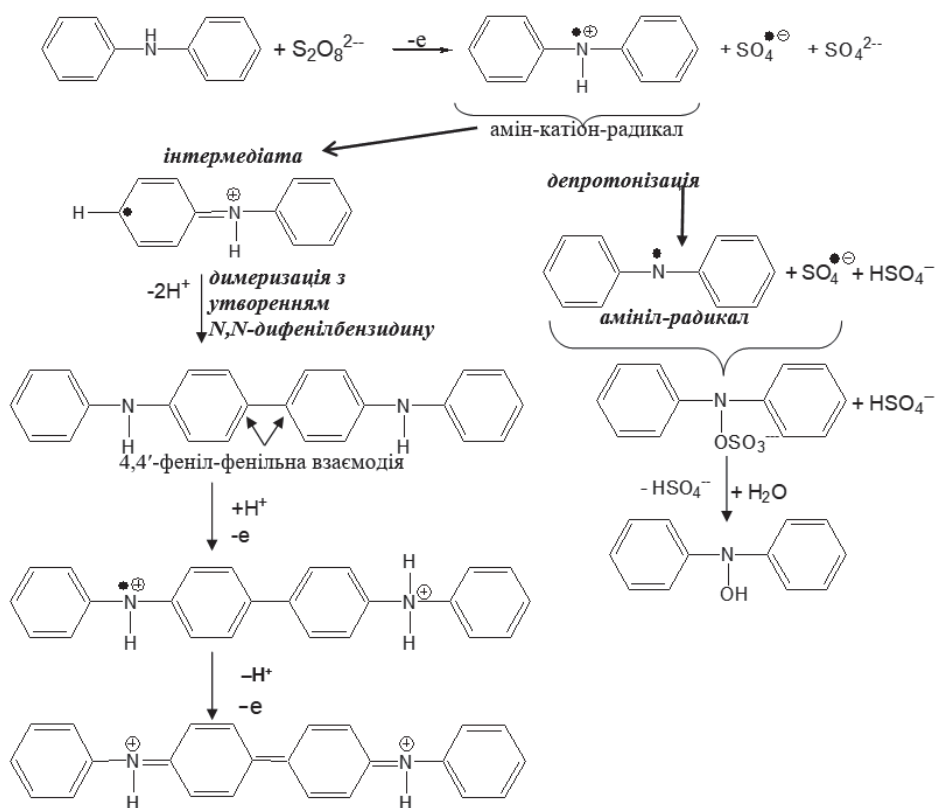


Рис. 2. Схема димеризації ДФА

Таким чином, утворення забарвлених у синій або зелений колір ксерогелів нанокремнезему має бути свідченням не лише адсорбції ДФА на поверхні частинок нанодисперсного кремнезему, але і його димеризації або олігомеризації внаслідок окиснення в умовах синтезу. Дійсно, синє забарвлення ксерогелю нанокремнезему з'являється, коли на останніх стадіях синтезу його висушували на повітрі за 100 °С. Зразок ксерогелю, який висушували за 20 °С, став зеленим – таке забарвлення очевидно є свідченням часткового розкладу дифенілдіфенохінондиіміну в кислому середовищі з утворенням продуктів жовтого кольору. Отже, можна зробити однозначний висновок, що у зазначених умовах синтезу одержали кремнезем, модифікований димерними або олігомерними сполуками – продуктами окиснення ДФА.

Про модифікацію кремнезему ДФА та продуктами його окиснення свідчать ІЧ-спектри, одержані в області 4000 – 400 см⁻¹ (рис. 3) [2]. Виявлені основні смуги поглинання кремнезему: смуга валентних коливань Si–O–Si при 1200 см⁻¹; широка смуга при 1090 см⁻¹, яка відповідає антисиметричним валентним коливанням зв'язку Si–O в Si–O–Si в тетрадрах, і смуга 790-803 см⁻¹ характерна для симетричних валентних коливань в тетраедрі [SiO₄].

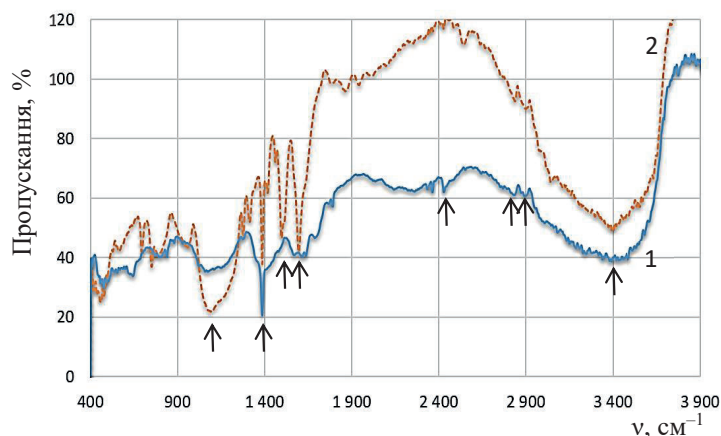


Рис. 2.13. ІЧ-спектри модифікованих ДФА кремнеземів:

- 1 – зразок, висушений за 100 °С (синє забарвлення);
- 2 – зразок, висушений за 20 °С (зелене забарвлення);

Крім типових піків силікагелю в спектрі присутні смуги поглинання води. Пік при 1640 см^{-1} відповідає деформаційним коливанням адсорбованих молекул води, які утворюють Н-зв'язки, тобто коли вода знаходиться в конденсованій фазі. Дуже широкий пік в діапазоні $3000 - 3700\text{ см}^{-1}$ є результатом накладення смуг валентних коливань гідроксильних груп, пов'язаних водневими зв'язками ($3650 - 3670\text{ см}^{-1}$), і валентних коливань адсорбованих молекул води (3400 см^{-1}). Інтенсивність цієї смуги дещо зменшується для зразка модифікованого кремнезему, висушеного за 100 °С ; відповідно сильно знижуються пік при 1640 см^{-1} і широка смуга $\sim 950\text{ см}^{-1}$, що відповідає лібраційним коливанням (ρ , повороти молекул води відносно водневих зв'язків) адсорбованих молекул води.

Ідентифікаційні полоси ариламінів – полоса валентних коливань груп N–H ($3450-3200\text{ см}^{-1}$) та деформаційних коливань N–H ($1650-1550\text{ см}^{-1}$) маскуються інтенсивними полосами, зумовленим валентними коливаннями гідроксильних груп поверхні кремнезему та адсорбованих молекул води. Проявляються полоси середньої інтенсивності валентних коливань C–N-груп ($1360-1220\text{ см}^{-1}$) та валентних –N=N– коливань в структурі сполуки Ar-N=N-Ar (1510 см^{-1}). Довести наявність адсорбованого ДФА та продуктів його окиснення можна також за полосами поглинання, характерними для ядер бензену: обертони валентних коливань C–H-зв'язку в ароматичному кільці ($2000-1660\text{ см}^{-1}$) та валентні коливання карбонового скелету ароматичного кільця ($1525-1475\text{ см}^{-1}$). Ці полоси присутні в ІЧ-спектрах обох зразків.

Таким чином, використання золь-гель методу дозволяє синтезувати мікроструктурний кремнеземний сорбент з розчинного скла і одночасно модифікувати його нітрогеновмісними ароматичними амінами. Останні

утворюють на поверхні кремнезему димерні або олігомерні структури. Умови промивання і висушування кремнеземного сорбенту впливають на будову нітрогеновмісних поверхневих шарів.

Список використаних джерел

1. Ciriminna R., Fidalgo A.M.A., Pandarus V., Béland F., Ilharco L. M., Pagliaro M. The Sol-Gel Route to Advanced Silica-Based Materials and Recent Applications Chemical Reviews, 2013. 113(8). DOI:[10.1021/cr300399c](https://doi.org/10.1021/cr300399c).
2. Методичні рекомендації до вивчення теми «Інфрачервона спектроскопія» з дисципліни «Фізичні методи дослідження речовини» для студентів спеціальностей 102 «Хімія», 014 «Середня освіта (Хімія)» / Укладачі доц. Юрченко О.М., проф. Кормош Ж.О., доц. Савчук Т.І., доц. Корольчук С.І. – Луцьк: ФОП Іванюк В.П. – 80 с.

УДК:

Божок І.П., Л.С. Сімонян

Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя

НАУКОВЕ УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ МОНІТОРИНГУ ЦІН НА АНТИБАКТЕРІАЛЬНІ ПРЕПАРАТИ

У статті викладено науково обґрунтовані результати моніторингу вітчизняного фармацевтичного ринку антибактеріальних препаратів для лікування негоспітальної пневмонії. Наведено розраховані показники ліквідності цін на препарати, що досліджуються у розрізі фармакотерапевтичних груп.

Ключові слова: фармацевтичний ринок, моніторинг, антибактеріальні препарати, негоспітальна пневмонія, ціни.

The article presents scientifically substantiated results of monitoring the domestic pharmaceutical market of antibacterial drugs for the treatment of community-acquired pneumonia. It provides calculated liquidity indicators of drug prices under study, categorized by pharmacotherapeutic groups.

Keywords: pharmaceutical market, monitoring, antibacterial drugs, community-acquired pneumonia, prices.

Негоспітальна пневмонія (НП) на сьогодні залишається глобальною та актуальною медико-соціальною проблемою. Вона як і раніше входить до групи найбільш розповсюджених захворювань, є провідною причиною смертності від інфекційних захворювань та призводить до величезних економічних збитків у всіх країнах світу незалежно від рівня їх розвитку.

Пневмонія найчастіша причина смерті в усіх вікових групах, щорічно від цієї нозології вмирає приблизно 4 мільйони смертей (7 % загальних випадків смертей у світі) [1].

В Україні захворюваність на пневмонію серед дорослого населення за 2021 р. складала 448,7 випадку на 10 тис. населення, смертність – 12,0 випадку на 10 тис. населення [1]. Враховуючи дані актуальним є системний моніторинг цін та аналіз цінових характеристик антибактеріальних препаратів.

Метою роботи було наукове узагальнення результатів аналізу цін на антибактеріальні препарати для лікування негоспітальної пневмонії, що займає перше місце у структурі інфекційних захворювань населення України, а саме провести розрахунок середніх роздрібних цін на антибактеріальні препарати, коефіцієнтів ліквідності ціни, що аналізувалися з наступним обґрунтуванням загальних тенденцій [2-5].

Для визначення динаміки змін, притаманних вітчизняному оптовому фармацевтичному ринку, були проаналізовані пропозиції антибактеріальних препаратів, які використовуються для лікування пневмонії. Встановлено, що дистриб'юторами станом на січень 2024 р. зареєстровано 502 антибактеріальних ЛЗ протимікробної дії з урахуванням форм випуску.

Так найбільшу питому вагу в структурі зареєстрованих торгових назв антибактеріальних ЛЗ без урахування форм випуску займають препарати груп цефтриаксону та норфлораксацину (табл. 1).

Таблиця 1

**Аналіз даних реєстрації (січень 2024 року)
антибактеріальних препаратів згідно з МНН.**

АТС код	INN препарату	Кількість зареєстрованих торгових назв	Питома вага, %
		без урахування форм випуску	без урахування форм випуску
Антибактеріальні засоби для системного застосування			
J01CR02	Амоксицилін	71	14,14
J01DD04	Цефтриаксон	102	20,32
J01DD08	Цефикс	22	4,38
J01FA09	Кларитроміцин	75	14,94
J01FA10	Азитроміцин	126	25,1
J01MA06	Норфлораксацин	11	2,19
J01MA12	Леволораксацин	95	18,93
Всього		502	100

Співвідношення торгових найменувань препаратів іноземного та вітчизняного виробництва складає 56,5:43,5.

В Україні доступність ЛЗ є пріоритетним напрямком Національної лікарської політики, що відповідає світовим тенденціям посилення державного регулювання систем охорони здоров'я. Важливою складовою доступності ЛЗ є економічна доступність, яка визначається рівнем цін на ЛЗ [6].

В ході експерименту проведено дослідження цінових характеристик антибактеріальних препаратів для лікування пневмонії, що були представлені на вітчизняному оптовому ринку станом на січень 2024 року. Зокрема визначена динаміка змін середньоарифметичних зважених оптових цін, коефіцієнту ліквідності, коефіцієнтів їх адекватності платоспроможності т. Для аналізу були використані дані інформаційно-аналітичної системи «Моріон».

Нами був розрахований середній індекс цін на антибактеріальні ЛЗ для лікування пневмонії за 2021/2024 рр, який склав 1,28. Тобто, в середньому за останні три роки ціни на противірусні та антибактеріальні ЛЗ, що досліджуються, зросли майже на 26%. Загальну тенденцію до збільшення цін можна пояснити складним військовими умовами в країні, а також домінуванням на вітчизняному оптовому фармацевтичному ринку імпорتنих антибактеріальних ліків, вартість яких залежить від коливання курсу валют. В той же час вартість антибактеріальних ЛЗ вітчизняного виробництва також збільшується, що часто пов'язано зі специфікою вітчизняного виробництва ЛЗ, яке базується на застосуванні у виробництві ЛЗ імпорتنих субстанцій.

В ході дослідження було проаналізовано також коефіцієнти ліквідності цін на противірусні та антибактеріальні ЛЗ у період 2021/2024 року. Коефіцієнт ліквідності відображає ступінь конкуренції на фармацевтичному ринку та деякою мірою характеризує доступність препарату [4,5].

Коефіцієнти ліквідності на антибактеріальні ЛЗ такі як: амоксицилін та цефтриаксон у 2024 році перевищували 0,5%, що свідчить о коливанні цін від 50% та вище. Коефіцієнт ліквідності перевищує показник 0,5 за 148-ми торгових назвах препаратів, але в загальних показниках 0,5 не перевищують 70,4% кількості препаратів, що характеризує стан конкуренції на ринку антибактеріальних препаратів як стабільний.

Узагальнюючи отримані дані розрахунків, можна зазначити, що стан вітчизняного фармацевтичного ринку на сучасному етапі є відносно прийнятним до споживачів, але потребує подальших досліджень для стимулювання вітчизняного виробництва та збільшення доступності ЛЗ для населення.

Список використаних джерел

1. Феценко Ю. І., Белослудцева К. О., Голубовська О. А. [та ін.] Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія та профілактики. Адаптована клінічна настанова,

- заснована на доказах. Уніфікований протокол надання медичної допомоги дорослим хворим на негоспітальну пневмонію. К., 2016. С. 111
2. Мендрік О.А. Методи фармакоекономічного аналізу медикаментозного лікування онкологічних захворювань/ О.А.Мендрік, А.В.Гайсенко, Ю.И. Михайлович та інш.//. Клиническая онкология. – 2011. - № 4 (4). - С. 4-7.
 3. Мнушко З.М. Методичні рекомендації з обґрунтування переліку ноотропних лікарських засобів для внесення до формулярного списку на рівні лікувального закладу / З.М. Мнушко, Є.О. Проценко. – Х.: СПДФЛ “Білоусова”, 2007. – 25 с.
 4. Неченко А. С. Ретроспективний аналіз фармацевтичного ринку противірусних препаратів та імуностимуляторів для лікування грипу / А. С. Немченко, Л. С. Сімонян // Вісник фармації – 2012 – №3 – С. 20–23.
 5. Неченко А. С. Дослідження фармацевтичного ринку антибактеріальних препаратів для лікування постгрипозної пневмонії / А. С. Немченко, Л. С. Сімонян // Фармацевтичний часопис – 2012 – №4 (24) – С.120–124.
 6. Толочко В.М., Немченко О.А./ Клініко-економічне дослідження стану фармацевтичного забезпечення хворих на бронхіальну астму //Запорожский медицинский журнал. — 2010. — Т. 12, №2. — с. 130–136.

УДК:

Борта Г.Е.¹, Бак Є.О.¹, Філеп М.Й.^{1,2}

¹*Закарпатський угорський інститут імені Ференца Ракоці II*

²*ДВНЗ «Ужгородський національний університет»*

СИНТЕЗ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ГЕТЕРОПОЛІСОЛЕЙ ВАНАДІЮ (V)

Синтезом у водному розчині одержано кристали $(\text{NH}_4)_7(\text{PV}_{12}\text{O}_{36}) \times n\text{H}_2\text{O}$. Одержані кристали досліджено методами РФА, ДТА та спектроскопією дифузного відбивання. Вирощені монокристали $(\text{NH}_4)_7(\text{PV}_{12}\text{O}_{36}) \times n\text{H}_2\text{O}$ є фазово одно-рідними. Аналіз спектрів дифузного відбивання порошку $(\text{NH}_4)_7(\text{PV}_{12}\text{O}_{36}) \times n\text{H}_2\text{O}$ вказує значну пропускну здатність (60%) у спектральній області 700-1100 нм.

Ключові слова: поліоксометалати, фазовий аналіз, монокристали.

Crystals of $(\text{NH}_4)_7(\text{PV}_{12}\text{O}_{36}) \times n\text{H}_2\text{O}$ were obtained by synthesis in aqueous solution. The obtained crystals were studied by XRD, DTA and diffuse reflectance spectroscopy. The grown single crystals of $(\text{NH}_4)_7(\text{PV}_{12}\text{O}_{36}) \times n\text{H}_2\text{O}$ are phase homogeneous. The analysis of the diffuse reflectance spectra of

$(\text{NH}_4)_7(\text{PV}_{12}\text{O}_{36}) \times n\text{H}_2\text{O}$ powder shows a significant transmittance (60%) in the spectral region of 700-1100 nm.

Keywords: polyoxometalates, phase analysis, single crystals.

Гетерополісполуки або поліоксометалати (ПОМ) – це складні сполуки, до складу яких входить поліаніон побудований навколо центрального атому (гетероатома Mo, W, Cr, V), до якого приєднані периферійні групи атомів, зазвичай неметали (P, Si). Обидва типи атомів є координованими атомами кисню. Як і перехідні метали так і неметали знаходяться у найвищому ступені окислення. Ці поліаніони мають чітко визначену структуру і можуть бути згруповані відповідно до співвідношення поліатомів до гетероатомів та розташування атомів. Найбільш поширеними є структури Кеггіна із загальною формулою $[\text{XM}_{12}\text{O}_{40}]^{n-}$ та Доусона – $[\text{X}_2\text{M}_{18}\text{O}_{62}]^{n-}$ [1,2]. Дані поліядерні комплекси відомі своїми чудовими окисно-відновними властивостями. Ці властивості дозволяють застосовувати їх у широкому діапазоні, включаючи використання як антибактеріальних та протиракових агентів, каталізаторів, катодних матеріалів та реагентів для якісного визначення різних груп органічних сполук (поліфеноли) [2-4].

Метою даної роботи є синтез та ідентифікація нових гетерополісполук кислот на основі ванадію (V). Для вибору потенційних сполук для синтезу здійснено аналіз літературних даних. Найбільш дослідженими є сполуки зі структурою Кеггіна – $\text{XM}_{12}\text{O}_{40}^{n-}$ – $[\text{NH}_4]_3[\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}]$, $[\text{NH}_4]_3[\text{PW}_{12}\text{O}_{40}]$ [1,2], однак відомості щодо подібних ванадієвих сполук є обмеженими. Наш вибір зупинився на сполуці $(\text{NH}_4)_7(\text{PV}_{12}\text{O}_{36})$, що потенційно відноситься до фаз із структурою Кеггіна.

Синтез сполуки $(\text{NH}_4)_7(\text{PV}_{12}\text{O}_{36})$ здійснювали з водного розчину. У якості вихідних компонентів використовували високочисті солі (ч.д.а.). В результаті вирощування способом повільного випаровування при кімнатній протягом 14 днів одержано кристали 12-амоній ванадофосфату $(\text{NH}_4)_7\text{PV}_{12}\text{O}_{36}$ темно-синього кольору розміром ~ 2-3 мм (Рис.1).

Одержані кристали досліджували методами рентгенівського фазового аналізу (РФА, дифрактометр Proto AXRD Benchtop), диференційного термічного аналізу (ДТА, термопара типу К, еталон Al_2O_3) та спектроскопії дифузного відбивання (InSpect UV-1700).

Відомості щодо кристалічної структури $(\text{NH}_4)_7\text{PV}_{12}\text{O}_{36}$ відсутні. Фазовий аналіз вирощених кристалів не виявив рефлексів вихідних компонентів та інших фаз, що вказує на повноту проходження синтезу (Рис.1.).

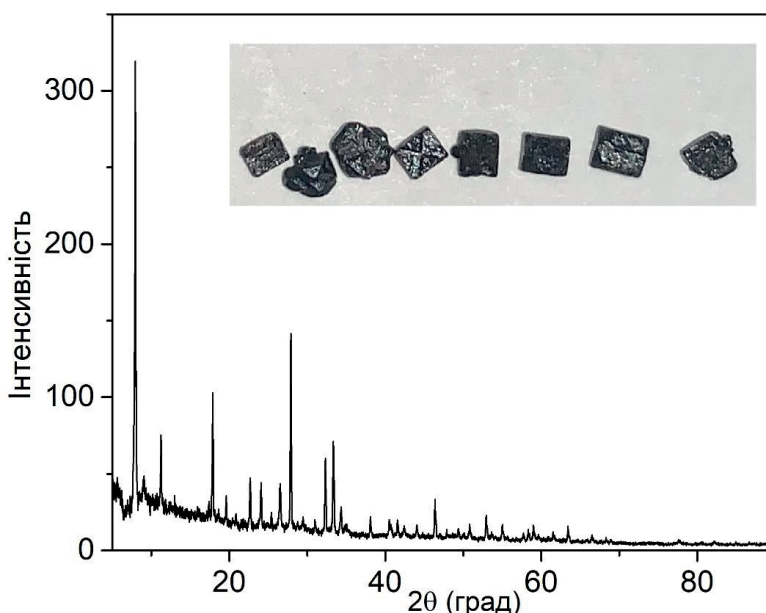


Рис.1. Дифрактограма синтезованої сполуки $(\text{NH}_4)_7\text{PV}_{12}\text{O}_{36}$. На вставці представлено синтезовані кристали $(\text{NH}_4)_7\text{PV}_{12}\text{O}_{36}$

Результати термічного аналізу (Рис.2 а) вказують на складний характер розкладу фази $(\text{NH}_4)_7\text{PV}_{12}\text{O}_{36}$, що потребує подальших досліджень. Однак наявність ендотермічних ефектів при 82°C та 211°C вказує на наявність кристалізаційної води, тому коректнішим є запис $(\text{NH}_4)_7(\text{PV}_{12}\text{O}_{36}) \times n\text{H}_2\text{O}$.

