

В. Б. ДІСТАНОВ, Л. С. МИРОНЕНКО, Т. В. ФАЛАЛЄЄВА, А. А. ПОРОДНОВ, Є. А. ГОЛУБЕНКО

ГІДРАЗОНІ І ФОРМАЗАНИ – ДОСЛІДЖЕННЯ І ТЕХНОЛОГІЯ

Вірусні інфекції — це постійна проблема здоров'я людства. Зростаюча небезпека вірусних інфекцій породжує необхідність пошуку нових протівірусних препаратів, які не є токсичними для людини. Створення безпечних та ефективних протівірусних препаратів складне, оскільки віруси використовують клітини хазяїна для реплікації. Більш того, основна складність розробки вакцин та протівірусних препаратів пов'язана з варіацією вірусу. Одна з тенденцій синтезу нових похідних вже існуючих протівірусних препаратів орієнтована на створення нового, більш ефективного препарату. Стаття присвячена синтезу та дослідженню гідразонів і формазанів – потенційних протівірусних препаратів. Було досліджено вплив електронної природи замісників і їх місцезнаходження в альдегідній частині молекули формазанів на їхню біологічну активність. Вивчений вплив цих факторів на умови протікання реакції при одержанні гідразонів (температурний режим, рН середовища, час реакції). На підставі цих даних були удосконалені методики отримання гідразонів і формазанів. З використанням програми PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances), проведено розрахунок біологічної активності синтезованих формазанів, який показав, що ці сполуки ефективні проти ряду культур (*P.aeruginosa*, *E.coli*, *S.aureus*, *B.subtilis*, *C.albicans*). Доведена можливість використання синтезованих формазанів у якості біологічно активних речовин, які по своїм характеристикам не поступаються закордонним аналогам. Розроблені принципові і технологічні схеми отримання гідразонів і формазанів при їхньому можливому впровадженні в промислове виробництво. Результати досліджень показали перспективність пошуку нових продуктів в цьому ряду сполук для подальшої рекомендації найбільш ефективної похідної в медичних дослідженнях.

Ключові слова: гідразони, формазани; біологічна активність; протівірусні препарати; програма PASS; арилідіазоній хлорид; азосполучення; діазотування.

В. Б. ДІСТАНОВ, Л. С. МИРОНЕНКО, Т. В. ФАЛАЛЄЄВА, А. А. ПОРОДНОВ, Є. А. ГОЛУБЕНКО

ГІДРАЗОНІ І ФОРМАЗАНИ – ДОСЛІДЖЕННЯ І ТЕХНОЛОГІЯ

Вирусные инфекции – это постоянная проблема здоровья человечества. Растущая опасность вирусных инфекций порождает необходимость поиска новых противовирусных препаратов, которые не являются токсичными для человека. Создание безопасных и эффективных противовирусных препаратов сложное, поскольку вирусы используют клетки хозяина для репликации. Более того, основная сложность разработки вакцин и противовирусных препаратов связана с вариацией вируса. Одна из тенденций синтеза новых производных уже существующих противовирусных препаратов ориентирована на создание нового, более эффективного препарата. Статья посвящена синтезу и исследованию гидразонов и формазанов – потенциальных противовирусных препаратов. Исследовано влияние электронной природы заместителей и их местонахождение в альдегидной части молекулы формазанов на их биологическую активность. Изучено влияние этих факторов на условия протекания реакции при получении гидразонов (температурный режим, рН среды, время реакции). На основании этих данных усовершенствованы методики получения гидразонов и формазанов. С использованием программы PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances), проведен расчет биологической активности синтезированных формазанов, который показал, что эти соединения эффективны против ряда культур (*P.aeruginosa*, *E.coli*, *S.aureus*, *B.subtilis*, *C.albicans*). Доказана возможность использования синтезированных формазанов в качестве биологически активных веществ, которые по своим характеристикам не уступают зарубежным аналогам. Разработаны принципиальные и технологические схемы получения гидразонов и формазанов при их возможном внедрении в промышленное производство. Результаты исследований показали перспективность поиска новых продуктов в этом ряду соединений для дальнейшей рекомендации наиболее эффективного производного в медицинских исследованиях.

Ключевые слова: гидразоны; формазаны; биологическая активность; противовирусные препараты; программа PASS; арилдiazоний хлорид; азосочетание; диазотирование.

