

Тернопільський національний
педагогічний університет
імені Володимира Гнатюка

Наукові
ЗАПІСКИ

Серія:
хімія

Випуск 18

Тернопіль - 2011

ББК 24

Н 34

Наукові записки Тернопільського національного педагогічного університету ім. Володимира Гнатюка. Серія: хімія. – 2011. – №18 – 60 с.

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Б.Д. Грищук – доктор хімічних наук, професор (головний редактор)

Я.Г. Бальон – доктор хімічних наук, професор

В.С. Броварець – доктор хімічних наук, професор

М.І. Короткіх – доктор хімічних наук, професор

В.П. Новіков – доктор хімічних наук, професор

М.Д. Обушак – доктор хімічних наук, професор

В.І. Станінець – доктор хімічних наук, професор

Я.Ю. Тевтуль – доктор хімічних наук, професор

О.П. Швайка – доктор хімічних наук, професор

В.С. Барановський – кандидат хімічних наук, доцент (відповідальний секретар)

*Друкується за рішенням вченої ради Тернопільського національного педагогічного університету імені
Володимира Гнатюка від 29.06.2011 року (протокол № 5)*

ББК 24

Н 34

© Тернопільський національний педагогічний університет імені Володимира Гнатюка

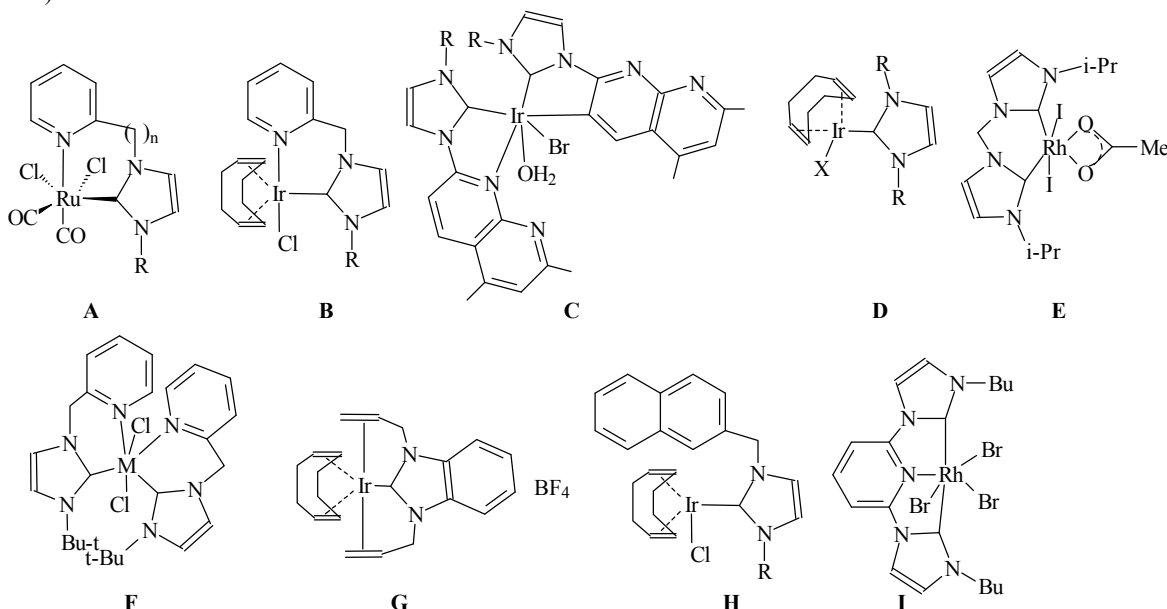
ОРГАНІЧНА ХІМІЯ

*М. І. Короткіх, В. Ш. Сабєров, А. В. Кисельов, Н. В. Глиняна,
К. О. Марічев, Т. М. Пехтерева, Г. В. Дударенко*, О. П. Швайка
Інститут фізико-органічної хімії і вуглехімії НАН України
Інститут хімії високомолекулярних сполук НАН України

УДК 547.78+547.79

КАТАЛІТИЧНІ ВЛАСТИВОСТІ КАРБЕНОВИХ КОМПЛЕКСІВ ПЕРЕХІДНИХ МЕТАЛІВ У РЕАКЦІЇ ВІДНОВЛЕННЯ КЕТОНІВ І ІМІНІВ ІЗОПРОПАНОЛОМ У ЛУЖНОМУ СЕРЕДОВИЩІ

Відомо, що карбенові комплекси перехідних металів каталізують реакції конденсації (Сузукі-Міяури, Соногашири, Стила, Кумади, Мізорокі-Хека), реакції метатезису олефінів, відновлення кратних зв'язків, полімеризації олефінів та ін. [1-3]. Стабільні карбени також виявилися активними у реакціях трансестерифікації, конденсації Кляйзена, бензоїнової і формоїнової конденсації [4]. Серед зазначених каталітичних перетворень цікавим, але ще мало вивченим, є відновлення, пов'язане з переносом водню від спиртів до кратних зв'язків, що містить відновлення карбонільних сполук, імінів, олефінів [1]. Відомо, що ці реакції каталізуються карбеновими комплексами родію (I-III), іридію (I-III) і рутенію (I-III) [5-24]. За ефективністю каталізу серед них варто виділити комплекси типу **A-F** [5, 10, 14, 17], які практично однаково прискорюють реакції відновлення кетонів ізопропанолом у лужному середовищі (hydrogen transfer). Так, при відновленні ацетофенону значення TON досягаються 890-1000, частота перетворення TOF (TON/год) 220-960, для *n*-метилацетофенону отримані TON 1000, TOF 1300, а для метил-2-нафтилкетону TON 1000, TOF 3000 [8]. Відновлення ароматичних кетонів, які менш реакційноздатні в цій реакції, з каталізаторами **A-F** не вивчалось. Іонізований каталізатор **G** при відновленні циклогексанону дозволяє досягти значень TOF до 6000 [9]. Близький результат для ацетофенону має каталізатор **H** TON 1800, TOF 5400, для *n*-хлорацетофенону TON 1900, TOF 11400, для бензофенону помітно менше (TON 1800, TOF 1800) [18]. Каталізатор **I** каталізує реакцію відновлення бензофенону з найбільшим показником TON (10580), однак TOF у цьому випадку істотно менше (441) [7]. Тривалість процесів у присутності цього каталізатора залишається значною (до 24 год.), а виходи продуктів не перевищують 85–86 %. Істотним недоліком всіх зазначених структур **A-I** є їхня мала доступність через дорожнечу сировини (похідні родію, іридію й рутенію).

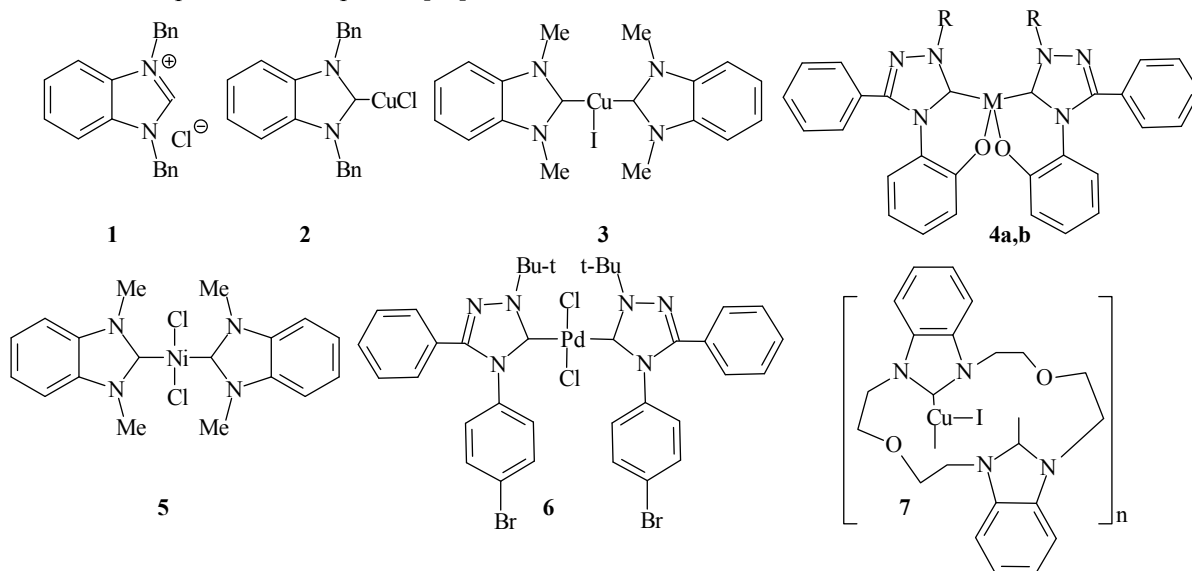


Для структури **F** M = Rh, Ir.

Метою даної роботи було вивчення каталітичної ефективності карбенів і карбенових комплексів таких перехідних металів як нікель(II), паладій(II), купрум (I) у реакції відновлення кетонів і імінів ізопропанолом у присутності гідроксиду калію.

Карбен генерувався шляхом депротонування солі **1** під дією ізопропoxide калію в ізопропанолі. Серед комплексних сполук вивчалася каталітична активність моно- і біскарбенових комплексів купруму (I) **2**, **3**, хелатних комплексів нікелю **4a** та паладію **4b**, біскарбенового комплексу нікелю **5**, паладієвого біскарбенового комплексу **6**, полімерного комплексу купруму (I) **7** (схема 1).

Синтез монокарбенового комплексу **2** здійснювали за новою методикою – взаємодією хлориду 1,3-добензилбензімідазолію з хлоридом купруму (I) в ацетонітрилі в присутності триетиламіну. Біскарбенові комплекси **3**, **5** одержані шляхом взаємодії відповідного 2*H*-ціанометилбензімідазоліну **8** з йодидом купруму або біс(трифенілфосфіновим) комплексом хлориду нікелю в ацетонітрилі (схема 2). Дані РСА для комплексів **2** і **3** представлені в роботі [25].



4a R = 1-Ad, M = Ni; **4b** R = t-Bu, M = Pd.

Схема 1

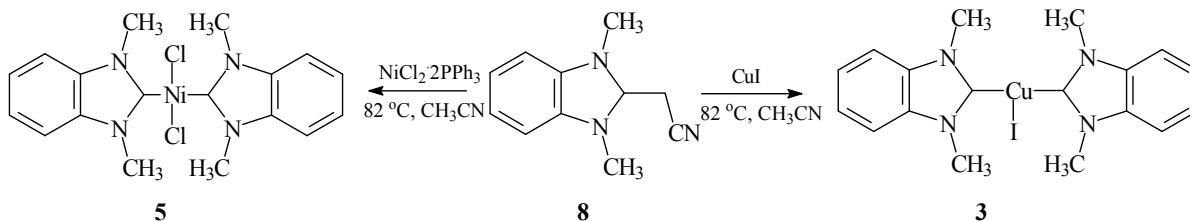


Схема 2

Синтез сполуки **4a** здійснено за методикою [26] шляхом взаємодії калієвого комплексу 1-(1-адамантил)-3-феніл-4-(2-оксифеніл)-1,2,4-триазол-5-ілідену з перхлоратом нікелю (диметилформамідний комплекс, 1:4-1:5), в ході якого відбувається обмін калію на нікель. Комплекс **4b** синтезували подібним методом, але спочатку одержували біскарбеновий комплекс дією на відповідну сіль **4A** триазолію ацетатом паладію в тетрагідрофурани з невеликою добавкою диметилсульфоксиду з наступним хелатоутворенням (дегідрохлоруванням) інтермедиату **4B** у метанолі в присутності карбонату натрію (схема 3) відповідно до методики [27]. У роботах [25,26] обговорюються дані РСА для структури **4a**.

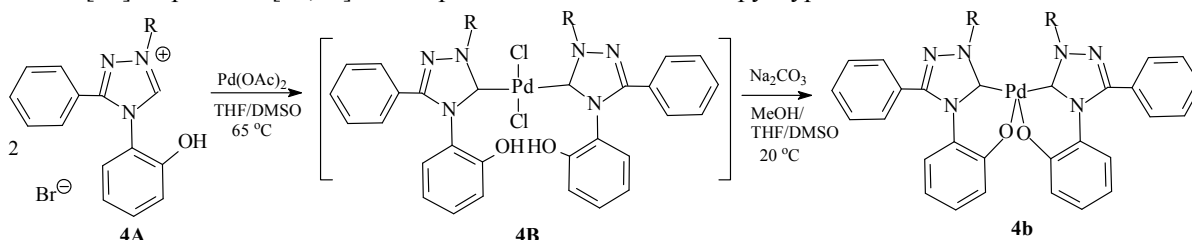


Схема 3

Біскарбеновий комплекс **6** синтезовано з відповідного стабільного 1,2,4-триазол-5-ілідену **6A** [28] і паладій хлориду в ацетонітрилі (схема 4).

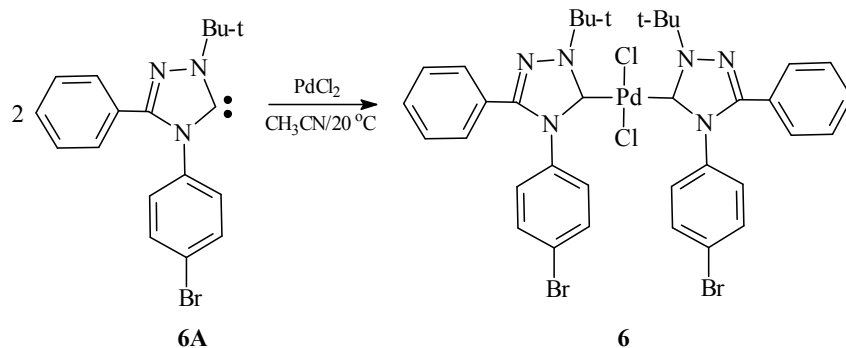


Схема 4

Полімерну сполуку **7** одержували шляхом взаємодії краун-солі – ацетилацетонату 1,1',3,3'-біс(3-окса-1,5-пентилен)бісбензімідазолію [29] з йодидом купруму в ацетонітрилі (схема 5).

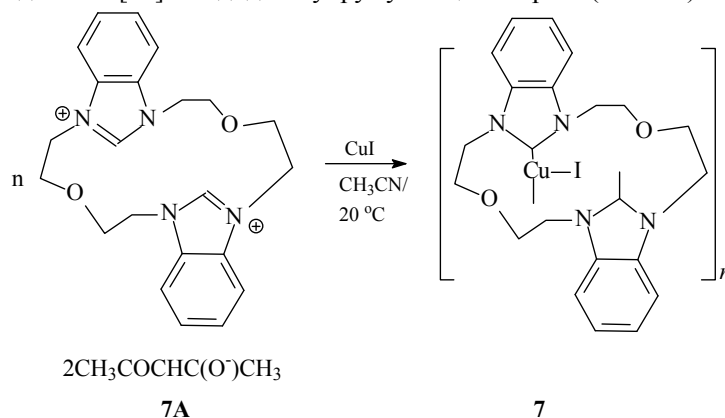


Схема 5

Склад і структура одержаних нових сполук (**2**, **3**, **4b**, **5-7**) доведені методами елементного аналізу, спектрів ЯМР ^1H і ^{13}C . Так, у спектрі ЯМР ^1H комплексу **2** в DMSO-d_6 , крім сигналів ароматичних протонів, спостерігається один сигнал бензильних протонів CH_2 (δ 5.76 м. ч.). У спектрі ЯМР ^{13}C сигнал метиленового атома карбону проявляється в області δ 51.2 м. ч., а карбеноїдного атома C^2 при δ 188.6 м. ч. У спектрі ^1H ЯМР комплексу **3** в CDCl_3 , крім сигналів ароматичних протонів, спостерігається резонанс протонів метильних груп (δ 4.06 м. ч.), а в спектрі ЯМР ^{13}C сигнали атомів метильних груп (δ 34.3 м.ч.) і карбеноїдного атома C^2 (δ 190.7 м. ч.) Хелатний комплекс **4b** характеризується в спектрі ЯМР ^1H синглетним сигналом метильних протонів *трет*-бутильної групи (δ 1.60 м. ч.), а в спектрі ЯМР ^{13}C специфічними є сигнали, що відносяться до атомів карбону групи CH_3C (δ 30.8 і 62.6 м. ч.), резонанс триазольного атома C^3 (δ 153.0 м. ч.), сигнали *ipso*-атомів $\text{C}^{1\text{N}}$ і $\text{C}^{2\text{O}}$ (δ 148.2 і 161.7 м. ч.) і сигнал карбеноїдного карбону C^2N (δ 171.1 м. ч.). У спектрі ЯМР ^1H нікелевого комплексу **5** спостерігається характерний сигнал протонів метильної групи (δ 4.47 м. ч.), а в спектрі ЯМР ^{13}C найбільш типові сигнали атомів карбону метильної групи (δ 35.7 м. ч.) і карбеноїдного атома карбону (δ 180.6 м. ч.). У спорідненому паладієвому комплексі **6** у спектрі ЯМР ^{13}C сигнал карбеноїдного карбону знаходиться в слабкішому полі (δ 171.0 м. ч.), ніж такий для нікелевого комплексу **5**, але майже збігається зі сигналом хелатного паладієвого комплексу **4b** (δ 171.1 м.ч.).

Спектр ЯМР ^1H макроциклічного карбенового комплексу **7** містить в сигнали метиленових груп місткового оксапентиленового фрагмента груп CH_2O (δ 3.36 м. ч.) і CH_2N (3.92, 4.60 м. ч.). Методом рідинної хроматографії (РХ) (див. експериментальну частину) визначено молекулярну масу полімеру **7**, що відповідає в середньому 77 мономерним ланкам (M_w 43700; M_n 42400). Звертає на себе увагу вузький молекулярно-масовий розподіл у полімері ($M_w/M_n = 1.03$), що свідчить про різкий обрив ланцюга схожий на замикання циклу (можливо, сполука має структуру гігантського макроциклу). На жаль, кристали для рентгеноструктурного аналізу сполуки виростити не вдалося.

Експеримент по відновленню кратних зв'язків проводився з наступними субстратами: феніл-4-дифенілкетон **9**, бензофенон **10**, N,N'-димезитилгліоксальдімін **11**. Реакції проводилися при кипінні ізопропанольного розчину реагентів у присутності гідроксиду калію (50-100 моль %) з використанням наступних каталізаторів: 1) 10-100 моль % алкоксиду азолію, що генерується *in situ* в умовах реакції з 1,3-диметилбензімідазолієвої солі **1**; 2) 0.001 – 0.1 моль % карбенового комплексу перехідного металу **2-7**, 3) 0.1–10 моль % неорганічної солі – хлориду або йодиду купруму (I), ацетату родію ($\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$).

Основні результати експериментів з відновлення кетонів **9**, **10** та іміну **11** представлені в таблиці 1.

Таблиця 1

Каталітична ефективність азолієвої солі **1 і карбенових комплексів перехідних металів 2-7 у реакції відновлення феніл-4-дифенілкетону **9** (№ 1-21), бензофенону **10** (№ 22, 23) і N,N'-димезитилгліоксальдіміну **11** (№ 24, 25) ізопропанолом у присутності гідроксиду калію^a**

№ п/п	Каталізатор	Концентрація каталізатора, моль %	Вихід, %	Тривалість реакції, год	TON ^б	TOF ^б 1/рік
1 ^в	—	—	3	16	—	—
2	—	—	65	13	—	—
3 ^в	1	10	29	13	2.8	0.2
4 ^в	1	100	56	13	—	—
5	1	10	97	13	9.7	0.8
6	2	0.1	96	3	960	320
7	2	0.01	53	6	5300	883
8	3	0.01	98	2	—	—
9	3	0.001	50	2.5	50000	20000
10	4a	0.1	96	3	—	—
11	4a	0.01	45	3	4500	1500
12	4b	0.1	100	3	—	—
13	4b	0.01	70	2	7000	3500
14	5	0.1	56	3.5	560	160
15	6	0.1	75	0.25	750	3000
16	CuCl	0.1	75	4	750	188
17	CuCl	1	76	8	—	—
18	CuCl	10	78	8	—	—
19	CuI	0.1	65	6	650	108
20	7	0.01	100	2	—	—
21	7	0.001	85	3	85000	28330
22	3 ^г	0.001	55	3	55000	18330
23	7 ^г	0.001	80	2.5	80000	32000
24	3 ^д	0.01	100	1	—	—
25	3 ^д	0.001	30	3	30000	10000

Примітка. ^a Використовували 10 мл 0.1 М розчину KOH в ізопропанолі на 1 ммоль субстрату. ^б TON (turnover number – число циклів каталітичного перетворення) – число молей продукту реакції на моль каталізатора. TOF (turnover frequency) – TON за 1 год. реакції. ^в Експеримент із еквівалентною кількістю ізопропоксиду калію замість гідроксиду калію. ^г Відновлення бензофенону **10**. ^д Відновлення N,N'-димезитилгліоксальдіміну **11**.

Як видно з даних таблиці 1, використання в процесі ізопропоксиду калію досить мало продуктивне (дослід №1, вихід феніл-4-дифенілкарбінолу **12** після 16 год. реакції 3 %), помітно кращі результати – з гідроксидом калію (№ 2, вихід 65 % після 13 год. реакції). Алкоксид азолію, що генерується з солі **1** (при нагріванні переходить у карбен), створює незначний каталітичний ефект на відновлення кетону **9** (№ 3-5). Виходи карбінолу **12** зростають в експериментах з ізопропоксидом і гідроксидом калію до 29 і 97% відповідно при використанні 10 моль % каталізатора. Максимальний вихід карбінолу **12** при застосуванні ізопропоксиду калію досягається лише при концентрації алкоксиду **1** 100 моль % і становить 56 %. Таким чином, у всіх випадках ефективність ізопропоксиду калію була нижчою, ніж гідроксиду калію. Останнє спостереження зумовлене, імовірно, тим, що ізопропоксид калію розкладається в умовах реакції й не вся його кількість встигає ефективно прореагувати з кетоном. В присутності гідроксиду калію ефективність відновлення підвищується завдяки поступовому рівноважному утворенню ізопропоксид-аніону.

Каталітична ефективність карбенових комплексів металів набагато вища, ніж вищезгаданого алкоксиду бензімідазолію. Надзвичайно високою вона виявилася для купрумвмісних комплексів **2** і **3**. В оптимальних умовах, при застосуванні 0.001 моль % каталізатора **3** значення TON і TOF досягають 50000 і 20000 відповідно, помітно перевищуючи показники найбільш ефективного родієвого(III) комплексу **1** на спорідненому бензофеноні (TON = 10580, TOF = 441). Значення TON при каталізі комплексом **1** уступає такому для **3**, але особливо велика різниця у величинах TOF зазначених двох процесів, що зумовлено

великою тривалістю реакції з відомим катализатором (до 24 год.) при виходах, що не перевищують 85 – 86 %. У випадку каталізу комплексом **3** за 2 год. реакції досягаються майже кількісні виходи продукту **12**.

Бензофенон **10** відновлюється аналогічно кетону **9** з близькою ефективністю каталізу карбеновим комплексом купруму **3** (вихід 55 % при концентрації катализатора 0.001 моль %, TON = 55000, TOF = 18330) з утворенням бензгідролу **13**. Найбільшу активність у реакції з кетоном **9** проявляє полімерний комплекс купруму **7** (мол. маса 43700 за даними методу PX) (вихід 100 % при концентрації катализатора 0.01 моль %, TON = 85000, TOF = 28330 при концентрації катализатора 0.001 моль %). Також близький за ефективністю катализ полімерним комплексом **7** реакції відновлення бензофенону **10** (вихід карбінолу **13** 80 % при концентрації катализатора 0.001 моль %, TON = 80000, TOF = 32000). Отже, ароматичні кетони **9** і **10** близькі за реакційною здатністю в цьому каталітичному процесі.

Висока каталітична ефективність властива хелатному карбеновому комплексу нікелю **4a** (TON = 4500 і TOF = 1500 відповідно). Цей катализатор не зазнає перетворень в умовах реакції на відміну від сполуки **5**, що частково розкладається з виділенням металевого нікелю. Паладієвий комплекс **6** ефективно каталізує реакцію в перші хвилини процесу (TON 750, TOF 3000), але далі (при досягненні ступеня перетворення близько 75 %) відбувається повна дезактивація катализатора. Тому було цікаво встановити, яка буде каталітична ефективність спорідненого карбенового комплексу паладію хелатної структури. Високу ефективність паладієвого комплексу **4b** можна було очікувати за аналогією з високою ефективністю спорідненого нікелевого комплексу **4a**.

Дійсно, каталітична активність сполуки **4b** виявилася досить високою (TON 7000, TOF 3500) і вище, ніж для нікелевого комплексу **4a**. За 4 год. при концентрації катализатора 0.1 моль % досягається кількісний вихід карбінолу, причому зниження активності по ходу реакції не спостерігається.

Досить цікаво, що неорганічні галогеніди купруму (I) (CuCl, Cu) мають значно нижчу ефективність, причому завершення реакції в цих випадках не досягається навіть при концентрації катализатора 10 моль %. Ацетат родію зазнає розкладу в умовах реакції з утворенням металічного родію.

Відновлення N,N'-димезитилглюксальдіміну **11**, одержаного згідно методики [30] із глюксалю й мезитиламіну, дає N,N'-димезитилетилендіамін **14** (вихід 100% при концентрації катализатора 0.01 моль %, TON = 30000, TOF = 10000 при концентрації катализатора 0.001 моль %).

Можливі шляхи каталізу реакції відновлення кетонів ізопропанолом у присутності гідроксиду калію представлено нижче (схема 6, рівняння 1-3). Спільним для механізму (2) і (3) є попереднє утворення активного алкоксидного комплексу $ML_nX_{m-1}OPr-i$ за рівнянням (1), самі ж механізми розрізняються :

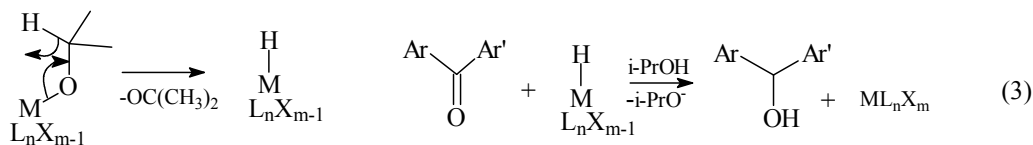
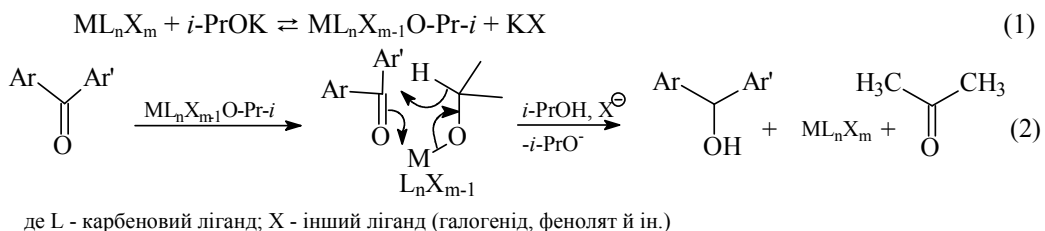
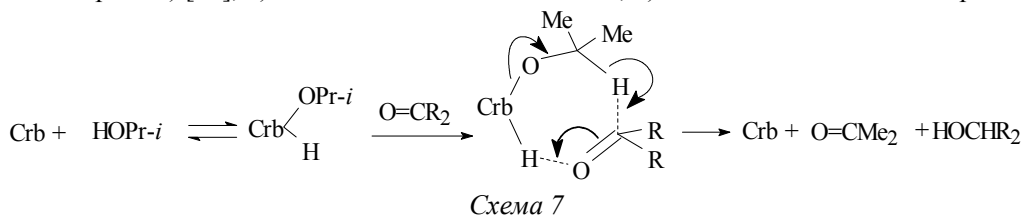


Схема 6

Механізм каталізу карбеновими комплексами металів відновлення карбонільних сполук спиртами подібний до ролі ізопропоксиду алюмінію в реакції Меєрвейна-Понндорфа-Верлея (рівняння (2)), з тою різницею, що як каталітичний центр, що виконує донорно-акцепторну функцію в шестичленному перехідному комплексі, виступає комплексоутворюючий атом металу. У випадку карбенових комплексів спочатку відбувається обмін галогенід-йона на алкоксид-аніон з утворенням комплексного алкоксиду металу (рівняння 1). Далі, за аналогією з відновленням за Меєрвейном-Понндорфом-Верлеєм здійснюється взаємодія карбонільної сполуки з вакантною *d*-орбіталлю металу й гідридний перенос з алкогولات йона на карбонільний атом карбону в циклічному перехідному стані (рівняння 2). Аналогічно в хелатних комплексах **4a,b** може відбуватися витіснення фенолят-йона з координаційної сфери металу з наступним відновленням структури хелату після виділення ацетону. Однак, можливим є й шлях, запропонований раніше [31], де як інтермедіат виступає гідрид металу, що і відновлює кратний зв'язок (рівняння 3). Цей напрямок реакції підтверджено у ряді випадків виділенням гідридів перехідних металів і їх вираженими відновними властивостями.

Каталітична дія азолієвої солі **1** зумовлюється утворенням *in situ* під дією лугів відповідного карбену [25, 32] та існуючого в рівновазі з ним алкоксиду азолію (схема 7), що зв'язується через водневий зв'язок з карбонілом у перехідному семичленному комплексі, у якому відбувається гідридний перенос аналогічно механізму реакції Меєрвейна-Понндорфа-Верлея, але з регенерацією карбену (у лужному середовищі знову рівноважно утворюється алкоксидна форма). На можливість такого маршруту каталізу свідчать: 1) відносна стійкість азолінів, що утворюються з карбенів і спиртів, а також зі спорідненими протонодонорами (амінами, ацетонітрилом) [25]; 2) відновні властивості азолінів; 3) відновні властивості ізопропоксид-йона.



Таким чином, у роботі виявлені три класи ефективних каталізаторів реакції гідридного переносу від ізопропанолу на кетони й іміни – карбенові комплекси купруму (**1**) (**2**, **3**, **7**), нікелю (**4a**, **5**) і паладію (**4b**), а також карбени, які, однак, менш ефективні. Комплекси купруму **3** і **7** за ефективністю істотно перевищують відомі карбенові комплекси родію, іридію й рутенію. Найефективнішим каталізатором виявився полімерний карбеновий комплекс купруму (**1**) **7**. Близьку активність проявляє й мономерний біскарбеновий комплекс купруму (**1**) **3**.

Експериментальна частина

Підготовка субстратів і каталізаторів проводилася згідно стандартних методів очищення і зневоднювання речовин перед використанням. Експерименти з алкоксидом азолію **1** і карбеновими комплексами (**2-7**) були виконані в атмосфері аргону або азоту.

Спектри ЯМР ^1H записували на спектрометрі Bruker Avance II 400 (400 МГц для спектрів ЯМР ^1H і 100 МГц для спектрів ЯМР ^{13}C), внутрішній стандарт ТМС. Чистота речовин оцінювалася також методом ТШХ на силікагелі "Силуфол" (Чехія), елюент – хлороформ - метанол (10:1).

Молекулярні характеристики полімеру **7** досліджували на комплекті устаткування для рідинної хроматографії фірми Du Pont (США), оснащеному комплектом біомодальних колонок Zorbax PSM-100 і 1000, кожна з яких може давати лінійне калібрування в діапазоні молекулярних мас 10^2 - 10^6 .

Хроматограф калібрували за полістирольним стандартом Du Pont PS з молекулярними масами M_w 1000, 50000 і $M_w/M_n = 1.01$. Вихід олігомеру з колонки фіксували ультрафіолетовим детектором при довжині хвилі 282 нм. Як елюент обрано осушений і очищений за стандартними методиками диметилформамід. Температура аналізів 25°C , швидкість потоку 0.7 мл/хв, тиск у системі 53-55 бар. Похибка визначення часу утримання становить $\pm 1\%$.

Для визначення кількості високо- і низькомолекулярної складових після виходу проби з колонки й запису сигналу на комп'ютері за допомогою програми MO Spectra Physics були розраховані співвідношення площ піків, які відповідають кожному з компонентів з певною середньою молекулярною масою. Молекулярні характеристики полімеру **7** розраховували за допомогою програми Хром І Insoftus [33]. Описаний метод використовували також для визначення молекулярної маси полярних речовин, в т.ч. поліелектролітів [33].

Методика проведення й контролю реакції. До 2 ммоль субстрату додавали 10 мл 0.1 М розчину КОН в ізопропанолі та необхідну кількість каталізатора (див. табл. 1). Реакційну суміш кип'ятили, контролюючи хід реакції методом ТШХ. Аналіз вихідної сполуки і продукту відновлення під час реакції проводили наступним чином: ізопропанол випаровували до початку кристалізації залишку вихідної речовини (об'єм приблизно 3 мл), охолоджували і відфільтровували осад. Через досить низьку розчинність кетону в ізопропанольному розчині лугу в маточному розчині не залишається кетону (контроль ТШХ). Маточний розчин розводили 12 мл води й осад карбінолу, що утворився, відфільтровували, сушили, фіксували вихід продукту. Для очищення до спектральної чистоти карбінол перекристалізовували з ізопропанолу.

(1,3-Дибензилбензімідазол-2-іліден)купруму (I) хлорид (2) отримували кип'ятінням розчину еквімолярних кількостей 1,3-дибензилбензімідазолій хлориду **1** і хлориду купруму (**1**) в ацетонітрилі у присутності надлишку триетиламіну (у 2.4 разу) протягом 2.5 год. Вихід 84 %. $T_{\text{пл}}$ 175 – 177°C (ацетонітрил). Знайдено, %: С 63.6; Н 4.6; Cl 8.6; N 7.2. Обчислено, %: С 63.4; Н 4.6; Cl 8.9; N 7.0. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6), δ , м. ч.: 5.76 с (4H, CH_2N); 7.43 м (14H, Ar). ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м. ч.: 51.2 (CH_2N); 111.8, 123.4, 127.3, 127.7, 128.5 (Ar); 133.4, 136.3 (ipso-C, Ar); 188.6 (C^2).

Біс(1,3-диметилбензімідазол-2-іліден)купруму (I) йодид (3) синтезували кип'ятінням розчину еквімолярних кількостей 1,3-диметил-2-ціанометил-2H-бензімідазоліну та йодиду купруму (**1**) в

ацетонітрилі протягом 2 год. Вихід комплексу **3** 67 %. $T_{пл}$ 220–221 °C (ацетонітрил). Знайдено, %: C 44.5; H 4.1; Cu 13.4; I 26.5; N 11.4. $C_{18}H_{20}CuIN_4$. Обчислено, %: C 44.8; H 4.2; Cu 13.2; I 26.3; N 11.6. 1H ЯМР ($DMSO-d_6$), δ , м. ч.: 4.06 с (6H) (CH_3N); 7.40 д (2H), 7.65 д (2H) (J 2.6 Гц) (Ar). ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$), δ , м. ч.: 34.30 (CH_3N), 110.92 ($C_{4,7}$), 123.03 ($C^{5,6}$), 134.02 (ipso-C) (Ar), 190.71 (C^2).