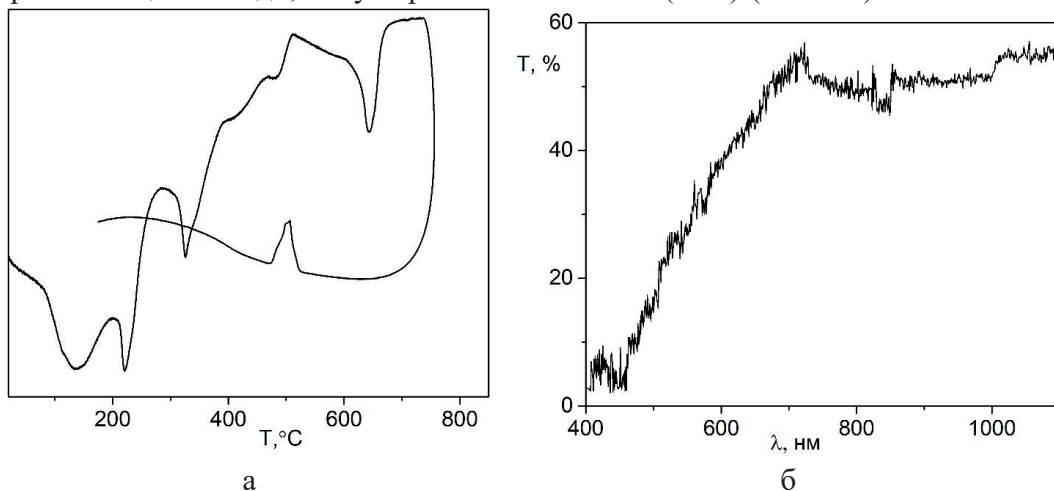


Рис. 2. Термограма (а) та спектр дифузного відбивання (б) $(\text{NH}_4)_7(\text{PV}_{12}\text{O}_{36})$

Спектр дифузного відбивання порошку $(\text{NH}_4)_7(\text{PV}_{12}\text{O}_{36}) \times n\text{H}_2\text{O}$ вказує значну пропускну здатність у спектральній області 700-1100 нм. У

спектральному діапазоні менше 400 нм зразок $(\text{NH}_4)_7(\text{PV}_{12}\text{O}_{36}) \times n\text{H}_2\text{O}$ характеризується близьким до нуля значенням пропускання.

Список використаних джерел

1. Hutin M., Rosnes M.H., Long D.L., Cronin L. Polyoxometalates: Synthesis and Structure – From Building Blocks to Emergent Materials. *Comprehensive Inorganic Chemistry II, Vol 2.* / editors Reedijk J., Poeppelmeier K. Oxford: Elsevier; 2013.P. 241-269.
2. Gumerova, N., Rompel, A. Synthesis, structures and applications of electron-rich polyoxometalates. *Nat. Rev. Chem.* 2018. 2. 0112.
3. Long D.L., Burkholder E., Cronin L. Polyoxometalate clusters, nanostructures and materials: From self assembly to designer materials and devices. *Chem. Soc. Rev.* 2007. Vol.36. №.1. P. 105–121.
4. Rhule J.T., Hill C.L., Judd D.A. Polyoxometallates in Medicine. *Chem. Rev.* 1998. Vol.98. № 1. P. 327–357.

УДК: 546.72 + 546.73 + 546.74 + 546.562 + 547.461.2

Боргато Я.-С., Вітез К.С., Калинюк Л.І., Фанчики А.-М.Ш., Філеп М.Й.

Закарпатський угорський інститут імені Ференца Ракоці II

ОДЕРЖАННЯ ОКСАЛАТІВ d-МЕТАЛІВ

Взаємодією еквімолярних кількостей іонів Me^{2+} та $\text{C}_2\text{O}_4^{2-}$ ($\text{Me}^{2+} - \text{Fe}^{2+}, \text{Co}^{2+}, \text{Ni}^{2+}, \text{Cu}^{2+}$) у водному розчині одержано порошки оксалатів $\text{FeC}_2\text{O}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$, $\text{NiC}_2\text{O}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$, $\text{CoC}_2\text{O}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$ та $\text{CuC}_2\text{O}_4 \times \text{H}_2\text{O}$. Синтезовані зразки досліджували методом РФА. Встановлено фазову однорідність досліджуваних зразків. З використанням формули Шеррера розраховано розміри кристалів. ими. Одержані значення розмірів кристалітів становлять: 28 нм – $\text{FeC}_2\text{O}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$, 17 нм – $\text{NiC}_2\text{O}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$, 21 нм – $\text{CoC}_2\text{O}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$ та 19 нм – $\text{CuC}_2\text{O}_4 \times \text{H}_2\text{O}$.

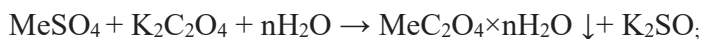
Ключові слова: оксалати металів, фазовий аналіз, кристаліти.

Powders of oxalates $\text{FeC}_2\text{O}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$, $\text{NiC}_2\text{O}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$, $\text{CoC}_2\text{O}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$, $\text{CoC}_2\text{O}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$, and $\text{CuC}_2\text{O}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$ were obtained by the interaction of equimolar amounts of Me^{2+} and $\text{C}_2\text{O}_4^{2-}$ ions ($\text{Me}^{2+} - \text{Fe}^{2+}, \text{Co}^{2+}, \text{Ni}^{2+}, \text{Cu}^{2+}$) in aqueous solution. The synthesized samples were analyzed by XRD. The phase homogeneity of the investigated samples was established. The crystallite sizes were calculated using the Scherrer's formula. The obtained values of crystallite sizes are as follows: 28 nm for $\text{FeC}_2\text{O}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$, 17 nm for $\text{NiC}_2\text{O}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$, 21 nm for $\text{CoC}_2\text{O}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$, and 19 nm for $\text{CuC}_2\text{O}_4 \times \text{H}_2\text{O}$.

Keywords: metal oxalates, phase analysis, crystallites.

Оксалати ($C_2O_4^{2-}$) - широко використовувані сполуки у хімічній технології та промисловості. Так, окрім використання як реагентів в аналітичній хімії оксалати перехідних металів також привертають все більшу увагу як електродні матеріали для суперконденсаторів та новітніх твердотільних батарей, каталізатори та реагенти органічного синтезу, у металургії для відновлення металів та одержання оксидів. Дані сфери використання обумовлені як особливостями кристалічної структури так і хімічними властивостями. Оскільки у значній мірі оксалати металів використовуються у формі мілкодисперсних порошків (мікро- та нанорозмірних), що зумовлено великою питомою поверхнею даних порошків. Тому, метою даної роботи є дослідження процесу простого методу утворення оксалатів d-металів. Для дослідження обрано оксалати Fe^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+} та Cu^{2+} .

Синтез оксалатів здійснювали з водного розчину. У якості джерела іонів металів Me – Fe^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+} та Cu^{2+} використовували відповідні сульфати металів, а як джерело оксалат-іонів використовували $K_2C_2O_4 \times H_2O$. Всі вихідні солі додатково очищували перекристалізацією. Концентрація солей становила 0.65 моль/дм³. Для запобігання гідролізу відповідних сульфатів до розчину солей додавали 2 см³ H_2SO_4 із концентрацією 0.5 моль/дм³. Одержання MeC_2O_4 здійснювали реакцією еквімолярних кількостей ($Me^{2+} : C_2O_4^{2-} = 1:1$) відповідних солей за реакцією:



n = 2 для Fe^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+} та n = 1 для Cu^{2+} .

Одержані осади оксалатів відфільтровували, промивали на фільтрі дистильованою водою та сушили в ексікаторі. В результаті одержано по ~ 5 г кристалічних оксалатів $MeC_2O_4 \times nH_2O$. Синтезовані зразки досліджували методом рентгенівського фазового аналізу (РФА) з використанням порошкового дифрактометру Proto AXRD Benchtop.

За результатами досліджень методом РФА (Рис.1) встановлено, що у синтезованих зразках присутня лише одна система дифракційних рефлексів, що вказує на фазову однорідність одержаних зразків.

Інтенсивність та форма дифракційних піків досліджуваних зразків вказує на значну дисперсність одержаних порошків. Для оцінки розміру кристалітів (області когерентного розсіювання) використано відому формулу Шеррера, що об'єднує розмір кристалів та уширення дифракціонного піку:

$$d = \frac{K \times \lambda}{\beta \times \cos\theta_\beta}$$

де K – стала, що характеризує форму частинки і рівна 0.89, λ – довжина хвилі рентгенівського випромінювання, β – ширина піку на половині його висоти для аналізованого піку на позиції θ_β .

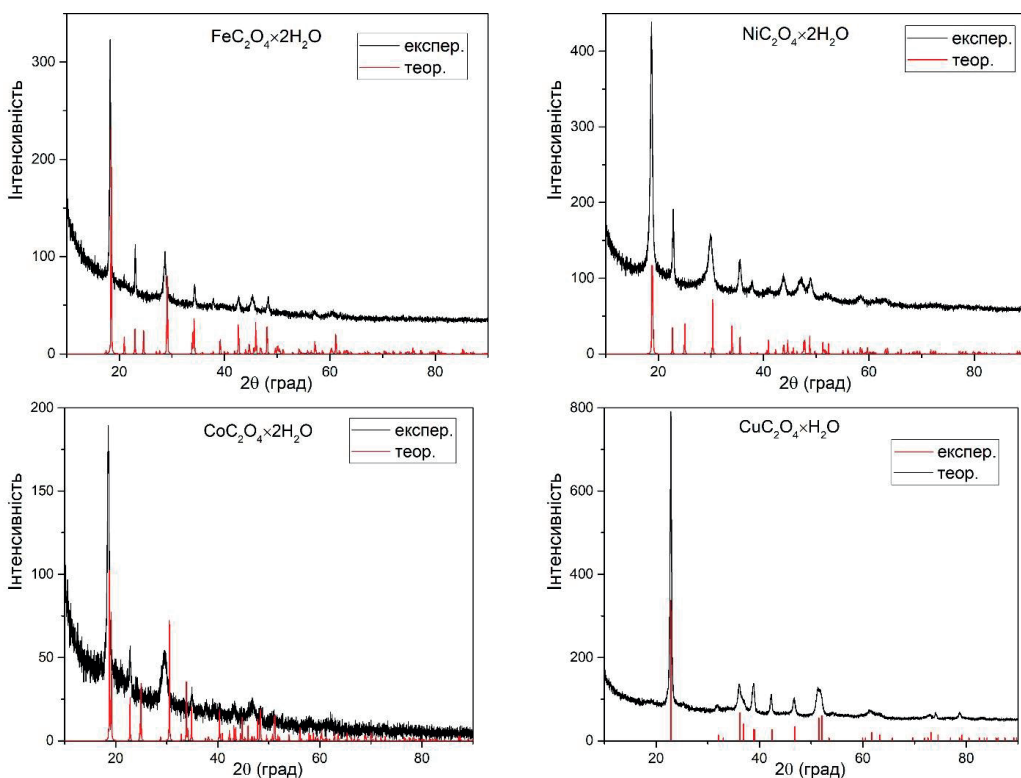


Рис.1. Експериментальні та теоретичні дифрактограми синтезованих оксалатів.

Одержані значення розмірів кристалітів становлять: 28 нм – $\text{FeC}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 17 нм – $\text{NiC}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 21 нм – $\text{CoC}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ та 19 нм – $\text{CuC}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$.

Таким чином в результаті дослідження встановлено, що при синтезі оксалатів d-металів із відносно розведених розчинів вдається отримати мілкодисперсні порошки із середнім розміром кристалітів $17 \div 28$ нм.

УДК 547.462+547.586.3

**Кицькай І.О., Леськів В.В., Петрушка Б.М.,
Тулайдан Г.М., Симчак Р.В., Барановський В.С.**

*Тернопільський національний педагогічний університет
імені Володимира Гнатюка*

ВЗАЄМОДІЯ ТЕТРАФЛУОРОБОРАТУ 1,4-ФЕНІЛЕНБІСДІАЗОНІУ З АНГІДРИДАМИ МАЛЕЇНОВОЇ І ЦИТРАКОНОВОЇ КИСЛОТ В УМОВАХ РЕАКЦІЙ ГАЛОГЕН- І ТІОЦІАНОАРИЛЮВАННЯ

Досліджено взаємодію тетрафлуороборату 1,4-феніленбисдіазонію з малеїновим і цитраконовим ангідридом в умовах реакції аніонарилювання. Встановлено, що основним напрямком проходження реакції є утворення продуктів хлор(бром)-арилування за участю однієї діазогрупи арилюючого реагенту з

одночасним розкриттям ангідридного циклу. Взаємодія тетрафлуороборату 1,4-феніленбісдіазонію з малеїновим та цитраконовим ангідридами у присутності роданід-аніонів відбувається без участі ненасиченої сполуки і супроводжується нуклеофільним заміщенням обох діазогруп на тіоціанат-йон.

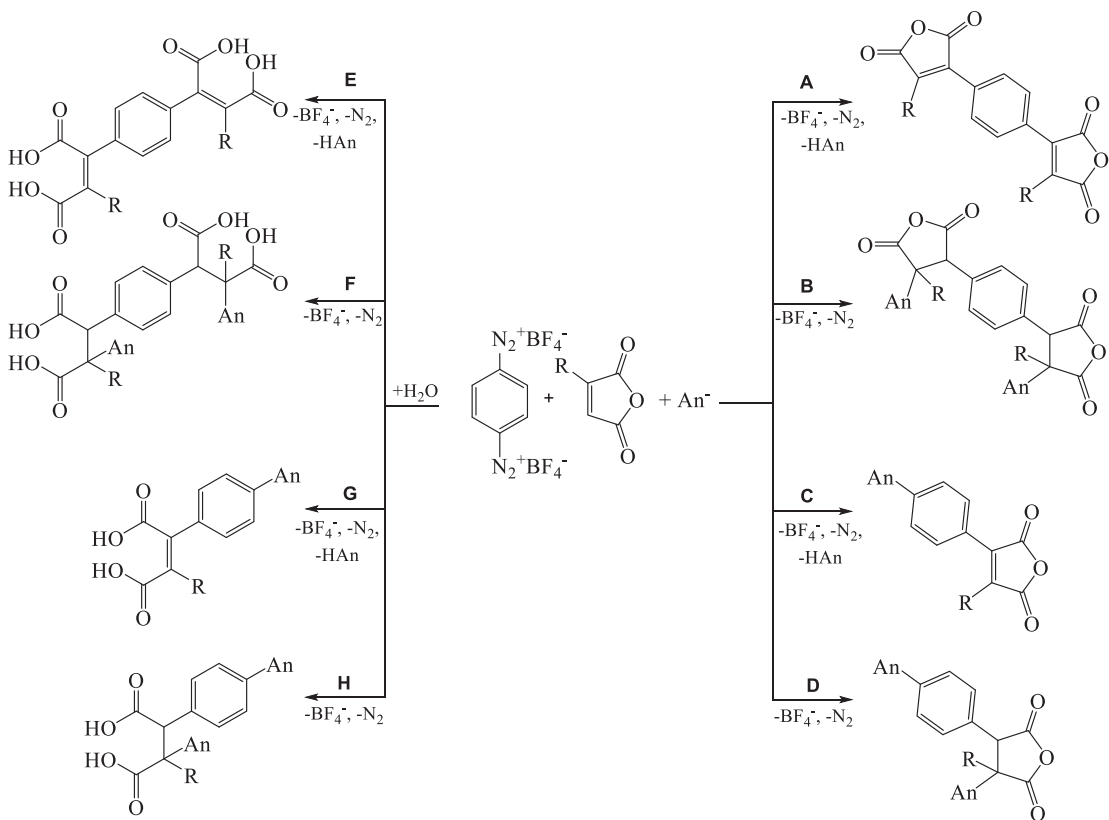
The interaction of 1,4-phenylenebisdiazonium tetrafluoroborate with maleic and citraconic anhydride under the conditions of the anionarylation reaction was studied. It was established that the main route of the reaction is the formation of chloro(bromo)arylation products with the participation of one diazo group of the arylating reagent with simultaneous opening of the anhydride cycle. The interaction of 1,4-phenylenebisdiazonium tetrafluoroborate with maleic and citraconic anhydrides in the presence of rhodanide anions occurs without the participation of an unsaturated compound and is accompanied by nucleophilic substitution of both diazo groups by thiocyanate ion.

Ключові слова: тетрафлуороборат 1,4-феніленбісдіазонію, аніонарилювання, ангідриди малеїнової і цитраконової кислот, 2-хлоро(бромо)-3-[4-хлоро(бромо)-феніл]-(2-метил)бутандіові кислоти.

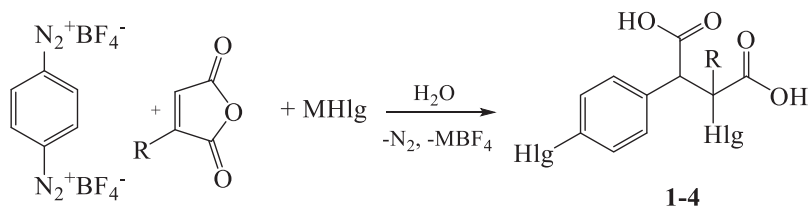
Оскільки реакція аніонарилювання дозволяє модифікувати кратний зв'язок ненасиченого субстрату за рахунок регіоселективного введення арильного фрагменту та аніона [1], тому, з метою вивчення впливу карбонільних груп ангідридного фрагменту на активацію подвійного зв'язку в молекулах ненасичених сполук, нами в реакціях галоген- і тіоціанатоарилювання досліджені ангідриди малеїнової і цитраконової кислот.

Аналіз структури ангідридів ненасичених дикарбонових кислот вказує на можливість проходження їх реакцій з ароматичними солями бісдіазонію в присутності аніонів-нуклеофілів за кількома маршрутами: приєднання арильного радикалу до атома вуглецю подвійного зв'язку (арилювання) (маршрут А), приєднання арильного радикалу та аніона до С=C-зв'язку (аніонарилювання) (маршрут В), арилювання (аніонарилювання) за участю однієї діазогрупи з паралельним нуклеофільним заміщенням іншої на відповідний аніон (маршрути С і D) та аналогічні маршрути (Е, F, G, H), які додатково супроводжуються розкриттям ангідридного циклу [2, 3].

Відомо, що роданід-аніон – це амбідентний нуклеофіл, здатний утворювати хімічні зв'язки як за участю атома сірки (тіоціанати), так і азоту (ізотіоціанати). Не винятком є реакції ароматичних солей діазонію з ненасиченими сполуками в присутності роданідів, продуктами яких можуть бути як арилалкільні тіоціанати, так й ізотіоціанати. Проте, в переважній більшості випадків, основними є продукти тіоціанатоарилювання, що пояснюється домінуючим радикальним механізмом реакції.



Нами встановлено, що тетрафлуороборат 1,4-феніленбїсдіазонїю взаємодїє з малеїновим і цитраконовим ангїдрїдами і галогенїдами у водно-ацетоновому (1:2) середовищі з утворенням продуктів галогенарилування за участю однієї діазогрупи і нуклеофїльного замїщення іншої на галогенїд-їон – 2-хлоро(бромо)-3-[4-хлоро(бромо)фенїл]-(2-метил)бутандїових кислот **1-4** за схемою:



1-4: R=H (**1**, **2**), Me (**3**, **4**); Hlg = Cl (**1**, **3**), Br (**2**, **4**); M = Na, K.

Реакції галогенарилування відбувається при $-15 \div 10^\circ\text{C}$, у присутності каталізатора – тетрафлуороборату міді (II). Оптимальне співвідношення реагентів: сіль діазонїю – ненасичений ангїдрїд – галогенїд калїю (натрію) – тетрафлуороборат купруму (II) складає 1,2 : 1 : 1,3 : 0,1. Виходи продуктів арилування в досліджених умовах становлять 39-56% в розрахунку на ненасичений ангїдрїд. 2-Галогено-3-(4-галогенофенїл)-(2-метил)бутандїові кислоти **1-4** – безбарвні кристалїчні речовини з температурами плавлення $218-260^\circ\text{C}$, нерозчинні у воді, добре розчинні у метанолі, етанолі і ацетоні.

Показано, що в умовах реакції тіоціанатоарилування малеїнового і цитраконового ангідридів дедіазоніювання тетрафлуороборату 1,4-феніленбісдіазонію відбувається виключно за маршрутом реакції Зандмейєра-Гаттермана з утворенням суміші 1,4-дитіоціанато- (85%) і 1,4-діізотіоціанато-бензену (15%).