V. B. DISTANOV, L. S. MYRONENKO, T. V. FALALEEVA, A. A. PORODNOV, E. A. GOLUBENKO

HYDRAZONES AND FORMAZANS - INVESTIGATION AND TECHNOLOGY

Viral infections are a constant human health problem. The growing danger of viral infections necessitates the search for new antiviral drugs that are not toxic to humans. Creating safe and effective antiviral drugs is difficult because viruses use host cells for replication. Moreover, main difficulty in developing vaccines and antiviral drugs is related to virus variation. One of the trends in the synthesis of new derivatives of existing antiviral drugs is focused on creating a new, more effective drug. This paper is devoted to the synthesis and research of hydrazones and formazans – potential antiviral drugs. Viral infections are a permanent problem of human health. Growing danger of viral infections gives rise to the need to find new antiviral drugs that are not toxic to humans. Creating safe and effective antiviral drugs is complicated as viruses use host cells for replication. Moreover, the basic complexity of vaccines and antiviral drugs development is associated with the virus variation. One of the trends in synthesis of new derivatives of existing viricides is focused on the creation of a new, more effective drug. Influence of electronic nature and location of substituents in aldehyde part of formazan molecule on their biological activity was studied. Influence of these factors on the reaction conditions during of hydrazones obtaining (temperature, pH, reaction time) was investigated. Based on these data, methods for preparing hydrazones and formazans have been improved. Using the PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) program, it was made a calculation of biological activity synthesized formazans, which showed that these compounds are effective against a number of cultures (*P.aeruginosa*, *E.coli*, *S.aureus*, *B.subtilis*, *C.albicans*). Possibility of using synthesized formazans as biologically active substances, which by their characteristics are not inferior to foreign analogues, has been proved. Principle circuits and manufacturing schemes have been developed for hydrazones and formazans obtaining with their possible introduction into industrial production. Research results showed the promise of finding new products in this series of compounds for further recommendation of the most effective derivative in medical research.

Keywords: hydrazones; formazans; biological activity; antiviral drugs; program PASS; aryldiazonium chloride; azocoupling; diazotization.

Вступ. Вірусні інфекції – це постійна проблема здоров'я людства. Зростаюча небезпека вірусних інфекцій породжує необхідність пошуку нових противірусних препаратів, які не є токсичними для людини. Створення безпечних та ефективних проти-вірусних препаратів складне, оскільки віруси використовують клітини хазяїна для реплікації. Більш того, основна складність розробки вакцин та противірусних препаратів пов'язана з варіацією вірусу. Одна з тенденцій синтезу нових похідних вже існуючих противірусних препаратів орієнтована на створення нового, більш ефективного препарату.

Постановка проблеми. Цікавим об'єктом синтезу є формазани – клас органічних речовин з різноманітною біологічною активністю, в молекулах яких є азогідразонна група.

Біологічне і промислове застосування формазанів починається від використання їх в якості аналітичних реагентів та барвників, і закінчується, насамперед цікавим для нас, застосуванням у фармакології. Вони знайшли широке практичне використання як барвники, індикатори окисно-відновних реакцій та інше. У медицині формазани використовуються за рахунок їх антиоксидантних, противірусних, протимікробних, обезболюючих, анти-гельмінтних та інших властивостей [1-6].

Важливою перевагою в синтезі формазанів є достатньо легкі та дешеві способи їх отримання, доступність вихідних речовин і швидкість процесів синтезу.

Мета і задачі досліджень. Метою даної роботи є синтез гідразонів і формазанів з замісниками різної природи в альдегідній частині молекули, дослідження впливу замісників на протікання реакції при отриманні гідразонів, вивчення біологічної активності синтезованих формазанів. Розробка принципової і технологічної схем їх виробництва при промисловому впровадженні.

Для досягнення заданої мети поставлено наступні задачі:

- синтезувати похідні гідразонів і формазанів з замісниками різної електронної природи;
- дослідити вплив замісників на течію реакції;
- визначити противірусну активність синтезованих формазанів;
- розробити принципові і технологічні схеми отримання гідразонів і формазанів при її можливому впровадженню в виробництво.

Викладення основного матеріалу досліджень. Актуальною проблемою на даний час є розробка нових лікарських препаратів і біологічно активних речовин, які можуть поліпшити стан здоров'я людини. Тим більше, що останні дослідження вчених з використанням штучного інтелекту виявили майже 6000 нових вірусів.

Окрім цього австралійські вчені знайшли у безхребетних 1445 раніше невідомих вірусів, в тому числі смертельно небезпечних [7].

А наскільки вони небезпечні? Яку шкоду вони можуть принести? Відповіді на даний час не має.

Для цього треба бути завжди готовим. В цьому полягає задача дослідників.

Багато яких класів органічних сполук мають неабияку біологічну активність. І одним з класів органічних сполук, які можуть допомогти вирішенню цього питання є формазани.