Біс(1-трет-бутил-3-феніл-4-(2-оксифеніл)-1,2,4-триазол-5-іліден)паладій (4b) одержували при взаємодії еквімолярних кількостей 2-гідроксифеніл-1,2,4-триазолію броміду **4A** і паладій ацетату в суміші тетрагідрофурану та диметилсульфоксиду при 50 °C протягом 2 год. з наступними розведенням метанолом і дією карбонатом натрію при кімнатній температурі протягом 12 год. Вихід 62 %. $T_{пл}$ 140 °C. Знайдено, %: C 62.7; H 5.1; N 12.4. $C_{36}H_{36}N_6O_2Pd$. Обчислено, %: C 62.6; H 5.3; N 12.2. 1H ЯМР, δ , м. ч.: 1.60 с (9H, CH_3C), 7.39 м (9H, Ar). ^{13}C ЯМР, δ , м. ч.: 30.8 (CH_3C), 62.6 (CH_3C), 114.6, 121.4, 124.4, 128.5, 128.6, 129.4, 130.2 (Ar), 126.9 (C^{1C}), 148.2 (C^{1N}), 153.0 (C^3), 161.7 (C^{2O}), 171.1 (C^2N).

Біс-(1,3-диметилбензімідазол-2-іліден)нікелю хлорид (5) синтезували кип'ятінням розчину еквімолярних кількостей комплексу хлориду нікелю з двома молекулами трифенілфосфіну та 1,3-диметил-2-ціанометил-2H-бензімідазоліну в ацетонітрилі протягом 2 год. Вихід 100 %. $T_{пл}$ 275 – 278 °C (ацетонітрил). Знайдено, %: C 51.5; H 4.9; Cl 16.7; N 13.2; Ni 14.1. $C_{18}H_{20}Cl_2N_4Ni$. Обчислено, %: C 51.2; H 4.8; Cl 16.8; N 13.3; Ni 13.9. 1H ЯМР ($DMSO-d_6$), δ , м. ч.: 4.47 с (12H, CH_3N), 7.30–7.78 м (8H, Ar). ^{13}C ЯМР ($DMSO-d_6 + Py-d_6$), δ , м. ч.: 35.7 (CH_3N), 110.4; 123.8 (Ar); 134.9; 144.2 (ipso-C, Ar); 180.6 (C^2).

Біс(1-трет-бутил-3-феніл-4-(4-бромфеніл)-1,2,4-триазол-5-іліден)паладій хлорид (6) одержували перемішуванням суміші еквімолярних кількостей 1-трет-бутил-3-феніл-4-(4-бромфеніл)-1,2,4-триазол-5-ілідену і паладій хлориду в ацетонітрилі протягом 2 год. Вихід 100 %. $T_{пл}$ 160 – 163 °C (субл.) (ацетонітрил). Знайдено, %: C 48.7; H 4.0; Br 18.3; Cl 8.1; N 9.4. $C_{36}H_{36}Br_2Cl_2N_6Pd$. Обчислено, %: C 48.6; H 4.1; Br 18.0; Cl 8.0; N 9.4. 1H ЯМР, δ , м. ч.: 1.64 с (9H, CH_3C), 7.26 – 7.67 м (18H, Ar). ^{13}C ЯМР, δ , м. ч.: 30.1 (CH_3C), 62.9 (CH_3C), 127.8, 128.6, 128.7, 129.1, 130.4, 131.6, 132.4, 132.9 (Ar), 143.2 (C^{1N}), 151.4 (C^3), 171.0 (C^2N).

Полімер йодиду 1,1',3,3'-біс(3-оксапентилен)бісбензімідазол-2-іліденкупруму (I) (7) одержували крапельним додаванням розчину йодиду купруму (I) до розчину ацетилацетонату 1,1',3,3'-біс(3-оксапентилен)бісбензімідазоліну в ацетонітрилі з наступним перемішуванням протягом 40 хв. при кімнатній температурі. Вихід 82%. $T_{пл}$ 164–165 °C. Знайдено, %: C 46.9; H 4.3; N 9.4; I 22.4. $C_{22}H_{24}N_4O_2ICu$. Обчислено, %: C 46.5; H 4.2; N 9.9; I 22.4. 1H ЯМР ($DMSO-d_6$), δ , м. ч.: 3.36 с (8H, CH_2O); 3.92 м, 4.6 м (8H, CH_2N); 6.60, 7.30, 7.95 м (8H, Ar). PX: M_w 43700; M_n 42400 ($M_w/M_n = 1.03$).

Робота виконана при фінансовій підтримці НАН України (гранти № 284, 28.05.2010 і № 171, 14.03.2011).

РЕЗЮМЕ

Карбенові комплекси купруму (I), нікелю(II) та паладію(II) ефективно каталізують реакцію відновлення ароматичних кетонів під дією ізопропанолу в присутності гідроксиду калію. Найбільшу каталітичну активність виявляють йодид біс(1,3-диметилбензімідазол-2-іліден)купруму (I) і полімерний комплекс краун-біскарбену та йодиду купруму (I): значення TON і TOF досягають найвищого рівня для карбенових комплексів у цій реакції - 50000-85000 і 18330-32000 відповідно.

РЕЗЮМЕ

Карбеновые комплексы меди (I), никеля (II) и палладия (II) эффективно катализируют реакцию восстановления ароматических кетонов под действием изопропанола в присутствии гидроксида калия. Наибольшую каталитическую активность проявляют йодид бис-(1,3-диметилбензимидазол-2-илиден) меди(I) и полимерный комплекс краун-бискарбена и йодида меди (I): значение TON и TOF достигают наивысшего уровня для карбеновых комплексов в этой реакции - 50000 - 85000 и 18330-32000 соответственно.

SUMMARY

Carbene complexes of copper (I), nickel and palladium efficiently catalyze the reduction of aromatic ketones under the action of potassium hydroxide. Bis(1,3-dimethylbenzimidazol-2-yliden)copper (I) iodide and polymer complex of a crown-biscarbene and copper iodide (I) show the highest catalytic activity: TON and TOF values are achieved of highest level for carbene complexes 50000-85000 and 18330-32000, respectively.

ЛІТЕРАТУРА

- Herrmann W. A. N-Heterocyclic Carbenes: A New Concept in Organometallic Catalysis / W. Herrmann // Angew. Chem. Int. Ed. – 2002. – V. 41. – P. 1290–1309.
- Herndon J.W. Applications of carbene complexes toward organic synthesis / J.W. Herndon // Coord. Chem. Rev. – 2000. – V. 206/207. – P. 237–262.

3. Nolan S. N-Heterocyclic Carbenes in Synthesis /Ed. by S. Nolan. – Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. – 2006. – 304 p.
4. Enders D. Organocatalysis by N-Heterocyclic Carbenes / D. Enders, O. Niemeier, A. Henseler // Chem. Rev. – 2007. – V. 107. – P. 5606–5655.
5. Chelating bis-carbene rhodium(III) complexes in transfer hydrogenation of ketones and imines / M. Albrecht, R. H. Crabtree, J. Mata [et al.] // Chem. Commun. – 2002. – P. 32–33.
6. Synthesis of Chiral Ferrocenyl Imidazolium Salts and Their Rhodium(I) and Iridium(I) Complexes / H. Seo, B. Y. Kim, J. H. Lee [et al.] // Organometallics. – 2003. – V. 22. – P. 4783–4791.
7. Synthesis, Reactivity, Crystal Structures and Catalytic Activity of New Chelating Bisimidazolium-Carbene Complexes of Rh / M. Poyatos, E. Mas-Marza, J. A. Mata [et al.] // Eur. J. Inorg. Chem. – 2003. – P. 1215–1221.
8. Miecznikowski J. R. Hydrogen Transfer Reduction of Aldehydes with Alkali-Metal Carbonates and Iridium NHC Complexes / J. R. Miecznikowski, R. H. Crabtree // Organometallics. – 2004. – V. 23. – P. 629–631.
9. Iridium Complexes with *N*-Allyl-Substituted Benzimidazol-2-ylidene Ligands and Their Application in Catalytic Transfer Hydrogenation / F. E. Hahn, C. Holtgrewe, T. Pape [et al.] // Organometallics. – 2005. – V. 24. – P. 2203–2209.
10. Mas-Marza E. Coordination Versatility of Pyridine-Functionalized N-Heterocyclic Carbenes: A Detailed Study of the Different Activation Procedures. Characterization of New Rh and Ir Compounds and Study of Their Catalytic Activity / E. Mas-Marza, M. Sanau, E. Peris // Inorg. Chem. – 2005. – V. 44. – P. 9961–9967.
11. Synthesis of Iridium Pyridinyl N-Heterocyclic Carbene Complexes and Their Catalytic Activities on Reduction of Nitroarenes / C.-Y. Wang, C.-F. Fu, Y.-H. Liu [et al.] // Inorg. Chem. – 2007. – V. 46, № 14. – P. 5779–5786.
12. Annulated N-Heterocyclic Carbene Ligands Derived from 2-Methylaminopiperidine: Their Complexes and Catalytic Applications / H. Turkmen, T. Pape, F. E. Hahn [et al.] // Organometallics. – 2008. – V. 27. – P. 571–575.
13. Milani B. Hydrogen transfer reduction of polyketones catalyzed by iridium complexes: a novel route towards more biocompatible materials / B. Milani, C. Crotti, E. Farnetti // Dalton Trans. – 2008. – P. 4659–4663.
14. Synthesis, structure and catalytic activity of the first iridium(I) siloxide versus chloride complexes with 1,3-mesitylimidazol-2-ylidene ligand / I. Kownacki, M. Kubicki, K. Szubert [et al.] // J. Organomet. Chem. – 2008. – V. 693. – P. 321–328.
15. Synthesis, characterization and catalytic activity of saturated and unsaturated *N*-heterocyclic carbene iridium(I) complexes / Y.-H. Chang, C.-F. Fu, Y.-H. Liu [et al.] // Dalton Trans. – 2009. – P. 861–867.
16. Synthesis, structures and catalytic activities of ruthenium(II) carbonyl chloride complexes containing pyridine-functionalised *N*-heterocyclic carbenes / Y. Cheng, H.-J. Xu, J.-F. Sun [et al.] // Dalton Trans. – 2009. – P. 7132–7140.
17. Multifaceted Coordination of Naphthyridine-Functionalized N-Heterocyclic Carbene: A Novel “IrIII(C[^]N)(C[^]C)” Compound and Its Evaluation as Transfer Hydrogenation Catalyst / A. Sinha, S. M. W. Rahaman, M. Sarkar [et al.] // Inorg. Chem. – 2009. – V. 48. – P. 11114–11122.
18. Quinoline-functionalized N-heterocyclic carbene complexes of iridium: Synthesis, structures and catalytic activities in transfer hydrogenation / J.-F. Sun, F. Chen, B. A. Dougan [et al.] // J. Organomet. Chem. – 2009. – V. 694. – P. 2096–2106.
19. Iridium and Ruthenium Complexes with Chelating N-Heterocyclic Carbenes: Efficient Catalysts for Transfer Hydrogenation, β -Alkylation of Alcohols, and *N*-Alkylation of Amines / D. Gnanamgari, E. L. O. Sauer, N. D. Schley [et al.] // Organometallics. – 2009. – V. 28. – P. 321–325.
20. Syntheses, Structures, and Catalytic Properties of Ruthenium(II) Nitrosyl Complexes with Pyridine-Functionalized N-Heterocyclic Carbenes / Y. Cheng, J.-F. Sun, H.-L. Yang [et al.] // Organometallics. – 2009. – V. 28. – P. 819–823.
21. O W.W.N. Transmetalation of a Primary Amino-Functionalized N-Heterocyclic Carbene Ligand from an Axially Chiral Square-Planar Nickel(II) Complex to a Ruthenium(II) Precatalyst for the Transfer Hydrogenation of Ketones / W.W.N. O, A. J. Lough, R. H. Morris // Organometallics. – 2009. – V. 28. – P. 6755–6761.
22. Ding N. Ruthenium(II) N,S-heterocyclic carbene complexes and transfer hydrogenation of ketones / N. Ding, T. S. A. Hor // Dalton Trans. – 2010. – Vol. 39. – P. 10179–10185.
23. Bis-N-heterocyclic carbene ruthenium(II) carbonyl complexes: Synthesis, structural characterization and catalytic activities in transfer hydrogenation of ketones / Y. Cheng, X.-Y. Lu, H.-J. Xu [et al.] // Inorg. Chim. Acta. – 2010. – V. 363. – P. 430–437.

24. Gulcernal S. Diether functionalized rhodium(I) N-heterocyclic carbene complexes and their catalytic application for transfer hydrogenation reactions / S. Gulcernal, J.-C. Daran, B. Cetinkaya // *Inorg. Chim. Acta*. – 2011. – V. 365. – P. 264–268.
25. Stable heteroaromatic carbenes of the benzimidazole and 1,2,4-triazole series / N.I. Korotkikh, O.P. Shvaika, G.F. Rayenko [et al.] // *ARKIVOC*. – 2005. – P. 10–43.
26. Хелатні гетероароматичні аніонокарбенові комплекси металів – новий тип карбеноїдних структур / М.І. Короткіх, А.В. Кисельов, Т.М. Пехтерева [та ін.] // *Доп. НАН України*. – 2005. – P. 150–155.
27. Synthesis and Study of Bidentate Benzimidazolylidene-Group 10 Metal Complexes and Related Main-Chain Organometallic Polymers / A. J. Boydston, J. D. Rice, M. D. Sanderson [et al.] // *Organometallics*. – 2006. – V. 25. – P. 6087–6088.
28. Tandem transformations of 1,2,4-triazol-5-ylidenes into 5-amidino-1,2,4-triazoles / N. I. Korotkikh, N. V. Glinyanaya, A. H. Cowley [et al.] // *ARKIVOC*. – 2007. – P. 156–172.
29. Синтез похідних краункарбеноїдів / М. І. Короткіх, К. О. Марічев, А. В. Кисельов [та ін.] // *Ukr. bioorg. acta*. – 2008. – № 6. – С. 22–27.
30. Arduengo A. J. Imidazolylidenes, Imidazolynylidenes, Imidazolidines / A. J. Arduengo, R. Krafczyk, R. Schmutzler // *Tetrahedron*. – 1999. – V. 55. – P. 14523–14534.
31. Jurkauskas V. Conjugate Reduction of β,α -Unsaturated Carbonyl Compounds Catalyzed by a Copper Carbene Complex / V. Jurkauskas, J. P. Sadighi, S. L. Buchwald // *Org. Lett.* – 2003. – V. 5. – № 14. – P. 2417–2420.
32. Stable Carbenes / D. Bourissou, O. Guerret, F. P. Gabbaï [et al.] // *Chem. Rev.* – 2000. – V. 100. – P. 39–91.
33. Snyder L. R. Introduction Liquid Chromatography / L. R. Snyder, J. J. Kirkland // Second Ed. – N.-Y.: Wiley-Interscience Publ. – 1979. – 864 p.

Поступило до редакції 06.04.2011 р.

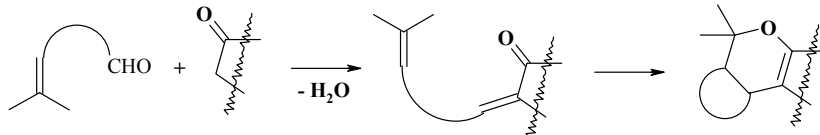
Ю. О. Рибак, В. С. Матійчук, М. Д. Обушак
Львівський національний університет ім. Івана Франка

УДК: 547.322+547.576+547.859

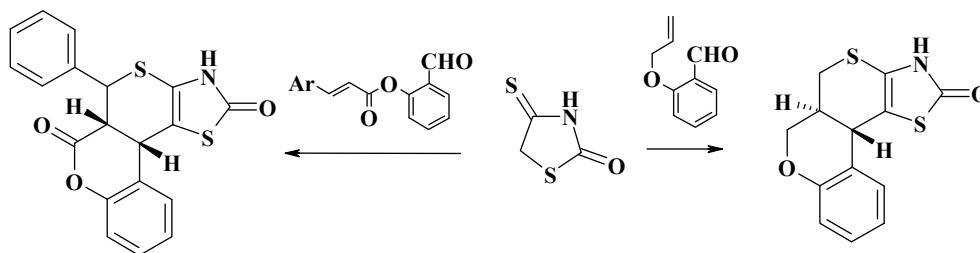
ВЗАЄМОДІЯ 2-(3-ФЕНІЛ-2-ПРОПЕНІЛОКСИ)БЕНЗАЛЬДЕГІДІВ З БАРБІТУРОВИМИ КИСЛОТАМИ

В останнє десятиліття завдяки розвитку високопродуктивного скринінгу і виявленню великої кількості нових біомішеней різко збільшилася потреба в нових структурах, що містять фармакофорні фрагменти. В зв'язку з цим все більшого значення набувають синтетичні методи, що дозволяють одержувати значну кількість різноманітних сполук (Molecular diversity organic synthesis). До цього типу реакцій можна віднести мультикомпонентні конденсації, одnoreакторні синтези, каскадні циклізації і перегруповання, що дозволяють отримувати цільові сполуки за меншу кількість реакційних стадій. Особливу увагу привертають доміно-реакції [1-4] – процеси, в яких відбувається формування двох і більше зв'язків в одних і тих самих реакційних умовах і в яких кожна наступна трансформація відбувається за участю реакційного центру, утвореного на попередній стадії. Характерною особливістю таких процесів є утворення молекул складної будови в одну стадію і високий показник економії атомів. Це робить привабливими такі реакції з точки зору "зеленої" хімії.

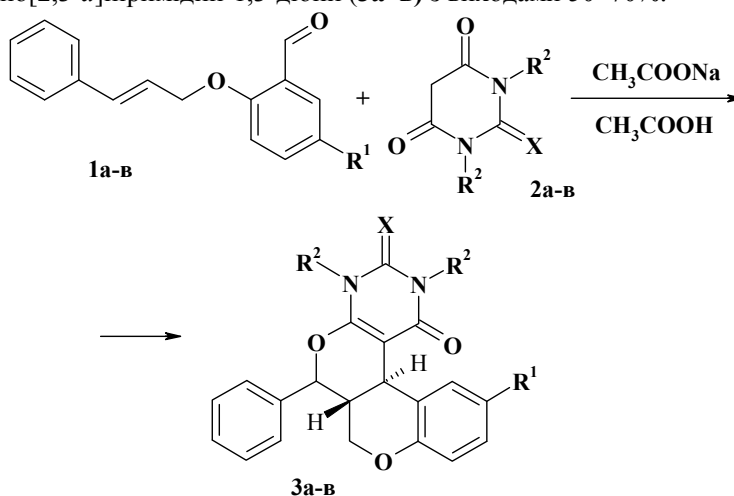
В багатьох роботах Л. Тітце продемонстровано синтетичний потенціал доміно-реакції Кневенагеля-гетеро-Дільса-Альдера за участю сполук з активною метиленовою групою. Зокрема, в реакцію вводили ацетилацетон, етилацетат [4], 1,3-циклогександіон, кислоту Мельдрума [5], а також гетероциклічні сполуки: барбітурові кислоти, похідні піразолону [6] та деякі інші [7, 8]:



Ця реакція належить до таких, що контролюються взаємодією вищої зайнятої молекулярної орбіталі (ВЗМО) дієну з нижчою вакантною молекулярною орбітальною (НВМО) дієнофілу. Тому для активації процесу потрібно вводити електронодонорні замісники в дієнофіл. Нещодавно виявлена можливість використання в такій реакції тіобутадієнової системи [9]:



У цьому випадку реакція відбувається завдяки взаємодії ВЗМО дієнофілу з НВМО дієну, що дає змогу проводити реакції з електроноакцепторними замісниками в дієнофілі. З метою дослідження впливу на перебіг доміно-реакції будови замісника у саліциловому альдегіді, що виступає дієнофілом, в даній роботі нами вивчена взаємодія 2-(3-феніл-2-пропенілокси)бензальдегідів (**1a–v**) з барбітуровим кислотами (**2a–v**). Реакцію проводили кип'ятінням еквівалентної кількості реагентів в оцтовій кислоті в присутності ацетату натрію як основи. З'ясовано, що доміно реакція відбувається: одержані 2,3,4,6a,7,12b-гексагідро-1*H*,6*H*-хромено[4',3':4,5]пірано[2,3-*d*]піримідин-1,3-діони (**3a–v**) з виходами 50–70%.



R¹ = H (**1a**), Cl (**1b**), Br (**1v**)

R² = H, X = O (**2a**), R² = Me, X = O (**2b**), R² = H, X = S (**2v**)

	R ¹	R ²	X
3a	Br	H	O
3b	Cl	H	S
3v	H	Me	O

Виявилось, що друга стадія процесу – внутрішньомолекулярна реакція Дільса-Альдера – є стереоселективною і проходить через перехідний *ендо*-стан. Про це свідчить константа спин-спінової взаємодії протонів біля атомів карбону грані, що з'єднує два піранові цикли. Введення метильних груп (диметилбарбітурова кислота **2b**) та заміна карбонільної групи тіокарбонільною (тіобарбітурова кислота **2v**) суттєво не впливає на перебіг реакції.

Експериментальна частина

Спектри ЯМР ¹H записували на приладі Varian Gemini (200 МГц), розчинник ДМСО-*d*₆.

2-(3-Феніл-2-пропенілокси)бензальдегід (1a–v). В круглодонну колбу зі зворотним холодильником поміщали 0.025 моль заміщеного саліцилового альдегіду, 0.025 моль 3-феніл-2-пропеніл хлориду, 0.0125 моль карбонату калію, 0.025 моля йодиду калію і 25 мл ацетону. Суміш нагрівали протягом 12 год., розводили водою. Осад відфільтровували і перекристалізовували зі спирту.

2-(3-Феніл-2-пропенілокси)бензальдегід (1a). Вихід 83%. T_{топл.} 55–56°C. Знайдено, %: C 80.31, H 5.84. C₁₆H₁₄O₂. Обчислено, %: C 80.65, H 5.92.

5-Хлоро-2-(3-феніл-2-пропенілокси)бензальдегід (1b). Вихід 90%. T_{топл.} 82–83°C. Знайдено, %: C 70.61, H 4.67. C₁₆H₁₃ClO₂. Обчислено, %: C 70.46, H 4.80.

5-Бromo-2-(3-феніл-2-пропенілокси)бензальдегід (1v). Вихід 95%. T_{топл.} 96–97°C. Знайдено, %: C 60.31, H 4.02. C₁₆H₁₃BrO₂. Обчислено, %: C 60.59, H 4.13.

Синтез сполук (3а-в). В круглодонну колбу зі зворотнім холодильником поміщали 1.6 ммоль заміщеного саліцилового альдегіду (**1а-в**), 1.6 ммоль барбітурової кислоти (**2а-в**), 0.1 г плавленого безводного натрій ацетату і 10 мл крижаної оцтової кислоти. Розчин кип'ятили впродовж 12 год. Осад, що випав, відфільтровували і перекристалізовували з суміші спирт-ДМФА.

11-Бromo-6-феніл-2,3,4,6а,7,12b-гексагідро-1H,6H-хромено[4',3':4,5]пірано[2,3-d]піримідин-1,3-діон (3а). Вихід 64%. $T_{\text{топл.}}$ 288°C. Спектр ЯМР ^1H (δ , м.ч.): 2.53 м (1H, CH); 3.63 д (1H, CH, $J=10.2$ Гц); 4.18 д (1H, CH₂, $J=10.2$ Гц); 4.26 ш.с (1H, CH₂); 5.09 д (1H, CH, $J=10.2$ Гц); 6.79 д (1H, Ar, $J=8.6$ Гц); 7.29 д (1H, Ar, $J=7.8$ Гц); 7.40–7.61 м (6H, Ar); 11.08 с (1H, NH); 11.53 (1H, NH). Знайдено, %: С 56.07, Н 3.67, N 6.31. $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}_4$. Обчислено, %: С 56.22, Н 3.54, N 6.56.

3-Тіоксо-6-феніл-11-хлоро-2,3,4,6а,7,12b-гексагідро-1H,6H-хромено[4',3':4,5]пірано[2,3-d]піримідин-1-он (3б). Вихід 70%. $T_{\text{топл.}}$ 184°C. Спектр ЯМР ^1H (δ , м.ч.): 2.48 м (1H, CH); 3.63 д (1H, CH, $J=11.3$ Гц); 4.20 д (1H, CH₂, $J=10.9$ Гц); 4.30 д (1H, CH₂, $J=5.1$ Гц); 5.12 д (1H, CH, $J=11.3$ Гц); 6.80–7.02 м (2H, Ar); 7.05–7.20 м (1H, Ar); 7.30–7.60 м (4H, Ar); 7.96 с (1H, Ar); 12.44 с (1H, NH); 12.91 с (1H, NH). Знайдено, %: С 60.02, Н 3.88, N 6.85. $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$. Обчислено, %: С 60.23, Н 3.79, N 7.02.

2,4-Диметил-6-феніл-2,3,4,6а,7,12b-гексагідро-1H,6H-хромено[4',3':4,5]пірано[2,3-d]піримідин-1,3-діон (3в). Вихід 52%. $T_{\text{топл.}}$ 275°C. Спектр ЯМР ^1H (δ , м.ч.): 2.27 м (1H, CH); 3.10–3.25 м (6H, CH₃); 3.66 д (1H, CH, $J=10.9$ Гц); 4.25 д (1H, CH₂, $J=10.9$ Гц); 4.37 д (1H, CH₂, $J=4.7$ Гц); 5.16 д (1H, CH, $J=10.9$ Гц); 6.80–7.40 м (9H, C₆H₅). Знайдено, %: С 70.07, Н 5.61, N 7.55. $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$. Обчислено, %: С 70.20, Н 5.36, N 7.44.

РЕЗЮМЕ

Досліджено взаємодію 2-(3-феніл-2-пропенілокси)бензальдегідів з барбітуровими кислотами. Показано, що процес відбувається як двостадійна доміно-реакція Кневенагеля-гетеро-Дільса-Альдера. З'ясовано стереохімічні особливості реакції.

РЕЗЮМЕ

Исследовано взаимодействие 2-(3-фенил-2-пропенилокси)бензальдегидов с барбитуровыми кислотами. Показано, что процесс протекает как двухстадийная домино-реакция Кневенагеля-гетеро-Дильса-Альдера. Определены стереохимические особенности реакции.

SUMMARY

The reaction of 2-(3-phenyl-allyloxy)benzaldehydes with barbituric acids was investigated. It was show that the process proceeds as domino Knoevenagel hetero-Diels-Alder reaction. The stereochemical features of the reaction were discovered.

ЛІТЕРАТУРА

1. Tietze L.F. Domino Reactions in Organic Synthesis / L.F. Tietze, G. Brasche, K. Gericke // Weinheim: Wiley-VCH, 2006. 621 p.
2. Tietze L.F. Domino Reactions in Organic Synthesis / L.F. Tietze // Chem. Rev. – 1996. – Vol. 96, № 1. – P. 115–136.
3. Tietze L.F. Domino reactions in the synthesis of heterocyclic natural products and analogs / L.F. Tietze, N Rackelmann // Pure Appl. Chem. – 2004. – Vol. 76, № 11. – P. 1967–1983.
4. Domingo L.R. Theoretical studies on domino cycloaddition reactions / L.R. Domingo // Mini-Rev. Org. Chem. – 2005. – Vol. 2, № 1. – P. 47–57.
5. Bogdanowicz-Szwed K. Intramolecular hetero-Diels-Alder reactions of functionalized α,β -unsaturated carbonyl compounds: polycyclic 2H-pyran derivatives / K. Bogdanowicz-Szwed, A. Palasz // Monats. Chem. – 1999. – Vol. 130. – P. 795–807.
6. Tietze, L.F. Domino-reactions: The tandem-Knoevenagel-hetero-Diels-Alder reaction and its application in natural product synthesis / L.F. Tietze // J. Heterocycl. Chem. – 1990. – Vol. 27, № 1. – P. 47–69.
7. Snider B.B. Total Synthesis of ($\pm$)-Leporin A / B.B. Snider, Q. Lu // J. Org. Chem. – 1996. – Vol. 61, № 8. – P. 2839–2844.
8. Haake M. Domino Knoevenagel hetero-Diels-Alder/Ene reactions with 1 λ^6 -2,6-thiadiazine-3,5-diones / M. Haake, H. Holz // Phosph. Sulfur, Silicon Relat. Elem. – 1999. – Vol. 153, № 1. – P. 407–408.
9. A new domino-Knoevenagel-hetero-Diels-Alder reaction / V.S. Matyichuk, R.B. Lesyk, M.D. Obushak [et al.] // Tetrahedron Lett. – 2008. – Vol. 49, № 31. – P. 4648–4651.
10. Tietze L.F. Stereoselective Intramolecular hetero Diels-Alder reactions of cyclic benzyldenesulfoxides and DFT calculations on the transition structures / L.F. Tietze, T. Pfeiffer, A. Schuffenhauer // Eur. J. Org. Chem. – 1998. – № 12. – P. 2733–2741.

Поступило до редакції 29.12.2010 р.

УДК 542.88:547.897:547.588.51:547.425.3

СИНТЕЗ ТА АНТИОКСИДАНТНІ ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ 2-R-(4,6-ДИПІРОЛІДИН-1-ІЛ)-[1,3,5]-ТРИАЗИН-2-ІЛ)-N- ГІДРАЗИНОКАРБОТІОАМІДІВ

В основі розвитку патологічних процесів організму знаходиться окисдаивний стрес, який виникає внаслідок зміщення окисно-відновного гомеостазу в бік прооксидантної компоненти. Характерною ознакою цих процесів може бути інтенсифікація реакцій пероксидного окиснення ліпідів, яке, як відомо [1], є одним з найбільш загальних механізмів пошкодження клітинних структур, зокрема, біологічних мембран. В організмах тварин у цих умовах активуються компенсаторно-адаптивні реакції, що забезпечують зниження рівня продуктів вільно-радикального окиснення речовин та підтримання їх вмісту у нормі [2].

Інтенсивне вивчення окиснювальних процесів в організмі в останні роки пов'язане з накопиченням даних, які свідчать про те, що стресорні або екстремальні фактори, зокрема отруєння організму ксенобіотиками та іншими речовинами антропогенного походження, призводять до зміщення балансу в системі “прооксиданти-антиоксиданти”, внаслідок чого і створюються умови для формування оксидативного стресу [3, 4].

У процесі розвитку окисного стресу відбувається утворення нітроген (II) оксиду ($\cdot\text{NO}$) з його подальшим перетворенням у більш токсичний пероксинітрит-радикал ($\text{ONOO}\cdot$) шляхом зв'язування NO з супероксидрадикалом. Саме гіперпродукція $\text{ONOO}\cdot$ викликає “нітрозуючий стрес”, який є однією з важливих ланок окисного стресу і може призводити до посттрансляційної модифікації білкових молекул та окиснення ліпідних компонентів мембран. Нітрозуючий стрес – це порушення прооксидантно-антиоксидантного балансу зі зрушенням від сигнальної трансдукції до окиснювальної патофізіології. Він виникає при збільшенні продукування реактивних форм нітрогену, або супероксид-похідних оксидантів, що призводить до порушення редокс-статусу клітини. У ході нітрозуючого стресу спостерігається розвиток нітрозуючих реакцій (утворення нітрозоамінів, дезамінування основ ДНК й інших дериватів). Можна стверджувати, що нітрозування, по суті, є окиснювальною модифікацією, а нітрозуючий стрес є складовою оксидативного стресу [5].

Слід відзначити, що $\text{NO}\cdot$ є універсальним регулятором метаболічних процесів у клітинах тварин та людини. Він може утворюватись під час екзогенного надходження в організм органічних нітрозосполук із лікарських засобів; з нітроген оксидів, що потрапляють в атмосферу з опалювальних систем та двигунів внутрішнього згоряння, а потім в організм – інгаляційним шляхом, а також з продуктами харчування та водою [3].

На теперішній час існує значна кількість даних, які свідчать про винятково важливу роль нітроген (II) оксиду ($\cdot\text{NO}$) у регуляції основних життєво-важливих процесів. Синтезований NO -синтазами (NOS) пероксинітрит-радикал регулює функціонування системи транспорту газів [6], імунної реактивності у відповідь на інфікуючі агенти, бере участь у передачі сигналів у мозку, регулює функціонування серцево-судинної, травної та сечостатевої систем.

$\text{NO}\cdot$ відіграє важливу роль у формуванні природної резистентності організму, стійкості до різноманітних супресорних факторів, у т.ч. до критичних та токсичних станів, які супроводжують майже всі патологічні процеси [7].

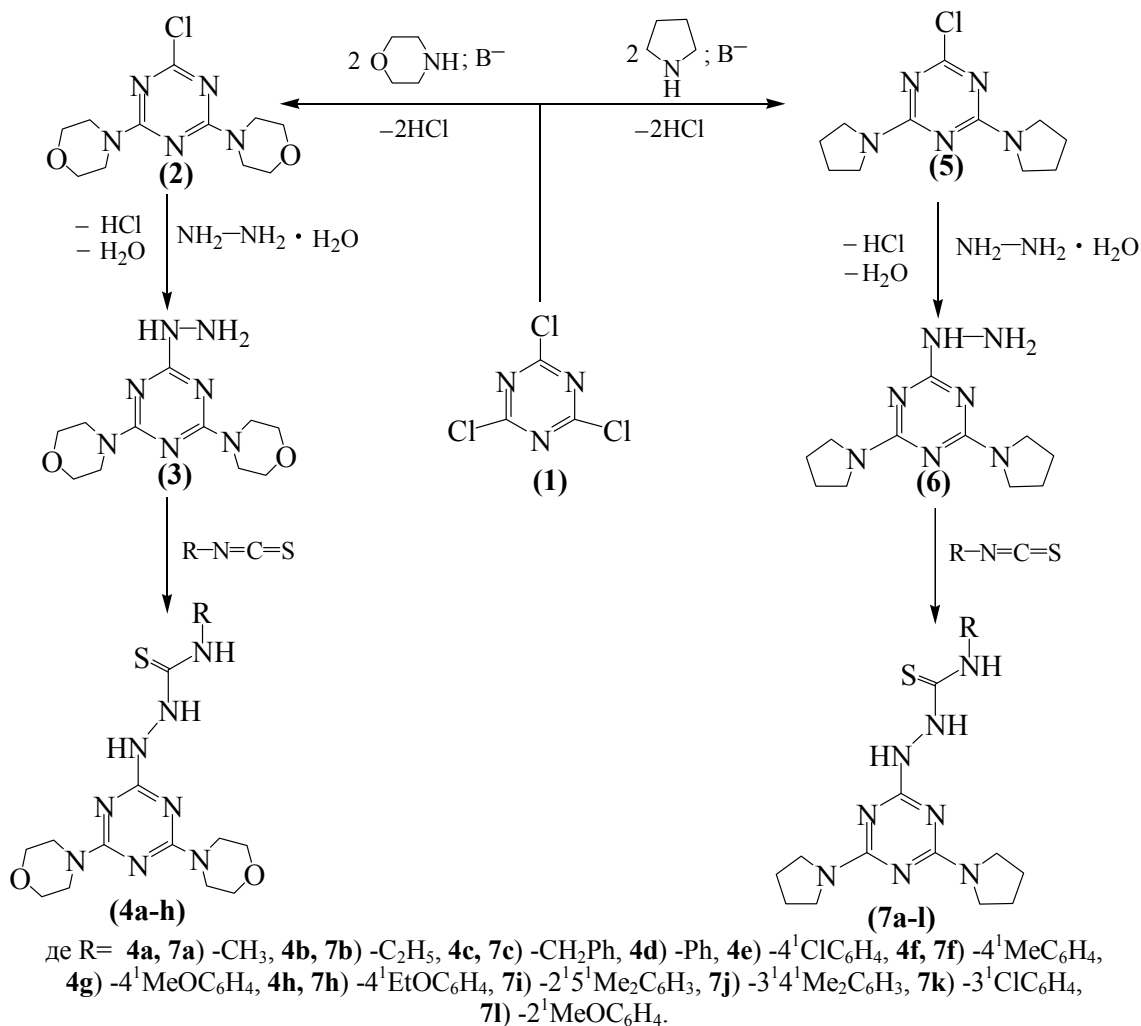
За нормальних умов концентрація $\text{NO}\cdot$ в організмі низька. Патологічні стани, що супроводжуються запальними процесами, і гіпоксичний стрес характеризуються збільшенням NO [8]. Хоча позитивна дія $\text{NO}\cdot$ як азотогенного фактору при цьому не викликає сумніву, все більш очевидним стає той факт, що надмірне утворення цього радикала в організмі спричиняє низку метаболічних порушень. Це зумовлено ушкодженням функціонально важливих структурних компонентів клітин реактивними нітроген оксидами ($\text{NO}\cdot$, $\text{NO}_2\cdot$, N_2O_3 , $\text{ONOO}\cdot$), що утворюються з NO .