В ІЧ спектрах кислот **1-4** спостерігаються характеристичні смуги поглинання карбонільної ($1704-1734\text{ cm}^{-1}$) групи. Ароматичні ядра характеризується смугами валентних $\text{C}=\text{C}$ ($1582-1594\text{ cm}^{-1}$) і деформаційних коливань $\text{C}-\text{H}$ ($760-752\text{ cm}^{-1}$). Широкі смуги з максимумами при $3432-3424\text{ cm}^{-1}$ вказують на наявність в структурі сполук **1-4** ОН-груп, зв'язаних між собою водневими зв'язками, а прояв двох максимумів в ділянці характеристичних частот $\text{C}=\text{O}$ -групи – на несиметричність молекули внаслідок приєднання арильного фрагменту та атома галогену.

Спектри ^1H ЯМР містять сигнали протонів ароматичних ядер, які утворюють два дублети в ділянці 7.57-6.90 м.ч. Протони карбоксильних груп резонують в слабкому полі (13.28-13.01 м.ч.), а протони метинових груп, зв'язаних з атомом галогену, сполук **1, 2** утворюють дублети при 4.77-4.72 м.ч. з КССВ 11.6-10.8 Гц. Протони СН-груп, зв'язаних з ароматичними ядрами, проявились дублетами при 4.02-3.95 м.ч. з КССВ 10.8-12.0 Гц.

Співвідношення інтегральних інтенсивностей сигналів протонів ароматичних ядер і метинових груп свідчить про проходження реакцій за участю однієї діазогрупи арилюючого реагенту. Інша діазогрупа вступає у реакцію нуклеофільного заміщення на відповідний аніон.

Таким чином, основними продуктами реакції тетрафлуороборату 1,4-феніленбісдіазонію з ангідридами малеїнової цитраконової кислот у присутності галогенід-аніонів є 3-арил-2-галогенбутандіові кислоти, тобто взаємодія відбувається за маршрутом реакції аніонарилювання з одночасним розкриттям ангідридного циклу (маршрут **Н**).

Встановлені нами закономірності свідчать, що за наявності у структурі арилюючого реагенту двох діазогруп можна паралельно поєднувати реакції аніонарилювання і Зандмейєра-Гаттермана в процесі дедіазоніювання. Обов'язковою умовою такого хемо- та регіоселективного контролю реакції є наявність взаємовпливу обох діазогруп через систему ароматичного ядра, що має місце для діазонієвих солей на основі *n*-фенілендіаміну.

Експериментальна частина

ІЧ спектри сполук **1-4** записані у вигляді таблеток з KBr на спектрометрі SPECORD M80 в діапазоні $4000-400\text{ cm}^{-1}$. Спектри ^1H ЯМР отримані в $\text{DMSO}-d_6$ на приладі Bruker Avance DRX-500 (500 МГц), зовнішній стандарт – ТМС. Елементний аналіз проводили за стандартними методиками. Дані елементного аналізу відповідають брутто-формулам. Індивідуальність синтезованих сполук встановлювали методом тонкошарової хроматографії (ТШХ) на пластинках

Silufol UV-254 (елюент - бензол : дихлорометан :ацетон (4:3:1)).

2-Хлоро-3-(4-хлорофеніл)бутандіова кислота (1)

До 3.9 г (0.04 моль) малеїнового ангїдриду і 1.4 г (0.004 моль) гексагїдрату тетрафлуороборату міді (II) в 120 мл водно-ацетонової суміші (1:2) додавали при перемішуванні 8.0 г (0.042 моль) тетрафлуороборату 1,4-фенїленбїсдіазонїю. Азот виділявся при $-14 \div -12^{\circ}\text{C}$ впродовж 45 хв. Після припинення виділення азоту реакційну суміш обробляли 50 мл діетилового етеру, витяжки промивали водою і сушили сульфатом магнїю. Після відгонки етеру до залишку додавали 20 мл петролейного ефіру (фракція $40-60^{\circ}\text{C}$), в результаті чого відбувалася його кристалізація. Після перекристалізації з дихлорометану одержали 3.6 г (39%) сполуки **1** у вигляді безбарвних кристалів з $T_{\text{пл.}} = 231-232^{\circ}\text{C}$. $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}_4\text{Cl}_2$. ІЧ спектр (ν , cm^{-1}): 1728, 1712 (C=O). Спектр ^1H ЯМР (δ , м.ч.): 13.28 ш.с (2H, COOH); 7.57 д, 7.35 д (4H, C_6H_4); 4.77 д ($J_{\text{HH}} 11.6$ Гц) (1H, CH(Cl)); 4.02 д ($J_{\text{HH}} 12.0$ Гц) (1H, CH- C_6H_4 -).

2-Бromo-3-(4-бromoфеніл)бутандіова кислота (2)

Синтез проводили за аналогічною сполуці **1** методикою. Одержали 4.4 г (48%) сполуки **2** у вигляді безбарвних кристалів з $T_{\text{пл.}} = 246-248^{\circ}\text{C}$ (з дихлорометану). $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}_4\text{Br}_2$. ІЧ спектр (ν , cm^{-1}): 1724, 1704 (C=O). Спектр ^1H ЯМР (δ , м.ч.): 13.27 ш.с, 13.06 ш.с (2H, COOH); 7.24 д, 7.15 д (4H, C_6H_4); 4.76 д ($J_{\text{HH}} 10,8$ Гц) (1H, CH(Br)); 3.96 д ($J_{\text{HH}} 10,8$ Гц) (1H, CH- C_6H_4 -).

2-Хлоро-3-(4-хлорофеніл)-2-метилбутандіова кислота (3)

Синтез проводили за аналогічною сполуці **1** методикою, використовуючи як ненасичений субстрат цитраконовий ангїдрид. Одержали 3.3 г (43%) сполуки **3** у вигляді безбарвних кристалів з $T_{\text{пл.}} = 218-219^{\circ}\text{C}$ (з дихлорометану). $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_4\text{Cl}_2$ ІЧ спектр (ν , cm^{-1}): 1732, 1716 (C=O). Спектр ^1H ЯМР (δ , м.ч.): 13.25 ш.с, 13.01 ш.с (2H, COOH); 7.28 д, 6.90 д (4H, C_6H_4); 3.95 д ($J_{\text{HH}} 11,2$ Гц) (1H, CH- C_6H_4 -); 2.23 с (3H, CH_3).

2-Бromo-3-(4-бromoфеніл)-2-метилбутандіова кислота (4)

Синтез проводили за аналогічною сполуці **1** методикою. Одержали 4.2 г (56%) сполуки **4** у вигляді безбарвних кристалів з $T_{\text{пл.}} = 259-260^{\circ}\text{C}$ (з дихлорометану). $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_4\text{Br}_2$. ІЧ спектр (ν , cm^{-1}): 1728, 1712 (C=O). Спектр ^1H ЯМР (δ , м.ч.): 13.15 ш.с, 13.05 ш.с (2H, COOH); 7.24 д, 7.15 д (4H, C_6H_4); 4.02 д ($J_{\text{HH}} 11,6$ Гц) (1H, CH- C_6H_4 -); 2.26 с (3H, CH_3).

Список використаних джерел

1. Grishchuk B. D., Gorbovyi P. M., Baranovskyi V. S., Ganushak M. I. Catalytic and non-catalytic reactions of diazonium aromatic salts with alkenes in the presence of nucleophiles. *Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry*. 2008. Vol. 6 (3). P. 16–32.

2. Kindt S., Heinrich M. R. Recent advances in Meerwein arylation chemistry. *Synthesis*. 2016. V. 48, №11. P. 1597-1606.
3. Diesendorf N. Current advances in Meerwein-type radical alkene functionalizations. *Synthesis*. 2022. V. 54, №8. P. 1951-1963.

УДК 541.486:546.185.46'712

Кратенко Н.Є., Антрапева Н.М.

Національний університет біоресурсів і природокористування України

УМОВИ РЕСУРСОЗБЕРІГАЮЧОГО СПОСОБУ ОДЕРЖАННЯ МАГНІЮ-МАНГАНУ(II) ГІДРОГЕНФОСФАТІВ

Вивчено залежність складу осажденої твердої фази від таких основних параметрів процесу: рН осадження (в межах 2.2–3.4), температури (25–75 °С), концентрації H_3PO_4 (30–87%), співвідношення Mg/Mn у складі вихідних реагентів (0–100 моль.%). Визначено оптимальні умови спільного осадження магнію і мангану гідрогенфосфатів, що забезпечують одержання цільового продукту – твердого розчину Mg і Mn гідрогенфосфатів– конкретного складу та властивостей із мінімальними ресурсовитратами.

Ключові слова: гідрогенфосфати, твердий розчин, одержання, умови.

Dependence of composition of the besieged hard phase is studied on such basic parameters of process: pH besieging (within the limits of 2.2–3.4), temperatures (25–75°C), concentrations of H_3PO_4 (30–87%), correlations of Mg/Mn in composition initial reagents (0–100 mol.%). The optimal terms of coprecipitation of magnesium and manganese hydrogenphosphates are certain. They provide the receipt of having a special purpose product - solid solution of Mg–Mn hydrogenphosphates - concrete composition and properties with minimum feedstock.

Keywords: hydrogenphosphates, solid solution, receipt, conditions.

Питанням розробки енерго- та ресурсозберігаючих технологій, які дозволяють економне використовувати запаси енергії та сировини, останнім часом приділяється особлива увага. Це стосується й технології твердих розчинів гідратованих фосфатів двовалентних металів, зокрема магнію і мангану(II) гідрогенфосфатів, які є основою для створення багатьох неорганічних матеріалів для сучасної науки та промисловості [1]. Однак відомостей про їх ресурсозберігаючі технології в літературі недостатньо.

Мета цієї роботи – визначити умови ресурсозберігаючого способу одержання твердого розчину магнію і мангану(II) гідрогенфосфатів з мінімальними витратами сировини.

Згідно з робочою гіпотезою, твердий розчин одержували спільним осадженням катіонів Mg^{2+} і Mn^{2+} гідрогенфосфат-йонном при взаємодії механічної суміші гідроксокарбонатів магнію і мангану(II) з фосфатною кислотою. Суть методики полягала в наступному: у розчин, підкислений фосфатною кислотою до заданого значення рН і термостатований при певній температурі, подавали гомогенізовану механічну суміш гідроксокарбонатів і фосфатну кислоту. Значення рН суспензії контролювали рН-метром ЕВ-74 і підтримували постійним, регулюючи подачу H_3PO_4 (блок автоматичного титрування БАТ-15) та гідроксокарбонатів. Середня тривалість синтезу становила 3–4 години. Закінчення взаємодії встановлювали за відсутністю в осаді CO_2 . Тверду фазу відокремлювали від маточного розчину, промивали водою, висушували при 40–50 °С. Фільтрат, що містить йони Mg^{2+} , Mn^{2+} , HPO_4^{2-} , після визначення їх концентрації, використовували як вихідний розчин. Для цього частково використовували й промивні води.

Хімічним аналізом у складі отриманого осаду визначали вміст фосфору (ваговий хінолінмолібдатний метод), магнію та мангану – комплексометричним титруванням. Для ідентифікації фосфатів використовували рентгенофазовий (ДРОН-4М, $CuK\alpha$) та ІЧ спектроскопічний (спектрометр Nexus-470, діапазон частот 400–4000 cm^{-1} , пресування фіксованої наважки (0.05%) в матрицю броміду калію) аналізи.

В ході експерименту в окремих серіях дослідів встановлювали залежність складу осадженої твердої фази від таких основних параметрів процесу: рН осадження (в межах 2.2–3.4), температури (25–75 °С), концентрації H_3PO_4 (30–87%), співвідношення Mg/Mn у складі вихідних реагентів (0–100 моль.%).

Потенціометричні криві нейтралізації суспензії гідроксокарбонатів фосфатною кислотою різної концентрації не дозволяють однозначно визначити область значень рН, при яких утворюються гідрогенфосфати магнію-мангану(II). Тому для визначення конкретних значень рН, що забезпечують спільне осадження гідрогенфосфатів, встановлювали залежність складу твердої фази від рН осадження.

Аналіз експериментальних даних показав, що гідрогенфосфати магнію-мангану(II) осаджуються при рН в області 2.8–3.0. Зниження рН нижче 2.8 призводить до утворення домішкової фази – дигідрогенфосфату магнію дигідрату. Підвищення рН осадження не є раціональним, оскільки призводить до зниження швидкості взаємодії вихідних реагентів.

Температура осадження впливає на склад твердої фази і тривалість процесу. При температурах вище за 50 °С разом з фосфатами Mn(II) утворюються фосфати

Mn(III). Концентрація фосфатної кислоти (від 30 до 87%) практично не впливає на склад гідрогенфосфатів.

Узагальнюючи отримані дані, для спільного осадження гідрогенфосфатів магнію і мангану(II) обрано такі умови: рН 2.8, температура 45 °С, 55% розчин Н₃РО₄. Вміст магнію і мангану(II) в суміші вихідних реагентів змінювали від 0 до 100 мол. %.

Результати хімічного аналізу одержаної твердої фази показали, що молярне співвідношення в ній $\sum \text{Mg, Mn/P}$ становить 1.0. Це відповідає розрахунковому значенню для гідрогенфосфатів. Вміст Mg, Mn, P, Н₂О в гідрогенфосфатах закономірно змінюється залежно від складу вихідних реагентів (табл.).

Рентгенофазовим та ІЧ спектроскопічним аналізами встановлено фазову однорідність отриманих гідрогенфосфатів та ідентичність їх структур зі структурами індивідуальних MgНРО₄·3Н₂О і MnНРО₄·3Н₂О [2-4].

Рентгенограми отриманих гідрогенфосфатів за набором дифракційних відбитків повністю збігаються з рентгенограмами індивідуальних ізоструктурних MgНРО₄·3Н₂О і MnНРО₄·3Н₂О. Вони відрізняються лише перерозподілом інтенсивностей окремих дифракційних відображень. Закономірна зміна значень міжплощинних відстаней характеризує їх як безперервний твердий розчин, структурно однотипний з MgНРО₄·3Н₂О і MnНРО₄·3Н₂О. Загальна формула твердого розчину має вигляд Mg_{1-x}Mn_xНРО₄·3Н₂О (0<x<1.00). Значення x змінюється від 0 для MgНРО₄·3Н₂О до 1.00 для MnНРО₄·3Н₂О

Таблиця

Характеристика гідрогенфосфатів магнію-мангану(II)
(рН 2.8; 45 °С; 55%-ний розчин Н₃РО₄)

Склад вихідних реагентів, мол.%		Склад твердої фази					
		Вміст інгредієнтів, мас.%				Хімічний	Фазовий
MgO	MnO	MgO	MnO	P ₂ O ₅	H ₂ O		
100	-	22,65	-	40,75	35,96	MgНРО ₄ ·3Н ₂ О	MgНРО ₄ ·3Н ₂ О Твердий розчин загальної формули Mg _{1-x} Mn _x НРО ₄ ·3Н ₂ О (0<x<1.00)
92	8	21,55	3,64	39,85	35,45	Mg _{0,9} Mn _{0,1} НРО ₄ ·3Н ₂ О	
91	9	18,32	6,36	39,45	35,15	Mg _{0,8} Mn _{0,2} НРО ₄ ·3Н ₂ О	
83	17	16,44	10,72	39,02	34,09	Mg _{0,75} Mn _{0,25} НРО ₄ ·3Н ₂ О	
75	25	11,12	19,24	38,04	33,39	Mg _{0,5} Mn _{0,5} НРО ₄ ·3Н ₂ О	
50	50	6,67	25,02	37,08	32,30	Mg _{0,3} Mn _{0,7} НРО ₄ ·3Н ₂ О	
42	58	4,65	27,04	36,38	31,75	Mg _{0,25} Mn _{0,75} НРО ₄ ·3Н ₂ О	
33	67	2,67	31,72	34,27	30,25	Mg _{0,1} Mn _{0,9} НРО ₄ ·3Н ₂ О	
-	100	-	34,82	33,73	30,47	MnНРО ₄ ·3Н ₂ О	MnНРО ₄ ·3Н ₂ О

Одержані гідрогенфосфати магнію-мангану(II) являють собою достатньо добре сформовані кристали у формі зрізаних гексагональних біпірамід розміром до 0.6–0.8 см. Кристалізуються вони в орторомбічній сингонії (просторова група *Pbca*)

Значення параметрів і об'єму елементарної комірки, густини, показника заломлення полікристалічних $Mg_{1-x}Mn_xHPO_4 \cdot 3H_2O$ ($0 < x < 1.00$) визначаються їх складом і змінюються по лінійній залежності, характеризуючи високу ступінь гомогенності твердого розчину.

Вміст магнію і мангану(II) у складі твердого розчину можливо керовано змінювати від 22.0 до 1.6 мас.% MgO і від 1.5 до 34.0 мас.% MnO, варіюючи для цього під час синтезу їх вміст у вихідних реагентах.

Оптимальними для отримання твердого розчину магнію і мангану(II) гідрогенфосфатів загальної формули $Mg_{1-x}Mn_xHPO_4 \cdot 3H_2O$ ($0 < x < 1.00$) є такі умови процесу: рН 2.8, температура 45 °С, 55% розчин H_3PO_4 . Змінюючи під час синтезу вміст магнію і мангану(II) в суміші вихідних реагентів (від 0 до 100 мол. %), можливо цілеспрямовано варіювати склад твердого розчину (вміст магнію від 22.0 до 1.6 мас.% MgO, мангану(II) – від 1.5 до 34.0 мас. % MnO).

Дотримання визначених умов одержання твердого розчину магнію і мангану(II) гідрогенфосфатів практично виключає втрати сировини. Вихід готового продукту досягає 97–98%.

Список використаних джерел

1. Acton A. Q. Phosphates – advances in research and application. Atlanta : Georgia, 2013. 374 p.
2. Nakamoto K. Infrared and Raman spectra of inorganic and coordination compounds, Part B. Applications in coordination, organometallic, and bioinorganic chemistry. John Wiley & Sons, Inc., 2009. 342 p.
3. Durif A. $MnHPO_4 \cdot 3H_2O$, unisotype de la newberyite. *Bull. Soc. franc. miner. et cristallogr.* 1991. Vol. 94, No 5/6. P. 556–557.
4. Sutor D. J. The Crystal and Molecular Structure of Newberyite, $MgHPO_4 \cdot 3H_2O$. *Acta Crystallogr.* 2007. Vol.23, No 3. P. 418–422.

УДК

Коряко С.С.^{1,2}, Москаленко О.В.¹, Циганков С.А.¹

¹Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя, Ніжин, Україна

²ТОВ НВП "Єнамін", 02094, м.Київ, вул. Червоноткацька, 67

СИНТЕЗ АЦЕТИЛЕНОВИХ ПОХІДНИХ НАСИЧЕНИХ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СПОЛУК З РЕАКТИВОМ СЕЙФЕРТА-ГІЛБЕРТА З МОДИФІКАЦІЄЮ ОХІРИ-БЕСТМАНА

Досліджено реакції Сейферта-Гільберта на аліфатичних субстратах та розроблено ефективні методики отримання похідних алкінів.

Ключова слова: реакція Сейферта-Гілберта, алкіни

Seiyfert-Hilbert reactions on aliphatic substrates were studied and efficient methods for obtaining alkyne derivatives were developed.

Key words: Seifert-Hilbert reaction, alkynes

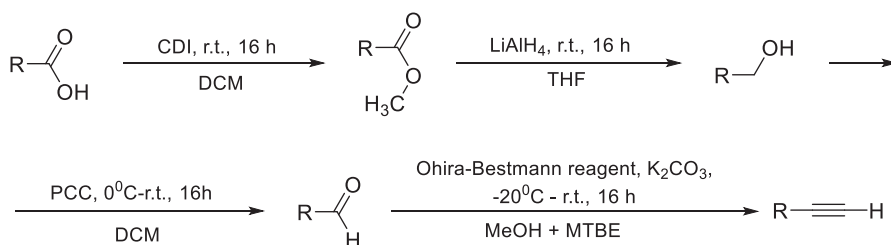
Ацетиленова група є важливою в фармацевтичній хімії, оскільки вона входить до складу багатьох фізіологічно-активних сполук, що мають клінічні/доклінічні оцінки та містять кінцеву або внутрішню ацетиленову групу. Їх широко використовують у фармпрепаратах, що проявляють активність щодо різних білків, які важливі для розвитку хвороб, включаючи онкологічні. Тому ацетиленові сполуки є перспективними у пошуку нових біологічно активних сполук, завдяки їх високій реакційній здатності, що робить їх ключовими в хімічних зондах для ідентифікації молекулярних цілей.

Найпростіший алкін (ацетилен) промислово виробляють обробкою карбїду кальцію водою, або через часткове окиснення природного газу при переробці нафти, або шляхом термічного крекінгу вуглеводнів. Більш складні представники алкінів одержують у різні способи, а саме: реакцією Корі-Фукса, реакція Соногашири та реакція Сейферта-Гілберта - реакція альдегідів або арилкетонів з реагентом Охіри-Бестмана або реагентом Сейферта-Гілберта та основою. Існують також також інші методи синтезу алкінів, але нас найбільше цікавить метод Сейферта-Гілберта.

Наукова спільнота особливо зацікавлена в алкінах, які виступають як важливі біоізостернічні замітники з потужним впливом і широким спектром застосування. Проте існуючі методи синтезу алкінів не завжди оптимальні для досягнення високого виходу, ускладнюючи масштабування синтезу через низький вихід та потребу у великій кількості субстратів.

Метою нашої роботи є дослідження реакції Сейферта-Гільберта на аліфатичних субстратах для розробки ефективного методу отримання похідних алкінів з виходами понад 70% та оптимізації методів синтезу для масштабування. Це дозволить одержувати білдинг-блоки для синтезу більш складних структур для подальшого скринінгу одержаних сполук.