Багато досліджень присвячено дії формазанів на грампозитивні (*B. subtilis*, *M. luteus*, *B. sphaericus*, *S. aureus*) та грамнегативні (*C. violaceum*, *K. aerogenes*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. Paratyphi A*) організми у порівнянні зі стандартними антибактеріальними агентами, як пеніцилін та стрептоміцин при однакових умовах порівняння [8-12].

Вірусні інфекції – це постійна проблема здоров'я людства. Зростаюча небезпека вірусних інфекцій породжує необхідність пошуку нових противірусних препаратів, які не є токсичними для людини. Створення безпечних та ефективних противірусних препаратів складне, оскільки віруси використовують клітини хазяїна для реплікації. Більш того, основна складність розробки вакцин та противірусних препаратів пов'язана з варіацією вірусу, його мутагенністю та призвичаюватися до антибіотиків тощо.

Однак гостро стоїть проблема лікування людини після хірургічних втручань або після опікових травм. Перепоною цього є деякі бактерії, які заважають загоюванню поранених місць та не дають можливості скорішого одужання людини.

Як показали попередні дослідження [8-12], деякі формазани являються перспективними для боротьби з наступними культурами: *P. Aeruge-nosa*, *E. coli*, *S. aureus*, *B. subtilis*, *C. albicans*.

Реакція діазонієвих сполук з гідразонами альдегідів є основним способом отримання 1,3,5-тріарилзаміщених формазанів.

Але, слід відзначити, що будова вихідних продуктів, наявність замісників, які можуть впливати на протікання реакції за рахунок просторової дії або утворення внутрішньомолекулярних зв'язків (ВМЗ) завжди повинні враховуватися при розробці методики отримання нових похідних в будь якому класі органічних сполук. Ці фактори були нами враховані при визначенні і розробці методик як гідразонів, так і формазанів.

Дійсно, при використанні альдегідів, з замісниками в о-положенні, вихід кінцевих продуктів значно менший. Для підвищення виходу були потрібні більш жорсткі умови (підвищена температура, тривалість процесу). Як показали наші попередні дослідження [13-17], електронна природа замісників в будь якій частині молекули суттєво впливає на властивості синтезованих речовин. На цьому етапі роботи ми зосередились на вивченні впливу природи замісників, які знаходяться в альдегідній частині молекули. Тому більша частина роботи була присвячена синтезу різноманітних гідразонів бензальдегіду. При цьому використовувались як похідні бензальдегіду, так і гетерильні альдегіди. На підставі синтезованих гідразонів було синтезовано декілька формазанів.

Повнота проходження реакції та чистота продуктів контролювалась методом тонкошарової хроматографії на пластинках «Silufol» (елюент –діоксан), а також підтверджена даними високоефективної

рідинної хроматографії на хроматографі LC 5000 дані наведені на прикладі 2,4-диніт-рофенілгідразону 4-піридинкарбальдегіду (див. рис. 1).

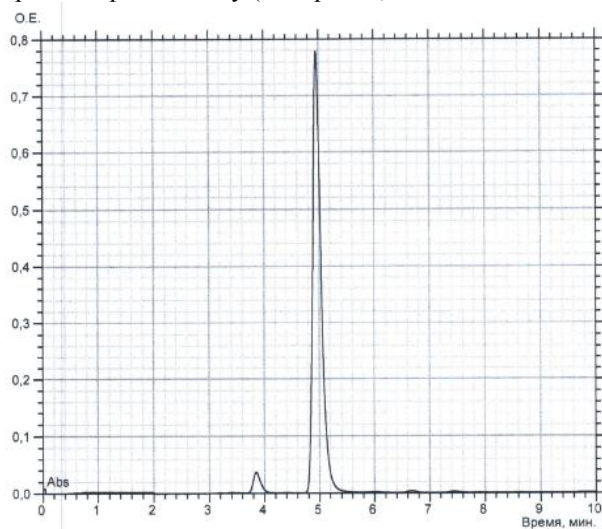


Рисунок 1 – Хроматограма 2,4-динітрофенілгідразону 4-піридинкарбальдегіду

Для підтвердження структури синтезованих гідразонів і формазанів на спектрофотометрі Specord M-40 були виміряні їх спектри поглинання в етанолі (див. рис. 2), який вважається еталоном при підтвердженні будови отриманої сполуки. Максимуми поглинання гідразонів знаходяться в області 340-350 нм. В той же час довгохвильова полоса поглинання у відповідних формазанів зміщується на 60-70 нм в довгохвильову область спектру. При цьому спостерігається зменшення інтенсивності поглинання.