Стає все більш очевидним необхідність пошуку природних і синтезу нових потенційних регуляторів процесів генерації та шляхів перетворення NO в організмі. Подібні біологічно активні речовини в подальшому можна використовувати для корекції метаболічних порушень, пов'язаних з біологічним проявом вільного радикала $\text{NO}\cdot$ та інших продуктів, які за умов патології й викликають окисний та “нітрозуючий” стрес.

Отже, пошук нових перспективних антиоксидантів, які б знижували токсичну дію $\text{NO}^\bullet$ та його похідних в живих організмах є актуальним завданням. Перспективними сполуками такого типу можуть бути похідні 1,3,5-триазину, які виявляють не лише пестицидну дію [9], а й широкий спектр фармакологічної активності (анальгезуючу, протизапальну, седативну, протипухлинну тощо) [10, 11]. Це сприяло проведенню нами попередніх досліджень з синтезу 2-R-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)-N-гідразинокарботіоамідів як нових антиоксидантів [12].

Метою даної роботи був синтез нових похідних 2-(4,6-діпірролідін-1-іл)-1,3,5-триазин-2-іл)-N-гідразинкарботіоаміду (**7a-l**) та вивчення їх впливу на систему неферментативного утворення NO в дослідах *in vitro* за умов штучного окисного стресу в порівнянні з найближчими аналогами - 2-R-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)-N-гідразинокарботіоамідами (**4a-h**).

Об'єктом дослідження нами були обрані 2-R-(4,6-дипіролідін-1-іл)-[1,3,5]-триазин-2-іл)-N-гідразинкарботіоаміди (**7a-l**), а як об'єкт для порівняння – 2-R-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)-N-гідразинокарботіоаміди (**4a-h**), що одержані за схемою:



Реакцію взаємодії ціанурхлориду (**1**) з морфоліном проведено у присутності основи при охолодженні за методикою [12]. Амін (**2**), що утворився, легко взаємодіє з гідразингідратом з утворенням сполуки (**3**) [13]. При взаємодії 2-гідразино-4,6-(ди-морфолін-4-іл)-[1,3,5]-триазину (**3**) з аліфатичними або ароматичними ізотіоціанатами за методикою [12] утворюються з високими виходами 2-R-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)-N-гідразинокарботіоаміди (**4a-h**). Сполуки (**4a-h**) є кристалічними речовинами, розчинними в ДМФА та етанолі і відповідають спектральним властивостям та фізичним константам, що наведені в [12].

2-Гідразино-4,6-діпірролідін-1-іл-[1,3,5]-триазин (**6**) був одержаний аналогічно (**3**) при взаємодії 2-хлор-4,6-діпірролідін-1-іл-[1,3,5]-триазину (**5**) з гідразингідратом згідно патенту [14]. Гідразин (**6**) також легко реагує з аліфатичними або ароматичними ізотіоціанатами з утворенням похідних 2-R-(4,6-дипіролідін-1-іл-1,3,5-триазин-2-іл)-N-гідразинокарботіоаміду (**7a-l**).

Синтезовані сполуки (**7a-l**) є кристалічними речовинами від білого до жовтого кольору, що розчинні у ДМФА та етанолі.

Склад і хімічна будова сполук (**7a-l**) узгоджується з даними елементного аналізу (табл. 1) та ЯМР ^1H спектроскопії (табл. 2).

Таблиця 1

Виходи, константи та дані елементного аналізу синтезованих речовин (**7a-l**)

Сполука	R	T _{топл.} , °C	Вихід, %	Емпірична формула	Знайдено, %		Обчислено, %	
					N	S	N	S
7a	CH ₃	227-228	67	C ₁₃ H ₂₂ N ₈ S	34.5	9.89	34.8	9.94
7b	C ₂ H ₅	191-192	64	C ₁₄ H ₂₄ N ₈ S	33.1	9.47	33.3	9.53
7c	CH ₂ C ₆ H ₅	225-226	76	C ₁₉ H ₂₆ N ₈ S	28.3	8.13	28.1	8.05
7f	4 ¹ MeC ₆ H ₄	167-168	77	C ₁₉ H ₂₆ N ₈ S	27.9	7.96	28.1	8.05
7h	4 ¹ EtOC ₆ H ₄	161-162	81	C ₂₀ H ₂₈ N ₈ OS	26.0	7.55	26.2	7.48
7i	2 ¹ 5 ¹ Me ₂ C ₆ H ₃	175-176	80	C ₂₀ H ₂₈ N ₈ S	27.1	7.85	27.2	7.77
7j	3 ¹ 4 ¹ Me ₂ C ₆ H ₃	174-175	73	C ₂₀ H ₂₈ N ₈ S	26.9	7.65	27.2	7.77
7k	3 ¹ ClC ₆ H ₄	221-222	88	C ₁₈ H ₂₃ ClN ₈ S	26.5	7.59	26.8	7.65
7l	2 ¹ MeOC ₆ H ₄	188-189	72	C ₁₉ H ₂₆ N ₈ OS	27.3	7.87	27.0	7.74

Таблиця 2

Дані ЯМР ^1H спектрів синтезованих сполук (**7a-l**)

Сполука	Хімічні зсуви, δ , м.ч. (ДМСО-d ₆)
7a	1.84 (м, 8H, 2-CH ₂ CH ₂ -), 2.85 (д, $J=4.8$ Hz, 3H, NHCH ₃), 3.40 (м, 8H, 2-CH ₂ NCH ₂ -), 7.77 (т, $J=4.8$ Hz, 1H, NHCH ₃), 8.39 (м, 1H, NH), 8.84 (м, 1H, NH)
7b	1.03 (м, $J=7.2$ Hz, 3H, CH ₃), 1.83 (м, 8H, 2-CH ₂ CH ₂ -), 3.38 – 3.46 (м, 10H, CH ₂ CH ₃ + 2-CH ₂ NCH ₂ -), 7.77 (т, $J=5.6$ Hz, 1H, NH), 8.36 (м, 1H, NH), 8.79 (м, 1H, NH)
7c	1.84 (м, 8H, 2-CH ₂ CH ₂ -), 3.42 (м, 8H, 2-CH ₂ NCH ₂ -), 4.71 (д, $J=6.0$ Hz, 2H, CH ₂), 7.70 – 7.29 (м, 5H, Ph), 7.36 (м, 1H, NH), 8.50 (м, 1H, NH), 9.07 (м, 1H, NH)
7f	1.85 (м, 8H, 2-CH ₂ CH ₂ -), 2.27 (с, 3H, CH ₃), 3.43 (м, 8H, 2-CH ₂ NCH ₂ -), 7.09 та 7.40 (д-д, $J=4.8$ Hz, 4H, C ₆ H ₄), 8.54 (м, 1H, NH), 9.27 (м, 1H, NH), 9.40 (м, 1H, NH)
7h	1.31 (т, $J=7.2$ Hz, 3H, CH ₂ CH ₃), 1.85 (м, 8H, 2-CH ₂ CH ₂ -), 3.43 (м, 8H, 2-CH ₂ NCH ₂ -), 4.00 (кв, $J=7.2$ Hz, 2H, CH ₂ CH ₃), 6.84 та 7.31 (д-д, $J=8.4$ Hz, 4H, C ₆ H ₄), 8.52 (м, 1H, NH), 9.21 (м, 1H, NH), 9.36 (м, 1H, NH)
7j	1.85 (м, 8H, 2-CH ₂ CH ₂ -), 2.18 (с, 6H, 2CH ₃), 3.43 (м, 8H, 2-CH ₂ NCH ₂ -), 7.03 – 7.22 (м, 3H, C ₆ H ₃), 8.52 (м, 1H, NH), 9.23 (м, 1H, NH), 9.30 (м, 1H, NH)
7k	1.85 (м, 8H, 2-CH ₂ CH ₂ -), 3.43 (м, 8H, 2-CH ₂ NCH ₂ -), 7.14 – 7.72 (м, 4H, C ₆ H ₄), 8.60 (м, 1H, NH), 9.52 (м, 1H, NH), 9.65 (м, 1H, NH)
7l	1.84 (м, 8H, 2-CH ₂ CH ₂ -), 3.42 (м, 8H, 2-CH ₂ NCH ₂ -), 2.75 (с, 3H, OCH ₃), 6.90 – 8.37 (м, 4H, C ₆ H ₄), 8.76 (м, 1H, NH), 8.95 (м, 1H, NH), 9.50 (м, 1H, NH)

Нами досліджена антиоксидантна активність (АОА) похідних 2-R-(4,6-дипіролідин-1-іл-[1,3,5]-триазин-2-іл)-N-гідразінокарботіоамідів порівняно з похідними 2-R-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)-N-гідразінокарботіоамідами. Встановлено (рис.1), що більшість похідних 2-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)-N-гідразінокарботіоаміду проявляють антиоксидантні властивості, зокрема сполуки **4c**, **4e**, **4f**, **4g**, **4h** в яких замісниками є: бензил-, 4-хлорфеніл-, 4-метилфеніл-, 4-метоксифеніл-, 4-етоксифеніл-відповідно. Слід зазначити, що сполука (**4g**) за рівнем АОА наближується до відомого стандартного антиоксиданту – іонулу (E321).

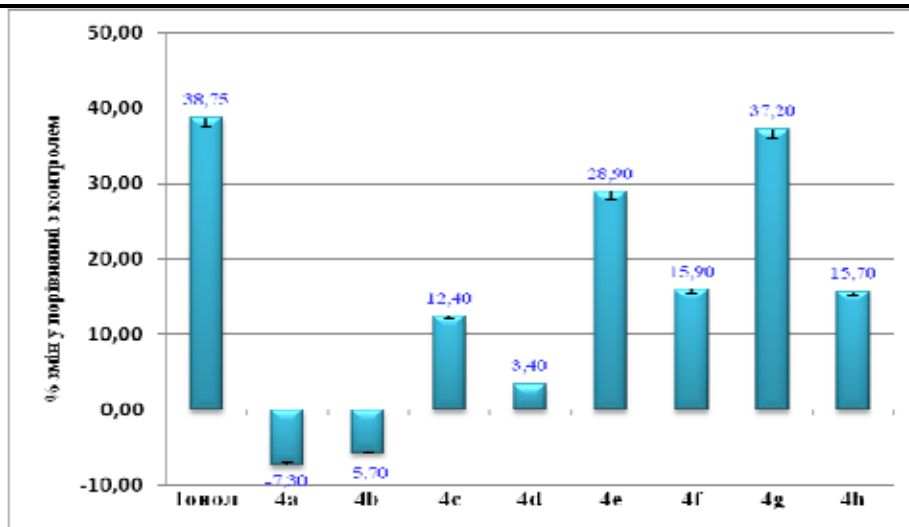
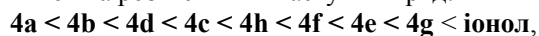


Рис.1. Антиоксидантна активність похідних 2-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)-N-гідразинкарботіоаміду

Неоднозначні (невиражені) властивості проявляють речовини: **4a**, **4b**, **4d**, в яких замісниками є: метил-, етил- і феніл- відповідно. При цьому слабку прооксидантну активність мають сполуки **4a** та **4b**, а сполука **4d** – слабку антиоксидантну.

Згідно отриманих даних можна чітко прослідкувати вплив замісників на антиоксидантні властивості речовин даного ряду: радикали які містять в 4-му положенні атом, здатний відтягувати на себе електронну густину бензенового кільця або, якщо бензенове кільце радикала зв'язане з молекулою 2-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)-N-гідразінокарботіоаміду через CH_2 групу, то речовина проявляє яскраво виражені антиоксидантні властивості.

Отже, 2-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)-N-гідразинкарботіоаміди за збільшенням АОА залежно від характеру замісників можна розмістити в наступний ряд:



або за природою замісника:

Метил- < етил- < феніл- < бензил- < 4-етоксифеніл- < 4-метилфеніл- < 4-хлорофеніл- < 4-метоксифеніл- < іонол.

Антиоксидантна активність похідних 2-R(4,6-дипіролідін-1-іл-[1,3,5]-триазин-2-іл)-N-гідразінокарботіоамідів представлена на рис. 2. Встановлено, що в сполуках **7f-7g** ступінь та характер активності суттєво залежить від фізико-хімічних властивостей замісника та його розташування.

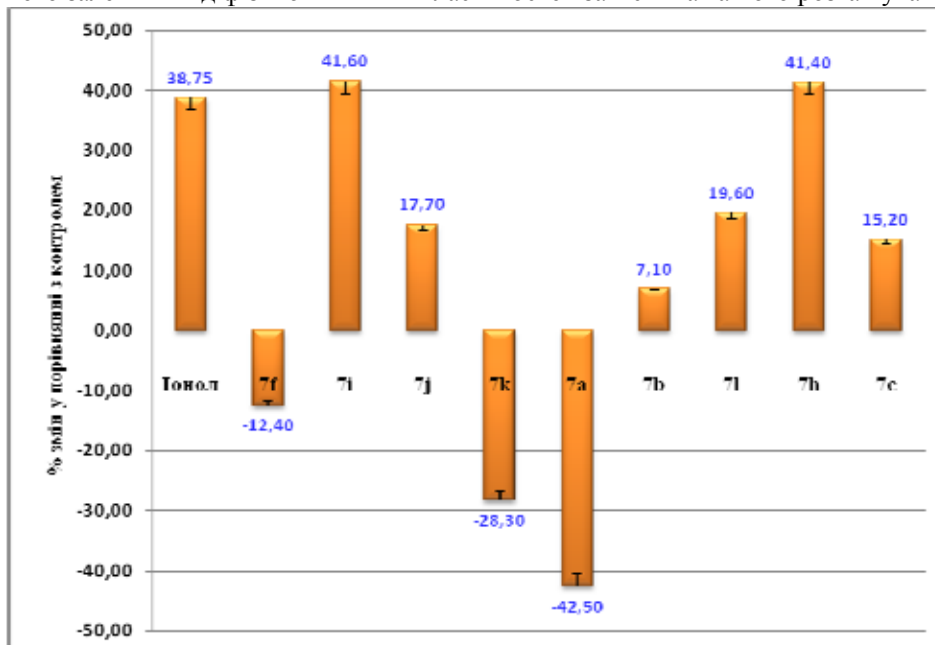
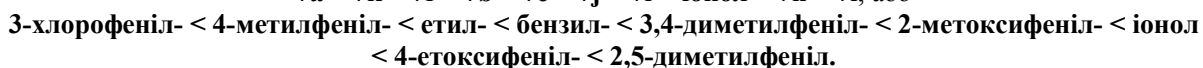
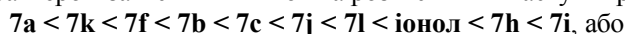


Рис.2. Антиоксидантна активність похідних 2-(4,6-ди(1-піролідініл)-1,3,5-триазин-2-іл)-N-гідразинкарботіоамідів

Серед досліджуваних сполук (**7a-7l**) виявлені речовини, які проявляють як антиоксидантні (**7i**, **7j**, **7b**, **7l**, **7g** та **7c**), так і прооксидантні властивості (**7f**, **7k**, **7a**). Антиоксидантні властивості проявляють сполуки, які містять такі замісники: 2,5-диметилфеніл-, 3,4-диметилфеніл-, N-етил-, 2-метоксифеніл-, 4-етоксифеніл-, N-бензил-. Слід відзначити, що сполуки **7i** та **7g** за ступенем АОА дещо перевищують стандарт – іонол. Сполуки, що виявляють прооксидантні властивості, містять в своєму складі такі замісники: 4-метилфеніл-, 3-хлорфеніл- та N-метил- відповідно.

Згідно отриманих даних можна прослідкувати вплив замісників на антиоксидантні властивості речовин зазначеного ряду. Сполуки, радикали яких містять диметилфенільні, а також О-заміщені алкілфенільні залишки, що відтягують на себе електронну густину бензольного кільця, проявляють лише антиоксидантні властивості. Орієнтанти першого роду – СІ (сполука **7k**), N-метильний замісник речовини **7a** та 4-метилфенільний замісник сполуки **7f** визначають їх прооксидантні властивості.

Отже, за ступенем посилення АОА похідних 2-R-(4,6-дипіролідин-1-іл)-[1,3,5]-триазин-2-іл)-N-гідразинкарботіоамідів та характером замісників їх можна розмістити в наступні ряди:



Ймовірно, посилення АОА у речовин піролідинового ряду пов'язане як з природою гетероциклічного аміну, так і з наявністю О-заміщених та дизаміщених алкілфенільних замісників.

Порівняльний аналіз сполук обох рядів свідчить, що за наявності однакових N-замісників у деяких сполук характер АОА та її направленість суттєво залежать від природи гетероциклу в аміні (морфолінової або піролідинової групи). За таким принципом досліджувані сполуки можна розділити на декілька груп:

1. *Однаковий характер та ступінь АОА за однакових N-замісників.* До зазначеної групи можна віднести такі пари речовин обох рядів:

4a – 7a (містять як замісник метил-, вони є прооксидантами, але при переході від морфолінової до піролідинової групи прооксидантні властивості посилюються);

4c – 7c (містять як замісник бензил-, обидві речовини мають приблизно однакові АО властивості);

4h – 7h (містять як замісник 4-етоксифеніл-, в обох випадках речовини проявляють АОА, проте в піролідиновому ряду ступінь АОА збільшується).

2. *Протилежний характер та ступінь АОА за однакових N-замісників.* До цієї групи можна віднести наступні пари речовин обох рядів:

4b – 7b (містять як замісник етил-, ці речовини також виявляють слабкі антиоксидантні та прооксидантні властивості);

4f – 7f (містять як замісник 4-метилфеніл-, при переході від морфолінової до піролідинової групи АОА змінюється на прооксидантну дію).

Таким чином, за допомогою хімічної тест-системи в дослідах *in vitro* на моделі штучного окисного стресу нами встановлена залежність антиоксидантно-прооксидантного статусу похідних 2-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)-N-гідразинкарботіоамідів (**4a-h**) та 2-(4,6-ди(1-піролідиніл)-1,3,5-триазин-2-іл)-N-гідразинкарботіоамідів (**7a-l**), в залежності від типу N-замісників, їх властивостей та природи аміну, що входить до складу гідразинкарботіоаміду.

Сполуки **4e**, **4g**, **7i**, **7h** є потенційно сильними антиоксидантами, які можна рекомендувати для подальших досліджень з використанням біологічних систем.

Експериментальна частина

Сpektри ЯМР¹H синтезованих сполук записані на приладі Bruker-300, робоча частота – 300 МГц, розчинник – ДМСО-d₆, внутрішній стандарт – ТМС.

2-Гідразино-4,6-(ди-морфолін-4-іл)-[1,3,5]-триазин (3) одержано за методикою [13].

Похідні 2-R-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)-N-гідразинкарботіоаміду (4a-h) синтезовані за методиками [12].

2-Гідразино-4,6-(ди-піролідин-1-іл)-[1,3,5]-триазин (6) одержано за методикою [14].

Загальна методика синтезу похідних 2-R-(4,6-дипіролідин-1-іл)-[1,3,5]-триазин-2-іл)-N-гідразинкарботіоаміду (7a-l): До 0.01 моль 2-гідразино-4,6-(ди-піролідин-1-іл)-[1,3,5]-триазину (**6**) в етанолі додають 0.01 моль відповідного алкіл- або арилізотіоціанату. Реакційну суміш перемішують протягом 1 год. при 75–78°C, охолоджують до кімнатної температури і залишають на добу. Осад, що випав, відфільтровують і перекристалізують з етанолу або ДМФА. Вихід сполук (**7a-l**) складає 64-88 %.

Антиоксидантну активність синтезованих сполук оцінювали за ступенем інгібування активних форм NO *in vitro* за методом [15] в нашій модифікації. Метод заснований на здатності натрій нітропрусиду до автоокиснення під дією світла з утворенням NO [16].

Індукцію NO викликали дією на проби з натрій нітропрусидом світла з люмінесцентного джерела потужністю 40 Вт. Опромінення проводили протягом 60 хв. при 20°C. Інкубаційна суміш містила 4 мл 0.001 % розчину натрій нітроприсида, 0.5 мл 0.01 % розчину аскорбінової кислоти та досліджувані речовини (0.5 мл) із кінцевими значеннями титру у загальній інкубаційній суміші $3 \cdot 10^{-3}$ мг/мл.

Ефективність гальмування утворення активних форм NO визначали за інгібуванням окиснення аскорбінової кислоти шляхом реєстрації зміни оптичної густини розчину при 265 нм на спектрофотометрі "СФ-26". Антиоксидантну активність виражали у відсотках інгібування окиснення аскорбату. Для врахування поглинання світла досліджуваними речовинами оптичну густину розчинів вимірювали до та після інкубації. Паралельно проводили контрольну пробу, що не містила розчинів препаратів. При цьому оптичну густину розчинів вимірювали до та після інкубації.

Математичну обробку отриманих даних проводили методами варіаційної статистики з використанням t-критерію Стюдента [17].

РЕЗЮМЕ

З метою пошуку антиоксидантів нового покоління здійснено синтез похідних 2-R-(4,6-дипіролідін-1-іл)-[1,3,5]-триазин-2-іл)-N-гідразинкарботіоамідів. Фармакологічні дослідження *in vitro* показали, що ці сполуки мають більшу антиоксидантну активність порівняно з 4-метил-2,6-ди-трет-бутилфенолом (E321). Антиоксидантні властивості синтезованих сполук оцінені на основі ефекту поглинання радикалів нітроген(II) оксиду. Одержані сполуки можуть бути базовими речовинами для створення препаратів, ефективних в умовах оксидативного стресу.

РЕЗЮМЕ

С целью поиска антиоксидантов нового поколения проведен синтез производных 2-R-(4,6-дипирролидин-1-ил)-[1,3,5]-триазин-2-ил)-N-гидразинкарботиоамидов. Фармакологические исследования *in vitro* показали, что эти соединения обладают высшей антиоксидантной активностью по сравнению с 4-метил-2,6-ди-трет-бутилфенолом (E321). Антиоксидантные свойства синтезированных соединений были оценены на основе эффекта поглощения радикалов окиси азота (NO). Полученные соединения могут быть ценными базовыми веществами для создания препаратов, эффективных в условиях оксидативного стресса.

SUMMARY

For finding of a new generation of antioxidants the synthesis of 2-R-(4,6-Dipyrrolidine-1-yl)-[1,3,5]-triazine-2-yl)-N-Hydrazinecarbothioamide derivatives was carried out. Pharmacological studies *in vitro* showed that these compounds have significant antioxidant activity compared with 4-methyl-2,6-di-tert-butylphenol (E321). Antioxidant properties of the synthesized compounds were evaluated on the basis of the effect of absorption of radicals nitrogen(II) oxide. These compounds may be valuable starting substances for creation of drugs that are effective in terms of oxidative stress..

ЛІТЕРАТУРА

1. Владимиров Ю. А. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах / Ю. А. Владимиров, А. И. Арчаков. – М.: Наука, 1972. – 257 с.
2. Барабой В. А. Перекисное окисление липидов и радиация / В. А. Барабой. – К.: Наук. думка, 1991. – 253 с.
3. Реутов В. П. Цикл окиси азота в организме млекопитающих / В. П. Реутов // Успехи биол. химии. – 1995. – Т. 35. – С. 189–228.
4. Cerebrovascular nitrosative stress mediates neurovascular and endothelial dysfunction induced by angiotensin II / H. Girouard, L. Park, J. Anrather [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2007. – Vol. 27. – P. 303–309.
5. Escobales N. Oxidative-nitrosative stress in hypertension / N. Escobales, M. J. Crespo // Curr. Vasc. Pharmacol. – 2005. – Vol. 3. – P. 231–246.
6. Oxidative stress, endothelial function and angiogenesis induced by cell therapy and gene therapy / Y. Higashi, K. Nishioka, T. Umemura [et al.] // Curr. Pharm. Biotechnol. – 2006. – 7. – P. 109–116.
7. Малышев И. Ю. Стресс, адаптация и оксид азота / И. Ю. Малышев, Е. Б. Манухина // Биохимия. – 1998. – Т. 63, Вып. 7. – С. 992–1006.
8. Беленічев І. Ф. Нітрозуючий стрес і неврологічні порушення при експериментальній алкогольній інтоксикації та їх фармакологічна корекція нейропептидами / І. Ф. Беленічев, О. П. Соколик // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2010. – № 4. – С. 3–8.
9. Мельников Н. Н. Пестициды: химия, технология и применение / Н. Н. Мельников. – М.: Химия, 1987. – С. 642, 643.
10. Studies on S-Triazinyl Compounds As Potential Medicinal Agents / A. J. Cowpervedi, G. S. Astik, R. R. Thaker [et al.] // J. Inst. Chem. Part I. – 1981. – Vol. 53, N. 2. – P. 85–88.
11. Derivatives of sym-Triazine. 1. Synthesis and conversions of quaternary methylammonium salts of 2-Chloro-4,6-Disubstituted 1,3,5-Triazines in nucleophilic substitution reactions / A. A. Chesniuk, S. N. Mikhailichenko, V. S. Zavodnov, Y. N. Zaplshny // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2002. – Vol. 38, N. 2. – P.177-182.
12. Синтез похідних 2-R-(4,6-диморфолін-4-іл-1,3,5-триазин-2-іл)-N-метилгідразинкарботіоаміду та дослідження їх антиоксидантної активності / Ю. В. Ренькас, В. В. Суховесов, О. С. Смольський [та ін.] // Фармацевтичний журнал. – 2010. – № 4. – С.68–75.

13. Identification and optimization of novel and selective small molecular weight kinase inhibitors of mTOR / K. A. Menear, S. Gomez, K. Malagu [et al.] // Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters. – 2009. – Vol. 19, N. 20. – P. 5898 – 5901.
14. Pat. GB 942961 C2 C07D251/66; C07D401/12; C07D405/12; C07D417/12 New Triazines and process for preparing same // applicant : CIBA LTD. – N GB19610026604 19610721; date of filing: 21. 07.1960; date of publication: 27. 11.1963.
15. Методи оцінки антиоксидантної активності речовин при ініціюванні вільно-радикальних процесів у дослідах in vitro. – Метод. реком., Київ: ДФЦ МОЗ України, 2002. – 26 с.
16. Губен – Вейль. Методы органической химии. – 2-е изд., стер. – Т. 2. Методы анализа / Губен – Вейль – М.: Химия, 1967. – 1032 с.
17. Лакин Г. В. Биометрия / Г.В. Лакин. – М.: Высш. школа, 1990. – 351 с.

Поступило до редакції 03.03.2011 р.

В. М. Яцюк*, В. С. Барановський, Б. Д. Грищук
Тернопільський національний педагогічний університет ім. В. Гнатюка
*** Науково-дослідний експертно-криміналістичний центр**
при УМВС України в Тернопільській області

УДК 547.53:311.37

КАТАЛІТИЧНА І НЕКАТАЛІТИЧНА ВЗАЄМОДІЯ ТЕТРАФЛУОРОБОРАТУ 1,4-ФНІЛЕНБІСДІАЗОНІЮ З НУКЛЕОФІЛАМИ

Введення в реакції аніонарилювання біненасичених сполук з ізольованими кратними зв'язками та ненасичених сполук з кількома реакційними центрами дозволило розробити методи регіоселективної модифікації даних субстратів з утворенням моно- та бісаніонарильованих похідних [1-4]. Синтез сполук подібного типу можна проводити використовуючи як арилюючі реагенти солі арилтетразонію. Ці арилюючі реагенти, за участю двох діазогруп, можуть в умовах реакцій дедіазоніювання взаємодіяти з ненасиченими сполуками, з одержанням продуктів аніонарилювання, арилювання та заміщення діазогрупи на аніон-нуклеофіл, причому маршрути за якими відбуваються перетворення окремо взятої діазогрупи можуть кардинально відрізнятися, що підтверджується результатами робіт [5-7].

Тому, важливою передумовою введення солей арилтетразонію в реакції з ненасиченими сполуками є дослідження дедіазоніювання даних арилюючих реагентів в присутності неорганічних і органічних нуклеофілів різної сили, що дозволяє передбачити можливі напрямки реакцій та підібрати умови досягнення їх максимальної регіоселективності.

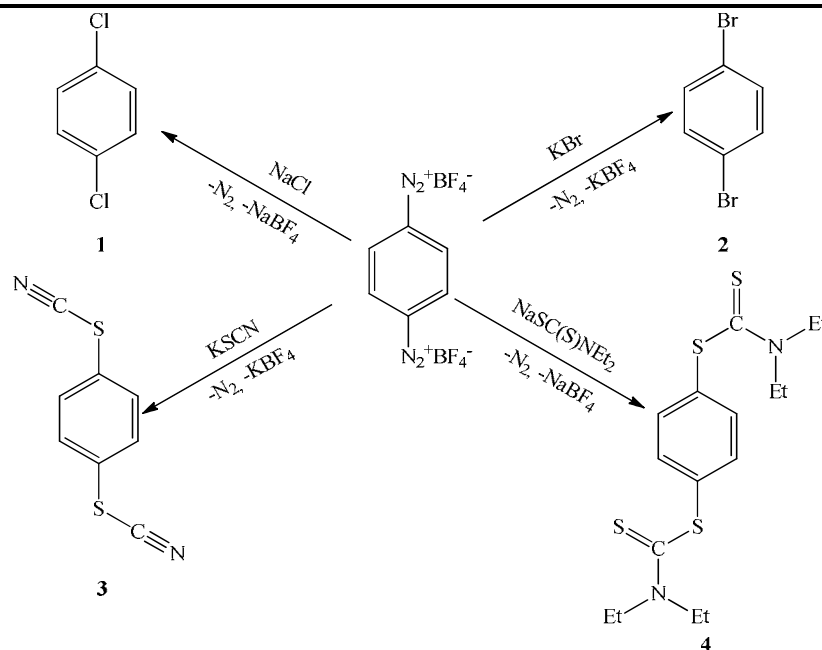
В результаті систематичного дослідження реакцій дедіазоніювання ароматичних солей діазонію на основі моноамінів бензольного ряду в присутності нуклеофілів різної сили, встановлено що реакція Гаттермана-Зандмейєра є частковим випадком загальної реакції арилдiazонієвих солей з нуклеофілами [8].

В роботі [9] показано, що тетрафлуороборат 4,4'-дифенілтетразонію взаємодіє з S-нуклеофілами – роданід-, О-етилдитіокарбонат- та N,N-діетилдитіокарбамат-аніонами за участю двох діазогруп з утворенням відповідних 4,4'-дитіоціанато(О-етилдитіокарбонато, N,N-діетилдитіокарбамато)дифенілів. Необхідно відзначити, що у випадку О-етилдитіокарбонат- та N,N-діетилдитіокарбамат-аніонів процес дедіазоніювання проходить практично однаково як в каталітичних, так і некаталітичних умовах, що зв'язано зі збільшенням їх нуклеофільності. Встановлено, що тетрафлуороборат 4,4'-дифенілтетразонію взаємодіє з S-нуклеофілами в умовах реакції Гаттермана-Зандмейєра за участю двох діазогруп, а висока нуклеофільність аніоноідного реагенту, що спостерігається у випадку О-етилдитіокарбонат- та N,N-діетилдитіокарбамат-аніонів, дозволяє проводити процес дедіазоніювання в некаталітичних умовах.

В 4,4'-дифенілтетразоній тетрафлуоробораті є дві діазогрупи, які практично не впливають одна на другу, отже такі арилюючі реагенти в реакціях з нуклеофілами є аналогами діазосолей, одержаних на основі моноамінів бензольного ряду [10].

Тому в даній роботі досліджено тетрафлуороборат 1,4-феніленбісдіазонію, як в умовах реакції Гаттермана-Зандмейєра, так і у відсутності каталізатора – солей купруму.

Встановлено, що дедіазоніювання 1,4-феніленбісдіазоній-тетрафлуороборату в присутності хлорид-, бромід-, роданід- та N,N-діетилдитіокарбамат-аніонів відбувається з елімінуванням азоту обох діазогруп і утворенням 1,4-дигалогено(тіоціанато, N,N-діетилдитіокарбамато)бензолів (**1-4**) за схемою:



Як аніоноідні реагенти (нуклеофіли) використані хлорид і N,N-діетилдитіокарбамат натрію та бромід і роданід калію. Реакції проводили у водно-ацетоновому (1:2) середовищі. При проведенні реакцій в каталітичних умовах використовували каталізатор – тетрафлуороборат купруму (II). Співвідношення кількостей солі діазонію і аніоноїдного реагенту складало 1:2, що відповідає стехіометричному співвідношенню з врахуванням наявності в діазонієвому компоненті двох діазогруп. Сіль діазонію в реакційне середовище вводили останньою і фіксували мінімальну температуру виділення азоту, яку підтримували до повного завершення процесу. Температурний режим реакцій і виходи цільових продуктів представлені в табл. 1.