У результаті нашого дослідження було успішно синтезовано п'ять фінальних сполук з виходами 60-80% на останній стадії синтезу. Методи синтезу підтверджено чистотою та структурою сполук за допомогою ЯМР- та мас-спектроскопії.



Експериментально встановлено, що реакція Сейфєрта-Гільберта успішно масштабується та має широкий спектр застосування, роблячи її ключовим методом синтезу аліфатичних алкінів, як у лабораторних, так і у промислових масштабах. Однак синтез сполук з невеликими R-групами може бути складнішим через їх низьку температуру кипіння.

У подальшому планується розширити дослідження та підтвердити універсальність даного методу для більш складних субстратів, включаючи ті, що містять не лише гетероатоми, але й гетероцикли. Крім того, планується проведення досліджень потенційної біологічної активності синтезованих сполук, для визначення їх можливого використання як біологічно активних речовин, зокрема, як потенційних фармацевтичних засобів.

Список використаних джерел

1. Talele, T. T. Acetylene Group, Friend or Foe in Medicinal Chemistry. *J. Med. Chem.* 2020. Vol. 63(11). 5625–5663. doi:10.1021/acs.jmedchem.9b01617

УДК 547.787.1

Кудрик В.Ю., Макей О.П., Янченко В.О.

Національний університет «Чернігівський колегіум» імені Т. Г. Шевченка

СИНТЕЗ НОВИХ 2-[5-(2-ТІЄНІЛ)-1,3,4-ОКСАДІАЗОЛ-2-ІЛ] КАРБОНОВИХ КИСЛОТ

Виконано дослідження синтезу 2-[5-(2-тієніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]карбонових кислот шляхом модифікації 5-(2-тієніл)тетразолу.

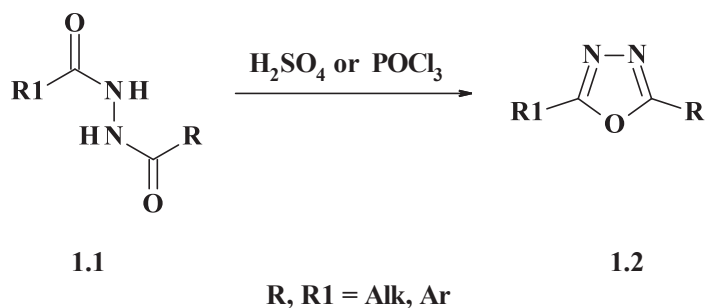
The synthesis of 2-[5-(2-thienyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]carboxylic acids by modification of 5-(2-thienyl)tetrazole was studied.

Ключові слова: карбонові кислоти, похідні 1,3,4-оксадіазолу, 2-[5-(2-тієніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]карбонові кислоти.

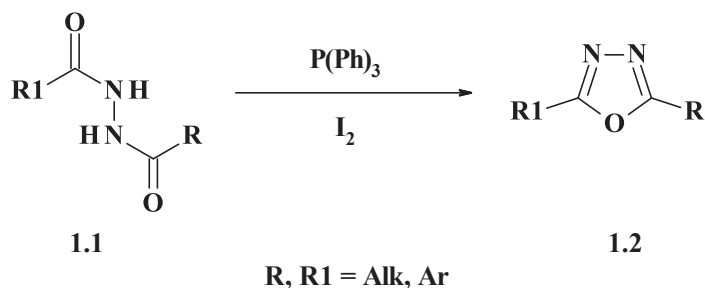
У літературних джерелах достатньо уваги приділяється методам синтезу оксигеновмісних кислот, а саме: похідним оксазолу, оксадіазолу [1,2]. Насамперед це пов'язано з широким спектром різних видів біологічної

активності. Крім того, деякі сполуки на даному етапі вже використовуються у якості діючих фармацевтичних препаратів проти збудників різних захворювань та полегшення проявів хвороб. У той же час гетероциклічні сполуки з тіофеновим фрагментом можуть проявляти різноманітні види біологічної активності, та входять до складу речовин, які застосовуються в сучасному світі [3, 4].

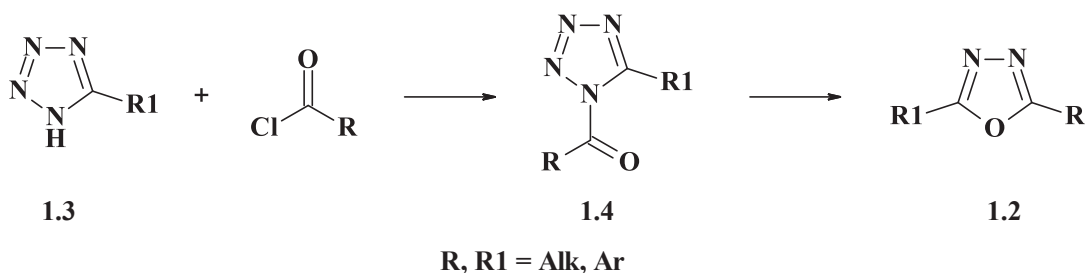
Нами було поставлено завдання здійснити синтез карбонових кислот, які містять ядро 1,3,4-оксадіазолу. Аналізуючи методи отримання сполук ряду оксадіазолу є очевидним те, що найчастіше застосовують 2 варіанти. Один з них передбачає циклізацію дизамішених гідразидів **1.1** з використанням низки дегідратуючих реагентів (H_2SO_4 , $POCl_3$) [1,2].



Також альтернативний варіант передбачає застосування сумішей трифенілфосфіну та йоду [5].

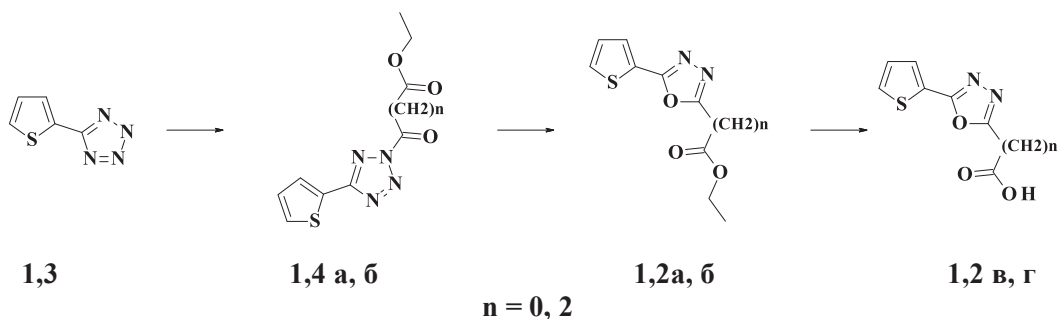


Ще один спосіб синтезу оксадіазолів **1.2** [6] передбачає використання у якості вихідних сполук тетразолів **1.3** з наступною взаємодією з ацилюючими агентами (найчастіше хлороангідридів або ангідридів карбонових кислот).



Виходячи з двох стратегій нами було вибрано другий варіант синтезу заміщених 1,3,4-оксадіазолів, оскільки на нашу думку у даному випадку не виникає необхідність використання значних кількостей водовіднімаючих засобів. Проблема полягає у тому, що на стадії виділення доведеться проводити нейтралізацію кислотних неорганічних компонентів або ж відганяти надлишок хлороокису фосфору. Це пов'язано з тим, що 1,3,4-оксадіазольне ядро є досить чутливе до дії сильних кислот у водному середовищі, і як наслідок, цикл зазнає руйнування у результаті кислотного гідролізу, що підвищує ризики виділення вихідних діацилгідразинів **1.1**.

Зваживши зазначені недоліки, було прийняте рішення здійснювати синтез похідних 1,3,4-оксадіазолу **1.2а-г** на основі 5-тіофензаміщеного тетразолу **1.3** згідно наступної схеми, яка складається з трьох стадій.



У результаті експерименту було отримано як проміжні сполуки **1.2а,б**, так оксадіазоли **1.2в,г**. Слід відмітити, що речовину **1.2в** вдалося виділити у формі калієвої солі, оскільки кислотна форма зазнає декарбоксілювання.

Дослідження були виконані з використанням потужностей ТОВ НВК «Укроргсинтез».

Список використаних джерел

1. Yanting D., Zilu W., Lianqing C. One pot solvent-free solid state synthesis, photophysical properties and crystal structure of substituted azole derivatives. *Journal of Molecular Structure*. 2019. Vol. 1193. P. 315–325.
2. Blackhall A., Brydon D., Saga A. Substitution reactions of phenylated aza-heterocycles. Part 1. Nitration of 2,5-diphenyl-1,3,4-oxadiazole: a product study

- using high performance liquid chromatography. *Journal of the Chemical Society. Perkin transactions II*. 1980. P. 773–777.
- Oertel R, Rahn R, Kirch W. Clinical pharmacokinetics of articaine. *Clinical Pharmacokinetics*. 1997. Vol. 33. № 6. P. 417–425.
 - Ganten D, Mulrow P. Pharmacology of Antihypertensive Therapeutics. [S.l.]: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2013. 880 p.
 - Li F., Ma C., Degrado W. Discovery of Highly Potent Inhibitors Targeting the Predominant Drug-Resistant S31N Mutant of the Influenza A Virus M2 Proton Channel. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2016. Vol. 59, № 3. P. 1207–1216.
 - Reichart B., Kappe O. High-temperature continuous flow synthesis of 1,3,4-oxadiazoles via N-acylation of 5-substituted tetrazoles. *Tetrahedron Letters*, 2012. Vol. 53, № 8. P. 952–955.

УДК 541.49:577.15/17:547.732:632.954

Рассевич Я.І., Гнатюк О.В., Лявинець О.С.

Чернівецький національний університет імені Юрія Федьковича

ІНГІБІТОРНІ ВЛАСТИВОСТІ ДЕЯКИХ ЗАМІЩЕНИХ ПОХІДНИХ 5-БЕНЗИЛІДЕНБАРБІТУРОВОЇ КИСЛОТИ

Волюмометричним методом досліджені інгібіторні властивості похідних 5-бензиліденбарбітурової кислоти. Розраховано основні кінетичні параметри процесу. Встановлено, що фрагмент піримідин-2,4,6-тріону майже не виявляє антиоксидантних властивостей. Електронодонорні замісники в бензиліденовому фрагменті посилюють антиоксидантні властивості фенольного гідроксилу.

Ключові слова: 5-бензиліденбарбітурова кислота, швидкість поглинання кисню, швидкість окиснення, антиоксидантні властивості, вільні радикали.

The inhibitory properties of 5-benzylidenebarbituric acid derivatives were investigated using the volumetric method. The main kinetic parameters of the process were calculated. It was established that the pyrimidine-2,4,6-trione fragment has almost no antioxidant properties. Electron-donating substituents in the benzylidene fragment enhance the antioxidant properties of phenolic hydroxyl.

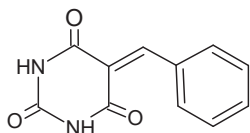
Key words: 5-benzylidenebarbituric acid, oxygen absorption rate, oxidation rate, antioxidant properties, free radicals.

Пошук нових типів антиоксидантів та вивчення механізму їх дії є актуальним та важливим завданням. Це зумовлено їхньою здатністю за низьких концентрацій сповільнювати або усувати небажані процеси вільно-радикального окиснення органічних речовин, утворення та перетворення пероксидних сполук. Завдяки

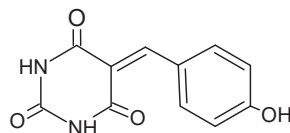
цьому антиоксиданти знаходять широке застосування у різних галузях промисловості [1,2]. Як інгібітори окиснення найчастіше використовують феноли, ароматичні аміни, деякі сульфуровмісні сполуки та інші. Незважаючи на досить широкий спектр уже відомих антиоксидантів, пошук нових ефективніших, менш токсичних і доступніших інгібіторів продовжується [3,4].

З погляду пошуку нових антиоксидантних систем викликають зацікавлення деякі похідні 5-бензиліденбарбітурової кислоти [5].

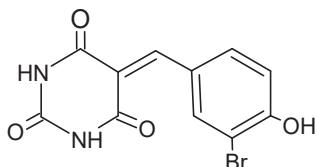
У даній роботі досліджені антиоксидантні властивості похідних барбітурової кислоти, які в 5-му положенні гетероциклу містять бензиліденовий фрагмент з різними замісниками в ароматичному ядрі. Використані такі сполуки.



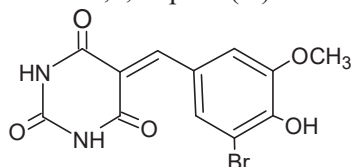
5-бензиліден-піримідин-2,4,6-тріон (I)



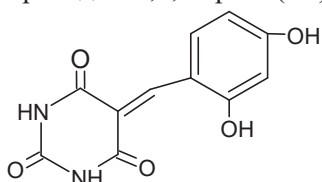
5-(4-гідроксибензиліден)-піримідин-2,4,6-тріон (II)



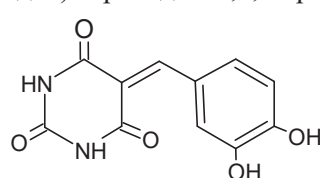
5-(3-бром-4-гідроксибензиліден)-піримідин-2,4,6-тріон (III)



5-(3-бром-4-гідрокси-5-метоксибензиліден)-піримідин-2,4,6-тріон (IV)

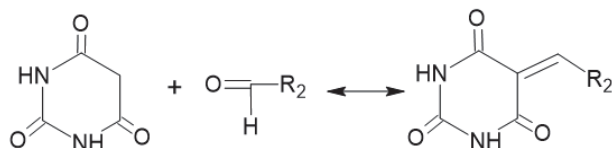


5-(2,4-дигідроксибензиліден)-піримідин-2,4,6-тріон (V)



5-(3,4-дигідроксибензиліден)-піримідин-2,4,6-тріон (VI)

Похідні бензиліденбарбітурової кислоти одержували конденсацією барбітурової кислоти з відповідними ароматичними альдегідами у водному середовищі за температури 40-50°C:

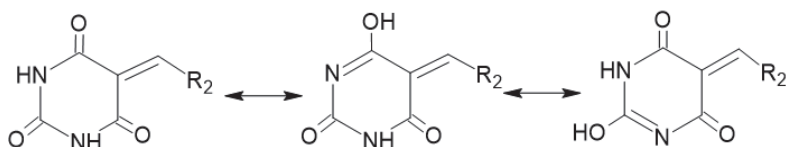


Антиоксидантні властивості цих сполук досліджували газометричним методом, використовуючи ініційоване окиснення кумену [6]. Для гомогенізації системи використано дипольярний апротонний розчинник триметилфосфат (ТМФ).

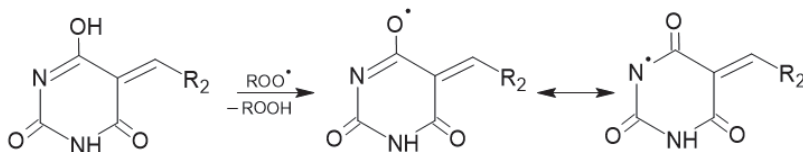
Досліди з ініційованого окиснення кумену проводили за температури 343К. Як ініціатор використано азодіізобутиронітрил (АІБН).

На основі проведеного експерименту розраховані наступні кінетичні параметри досліджуваного процесу: швидкість поглинання кисню, швидкість ініційованого окиснення кумену і співвідношення констант швидкості продовження й обриву ланцюгів $\frac{k_2}{\sqrt{k_6}}$, яке характеризує ефективність інгібування. Значення одержаних кінетичних параметрів наведені в таблиці.

Як видно з таблиці, всі досліджені похідні 5-бензиліденбарбітурової кислоти володіють інгібіторною дією, яка залежить від природи замісників у бензиліденовому фрагменті. В присутності сполуки I ініційоване окиснення кумену порівняно з контрольним дослідом дещо сповільнюється, однак це сповільнення незначне. Це свідчить про деяку антиоксидантну активність фрагменту барбітурової кислоти. Для похідних 5-бензиліденбарбітурової кислоти характерна тільки лактам-лактимна таутомерія з утворенням відповідних гідроксиформ:



які здатні до утворення стійкіших проміжних вільних радикалів за рахунок делокалізації електронної густини.




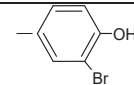
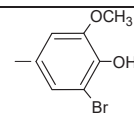
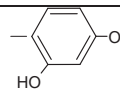
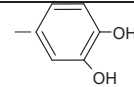
Таблиця

Основні кінетичні параметри ініційованого окиснення кумену за наявності похідних 5-бензиліденбарбітурової кислоти.

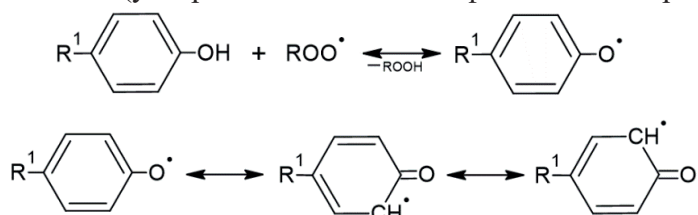
$[АІБН] = 1 \cdot 10^{-2}$ моль/л, $T = 343$ К; $[сполука] = 1,25 \cdot 10^{-3}$ моль/л;

$V_{кумену} = 9$ мл, $V_{ТМФ} = 1$ мл

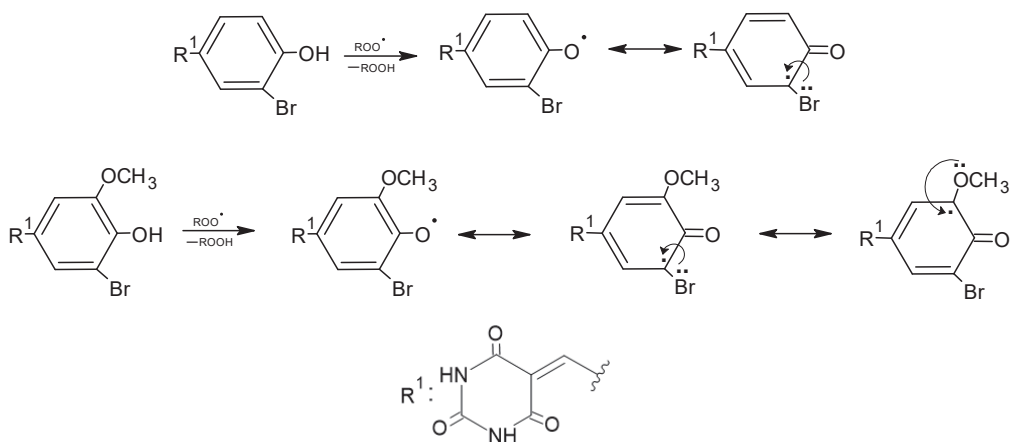
№ з/п	Речовина	Швидкість поглинання кисню при ініційованому окисненні кумену $W(O_2) \cdot 10^4$, мл/с	Швидкість ініційованого окиснення кумену $W_{окис} \cdot 10^6$, моль/л·с	$\frac{k_2}{\sqrt{k_6}} \cdot 10^3$, л ^{1/2} /(моль·с) ^{1/2}
1	Без добавки	55,0	23,0	5,85

2	I 	49,5	20,6	5,24
3	II 	22,8	9,5	2,41
4	III 	18,3	7,6	1,93
5	IV 	6,1	2,5	0,64
6	V 	12,6	5,3	1,35
7	VI 	6,9	2,9	0,74

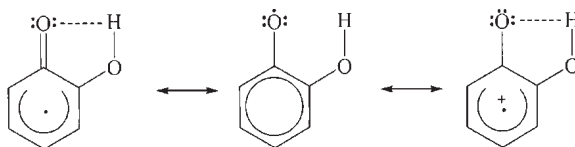
Сполука **II** за рахунок фенольного гідроксилу володіє вже більшою сповільнювальною дією (утворюється стабільний фенокиський радикал).



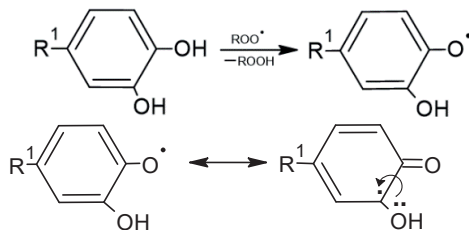
Уведення в *орто*-положення до гідроксильної групи бром (сполука **III**), а потім бром і метокси-групи (сполука **IV**) посилює гальмівний ефект (табл.). Це зумовлено стабілізацією резонансних структур фенокиського радикалу електронодонорними замісниками в положеннях 3 і 5 та підвищенням за рахунок цього термодинамічної і кінетичної стійкості проміжних вільних радикалів.



За умови наявності двох гідроксильних груп у бензиліденовому фрагменті (сполуки **V** і **VI**) антиоксидантні властивості помітно зростають. Найвища антиоксидантна активність спостерігається для сполуки **VI** (структура пірокатехіну для бензиліденового фрагменту), в якій одна гідроксильна група активує іншу за рахунок утворення внутрішньомолекулярного водневого зв'язку. Це призводить до послаблення зв'язку O–H і стабілізації проміжного семіхінонного радикалу [7]:



Крім того можлива стабілізація однієї з резонансних форм семіхінонного радикала за рахунок спряження неспареного електрона в 3-му положенні бензиліденового фрагменту з неподіленою парою атому оксигену гідроксильної групи в цьому ж положенні.



Для сполуки **V** (структура резорцину в бензиліденовому фрагменті) такі взаємодії не характерні, тому її антиоксидантна активність помітно нижча, ніж сполуки **VI** (таблиця).