На рис. 2 наведені спектри поглинання гідразону і відповідного формазану, отриманого з використанням метоксибензальдегіду.

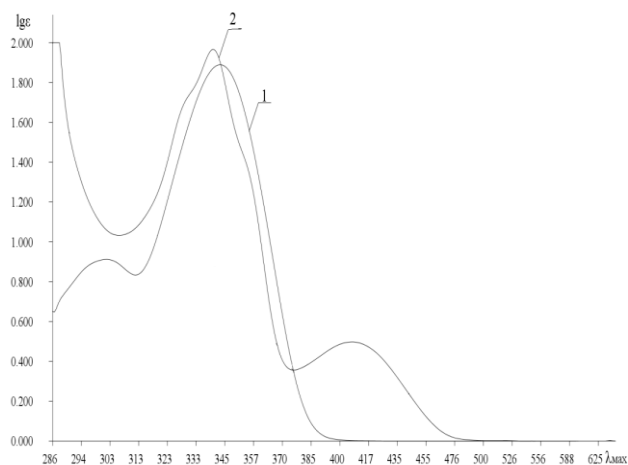


Рисунок 2 – Спектри поглинання 2,4-динітро-фенілгідразону 4-метоксибензальдегіду (1), 1-(5-сульфонафтил)-3-(4-метоксифеніл)-5-(2,4-динітрофеніл)фенілформазану (2) в етанолі

Як видно з рисунку довгохвильова частина спектру поглинання гідразону одногорба. А це є ще одним підтвердженням того, що отримана речовина є

достатньо чистою. В той же час у спектрі формазану з'являється більш довгохвильова полоса з максимумом 415 нм. Цей ефект пов'язаний зі збільшенням хромофорної системи молекули, а також з утворенням крос-спряженої системи. А це, в свою чергу, призводить до поглиблення кольору барвника.

Будова отриманих сполук підтверджується даними елементного аналізу на Нітроген за методом Дюма-Прегдтля (див. табл. 1, 2).

Так як з літературних джерел відомо, що і гідразони і формазани мають широкий спектр біологічної активності [1-4], ми визначили можливу біологічну активність синтезованих сполук. Програма, яка використана в нашій роботі, дозволяє прогнозувати велику кількість ймовірних видів біологічної активності речовини на основі її структурної формули з використанням єдиного опису хімічної структури і універсального математичного алгоритму встановлення залежностей «структура-активність». Програма носить назву PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances), а її сучасна версія прогнозує 6825 видів біологічної активності за структурною формулою хімічної речовини, включаючи основні і побічні фармакологічні ефекти, механізми дії, мутагенність, канцерогенність, тератогенність і ембріотоксичність [18-21].

Середня точність прогнозу за допомогою програми PASS C&T (текучий контроль з черговим виключенням по одній сполуки з ряду, який досліджується) складає 84 %.

Оцінка біологічної активності в PASS C&T має вид значень (так/ні). Результати прогнозу, які наведені (див. табл. 3-6), окрім назви активності вміщують оцінку можливості присутності (P_a) будь якої активності.

Метою нашого дослідження є пошук базових структур для лікарських засобів, які представляють собою елементи новини і мають необхідні показники селективності, для яких $P_a > 0.3$.

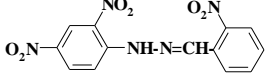
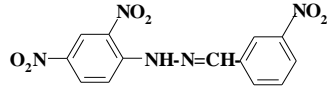
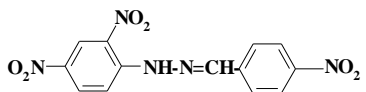
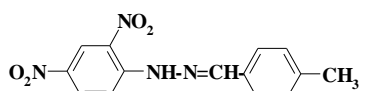
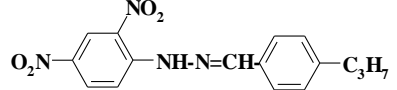
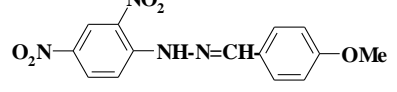
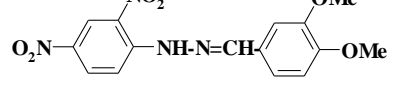
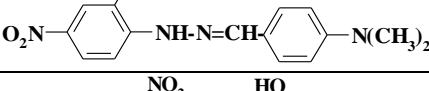
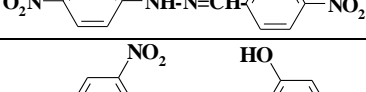
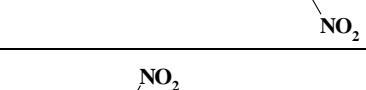
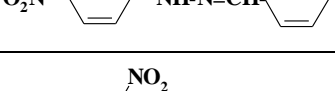
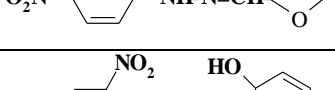
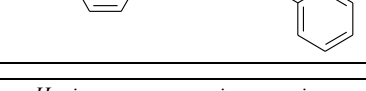
Як можна побачити з наведених таблиць 3-6, запропоновані сполуки можуть мати багато різноманітну активність. Окрім того ці формазани також мають противірусну і антибактеріальну активність.