Таблиця 1

Умови проведення реакцій і виходи цільових продуктів дедіазоніювання тетрафлуороборату 1,4-феніленбїсдіазонію в присутності хлорид-, бромід-, роданід- та N,N-діетилдитіокарбамат-аніонів

Аніоноїдний реагент	Каталітичні умови	Температурний режим реакції (за виділенням азоту)	Вихід продукту, %
NaCl	–	+25 ⁰ C	–
	+	+20 ⁰ C	36
KBr	–	+10 ⁰ C	28
	+	0 ⁰ C	50
KSCN	–	–5 ⁰ C	53
	+	–20 ⁰ C	84
NaSC(S)NEt ₂ ·2H ₂ O	–	–18 ⁰ C	60
	+	–25 ⁰ C	71

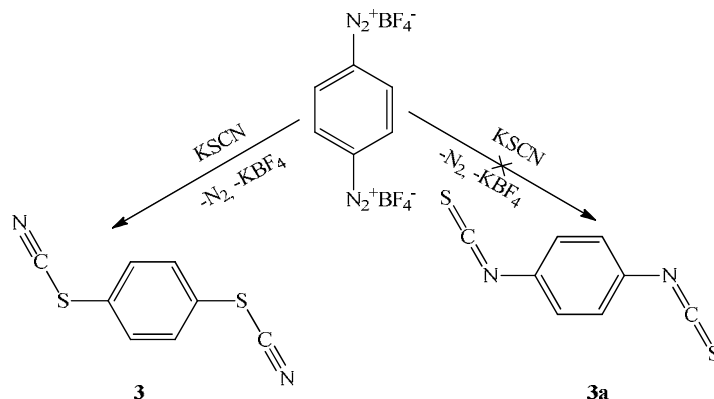
Аналіз виходів продуктів реакції дедіазоніювання тетрафлуороборату 1,4-феніленбїсдіазонію в присутності використаних нуклеофілів (табл. 1), свідчить, що зі збільшенням ступеня нуклеофільності аніоноїдного реагенту в ряду Cl < Br < SCN < SC(S)N(C₂H₅)₂ температурний діапазон каталітичної і некаталітичної взаємодії знижується і зближується. У випадку хлорид-аніонів реакція практично не відбувається в некаталітичних умовах, а сіль діазонію зазнає конверсії за іншими маршрутами.

Проте, на відміну від дослідженого раніше тетрафлуороборату 4,4'-дифенілтетразонію [9], виходи дизаміщених бензолу зростають лише в некаталітичних умовах, а у випадку N,N-діетилдитіокарбамат-аніонів в каталітичних умовах є вищими, ніж у некаталітичних. Разом з тим, вихід 1,4-дитіоціанатобензолу (3) в каталітичних умовах є вищим, ніж у випадку 1,4-бїс(N,N-діетилдитіокарбамато)бензолу (4), що суперечить встановленим раніше закономірностям зв'язку ступеня нуклеофільності аніона і виходу цільового продукту дедіазоніювання. Ймовірним поясненням даного факту є достатньо висока реакційна здатність діазонієвого компоненту, який в умовах купрокаталітичної взаємодії з нуклеофілами активно генерує арильні радикали, а у присутності сильних нуклеофілів, зокрема сульфуровмісних органічних

аніонів, даний процес додатково ініціюється за рахунок нуклеофільного редокс-каталізу. Підтвердженням цього є також температурний режим дедіазоніювання тетрафлуороборату *n*-феніленбісдіазонію, який на 5–10°C нижчий, ніж у випадку діазосолей на основі моноамінів бензольного та дифенілового ряду. Ймовірно, активне генерування арильних радикалів зумовлює проходження конкуруючих процесів як за участю діазосполуки (азосполучення, утворення фенолів тощо), так і за участю нуклеофільного реагенту. Особливо в даному аспекті вирізняється дитіокарбамат-аніон, який в умовах радикальних реакцій здатний утворювати похідні тіураму – алкілзаміщені тіурамдисульфіді [11].

Температури плавлення одержаних сполук (**1-4**) співпадають з літературними даними, що свідчить про їх ідентичність.

Відомо, що роданід-аніон є амбідентним, тобто здатний утворювати хімічні зв'язки як за участю атома сульфуру (тіоціанати), так і нітрогену (ізоціанати) [12]. Не є винятком і реакція Гаттермана-Зандмейєра, де за умов дедіазоніювання ароматичних солей діазонію в присутності роданідів можливе одержання суміші тіо- та ізоціанатоаренів [8, 12]. Тому нами було передбачено два можливі основні маршрути реакції тетрафлуороборату 1,4-феніленбісдіазонію з роданідом калію, які відбуваються з утворенням 1,4-дитіоціанатобензолу (**3**) та 1,4-діізоціанатобензолу (**3a**), що є ізомерами складу C₈H₄N₂S₂:



Для детального з'ясування структури сполуки (**3**) нами проведено ІЧ спектроскопічне дослідження. ІЧ спектр даної сполуки містить характеристичну смугу вбирання тіоціанатної групи (2164 см⁻¹), що відповідає її валентним коливанням. Натомість жодних смуг в діапазоні характеристичних частот ізоціанатної групи (2070-2030 см⁻¹) не спостерігається. Отже, результатом реакції дедіазоніювання тетрафлуороборату *n*-феніленбісдіазонію в присутності роданід-аніонів є 1,4-дитіоціанатобензол (**3**).

Таким чином, тетрафлуороборат 1,4-феніленбісдіазонію в умовах реакції Гаттермана-Зандмейєра реагує з роданідом калію регіоселективно з утворенням тіоціанатних похідних, на відміну від солей діазонію на основі моноамінів бензольного ряду, які в цих умовах утворюють суміші тіо- та ізоціанатоаренів.

ІЧ спектр сполуки (**4**) містить смуги вбирання дитіокарбонатного (–SC(S)–) фрагменту (1268 і 1488 см⁻¹).

Структура сполук (**1-4**) узгоджується з даними ЯМР ¹H спектроскопії. ЯМР ¹H спектри сполук (**1-3**) містять сигнал чотирьох еквівалентних протонів атомів гідрогену феніленового фрагменту у вигляді синглету в ділянці 7.8-7.2 м.ч. В ЯМР ¹H спектрі 1,4-біс(N,N-діетилдитіокарбамато)бензолу (**4**) проявилися сигнали протонів атомів гідрогену феніленового фрагменту синглетом при 7.49 м.ч., метиленових груп етильних радикалів фрагменту NEt₂ – квартетами при 3.95 і 3.86 м.ч. з константами спин-спінової взаємодії 9.2 Гц та метильних груп даного фрагменту – триплетами при 1.34 і 1.19 м.ч. з константами спин-спінової взаємодії 9.4 Гц.

Таким чином, дані ІЧ та ЯМР ¹H спектрів підтверджують структуру одержаних 1,4-дитіоціанато(N,N-діетилдитіокарбамато)бензолів (**3, 4**).

Таким чином, тетрафлуороборат *n*-феніленбісдіазонію взаємодіє з неорганічними і органічними нуклеофілами в умовах реакції Гаттермана-Зандмейєра за участю двох діазогруп, а висока нуклеофільність аніонідного реагенту забезпечує ефективний перебіг процесу в некаталітичних умовах.

Експериментальна частина

ІЧ спектри сполук (**1-4**) записані у вазеліновій олії (нуйолі) на спектрометрі SPECORD M80 в діапазоні 4000-400 см⁻¹. Спектри ЯМР ¹H отримані в DMSO-d₆ на приладі Varian Mercury (400 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 (елюенти бензол : метанол (3:1), метанол : ацетон (2:1), етанол : ацетон (2:1)).

Тетрафлуороборат 1,4-феніленбїсдіазонію одержували за методикою [13].

1,4-Дихлоробензол (1)

До 2.0 г (0.034 моля) хлориду натрію NaCl і 1.1 г (0.0034 моля) гексагідрату тетрафлуороборату купруму (II) $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ в 100 мл водно-ацетонової (1:2) суміші при кімнатній температурі ($+18 \pm 20^\circ\text{C}$) додавали невеликими порціями 5.1 г (0.017 моля) тетрафлуороборату 1,4-феніленбїсдіазонію. Азот виділявся 2 год. при $+20^\circ\text{C}$. Після припинення виділення азоту реакційну суміш обробляли 75 мл діетилового етеру, витяжки промивали водою і сушили безводним хлоридом кальцію. Після упарювання етеру залишок переганяли у вакуумі. Проводили відбір фракції з температурою кипіння $60-65^\circ\text{C}$ (2 мм.рт.ст), яку надалі охолоджували до кімнатної температури, після чого вона викристалізовувалась. Після перекристалізації одержаної твердої фази з хлороформу одержали 0.9 г (36%) сполуки (1) у вигляді безбарвних кристалів з температурою плавлення 54°C (літературні дані: $T_{\text{пл.}} 53^\circ\text{C}$ [14]). ІЧ спектр (ν , cm^{-1}): 652 (C–Cl), 820 (δ_{CH} бензольного ядра). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.ч.): 7.27 с (4H, C_6H_4).

1,4-Дибромобензол (2)

До 4.1 г (0.034 моля) броміду калію KBr і 1.1 г (0.0034 моля) гексагідрату тетрафлуороборату купруму (II) $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ в 100 мл водно-ацетонової (1:2) суміші при охолодженні до -5°C додавали невеликими порціями 5.1 г (0.017 моля) тетрафлуороборату 1,4-феніленбїсдіазонію. Азот виділявся 1.5 год. при 0°C . Після припинення виділення азоту реакційну суміш обробляли 75 мл діетилового етеру, витяжки промивали водою і сушили безводним хлоридом кальцію. Після упарювання етеру залишок переганяли у вакуумі. Проводили відбір фракції з температурою кипіння $78-84^\circ\text{C}$ (2 мм.рт.ст), яка після охолодження до кімнатної температури викристалізовувалась. Після перекристалізації одержаної твердої фази з етанолу одержали 1.9 г (50%) сполуки (2) у вигляді безбарвних кристалів з температурою плавлення 88°C (літературні дані: $T_{\text{пл.}} 87.5^\circ\text{C}$ [15]). ІЧ спектр (ν , cm^{-1}): 804 (δ_{CH} бензольного ядра). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.ч.): 7.21 с (4H, C_6H_4).

Сполука (2) також одержана в некаталітичних умовах з виходом 28%. Синтез проводили аналогічно, але без введення в реакційну суміш гексагідрату тетрафлуороборату купруму (II).

1,4-Дитіоціанатобензол (3)

До 3.3 г (0.034 моля) роданіду калію KSCN і 1.1 г (0.0034 моля) гексагідрату тетрафлуороборату купруму (II) $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ в 100 мл водно-ацетонової (1:2) суміші при охолодженні до -20°C додавали невеликими порціями 5.1 г (0.017 моля) тетрафлуороборату 1,4-феніленбїсдіазонію. Азот виділявся 1 год. при $-20 \div -18^\circ\text{C}$. Після припинення виділення азоту реакційну суміш обробляли 75 мл діетилового етеру, витяжки промивали водою і сушили безводним хлоридом кальцію. Після упарювання етеру залишок витримували при -25°C протягом доби в результаті чого він викристалізовувався. Після перекристалізації одержаної твердої фази з етанолу одержали 2.7 г (84%) сполуки (3) у вигляді світло-жовтих кристалів з температурою плавлення 125°C (літературні дані: $T_{\text{пл.}} 126^\circ\text{C}$ [16]). ІЧ спектр (ν , cm^{-1}): 2164 ($-\text{S}-\text{C}\equiv\text{N}$), 808 (δ_{CH} бензольного ядра). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.ч.): 7.79 с (4H, C_6H_4). Знайдено, %: N 14.63, S 33.22. $\text{C}_8\text{H}_4\text{N}_2\text{S}_2$. Обчислено, %: N 14.57, S 33.36.

Сполука (3) одержана в аналогічних умовах у відсутності каталізатора з виходом 53%.

1,4-Біс(N,N-діетилдитіокарбамато)бензол (4)

До 7.1 г (0.034 моля) дигідрату N,N -діетилдитіокарбамату натрію $\text{NaSC}(\text{S})\text{NEt}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ і 1.1 г (0.0034 моля) гексагідрату тетрафлуороборату купруму (II) $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ в 100 мл водно-ацетонової (1:2) суміші при охолодженні до -30°C додавали невеликими порціями 5.0 г (0.0131 моля) тетрафлуороборату 1,4-феніленбїсдіазонію. Азот виділявся 45 хв. при $-25 \div -23^\circ\text{C}$. Після припинення виділення азоту реакційну суміш обробляли 75 мл діетилового етеру, витяжки промивали водою і сушили безводним хлоридом кальцію. Після упарювання етеру проходила кристалізація залишку. Після перекристалізації одержаної твердої фази з бензолу одержали 4.0 г (71%) сполуки (4) у вигляді темно-жовтих кристалів з температурою плавлення 152°C (літературні дані: $T_{\text{пл.}} 151^\circ\text{C}$ [17]). ІЧ спектр (ν , cm^{-1}): 1268, 1488 ($-\text{S}-\text{C}(\text{S})-$), 824 (δ_{CH} бензольного ядра). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.ч.): 7.49 с (4H, C_6H_4); 3.95 кв, 3.86 кв (8H, 4CH_2); 1.34 т, 1.19 т (12H, 4CH_3). Знайдено, %: N 7.47, S 34.35. $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{S}_4$. Обчислено, %: N 7.52, S 34.42.

Сполука (4) також синтезована в некаталітичних умовах з виходом 60%. Синтез проводили аналогічно, але без введення в реакційну суміш гексагідрату тетрафлуороборату купруму (II).

РЕЗЮМЕ

Досліджено дедіазоніювання тетрафлуороборату 1,4-феніленбїсдіазонію в присутності нуклеофілів різної сили в каталітичних та некаталітичних умовах. Встановлено, що взаємодія тетрафлуороборату 1,4-феніленбїсдіазонію з нуклеофілами відбувається за участю обох діазогруп з утворенням 1,4-дизаміщених

бензолів. Показано, що необхідною умовою перебігу реакції в присутності хлорид-, бромід- або роданид-аніонів є присутність каталізатора – солей купруму. У випадку використання висококонуклеофільних N,N-діетилдитіокарбамат-аніонів реакція проходить задовільно і в некаталітичних умовах.

РЕЗЮМЕ

Исследовано дедиазонирование тетрафторобората 1,4-фениленбисдиазония в присутствии нуклеофилов разной силы в каталитических и некаталитических условиях. Установлено, что взаимодействие тетрафторобората 1,4-фениленбисдиазония с нуклеофилами проходит с участием обеих диазогрупп с образованием 1,4-дизамещенных бензолов. Показано, что необходимым условием протекания реакции в присутствии хлорид-, бромид- или роданид-анионов является присутствие катализатора – солей меди. В случае использования высоконуклеофильных N,N-диэтилдитиокарбамат-анионов реакция проходит удовлетворительно и в некаталитических условиях.

SUMMARY

The dediazonation of 1,4 phenylenebisdiazonium tetrafluoroborate in the presence of different strengths nucleophiles in the catalytic and noncatalytic conditions was investigated. It was established that reaction of 1,4 phenylenebisdiazonium tetrafluoroborate with nucleophiles passed with the participation of both diazo groups with the formation of 1,4-disubstituted benzenes. It was shown that a necessary condition for the reaction in the presence of chloride, bromide, or thiocyanate anions is the presence of catalyst - copper salts. In the case of strong nucleophilic N,N-diethyldithiocarbamate anions the reaction was carried out satisfactorily in a non-catalytic conditions.

ЛІТЕРАТУРА

1. Каталітичні і некаталітичні реакції ароматичних солей діазонію з алкенами у присутності нуклеofilів / Б. Д. Гришук, П. М. Горбовий, В. С. Барановський [та ін.] // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2008. – Т.6, Вип. 3(23). – С. 16–32.
2. Тиоцианатоарилірованіе диакрилату диэтиленгликоля / Б. Д. Гришук, В. С. Барановский, П. М. Горбовой [и др.] // Журнал общей химии. – 2002. – Т. 72, Вып. 9. – С. 1497–1500.
3. Взаимодействие тетрафтороборатов арилдиазония с N,N-метиленисакриламидом в присутствии тиоцианат-аниона / Б. Д. Гришук, В. С. Барановский, П. М. Горбовой и др. // Журнал общей химии. – 2003. – Т. 73, Вып. 6. – С. 1011–1014.
4. Взаимодействие тетрафтороборатов арилдиазония с аллилметакрилатом в присутствии роданид-аниона / Б. Д. Гришук, В. С. Барановский, Г. Н. Тулайдан [и др.] // Журнал общей химии. – 2006. – Т. 76. – Вып. 6. – С. 978–980.
5. Гришук Б. Д. Реакції бісдіазотованих солей ароматичних мостикових діамінів з алкенами і алкадієнами в присутності хлорид-аніону / Б. Д. Гришук // Наукове видання – препринт. – Київ: НМК ВО. – 1993. – 24 с.
6. Ганущак Н. И. Взаимодействие акрилатов с 4,4'-тетразонийдиарилами и О,О-диалкилдитиофосфатами калия / Н. И. Ганущак, Н. Д. Обушак, И. С. Федорович // Украинский химический журнал. – 1987. – Т. 53, №9. – С. 970–972.
7. О взаимодействии солей м-фениленбисдиазония с непредельными соединениями / Н. Д. Обушак, Н. И. Ганущак, А. И. Лесюк и др. // Журнал органической химии. – 1997. – Т. 33. – Вып. 4. – С. 490–493.
8. Реакции арилдиазоний тетрафтороборатов с солями неорганических и органических кислот / Б. Д. Гришук, П. М. Горбовой, Г. Я. Загривчук [и др.] // Журнал общей химии. – 1999. – Т. 69, Вып 8. – С. 1349–1353.
9. Барановський В.С. Дедіазоніювання тетрафлуороборату 4,4'-дифенілтетразонію у присутності сульфуровмісних нуклеofilів / В. С. Барановський, В. М. Яцюк, Б. Д. Гришук // Наукові записки Тернопільського національного педагогічного університету ім. В. Гнатюка [Серія: хімія]. – 2009. – Вип. 16. – С. 23–28.
10. Барановський В. С. Тетрафлуороборати 4,4'-дифенілтетразонію в реакціях з сульфуровмісними нуклеofilами / В. С. Барановський, В. М. Яцюк, Б. Д. Гришук // XXII Українська конференція з органічної хімії. Тези доп. – Ужгород, 2010. – С. 79.
11. Бырько В. М. Дитиокарбаматы / В. М. Бырько. – М.: Наука, 1984. – 341 с.
12. Pataj S. The chemistry of functional groups: The Chemistry of Cyanates and Their Thio Derivatives / S. Pataj. – New York: Wiley-Interscience, 1977. – Pt. 2. – P. 819–886.
13. Saunders K. H. Aromatic Diazo Compounds : 3-rd Ed. / K. H. Saunders, R. L. M. Allen. – London: Hodder Arnold, 1985. – 899 p.
14. Heat Capacities, Enthalpies of Transition, and Thermodynamic Properties of the Three Solid Phases of p-Dichlorobenzene from 20 to 330 K / A. Dworkin, P. Figuiere, M. Ghelfenstein [et al] // Journal of Chemical Thermodynamics. – 1976. – Vol. 8. – P. 835–844.
15. Dreisbach R. R. Physical Data on Some Organic Compounds / R. R. Dreisbach, R. A. Martin // Industrial & Engineering Chemistry Research. – 1949. – Vol. 41. – P. 2875–2878.
16. Riemschneider R. Thiocarbamates and Related Compounds. X.1 a New Reaction of Thiocyanates / R. Riemschneider // Journal of American Chemical Society. – 1956. – Vol. 78, N. 4. – P. 844–847.
17. Chen D. W. Hypervalent Iodine in Synthesis. XX. Synthesis of p-Phenylene Bis(Dithiocarbamates) / Da Wei Chen, Yong Da Zhang, Zhen Chu Chen // Synthetic Communications: An International Journal for Rapid Communication of Synthetic Organic Chemistry. – 1995. – Vol. 25. – N. 11. – P. 1627–1631.

Поступило до редакції 17.05.2011 р.

УДК 547.543:547.26.122

**СИНТЕЗ ТА ПРОГНОЗОВАНИЙ СКРИНІНГ ФІЗІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ
S-ГІДРОКСИ(АРИЛ)МЕТИЛОВИХ ЕСТЕРІВ
4-АЦЕТИЛАМІНОБЕНЗЕНТІОСУЛЬФОКИСЛОТИ**

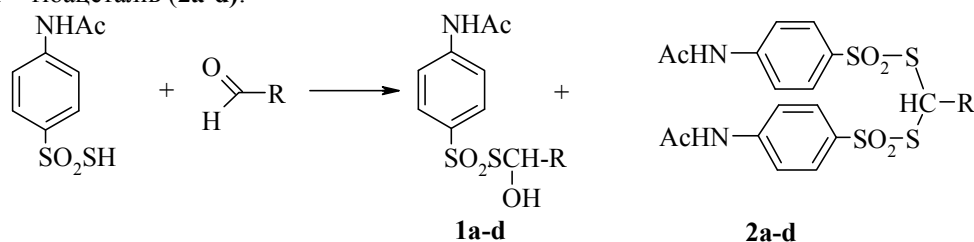
Алкілові естери 4-ацетиламінобензентіосульфокислоти є малотоксичними сполуками і проявляють широкий спектр протимікробної дії [1]. Однак, практичному застосуванню цих сполук часто перешкоджає їх низька гідрофільність.

Присутність ОН-групи у тілольному фрагменті S-естерів тіосульфокислот суттєво впливає на їх реакційну здатність, фізико-хімічні і біологічні властивості, зокрема збільшує гідрофільність цих сполук і підвищує їх проникність через мембрани клітин мікроорганізмів [2, 3].

Одним із способів одержання S-(1-гідрокси)алкілових естерів тіосульфокислот є приєднання тіосульфокислот до аліфатичних альдегідів [4].

В даній роботі досліджено приєднання тіосульфокислот до ароматичних альдегідів на прикладі 4-ацетиламінобензентіосульфокислоти. Оскільки вказана тіосульфокислота є малостійкою, то її одержували *in situ* при підкисленні до pH=3 суспензій солей лужних металів цієї тіосульфокислоти в органічних розчинниках.

Результати досліджень показали, що взаємодію 4-ацетиламінобензентіосульфокислоти з ароматичними альдегідами доцільно проводити у водно-ацетоновому середовищі в присутності цинку хлориду при 20°C. Встановлено, що в даних умовах відбувається утворення продуктів приєднання – S-гідрокси(арил)метилових естерів 4-ацетиламінобензентіосульфокислоти (**1a-d**), а також продуктів приєднання-відщеплення – тіоацеталів (**2a-d**):



R = Ph (a), 4-NO₂C₆H₄ (b), 4-Me₂N-C₆H₄ (c), 4-PhCH₂OC₆H₄ (d)

Будова синтезованих сполук підтверджена даними елементного аналізу (табл. 1), ІЧ та ЯМР ¹H спектроскопії (табл. 2).

Таблиця 1

Виходи, константи та дані елементного аналізу синтезованих сполук (**1a-d**, **2a-d**)

Сполука	Емпірична формула	Вихід, %	Т топл., °C	Знайдено, % Обчислено, %			
				C	H	N	S
1a	C ₁₅ H ₁₅ NO ₄ S ₂	35	148-149	<u>53.08</u> 53.40	<u>4.65</u> 4.48	<u>3.85</u> 4.15	<u>19.45</u> 19.01
1b	C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O ₆ S ₂	37	100-102	<u>46.79</u> 47.11	<u>3.85</u> 3.69	<u>7.48</u> 7.33	<u>16.76</u> 16.77
1c	C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O ₄ S ₂	45	115-117	<u>50.17</u> 50.57	<u>4.72</u> 4.58	<u>6.83</u> 7.08	<u>16.05</u> 16.85
1d	C ₂₂ H ₂₁ NO ₅ S ₂	52	181-183	<u>59.21</u> 59.58	<u>4.95</u> 4.77	<u>3.01</u> 3.16	<u>14.69</u> 14.46
2a	C ₂₃ H ₂₂ N ₂ O ₆ S ₄	17	186-188	<u>49.83</u> 50.16	<u>4.29</u> 4.03	<u>4.78</u> 5.09	<u>23.52</u> 23.29
2b	C ₂₃ H ₂₁ N ₃ O ₈ S ₄	18	139-140	<u>46.12</u> 46.38	<u>3.79</u> 3.55	<u>6.85</u> 7.05	<u>21.73</u> 21.53
2c	C ₂₅ H ₂₇ N ₃ O ₆ S ₄	11	248-249	<u>53.38</u> 53.67	<u>5.49</u> 5.30	<u>7.13</u> 7.36	<u>22.05</u> 21.60
2d	C ₃₀ H ₂₈ N ₂ O ₇ S ₄	15	>260	<u>54.51</u> 54.86	<u>4.57</u> 4.30	<u>4.09</u> 4.26	<u>20.49</u> 19.53

Дані ІЧ та ЯМР ^1H спектроскопії сполук (1a-d, 2a-d)

№	ІЧ-спектр, γ , cm^{-1}	Спектр ^1H ЯМР, δ , м.д.
1a	1136 $_{\gamma\text{S}}$, 1292 $_{\gamma\text{AS}}$ (SO ₂), 560, 1568, 1596(C=C _{ap}), 1664(C=O), 3394(NH), 3439(OH)	1.98 c (3H, COCH ₃), 3.20 м (1H, CH), 5.68 c (1H, OH), 7.36 c (1H, NH), 7.48-8.02 м (9H _{ap})
1b	1112 $_{\gamma\text{S}}$, 1312 $_{\gamma\text{AS}}$ (SO ₂), 1348, 1560 (NO ₂), 1568, 1596(C=C _{ap}), 1668(C=O), 3382(NH), 3469(OH)	1.98 c (3H, COCH ₃), 3.21 м (1H, CH), 5.68 c (1H, OH), 7.65 c (1H, NH), 7.69-8.32 м (8H _{ap})
1c	1112 $_{\gamma\text{S}}$, 1294 $_{\gamma\text{AS}}$ (SO ₂), 1552, 1560, 1592(C=C _{ap}), 1672(C=O), 3328(NH), 3496(OH)	1.98 c (3H, COCH ₃), 2.72 м (6H, (CH ₃) ₂ N), 2.20 м (1H, CH), 5.66 c (1H, OH), 7.68 c (1H, NH), 7.02-8.00 м (8H _{ap})
1d	1112 $_{\gamma\text{S}}$, 1332 $_{\gamma\text{AS}}$ (SO ₂), 1556, 1586, 1592(C=C _{ap}), 1664 (C=O), 3384 (NH), 3424 (OH)	1.98 c (3H, COCH ₃), 3.20 м (1H, CH), 4.88 c (2H, CH ₂), 5.69 c (1H, OH), 7.36 c (1H, NH), 7.20-7.96 м (13H _{ap})
2a	1136 $_{\gamma\text{S}}$, 1344 $_{\gamma\text{AS}}$ (SO ₂), 1552, 1588, 1604(C=C _{ap}), 1676(C=O), 3296(NH)	1.98 c (6H, 2COCH ₃), 7.48 c (1H, CH), 7.52 c (2H, NH), 7.68-8.32 м (13H _{ap})
2b	1136 $_{\gamma\text{S}}$, 1296 $_{\gamma\text{AS}}$ (SO ₂), 1348, 1556(NO ₂), 1586, 1592(C=C _{ap}), 1676(C=O), 3328(NH)	1.97 c (6H, 2COCH ₃), 7.49 c (1H, CH), 7.83 c (2H, NH), 7.78-8.32 м (12H _{ap})
2c	1144 $_{\gamma\text{S}}$, 1336 $_{\gamma\text{AS}}$ (SO ₂), 1562, 1586, 1600(C=C _{ap}), 1672(C=O), 3368(NH)	1.98 c (6H, 2COCH ₃), 2.86 c (6H, N(CH ₃) ₂), 7.48 c (1H, CH), 7.51 c (2H, NH), 7.67-8.30 м (12H _{ap})
2d	1132 $_{\gamma\text{S}}$, 1328 $_{\gamma\text{AS}}$ (SO ₂), 1564, 1588, 1598(C=C _{ap}), 1672 (C=O), 3324(NH)	1.98 c (6H, 2COCH ₃), 4.91 c (2H, CH ₂), 7.35 c (1H, CH), 7.82 c (2H, NH), 7.66-8.32 м (17H _{ap})

Для синтезованих тіосульфостерів проведено прогнозований скринінг біологічної активності з застосуванням комп'ютерної програми PASS [5]. За результатами прогнозу відібрано сполуки-кандидати та перспективні напрямки експериментальних біологічних досліджень. Зокрема, для сполук (1b) та (2b) доцільно провести експериментальні дослідження антипухлинного (*Antineoplastic*), протизапального (*Antiinflammatory*), антиостеопорозного (*Antiosteoporotic*), антиастматичного (*Antiasthmatic*) та антитромботичного (*Antithrombotic*) ефектів, оскільки ймовірність (P_a) прояву цих ефектів, обчислена з допомогою програми PASS становить 73%.

Експериментальна частина

ІЧ спектри синтезованих сполук зняті на спектрофотометрі “SPECORD M 80” в таблетках з KBr. Спектри ЯМР ^1H записані на спектрометрі “Varian VXR-300”, робоча частота – 300 МГц, внутрішній стандарт – TMC. Контроль за перебігом реакцій та індивідуальністю сполук проводили методом ТІХ на пластинках “Silufol UV 254”.

Взаємодія 4-ацетиламінобензентіосульфонату калію з бензальдегідом. До розчину 1 г (0.0037 моль) 4-ацетиламінобензентіосульфонату калію в 10 мл ацетону і 7 мл води при кімнатній температурі і постійному перемішуванні додавали по краплях 0.19 г (0.0018 моль) бензальдегіду. В реакційну суміш вносили каталітичну кількість ZnCl₂ і 4М розчином хлоридної кислоти доводили рН до 4. Реакційну масу витримували впродовж однієї доби. Розчинник упарювали у вакуумі. Одержану суміш продуктів моноприєднання та приєднання-відщеплення розділяли кристалізацією з метанолу. Одержано продукту моноприєднання S- α -гідроксибензил-4-ацетиламінобензен-тіосульфонату (1a) 0.438 г (35%). Вихід продукту приєднання-відщеплення (2a) 0.174 г (17%).

Взаємодія 4-ацетиламінобензентіосульфонату калію з 4-нітробензальдегідом. До розчину 0.52 г (0.0035 моль) 4-нітробензальдегіду в 10 мл ацетону при кімнатній температурі і постійному перемішуванні додавали розчин 2 г (0.007 моль) 4-ацетиламінобензентіосульфонату калію в 5 мл води і 10 мл ацетону. До реакційної маси додавали каталітичну кількість ZnCl₂ і доводили рН реакційної маси до 4 (додаванням 4М HCl). Через добу розчинник декантували з утвореної в ході реакції маслянистої маси, яку промивали водою і одержували кристалічний продукт моноприєднання світло-жовтого кольору. Вихід S- α -гідрокси-4'-нітробензил-4-ацетиламінобензентіосульфонату (1b) перекристалізованого з метанолу 1.05 г (37%).

Після упарювання розчинника в вакуумі одержали продукт жовтого кольору, який промивали водою. Вихід продукту приєднання-відщеплення (2b) перекристалізованого з ізопропанолу 0.398 г (18%).

Взаємодія 4-ацетиламінобензентіосульфонату калію з 4-диметиламінобензальдегідом. До розчину 0.27 г (0.0018 моль) 4-диметиламінобензальдегіду в 10 мл ацетону при кімнатній температурі і постійному перемішуванні додавали розчин 1 г (0.0037 моль) 4-ацетиламінобензентіосульфонату калію в 7 мл води і каталітичну кількість ZnCl₂. рН реакційної маси доводили до 4 (додаванням 4М HCl). Реакційну масу витримували впродовж однієї доби. Осад, який випав, відфільтровували та промивали водою. Вихід S- α -гідрокси-4'-диметиламінобензил-4-ацетиламінобензентіосульфонату (1c) перекристалізованого з

метанолу 0.635 г (45%). Після упарювання розчинника у вакуумі, одержали продукт оранжевого кольору. Вихід продукту (**2c**) перекристалізованого з етанолу становить 0.463 г (21%).

Взаємодія 4-ацетиламінобензентіосульфонату калію з 4-бензилоксибензальдегідом. До розчину 0.38 г (0.0018 моль) 4-бензилоксибензальдегіду в 10 мл ацетону при кімнатній температурі і постійному перемішуванні додавали розчин 1 г (0.0037 моль) 4-ацетиламінобензентіосульфонату калію в 7 мл води і каталітичну кількість ZnCl_2 . 4М розчином хлоридної кислоти доводили рН реакційної маси до 4. Реакційну масу витримували впродовж однієї доби. Осад, що випав, відфільтрували, а розчинник упарювали у вакуумі. Одержану суміш продуктів приєднання-відщеплення і моноприєднання розділяли кристалізацією з метанолу. Вихід продукту моноприєднання S- α -гідрокси-4'-бензилоксибензил-4-ацетиламінобензентіосульфонату (**1d**) становить 0.856 г (52%). Також одержано 0.366 г (15%) продукту приєднання-відщеплення (**2d**).

РЕЗЮМЕ

Досліджено приєднання тіосульфокислот до ароматичних альдегідів та синтезовано серію невідомих раніше гідрокси(арил)метилтиосульфоестерів. На основі даних віртуального фармакологічного скринінгу (PASS) синтезованих сполук, визначено перспективні напрямки їх експериментальних біологічних досліджень.

РЕЗЮМЕ

Исследовано присоединение тиосульфокислот к ароматическим альдегидам и синтезировано серию неизвестных ранее гидроксид(арил)метилтиосульфоэфиров. На основе данных виртуального фармакологического скрининга (PASS) синтезированных соединений, определены перспективные направления их экспериментальных биологических исследований.

SUMMARY

Addition of thiosulfoacids to aromatic aldehydes has been investigated and series of new hydroxy(aryl)methyl thiosulfoesters has been synthesized. On the basis of information of virtual pharmacological screening (PASS) of the synthesized compounds the perspective directions of their experimental biological researches were identified.

ЛІТЕРАТУРА

1. Хімія і застосування ефірів тіосульфокислот / В. І. Лубенець, В. П. Новіков, О. В. Лужецька-Швед [та ін.] // Вісник ДУ "Львівська політехніка". "Хімія, технологія речовин та їх застосування". – 1997. – № 332. – С. 215-219.
2. Пат. UA 63325 А. Україна. МПК 7 A01N29/08. 31/14. 33.00. Біоцид для захисту нафтопродуктів та обладнання нафтопереробних підприємств від біопшкоджень / Новіков В. П., Лубенець В. І., Баранович Д. Б. – № 2003042917; Заявл. 03.04.2003; Опубл. 15.01.2004. – Бюл. № 1.
3. Пат. 67037 А. Україна. МПК 7 C07C381/00, C07C381/04. β -Гідроксисалкілові S-естери тіосульфокислот, спосіб їх отримання, алкілюючий реагент солей тіосульфокислот / Лубенець В. І., Баранович Д. Б., Новіков В. П. // № 2003054926; Заявл. 29.05.2003; Опубл. 15.06.2004. – Бюл. № 6.
4. Лубенець В. І. Синтез S- α -гідроксисалкілових ефірів гетероциклічних тиосульфокислот / В. І. Лубенець, Н. Е. Стадницька, В. П. Новіков // Хімія гетероциклічних сполук. – 2001. – №3. – С. 403-404.
5. PASS: prediction of activity spectra for biologically active substances / A. Lagunin, A. Stepanchikova, D. Filimonov, V. Poroikov // Bioinformatics. – 2000. – V. 16 (8). – P. 747-748.