Отже, електродонорні замісники в орто-положенні до гідроксильної групи в бензиліденовому фрагменті посилюють інгібіторні властивості таких похідних барбітурової кислоти.

This work was supported by a grant from the Simons Foundation (Award Number: 1290597)

Список використаних джерел

1. Опейда Й.О. Синтетичні і природні антиоксиданти – Вінниця, Львів: ДонНУ, 2016. – 190 с.
2. Ковтун Г.А. Химия ингибиторов окисления органических соединений / Г.А. Ковтун, В.А. Плужников. – Киев: Наукова думка, 1995. – 190 с.
3. George Wypych. Handbook of Antioxidants. Imprint: ChemTec Publishing. 2020. 244 p. Hardcover ISBN: 9781927885598. eBook ISBN: 9781927885604.
4. Anna Wypych and George Wypych. Databook of Antioxidants. Imprint: ChemTec Publishing. 2020. 522 p.

5. J.S. Biradar, B.S. Sasidhar, Solvent-free, microwave assisted Knoevenagel condensation of novel 2, 5-disubstituted indole analogues and their biological evaluation // Eur. J. Med. Chem. – 2011. – 46(12). – P. 6112.
6. Антоновский В.Л., Хурсан С.Л. Физическая химия органических пероксидов. – М.:ИКЦ «Академкнига», 2003. – 391 с.
7. Foti M. Kinetic Solvent Effects on Phenolic Antioxidants Determined by Spectrophotometric Measurements [Text] / M. Foti, G. Ruberto // J. Agric. Food Chem. – 2001. – Vol. 49. – P. 342-348.

УДК 577.359

Ніколаснко В. О., Семеніхін А.В., Москаленко О.В.

Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя, м. Ніжин, Україна

ОЦІНКА ЕЛЕКТРОФОРЕТИЧНИХ ПОКАЗНИКІВ БІЛКІВ, ЩО МОДИФІКОВАНІ ПОХІДНИМИ 4-АМІНОАНТИПІРИНУ

Досліджено вплив синтезованих похідних 4-аміноантипірину на електрофоретичні показники білків. Встановлено оптимальні умови електрофорезу, значення R_f . Одержані електрофореграми свідчать про збільшення негативного поверхневого заряду сировоткового альбуміну людини у 4,5 рази, що є ознакою взаємодії білкової молекули з потенційною фармакологічною субстанцією.

Ключові слова: нові похідні 4-аміноантипірину, електрофорез, сировотковий альбумін людини.

The effect of synthesized derivatives of 4-aminoantipyrine on the electrophoretic parameters of proteins was studied. Optimum electrophoresis conditions, R_f values were established. The obtained electrophoregrams indicate a 4.5-fold increase in the negative surface charge of human serum albumin, which is a sign of the interaction of a protein molecule with a potential pharmacological substance

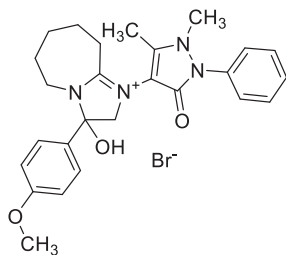
Key words: new derivatives of 4-aminoantipyrine, electrophoresis, human serum albumin.

Дослідження механізму фармакологічної дії синтезованих речовин є актуальною задачею медичної хімії та біофізики. Одним з важливих чинників, що впливає на фармакологічну активність, є здатність речовин взаємодіяти з білковою молекулою. Це може впливати на зміну просторової конфігурації поверхневого електричного заряду і молекулярної маси білкової молекули.

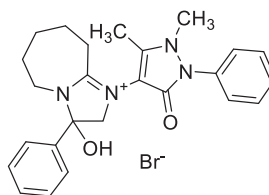
Дослідження можливих змін стану білкової молекули можна здійснювати з використанням методу нативного електрофорезу та DDC – електрофорезу (електрофорез за наявності натрій додецил сульфату).

Вибір оптимальних умов електрофорезу залежить від вольт-амперних характеристик штучно створеного електричного поля. Рухливість білків у гелі y^1 під впливом електричного поля є пропорційною їх рухливості відносно чистої рідини y^0 . Чинник, що впливає на різницю між y^1 та y^0 є сила тертя білкової молекули у структурі гелю, і залежить від молекулярної маси білків та концентрації поліакриламідну який є гелеутворювачем. Також на сили тертя може впливати і просторова конфігурація білкової молекули. Напряга для однорідної ділянки гелю довжиною L буде дорівнювати $U=HL$, де H – напруженість електричного поля. У гелевій системі, що є провідником електричного струму певного значення напруги завжди відповідає певна сила струму, яка залежить від сумарного опору ланцюга.

Електрофорез проводили у поліакриламідному гелі на платинах 100×80 мм при товщині гелю 1,5 мм. Сила струму 18 мА та напруга 50 V у концентруючому гелі, 37 мА та 100 V у розділяючому гелі. Ці умови є оптимальними для проведення електрофорезу у досліді. У разі неоптимальних вольт-амперних характеристик спостерігається надмірне нагрівання пластин поліакриламідного гелю, що призводить до латеральної дифузії білкових смуг на електрофореграмі. Як похідні 4-аміноантипірину нами обрано: Bromide 1-(1,5-dimethyl-3-oxo-2-phenyl-2,3-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)-3-hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-2,5,6,7,8,9-hexa-hydro-3H-imidazo[1,2-a]azepin-1-ium (сполука 1) та Bromide 1-(1,5-dimethyl-3-oxo-2-phenyl-2,3-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)-3-hydroxy-3-phenyl-2,5,6,7,8,9-hexahydro-3H-imidazo[1,2-a]azepin-1-ium (сполука 2).

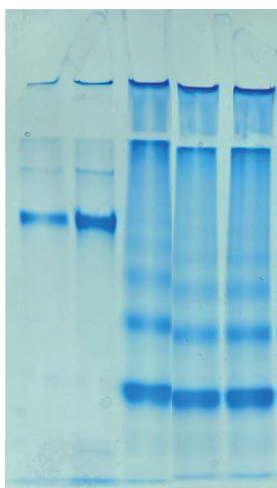


Сполука 1



Сполука 2

Для візуалізації білкових зон гелі обробляли барвником кумасі G-250 (0.04%) за наявності 3% хлорної кислоти, як маркерний білок використано феретин. Як модельний білок використана сировотковий альбумін людини (САЛ). Концентрація досліджуваних речовин складає у білкових пробах – 30 мкМ. Кількість САЛ у пробах нанесення 40 мкг. Одержана електрофореграма наведена нижче:



1 2 3 4 5

Рис. Електрофореграма нативних білків

Трекі	Об'єм проби
1. феретин (мономер, димер) –	5 мкл
2. феретин (мономер, димер) –	5 мкл
<i>Феретин використовували у якості маркерного білка</i>	
3. САЛ (мономер, димер, тример) – контроль	5 мкл
4. САЛ (мономер, димер, тример) + (Сполука 1)	5 мкл
5. САЛ (мономер, димер, тример) + (Сполука 2)	5 мкл

Електрофореграми отримували скануванням вологих гелевих блоків з наступною комп'ютерною обробкою електрофореграм за допомогою програми ANAIS. Для оцінки електрофоретичної активності білків використовували показник коефіцієнту розподільності R_f .

Речовини	R_f
3 контроль	0.73
4 Сполука 1	0,76
5 Сполука 2	0.76

Аналіз значень R_f після проведення електрофорезу за умов додавання у білковий розчин досліджуваних речовин свідчить, що **сполуки 1 та 2** збільшують негативний поверхневий заряд сивороткового альбуміну людини у 4,5 рази, R_f 3 – 0.73; 4 – 0.76; 5 – 0.76; це є ознакою взаємодії білкової молекули з потенційною фармакологічною субстанцією.

Список використаних джерел

1. Николаєнко В. О. синтез та властивості похідних 4-аміноантипірину. – кваліфікаційна робота на здобуття освітнього ступеня магістр. Ніжин НДУ ім. Миколи Гоголя. – 2023., 48 с.

2. А. В. Семеніхін, В. В. Суховєєв, М. В. Пати́ка, В. С. Лукач. Вплив екзогенних чинників на поліферментну активність РуБісКО та АТФ-синтази хлоропластів з листя гороху. – Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2021. – Т. 19, вип. 3 (75). С. 21-27

УДК 547.775+547.496.3

¹Омельчук Г.В., ¹Вапляк Л.В., ¹Галас Ю.С., ¹Симчак Р.В., ¹Тулайдан Г.М.,
²Жиляк І.Д., ¹Барановський В.С.

¹Тернопільський національний педагогічний університет
імені Володимира Гнатюка

²Уманський національний університет садівництва

СИНТЕЗ ТА РІСТРЕГУЛЮЮЧА АКТИВНІСТЬ ТІОКАРБАМАТНИХ ПОХІДНИХ НА ОСНОВІ 4-АМІНОАНТИПІРИНУ

Досліджено взаємодію 4-аміно-1,5-диметил-2-феніл-1,2-дигідро-3Н-піразол-3-ону з аліл-, феніл-, 4-метилфенілізотіоціанатами та вивчено рістрегулюючу активність тіокарбаматних похідних.

The interaction of 4-amino-1,5-dimethyl-2-phenyl-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-one with allyl-, phenyl-, 4-methylphenylisothiocyanates was investigated and the growth-regulating activity of thiocarbamate derivatives was studied.

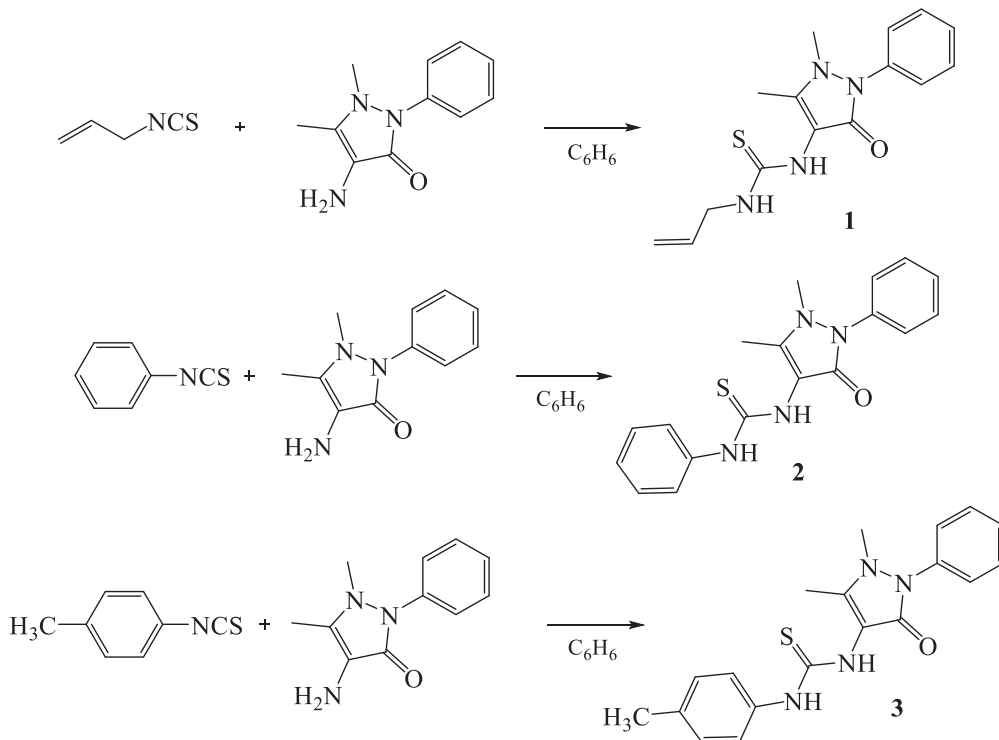
Ключові слова: аліл(арил)ізотіоціанати, 4-аміно-1,5-диметил-2-феніл-1,2-дигідро-3Н-піразол-3-он, 1-аліл(арил)-3-(1,5-диметил-3-оксо-2-феніл-2,3-дигідро-1Н-піразол-4-іл)-тіосечовини, рістрегулююча активність.

Гетероциклічні сполуки на основі 4-аміноантипірину мають пріоритетне значення, оскільки вони широко розповсюджені в природі і мають широкопланову біологічну активність [1]. 4-Аміноантипірин є похідним піразолу, що знижує температуру, використовується для одержання азобарвників, захисту від окислювального стресу та профілактики деяких захворювань, включаючи рак, що є важливими напрямками в медицині. Похідні 4-аміноантипірину також відомі своїм широким застосуванням як каталізатори та біоактивні сполуки, що характеризуються знеболуючою, бактерицидною, протизапальною, противірусною, інсектицидною, фунгіцидною та рістрегулюючою дією. Вони також є сильними інгібіторами ізоферментів циклооксигенази, синтезу тромбоксану тромбоцитів та синтезу простаноїдів, які каталізують синтез простагландинів [2].

В продовження досліджень щодо розширення кола N,N'-дизаміщених тіосечовин і синтезу потенційних біоактивних тіокарбаматних похідних, які містять 4-аміноантипіриновий фрагмент, нами вивчено взаємодію аліл-, феніл-, 4-метилфе-

нілізотіоціанату з 4-аміноантипірином (4-аміно-1,5-диметил-2-феніл-1,2-дигідро-3*H*-піразол-3-оном).

Встановлено, що досліджені реакції супроводжуються утворенням відповідних *N,N'*-дизаміщених тіосечовин. Синтез тіосечовин на основі 4-аміноантипірину проводили за схемами:



Показано, що арил(аліл)ізотіоціанати взаємодіють з 4-аміноантипірином у середовищі бензолу з утворенням 1-арил(аліл)-3-(1,5-диметил-3-оксо-2-феніл-2,3-дигідро-1*H*-піразол-4-іл)тіосечовин **1-3** практично з кількісними виходами.

Будову синтезованих сполук підтверджено даними ІЧ і ¹Н ЯМР спектрів. Характеристичні смуги поглинання тіоамідної, карбонільної та амідної груп знаходяться в ділянці 1218, 1696 і 3328 см⁻¹ відповідно, а смуги деформаційних коливань δ_{СН} бензольного кільця спостерігаються при 812-808 см⁻¹. Разом з тим, в ІЧ спектрі сполуки **1** додатково наявна смуга валентних коливань ν_{С=C} алільного фрагменту (1640 см⁻¹). Аналіз спектру ¹Н ЯМР 1-аліл-3-(1,5-диметил-3-оксо-2-феніл-2,3-дигідро-1*H*-піразол-4-іл)тіосечовини **1** підтверджує наявність в структурі молекули протонів алільного (5,06-5,85 м.ч.) і фенільного фрагментів (7.35–7.43 м.ч.), а також протонів метильних груп (2.28 м.ч.) та двох NH-протонів тіокарбаматного фрагменту (7.85, 11.41 м.ч.).

Таким чином, нами показано можливість утворення 1-аліл(арил)-3-гетерилзаміщених тіосечовин, які містять антипіринові фрагменти. Синтезовані сполуки становлять інтерес як білдинг-блоки для побудови складних гетероциклічних

систем з двома і більше гетероциклічними фрагментами, мають значний потенціал для подальших досліджень в плані одержання нових похідних, що містять антипіриновий залишок та створення на їх основі комбінаторних бібліотек біоактивних речовин, які можуть бути вивчені за різними напрямками прояву практично корисних властивостей.

Дослідження рістрегулюючої активності синтезованих 1-аліл(арил)-3-гетерилзаміщених тіосечовин проводили на насінні пшениці озимої сорту «Лазурна» першої репродукції яке обробляли розчинами відповідних речовин **1-3** з концентрацією 0.002%. Як контроль використовували дистильовану воду [3].

На початковому етапі (3 доба) показник енергії проростання варіював незначним чином ($CV = 6\%$). Так, абсолютна більшість дослідних варіантів переважали контроль – 3.7 – 18.5%. Найбільш істотне збільшення відносно контрольного варіанту відзначали з речовиною **3** – 18,5%. Дещо меншим значенням характеризувалася речовина **1**, + 13.6%. Енергія проростання у варіанті з речовиною **2** була неістотно вищою ніж у контролі (+3.7%).

На 7-му добу енергія проростання варіювала у межах 4% між варіантами. Варіант із застосуванням речовини **3** сприяв найменшому збільшенню даного показника відносно контролю – 7.1%. Варіант з речовиною **1** був вищим від контролю на 9.5%. Сполука **2** мала однаковий ефект: +11.9% до контролю.

Дослідження довжини проростка показало, що речовина **3** була найефективнішою, приріст даного показника відносно контролю становив 42.9%. Речовини **1, 2** були ефективніші відносно варіанту з водою.

Довжина кореня варіювала помітно ($CV = 15\%$). Найбільш істотне збільшення довжини кореня відносно контролю відзначали у варіантах з речовиною **1** (23.3%), **3** (30.6%) і **2** (66.0%).

Кількість коренів неістотно варіювала по варіантах ($CV=8\%$). Всі варіанти, переважали контроль на 11.2 – 21.2%. Маса сирих проростків помітно варіювала ($CV=13\%$). Високу ефективність відносно контролю показали речовини **2** і **3**.

Маса сухих проростків варіювала помітно – 14%. Речовина **3** показала значну ефективність зростання маси сухих проростків 8.9%.

Маса сирих коренів дещо відрізнялася від інших показників. Так, варіювання даного показника наближалось до значного – 18%. Високу ефективність відносно контролю показала речовина **1**, де маса коренів збільшувалася на 40.8%.

Загалом результати дослідження засвідчили, що достатньо високою рістрегулюючою активністю вирізняється сполука **3** – 1-(4-метилфеніл)-3-(1,5-диметил-3-оксо-2-феніл-2,3-дигідро-1H-піразол-4-іл)тіосечовина, а негативний ефект спостерігається для сполуки **1** – продукту синтезу, що містить алільний фрагмент у складі молекули.

Таким чином, одержані дані підтверджують перспективність використання синтезованих нами сполук як стимуляторів проростання насіння і регуляторів росту рослин.

Експериментальна частина

ІЧ спектри суспензій сполук **1-3** записані у вазелиновій олії (нуйолі) на спектрометрі SPECORD M80 в діапазоні 4000-400 cm^{-1} . Спектри ^1H ЯМР отримані в DMSO-d_6 на приладі Varian Mercury (400 МГц), зовнішній стандарт – ТМС. Індивідуальність синтезованих сполук встановлювали методом ТШХ на пластинках Silufol UV-254 (елюенти – гексан – толуен – ацетон (2:1:2), гексан – метанол (2:1)). Елементний аналіз проводили за стандартними методиками. Дані елементного аналізу відповідають брутто-формулам.

1-Аліл-3-(1,5-диметил-3-оксо-2-феніл-2,3-дигідро-1H-піразол-4-іл)тіосечовина (1)

У 50 мл бензолу розчиняли 1,50 г (0.0074 моль) 4-аміноантипірину, попередньо перекристалізованого з метанолу, і додавали 1 мл (0.0085 моль) свіжеперегнаного алілізотіоціанату. Суміш нагрівали на водяній бані до кипіння впродовж 3 год. При цьому спостерігалось утворення білого осаду, який відділили фільтруванням та упарюванням бензолу. Продукт перекристалізовано з етанолу. Маса утвореної тіосечовини 2.0 г, вихід 89%, температура плавлення 198°C (з етанолу).

ІЧ спектр (ν , cm^{-1}): 3328 (–NH), 2980 (– CH_3), 2872 (– CH_2), 1696 (C=O), 1640 (C=C), 1218 (–CS–N–). ^1H ЯМР спектр (δ , м.ч.): 2.28 с (3H, – CH_3), 2.83 с (1H, –NH), 4.55 с (2H, – CH_2), 5.06-5.19 д (2H, $\text{CH}_2=$), 5.85 с (1H, –CH=), 7.35–7.43 м (5H, Ar), 7.85 с (1H, –NH), 11.41 с (1H, –NH). Дані елементного аналізу – знайдено: N 18.39%, S 10.41%, обчислено: N 18.53%, S 10.60%, формула $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{OS}$.

1-Феніл-3-(1,5-диметил-3-оксо-2-феніл-2,3-дигідро-1H-піразол-4-іл)тіосечовина (2)

До розчину 4-аміноантипірину (4 г, 0.02 моль) у сухому бензолі (30 мл) при перемішуванні додавали фенілізотіоціанат (3 г, 0.022 моль). Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником на водяній бані, де впродовж 15 хв. виділялася жовтувата маса, яку відфільтровували, промивали бензолом і перекристалізовували з етанолу, отримуючи продукт з виходом 95%. Т.пл. 199°C .

ІЧ спектр (ν , cm^{-1}): 3280 (–NH), 2972 (– CH_3), 2880 (–CH), 1700 (C=O), 1660 (циклічний t-амід) і 1200 (–CS–N–). ^1H ЯМР спектр (δ , м.ч.): 2.19 с (3H, – CH_3), 2.83 с (1H, –NH), 7.35–7.43 м (5H, Ar), 7.52–7.70 м (4H, Ar), 10.95 с (1H, –NH), 11.51 с (1H, –NH). Знайдено: N 16.23%, S 9.66%; обчислено: N 16.56%, S 9.47%, формула $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{OS}$.

1-(4-Метилфеніл)-3-(1,5-диметил-3-оксо-2-феніл-2,3-дигідро-1H-піразол-4-іл)тіосечовина (3)

У 30 мл сухого бензолу розчинили (4 г, 0.02 моль) 4-аміноантипірину, попередньо перекристалізованого з метанолу і додавали 2.5 мл (0,021 моль) 4-метилфенілізотіоціанату. Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником на водяній бані, впродовж 3 год. Утворився осад світло-жовтого кольору, який відфільтровували, промивали бензолом і перекристалізовували з етанолу, отримуючи продукт з виходом 93%. Т.пл. 199°C.