Синтезовані похідні формазанів розглядаються нами як потенційні біологічно активні речовини.

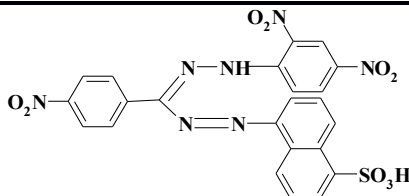
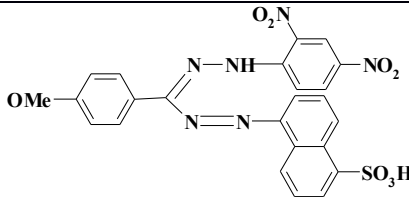
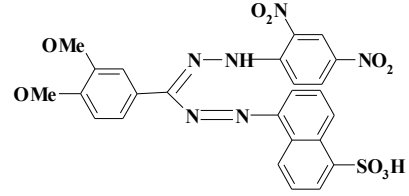
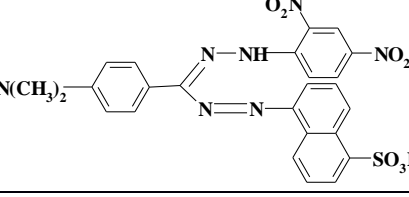
Біологічно активні речовини (БАР) – це сполуки, які внаслідок своїх фізико-хімічних властивостей мають певну специфічну активність і виконують, змінюють або впливають на каталітичну, енергетичну, пластичну, регуляторну або інші функції в організмі. За одиницю біологічної активності хімічної речовини приймають мінімальну кількість цієї речовини, здатної пригнічувати розвиток чи затримувати ріст певного числа клітин, тканин стандартного штаму (біотесту в одиниці поживного середовища).

В таблиці 7 наведені дані з досліджень антимікробної дії синтезованих нами сполук.

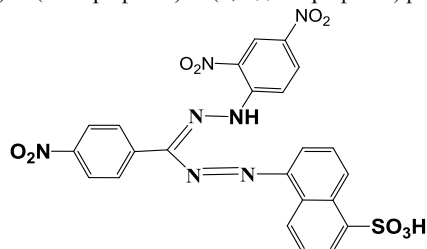
Таблиця 1 – Вихід, температури плавлення та дані елементного аналізу синтезованих гідразонів

Сполука	Вихід, %	T _{пл.} , °C	Елементний аналіз			
			Знайдено N, %	Брутто-формула	Вираховано N, %	Колір гідразону
	88.5	251-252	21.07 21.03	C ₁₃ H ₉ N ₅ O ₆	21.14	помаранч.
	86.1	190-191	21.01 20.97	C ₁₃ H ₉ N ₅ O ₆	21.14	помаранч.
	93.3	310-311	21.18 21.05	C ₁₃ H ₉ N ₅ O ₆	21.14	жовтий
	83.3	240-242	18.50 18.47	C ₁₄ H ₁₂ N ₄ O ₄	18.66	корич.
	78.4	237-238	16.93 16.98	C ₁₆ H ₁₆ N ₄ O ₄	17.07	помаранч.
	93.2	251-253	17.48 17.57	C ₁₄ H ₁₂ N ₄ O ₅	17.70	червоний
	66.6	260-261	16.07 16.11	C ₁₅ H ₁₄ N ₄ O ₆	16.18	бордо
	79.3	237-238	21.17 21.14	C ₁₅ H ₁₅ N ₅ O ₄	21.28	чорний
	86.9	327-329	20.01 20.09	C ₁₃ H ₉ N ₅ O ₇	20.17	помаранч.
	85.7	315-316	20.27 20.18	C ₁₃ H ₉ N ₅ O ₇	20.17	помаранч.
	76.1	189-191	24.21 24.31	C ₁₂ H ₉ N ₅ O ₄	24.4	помаранч.
	93.3	199-200	20.16 20.21	C ₁₁ H ₉ N ₄ O ₅	20.27	бордо
	93.1	301-302	15.87 15.89	C ₁₇ H ₁₂ N ₄ O ₅	15.95	помаранч.