Поступило до редакції 29.05.2011 р.

**Б. М. Петрушка, Г. М. Тулайдан, О. В. Покришко*,
С. І. Климнюк*, В. С. Барановський, Б. Д. Грищук***

**Тернопільський національний педагогічний університет ім. В. Гнатюка
* Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського**

УДК 547.53:311.37

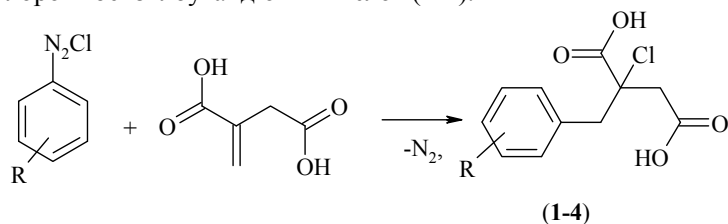
СИНТЕЗ ТА АНТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ 2-ХЛОРО(ТІОЦІАНАТО)-2-БЕНЗИЛБУТАНДІОВИХ КИСЛОТ

Значний інтерес як в синтетичному, так і теоретичному плані представляє введення в реакцію аніонарилювання ненасичених дикарбонових кислот та їх похідних, які на сьогоднішній день епізодично вивчені лише в реакції Меєрвейна [1, 2].

Так, в роботі [3] показано, що реакція хлоридів арилдіазонію з ітаконовою та аконітовою кислотами проходить з елімінуванням хлороводню і декрбоксілюванням однієї карбоксильної групи та утворенням продуктів арилювання – α -бензилакрилових та арилітаконових кислот з виходом ~20%.

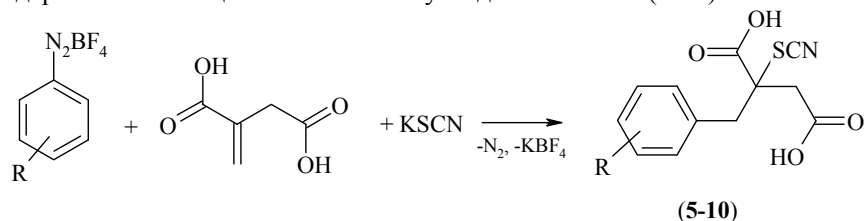
З метою з'ясування впливу структури замісників на реакційну здатність похідних α,β -ненасичених кислот в реакціях Меєрвейна та аніонарилювання нами вивчено купрокаталітичну взаємодію хлоридів та тетрафлуороборатів арилдіазонію з ітаконовою кислотою.

Нами встановлено, що хлориди арилдіазонію взаємодіють з ітаконовою кислотою з виділенням азоту діазогрупи і приєднанням за місцем розриву кратного карбон-карбонового зв'язку арильного радикала і хлору з утворенням 2-хлоро-2-бензилбутандіових кислот (**1-4**):



R = 2-Me (**1**), 4-Me (**2**), 4-MeO (**3**), 4-Br (**4**)

Тетрафлуороборати арилдіазонію взаємодіють з дослідженою ненасиченою сполукою в присутності роданіду калію з одержанням 2-тіоціанато-2-бензилбутандіових кислот (**5-10**) за схемою:



R = H (**5**), 2-Me (**6**), 3-Me (**7**), 4-Me (**8**), 4-MeO (**9**), 4-Br (**10**)

Реакція хлороарилування відбувається у водно-ацетоновому середовищі (1:2) при 25÷30°C в присутності каталізатора – хлориду купруму (II), а тіоціанатоарилування проходить у водно-ацетоновому середовищі (1:2.5) при -15÷-10°C в присутності тетрафлуороборату купруму (II). Виходи продуктів аніонарилювання складають 54-75%. Виходи, константи і дані елементного аналізу синтезованих сполук (**1-10**) представлені в табл. 1.

Таблиця 1

Виходи, константи і дані елементного аналізу 2-хлоро(тіоціанато)-2-бензилбутандіових кислот (**1-10**)

№	Вихід, %	$T_{пл}, ^\circ C^*$	Знайдено, %			Формула	Обчислено, %		
			Cl	N	S		Cl	N	S
1	58	170	13.88	—	—	$C_{12}H_{13}O_4Cl$	13.81	—	—
2	56	199	13.90	—	—	$C_{12}H_{13}O_4Cl$	13.81	—	—
3	54	192	13.09	—	—	$C_{12}H_{13}O_5Cl$	13.00	—	—
4	62	182	11.11	—	—	$C_{11}H_{10}BrO_4Cl$	11.03	—	—
5	67	125	—	5.19	12.15	$C_{12}H_{11}NO_4S$	—	5.28	12.09
6	61	171	—	4.96	11.51	$C_{13}H_{13}NO_4S$	—	5.01	11.48
7	55	118	—	5.14	11.55	$C_{13}H_{13}NO_4S$	—	5.01	11.48
8	70	128	—	5.06	11.53	$C_{13}H_{13}NO_4S$	—	5.01	11.48
9	75	127	—	4.83	10.97	$C_{13}H_{13}NO_5S$	—	4.74	10.86
10	58	156	—	4.00	9.29	$C_{12}H_{10}BrNO_4S$	—	4.07	9.32

Примітка. * Речовини (**1-4**) перекристалізовані з етанолу, а (**5-10**) – з метанолу.

Хлороарилування ітаконової кислоти також супроводжується утворенням хлороаренів (20-25%), а тіоціанатоарилування – суміші тіо- (3-5%) та ізотіоціанатоаренів (15-20%), які є продуктами конкуруючої реакції Гаттермана-Зандмейєра.

При проведенні реакцій хлоро- та тіоціанатоарилування в досліджених умовах не спостерігалось елімінування хлоро(тіоціанато)водню та декарбоксилювання однієї COOH-групи, що узгоджується з даними елементного аналізу, ІЧ та мас-спектрів сполук (**1-10**).

Структура синтезованих сполук (**1-10**) підтверджується даними ІЧ- та ЯМР 1H спектроскопії. Зокрема, в їх ІЧ спектрах спостерігаються характеристичні смуги поглинання карбонільної (1700-1712 cm^{-1}), а сполук (**5-10**) – тіоціанатної груп (2148-2164 cm^{-1}). Спектри ЯМР 1H містять сигнали протонів ароматичних ядер (7.68-6.82 м. ч.). Протони метиленових груп, зв'язаних з ароматичними ядрами утворюють мультиплети разом з сигналами протонів метиленових груп фрагменту янтарної кислоти (3.43-

2.61 м. ч.), що свідчить про утворення нового карбон-карбонowego зв'язку за місцем розриву кратного зв'язку метакрилового фрагменту.

Таблиця 2

Характеристика ІЧ та ЯМР ^1H спектрів 2-тіоціанато-2-бензилбутандіових кислот (5-10)

№	ІЧ спектр, ν , cm^{-1}		Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.
	C=O	SCN	
1	1712	–	7.51-6.94 м (4H, C_6H_4), 3.42-2.78 м (2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$; 2H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{O}$); 2.28 с (3H, CH_3)
2	1700	–	7.48-6.97 м (4H, C_6H_4), 3.37-2.61 м (2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$; 2H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{O}$); 2.26 с (3H, CH_3)
3	1704	–	7.15-6.82 м (4H, C_6H_4),); 3.74 с (3H, CH_3); 3.26-2.64 м (2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$; 2H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{O}$)
4	1708	–	7.68-7.32 м (4H, C_6H_4), 3.43-2.71 м (2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$; 2H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{O}$)
5	1708	2156	7.56-7.09 м (5H, C_6H_5), 3.33-2.79 м (2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$; 2H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{O}$)
6	1712	2152	7.51-6.94 м (4H, C_6H_4), 3.42-2.78 м (2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$; 2H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{O}$); 2.28 с (3H, CH_3)
7	1704	2156	7.28-6.86 м (4H, C_6H_4), 3.35-2.69 м (2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$; 2H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{O}$); 2.29 с (3H, CH_3)
8	1700	2160	7.48-6.97 м (4H, C_6H_4), 3.37-2.61 м (2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$; 2H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{O}$); 2.26 с (3H, CH_3)
9	1704	2156	7.15-6.82 м (4H, C_6H_4),); 3.74 с (3H, CH_3); 3.26-2.64 м (2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$; 2H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{O}$)
10	1708	2148	7.68-7.32 м (4H, C_6H_4), 3.43-2.71 м (2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$; 2H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{O}$)

Нами встановлено, що ітаконова кислота в умовах реакції Мервейна утворює виключно продукти хлороарилування, а результати представлені в роботі [3] стосовно структури кінцевих продуктів можливо зв'язані з тим, що хлороарильовані похідні ітаконової кислоти є термічно нестабільними сполуками, які під час вакуумної дистиляції можуть легко еліминувати хлороводень, декарбоксилуватися та зазнавати інших деструктивних перетворень.

Таким чином, ґрунтуючись на виходах цільових продуктів, можна стверджувати про достатньо високий ступінь активації кратного зв'язку двома карбоксильними групами фрагменту янтарної кислоти. Наявність в структурі ненасичених сполук двох карбоксильних груп не впливає на регіонаправленість реакцій хлоро- та тіоціанатоарилування і прояв амбідентності родан-групою. Одержані хлоро- і тіоціанатоарильовані похідні ітаконової кислоти представляють інтерес як потенційні біологічно активні речовини, а також як проміжні продукти у синтезі гетероциклічних сполук.

Раніше нами реакцією тіоціанатоарилування алкілових естерів акрилової та метакрилової кислот одержані 2-тіоціанато-1-алкоксикарбоніл-2-арилетани [4], які характеризуються достатньо ефективними антибактеріальними та антигрибковими властивостями [5].

Зважаючи на це, нами досліджено антимікробні властивості 2-хлоро(тіоціанато)-2-бензилбутандіових кислот (**1-10**) відносно 5 музейних штамів: *S. aureus* ATCC 6538, *E. coli* ATCC 25922, *C. albicans* ATCC 885-653, *B. subtilis* ATCC 6633, *P. aeruginosa* ATCC 9027.

Проведені дослідження показали, що сполуки (**1-10**) проявляють слабку антимікробну активність відносно випробовуваних тест-мікроорганізмів (табл. 3).

Таблиця 3

Антибактеріальна та антигрибкова активність 2-хлоро(тіоціанато)-2-бензилбутандіових кислот (1-10)

Сполуки	<i>S. aureus</i>		<i>E. coli</i>		<i>C. albicans</i>		<i>B. cereus</i>		<i>P. aeruginosa</i>	
	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК
1	250	500	125	250	н/а	н/а	н/а	н/а	125	250
2	125	250	250	500	500	н/а	н/а	н/а	125	250
3	250	500	500	н/а	250	500	н/а	н/а	500	н/а
4	62,5	125	125	125	250	250	500	н/а	125	125
5	125	250	125	125	125	250	н/а	н/а	500	н/а
6	н/а	н/а	250	500	н/а	н/а	н/а	н/а	250	250
7	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	н/а	125	250
8	250	250	250	500	250	250	н/а	н/а	500	н/а
9	250	500	250	250	500	н/а	н/а	н/а	250	500
10	250	500	125	250	250	500	н/а	н/а	125	250

Чутливість культури грампозитивних коків до цих сполук коливалася в межах 250-500 мкг/мл. Причому лише сполуки (**2, 4, 5**) виявляють незначну антистафілококову активність, а решта речовин на даний штам практично не діють.

Спороутворюючі грампозитивні палички *B. cereus* є однаково індиферентними до всіх синтезованих сполук, бактерицидна активність яких виявлена на рівні концентрації початкового розведення (1000 мкг/мл). Отже даним сполукам не притаманна антибаціальна активність.

Низьку ефективність виявляють сполуки (**1-10**) щодо грамнегативних паличок (*E. coli*) та псевдомонад (*P. aeruginosa*). Їх антибактеріальні властивості стосовно даних тест-культур проявляються практично в тій же концентрації, що й для *S. aureus*.

Виняток складає лише сполука (**4**) активність якої до випробуваних штамів бактерій та грибів була в 2-4 ризи вищою ніж для решти – 2-хлоро(тіоціанато)-2-бензилбутандіових кислот, що на наш погляд зумовлено наявністю в структурі ароматичного радикалу атома бром.

Таким чином, антибактеріальні та антигрибкові властивості синтезованих похідних ітаконової кислоти є на достатньо низькому рівні, тому з метою їх посилення необхідно модифікувати структуру 2-хлоро(тіоціанато)-2-бензилбутандіових кислот введенням специфічних фармакофорних груп, або переведенням їх у водорозчинні солі. Синтезовані нами продукти хлоро- і тіоціанатоарилування ітаконової кислоти можуть бути рекомендовані лише як синтони для одержання на їх основі нових біологічно активних речовин.

Експериментальна частина

ІЧ спектри сполук (**1-10**) записані у вазеліновій олії (нуйолі) на спектрометрі SPECORD M80 в діапазоні 4000-400 cm^{-1} . Спектри ЯМР ^1H отримані в DMSO-d_6 на приладі Varian Mercury (400 МГц), зовнішній стандарт – ТМС. **Хромато-мас-спектри** 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 – хлороформ : метанол (етнол) : ацетон (2:1:1)).

2-Хлоро-2-(2-метилбензил)бутандіова кислота (1)

До 9.21 г (0.0708 моль) ітаконової кислоти, 1.21 г (0.007 моль) дигідрату купрум (II) хлориду у 120 мл водно-ацетонової суміші (1:2) додавали протягом 30 хв. 13 г (0.0841 моль) *o*-толїлдіазоній хлориду. Азот виділявся при 20 ÷ 30 $^{\circ}\text{C}$ протягом 4 год. Після припинення виділення азоту в реакційну суміш додавали 100 мл води і екстрагували 150 мл діетилового етеру. Витяжки промивали водою. Після упарювання етеру залишок вимивали бензолом. Після перекристалізації з етанолу одержали 11.1 г (58%) сполуки (**1**) у вигляді безбарвних кристалів з $T_{\text{пл}} = 170^{\circ}\text{C}$. ІЧ спектр (ν , cm^{-1}): C=O (1712). ЯМР ^1H спектр (δ , м.ч.): 7.51-6.94 м (4H, C_6H_4); 3.42-2.78 м (2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$; 2H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{O}$); 2.28 с (3H, CH_3). Знайдено %: Cl 13.88; $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{O}_4\text{Cl}$. Обчислено %: Cl 13.81.

Аналогічно одержували сполуки **2-4**.

2-Тіоціанато-2-бензилбутандіова кислота (5)

До 4.2 г (0.032 моль) ітаконової кислоти, 1.4 г (0.004 моль) гексагідрату тетрафлуороборату купруму (II) і 3.9 г (0.04 моль) роданіду калію в 150 мл водно-ацетонової суміші (1:2.5) додавали протягом 1 год. 6.8 г (0.035 моль) тетрафлуороборату фенїлдіазонію. Азот виділявся при -10÷-5 $^{\circ}\text{C}$ протягом 1.5 год. Після припинення виділення азоту в реакційну суміш додавали 100 мл води і екстрагували 100 мл діетилового етеру. Витяжки промивали водою, сушили хлоридом кальцію. Після упарювання етеру залишок перекристалізували з метанолу. Одержали 5.7 г (67%) сполуки (**5**) у вигляді безбарвних кристалів з $T_{\text{пл}} = 125^{\circ}\text{C}$.

ІЧ спектр (ν , cm^{-1}): SCN (2156). C=O (1708). ЯМР ^1H спектр (δ , м.ч.): 7.56-7.09 м (5H, C_6H_5), 3.33-2.79 м (2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$; 2H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{O}$). Знайдено %: N 5.19, S 12.15; $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_4\text{S}$. Обчислено %: N 5.28, S 12.09.

Аналогічно одержували сполуки **6-10**.

Методика дослідження антимікробної активності

Для визначення антимікробної активності синтезованих речовин (**1-10**) користувались методом серійних розведень у рідкому живильному середовищі – м'ясо-пептонному бульйоні (МПБ).

Спочатку готували 1% маточні розчини речовин у 96.3%-ному етанолі. Безпосередньо перед дослідом їх розводили в МПБ від 1:20 до 1: 2560. У кожную пробірку вносили по 0,2 мл бактеріальної суспензії досліджуваних культур з концентрацією мікробних тіл 10^5 в 1 мл. Посіви інкубували при 37 $^{\circ}\text{C}$ протягом 18-24 год., після чого візуально враховували наявність чи відсутність росту. За мінімальну бактеріостатичну концентрацію (МБсК) приймали ту найменшу кількість речовини, в присутності якої відбувалось пригнічення росту культури. Її виражали числовим значенням розведення активного субстрату і перераховували у мкг/мл. Висіваючи вміст пробірок з відсутністю ознак росту на м'ясо-пептонний агар у чашках Петрі, визначали мінімальну бактерицидну концентрацію (МБцК). Контролем були пробірки, які містили еквівалентну кількість етилового спирту.

Кожний дослід повторювався десятикратно. Результати оброблено за методом варіаційної статистики з використанням значення медіани (Me).

РЕЗЮМЕ

Реакціями хлоро- та тиоціанатоарилування ітаконової кислоти синтезовані 2-хлоро(тиоціанато)-2-бензилбутандіові кислоти та досліджені їх антимікробні властивості. Встановлено, що вони проявляють слабку антимікробну активність відносно випробуваних штамів стафілококів, аеробних бацил, кишкових паличок, дріжджових грибів та псевдомонад.

РЕЗЮМЕ

Реакциями хлор- и тиоцианатоарилрования итаконовой кислоты синтезированы 2-хлоро(тиоцианато)-2-бензилбутандиовые кислоты и исследованы их антимикробные свойства. Установлено, что они проявляют слабую антимикробную активность в отношении испытанных штаммов стафилококков, аэробных бацилл, кишечных палочек, дрожжевых грибов и псевдомонад.

SUMMARY

2-Chloro(thiocyanato)-2-benzilbutandionic acids were synthesized by reactions of chloro- and thiocyanatoarylation of itaconic acid. The investigation of their antimicrobial properties were established that they exhibit weak antimicrobial activity against the tested strains of staphylococci, aerobic bacilli, coliform bacteria, yeasts and pseudomonads.

ЛІТЕРАТУРА

1. Домбровский А. В. Развитие и синтетическое использование реакции Меервейна / А. В. Домбровский // Успехи химии. – 1984. – Т. 53. – Вып. 10. – С. 1625–1645.
2. Mathur K. B. L. Coupling of Aconitic Acid and Itaconic Acid with Certain Diazonium Chlorides / K. B. L. Mathur, M. Krishnamurti, U. K. Pandit // Journal of Amer. Chem. Soc. – 1953. – V. 75, N 13. – P. 3240, 3241.
3. Похідні α,β -ненасичених кислот і алільні сполуки в реакціях Меервейна та аніонарилування / Б. Д. Гришук, В. С. Барановський, П. М. Горбовий [та ін.] // Наукові записки Тернопільського державного педагогічного університету. Серія: Хімія. – 2004. – Вип. 8. – С. 3–18.
4. Гришук Б.Д. Тиоцианатоарилрование эфиров акриловой и метакриловой кислот / Б.Д. Гришук, П.М. Горбовой, Н.И. Ганущак // Журнал общей химии. – 1989. – Т. 59. – Вып. 8. – С. 1868–1872.
5. Синтез и противомикробные свойства 1-тиоцианато-1-алкоксикарбонил-2-арилэтанов / Б. Д. Гришук, Н. Г. Проданчук, П. М. Горбовой [и др.] //Химико-фармацевтический журнал. – 1990. – Т. 24.– Вып. 2. – С. 139, 140.

Поступило до редакції 01.06.2011 р.

**Н. Я. Монька, В. Р. Пацула, С. В. Васильюк,
Г. Б. Шиян, В. І. Лубенець, В. П. Новіков**
Національний університет “Львівська політехніка”

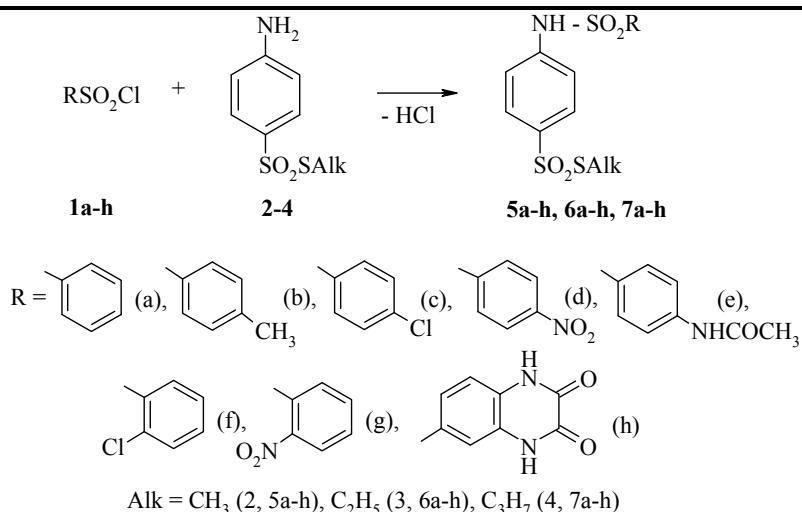
УДК 547.543:547.26.122

СИНТЕЗ АЛКІЛОВИХ ЕСТЕРІВ ТІОСУЛЬФОКИСЛОТ З СУЛЬФАМІДНИМИ ФРАГМЕНТАМИ ТА ПРОГНОЗОВАНИЙ СКРИНІНГ ЇХ ФІЗІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ

Відомо, що сульфаніламідні препарати проявляють високу ефективність при лікуванні різних бактеріальних захворювань. Більшість з них містять в своїй структурі вільну аміногрупу, ацилування якої, як правило приводить до повної втрати антибактеріальної активності. Однак деякі речовини такого типу знаходять застосування в медичній практиці, наприклад, фталазол і дисульфам. Вони проявляють високу ефективність проти грамнегативних бактерій і застосовуються для лікування шлунково-кишкових інфекцій [1].

Багато естерів тіосульфокислот, і зокрема, похідні тіосульфанилової кислоти відзначаються широким спектром протимікробної дії [2], тому перспективними можуть бути сполуки, які містять у своїй структурі тіоестерну і сульфамідну групи.

Синтез алкілових естерів тіосульфокислот **5a-h**, **6a-h**, **7a-h**, які містять сульфамідні групи здійснено за наступною схемою:



Сульфонування аміногрупи алкілових S-естерів 4-амінобензентіосульфоїкислоти проводили в різних розчинниках (ацетон, діоксан, бензен) при різних температурних режимах в присутності третинних амінів (триетиламін, піридин). Встановлено, що найкращі виходи цільових продуктів досягаються при проведенні реакції в діоксані у присутності піридину при 50-60°C.

Будова та індивідуальність синтезованих тіосульфоестерів (**5a-h**, **6a-h**, **7a-h**) узгоджується з даними ІЧ спектроскопії, елементного аналізу та ТПХ (табл. 1).

Таблиця 1

Виходи, константи, дані елементного аналізу та ІЧ спектрів тіосульфоестерів (**5a-h**, **6a-h**, **7a-h**)

№	Емпірична формула	Вихід, %	T _{топл.} , °C	ІЧ-спектр, ν, см ⁻¹	Знайдено, % Обчислено, %			
					C	H	N	S
5a	C ₁₃ H ₁₃ NO ₄ S ₃	55	олія	1140, 1164 _{γs} , 1310, 1350 _{γas} (SO ₂), 1580, 1586, 1608 (C=C _{ap}), 1540, 1650, 3182 (NH)	<u>45.28</u> 45.46	<u>4.05</u> 3.82	<u>3.85</u> 4.08	<u>27.65</u> 28.01
5b	C ₁₄ H ₁₅ NO ₄ S ₃	78	51-52	1136, 1162 _{γs} , 1308, 1348 _{γas} (SO ₂), 1582, 1608 (C=C _{ap}), 1548, 1658, 3182 (NH)	<u>46.79</u> 47.04	<u>4.38</u> 4.23	<u>3.79</u> 3.92	<u>26.76</u> 26.91
5c	C ₁₃ H ₁₂ NO ₄ S ₃ Cl	65	олія	1132, 1172 _{γs} , 1312, 1352 _{γas} (SO ₂), 1588, 1610 (C=C _{ap}), 1540, 1640, 3188 (NH)	<u>40.93</u> 41.32	<u>3.42</u> 3.20	<u>3.98</u> 3.71	<u>25.27</u> 25.46
5d	C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O ₆ S ₃	57	олія	1128, 1160 _{γs} , 1304, 1372 _{γas} (SO ₂), 1508 (NO ₂), 1586, 1602 (C=C _{ap}), 1542, 1638, 3180 (NH)	<u>39.69</u> 40.20	<u>3.35</u> 3.11	<u>7.11</u> 7.21	<u>24.69</u> 24.76
5e	C ₁₅ H ₁₆ N ₂ O ₅ S ₃	80	198-200	1124, 1166 _{γs} , 1298, 1368 _{γas} (SO ₂), 1580, 1598 (C=C _{ap}), 1540, 1572, 3184, 3210 (NH)	<u>44.78</u> 44.99	<u>4.23</u> 4.03	<u>6.75</u> 6.99	<u>23.85</u> 24.02
5f	C ₁₃ H ₁₂ NO ₄ S ₃ Cl	49	олія	1120, 1172 _{γs} , 1296, 1368 _{γas} (SO ₂), 1584, 1602 (C=C _{ap}), 1670 (C=O), 1544, 1648, 3208 (NH)	<u>41.03</u> 41.32	<u>3.32</u> 3.20	<u>3.83</u> 3.71	<u>25.15</u> 25.46
5g	C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O ₆ S ₃	53	олія	1136, 1180 _{γs} , 1302, 1360 _{γas} (SO ₂), 1524 (NO ₂), 1594, 1608 (C=C _{ap}), 1540, 1650, 3188 (NH)	<u>39.81</u> 40.20	<u>3.24</u> 3.11	<u>7.38</u> 7.21	<u>24.69</u> 24.76
5h	C ₁₅ H ₁₃ N ₃ O ₆ S ₃	69	294-296	1122, 1176 _{γs} , 1316, 1376 _{γas} (SO ₂), 1588, 1606 (C=C _{ap}), 1690 (C=O), 1636, 3180-3212 (NH)	<u>41.86</u> 42.15	<u>3.28</u> 3.07	<u>9.58</u> 9.83	<u>22.27</u> 22.50
6a	C ₁₄ H ₁₅ NO ₄ S ₃	78	олія	1136, 1160 _{γs} , 1308, 1350 _{γas} (SO ₂), 1578, 1586, 1600 (C=C _{ap}), 1542, 1650, 3188 (NH)	<u>46.83</u> 47.04	<u>4.39</u> 4.23	<u>3.78</u> 3.92	<u>26.72</u> 26.91
6b	C ₁₅ H ₁₇ NO ₄ S ₃	72	58-60	1132, 1162 _{γs} , 1316, 1340 _{γas} (SO ₂), 1580, 1602 (C=C _{ap}), 1540, 1652, 3200 (NH)	<u>48.27</u> 48.50	<u>4.86</u> 4.61	<u>3.95</u> 3.77	<u>25.63</u> 25.89
6c	C ₁₄ H ₁₄ NO ₄ S ₃ Cl	73	олія	1140, 1172 _{γs} , 1328, 1352 _{γas} (SO ₂), 1588, 1608 (C=C _{ap}), 1544, 1648, 3204 (NH)	<u>42.78</u> 42.91	<u>3.79</u> 3.60	<u>3.42</u> 3.57	<u>24.34</u> 24.54
6d	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₆ S ₃	69	олія	1128, 1158 _{γs} , 1304, 1364 _{γas} (SO ₂), 1516 (NO ₂), 1598, 1606 (C=C _{ap}), 1542, 1640, 3189 (NH)	<u>41.51</u> 41.78	<u>3.77</u> 3.51	<u>6.75</u> 6.96	<u>23.69</u> 23.90
6e	C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O ₅ S ₃	76	205-206	1128, 1172 _{γs} , 1298, 1360 _{γas} (SO ₂), 1592, 1604 (C=C _{ap}), 1678 (C=O), 1536, 1572, 3192, 3210 (NH)	<u>46.08</u> 46.36	<u>4.53</u> 4.38	<u>6.85</u> 6.76	<u>23.45</u> 23.21

ОРГАНІЧНА ХІМІЯ

6f	$C_{14}H_{14}NO_4S_3Cl$	48	олія	1128, 1172 _{γs} , 1302, 1368 _{γas} (SO ₂), 1592, 1608 (C=C _{ap}), 1544, 1650, 3204 (NH)	<u>42.70</u> 42.91	<u>3.81</u> 3.60	<u>3.42</u> 3.57	<u>24.18</u> 24.54
6g	$C_{14}H_{14}N_2O_6S_3$	57	олія	1136, 1178 _{γs} , 1298, 1360 _{γas} (SO ₂), 1528 (NO ₂), 1600, 1608 (C=C _{ap}), 1536, 1636, 3188 (NH)	<u>41.51</u> 41.78	<u>3.65</u> 3.51	<u>6.68</u> 6.96	<u>23.69</u> 23.90
6h	$C_{16}H_{15}N_3O_6S_3$	65	298-300	1128, 1176 _{γs} , 1324, 1372 _{γas} (SO ₂), 1592, 1606 (C=C _{ap}), 1686 (C=O) 1640, 3186-3204 (NH)	<u>43.18</u> 43.53	<u>3.65</u> 3.42	<u>9.68</u> 9.52	<u>21.45</u> 21.79
7a	$C_{15}H_{15}NO_4S_3$	59	олія	1132, 1176 _{γs} , 1324, 1360 _{γas} (SO ₂), 1576, 1588, 1602 (C=C _{ap}), 1662 (CH=CH ₂), 1548, 1636, 3192 (NH)	<u>48.58</u> 48.76	<u>4.25</u> 4.09	<u>3.85</u> 3.79	<u>26.29</u> 26.03
7b	$C_{16}H_{17}NO_4S_3$	51	48-50	1132, 1162 _{γs} , 1302, 1358 _{γas} (SO ₂), 1582, 1608 (C=C _{ap}), 1660 (CH=CH ₂), 1548, 1658, 3182 (NH)	<u>49.85</u> 50.11	<u>4.65</u> 4.47	<u>3.85</u> 3.65	<u>24.83</u> 25.08
7c	$C_{15}H_{14}NO_4S_3Cl$	45	олія	1136, 1172 _{γs} , 1312, 1352 _{γas} (SO ₂), 1584, 1606 (C=C _{ap}), 1660 (CH=CH ₂), 1538, 1640, 3186 (NH)	<u>44.48</u> 44.60	<u>3.65</u> 3.49	<u>3.64</u> 3.47	<u>23.58</u> 23.81
7d	$C_{15}H_{14}N_2O_6S_3$	58	олія	1130, 1164 _{γs} , 1304, 1370 _{γas} (SO ₂), 1518 (NO ₂), 1590, 1604 (C=C _{ap}), 1658 (CH=CH ₂), 1540, 1648, 3188 (NH)	<u>43.08</u> 43.47	<u>3.65</u> 3.40	<u>6.52</u> 6.76	<u>23.03</u> 23.21
7e	$C_{17}H_{18}N_2O_5S_3$	71	188-190	1120, 1172 _{γs} , 1302, 1368 _{γas} (SO ₂), 1580, 1610 (C=C _{ap}), 1652 (CH=CH ₂), 1678 (C=O), 1540, 1640, 3184, 3210 (NH)	<u>47.58</u> 47.87	<u>4.35</u> 4.25	<u>6.38</u> 6.57	<u>22.27</u> 22.55
7f	$C_{15}H_{14}NO_4S_3Cl$	49	олія	1126, 1174 _{γs} , 1302, 1360 _{γas} (SO ₂), 1580, 1602 (C=C _{ap}), 1652 (CH=CH ₂), 1544, 1650, 3192 (NH)	<u>44.28</u> 44.60	<u>3.67</u> 3.49	<u>3.25</u> 3.47	<u>23.65</u> 23.81
7g	$C_{15}H_{14}N_2O_6S_3$	56	олія	1140, 1180 _{γs} , 1308, 1360 _{γas} (SO ₂), 1528 (NO ₂), 1594, 1608 (C=C _{ap}), 1660 (CH=CH ₂), 1544, 1648, 3188 (NH)	<u>43.08</u> 43.47	<u>3.59</u> 3.40	<u>6.85</u> 6.76	<u>23.02</u> 23.21
7h	$C_{17}H_{15}N_3O_6S_3$	62	286-288	1136, 1176 _{γs} , 1336, 1380 _{γas} (SO ₂), 1572, 1608 (C=C _{ap}), 1662 (CH=CH ₂), 1696 (C=O), 1636, 3120-3192 (NH)	<u>44.79</u> 45.02	<u>3.56</u> 3.33	<u>9.12</u> 9.27	<u>21.45</u> 21.21

Проведено прогнозований скринінг біологічної активності тіосульфоестерів (**5a-h**, **6a-h**, **7a-h**) за програмою PASS [3]. Результати прогнозу представлено в табл. 2.