ІЧ спектр (ν , cm^{-1}): 3322 (–NH), 2832 (–CH₃), 1688 (C=O), 1652 (циклічний t-амід), 1218 (–CS–N–). ¹H ЯМР спектр (δ , м.ч.): 2.22 с (3H, –CH₃), 2.36 с (3H, –CH₃), 3.10 с (1H, –NH), 6.71–7.14 м (5H, Ar), 7.28–7.37 м (4H, Ar), 10.98 с (1H, –NH), 11.54 с (1H, –NH). Знайдено: N 15.83%, S 9.16%; обчислено: N 15.90%, S 9.10%, формула C₁₉H₂₀N₄OS.

Дослідження ріст регулюючої активності сполук **1-3** проводились згідно з ДСТУ 2240-93 «Насіння сільськогосподарських культур. Сортові та посівні якості». Для визначення енергії проростання і схожості насіння на один варіант досліджень брали 4 проби по 50 насінин. Як ложе використовували фільтрувальний папір, пророщування проводили на папері. Фільтрувальний папір зволожували, розклавши насіння. Проросле насіння підраховували у два строки: на 3-й день визначали енергію проростання, на 7-й – схожість. Схожість визначали як середнє арифметичне результатів пророщування чотирьох проб.

Список використаних джерел.

1. Sakhare K. B., Bharate Y. N., Survase S. A., Sarwade K. N., Sakhare M. A. A Review on Biological Significance of 4-Aminoantipyrene (An Antipyrene derivative). *National Conference on New Trends in Green Chemistry and Environmental Science In Association with International Journal of Scientific Research in Science and Technology*. 2022. V. 9, Iss. 8. <https://www.mspsmbeed.com/wp-content/uploads/2022/11/338-A-Review-on-Biological-Significance-of-4-Aminoantipyrene.pdf> (date of access: 28.12.2023).
2. Remes C., Paun A., Zarafu I., Tudose M., Caproiu M. T., Ionita G., Ionita P. Chemical and biological evaluation of some new antipyrene derivatives with particular properties. *Bioorganic chemistry*. 2012. V 41. P. 6-12. doi: 10.1016/j.bioorg.2011.12.003.
3. Causton D. R., Venus J. C. The biometry of plant growth. Edward Arnold, 1981. 307 p.

ВПЛИВ ВІДВАРУ З ТРАДИЦІЙНИХ ЛІКАРСЬКИХ РОСЛИН ЗАКАРПАТТЯ НА МОРФО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ СТАН НИРОК ЩУРІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ

Досліджено морфо-функціональні зміни в нирках щурів при експериментальному цукровому діабеті II типу (дексаметазонова модель). Встановлено, що при експериментальному цукровому діабеті спостерігається порушення будови та функції ниркових тілець та клубочкових капілярів. Введення відвару з традиційних лікарських рослин Закарпаття приводить до нормалізації гістологічної картини та біохімічних показників.

Morpho-functional changes in the kidneys of rats with experimental type II diabetes (dexamethasone model) were studied. It was established that in experimental diabetes there is a violation of the structure and function of renal corpuscles and glomerular capillaries. The introduction of a decoction of traditional medicinal plants of Transcarpathia led to the normalization of the histological picture and biochemical indicators.

Ключові слова: нирки, експериментальний діабет, лікарські рослини.

Невпинне поширення цукрового діабету 2-го типу в Україні та світі створює умови, в яких виникає необхідність пошуку та впровадження нових методів лікування та профілактики цього захворювання [1]. Метою дослідження було вивчення структурних та функціональних показників нирок щурів при експериментальному цукровому діабеті 2-го типу (дексаметазонова модель) та його лікуванні фітопрепаратом з традиційних лікарських рослин Закарпаття. Дослідження проводилось на 30 білих лабораторних щурах. Всі піддослідні тварини були розділені на 3 групи (по 10 тварин в кожній): 1 – інтактні, 2 – щурі, яким моделювався цукровий діабет [2, 3], 3 – лікування цукрового діабету фітопрепаратом з традиційних лікарських рослин Закарпаття (листя чорниці, стулки квасолі, насіння льону, січка соломи вівса, трава галеги, корінь кульбаби, листя кропиви дводомної, корінь валеріани, листя мучниці, листя кульбаби, листя волоського горіха, коріння та квіти бузини чорної, листя бузини чорної, липовий цвіт, звіробій, спориш, корінь оману, січка соломи вівса в авторській пропорції). Протягом 14 днів щурам другої і третьої групи вводився внутрішньошкірно дексаметазон в дозі 0,125 мг/кг маси, що дозволяє створити так званий переддіабет.

Тваринам третьої групи на тлі змодельованого цукрового діабету вводився фітопрепарат з традиційних рослин Закарпаття (2 мл в розведенні 1:10 внутрішньошлунково). Тварин виводили з експерименту шляхом декапітації під легким ефірним наркозом. Гістологічне та біохімічне дослідження проводили за загально прийнятою методикою. Масометричне дослідження (табл.1) показало, що протягом експерименту змінювалась маса піддослідних тварин. Так, за 14 днів експерименту маса тварин інтактної групи майже не змінилась.

Таблиця 1

Показники масоморфометричних та біохімічних вимірювань

показник тварини	Маса початкова (г)	Маса в кінці досліду (г)	Нирки (г)	Сечовина ммоль/л
1 група (n=10)	254,57±38,00	252,75±25,10	0,82±0,09	7,30±1,13
2 група (n=10)	238,27±18,74	190,61±25,24	0,79±0,09	12,13±3,3
3 група (n=10)	243,48±12,47	231,30±21,72	0,89±0,01	8,19±2,51

В той же час тварини з експериментальним цукровим діабетом втратили майже 20% від початкової маси тіла, а при експериментальному цукровому діабеті та лікувальному введенні фітопрепарату маса виявилася меншою лише на 5% від початкової. Вимірювання маси нирки показало, що через 14 днів досліду маса органа зменшувалась на 4,5% у тварин з цукровим діабетом у порівнянні з інтактними щурами, а при лікуванні експериментального дексаметазонавого діабету фітопрепаратом – збільшувалась на 8% у порівнянні з тваринами інтактної групи. Показник сечовини крові у тварин з експериментальною патологією був на 66% вищий, чим у групі контрольних тварин, а у групі, яка додатково отримувала відвар з лікарських рослин, був вищий тільки на 12 % (табл.1). Функціональні показники підтверджувалися морфологічним дослідженням: при експериментальному цукровому діабеті збільшувався об'єм ниркових тілець, спостерігався незначний спазм клубочкових капілярів. Лікувальне введення традиційних лікарських рослин Закарпаття (листя чорниці, стулки квасолі, насіння льону, січка соломи вівса, трава галеги, корінь кульбаби, листя кропиви дводомної, корінь валеріани, листя мучниці, листя кульбаби, листя волоського горіха, коріння та квіти бузини чорної, листя бузини чорної, липовий цвіт, звіробій, спориш, корінь оману, січка соломи вівса тощо) призвело до нормалізації гістологічної картини ниркової тканини.

Список використаних джерел.

1. Приходько В.Ю. Рослинні препарати у лікуванні соматоформних розладів та вегетативної дисфункції. *Ліки України*. 2014. №9. С.15–21.
2. Mesova A.M. Method for reproducing type 2 diabetes mellitus in young rats//*(19)KZ(13)AU(11)22018*

3. Доклінічні дослідження лікарських засобів (Методичні рекомендації). За ред. чл. кор. АМНУ О.В. Стефанова. -2001.-Київ. Авіценна.-528 с.

УДК

¹Хворост О.П., ²Федченкова Ю. А., ¹Опрошанська Т.В.,
¹Скребцова К.С., ¹Горда А.О.

¹Національний фармацевтичний університет

²Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя

СИСТЕМНІ ПІДХОДИ ДО ВИВЧЕННЯ НОВИХ ВІТЧИЗНЯНИХ РОСЛИННИХ ДЖЕРЕЛ БАР АКТУАЛЬНОЇ СПРЯМОВАНОСТІ ДІЇ

Для розширення асортименту лікарської рослинної сировини та лікарських препаратів рослинного походження в Україні необхідно провести скрінінг дієтичних добавок на рівні моно-, полічаїв та настоек, рідких, сухих екстрактів, таблеток, капсул, пігулок, мазей, гелей, бальзамів на основі сировини представників родин *Asteraceae*, *Betulaceae*, *Crassulaceae*, *Ericaceae*, *Rosaceae*, *Fabaceae*, *Polygonaceae* тощо з виділенням найперспективніших для подальшого дослідження та виведення на фармакопейний рівень.

Ключові слова: флора України, лікарська рослинна сировина, рослини родин *Asteraceae*, *Betulaceae*, *Crassulaceae*, *Ericaceae*, *Rosaceae*, *Fabaceae*, *Polygonaceae*.

In order to expand the range of medicinal plant raw materials and herbal medicines in Ukraine, it is necessary to screen dietary supplements at the level of mono-, polyteas and tinctures, liquid dry extracts, tablets, capsules, pills, ointments, gels, balms, on the basis of raw materials of representatives of families *Asteraceae*, *Betulaceae*, *Crassulaceae*, *Ericaceae*, *Rosaceae*, *Fabaceae*, *Polygonaceae* etc., with the selection of the most promising ones for longer research and output to the pharmacopoeial level.

Key words: flora of Ukraine, medicinal plant raw materials, plants of families *Asteraceae*, *Betulaceae*, *Crassulaceae*, *Ericaceae*, *Rosaceae*, *Fabaceae*, *Polygonaceae*

Зважаючи на сучасний ритм життя, що пов'язано зі значною кількістю стресів, впливом великої кількості ксенобіотиків та гіподинамією, фітотерапія як потужний елемент профілактики та комплексного лікування різнопланових захворювань набуває все більшої значущості у світі та, зокрема, в Україні.

В аптечній мережі зараз можна придбати фасовану лікарську рослинну сировину (ЛРС) фармакопейного гатунку, а також ряд видів сировини, якість якої регламентується на рівні дієтичних добавок. Також присутні лікарські засоби рослинного походження (ЛЗРП) на рівні лікарських препаратів та знову

такі ж дієтичних добавок. Джерелами рослинної сировини в нашій країні є дикорослі та культивовані рослини, певна частка ЛРС імпортується [1]. З точки зору впровадження положень настанови GACP у життя відсоток культивованих лікарських рослин буде невпинно зростати. За даними ВООЗ на першому місці з причин смертності серед населення планети знаходяться серцево-судинні захворювання, на другому – онкозахворювання, на третьому – цукровий діабет та на четвертому – патології опорно-рухомого апарату [2-4].

Мета роботи – пошук нових вітчизняних джерел ЛРС актуальної спрямованості дії.

Матеріали та методи дослідження. Сировину було придбано у аптечній мережі та на торгівельних інтернет-платформах. Контент-аналіз номенклатури дієтичних добавок як у вигляді чаїв, так і лікарських форм на їх основі, методи фармакогностичного аналізу, методика кількісного визначення відповідних груп БАР монографій ДФУ 2.0, методика визначення антиоксидантної дії по відношенню до іону DPPH (референс-препарати аскорбінова кислота та дегідрокверцетин).

Результати та їх обговорення. Проведений контент-аналіз рослинної сировини, що можливо придбати у торгівельних мережах, дозволив обрати понад 50 представників родин *Asteraceae*, *Betulaceae*, *Crassulaceae*, *Ericaceae*, *Rosaceae*, *Fabaceae*, *Polygonaceae*. На сьогодні актуальні дослідження аспектів біологічної активності сполук природного походження та різних видів ЛРС методами *in silico*. Ми вважаємо, що застосування лише такого підходу недоречно, перспективніше комбінувати методи *in silico* та *in vitro* [5]. Для обраних видів сировини ми застосували експрес метод визначення антиоксидантної дії витягів по відношенню до іону DPPH. Такий скрінінг дозволив скоротити кількість об'єктів дослідження до 27. Наступним етапом стало визначення кількісного вмісту суми органічних кислот (в перерахунку на розмаринову кислоту), аскорбінової кислоти, суми поліфенолів (в перерахунку на пірогалол), суми гідроксикоричних кислот (в перерахунку на хлорогенову кислоту), суми флавоноїдів (в перерахунку на гіперозид). На підставі отриманих результатів обрано 15 видів сировини *Asteraceae*, *Betulaceae*, *Crassulaceae*, *Ericaceae*, *Rosaceae*, *Fabaceae*, *Polygonaceae* [6-9]. Для цих об'єктів буде проведено наступні дослідження (дослідження морфолого-анатомічної будови серій сировини, визначення числових показників, вибір групи БАР як основної для визначення її кількісного вмісту у сировині). Це може стати підґрунтям для розробки проєктів МКЯ або монографій ДФУ.

Висновки. Проведені нами дослідження дозволили опрацювати асортимент дієтичних добавок, що наявні на фармацевтичному ринку України та пропонуються для лікування артеріальної гіпертензії, патологій опорно-рухомого апарату. Для подальших досліджень обрано 15 рослин родин *Asteraceae*, *Betulaceae*,

Crassulaceae, Ericaceae, Rosaceae, Fabaceae, Polygonaceae, на основі яких можливо створення нових оригінальних лікарських засобів.

Список використаних джерел.

1. Мірзоева Т. В. Аналіз сучасного стану виробництва лікарських рослин в Україні. *Приазовський економічний вісник*. 2018. № 6. С. 62-67.
2. Хворост О. П., Гордая А. А., Скребцова Е. С. *Comarum palustre* L. – как перспективный источник лекарственного растительного сырья актуальной направленности действия. *Абу Али Ибн Сино и инновации в современной фармацевтике*: мат. VII междунар.й научно-практической конференции, 18 марта 2024, г. Ташкент, 2024. С. 211-212.
3. Розробка складу фітозбору для лікування подагри. Т. В. Опрошанська, О. М. Шаповал, О. П. Хворост, О. О. Койро. *Сучасні досягнення фармацевтичної науки в створенні та стандартизації лікарських засобів і дієтичних добавок, що містять компоненти природного походження*: мат. VI Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., 12 квітня 2024 року. Харків. С. 140-141.
4. Опрошанська Т. В., Хворост О. П. Дослідження ринку лікарських засобів рослинного походження для лікування подагри. *Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики*: мат. XI міжнар. наук.-практ. дист. конф., 21 березня 2024 р., м. Харків, 2024. С. 488.
5. Хворост О. П., Опрошанська Т. В., Скребцова К. С. Застосування методів *in silico* у фітохімії. *Pro et contra. Сучасні досягнення фармацевтичної науки в створенні та стандартизації лікарських засобів і дієтичних добавок, що містять компоненти природного походження*: мат. VI Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., 12 квітня 2024 року. Харків. С. 186.
6. Опрошанська Т. В., Хворост О. П. Підходи до стандартизації рослинної сировини. *Запорізький фармацевтичний форум – 2023*: мат. Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 23-24 листопада 2023 року, м. Запоріжжя : Запоріжжя, 2023. С. 104.
7. Опрошанская Т. В., Хворост О. П. Стандартизация настойки корня лопуха как перспективного лекарственного средства. *Абу Али Ибн Сино и инновации в современной фармацевтике*: мат. VII междунар.й научно-практической конференции, 18 марта 2024, г. Ташкент, 2024. С. 187-188.
8. Хворост О. П., Скребцова К. С., Поліщук Т. П. Фармакогностичне вивчення підземних органів *Rodiola quadrefida*. *Сучасні досягнення фармацевтичної науки в створенні та стандартизації лікарських засобів і дієтичних добавок, що містять компоненти природного походження*: мат. VI Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., 12 квітня 2024 року. Харків. С. 195.
9. Хворост О. П., Скребцова К. С., Вепрук О. П. Фармакогностичне вивчення трави *Orthilia secunda* (L.) House. *Сучасні досягнення фармацевтичної науки в*

створенні та стандартизації лікарських засобів і дієтичних добавок, що містять компоненти природного походження: мат. VI Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., 12 квітня 2024 року. Харків. С. 178.

УДК 678.664:541.64

¹Шекера О.В., ¹Мужев В.В., ¹Пилипенко А.М., ²Мотайло О.В., ²Криничко Л.Р., ³Ніколаєнко В.О., ³Москаленко О.В.

¹Інститут хімії високомолекулярних сполук НАН України

²Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

³Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя

СИНТЕЗ ТА ХАРАКТЕРИСТИКА ПОЛІУРЕТАНОСЕЧОВИН МЕДИЧНОГО ПРИЗНАЧЕННЯ, ЯКІ МІСТЯТЬ У СКЛАДІ ЕКСТЕНДЕРА ПОЛІМЕРНОГО ЛАНЦЮГА ІЗОМЕРНІ ПЕРФЛУОРОАРОМАТИЧНІ ФРАГМЕНТИ

Синтезовано ряд поліуретаносечовин (ПУС), які містять у складі екстендера полімерного ланцюга ізомерні перфлуороароматичні фрагменти. Флуоровмісні ПУС (ФПУС) охарактеризовані методами ІЧ-Фур'є спектроскопії, диференційної сканувальної калориметрії а також проведені механічні та медико-біологічні дослідження. Встановлено, що на властивості ФПУС впливає як наявність атомів флуору з одного боку, так і ізомерія аміногруп у складі подовжувача полімерного ланцюга з іншого. Показано, що синтезовані ФПУС є біосумісними полімерами і можуть бути використані в медицині.

A number of polyurethaneureas (PUUs) containing isomeric perfluoroaromatic fragments as part of the polymer chain extender have been synthesized. Fluorine-containing PUS (FPUS) were characterized by the methods of IR-Fourier spectroscopy, differential scanning calorimetry, mechanical and medical-biological studies were also carried out. It was established that the properties of FPUS are influenced by the presence of fluorine atoms on the one hand, and the isomerism of amino groups in the polymer chain extender on the other. It is shown that the synthesized FPUS are biocompatible polymers and can be used in medicine.

Ключові слова: синтез, поліуретаносечовини, ізомерія, перфлуороароматичні екстендери.

Одним із способів, що дозволяє отримувати полімерні матеріали медичного призначення на основі сегментованих поліуретанів (СПУ) є введення до складу їх макромолекули різних за хімічною природою (діаміни, діоли та ін.), полярністю та

ін. екстендерів полімерного ланцюга. Відмінності в хімічній будові жорстких та гнучких сегментів СПУ впливають на стан мікрогетерогенності та визначають їх фізико-хімічні та біологічні властивості.

В роботі розглянуто синтез ФПУС та досліджені їх фізико-хімічні і біологічні характеристики. Встановлено зв'язок між ізомерією перфлуороароматичного екстендера макроланцюга та властивостями ФПУС.

Синтез ФПУС здійснювали поліконденсацією між толуїлендіізоціанатом (2,4-, 2,6-ТДІ, суміш ізомерів 65/35) та олігооксипропіленгліколем (ОПГ, ММ 1500) згідно [1]. Екстендерами макроланцюга використовували ізомерні флуоровмісні діаміни (ДА): 1,4'-біс(*n*-амінофеніловий)етер тетрафлуорогідрокінона (*n*-АФЕТФГХ), 1,4'-біс(*m*-амінофеніловий)етер тетрафлуорогідрокінона (*m*-АФЕТФГХ) та 1,4'-біс(*o*-амінофеніловий)етер тетрафлуорогідрокінона (*o*-АФЕТФГХ). 1,4'-Біс(*n*-амінофеніловий)етер гідрокінона (*n*-АФЕГХ) перекристалізували із гексана. Загальний вигляд реакцій показано на схемі. Для вивчення впливу флуоровмісних фрагментів на властивості ФПУС нами було синтезовано ПУС, яка не містила атомів флуора. Одержані полімери розчинні в полярних апротонних розчинниках: ДМФА, ДМАА, N-МП та ін. Із розчинів відповідних розчинників утворюють міцні, еластичні плівки.

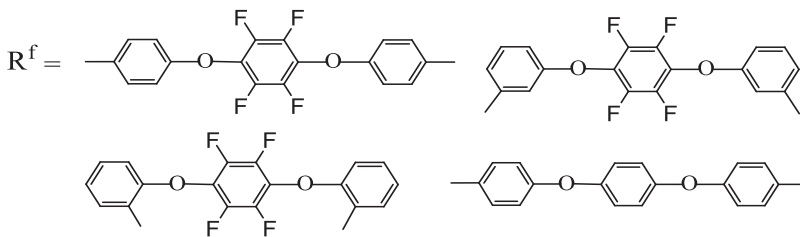
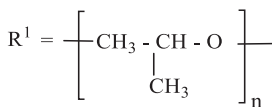
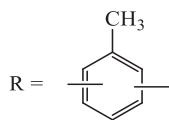
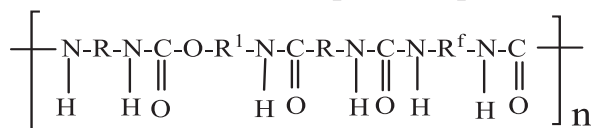
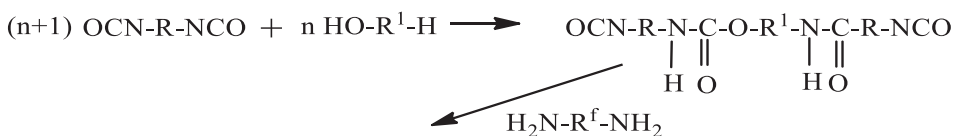


Схема. Синтез ізомерних ФПУС

На рис. наведено ІЧ-спектри ФПУС 2-4 та ПУС-1. При аналізі спектрів видно, що розбіжності в областях від 700-900, 1000, від 1150 до 1300 і 1500 см⁻¹ полімерів зумовлені відмінностями в будові перфлуороароматичних ізомерних ДА. Особливу

увагу привертають до себе смуги, зумовлені коливанням уретанових і сечовинних груп, що об'єднують діізоціанатні, олігоетерні та діамінні складові в загальний полімерний ланцюг і які здатні до утворення міжмолекулярних водневих зв'язків. Це смуги в областях від 1640 до 1720 (валентні коливання карбонільної групи C=O) і 3300 см^{-1} (валентні коливання N-H). Аналіз спектрів, з урахуванням того, що для сечовинних $\nu_{\text{зв'яз.}} = 1640$ і $\nu_{\text{вільн.}} = 1710 \text{ см}^{-1}$, а для уретанових $\nu_{\text{зв'яз.}} = 1690$ і $\nu_{\text{вільн.}} = 1720 \text{ см}^{-1}$, дає змогу стверджувати, що в ФПУС у водневих зв'язках приймають участь як сечовинні, так і уретанові карбонільні групи. Отже, дані ІЧ-спектроскопії підтверджують хімічну будову ФПУС (Рис. 1).