Таблиця 2 – Вихід, температури плавлення та дані елементного аналізу синтезованих формазанів

Сполука	Вихід, %	T _{пл} , °C	Елементний аналіз		
			Знайдено N, %	Брутто-формула	Вираховано N, %
	80	220-222	19.49 19.47	C ₁₃ H ₁₀ N ₄ O ₄	19.58
	76	235-237	18.39 18.44	C ₁₃ H ₁₀ N ₄ O ₅	18.54
	75	257-259	11.27 11.29	C ₂₃ H ₁₆ N ₆ SO ₇	11.38
	71	273-275	10.93 10.87	C ₂₃ H ₁₆ N ₆ SO ₈	11.02

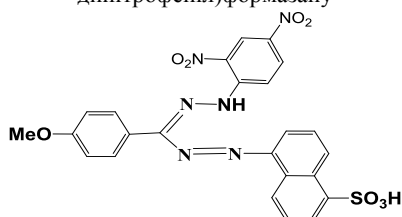
Таблиця 3 – Розрахована біологічна активність 1-(5сульфо-нафтил)-3-(4-нітрофеніл)-5-(2,4-динітрофеніл)формазану



P _a	P _i	Активність
0.907	0.002	інгібітор γ-гуанідинобутиральдегід дегідрогенази
0.881	0.002	інгібітор амінобутиральдегід дегідрогенази
0.844	0.004	інгібітор гліцеринового ефіру монооксигенази
0.840	0.007	інгібітор арилацетонітрилази
0.789	0.007	інгібітор бісфосфогліцерат фосфатази
0.768	0.003	інгібітор алкоголь О-ацетилтрансферази
0.730	0.002	антигеморагічний (кровоспинний)
0.679	0.007	хвороблива чутливість очей, неактивний
0.695	0.031	інгібітор бензоат-кофермент А лігази
0.676	0.015	інгібітор супероксиддисмутази
0.642	0.001	інгібітор азобензен редуктази

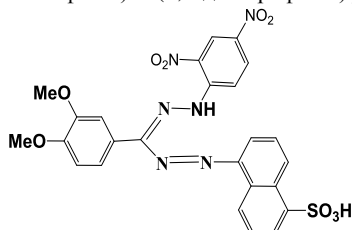
0.638	0.032	ГСТ А субстрат
0.606	0.005	інгібітор манозил-глікопротеїн ендо-β-N-ацетилглюкозамінази
0.600	0.011	інгібітор S-формілглютаціон гідролази
0.585	0.003	інгібітор 1,2-α-L-фукосідази
0.583	0.009	інгібітор саліцилат 1-монооксигенази
0.575	0.005	інгібітор гліцин-тРНК лігази
0.584	0.015	інгібітор полі(α-L-гулуранат)ліази
0.537	0.013	подразнення шкіри, інертний
0.561	0.039	стимулятор агрегації тромбоцитів
0.517	0.004	протівовірусний (епідемічний грип, інфлюєнца А)
0.521	0.009	протівопротозойний (амеба)
0.518	0.011	протитуберкульозний
0.500	0.003	інгібітор малеат ізомерази
0.501	0.004	інгібітор метилглутамат дегідрогенази
0.445	0.040	енхансер експресії 3-гідрокси-3-метилглутарил-КоА синтази 2
0.463	0.068	терапія клітин у стані злякисного переродження, передракових
0.428	0.033	протівомікобактеріальний
0.494	0.102	інгібітор глікозилфосфотиділінозітол фосфоліпази D
0.391	0.003	інгібітор 5-аміноімідазол-4-карбоксамід рибонуклеотид трансформулази
0.507	0.132	защитное приспособление, относящееся к слизистой оболочке
0.392	0.025	інгібітор PfA-M1 амінопептидази
0.442	0.080	протівовірусний (пикорнавірус)
0.369	0.008	інгібітор фосфогліцерат мутази

Таблиця 4 – Розрахована біологічна активність 1-(5-сульфонафтил)-3-(4-метоксибеніл)-5-(2,4-динітрофеніл)формазау