Таблиця 2

Прогноз спектру біологічної активності тіосульфонатів з ймовірністю Pa>50%

№ сп	Ймовірність наявності певного виду біологічної активності Pa,%															
	Antineoplastic (brain cancer)	Antineoplastic (colorectal cancer)	Antiprotozoal (Toxoplasma)	Antibesity	Microtubule formation stimulant	Antiinflammatory, intestinal	Tocolytic	Arrhythmogenic	Myocardial ischemia treatment	Antiprotozoal (Coccidial)	Muscular dystrophy treatment	Loop diuretic	Acute neurologic disorders treatment	Antifungal	Opioid dependency treatment	Antiprotozoal (Amoeba)
5a	90.9	86.4	80.4	56.8	55.3	53.5	52.6	54.9	72.2	-	-	-	-	-	-	-
5b	87.4	82.0	77.2	53.1	54.3	54.3	50.3	50.0	72.6	-	-	-	-	-	-	-
5c	88.5	82.8	83.8	59.0	52.8	58.2	-	58.2	71.2	59.2	-	-	-	-	-	-
5d	87.1	79.3	72.0	-	-	-	-	-	67.8	64.1	50.8	-	-	-	-	-
5e	83.3	77.5	75.8	-	-	-	-	-	63.5	52.0	-	-	-	-	-	-
5f	88.3	79.0	76.5	62.2	-	-	-	51.6	65.3	-	-	59.3	-	-	-	-
5g	86.9	75.0	64.7	-	-	-	-	-	63.1	-	-	-	-	-	-	-
5h	85.6	75.7	72.6	-	-	-	-	-	59.9	-	-	-	57.5	-	-	-
6a	87.0	81.1	76.2	-	51.3	-	-	-	59.6	-	-	-	-	-	-	-
6b	83.7	77.6	73.8	-	51.1	-	-	-	63.0	-	-	-	-	-	-	-

6c	84.2	77.3	80.5	-	-	-	-	-	59.8	50.6	-	-	-	52.4	-	-
6d	82.2	73.5	68.1	-	-	-	-	-	-	58.2	-	-	-	52.3	-	-
6e	80.1	74.4	72.8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	54.1	-
6f	84.0	73.4	72.8	51.2	-	-	-	-	-	-	-	55.6	-	-	-	-
6g	82.0	69.4	60.9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6h	80.9	70.6	69.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7a	85.1	77.4	71.9	-	59.8	-	54.2	-	-	-	-	-	-	55.1	-	54.2
7b	80.6	73.2	69.7	-	58.5	-	52.1	-	-	-	-	-	-	56.3	-	52.1
7c	82.2	73.8	77.2	-	57.6	-	51.7	-	-	-	-	-	-	58.9	-	52.9
7d	79.9	69.9	63.6	-	54.9	-	-	-	-	-	-	-	-	58.8	-	57.2
7e	75.4	69.6	69.1	-	50.3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7f	82.1	70.0	68.8	-	53.1	-	-	-	-	-	-	51.8	-	53.2	-	50.3
7g	79.8	66.0	55.8	-	51.4	-	-	-	-	-	-	-	-	52.2	-	54.4
7h	78.8	67.5	65.4	-	51.0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

За результатами прогнозу відібрано перспективні напрямки експериментальних біологічних досліджень. Зокрема, для всіх одержаних тіосульфоестерів з сульфамідними фрагментами доцільно провести експериментальні біологічні дослідження антипухлинного (*Antineoplastic*) та антипротозойного (*Antiprotozoal*) ефектів. Ймовірність (P_a) прояву вказаних ефектів, обчислена з допомогою програми PASS, знаходиться в межах 70-90%. Крім того, серед сполук (**5a-h**, **6a-c**) доцільно провести пошук субстанцій для лікування ішемії міокарда (*Myocardial ischemia treatment*), оскільки ймовірність прояву такого ефекту для зазначених сполук становить близько 60-72%.

Експериментальна частина

ІЧ спектри синтезованих сполук записані на спектрофотометрі "SPECORD M 80" в таблетках з KBr та тонких плівках. Контроль за перебігом реакцій та індивідуальністю сполук проводили методом ТІХ на пластинках "Silufol UV 254".

Загальна методика синтезу алкілових естерів тіосульфокислот з сульфамідними фрагментами (**5a-h**, **6a-h**, **7a-h**).

До розчину, що містить (0.005 моль) відповідного алкілового естеру тіосульфанілової кислоти в 20 мл діоксану та (0.005 моль) піридину, охолодженого до 8-12°C, додавали невеликими порціями (0.005 моль) відповідного сульфохлориду. Далі розчин поступово нагрівали до 50-60°C і при цій температурі витримували протягом кількох годин. Перебіг реакції контролювали методом ТІХ. Потім реакційну масу охолоджували до кімнатної температури і виливали в 100 мл води з льодом. Цільовий продукт екстрагували діетиловим етером. Етерний екстракт сушили хлоридом кальцію. Після упарювання етеру маслянистий продукт витримували у вакуумі.

У випадку одержання при виливанні реакційної маси на льодяну воду твердих цільових продуктів, осад фільтрували, промивали водою і двічі перекристалізовували з метанольно-етанольної суміші (1:1).

РЕЗЮМЕ

Досліджено сульфонування алкілових S-естерів 4-амінобензентіосульфокислоти ароматичними та гетероциклічними сульфохлоридами. Синтезовані неописані раніше алкілові естери тіосульфокислот з сульфамідними фрагментами. На основі даних віртуального фармакологічного скринінгу синтезованих сполук за програмою PASS, встановлено перспективні напрямки їх експериментальних біологічних досліджень.

РЕЗЮМЕ

Исследовано сульфони́рование алкиловых S-эфиров 4-аминобензолтиосульфокислоты ароматическими и гетероциклическими сульфохлоридами. Синтезировано неописанные ранее алкиловые эфиры тиосульфокислот с сульфамидными фрагментами. На основе данных виртуального фармакологического скрининга синтезированных соединений с использованием программы PASS, определены перспективные направления их экспериментальных биологических исследований.

SUMMARY

Sulfonylation of alkyl S-esters of 4-aminobenzenthiosulfoacid with aromatic and heterocyclic sulfochlorides has been investigated. Series of previously unknown alkyl esters of thiosulfoacids with sulfamide fragments has been synthesized. On the basis of information of virtual pharmacological screening (PASS) of the synthesized compounds the perspective directions of their experimental biological researches have been found.

ЛІТЕРАТУРА

1. Nogwer M. Organo-chemical drugs and their synonyms / M. Nogwer – Berlin: Akad.Verlag, 1987. – S. 2470.
2. Хімія і застосування ефірів тіосульфокислот / В. І. Лубенець, В. П. Новіков, О. В. Лужецька-Швед [та ін.] // Вісник ДУ "Львівська політехніка". "Хімія, технологія речовин та їх застосування". – 1997. – № 332. – С. 215-219.
3. PASS: prediction of activity spectra for biologically active substances / A. Lagunin, A. Stepanchikova, D. Filimonov, V. Poroikov // Bioinformatics. – 2000. – V. 16 (8). – P. 747-748.

Поступило до редакції 30.05.2011 р.

НЕОРГАНІЧНА, АНАЛІТИЧНА ТА ФІЗИЧНА ХІМІЯ

І. Д. Жилияк, В. А. Копілевич, Л. В. Войтенко*,
Д. А. Савченко*, Н. М. Прокопчук**

*Уманський національний університет садівництва
* Національний університет біоресурсів і природокористування, м.Київ*

УДК 546.47:543.226

СИНТЕЗ І ТЕРМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ГЕТЕРОМЕТАЛЬНОГО АКВААМІНОДИФОСФАТУ $\text{NiCuP}_2\text{O}_7 \cdot 3\text{NH}_3 \cdot 3.5\text{H}_2\text{O}$

Одержання і вивчення термічних властивостей фосфатів нікелю та купруму є актуальним [1, 2, 3], оскільки із застосуванням методу термічного аналізу можна встановити не лише умови утворення, а й склад продуктів нагрівання, окремі з яких знайшли застосування як каталізатори, люмінофори, пігменти тощо [4, 5, 6]. Крім того, послідовність термічних перетворень твердих гетерометальних координаційних сполук – аміачних поліфосфатів нікелю(II)-купруму(II), практично не вивчено, а тому ці процеси представляють інтерес з точки зору теорії і практики неорганічної хімії.

Метою даної роботи є вивчення послідовності термічних перетворень гетерометального акваамінодифосфату нікелю(II)-купруму(II) в умовах динамічного нагрівання.

Експериментальна частина

Гетерометальний акваамінодифосфат нікелю(II)-купруму(II) одержували методом висолювання з водно-аміачних розчинів дифосфатів ацетоном [7, 8]. Як вихідні реагенти використовували механічну суміш дифосфату нікелю і дифосфату купруму, синтезованих згідно [9, 10], в заданому мольному співвідношенні, концентрований водний аміак (23÷25% мас.). Синтез проводили в такій послідовності. Механічну суміш дифосфатів купруму та цинку із заданим мольним співвідношенням Ni:Cu розчиняли в концентрованому водному аміаку. Одержаний розчин додавали до ацетону. При цьому утворювалась донна фаза – масляниста рідина інтенсивно синього кольору. Маточний розчин відділяли, донну фазу витримували на повітрі при 15÷25°C до повного тверднення і досягнення постійної маси. В результаті синтезу одержували полідисперсний порошок синього кольору. Аніонний склад продукту становив, % P_2O_5 – (відн.): $\text{P}_2\text{O}_7^{4-}$ - 93.5; PO_4^{3-} - 6.5. Молекулярна формула сполуки $\text{NiCuP}_2\text{O}_7 \cdot 3\text{NH}_3 \cdot 3.5\text{H}_2\text{O}$. За даними кількісної паперової хроматографії [11], вихідні гідратовані дифосфати нікелю та купруму містили домішку 5% (відн.) загального вмісту P_2O_5 у вигляді монофосфат-йону PO_4^{3-} .

Для синтезованого $\text{NiCuP}_2\text{O}_7 \cdot 3\text{NH}_3 \cdot 3.5\text{H}_2\text{O}$:

обчислено, %: NiO – 18.20; CuO – 19.39; P_2O_5 – 34.59; NH_3 – 12.45; H_2O – 15.37;

знайдено, %: NiO – 18.19; CuO – 19.38; P_2O_5 – 34.60; NH_3 – 12.46; H_2O – 15.49.

Вміст Ni^{2+} визначали трилонометрично [12], (купрум маскували тіосульфатом), Cu^{2+} – йодометрично, P_2O_5 – ваговим методом [13], аміак – відгонкою на апараті Сереньєва [13], вміст води і аміаку – за різницею втрати маси при нагріванні протягом двох годин при 750°C. Аніонний склад продуктів синтезу аналізували методом кількісної паперової хроматографії [11].

Рентгенофазовий аналіз проводили за допомогою дифрактометра ДРОН-УМ1, використовуючи монохроматичне CuK_α -випромінювання. Як монохроматор використовувався монокристал графіту, встановлений на шляху дифрагованого пучка. Дифрактограми знімали методом крокового сканування в інтервалі кутів 2Θ 4-80°. Крок сканування складав 0,05°, час експозиції в точці 3-9 с. Зареєстровані дифракційні максимуми апроксимували функцією псевдо-Фойгхта, виділяючи $\text{K}\alpha_1$ – компонент. Розрахунок параметрів елементарної комірки кристалічної решітки твердих дифосфатів, індиціювання рентгенограм та фазовий аналіз здійснювали за програмами для РС АТ/ХТ, розробленими на основі методик [14, 15]. Для одержаних в процесі термолізу нових речовин, уточнення параметрів елементарних комірок і розрахунки структурних параметрів досліджуваних зразків проводили методом повнопрофільного аналізу Рітвельда [16] з використанням параметрів ізоструктурних речовин, описаних в літературі, за програмою PowderCell 2.4 [17].

ІЧ спектри зразків записували в діапазоні 4000–400 cm^{-1} за допомогою спектрофотометра Specord–75IR. Зразки для зйомок готували у вигляді таблеток на основі KBr, де концентрація досліджуваної речовини складала 0.3-0.5% мас.

Комплексний термічний аналіз синтезованих продуктів здійснювали за допомогою дериватографа Q – 1500 D. Термічний аналіз здійснювали у динамічному режимі нагрівання. Наважки речовин та режими проведення термічного аналізу будуть конкретизовані нижче при розгляді відповідних експериментів.

Виклад і обговорення результатів

Термічний аналіз $\text{NiCuP}_2\text{O}_7 \cdot 3\text{NH}_3 \cdot 3.5\text{H}_2\text{O}$ вивчено в інтервалі 20-700°C з динамічним режимом підвищення температури при швидкості нагрівання зразків 5 град.·хв.⁻¹. В дослідженнях використовували платинові циліндричні тиглі з кришкою; наважка речовини складала 0.400-0.500 г.

За даними термічного аналізу (рис. 1), процес термолізу синтезованої речовини розпочинається при 70°C і супроводжується, судячи за кривою ДТА, рядом ендотермічних ефектів з мінімумами при 110, 170, 255, 270, 285, 405 і 440°C. На ділянці кривої ДТГ в діапазоні 415-485°C спостерігаються два екзотермічні ефекти з максимумами при 430 і 475°C. Причому, судячи за формою кривих ДТА, ДТГ і ТГ, ці ефекти співпадають з ендотермічними процесами, які супроводжуються втратою маси зразку. Завершення втрати маси спостерігається при 500°C, про що свідчить відсутність змін на кривій ТГ вище цієї температури.

Процес втрати маси акваамінодифосфатом нікелю(II)-купруму(II) складається з трьох основних етапів: 1 – 70-165°C, 2 – 170-435°C, 3 – 435-500°C.

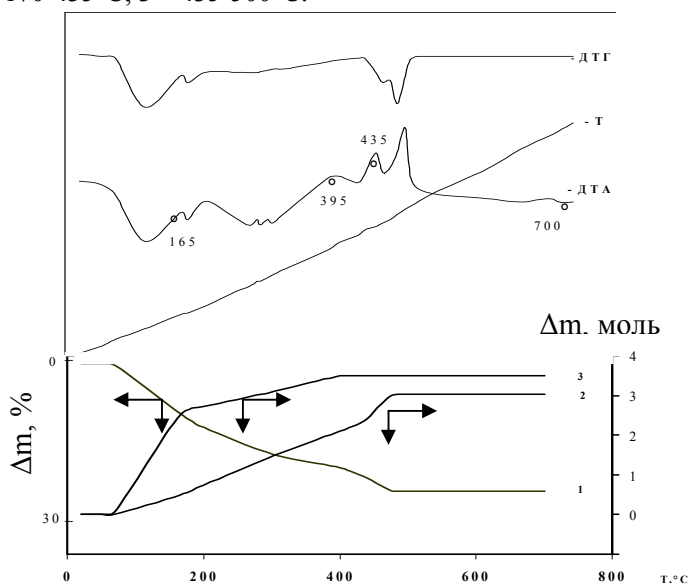
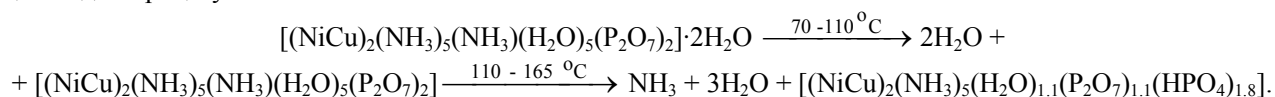


Рис. 1. Термогравіметричні криві нагрівання $\text{NiCuP}_2\text{O}_7 \cdot 3\text{NH}_3 \cdot 3.5\text{H}_2\text{O}$ та відповідні величини втрати маси зразку ТГ (1), NH_3 (2) і H_2O (3) (на кривій ДТА позначені точки одержання зразків для досліджень).

За даними хімічного аналізу продуктів нагрівання $\text{NiCuP}_2\text{O}_7 \cdot 3\text{NH}_3 \cdot 3.5\text{H}_2\text{O}$ (рис. 1, криві 2, 3) встановлено, що на першій стадії розкладання в інтервалі 70-110-165 °C видаляється в основному тільки вода. При цьому, за даними хроматографії (табл. 1), в зразку, відібраному при 165°C, частка йонів PO_4^{3-} зростає до 44.0% загального вмісту P_2O_5 , а йонів $\text{P}_2\text{O}_7^{4-}$ – зменшується до 56.0%. Об'єднуючи дані диференційно-термічного аналізу (рис. 1, криві 2, 3) та кількісної паперової хроматографії зразків (табл. 1), цю стадію процесу можна описати схемою:



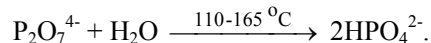
Таблиця 1

Зміни складу $\text{NiCuP}_2\text{O}_7 \cdot 3\text{NH}_3 \cdot 3.5\text{H}_2\text{O}$ в процесі нагрівання

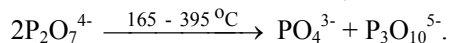
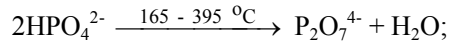
Температура одержання зразку, °C	Брутто-склад продуктів термолізу за даними хімічного аналізу	Відносний розподіл за олігоформами, % P_2O_5 (відн.)			Кількість моль H_2O і NH_3 , видалених з вихідної речовини	
		PO_4^{3-}	$\text{P}_2\text{O}_7^{4-}$	$\text{P}_3\text{O}_{10}^{5-}$	NH_3	H_2O
Початковий	$\text{NiO} \cdot \text{CuO} \cdot \text{P}_2\text{O}_5 \cdot 3.00\text{NH}_3 \cdot 3.50\text{H}_2\text{O}$	6.5	93.5	—	0	0
165	$\text{NiO} \cdot \text{CuO} \cdot \text{P}_2\text{O}_5 \cdot 2.50\text{NH}_3 \cdot 1.00\text{H}_2\text{O}$	44.0	56.0	—	0.50	2.50
395	$\text{NiO} \cdot \text{CuO} \cdot \text{P}_2\text{O}_5 \cdot 1.00\text{NH}_3 \cdot 0.02\text{H}_2\text{O}$	35.3	54.1	10.6	2.00	3.48
435	$\text{NiO} \cdot \text{CuO} \cdot \text{P}_2\text{O}_5 \cdot 0.64\text{NH}_3$	47.7	22.7	29.6	2.36	3.50
700	$\text{NiO} \cdot \text{CuO} \cdot \text{P}_2\text{O}_5$	6.6	93.4	—	3.00	3.50

На основі одержаних даних можна зробити висновок, що до 110°C із комплексної сполуки в умовній формі димеру $[(\text{NiCu})_2(\text{NH}_3)_5(\text{NH}_3)(\text{H}_2\text{O})_5(\text{P}_2\text{O}_7)_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ видаляється зовнішньосферна вода, а подальший термоліз в межах першого і другого ендотермічного ефектів призводить до одночасного видалення

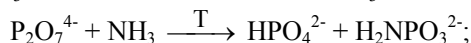
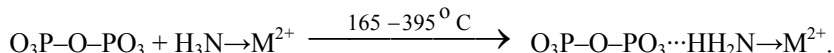
внутрішньосферних аміаку і води, що супроводжується процесом деструкції дифосфатного аніону до монофосфату, за рахунок внутрішньомолекулярного гідролізу зв'язку P–O–P:



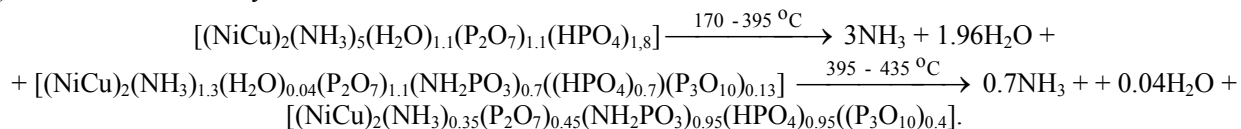
При подальшому підвищенні температури одночасно відбуваються кілька процесів: поліконденсація протонованих монофосфатних аніонів та диспропорціонування дифосфатних аніонів, що відповідає видаленню із початкового зразку $\text{NiCuP}_2\text{O}_7 \cdot 3\text{NH}_3 \cdot 3.5\text{H}_2\text{O}$ 2.36 моль аміаку і майже повному видаленню води:



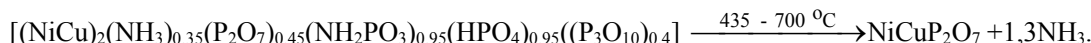
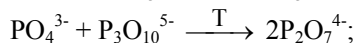
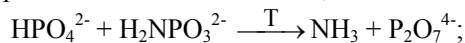
Такий широкий температурний інтервал деструкції $\text{P}_2\text{O}_7^{4-}$, у тому числі і майже за повного видалення води, можна пояснити одночасним перебігом процесів взаємодії фосфатних аніонів з координованими молекулами аміаку при високих температурах:



Ці перетворення з урахуванням даних хроматографічного аналізу складу аніонних компонентів (табл. 1) можна описати наступними схемами:



Екзотермічний ефект при 475°C співпадає з початком видалення залишків NH_3 і спрощенням триполіфосфатних аніонів до утворення безводного NiCuP_2O_7 за схемами:



Таблиця 2

 ІЧ спектри $\text{NiCuP}_2\text{O}_7 \cdot 3\text{NH}_3 \cdot 3.5\text{H}_2\text{O}$ і продуктів його випалу

Вихідний	Продукти випалу				Віднесення частот
	165°C	395°C	435°C	700°C	
3500-3000 с.ш.п.	3450- 3100с.ш.п. 3000 пл. 2850 пл.	3350- 3000с.ш.п.	3200 с. 3000 пл. 2900 сл.		$\nu(\text{H}_2\text{O})$, $\nu_{\text{as}}(\text{NH}_3)$
1650 пл. 1615 ср.	1650 пл. 1600 ср.	1600 ср.	1600 сл.		$\nu(\text{H}_2\text{O})$, $\delta_{\text{as}}(\text{NH}_3)$
1445 ср. 1400 пл.	1420 ср.	1400 ср.	1400 ср.		$\delta_{\text{s}}(\text{NH}_3)$
1255 пл.	1250 пл.				$\delta_{\text{s}}(\text{NH}_3)$
1160 пл. 1125 пл. 1095 с. 1020 пл.	1100 пл. 1070 с. 1020 пл.	1100 – 1000 с.ш.п.	1100 – 1000 с.ш.п.	1150 пл. 1050 с.	$\nu_{\text{as}}(\text{PO}_3)$ [P_2O_7]
890 с.	870 с.	895 с.	900 сл.	935 с.	$\nu_{\text{s}}(\text{PO}_3)$ (PO)
715 сл.	720 пл.	720 сл.	720 пл.	720 ср.	$\nu_{\text{as}}(\text{POP})$ [P_2O_7]
530 ср. 500 пл. 470 пл. 420 пл.	520 ср. 470 сл. 440 пл.	525 ср. 470 сл.	540 ср. 500 пл.	540 ср. 520 ср. 420 пл.	$\delta_{\text{s}}(\text{OPO})$ $\nu(\text{M-N})$, $\nu(\text{M-O})$

с-сильна; ср. – середня; сл. – слабка; ш. – широка інтенсивна смуга поглинання; пл. – плече

В табл. 2 представлені ІЧ спектри $\text{NiCuP}_2\text{O}_7 \cdot 3\text{NH}_3 \cdot 3.5\text{H}_2\text{O}$ і продуктів його нагрівання. Згідно даних ІЧ спектроскопії продуктів нагрівання, в ділянці $1445\text{--}1400\text{ см}^{-1}$ спостерігається смуга поглинання, яка відповідає деформаційним коливанням координованої молекули аміаку, яка одночасно утворює стійкий водневий зв'язок з дифосфатним аніоном з можливим перерозподілом електронної густини по всьому ланцюгу атомів; смуга зникає лише з повним видаленням аміаку. При $1260\text{--}1255\text{ см}^{-1}$ спостерігали смугу поглинання, яка відноситься лише до симетричних деформаційних коливань NH_3 і фіксується до 165°C . Зміщення смуг в ділянці $1100\text{--}1000\text{ см}^{-1}$ в складі продуктів, відібраних при 165°C , відповідає коливанням групи PO_4^{3-} і це є наслідком гідролізу та термодеструкції дифосфатного аніона. В межах температур $395\text{--}700^\circ\text{C}$ відбувається зворотній процес утворення зв'язку P--O--P , що підтверджується зміщенням максимумів поглинання від 1000 до 1100 см^{-1} , та появою смуги поглинання при 700 см^{-1} , яка відповідає асиметричним коливанням групи P--O--P [18]. ІЧ спектр продукту, одержаного при 700°C , відповідає безводному дифосфату NiCuP_2O_7 .

На основі рентгенометричних даних встановлено, що початкова рентгеноаморфна структура $\text{NiCuP}_2\text{O}_7 \cdot 3\text{NH}_3 \cdot 3.5\text{H}_2\text{O}$ зазнає суттєвих змін при нагріванні. Кінцевим продуктом термолізу (згідно даних рентгенографії) є безводний кристалічний дифосфат нікелю(II) – купруму (II), який утворюється при 700°C . З допомогою повнопрофільного аналізу дифракційної картини безводного дифосфату NiCuP_2O_7 встановлено його просторову групу $C2/m$, яка має моноклінний тип кристалічної ґратки з параметрами елементарної комірки: $a = 6,680(1)\text{ Å}$, $b = 8,178(1)\text{ Å}$, $c = 4,502(5)\text{ Å}$, $\beta = 106,87^\circ$, $V = 235,38\text{ Å}^3$, $Z = 2$, $\rho = 4,19\text{ г/см}^3$, $\mu = 61,14\text{ см}^2/\text{г}$ (табл.3), який ізоструктурний CuZnP_2O_7 [19].

Таблиця 3

Рентгенографічні дані $\text{Ni}_{0,9}\text{Cu}_{1,1}\text{P}_2\text{O}_7$

№ піку	h k l	2 Θ , градуси	d, Å	I/I ₀ , %
1.	1 1 0	17.595	5.0363	6
2.	0 0 1	20.597	4.3088	11
3.	-1 1 1	23.894	3.7211	3
4.	-2 0 1	29.551	3.0204	23
5.	0 2 1	30.106	2.9659	85
6.	1 1 1	30.198	2.9571	100
7.	2 2 0	35.624	2.5181	6
8.	1 3 0	35.782	2.5074	43
9.	0 0 2	41.899	2.1544	8
10.	-3 1 1	42.948	2.1042	3
11.	1 3 1	43.753	2.0673	34
12.	3 1 0	43.872	2.0620	4
13.	0 4 0	44.269	2.0444	3
14.	2 2 1	45.658	1.9853	9
15.	0 2 2	47.674	1.9060	5
16.	-2 2 2	48.915	1.8605	8
17.	0 4 1	49.296	1.8470	8
18.	-1 3 2	52.730	1.7345	8
19.	-2 4 1	54.127	1.6930	6
20.	3 3 0	54.625	1.6787	9
21.	2 0 2	58.119	1.5859	12
22.	1 5 0	58.175	1.5845	9
23.	1 3 2	59.630	1.5492	26
24.	-1 5 1	60.764	1.5230	7
25.	4 2 0	62.330	1.4884	3
26.	3 3 1	63.895	1.4557	13
27.	1 5 1	63.998	1.4536	8
28.	0 0 3	64.867	1.4362	4

Таким чином, процес термолізу $\text{NiCuP}_2\text{O}_7 \cdot 3\text{NH}_3 \cdot 3.5\text{H}_2\text{O}$ включає декілька етапів та складається з реакцій, які відбуваються послідовно чи одночасно: на першому етапі видалення тільки води; деструкція дифосфатного аніону; поліконденсація фосфатів; утворення, в кінцевому випадку, безводного дифосфату нікелю(II) – купруму (II). Порядок видалення води і аміаку з речовини пояснюється різною силою зв'язків молекул H_2O і NH_3 з йонами d-металів і формуванням зв'язків в ланцюжку катіон-ліганд-фосфат-аніон з усередненням електронної густини.

РЕЗЮМЕ

Досліджено фізико-хімічні властивості гетерометального акваамінодифосфату нікелю(II)-купруму(II) $\text{NiCuP}_2\text{O}_7 \cdot 3\text{NH}_3 \cdot 3.5\text{H}_2\text{O}$ та вивчені термічні перетворення у динамічному режимі нагрівання. На основі результатів ІЧ спектроскопічного, рентгенофазового, хімічного аналізів та паперової хроматографії продуктів нагрівання запропоновано схеми термічних перетворень акваамінодифосфату купруму(II)-нікелю(II).

РЕЗЮМЕ

Исследованы физико-химические свойства гетерометаллического аквааминодифосфата никеля-меди $\text{NiCuP}_2\text{O}_7 \cdot 3\text{NH}_3 \cdot 3.5\text{H}_2\text{O}$ и изучены его термические превращения в динамическом режиме нагревания. За результатами ИК спектроскопического, рентгенофазового, химического анализов и бумажной хроматографии продуктов нагревания предложены схемы термических превращений гидратированного аммиачного дифосфата меди(II)-никеля(II).

SUMMARY

Compounds with composition mixed-metallic $\text{NiCuP}_2\text{O}_7 \cdot 3\text{NH}_3 \cdot 3.5\text{H}_2\text{O}$ were isolated. This composition was studied by the methods of chemical, paper chromatography, X-ray analyses and IR spectroscopy. The order of thermal transformations was established using method of thermal analysis. The general schemes of thermolysis are compiled.

ЛІТЕРАТУРА

1. Glaum R. Neue Untersuchungen an wasserfreien Phosphaten der Übergangsmetalle. Gießen.: Justus – Liebig – Universität, 1999. - P. 217.
2. Вітер В. М. Синтез та властивості твердих розчинів заміщення на основі гідратованих фосфатів двовалентних 3-d металів та Mg: Автореф. дис... канд. хім. наук: 02.00.01 / Київський нац. у-т ім. Т. Шевченка. - К., 2005. – 18 с.
3. Лаврик Р.В. Синтез та дослідження подвійних фосфатів лужних та 3d-металів (Mn, Co, Ni): Автореф. дис... канд. хім. наук: 02.00.01 / Київський нац. у-т ім. Т. Шевченка. - К., 2003. – 18 с.
4. Elbali B., Bouhari A., Aride J., Abraham F. The Crystal Structure of $\text{SrNi}_2(\text{PO}_4)_2$. // J. of Solid State Chemistry. – 1993. – V. 104. – P. 453–459.
5. Щегров Л. Н. Фосфаты двухвалентных металлов. К.: Наукова думка, 1987. – 216 с.
6. Констант З. А., Диндуне А. П. Фосфаты двухвалентных металлов. – Рига: Зинатне, 1987. – 371 с.
7. Копилевич В.А., Жилияк И.Д., Войтенко Л.В., Трачевский В.В. Гетерометалльные аквааминодифосфаты // Журн. общ. химии. - 2006.- Т. 76. - Вып. 9. - С. 1445 – 1451.
8. Войтенко Л.В., Жилияк И.Д., Копилевич В.А. Двойные гидратированные аммиачные дифосфаты кобальта (II) – меди (II) и никеля (II) - меди (II) // Журн. прикл. химии. - 2005.- Т. 78. - Вып. 3. - С. 369 – 372.
9. Лавров А. В., Быканова Т. А., Кесслер Ю. М. Влияние pH на взаимодействие ионов никеля с пирофосфатом калия. // Изв. АН СССР. Неорган. материалы. – 1976.-Т.12, № 3.-С.491-494.
10. Кохановский В. В., Земцова З. Н. Взаимодействие водных растворов пирофосфатов калия и азотнокислой меди // Весці АН Беларускай ССР. - 1981.- № 5. - С. 5-9.
11. Продан Е. А., Продан Л. И, Ермоленко Н. Ф. Триполифосфаты и их применение. - Минск: Наука и техника, 1969. - 536 с.
12. Пешкова В. М., Савостина В. М. Аналитическая химия никеля. Сер. Аналитическая химия элементов. - М.: Наука, 1966. - 199 с.
13. ГОСТ 20851.1 – 75 (СТ СЭВ 2531 – 80, СТ СЭВ 2532 – 80, СТ СЭВ 3369 – 81), ГОСТ 20851.2 – 75 – ГОСТ 20851.4 – 75. Удобрения минеральные. Методы анализа. – Введ. 01.01.76. – М.: Изд – во стандартов, 1983. - 75 с.
14. M.V. Karpets, Yu.V. Milman, O.M. Barabash, N.P. Korzhova, O.N. Senkov, D.B. Miracle, T.N. Legkaya, I.V. Voskoboynik. The influence of Zr alloying on the structure and properties of Al_3Ti // Intermetallics. - 2003. - Vol. 11. - P. 241-249.
15. Щехтман В.Ш., Диланян Р.А. Введение в рентгеновскую кристаллографию. - Черногорловка (Моск. Обл.): Изд-во ИПХ РАН, 2002. - 144 с.
16. Altomare A., Caliendo R., Cuocci C., Giacovazzo C., Moliterni A., Grazia G. A systematic procedure for the decomposition of a powder diffraction pattern // J. Appl. Crystallogr. - 2003. - Vol. 36, № 3.- P. 906-913.
17. http://ftp.bam.de/Powder_Cell/pcw23.exe
18. Атлас ИК спектров фосфатов. Двойные моно- и дифосфаты / Под. ред. В. В. Печковского. - М.: Наука, 1990. - 244 с.
19. El Maadi A., Boukhari A., Holt E. M., Flandrois S. Synthesis and characterization of $(\text{Zn,M})_2\text{P}_2\text{O}_7$ (M=Mn,Cu) // Journal of Alloys Compd.- 1994. - Vol. 205. - P. 243 – 247.

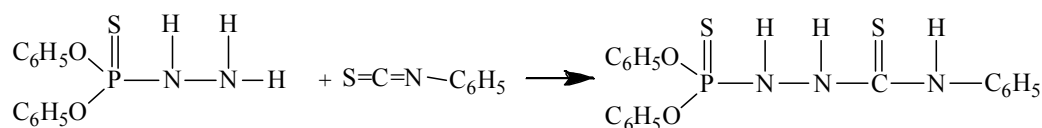
Поступило до редакції 18.03.2011 р.

УДК 541.127/127.4

**КАТАЛІТИЧНИЙ ВПЛИВ ТРЕТИННИХ АМІНІВ І ПІРИДИНІВ НА РЕАКЦІЮ
ГІДРАЗИДУ О,О-ДИФЕНІЛТІОФOSFORНОЇ КИСЛОТИ З
ФЕНІЛІЗОТІОЦІАНАТОМ**

Дослідженням взаємодії і вивченню кінетики реакції гідрозидів кислот фосфору з ізо- та ізотіоціанатами на даний час присвячена значна кількість робіт. Детально описано вплив температури і природи розчинників на швидкість і механізм реакції дифенілфосфінової і О,О-дифенілфосфорної кислоти з фенілізотіоціанатом [1]. Продуктами цих реакцій є фосфоровмісні тіосемікарбази, які є цікавим об'єктом для медико-біологічних досліджень, оскільки у багатьох їх аналогів виявлена фармакологічна активність [2-4]. Нами був вивчений продукт реакції гідрозиду О,О-дифенілтіофосфорної кислоти з фенілізотіоціанатом (О,О-дифеніл-N-фенілкарбамотіоїлфосфорогідрозидотіоат) на предмет фізіологічної активності, доведена його ростостимулююча дія [5]. Подальші наші дослідження були спрямовані на пошук і кількісну оцінку впливу каталізаторів, які сприяють підвищенню швидкості реакції утворення О,О-дифеніл-N-фенілкарбамотіоїлфосфорогідрозидотіоату в бензолі.

Реакція між гідрозидом О,О-дифенілтіофосфорної кислоти і фенілізотіоціанатом проходить кількісно за схемою:



Реакція має другий порядок (перший за кожним реагентом). Константи швидкості реакції зберігають свою сталість в ході процесу при різних концентраціях вихідних речовин і в присутності продукту реакції [6].

Раніше було показано, що найбільший каталітичний вплив на досліджувану реакцію мають розчинники з високою основністю [7]. Відомо, що найбільш сильними органічними основами в неполярних протоінертних середовищах є третинні аміни і піридини. Крім того, ці сполуки є активними каталізаторами в реакціях гідрозидів дифенілфосфінової кислоти з фенілізотіоціанатом [8, 9]. Враховуючи це, нами вивчено кінетику реакції гідрозиду О,О-дифенілтіофосфорної кислоти з фенілізотіоціанатом в бензольному розчині в присутності цих сполук.

В табл. 1 представлені значення спостережуваних констант $k_{\text{спост.}}$ і каталітичних констант $k_{\text{кат.}}$ швидкості реакції при різних концентраціях каталізаторів (1-5).