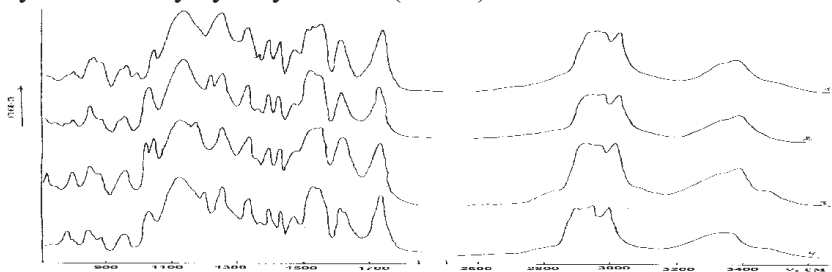


Рис. 1. ІЧ-спектри поглинання ФПУС: 1 – ПУС-1; 2 – ФПУС-2; 3 – ФПУС-3; 4 – ФПУС-4.

Таблиця 1.

Хімічний склад та фізико-хімічні властивості ФПУС

Зразок, хімічний склад	$[\eta]$, дл/г	ρ , г/м ³	Міцність при розриві, МПа	Відносне подовження при розриві, %	Поверхневий натяг, мН/м	Водопоглинання, %
ПУС-1 (ТДІ, ОПГ, АФЕГХ)	0,32	1,121	62,4	624	37,0	5,0
ФПУС-2 (ТДІ, ОПГ, <i>n</i> -АФЕТФГХ)	0,25	1,133	54,3	576	35,4	3,1
ФПУС-3 (ТДІ, ОПГ, <i>m</i> -АФЕТФГХ)	0,18	1,146	15,7	380	33,2	5,1
ФПУС-4 (ТДІ, ОПГ, <i>o</i> -АФЕТФГХ)	0,21	1,126	7,6	1080	25,0	3,5

Хімічний склад та властивості ФПУС наведено в таблиці 1. Як видно з даних, представлених в табл. 1, полімери володіють значеннями характеристичної в'язкості (η), що знаходяться в інтервалі 0,18 - 0,32 дл/г та густиною (ρ), яка

перебуває в межах 1,083-1,146 г/м³. Показники водопоглинання полімерів перебувають в межах 3,1-5,1 % відповідно. Міцність при розриві плівок ФПУС складає 7,6 - 62,4 МПа та відносного подовження при розриві від 380 до 1080 % відповідно. При порівнянні з ПУС-1, найбільшим значенням міцності на розрив володіє ФПУС-2, найменшим ФПУС-4. Плівки ФПУС-3 мають проміжний показник. Такий характер змін механічних властивостей полімерів зумовлений різною хімічною будовою жорсткого блоку, до складу якого входять ізомерні перфлуороароматичні екстендери макроланцюга та, ймовірно, різним станом конформацій жорстких доменів в макромолекулах полімерів. Слід зазначити, що міцнісні параметри ФПУС знаходяться в межах величин міцності нативних судин людини [2].

Ізомерія аміногруп у складі подовжувача макроланцюга виявилася чутливою до поверхневих властивостей ФПУС. Так, значення поверхневого натягу плівок ФПУС 2-4 складають 25-35,4 мН/м. Найбільшим показником володіла ФПУС-2, найменшим - ФПУС-4. ФПУС-3 мали проміжний показник. Наявність симетричного ДА у складі ФПУС-2 зумовлює незначне збільшення поверхневого натягу в порівнянні з ПУС-1, яка не містила атоми флуора. Натомість, присутність у складі ФПУС-3 та ФПУС-4 ДА з *мета*- і *орто*-положенням аміногруп (схема, табл. 1) зумовлює зменшення величини поверхневого натягу в порівнянні з ФПУС-2. Отримані дані можна пояснити, на нашу думку, різною організацією молекулярних ланцюгів в поверхневому шарі ФПУС та загальною електронегативною природою атомів флуора у складі ДА. Встановлено, що показники крайового кута змочування ФПУС перебувають в межах гемосумісності полімерів, що були досліджені авторами в роботі [3].

Таблиця 2.

Теплофізичні характеристики ФПУС

Зразок	T _g , °C				ΔC _p , Дж/Г·К	*T ¹ , °C
	поча-ток	кінець	середнє значення	інтервал		
ПУС-1	-50	-10	-30	40	1,022	80
ФПУС-2	-50	-15	-32,5	35	0,926	85
ФПУС-3	-40	-5	-22,5	35	1,118	75
ФПУС-4	-35	0	-17,5	35	1,424	85

*T¹ - температура початку руйнування мікрообластей жорстких блоків

В табл. 2 наведені результати розрахунків одержаних значень переходів та стрибки теплоємності ФПУС. Аналіз отриманих даних показав, що ФПУС є гетерогенними полімерними системами з різним станом мікрофазового розподілу, де гнучкі (олігоетерні) та жорсткі (діізоціанат та екстендер) сегменти сегреговані в різні мікрообласті. Введення флуоровмісного ДА до жорсткого

блоку ФПУС-2, у порівнянні з ПУС-1, не позначається на температурі початку склування (T_g), тоді як кінець T_g зміщується в область більш низьких температур. При цьому, для ФПУС-2 стає вужчим інтервал склування, а також зменшується стрибок теплоємності (ΔC_p) при склуванні. Звуження діапазону склування є результатом процесу сегрегації між жорсткими та гнучкими сегментами в досліджених полімерних системах.

Окремо слід розглянути температурні властивості ФПУС-3 і 4, в яких амінні групи знаходяться в *meta*- і *ortho*-положенні у подовжувачі полімерного ланцюга у порівнянні з ФПУС-2. Так, для ФПУС-3 встановлено, що T_g початку і кінця гнучкого сегмента зміщуються до області менш низьких температур відносно T_g в ФПУС-2. Тоді як інтервал склування в ФПУС-3, як і взагалі для ФПУС-2 та ФПУС-4, не змінюється. На відміну від ФПУС-2, в якій NH_2 -групи у екстендера макроланцюга знаходяться у *para*-положенні, для ФПУС-3 збільшується ΔC_p при склуванні. Аналогічна картина спостерігається і для зразків ФПУС-4 в якій NH_2 -групи в подовжувачі полімерного ланцюга знаходяться в *ortho*-положенні. Отримані результати свідчать про те, що присутність атомів флуору з одного боку та різне ізомерне положення NH_2 -груп в ДА з іншого, приводять до складного розподілу фізичної сітки водневих зв'язків, що може в певній мірі впливати на взаємодію між гнучкими та жорсткими сегментами у ФПУС, що і визначає в кінцевому результаті їх фізико-хімічні властивості.

Результати проведених досліджень *in vitro* та *in vivo* показали, що ФПУС є нетоксичними полімерними матеріалами, стійкими до процесів біодеструкції в організмі експериментальних тварин. Ізомерія положення аміногруп у складі перфлуороароматичного екстендера макроланцюга ФПУС суттєво не впливає на основні фізико-хімічні та медико-біологічні властивості досліджених полімерів.

Таким чином, синтезовані ізомерні ФПУС та досліджені їх властивості. Встановлено, що введення до складу ФПУС ізомерних екстендерів полімерного ланцюга є одним із способів, який дозволяє регулювати фізико-хімічні характеристики полімерних матеріалів медичного призначення. Знайдені закономірності вказують на можливість напрямленого синтезу полімерів з метою одержання необхідних фізико-хімічних та медико-біологічних характеристик такого типу блок-кополімерів. Синтезовані ФПУС можуть знайти застосування як плівкотвірні полімерні матеріали та вироби на їхній основі довгострокової дії в медицині (отоларингологія, серцево-судинна хірургія).

Список використаних джерел.

1. Пат. України, 2001, № 32620, МПК7 С 08 G 18/00, А 61 L 33/00. Фторовмісні поліуретаносечовини як плівкотвірні полімерні матеріали та покриття на їх основі медичного призначення / О.В.Шекера, А.Є.Бородін, Т.А.Алексеева та ін. // Бюл.- № 1.

2. Пурия Б.А., Касьянов В.А. Биомеханика крупных кровеносных сосудов человека. Рига: Зинатне. - 1980.- 260 с.
3. Lipatova T.E., Lipatov Yu.S. Biocompatible polymers for medical application //
4. Macromol. Symp. – 2000. – 152. – P. 139–150.

УДК 547.785.51

Циганков С.А., Куриленко А.О., Демченко А.М.

Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя

СИНТЕЗ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ ПОХІДНИХ 2-ТРИФЛУОРМЕТИЛБЕНЗІМІДАЗОЛУ

Синтезовано похідні 2-трифлуорметилбензімідазолу та досліджено їх властивості. Методом молекулярного докінгу спрогнозовано біологічну активність одержаних речовин.

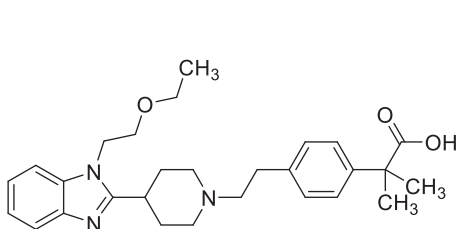
Ключові слова: бензімідазоли, 2-трифлуорметилбензімідазоли, COVID-19, SARS-CoV-2, молекулярний докінг.

Derivatives of 2-trifluoromethylbenzimidazole were synthesized and their properties were investigated. The biological activity of the obtained substances was predicted by the method of molecular docking.

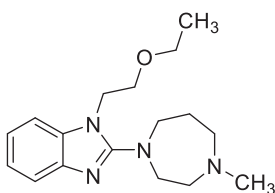
Keywords: benzimidazoles, 2-trifluoromethylbenzimidazoles, COVID-19, SARS-CoV-2, molecular docking

Перспективним застосуванням бензімідазолів є їх використання як сполук-лідерів для розробки біологічно активних молекул. Препарати, які представлені на ринку, охоплюють широкий спектр терапевтичної дії: антигістамінну, противиразкову, антигіпертензивну, антибактеріальну, протигрибкову, протипаразитарну, протиблювотну, протипухлинну та противірусну. Наприклад, біластин є селективним антагоністом рецепторів гістаміну (H1), який використовують при лікуванні алергічного ринокон'юнктивіту та кропив'янки; емедастин використовують у формі очних крапель для лікування алергічного кон'юнктивіту; ципроксифан – потужний антагоніст H3-рецепторів, який використовують для лікування хвороби Альцгеймера; олмесартан – антигіпертензивний препарат – застосовують для лікування високого артеріального тиску, серцевої недостатності і діабетичної хвороби нирок; німоразол – протимікробний препарат з активністю щодо анаеробних бактерій і найпростіших; клотримазол – протигрибковий препарат; метронідазол – протипаразитарний препарат, що має сильну пригнічуючу дію щодо анаеробних бактерій і використовують для лікування трихомоніазу, амебіазу та лямбліозу; бензідазол використовують для лікування хвороби Шагаса; альбендазол – є препа-

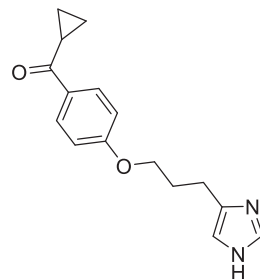
ратом, який має широкий спектр антигельмінтної дії; ондансетрон – протиблювотний засіб для контролю блювоти, викликаної хіміотерапією; дакарбазин – ДНК-алкілюючий протипухлинний препарат; місонідазол – радіосенсибілізатор у променевої терапії, підвищуючи чутливість гіпоксичних пухлинних клітин до лікування; типіфарніб – інгібітор фарнезил-трансферази для лікування гострого мієлоїдного лейкозу; нілотиніб – використовують для лікування хронічного мієлолейкозу; енвіроксим – інгібітор кінази, має активність щодо риновірусів і ентеровірусів; мідазолам – препарат із анксиолітичними, міорелаксуючими, протисудомними, седативними, снодійними та амнезійними властивостями [1–2].



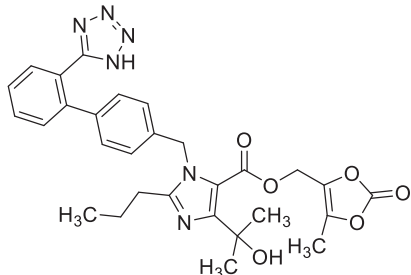
Біластин



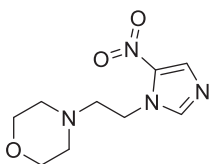
Емідастин



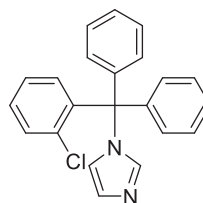
Ципроксифан



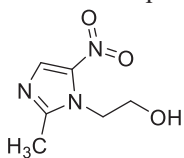
Олмесартан



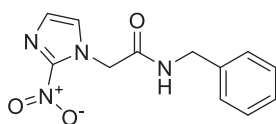
Німоразол



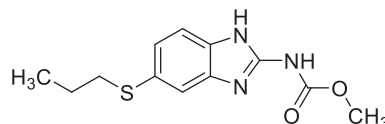
Клотримазол



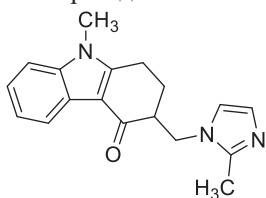
Метронідазол



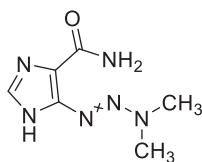
Бензідазол



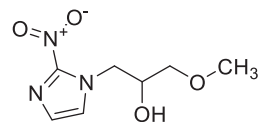
Альбендазол



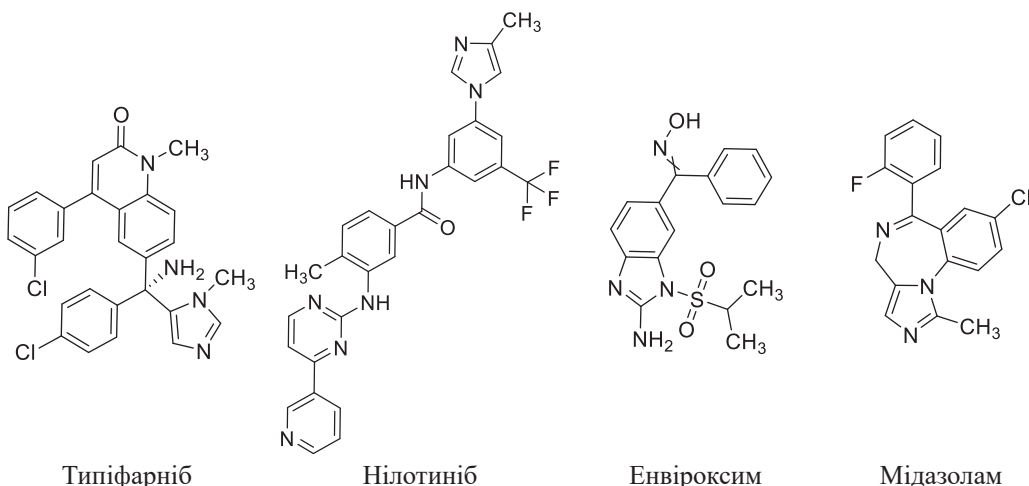
Ондансетрон



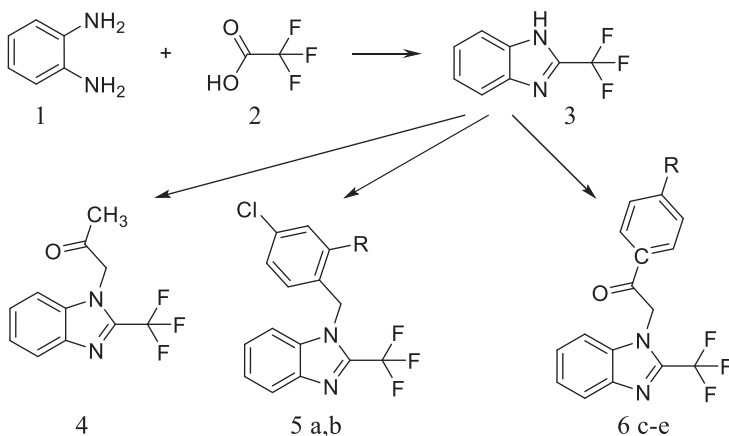
Дакарбазин



Місонідазол



З метою пошуку нових біологічно активних сполук нами було здійснено синтез заміщених 1-ацил-2-трифлуорометилбензімідазолу **4**, **5a,b**; **6c-e**. Так, взаємодією *орто*-фенілендіаміну **1** з трифлуорооцтовою кислотою **2** з високим виходом було одержано 2-трифлуорометилбензімідазол **3**.



Нами показано, що в лужному середовищі 2-трифлуорометилбензімідазол **3** з бромацетоном дає 1-(2-трифлуорометилбензімідазол-1-іл)-пропан-2-он **4**. Взаємодією 4-хлорбензилхлориду та 2,4-дихлорбензилхлориду одержано заміщені **5a** та **5b** з виходами 53 % та 59 % відповідно. Взаємодія 2-трифлуорометилбензімідазолу **3** з фенацилбромідом, α -бром-4-хлорацетофеноном та 2-бром-1-(4-(дифлуорметоксі)феніл)етан-1-оном призводить до одержання похідних **6c**, **6d** та **6e** з виходами 69%, 73% та 71% відповідно.

Будову всіх синтезованих сполук доведено методами ПМР- та мас-спектрометрії.

Як мішені для молекулярного докінгу обрано: NSP12 – репліказний поліпротеїн; 3CLpro – 3-хімотрипсин-подібна цистеїнова протеаза, NSP13 –

неструктурний білок [3–6]. Молекулярній докінг проведено Dr. Candida Manelfi (Computational Chemist – R&D Platforms & Services). Досліджено основні активні сайти зв'язування NSP12, 3CLpro, NSP13 з похідними 2-трифлуорметилбензімідазолу, що підтверджується розрахованими енергіями зв'язування.

Розрахунки показали, що найвищі енергії зв'язування має сполука **6e**. Так, для мішені 3CLpro енергія зв'язку сполуки – 5,84, для NSP12 – 4,64, для NSP13 – 4,87 ккал/моль.

Таким чином, нами синтезовано та досліджено перспективний ряд похідних 2-трифлуорметилбензімідазолу, які впливають на перетворення білків вірусу SARS-CoV-2 (NSP12, 3CLpro та NSP13), які трансклюються з вірусної РНК, та можуть бути основою для створення препаратів протівірусної дії для лікування хвороби COVID-19, спричиненого вірусом SARS-CoV-2.

Список використаних джерел

1. Bansal Y. Silakari O. The therapeutic journey of benzimidazoles: A review. *Bioorg. Med. Chem.* 2012. Vol. 20(21). P. 6208–6236.
2. Riduan S. N., Zhang Y. Imidazolium salts and their polymeric materials for biological applications. *Chem. Soc. Rev.* 2013. Vol. 42. P. 9055–9070.
3. Chen Y., Liu Q., Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *J. Med. Virol.* 2020. Vol. 92, № 4. P. 418–423.
4. Genome-wide Structure and Function Modeling of SARS-CoV-2 Virus : веб-сайт, URL : <https://zhanggroup.org//COVID-19/index.html#download> (дата звернення: 14.05.2024).
5. Grottesi, A., Bešker, N., Emerson, A., et al. Computational Studies of SARS-CoV-2 3CLpro: Insights from MD Simulations. *Int. J. Mol. Sci.* 2020. Vol. 21, № 15. P. 5346.
6. Dai W., Zhang B., Jiang X.-M., et al. Structure-based design of antiviral drug candidates targeting the SARS-CoV-2 main protease. *Science.* 2020. Vol. 368, № 6497. P. 1331–1335.

УДК 615.47

¹Баранова І.І., ¹Дядюн Т.В., ¹Мороз С.Г., ¹Лебедин А.М., ²Рудник А.М.

¹Національний фармацевтичний університет, м. Харків

²Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, м. Запоріжжя

ТОВАРОЗНАВЧИЙ АНАЛІЗ СФІГМОМАНОМЕТРІВ

Проаналізовано товарний асортимент сфiгмоманометрiв, їх моделі, різновиди і конструктивні особливості, принципи роботи. Дані проведених нами досліджень свідчать про актуальність подальшого вивчення даного асортиментного сегменту

медичних виробів з метою їх систематизації, детального аналізу споживчих характеристик сфїгмоманометрів.