Pa	Pi	Активність
0.796	0.005	інгібітор монооксигенази гліцеринового ефіру
0.776	0.004	інгібітор амінобутиральдегід дегідрогенази
0.773	0.005	інгібітор γ -гуанідінобутиральдегід дегідрогенази
0.717	0.004	інгібітор алкоголь О-ацетилтрансферази
0.674	0.008	хвороблива чутливість очей, неактивний
0.583	0.001	інгібітор азобензен редуктази
0.534	0.004	інгібітор 1,2- α -L-фукосідази
0.524	0.007	інгібітор гліцин-тРНК лігази
0.508	0.003	антигеморагічний (кровоспинний)
0.542	0.051	інгібітор бензоат-кофермент А лігази
0.533	0.042	терапія клітин у стані злякисного переродження, передракових
0.495	0.013	протитуберкульозний
0.464	0.019	подразнення шкіри, інертний
0.445	0.005	противовірусний (епідемічний грип, інфлюєнца А)
0.456	0.016	противопротозойний (амеба)
0.439	0.004	інгібітор малеат ізомерази
0.472	0.044	інгібітор супероксиддисмутази
0.433	0.031	противомікобактеріальний
0.335	0.070	противопротозойний (трипаносома)
0.350	0.159	противовірусний (пикорнавірус)

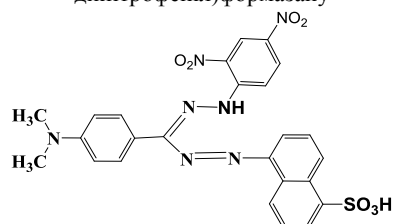
Таблиця 5 – Розрахована біологічна активність 1-(5-сульфонафтил)-3-(3,4-диметоксибеніл)-5-(2,4-динітрофеніл)формазау



Pa	Pi	Activity
0.780	0.006	інгібітор монооксигенази гліцеринового ефіру
0.754	0.004	інгібітор амінобутиральдегід дегідрогенази
0.738	0.005	інгібітор γ -гуанідінобутиральдегід дегідрогенази

0.710	0.005	інгібітор алкоголь О-ацетилтрансферази
0.709	0.005	хвороблива чутливість очей, неактивний
0.613	0.021	терапія клітин у стані злякисного переродження, передракових
0.575	0.001	інгібітор азобензен редуктази
0.549	0.008	інгібітор манноцил-глікопротеїн ендо- β -N-ацетилглюкозамінази
0.613	0.021	терапія клітин у стані злякисного переродження, передракових
0.575	0.001	інгібітор азобензен редуктази
0.561	0.028	інгібітор супероксиддисмутази
0.528	0.004	інгібітор 1,2- α -L-фукосідази
0.515	0.003	антигеморагічний (кровоспинний)
0.516	0.008	інгібітор гліцин-тРНК лігази
0.508	0.012	протитуберкульозний
0.502	0.015	подразнення шкіри, інертний
0.520	0.054	інгібітор бензоат-кофермент А лігази
0.432	0.004	інгібітор малеат ізомерази
0.431	0.006	противовірусний (епідемічний грип, інфлюєнца А)
0.442	0.029	противомікобактеріальний
0.430	0.020	противопротозойний (амеба)
0.410	0.007	інгібітор метилглутамат дегідрогенази
0.404	0.012	інгібітор коензим-В сульфетилтіо-трансферази
0.401	0.013	речовина-антагоніст лейкемії мієлоїдних клітин-1
0.404	0.021	антисептичний засіб
0.409	0.044	субстрат UGT2B12
0.401	0.053	підсилювач експресії 3-гідрокси-3-метилглутарил-КоА синтази 2

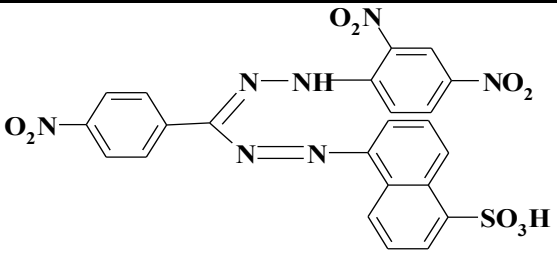
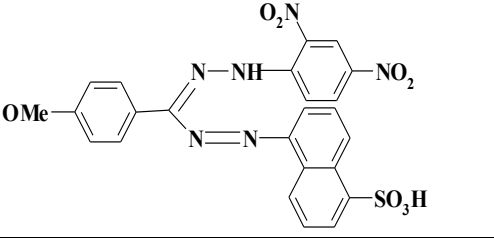
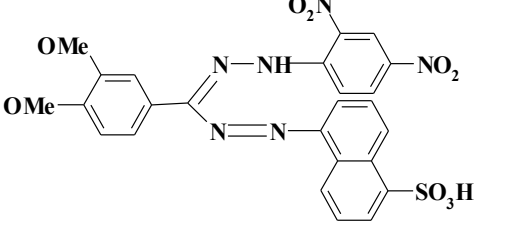
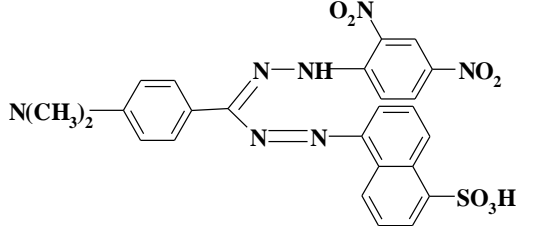
Таблиця 6 – Розрахована біологічна активність 1-(5-сульфонафтил)-3-(4-диметиламінофеніл)-5-(2,4-динітрофеніл)формазау