Таблиця 1

Результати дослідження кінетики реакції гідрозиду О,О-дифенілтіофосфорної кислоти з фенілізотіоціанатом при різних концентраціях третинних амінів, піридину і хіноліну як добавок до бензолу

№ п/п	Каталізатор	Концентрація каталізатора, моль/л	$k_{\text{спост.}} \cdot 10^3$, л/(моль·с)	$k_{\text{кат.}}$, л ² /(моль ² ·с)
1	N,N-Диметиланілін	0.0005	0.180 ± 0.07	0.168
		0.00075	0.226 ± 0.08	0.174
		0.002	0.438 ± 0.09	0.171
2	Триметиламін	0.0005	1.45 ± 0.05	2.71
		0.001	2.79 ± 0.11	2.69
		0.002	5.56 ± 0.17	2.73
3	Триетиламін	0.0005	1.64 ± 0.05	3.08
		0.001	3.21 ± 0.14	3.11
		0.002	6.26 ± 0.16	3.08
4	Хінолін	0.0005	1.67 ± 0.06	3.15
		0.001	3.22 ± 0.12	3.12
		0.002	6.46 ± 0.16	3.18
5	Піридин	0.001	3.33 ± 0.10	3.23
		0.0015	4.84 ± 0.16	3.16
		0.002	6.51 ± 0.23	3.21

Введення третинних амінів (1-3), хіноліну (4) і піридину (5) в реакційне середовище призводить до значного підвищення констант швидкості реакції, порівняно з некаталітичною реакцією в бензолі ($k_{\text{бенз.}} = 0.0958 \cdot 10^{-3}$ л/(моль·с)). Встановлені константи швидкості $k_{\text{спост.}}$ лінійно зростають з підвищенням концентрації каталізаторів. Каталітична реакція має третій порядок (перший за кожним реагентом і каталізатором).

Використовуючи середні значення каталітичних констант швидкості $k_{\text{кат.сер.}}$, обчислена каталітична активність каталізаторів $k_{\text{кат.}}/k_{\text{бенз.}}$ (табл. 2). Порівняння каталітичної активності третинних амінів (1-3), хіноліну (4), піридину (5) та електронодонорних розчинників, які вивчалися раніше (N,N-диметилформамід, трибутилфосфат, диметилсульфоксид та ін.), дозволяє стверджувати, що третинні аміни, і особливо піридин, є значно ефективнішими каталізаторами досліджуваної реакції.

Таблиця 2

Каталітична активність третинних амінів, хіноліну і піридину в реакції гідразиду О,О-дифенілтіофосфорної кислоти з фенілізотіоціанатом в бензолі і параметри основності

№ п/п	Каталізатор	$k_{\text{кат.сер.}},$ л ² /(моль ² ·с)	$k_{\text{кат.}}/k_{\text{бенз.}},$ моль/л	pK_a [10]	B [11]
1	N,N-Диметиланілін	0.171 ± 0.0024	1785	5.15	422
2	Триметиламін	2.71 ± 0.028	28288	9.76	—
3	Триетиламін	3.09 ± 0.029	32255	10.65	650
4	Хінолін	3.15 ± 0.077	32881	4.90	494
5	Піридин	3.21 ± 0.022	33507	5.22	472

Нами співставлено каталітичну активність каталізаторів з їх основністю у водному розчині pK_a . Якщо вважати, що каталітична активність цих сполук визначається їх основністю, то значення логарифмів каталітичних констант швидкості повинні знаходитися на прямій Бренстеда (рис. 1).

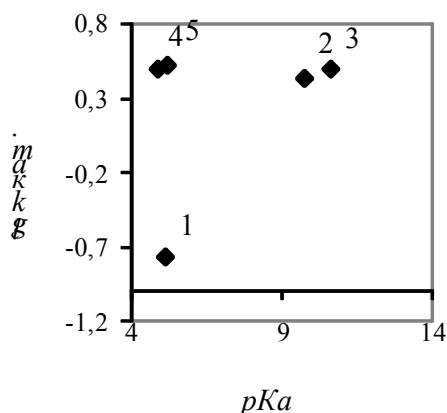


Рис. 1. Залежність $\lg k_{\text{кат.}}$ від pK_a для реакції гідразиду О,О-дифенілтіофосфорної кислоти з фенілізотіоціанатом в бензолі в присутності третинних амінів, хіноліну і піридину

Як видно з рис. 1, єдиної залежності каталітичних констант швидкості від основності каталізаторів pK_a немає. При дуже близьких значеннях основності каталітична активність N,N-диметиланіліну (1) майже вдвічі нижча, ніж піридину (5), а каталітична активність піридинових основ (4) і (5) значно вища, ніж слід було б очікувати, виходячи з їх основності. Така невідповідність може бути зумовлена непропорційною зміною основності третинних амінів і піридинів при переході від води до органічних середовищ.

Розгляд впливу на перебіг каталітичної реакції іншого параметра основності каталізаторів – загальної основності Пальма B , (табл. 2) вказує на те, що між зростанням каталітичних констант швидкості реакції і зміною значень загальної основності каталізаторів також немає кореляції. Основність каталізаторів залежить від електронної густини на атомі нітрогену, тому їх каталітична активність повинна зростати зі збільшенням заряду на даному атомі (табл. 3).

Дані табл. 3 свідчать про те, що тенденція підвищення каталітичної активності зі зростанням негативного заряду на атомах нітрогену спостерігається в межах каталізаторів (1-3). Хінолін (4) і піридин (5) в цю загальну залежність не потрапляють, проте вищий негативний заряд нітрогену в піридині відповідає його вищій каталітичній активності, порівняно з хіноліном. Це дає підстави припустити, що залежність каталітичної активності досліджених каталізаторів від їх основності існує окремо в межах класів як третинних амінів, так і піридинових основ.

Таблиця 3

Каталітична активність каталізаторів та величини зарядів на атомах нітрогену в молекулах, розраховані методом РМ 3 [12]

№ п/п	Каталізатор	$k_{кат.}/k_{бенз.},$ моль/л	Заряд
1	N,N-Диметиланілін	1785	-0.001
2	Триметиламін	28288	-0.072
3	Триетиламін	32255	-0.080
4	Хінолін	32881	-0.059
5	Піридин	33507	-0.080

Для реакції гідразиду дифенілфосфінової кислоти з фенілізотіоціанатом, яка каталізується третинними аліфатичними амінами, піридинами і N-піридиноксидами [13-15], кореляційні залежності $\lg k_{кат.}$ від параметрів основності також відсутні. Це підтверджує те, що каталітичний вплив третинних амінів і піридинів на досліджувану реакцію, крім основності, обумовлений іншими факторами.

Розглянемо залежність каталітичної активності третинних амінів і піридинів від структурно-стеричної доступності їх каталітично активного центру, яким виступає нітроген. Як показано в табл. 2, найвищу каталітичну активність (33507 моль/л) проявляє піридин (5), який має стерично неускладнений каталітично активний центр, на відміну від хіноліну (4), який має екранований атом нітрогену. Його можна розглядати як стерично ускладнений піридин. Крім того, можна припустити, що наявність в молекулі хіноліну додаткового конденсованого ядра змінює його поляризованість.

Необхідно відзначити, що третинні аміни сильно відрізняються за активністю, що також зв'язано з їх просторовою будовою. Їх каталітична активність знижується в ряду триметиламін, триетилмін, N,N-диметиланілін.

Таким чином, можна зробити висновок, що каталітична активність третинних амінів і піридинів в досліджуваній реакції залежить, головним чином, від стеричної доступності активного центру каталізаторів.

Експериментальна частина

Об'єктом дослідження була кінетика реакції гідразиду О,О-дифенілтіофосфорної кислоти з фенілізотіоціанатом в бензолі з використанням третинних амінів і піридинів як каталізаторів.

Перед використанням гідразиду перекристалізовували, фенілізотіоціанат переганяли у вакуумі. Розчинники очищували згідно з відомими методиками [16]. Всі використані речовини мали фізико-хімічні константи, які відповідають літературним.

Вихідна концентрація гідразиду О,О-дифенілтіофосфорної кислоти і фенілізотіоціанату складала по 0.00125 моль/л. Концентрація каталізаторів змінювалася від 0.0005 до 0.002 моль/л. Реакцію здійснювали у пробірках, які поміщали в ультратермостат при 25°C (точність регулювання температури $\pm 0.05^\circ\text{C}$). Контроль за швидкістю реакції здійснювали за непрореагованим фенілізотіоціанатом.

Константи швидкості розраховували за формулою рівняння другого порядку. Каталітичні константи швидкості $k_{кат.}$ визначали за допомогою лінійної залежності:

$$k_{кат.} = (k_{спост.} - k_{бенз.})/C,$$

де $k_{спост.}$ — спостережувана константа швидкості II порядку; $k_{бенз.}$ — константа швидкості II порядку для реакції в бензолі за відсутності каталізатора; $k_{кат.}$ — константа швидкості каталітичної реакції; C — концентрація каталізатора.

Всі кореляційні рівняння розраховувалися за методом найменших квадратів. Оцінка точності одержаних результатів проводилася за методом математичної статистики (надійність 0.95) [17].

РЕЗЮМЕ

Встановлена лінійна залежність констант швидкості реакції гідразиду О,О-дифенілтіофосфорної кислоти з фенілізотіоціанатом в бензолі від концентрації каталізатора – третинних амінів і піридинів. Показано, що параметри їх основності практично не впливають на каталітичну активність, яка залежить, в основному, від структурно-стеричної доступності каталітично активного центру в молекулах третинних амінів і піридинів.

РЕЗЮМЕ

Установлена линейная зависимость констант скорости реакции гидразид О,О-дифенилтиофосфорной кислоты с фенилизотиоцианатом в бензоле от концентрации катализатора – третичных аминов и пиридинов. Показано, что параметры их основности практически не влияют на каталитическую активность, которая преимущественно зависит от структурно-стерической доступности каталитически активного центра в молекулах третичных аминов и пиридинов.

SUMMARY

The linear dependence between rate constant of reaction hydrazide of O,O-diphenylthiophosphoric acid with phenylisothiocyanate in benzene on concentration of tertiary amines and pyridines as catalysts was established. Parameters of their basicity don't affect on catalytic activity, which depends on structural and steric accessibility catalytically active centers in the molecules of tertiary amines and pyridines.

ЛІТЕРАТУРА

1. Овруцкий В.М. Гидразиды кислот фосфора / Овруцкий В.М., Проценко Л.Д. // Успехи химии. – Вып. 4., 1986. – С. 652 – 678.
2. Патент на изобретение № 2067573, Российская Федерация, C07C337/06, A61K31/175. 1,4-Диароилтиосемикарбазиды, обладающие диуретической активностью / Цуркан А.А., Кулешова Л.Ю., Самура Б.Ф., Тимошин П.В. (Российская Федерация); заявитель и патентообладатель Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова. – № 94017472/04; заявл. 13.05.1994; опубл. 10.10.1996, Бюл. № 20.
3. Дюсебаева М.А. Синтез, превращения и биологическая активность модифицированных производных гидразида, тиосемикарбазида пиперидилуксусной кислоты: автореф. дис. на соискание науч. степени канд. хим. наук: спец. 02.00.03 / М.А. Дюсебаева. – Алматы, 2008. – 21 с.
4. Douglas A. Comparative joint actions of semicarbazide and thiosemicarbazide on induction of malformations and osteolathyrism in mixtures with benzoic hydrazide / Douglas A., Dawson, Ph.D. // Teratogenesis, Cancerogenesis, Mutagenesis. – 2005. – V. 13. – Is. 1. – P. 23-33.
5. Іванець Л.М. Дослідження впливу О,О-дифеніл-*N*-фенілкарбамотіоїлфосфорогідрозидотіоату на фізіологічну активність озимої пшениці / Іванець Л.М., Чорна М.В. // Вісник Донецького університету. Серія А. Природничі науки, 2011. - № 1. – С. 87-90.
6. Янчук М. І. Кінетика реакцій гідрозидів О,О-діарилтіофосфорних кислот з фенілізотіоціанатом в бензолі / Янчук М. І., Іванець Л. М. // „Наукові записки” Тернопільського державного педагогічного університету ім. Володимира Гнатюка. Серія: Хімія. — 2003. — № 7. — С. 42-44.
7. Бодров В.П. Дослідження каталітичного впливу електронодонорних розчинників на реакцію утворення тісмикарбазида при взаємодії гідрозиду О,О-дифенілтіофосфорної кислоти з фенілізотіоціанатом в бензольному розчині / Бодров В.П., Іванець Л.М., Янчук М.І. // Вісник Донецького університету. Серія А. Природничі науки, 2005. - № 1. – С. 275-279.
8. Янчук Н.И. Кинетика реакции гидразида дифенилфосфиновой кислоты с фенилизотиоцианатом в присутствии бензопиридинов / Янчук Н.И. // ЖОХ. — 1986. — Т. 56. — Вып. 4. — С. 813-817.
9. Янчук Н.И. Влияние структуры третичных алифатических аминов на их каталитические свойства в реакции гидразида дифенилфосфиновой кислоты с фенилизотиоцианатом / Янчук Н.И. // ЖОХ. — 1991. — Т. 61. — Вып. 4. — С. 879-885.
10. Perrin D.D. Dissociation Constants of Organic Bases in Aqueous Solution / Perrin D.D. — London, 1965. — 148 p.
11. Коппель И.А. Параметры общей основности растворителей / Коппель И.А., Паю А.И. // Реакц. способн. орган. соедин. — 1974. — Т. 11. — Вып. 1. — С. 121-139.
12. Stewart J.J. Optimization of parameters for semiempirical methods IV: extension of MNDO, AM 1, and PM 3 to more main group elements / Stewart J.J. // J. Comput. Chem., 1989. – V. 10. - №2. – P. 209.
13. Янчук Н.И. Кинетика реакции гидразида дифенилфосфиновой кислоты с фенилизотиоцианатом в присутствии бензопиридинов / Янчук Н.И. // ЖОХ. — 1986. — Т. 56. — Вып. 4. — С. 813-817.
14. Янчук Н.И. Влияние структуры третичных алифатических аминов на их каталитические свойства в реакции гидразида дифенилфосфиновой кислоты с фенилизотиоцианатом / Янчук Н.И. // ЖОХ. — 1991. — Т. 61. — Вып. 4. — С. 879-885.
15. Янчук Н.И. Сопоставление каталитической активности пиридинов и *N*-пиридиноксидов с их основностью / Янчук Н.И., Іванець Л.Н. // ЖОХ. — 2002. — Т. 72. — Вып. 9. — С. 1542-1545.
16. Гордон А., Форд Р. Спутник химика / Гордон А., Форд Р. — М.: Мир, 1976. — 541 с.
17. Доерфель К. Статистика в аналитической химии / Доерфель К. — М.: Мир, 1969. — 248 с.

Поступило до редакції 26.04.2011 р.

А.Г. Ахметшин
Тернопільський національний педагогічний
університет ім. Володимира Гнатюка

УДК 543.257.1/2:543.3+ 65.012.2.001.5

АНАЛІЗ СПОСОБІВ ПРЕЗЕНТАЦІЇ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ДАНИХ В ЙОННОСЕЛЕКТИВНІЙ ПОТЕНЦІОМЕТРІЇ ПРИ ЧОТИРЬОХЧИННИКОВОМУ ПЛАНУВАННІ В СИСТЕМІ З ЧОТИРЬОХ ЕЛЕКТРОДІВ

Головною проблемою при роботі з йонноселективними електродами, незважаючи на назву, є їх невелика селективність. Це особливо справедливо для електродів, які використовують для визначення катіонів лужних та лужноземельних металів. Щодо переваг застосування цих електродів, існує багато

інформації в періодичній літературі і спеціальних монографіях [1-3]. Селективність намагаються підвищити створенням нових електродних систем на основі природних йонофорів, краун-ефірів, криптаннів та інших електроноактивних речовин [3]. Оригінальний спосіб покращення селективності запропонував Віртанен [4] для аналізу трьоханіонної суміші за допомогою системи із трьох електродів і багаточинникового планування експерименту.

В серії наших робіт ми дослідили складніші чотирьохкомпонентні системи в різних варіаціях [5-15] з обробкою результатів за відомими методами [16, 17]. Математична обробка результатів аналізу такої системи при чотирьохчинниковому плануванні дає рівняння регресії, коефіцієнти яких дозволяють оцінювати селективність електродів та міжчинникову взаємодію, або взаємний вплив катіонів на величину електродного потенціалу досліджуваного електрода, і зв'язаного з ним параметру оптимізації – показника концентрації потенціал-визначального йону. Але цей метод має суттєвий недолік: складністю порівняння селективності різних електродів, оцінювання впливу окремих катіонів системи (чинників) та міжчинникової взаємодії. Відповіді на ці питання дуже точно дають рівняння регресії, але внаслідок повної відсутності наочності та складності процесу відповідних розрахунків виникають незручності при демонстрації результатів. В даній роботі був зроблений детальний аналіз 3-х способів графічної презентації результатів 4-х чинникового планування експерименту на 2-х рівнях в 4-катіонній 4-х електродній системі. Для демонстрації цих способів були використані результати роботи [5]. Досліджувана система містила катіони H^+ , Na^+ , K^+ і Ca^{2+} . Були використані такі електроди:

1. Водневий скляний електрод ЕСЛ-54-11.
2. Натрієвий скляний електрод з твердим внутрішнім контактом, шифр 110.
3. Калієвий плівковий електрод з твердим внутрішнім контактом, шифр 201.
4. Кальцієвий плівковий електрод з твердим внутрішнім контактом, шифр 206.

Як показали результати використаної роботи, ці електроди, за винятком першого, не відрізняються високою селективністю і саме тому зручні для аналізу графічних способів демонстрації результатів дослідження даної системи. Водневий електрод, а також електрод порівняння ЕВЛ-1М4, входять до складу комплексу рН-метра-мілівольтметра рН-150 виробництва ВО «Вимірювач» м. Гомель. Решта електродів виготовлена НТК «Потенціал» при державному університеті м. Санкт-Петербург.

При вимірюванні ЕРС електрод порівняння занурювали в окрему склянку з розчином 0,1 М $MgSO_4$, що сполучали з коміркою, яка досліджувалася, за допомогою електролітичного містка (2% агар-агару, 0,1 М $MgSO_4$). Для приготування розчинів користувалися попередньо дейонізованою дистильованою водою. Склад розчинів подано в табл. 1. Задача утримання сталою йонної сили розчинів не ставилася з двох причин. По-перше, характер впливу концентрацій йонів на роботу електродів не повинен сильно відрізнятися від впливу активностей, але теоретичний розрахунок величин активностей при зміні концентрацій йонів був зроблений. По друге, введення ще одного електроліту для створення сталої йонної сили лише ускладнює проблему, тому що вимагає введення п'ятого компоненту (катіона) в систему, вплив якого потрібно вивчати окремо. Перед дослідженням приготовлених розчинів були побудовані калібровані криві в координатах E електрода – pC відповідного катіона, за допомогою яких визначали pC катіона в досліджуваних розчинах методом прямої потенціометрії без корекції на присутність сторонніх йонів. В подальшому цю величину будемо називати електродною функцією і позначати Y_H (Y_{Na} , Y_K , Y_{Ca}). Вимірювали електродний потенціал кожного з 4-х електродів, що занурювали в кожний приготовлений за планом розчин. При повному чинниковому плануванні для визначення впливової взаємодії чотирьох катіонів необхідно приготувати 2^4 (16) розчинів. Склад розчинів за планом і результати визначення електродної функції представлені в табл. 1. Нижчому рівню концентрацій відповідають вищі значення їх показників.

Таблиця 1

Матриця планування (pC) і результати визначення електродної функції(Y)

№ п/п	Показники концентрацій (pC)				Y елемент-селективних електродів			
	H^+	Na^+	K^+	Ca^{2+}	H	Na	K	Ca
1	6.64	4	4	4	6.68	4.149	3.06	4.11
2	4	4	4	4	4.16	3.314	2.86	3.79
3	6.64	2	4	4	6.58	2.102	2.556	4.06
4	4	2	4	4	4.16	2.035	2.44	3.83
5	6.64	4	2	4	6.49	2.941	1.86	4.14
6	4	4	2	4	4.09	2.267	1.788	3.91
7	6.64	2	2	4	6.47	2.016	1.698	4.22
8	4	2	2	4	4.09	1.898	1.66	3.96

9	6.64	4	4	2	6.51	4.016	2.192	2.24
10	4	4	4	2	4.09	2.843	2.152	2.08
11	6.64	2	4	2	6.51	2.094	2.16	2.32
12	4	2	4	2	4.11	2.031	2.128	2.17
13	6.64	4	2	2	6.39	2.871	1.464	2.31
14	4	4	2	2	4.12	2.294	1.444	2.19
15	6.64	2	2	2	6.4	2.012	1.42	2.3
16	4	2	2	2	4.05	1.82	1.4	2.24

За відомою методикою [16] для кожного електрода складено рівняння регресії за результатами визначення Y . В представлених рівняннях індекс 1 належить до водневого чинника, 2 – до натрієвого, 3 – до калієвого і 4 – до кальцієвого.

$$Y_1 = 5,304 + 1,2x_1 + 0,012x_2 + 0,046x_3 + 0,032x_4 + 0,002x_1x_2 + 0,021x_1x_3 + 0,02x_1x_4 - 0,002x_2x_3 + 0,007x_2x_4 + 0,013x_3x_4 + 0,013x_1x_2x_3 + 0,009x_1x_2x_4 + 0,008x_2x_3x_4 - 0,004x_1x_3x_4 + 0,001x_1x_2x_3x_4$$

$$Y_2 = 2,544 + 0,231x_1 + 0,543x_2 + 0,279x_3 + 0,046x_4 + 0,176x_1x_2 + 0,036x_1x_3 - 0,019x_1x_4 + 0,215x_2x_3 + 0,035x_2x_4 + 0,031x_3x_4 + 0,059x_1x_2x_3 - 0,011x_1x_2x_4 + 0,039x_2x_3x_4 - 0,022x_1x_3x_4 - 0,032x_1x_2x_3x_4$$

$$Y_3 = 2,018 + 0,034x_1 + 0,085x_2 + 0,426x_3 + 0,223x_4 + 0,008x_1x_2 + 0,015x_1x_3 + 0,02x_1x_4 + 0,038x_2x_3 + 0,067x_2x_4 + 0,063x_3x_4 + 0,004x_1x_2x_3 + 0,007x_1x_2x_4 + 0,042x_2x_3x_4 + 0,011x_1x_3x_4 + 0,002x_1x_2x_3x_4$$

$$Y_4 = 3,117 + 0,096x_1 - 0,021x_2 - 0,042x_3 + 0,866x_4 + 0,008x_1x_2 + 0,012x_1x_3 + 0,034x_1x_4 + 0,001x_2x_3 + 0,006x_2x_4 - 0,013x_3x_4 + 0,004x_1x_2x_3 - 0,001x_1x_2x_4 + 0,017x_2x_3x_4 - 0,004x_1x_3x_4 + 0,011x_1x_2x_3x_4$$

В даній роботі рівняння регресії необхідні для порівняння з графічними способами презентації результатів експерименту. В кожному рівнянні x – це безрозмірна кодова величина, що використовується замість показника концентрації і визначається так:

$$x = \frac{2 \cdot (pC - p\bar{C})}{pC_+ - pC_-}$$

де $p\bar{C} = (pC_+ + pC_-)/2$. На вищому рівні показника концентрацій ($pC = pC_+$) x має величину +1, а на нижньому ($pC = pC_-$) $x = -1$.

Перший спосіб графічної презентації результатів планування експерименту полягає в зображенні залежності електродної функції від положення зразків в матриці планування. Такий спосіб використовували в роботі [5]. В даній роботі для графічної презентації матриця трансформована таким чином, що зразки з вищою концентрацією йонів, вплив яких досліджується, знаходяться в кінці плану, або план поділений на 2 рівних частини: перша – з нижчими концентраціями досліджуваного йону, друга – з його вищими концентраціями (рис 1). Дотримання цієї вимоги можливо при певній послідовності зразків в плані, яка визначається катіоном і не залежить від електрода. Представлена вона в табл. 2.

Для кожного електрода однойменний йон буде потенціал- визначальним, а всі інші катіони системи – сторонніми йонами. Вплив кожного йону на відгук досліджуваного електрода на рис. 1 представлений чотирма групами з 16 експериментальних точок (за кількістю зразків в матриці планування). Кожна група розкриває вплив певного катіону на електродну функцію. Кожну групу точок можна поділити на 2 підгрупи – з меншою (на початку) і з більшою (в кінці) концентрацією даного йону. Дані для потенціал-визначального йону знаходяться на початку послідовності груп, що характеризують відповідну електродну систему. Якщо з'єднати точки даної підгрупи по периметру, отримуємо багатокутник, форма якого залежить від характеру впливу на електродну функцію сторонніх йонів. Багатокутники підгруп одного стороннього йону подібні за формою, але відрізняються розмірами. Якщо усереднювати дані і проводити, де це можливо, через ряд точок, що змінюються в одному напрямку, відрізки прямих, ми отримаємо трапеції. Ці трапеції наближаються за формою до паралелограмів при відсутності великого впливу інших йонів. Це ми спостерігаємо при вивченні впливу йонів на відгук водневого і кальцієвого електродів. В цих двох випадках ділити першу групу точок, що характеризує вплив потенціал-визначальних йонів, немає сенсу. Тому в цих послідовностях на початку є тільки один паралелограм. Якщо багатокутники даної групи результатів відрізняються горизонталом розміщення, цей йон впливає на роботу досліджуваного електрода системи. При зниженні рівня точок, що відповідають вищим концентраціям даного йону, він з певним коефіцієнтом відповідності діє як потенціал-визначальний йон. В рівняннях регресії ці коефіцієнти визначаються коефіцієнтами при кодових величинах x або їх добутках. Чим більше різниця в рівнях горизонтального розміщення подібних багатокутників, тим більше вплив даного катіону.

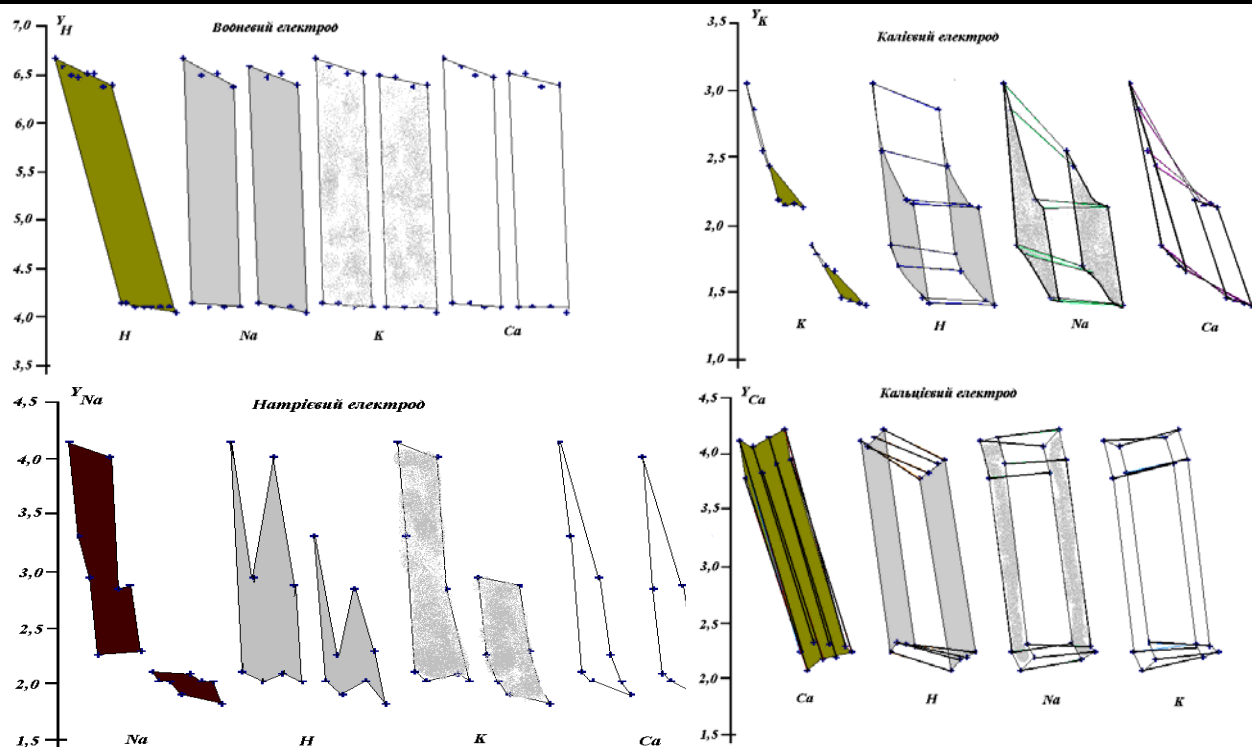


Рис. 1. Вплив йонів на відгук (Y) йоноселективних електродів в залежності від положення зразків в матриці планування

Таблиця 2

Послідовність зразків в плані для графічної презентації (I-й спосіб) результатів експерименту
(числа – номери зразків в табл. 1)

H^+	1	3	5	7	9	11	13	15	2	4	6	8	10	12	14	16
Na^+	1	2	5	6	9	10	13	14	3	4	7	8	11	12	15	16
K^+	1	2	3	4	9	10	11	12	5	6	7	8	13	14	15	16
Ca^{2+}	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16

Для кожного електрода однойменний йон буде потенціал- визначальним, а всі інші катіони системи – сторонніми йонами. Вплив кожного йону на відгук досліджуваного електрода на рис. 1 представлений чотирма групами з 16 експериментальних точок (за кількістю зразків в матриці планування). Кожна група розкриває вплив певного катіону на електродну функцію. Кожну групу точок можна поділити на 2 підгрупи – з меншою (на початку) і з більшою (в кінці) концентрацією даного йону. Дані для потенціал- визначального йону знаходяться на початку послідовності груп, що характеризують відповідну електродну систему. Якщо з'єднати точки даної підгрупи по периметру, отримуємо багатокутник, форма якого залежить від характеру впливу на електродну функцію сторонніх йонів. Багатокутники підгруп одного стороннього йону подібні за формою, але відрізняються розмірами. Якщо усереднювати дані і проводити, де це можливо, через ряд точок, що змінюються в одному напрямку, відрізки прямих, ми отримаємо трапеції. Ці трапеції наближаються за формою до паралелограмів при відсутності великого впливу інших йонів. Це ми спостерігаємо при вивченні впливу йонів на відгук водневого і кальцієвого електродів. В цих двох випадках ділити першу групу точок, що характеризує вплив потенціал-визначальних йонів, немає сенсу. Тому в цих послідовностях на початку є тільки один паралелограм. Якщо багатокутники даної групи результатів відрізняються горизонталом розміщення, цей йон впливає на роботу досліджуваного електрода системи. При зниженні рівня точок, що відповідають вищим концентраціям даного йону, він з певним коефіцієнтом відповідності діє як потенціал-визначальний йон. В рівняннях регресії ці коефіцієнти визначаються коефіцієнтами при кодових величинах x або їх добутках. Чим більше різниця в рівнях горизонтального розміщення подібних багатокутників, тим більше вплив даного катіону.

З представлених даних можна побачити, що найменшою селективністю тут характеризується натрієвий та калієвий електроди. На роботу натрієвого електрода (крім йонів Na^+) найбільше впливає зміна концентрації йонів H^+ і йонів K^+ , тоді як на роботу калієвого електрода більший вплив спостерігається з

боку йонів Ca^{2+} , менший вплив йонів Na^+ і значно слабше впливають йони H^+ , що можна пояснити наступним чином. В йонному обміні, що відбувається між поверхньою скляної кульки електрода і розчином не можуть не приймати участі йони H^+ та K^+ , як більш рухливі йони структури скла. Йони кальцію разом з Оксигеном і Силіцієм утворюють жорсткий каркас скляної мембрани. Якоюсь мірою це зв'язано з різною розчинністю відповідних силікатів. Вплив йонів на роботу калієвого електрода також не важко пояснити. Найбільш ймовірно використання в якості електродноактивної речовини цього електрода природного йонофору, наприклад, валіноміцину. В першу чергу спорідненість цієї речовини до йонів буде визначатися відповідністю між розмірами порожнини в її структурі і розміром даного йону. Радіус йонів Ca^{2+} менше відрізняється від радіуса йонів K^+ , ніж це властиво йонам Na^+ . Крім того, заряд йонів кальцію ймовірно сприяє його фіксації в мембрані калієвого електрода.

Якщо з'єднати відповідні точки подібних багатокутників, отримаємо залежності, що показують, як зростання концентрації даного йону, для якого і маємо цю сукупність точок і ліній, впливає на електродну функцію в даній системі. Такий вплив показаний на прикладі калієвого, як менш селективного, і кальцієвого електрода, як відносно селективного. Із даних рис. 1 видно, що відрізки, які показують вплив зростання концентрації йонів H^+ , є практично горизонтальними. Це свідчить про їх незначний вплив, або про його повну відсутність на роботу калієвого електрода. Йони натрію впливають сильніше, але їм створюють сильну конкуренцію йони кальцію. Лінії, що показують цей вплив при одночасному зростанні концентрації Ca^{2+} , не просто зменшують нахил, а змінюють його напрямок. Тобто спостерігаємо явище антагонізму при взаємодії йонів. При цьому зменшується і інтенсивність впливу йонів Ca^{2+} . Лінії, що його характеризують, перетинаються між собою як на верхньому рівні концентрацій йонів калію, так і на його нижньому рівні. В останньому випадку утворюється навіть якась точка перетину цих ліній. Характер описаних закономірностей однаковий на обох концентраційних рівнях йонів калію, але він послаблюється при їх більших концентраціях.

На роботу кальцієвого електрода незначно впливають всі йони, але механізм їх впливу протилежний. Йони H^+ діють в тому же напрямку, що і йони Ca^{2+} . Найбільш ймовірне пояснення цьому полягає в природі електродноактивної речовини мембрани кальцієвого електрода. Дуже часто при виготовленні цих електродів використовують важкорозчинні сполуки кальцію [10-11], розчинність яких зростає в присутності йонів H^+ , що викликає зростання концентрації йонів кальцію в приелектродному шарі. Йони Na^+ і K^+ при зростанні їх концентрації змінюють електродний потенціал кальцієвого електрода в напрямку протилежному дії потенціал-визначальних йонів (див. рис. 1). Вплив названих сторонніх йонів пояснюється зростанням йонної сили розчинів при зростанні концентрації цих чинників впливу. Відповідно активність йонів кальцію як наслідок зменшується.

Цей спосіб графічної презентації даних 4-х чинникового експерименту досить інформативний і потребує подальшого аналізу, але наочність деяких закономірних змін важко визначити і ще важче пояснити аудиторії. Характеристику впливу йонів тут можна дати тільки напівкількісну. Важко виявити міжйонну взаємодію, незважаючи на її проявлення в більш специфічній формі ніж при інших способах графічної презентації.