The product range of sphygmomanometers, their models, varieties and design features, principles of operation are analyzed. The data of our research indicate the relevance of further study of this assortment segment of medical products for the purpose of their systematization, detailed analysis of consumer characteristics of sphygmomanometers.

Ключові слова: тонометр, сфїгмоманометр

Тонометр (сфїгмоманометр, тонометр для визначення рївня артеріального тиску (АТ), тонометр медичний, монїтор артеріального тиску, апарат Рїва-Рочї) - медичний прилад для здїйснення вимїрювань АТ - тиску кровї, що подається серцем в артерїї. Розглянемо методи вимїрювання АТ. Аускультативний метод є офїційним еталоном неїнвазивного визначення АТ для діагностики артеріальної гїпертензїї (АГ) (рекомедацїї ВООЗ). Крім того, він використовується для неїнвазивної верифїкацїї автоматичних вимїрювачїв АТ. Перевагою методу є певна резистентнїсть до рухїв рукою пїд час монїторування: на вимїрювання тиску майже не впливає виконання фїзичного навантаження [1, 6].

їснує ще кїлька методїв неїнвазивного визначення АТ: плетизмометричний, фотоплетизмометричний (volume-clamp) та деякї їншї. Однак до теперїшнього часу апарати, в основї роботи яких лежать указанї методи, практично не використовують для професїйного вимїрювання АТ.

Нїнї осцилометричнї прилади становлять бїльше 80 % усїх автоматичних та напївавтоматичних приладїв для побутового вимїрювання АТ [2, 3, 5].

Серед сфїгмоманометрїв (тонометрїв) на цей час видїляють механїчнї, автоматичнї і напївавтоматичнї моделї. Також вони подїляються за розміром манжети, дисплея (в автоматичних та пївавтоматичних), рїзновидом манометру, комплектацїєю, рїзними додатковими функцїональними характеристиками. Найбїльш простим ручним приладом для вимїрювання АТ залишається ртутний сфїгмоманометр (наприклад, ним ще користуються у Азербайджанї та їн. країнах). Саме при використаннї ртутних сфїгмоманометрїв була доведена точнїсть самого методу неїнвазивного вимїрювання АТ за Рїва-Роччї та Коротковим. Оскїльки конструкцїя приладу є доволї простою та їдентичною, а вимїрювання проводиться у мїліметрах ртутного стовпчика (мм рт.ст.), можна стверджувати, що всї ртутнї сфїгмоманометри є доволї точними приладами. Останнїми роками у деяких країнах введено заборону на використання ртутї у домашнїх приладах, внаслїдок чого ртутнї прилади було замїнено на сфїгмоманометри їншої конструкцїї, так званї механїчнї [1, 5, 6].

Ртутний і механічний тонометри самі не визначають рівень АТ, вони лише показують рівень тиску повітря в манжеті. АТ визначає людина за звуковим методом Короткова за допомогою стетоскопа. Значний суб'єктивізм є недоліком класичної аускультативної методики. У різних публікаціях наводиться перелік можливих суб'єктивних помилок, серед яких найбільш поширеними є пізнє визначення тонів, порушення темпу випуску повітря з манжети, неправильне визначення результатів.

Незважаючи на розвиток автоматичних приладів, які використовують осцилометричний метод вимірювання АТ, аускультативний метод залишається популярним як серед медичних працівників, так і споживачів.

Напівавтоматичні тонометри представляють собою комплект з табло (дисплей), нагнітача повітря і манжети. Табло напівавтоматичного тонометра може висвічувати не тільки показник тиску, а й пульс. Тиск вимірюється автоматично. А ось накачування повітря доводиться виробляти механічним шляхом. Саме тому даний вид тонометрів і отримав назву напівавтоматичного. Вони виключають помилки внаслідок людського фактора, а значить, всі зроблені вимірювання будуть достовірні. Даний тип тонометрів можуть застосовувати люди, які мають поганий зір або слух. Їм буде достатньо легко навіть без сторонньої допомоги виміряти власне тиск.

Багато сучасних приладів здатні зберігати результати попередніх вимірювань, а також розраховувати середнє значення АТ і ідентифікувати аритмію. З додаткових можливостей в таких тонометрах може бути присутнім підсвічування, звукове сповіщення про завершення вимірювань, пам'ять на кілька попередніх вимірювань АТ.

Якщо необхідність в контролі над тиском існує кілька разів на день, то кращим вибором стане автоматичний тонометр. У ньому нагнітання повітря в манжету виробляє сам апарат, він же самостійно вираховує свідчення і виводить їх на дисплей. Але це не всі переваги електронних тонометрів. Саму манжету можна закріплювати не тільки на передпліччя, а й на зап'ясті, і навіть на пальці.

Але кріплення манжети на зап'ястя або палець не підходить тим людям, у яких пульс прощупується слабо, а також для людей старше 40, так як стінки артерій вже не такі еластичні, як в молодому віці: відбувається склерозування (затвердіння) судин, тому вони починають погано піддаватися впливу пульсової хвилі. Унікальні зручності для користувача надає система «Intellisense», яка керує процесом вимірювання. Тонometri з таким алгоритмом були розроблені на початку 2000 року. Завдяки системі «Intellisense» тонометр підлаштовується під індивідуальні особливості людини і відстежує стан артерії. При цьому манжета накачується тільки до тієї величини, яка мінімально необхідна для вимірювання, що дозволяє уникнути помилок, пов'язаних із застоєм крові,

викликаним зайвою компресією. Тонometri з системою «Intellisense» мають найвищий клас точності як по систолічному, так і по діастолічному тиску, якісно вимірюють тиск при різних серцево-судинних патологіях і атеросклерозі, не допускають неприсмних відчуттів від здавлювання руки, розраховані на тривалий термін експлуатації приладу. А тонometri на зап'ястя з системою «Intellisense» не мають вікових обмежень.

Тонometri на зап'ястя - це сучасні прилади для вимірювання тиску. Головна особливість цих приладів полягає в тому, що манжета накладається на зап'ясті, а не на плече. Це дає відразу кілька переваг: по-перше, прилади компактні і не займають багато місця, їх завжди можна мати під рукою; по-друге при вимірюванні тиску не потрібно заковувати рукава або знімати верхній одяг. Ви можете слідкувати за Вашим тиском в будь-якій ситуації, на роботі, в дорозі, вдома [1–4, 7].

Ці прилади були розроблені спеціально для людей, які ведуть активний спосіб життя. Його зручно мати при собі постійно під час заняття спортом або на прогулянці. Зовні такий прилад схожий на годинник. Вага його в середньому 100 гр. Робота повністю автоматизована. Управляється однією кнопкою і не вимагає спеціальних навичок. Тонometr на зап'ястя не підходить для пацієнтів похилого віку. Це пов'язано з втратою судинами еластичності. На зап'ясті судини тонше і старіють раніше. Для таких пацієнтів більше підходить тонometr на плече. Зап'ястний прилад добре підходить людям до 50 років, спортсменам, вагітним жінкам. Не підійде він повним людям, так як розмір манжети у таких тонometrів, як правило, невеликий.

У цих мініапаратах, що вимірюють артеріальний тиск при накладенні манжети на зап'ястя або палець, в силу її малого обсягу, обов'язково для нагнітання повітря використовується компресор.

Зовсім недавно з'явилися на ринку тонometri на палець, не є популярними серед покупців. Вимірювання тиску на пальцях в домашніх умовах лікарі не радять проводити людям, які мають захворювання серця, тому що результат неточний. ВООЗ не рекомендує проводити такі вимірювання як засоби самоконтролю АТ.

У 1969 р. чеський дослідник J. Penaz отримав патент на метод, який в англомовній літературі зазвичай іменується як «volume-clump». У вітчизняній літературі цей і подібні йому методи називають компенсаційними (рідше, методами розвантаженої артерії). Він заснований на безперервній оцінці обсягу судин пальця методом фотоплетізографії і використанні електропневматичної системи, яка стежить, для створення тиску у манжеті, яка оточує палець, протидіє розтягуванню артеріальних судин, що проходять під манжетою. При виконанні останньої умови і сталості діаметра пальцевих артерій в них підтримується

постійний розтяжний тиск, близький до нуля, а тиск в манжеті повторює тиск крові в артеріях пальця.

Також, на сьогоднішній час існують дуже зручні сфигмоманометри за своєю функціональністю. Наприклад, тонометр OMRON EVOLV (HEM-7600T-E), в якому монітор вмонтований в манжету з індикатором рухів і вірним закріпленням манжети Intelli Wrap (360 °) - це гарантована точність вимірювань у будь-якому положенні манжети, що забезпечує високу точність вимірювань і 100 % комфорт завдяки жорсткому каркасу манжети. Датчики вмонтовані в манжету по всьому колу.

Із споживчої точки зору при виборі тонометра враховуються такі параметри як: надійність і точність показань; зручність зчитування інформації; ціновий сегмент; зручність кріплення і простота установки приладу; вага корпусу; час до розрядки елементів живлення; дизайн та ін.

Список використаних джерел

1. Медичне і фармацевтичне товаровознавство / Під редакцією Б.П. Громовака// – Вінниця. – 2011.- 492 с.
2. Державний реєстр медичної техніки та виробів медичного призначення <https://www.dls.gov.ua/print-article/?pa=335>
3. Постанова № 753 «Про затвердження Технічного регламенту щодо медичних виробів» і т. п.
4. ДСТУ 3798-98 (ІЕС 60601-1:1988) Вироби медичні електричні. Частина 1. Загальні вимоги безпеки.
5. Методи вимірювання АТ лікарями та пацієнтами / Ю. М.Сіренко, О.Л. Рековець // Артериальная гипертензия. ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», м. Київ. №2 (58), 2018. <http://www.mif-ua.com/archive/article/45927>
6. Сфигмоманометр <https://ru.wikipedia.org> > wiki >
7. Використання сучасних технологій вимірювання АТ для оцінки ураження судин / Ю.М. Сіренко, С.А. Поліщук, Г.Д. Радченко // Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» АМН України, м. Київ <https://angiology.com.ua/ua/archive/2007/1%286%29/article-66/vikoristannya-suchasnih-tehnologiy-vimiryuvannya-arterialnogo-tisku-dlya-ocinki-urazhennya-sudin>

ДОСЛІДЖЕННЯ ЛІПОФІЛЬНОГО ЕКСТРАКТУ БРУНЬОК ТОПОЛІ КИТАЙСЬКОЇ

Проведено хромато-мас-спектрометричне дослідження ліпофільного екстракту бруньок тополі китайської (*Populus simonii* Carr.). Встановлено, що екстракт містить близько 5% флавоноїдів (дигідрохризин, тектохризин, піностробін халкон) та біля 5% ефірної олії.

A gas chromatography-mass spectrometric study of the lipophilic extract of Chinese poplar buds (*Populus simonii* Carr.) was carried out. It was found that the extract contains about 5% flavonoids (dihydrochrysin, tectochrysin, pinostrobin chalcone) and about 5% essential oil.

Ключові слова: *Populus simonii* Carr., ліпофільний екстракт

Останнім часом приділяється велика увага дослідженню ліпофільних екстрактів, отриманих з лікарської рослинної сировини і розробці на їх основі оригінальних лікарських засобів різнонаправленої біологічної дії. На основі ліпофільних речовин створені і використовуються в медичній практиці такі препарати, як обліпіхова олія, Хлорофілліпт, Календули мазь, Вундехіл тощо.

До складу ліпофільних екстрактів входять найважливіші класи біологічно активних сполук такі, як ліпіди, токофероли, каротиноїди, хлорофілли, стерини, які є біологічними ефекторами, регулювальниками і медіаторами, що беруть участь практично у всіх фізіологічних процесах - в імунній відповіді, передачі нейрональної інформації, регуляції судинного і м'язового тонуусу, гемостазі, запальних процесах, що відбуваються в організмі, а також в біохімічних реакціях, що протікають в клітках тварин і людини.

При комплексній переробці бруньок тополі китайської (*Populus simonii* Carr.) [1], першим етапом є екстракція сировини органічними розчинниками, в результаті якої отримуємо ліпофільний екстракт з виходом біля 26%. Екстракт являє собою густу, мазеподібну масу гірчично-зеленуватого кольору зі специфічним характерним ароматним запахом, розчинний у 96% етанолі, хлороформі, гексані, рослинних оліях. Попередні хроматографічні дослідження вказують на присутність в ньому агліконів флавоноїдів, кумаринів, жирних кислот, ефірної олії, каротиноїдів, хлорофілів, восків, фітостеринів тощо. На нашу думку ліпофільний екстракт з бруньок тополі китайської є перспективною лікарською рослинною субстанцією і потребує детального фітохімічного дослідження.

Метою роботи стало хромато-мас-спектрометричне дослідження ліпофільного екстракту бруньок тополі китайської, для оцінки можливості використання його для створення нових лікарських засобів.

Компонентний склад сполук (табл. 1, рис. 1), досліджували на хроматографі Agilent Technologies 6890N (США) з мас-спектрометричним детектором 5973N, за методикою наведеною у [2]. Сполуки ідентифікували порівнянням отриманих мас-спектрів з даними бібліотеки мас-спектрів NIST05 і WILEY 2007 з використанням програм для ідентифікації AMDIS і NIST. Розрахунок вмісту компонентів проводили методом внутрішнього стандарту. Статистичне оброблення результатів здійснювали відповідно до вимог ДФУ 2.0 5.3.N.1 «Статистичний аналіз результатів хімічного експерименту N» із використанням програми «SPSS Statistics 26.0». Використовували непараметричний критерій Манна-Вітні, при порівнянні статистичних показників був прийнятий рівень значущості $p < 0,05$ (SPhU, 2015)[3].

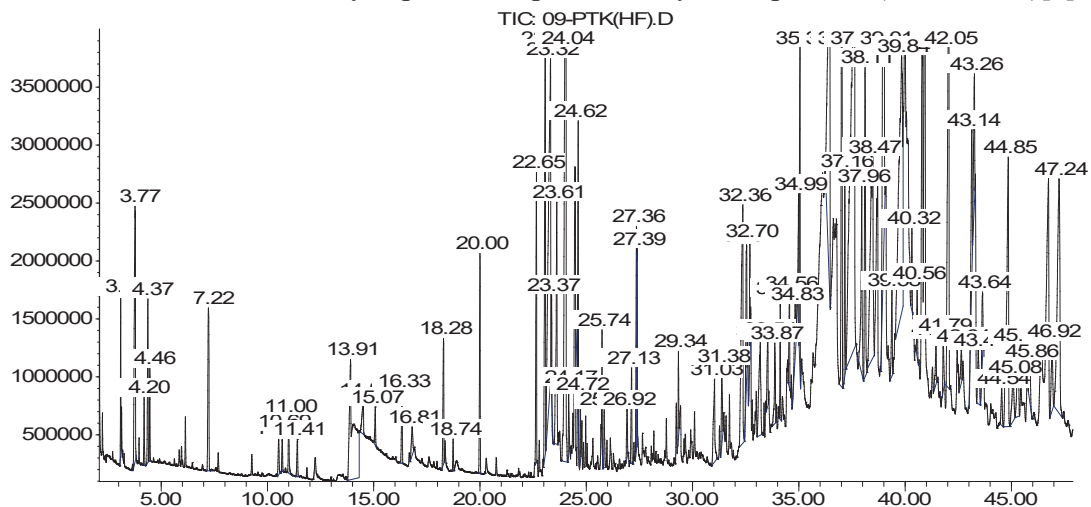


Рис. 1. Схема хроматограми ліпофільного екстракту бруньок тополі китайської.

Таблиця 1

Компонентний склад ліпофільного екстракту бруньок тополі китайської

№ п/п	Час утримання, с	Компонент	Вміст, мг/кг
Терпеноїди			
1	10.69	<i>para</i> -цимен	36
2	10.99	1,8-цинеол	63
3	16.32	терпінен-4-ол	81
4	22.65	<i>цис</i> - α -бергамотен	262
5	23.07	<i>транс</i> - α -бергамотен	529
6	23.36	β -фарнезен	51
7	24.04	α -куркумен	1224

№ п/п	Час утримання, с	Компонент	Вміст, мг/кг
8	24.49	β -бісаболен	432
9	27.36	α -бісаболол	229
10	24.72	β -сесквіфелландрен	48
Ароматичні сполуки			
11	11.4	саліциловий альдегід	41
12	13.91	β -фенілетиловий спирт	689
13	18.73	β -фенітилацетат	28
14	25.74	β -фенілетилтиглат	76
15	16.8	пірокатехол	52
16	23.31	(фенольна сполука)	989
Флавоноїди			
17	36.45	піностробін халкон	933
18	37.61	дигідрохризин	2062
19	38.47	тектохризин (5-окси-7-метокси-флавонон)	743
20	39.83	похідне хризина з МВ=324	1261
Інші сполуки			
21	3.09	3-метил-3-бутен-1-ол	78
22	3.76	3-метил-2-бутен-1-ол (пренол)	397
23	4.2	3-метилциклогексанон	53
24	4.46	бутилацетат	56
25	7.22	пренілацетат	224
26	14.5	циклооктанон	67
27	15.06	пренілвалерат	41
28	18.28	3-метил-2-бутенил 3-метил-2-бутерат	136
29	29.33	неофітодієн	58
30	31.03	пальмітинова кислота	163
31	33.18	лінолева кислота	228
32	35.05	нонадеканон-2	291
33	37.03	докозен-1	624
34	39.01	гептакозан	869

При хроматографуванні ліпофільного екстракту було виявлено 74 сполуки, проте ідентифікувати вдалось лише 34 з них. Сума неідентифікованих компонентів склала – 7019 мг/кг, сума ідентифікованих – 13454 мг/кг. В екстракті вдалось ідентифікувати 10 сполук терпеноїдної природи серед яких містяться: 3 монотерпеноїди і 7 сесквітерпеноїдів. Значно переважає за вмістом серед них α -куркумен, вміст

якого складає 1224 мг/кг. Крім того хлороформом з бруньок тополі китайської екстрагується *цис*- і *транс- α* -бергамотени (загалом 791 мг/кг), β -бісаболен (432 мг/кг) і α -бісаболол (229 мг/кг). Дані сполуки володіють антибактеріальною та протизапальною активністю, яка імовірно прогнозується і для досліджуваного екстракту.

Досить цікавим виявився факт встановлення присутності в екстракті чотирьох флавоноїдів, загальним вмістом майже 5%: дигідрохризина (2062 мг/кг), тектохризина (743 мг/кг), піностобіна халкона (933 мг/кг), похідне хризина (1261 мг/кг), які за літературними даними містяться у бруньках бальзамічних тополь (рис. 2) і володіють антибактеріальними, фунгіцидними властивостями.

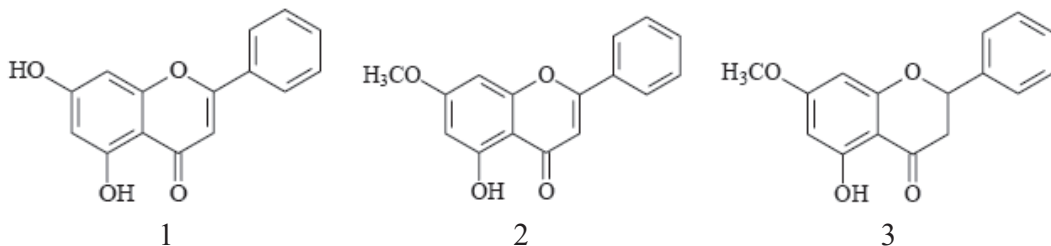


Рис. 2. Формули ідентифікованих флавоноїдів бруньок тополі китайської: 1 – хризин, 2 – тектохризин, 3 – піностробін.

Крім того були ідентифіковані і містились у значних кількостях пренол, пренілацетат, гептакозан, пальмітинова і лінолева кислоти.

Таким чином, проведене хромато-мас-спектрометричне дослідження показало динаміку переходу біологічно активних сполук з бруньок тополі китайської до ліпофільного екстракту. Встановлено, що ліпофільний екстракт містить близько 5% агліконів флавоноїдів і близько 5% ефірної олії, що дає можливість проводити стандартизацію даної нової лікарської рослинної субстанції за вмістом цих груп біологічно активних сполук і прогнозувати антибактеріальну та протизапальну активність ліпофільного екстракту.

Список використаних джерел

1. Патент № 56037 Україна, МПК А 61 К 36 / 76, А 61 Р 17 / 00, А 61 Р 29 / 00. Спосіб одержання біологічно активних речовин з антимікробною, протизапальною та репаративною активністю / Рудник А. М., Деркач Н. В., Ковальов В. М., Бородіна Н. В., Малоштан Л. М.; патентовласник Нац. фармац. ун-т. - № u 201006279; заявл. 25.05.2010; опубл. 27.12.2010, Бюл. № 24.
2. Krechun, A.V., Mykhailenko, O.A. & Kovalev, V.N. Analysis of essential oils from several hybrid Iris varieties. Chem Nat Compd. 2020. N. 56. P. 361-363. DOI: 10.1007/s10600-020-03033-y
3. Державна фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Харків: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2015. Т. 1. 1110 с.

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

(за матеріалами X Міжнародної заочної науково-практичної конференції молодих учених : Ніжин, 25 травня 2024 р.)

Технічний редактор – І. П. Борис
Верстка, макетування – С. А. Циганков
Тираж виготовлено з оригінал–макету замовника



Ніжинський державний університет
імені Миколи Гоголя.
м. Ніжин, вул. Воздвиженська, 3/4
(04631)7–19–72
E-mail: vidavn_ndu@mail.ru
www.ndu.edu.ua
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 2137 від 29.03.05 р.