Наступний спосіб базується на презентації результатів за рівнями впливу чинників. Рівнями впливу називається кількість катіонів в розчині, які одночасно знаходяться при вищих концентраціях. В загальному випадку – це кількість чинників, характеристика яких одночасно змінена в визначеному плані напрямку. В досліджуваній системі присутні чотири катіони, вплив концентрацій (чинників) яких на електродну функцію (параметр оптимізації вивчається. Тому на схемі буде п'ять вертикальних ліній, розміщених на однаковій відстані одна від одної, з однаковим положенням нуля ординат, однаковим масштабом і напрямком зміни вектора ординати (електродної функції). Перша зліва лінія відповідає нульовому рівню впливу, тобто зразку, в якому концентрації всіх катіонів системи знаходяться на мінімумі. Номер кожної наступної лінії вказує відповідний рівень впливу. Значення електродної функції, що наносять на вісь впливу, залежать від плану експерименту (табл. 1). Номери відповідних зразків, що визначають точки на рівнях впливу, представлені в табл. 3.

Таблиця 3

Розподіл зразків за рівнями впливу для кожного електрода без поділу результатів залежно від концентрацій потенціал-визначального йону (2-й спосіб)

Рівні впливу				
0	1	2	3	4
1	2	4	8	16
	3	6	12	
	5	7	14	
	9	10	15	

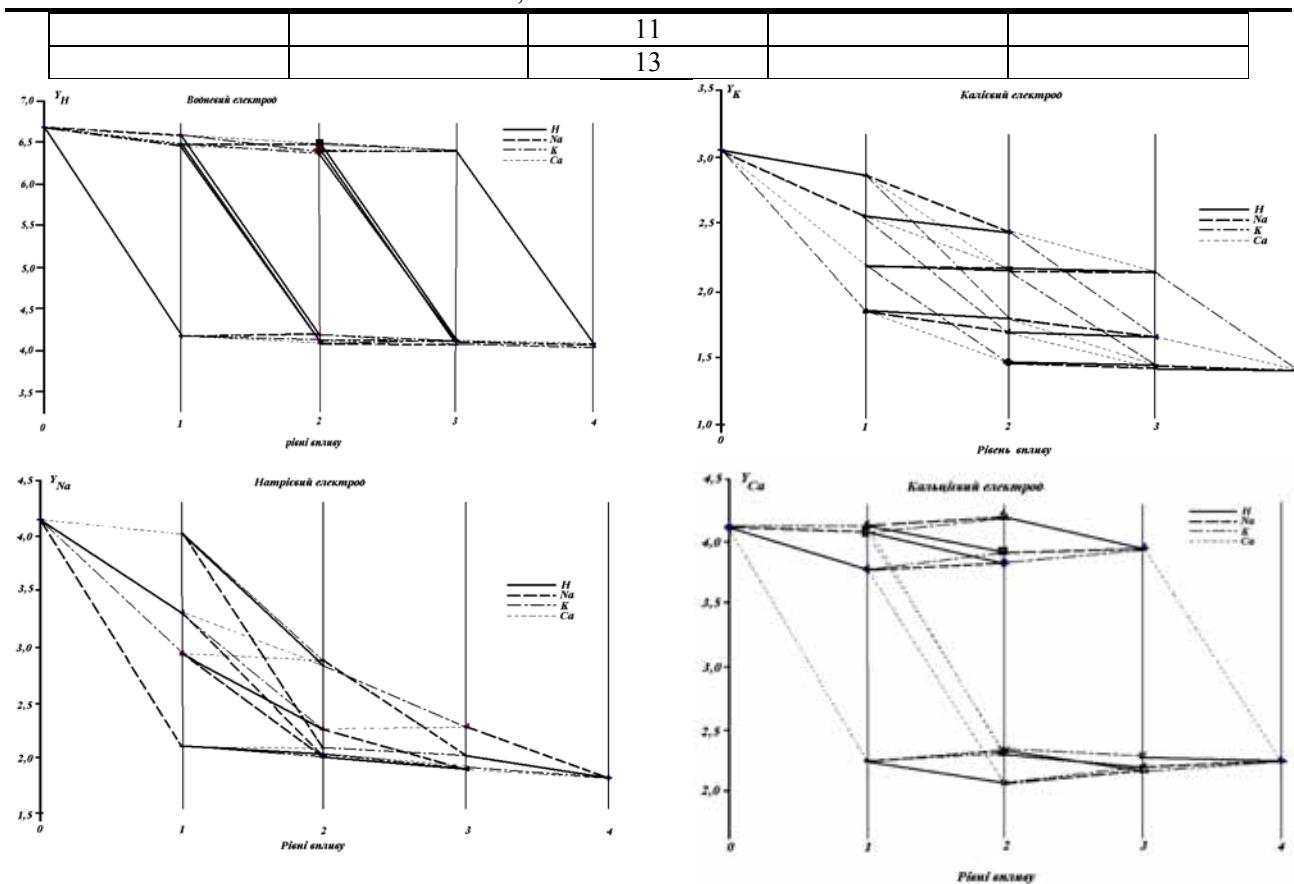


Рис. 2. Вплив йонів на відгук (Y) йон-селективних електродів залежно від рівня впливу без розділення результатів за рівнями концентрації потенціал-визначальних йонів

Побудовані за цією схемою графічні залежності для кожного електрода представлені на рис. 2. Вплив будь-якого з катіонів системи на роботу цих електродів можна прослідкувати по лініях, що з'єднують точки, які знаходяться на сусідніх рівнях впливу і відносяться до підвищення концентрації даного йону. Тип ліній визначений на рис. 2 для кожного катіону системи і не змінюється при переході від одного електрода до наступного. Основні закономірності впливу йонів на електродні функції досліджуваних електродів вже були визначені при аналізі першого способу графічної презентації даних експерименту. На даному рисунку вплив окремих йонів видимий більш помітно, а також краще видно, як змінюється цей вплив при переході від одного рівня до наступного. Для різних йонів чіткіше фіксується різниця в ступені впливу, який можна визначити за нахилом відповідних ліній до горизонталі. При уважному аналізі даних рисунка можна помітити, що ступінь впливу сторонніх йонів зменшується при зростанні концентрації потенціал-визначальних йонів. Побудувати таку залежність для окремого електрода значно простіше, ніж 4 різних сукупностей даних для кожного електрода в попередньому способі графічної презентації. Разом з тим, 2-й спосіб обтяжений великою кількістю ліній залежності, які іноді майже зливаються, коли селективність електродів мала. Тому краще розділити дані експерименту не тільки за рівнями впливу, яких, до речі, стане на 1 менше, але і за рівнями концентрацій потенціал-визначальних йонів. Значення електродної функції, що наносять на вісь впливу, залежать і від електрода і від плану експерименту (табл. 1). Номери відповідних зразків, що визначають точки на рівнях впливу, представлені в табл. 4.

Таблиця 4

Розподіл зразків за рівнями впливу для кожного електрода з поділом результатів залежно від концентрацій потенціал- визначального йону (3-й спосіб)

Водневий електрод				Натрієвий електрод				Калієвий електрод				Кальцієвий електрод			
0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
1	3	7	15	1	2	6	14	1	2	4	12	1	2	4	8
2	5	11	16	3	5	10	16	5	3	10	16	9	3	6	16
	9	13			9	13			9	11			5	7	
	4	8			4	8			6	8			10	12	

	6	12			7	12			7	14			11	14	
	10	14			11	15			13	15			13	15	

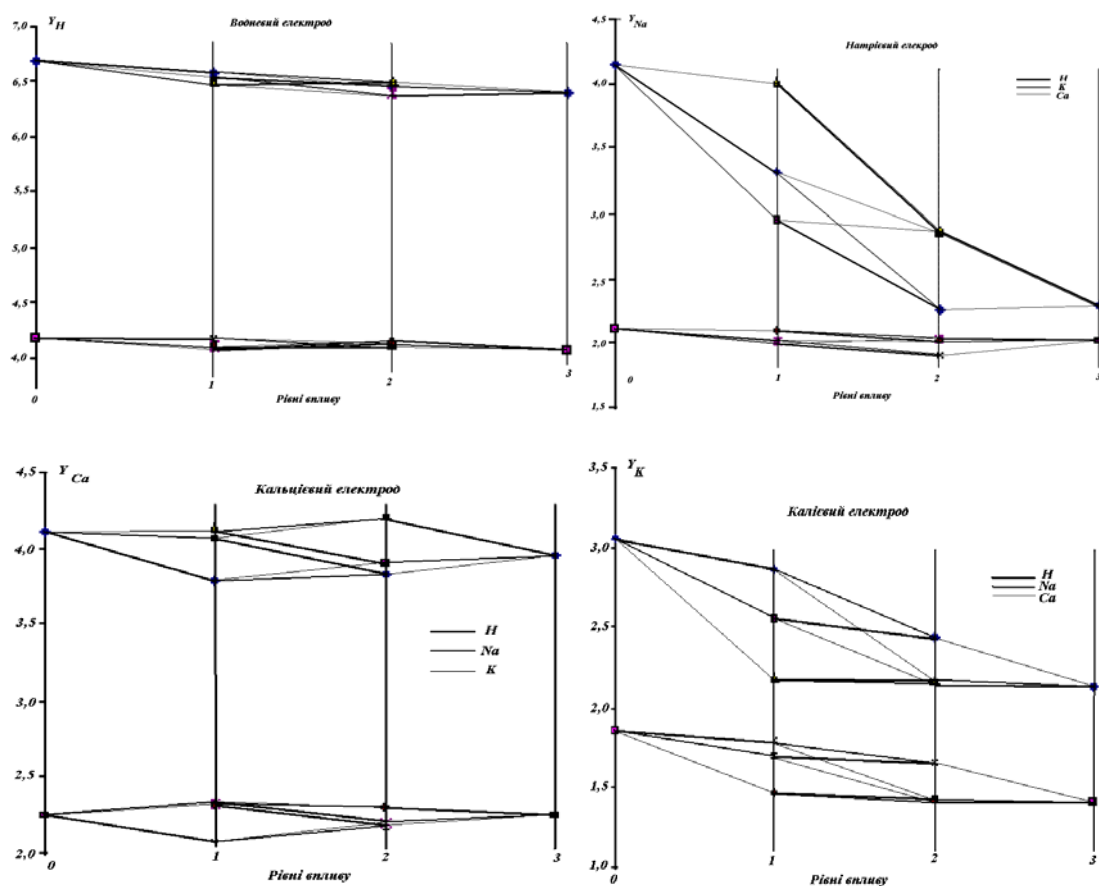


Рис. 3. Вплив йонів на відгук (Y) йон-селективних електродів залежно від рівня впливу з розділенням результатів за рівнями концентрації потенціал-визначальних йонів

При всіх перевагах попереднього способу графічної презентації результатів експерименту останній спосіб не має його недоліків: має меншу кількість рівнів впливу; меншу кількість ліній, що зв'язують точки на сусідніх рівнях впливу, а тому легше аналізувати отримані результати; чітко відокремлені одні від одних залежності, що показують вплив сторонніх йонів на електродну функцію при мінімальній і при максимальній концентраціях за планом потенціал-визначальних йонів.

Таким чином, нами проведений аналіз 3-х способів графічної презентації результатів 4-х чинникового планування експерименту в 4-х електродній системі на 2-х рівнях концентрацій в йоноселективній потенціометрії. Запропонований новий спосіб презентації даних експерименту за матрицею планування з виносом зразків, що містять максимальну концентрацію досліджуваного катіона в кінець плану.

РЕЗЮМЕ

Проведений аналіз трьох способів графічної презентації результатів чотирьохчинникового планування експерименту в 4-х електродній системі на 2-х рівнях концентрацій в йоноселективній потенціометрії та показані переваги і недоліки кожного способу.

РЕЗЮМЕ

Виконаний аналіз 3-х способів графической презентации результатов 4-х факторного эксперимента в 4-х электродной системе на 2-х уровнях концентраций в ионоселективной потенциометрии. Показаны преимущества и недостатки каждого способа.

SUMMARY

Three methods of graphical representation of data of four-factorial design was analyzed. Their advantages and lacks were showed.

ЛИТЕРАТУРА

1. Камман К. Работа с ионоселективными электродами / Камман К. - М.: Мир, 1980. - 284 с.
2. Лакшминараянах Н. Мембранные электроды / Лакшминараянах Н. - Л.: Химия, 1979. - 358 с.
3. Морф В. Принципы работы ион-селективных электродов и мембранный транспорт / Морф В. - М.: Мир, 1985. - 342 с.
4. Virtanen R. Analysis of multi-ion solution with several ion-selective electrodes / Virtanen R. // Conference on ion-selective electrodes. Budapest. - 1977. - P. 589-595
5. Ахметшин А. Аналіз чотирьохкомпонентних сумішей катіонів методом йоноселективної потенціометрії / Ахметшин А., Коробчук В., Ахметшина А. // Вісник Тернопільського приладобудівного інституту. - 1996. - 2/96. - С. 51-58
6. Ахметшин А. Проблеми наочності і практичного використання чотирифакторного математичного планування в йоноселективній потенціометрії при аналізі води / Ахметшин А., Барановський В., Ахметшина А., Коробчук В. // Вісник Тернопільського державного технічного університету. - 1997. - Т. 2. Вип. 1. - С. 62-69
7. Ахметшин А.Г. Планування експерименту в йоноселективній потенціометрії з метою аналізу і створення нових електродних систем / А.Г. Ахметшин, А.Г. Ахметшина, В.Р. Гевко, О.П. Приймак // Всеукр. конф. з аналіт. хімії: Тези доп. — Ужгород, -1998. — С. 163.
8. Приймак О.П. Дослідження природної води Тернопілля та контроль якості харчових продуктів комбінуванням методів йоноселективної потенціометрії та багаточинникового планування / Приймак О.П., Токарський О.С., Ахметшина А.Г., Ахметшин А.Г. // XV Укр. конф. з неорг. хімії з міжнародною участю. — К., 2001. — С. 300.
9. Приймак О.П. Обробка результатів аналізу при багаточинниковому плануванні експерименту в йоноселективній потенціометрії / Приймак О.П., Барановський В.С., Ахметшин А.Г. // Восьма наук. конф. "Львівські хімічні читання". — Львів, 2000. — С. 1.
10. Ахметшин А.Г. Чинники впливу на кальцієву функцію електродів типу "покритего дроту" на основі триалілфосфату / Ахметшин А.Г., Ахметшина А.Г., Токарський О.С. // Наукові записки Тернопільського держ. пед. ун-ту ім. В. Гнатюка. Сер. хім. — 1999. — № 3. — С. 11-19.
11. Tokarsky A.S. Some problems of coated-wire calcium ion-selective electrodes fabrications / Tokarsky A.S., Akhmetshina A.G., Akhmetshin A.G. // Ternopil State Teacher-Training University, Ternopil State Technical University. — Odessa. - 1999. - P.93-95
12. Akhmetshin A. Use of four-factorial design in ion-selective potentiometry for analysis of multi-ionic solution / Akhmetshin A., Baranovsky V., Akhmetshina A. // Fresenius J. Anal. Chem. - 1998. - T. 361. - P.282-284
13. Ахметшина А. Использование мультиэлектродной системы для анализа молока на основе многофакторного планирования эксперимента / Ахметшина А., Ахметшин А., Приймак О., Токарський О., Гевко В. // Микросистемная техника №11. 2001. С. 25-29
14. Ахметшин А.Г. Использование мультиэлектродной системы для анализа молока / Ахметшин А.Г., Ахметшина А.Г., Токарський О.С., Гевко В.Р., Приймак О.П. // Всеросс. конф. «Сенсор -2000». — С-Пб., 2000. — С. 152.
15. Ахметшин А.Г. Новий підхід до використання йоноселективної потенціометрії в аналізі молока / Ахметшин А.Г., Приймак О.П., Токарський О.С., Ахметшина А.Г., Гевко В.Р. // Наукові записки Тернопільського держ. пед. ун-ту ім. В. Гнатюка. Сер. хім. — Тернопіль, 2000. — № 5. — С. 27-31.
16. Оптимизация эксперимента в химии и химической технологии / Ахназарова О. Л., Кафаров В. В. - М.: Высшая школа, 1978. - 329 с.
17. Неділько С. А. Математичні методи в хімії / Неділько С. А. — Київ, «Либідь». —2005. - 254 с.

Поступило до редакції 02.06.2011 р.

ПАМ'ЯТНІ ДАТИ

ПАМ'ЯТІ АКАДЕМІКА НАН УКРАЇНИ
МИРОНА ОНУФРІЙОВИЧА ЛОЗИНСЬКОГО

19 січня 2011 року раптово пішов з життя видатний вчений в галузі органічної хімії, директор інституту органічної хімії Національної академії наук України, академік НАН України Мирон Онufrійович Лозинський.

Мирон Онufrійович народився 22 серпня 1933 року у м. Куликів Львівської обл. в селянській родині. В 1956 році він закінчив хіміко-технологічний факультет Львівського політехнічного інституту. У 1956-1958 роках працював молодшим науковим співробітником Рубіжанської філії Науково-дослідного інституту органічних напівпродуктів і барвників Мінхімпрому СРСР. З 1958 року і до останніх днів працював в інституті органічної хімії НАН України, де пройшов шлях від аспіранта до академіка НАН України, директора інституту органічної хімії НАН України.

М.О. Лозинський зробив великий внесок у хімію гетероциклічних сполук та дослідження природи взаємозв'язку між будовою молекул, їх фізико-хімічними властивостями та характером біологічної активності. Ним створені та впроваджені в практику препарати для медицини, ветеринарії, сільського господарства, хімічні добавки до полімерних матеріалів, інгібітори накіпоутворення, антимікробні добавки до мастильно-охолоджувальних рідин.

Широко відомі дослідження М. О. Лозинського в області хімії гетероциклічних сполук, які мають велике як теоретичне так і практичне значення, зокрема з синтезу та реакційної здатності похідних арилгідразонілхлоридів та арилмідоілхлоридів аліфатичних дикарбонових кислот, які є важливими синтонами для одержання різноманітних типів гетероциклів. Ним відкрито перегруповання нітратів арилмідоілшавлевої кислоти в нітроаніліди шавлевої кислоти, знайдені нові реакції рециклізації гідразонів 2-ацилметил-1Н-бензімідазолів у нові гетерозаміщені похідні бензімідазолу і піразолу.

М.О. Лозинським із співробітниками виконано великий обсяг досліджень із вивчення реакційної здатності органічних сполук з активною метиленовою групою в реакції Яппа-Клінгемана та хімічних властивостей нових типів гетероциклічних систем – 5-арил-1,3-дитіан-1,1,3,3-тетраоксиду і 1,3-дитіентан-1,1,3,3-тетраоксиду. Також вперше синтезовано СН-кислоти – похідні флуорвмісних β -дикетонів, що містять атом кисню у фторованому фрагменті. З використанням цих синтонів одержані гетероциклічні сполуки з флуорвмісними замісниками.

У співдружності з працівниками інституту фізики Академії наук Білорусії і фізико-хімічним інститутом ім. О.В. Богатського НАН України (Одеса) синтезовані стійкі комплексні сполуки хелатного типу з рідкісноземельними елементами, досліджено їх люмінесцентні властивості та запропоновано їх використання як зсуваючих реагентів у ПМР-спектроскопії.

М.О. Лозинським встановлена залежність «будова – біологічна активність» для амінокислот, 2-меркаптоалкілзаміщених бензімідазолів, четвертинних амонієвих солей.

Під керівництвом М.О. Лозинського створено субстанції оригінальних лікарських препаратів – актопротектора «Бемітил», антигіпоксанту «Томерзол», антимікробного препарату «Ломаден». У співдружності з інститутом біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України та інститутом фармакології і токсикології АМН України впроваджено в медичну практику новий протипухлинний препарат «Мебіфон» для лікування захворювань молочної залози. Спільно зі співробітниками Українського

науково-дослідного інституту педіатрії, акушерства і гінекології АМН України в медичну практику впроваджено оригінальний утеростимулятор «Адемол».

Мирон Онуфрійович був співавтором понад 500 наукових праць, у тому числі 7 монографій та підручників, біля 300 авторських свідоцтв і патентів, 44 з яких впроваджені в народне господарство. Ряд його учнів здобули наукові ступені кандидата та доктора наук.

Він проводив значну науково-організаційну роботу як директор інституту органічної хімії НАН України, головний редактор «Журналу органічної та фармацевтичної хімії», заступник головного редактора «Українського хімічного журналу», член редколегії «Журналу органічної хімії», «Фармацевтичного журналу» та «Вісника фармації».

М.О. Лозинський був головою організаційних комітетів Українських республіканських конференцій з органічної хімії та міжнародних конференцій, присвячених пам'яті академіків НАН України О.В. Кірсанова, Л.М. Марковського, Ф.С. Бабишева, Українсько-Польсько-Молдавського симпозіуму з супрамолекулярної хімії, 11 Міжнародного семінару зі сполук включення, які проводив інститут органічної хімії НАН України. Він був заслуженим винахідником УРСР, членом науково-експертної ради Фармакологічного Центру МОЗ України, лауреатом премії ім. А.І. Кіпріанова НАН України.

Мирон Онуфрійович неодноразово відвідував Тернопільський національний педагогічний університету імені Володимира Гнатюка, був співголовою оргкомітету XVI Української конференції з органічної хімії та III Всеукраїнської конференції «Домбровські хімічні читання – 2007», які проводились на базі нашого вузу.

В особистості Мирона Онуфрійовича вдало поєднувалась велика компетентність із порядністю та інтелігентністю, що було причиною його високого авторитету в наукових та науково-педагогічних колах як в Україні, так і за кордоном.

Цей світ покинула людина багатогранного інтелекту і таланту, надзвичайного творчого потенціалу, сповнена ідеями і задумами, невичерпного оптимізму.

Світла пам'ять про Мирона Онуфрійовича Лозинського назавжди збережеться у серцях його колег, друзів, учнів та співробітників.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРІВ

В "Наукових записках Тернопільського національного педагогічного університету імені Володимира Гнатюка, Серія: хімія" друкуються результати завершених наукових досліджень вищих навчальних закладів та науково-дослідних установ України.

В Редакцію подаються статті українською мовою обсягом до 10 сторінок, а також оглядові статті, обсягом до 20 сторінок, які раніше не друкувались, з різних розділів хімії.

Стаття повинна бути оформлена таким чином: на першій сторінці в правому верхньому куті ініціали і прізвища авторів, нижче - назва установи, де виконана робота (для іногородніх авторів), нижче в лівому куті - шифр УДК, ще нижче - симетрично назва статті великими літерами. Текст статті обов'язково повинен включати:

Основну частину, в якій подається короткий огляд робіт в даній галузі, одержані результати дослідження та висновки. Експериментальну частину, з обов'язковим посиланням на прилади та методики проведення експерименту. Коротке резюме (до 500 знаків) українською, російською та англійською мовою.

Список літератури (літературні джерела нумеруються в порядку їх посилання в тексті).

При виборі одиниць вимірювання автори повинні дотримуватись міжнародної системи одиниць СІ (СТ СЕВ 1052-78).

Текст статті необхідно подавати до Редакції у вигляді текстових (MS Word XP, 2003, 2007) і графічних файлів (Corel Draw, PhotoShop, формати tif, pdf) на CD-R чи CD-RW дисках.

При наборі тексту статті слід користуватися наступними параметрами:

Гарнітура Times New Roman Cyr, Кегль(шрифт) – 12, інтервал – 1. Параметри сторінки А4 (всі поля по 1,5 см), нумерацію сторінок в тексті бажано не проставляти.

Таблиці та рисунки в статті обов'язково нумеруються. Дробову частину числа від цілої слід розділяти крапкою, а кількість знаків після коми повинна корелюватися з точністю вимірювань. Рисунки повинні бути виконані чітко і їх розмір не повинен перевищувати ½ сторінки. Для полегшення роботи Редакції доцільно копії рисунків подавати у вигляді окремих файлів.

Хімічні формули слід виконувати в спеціалізованих хімічних редакторах ISISDraw та CS ChemDraw (Times New Roman Cyr, 12). Не допускається представлення хімічних формул у вигляді малюнків MS Word та інших графічних редакторів. Математичні формули, а також математичні позначення (константи, функції) повинні бути виконані у редакторі формул MS Equation 3.0.

Матеріал на дисках слід супроводжувати роздрукованими на лазерному принтері рукописами.

"Наукові записки" виходять 2 рази на рік. Матеріали в Редакцію надсилати до 1 червня та 15 грудня поточного року.

В Редакцію подається:

- Лист від установи, де працює автор, з проханням про публікацію статті в "Наукових записках ТНПУ ім. Володимира Гнатюка".
- Рукопис статті - 1
- Реферат статті - 2 екземпляри.
- Акт експертизи про можливість її публікації - 1 екземпляр.
- Рецензія на статтю - 1 екземпляр.
- Довідка про авторів, в якій необхідно вказати установу де працює автор, науковий ступінь, посаду та адресу для листування.

Матеріали до статті можна також надсилати електронною поштою на адресу baranovsky@tnpu.edu.ua.

Редакція залишає за собою право повертати статті, що не відповідають вимогам, на доопрацювання або відмовити в їх публікації за відсутності усіх необхідних супровідних документів.

Адреса Редакції:

46027, м. Тернопіль, вул. М. Кривоноса, 2, корпус №1

Тернопільський національний педагогічний університет

імені Володимира Гнатюка

кафедра хімії

проф. Гришук Богдан Дмитрович (головний редактор)

доц. Барановський Віталій Сергійович (відповідальний секретар)

тел. (0352)43-59-01

E-mail: baranovsky@tnpu.edu.ua, grishchukb@mail.ru

Ахметшин А. Г. – кандидат хімічних наук, доцент кафедри хімії Тернопільського національного педагогічного університету ім. Володимира Гнатюка.

Барановський В. С. – кандидат хімічних наук, доцент кафедри хімії Тернопільського національного педагогічного університету ім. Володимира Гнатюка.

Барчина О. І. – аспірант Інституту фармакології та токсикології АМН України.

Василіук С. В. – кандидат хімічних наук, старший науковий співробітник кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету "Львівська політехніка".

Войтенко Л. В. – кандидат хімічних наук, доцент кафедри аналітичної і біонеорганічної хімії та якості води Національного університету біоресурсів і природокористування України (м. Київ).

Гришук Б. Д. – доктор хімічних наук, професор, завідувач кафедри хімії Тернопільського національного педагогічного університету ім. Володимира Гнатюка.

Демченко А. М. – доктор фармацевтичних наук, завідувач відділу фармакологічно активних речовин Інституту фармакології та токсикології АМН України.

Жиляк І. Д. – кандидат хімічних наук, доцент, завідувач кафедри хімії Уманського національного університету садівництва.

Загричук Г. Я. – кандидат хімічних наук, доцент кафедри фармацевтичної хімії Тернопільського державного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського.

Іванець Л. М. – кандидат хімічних наук, доцент кафедри фармацевтичної хімії Тернопільського державного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського.

Климнюк С. І. – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри мікробіології, вірусології та імунології Тернопільського державного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського.

Копілевич В. А. – доктор хімічних наук, професор, завідувач кафедри аналітичної і біонеорганічної хімії та якості води Національного університету біоресурсів і природокористування України (м. Київ).

Курач А. В. – хімік-технолог НВП «Укроргсинтез» (м. Чернігів).

Лубенець В. І. – доктор хімічних наук, професор кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету "Львівська політехніка".

Матійчук В. С. – кандидат хімічних наук, доцент кафедри органічної хімії Львівського національного університету ім. Івана Франка.

Монька Н. Я. – аспірант кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету "Львівська політехніка".

Новіков В. П. – доктор хімічних наук, професор, завідувач кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету "Львівська політехніка".

Обушак М. Д. – доктор хімічних наук, професор, завідувач кафедри органічної хімії Львівського національного університету ім. Івана Франка.

Пацула В. Р. – аспірант кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету "Львівська політехніка".

Петрушка Б. М. – завідувач лабораторіями кафедри хімії Тернопільського національного педагогічного університету ім. Володимира Гнатюка.

Покришко О. В. – кандидат медичних наук, асистент кафедри мікробіології, вірусології та імунології Тернопільського державного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського.

Поляк О. Б. – кандидат хімічних наук, доцент кафедри фармацевтичної хімії Тернопільського державного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського.

Прокопчук Н. М. – кандидат хімічних наук, асистент кафедри аналітичної і біонеорганічної хімії та якості води Національного університету біоресурсів і природокористування України (м. Київ).

Рибак Ю. О. – аспірант кафедри органічної хімії Львівського національного університету ім. Івана Франка.

Савченко Д. А. – кандидат хімічних наук, асистент кафедри аналітичної і біонеорганічної хімії та якості води Національного університету біоресурсів і природокористування України (м. Київ).

Смольський О. С. – кандидат біологічних наук, доцент Чернігівського національного педагогічного університету ім. Т. Г. Шевченка.

Суховєєв В. В. – доктор хімічних наук, професор, завідувач кафедри хімії Ніжинського державного університету ім. Миколи Гоголя.

Тулайдан Г. М. – кандидат хімічних наук, асистент кафедри хімії Тернопільського національного педагогічного університету ім. Володимира Гнатюка.

Шиян Г. Б. – молодший науковий співробітник кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету "Львівська політехніка".

Яцюк В. М. – аспірант кафедри хімії Тернопільського національного педагогічного університету ім. Володимира Гнатюка.

ЗМІСТ

ОРГАНІЧНА ХІМІЯ.....	3
М. І. Коротких, В. Ш. Сабєров, А. В. Кисельов, Н. В. Глиняна, К. О. Марічев, Т. М. Пехтерева, Г. В. Дударенко*, О. П. Швайка Інститут фізико-органічної хімії і вуглехімії НАН України * Інститут хімії високомолекулярних сполук НАН України.....	3
КАТАЛІТИЧНІ ВЛАСТИВОСТІ КАРБЕНОВИХ КОМПЛЕКСІВ ПЕРЕХІДНИХ МЕТАЛІВ У РЕАКЦІЇ ВІДНОВЛЕННЯ КЕТОНІВ І ІМІНІВ ІЗОПРОПАНОЛОМ У ЛУЖНОМУ СЕРЕДОВИЩІ	3
Ю. О. Рибак, В. С. Матійчук, М. Д. Обушак	11
Львівський національний університет ім. Івана Франка.....	11
ВЗАЄМОДІЯ 2-(3-ФЕНІЛ-2-ПРОПЕНІЛОКСИ)БЕНЗАЛЬДЕГІДІВ З БАРБИТУРОВИМИ КИСЛОТАМИ.....	11
А. М. Демченко, О.І.Барчина, В. В. Суховєєв*, О. С. Смольський**, А. В.Курач**.....	14
Інститут фармакології та токсикології АМН України *Ніжинський державний університет ім. Миколи Гоголя	14
**Чернігівський національний педагогічний університет ім. Т.Г.Шевченка	14
СИНТЕЗ ТА АНТИОКСИДАНТНІ ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ 2-R-(4,6-ДИПРОЛІДИН-1-ІЛ)-[1,3,5]-ТРИАЗИН-2-ІЛ)-N-ГІДРАЗИНОКАРБОТІОАМІДІВ.....	14
В. М. Яцюк*, В. С. Барановський, Б. Д. Грищук.....	20
Тернопільський національний педагогічний університет ім. В. Гнатюка	20
* Науково-дослідний експертно-криміналістичний центр	20
при УМВС України в Тернопільській області.....	20
КАТАЛІТИЧНА І НЕКАТАЛІТИЧНА ВЗАЄМОДІЯ ТЕТРАФЛУОРОБОРАТУ 1,4-ФНІЛЕНБІСДІАЗОНІУ З НУКЛЕОФІЛАМИ	20
С. В. Василюк.....	25
Національний університет “Львівська політехніка”	25
СИНТЕЗ ТА ПРОГНОЗОВАНИЙ СКРИНІНГ ФІЗІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ S-ГІДРОКСИ(АРИЛ)МЕТИЛОВИХ ЕСТЕРІВ 4-АЦЕТИЛАМІНОБЕНЗЕНТІОСУЛЬФОКИСЛОТИ	25
Б. М. Петрушка, Г.М. Тулайдан, О. В. Покришко*, С. І. Климнюк*, В. С. Барановський, Б. Д. Грищук*	27
Тернопільський національний педагогічний університет ім. В. Гнатюка	27
* Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського.....	27
СИНТЕЗ ТА АНТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ 2-ХЛОРО(ТІОЦІАНАТО)-2-БЕНЗИЛБУТАНДІОВИХ КИСЛОТ	27
Н. Я. Монька, В. Р. Пацула, С. В. Василюк, Г. Б. Шиян, В. І. Лубенець, В. П. Новіков.....	31
Національний університет “Львівська політехніка”	31
СИНТЕЗ АЛКІЛОВИХ ЕСТЕРІВ ТІОСУЛЬФОКИСЛОТ З СУЛЬФАМІДНИМИ ФРАГМЕНТАМИ ТА ПРОГНОЗОВАНИЙ СКРИНІНГ ЇХ ФІЗІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ.....	31
НЕОРГАНІЧНА, АНАЛІТИЧНА ТА ФІЗИЧНА ХІМІЯ	36
І. Д. Жилияк, В. А. Копілевич*, Л. В. Войтенко*, Д. А. Савченко*, Н. М. Прокопчук*	36
Уманський національний університет садівництва	36
* Національний університет біоресурсів і природокористування, м.Київ	36
СИНТЕЗ І ТЕРМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ГЕТЕРОМЕТАЛЬНОГО АКВААМІНОДИФОСФАТУ $NiCuP_2O_7 \cdot 3NH_3 \cdot 3.5H_2O$	36
Л. М. Іванець, О. Б. Поляк, Г. Я. Загричук.....	41
Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського	41
КАТАЛІТИЧНИЙ ВПЛИВ ТРЕТИННИХ АМІНІВ І ПІРИДИНІВ НА РЕАКЦІЮ ГІДРАЗИДУ О,О-ДИФЕНІЛТІОФОСФОРНОЇ КИСЛОТИ З ФЕНІЛІЗОТІОЦІАНАТОМ.....	41
А.Г. Ахметшин	44
Тернопільський національний педагогічний університет ім. Володимира Гнатюка	44
АНАЛІЗ СПОСОБІВ ПРЕЗЕНТАЦІЇ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ДАНИХ В ЙОННОСЕЛЕКТИВНІЙ ПОТЕНЦІОМЕТРІЇ ПРИ ЧОТИРЬОХЧИННИКОВОМУ ПЛАНУВАННІ В СИСТЕМІ З ЧОТИРЬОХ ЕЛЕКТРОДІВ	44
ПАМ’ЯТНІ ДАТИ	52

ЗМІСТ

ПАМ'ЯТІ АКАДЕМІКА НАН УКРАЇНИ МИРОНА ОНУФРІЙОВИЧА ЛОЗИНСЬКОГО.....	52
ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРІВ	56
АВТОРИ НОМЕРУ	57



Здано до складання 14.12.2009. Підписано до друку 22.12.2009. Формат 60×84/18. Папір друкарський. Умовних друкованих аркушів 5,9. Обліково видавничих аркушів 6,6. Замовлення № 12. Наклад 200 прим.
Видавництво ТНПУ ім. Володимира Гнатюка 46027, м. Тернопіль, вул. М. Кривоноса, 2. Свідоцтво про реєстрацію ТР №241, від 18.11.97