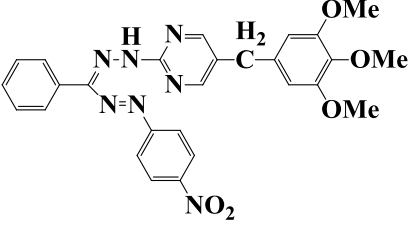
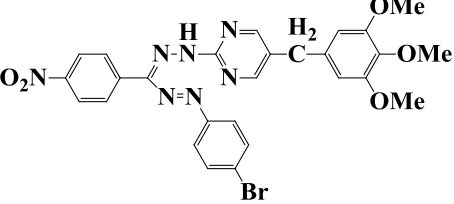
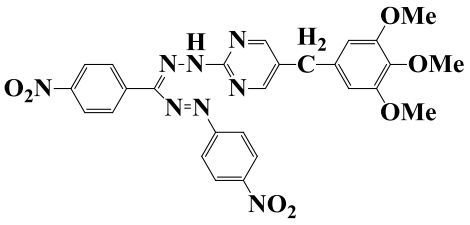
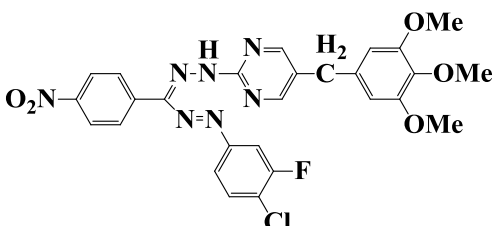
Pa	Pi	Активність
0.827	0.004	інгібітор γ -гуанідінобутиральдегід дегідрогенази
0.810	0.005	інгібітор монооксигенази гліцеринового ефіру
0.805	0.003	інгібітор амінобутиральдегід дегідрогенази
0.728	0.004	інгібітор алкоголь О-ацетилтрансферази
0.649	0.001	інгібітор азобензен редуктази
0.592	0.018	інгібітор (S)-6-гідроксинікотин оксидази
0.573	0.023	інгібітор арилацетонітрилази
0.557	0.007	інгібітор манноцил-глікопротеїн ендо- β -N-ацетилглюкозамінази

0.593	0.044	інгібітор бензоат-КоА лігази	0.440	0.053	інгібітор супероксиддисмути
0.549	0.003	інгібітор 1,2- α -L-фукозидози	0.407	0.029	протитуберкульозний
0.549	0.006	протипрозоїчний (амеба)	0.361	0.004	інгібітор D-бензоїл-аргінін-4-нітроанлід амідази
0.550	0.024	інгібітор фосфатази бісфосфогліцерату	0.401	0.053	підсилювач експресії 3-гідрокси-3-метилглутарил-КоА синтази
0.525	0.007	інгібітор гліцерин-гРНК лігази	0.337	0.003	інгібітор протеїн-тирозин β -фосфатази
0.531	0.018	хвороблива чутливість очей, неактивний	0.338	0.004	інгібітор 5-аміноімідазол-4-карбоксамід рибонуклеотид трансформілази
0.526	0.014	подразнення шкіри, інертний	0.362	0.038	інгібітор саліцилат 1-монооксигенази
0.514	0.003	антигеморагічний (кровоспинний)	0.328	0.014	інгібітор подвійної специфічності фосфатази
0.477	0.004	протівірусний (епідемічний грип, інфлюєнца А)	0.391	0.079	інгібітор апирази
0.458	0.004	інгібітор малеат ізомерази	0.314	0.014	інгібітор НАД(Ф) + трансгідрогенази (АВ-специфічної)
0.442	0.010	речовина-антагоніст лейкемії мієлоїдних клітин-1	0.356	0.072	інгібітор циклін залежної кінази 9 / циклін Т1
0.498	0.071	стимулятор агрегації тромбоцитів	0.320	0.040	інгібітор міозин АТФази
0.459	0.037	інгібітор S-формілглутатон гідролази	0.336	0.061	протівікобактеріальний
0.427	0.010	інгібітор коензим-В sulfoethylthiotransferase	0.411	0.140	інгібітор глікозилфосфотиділінозітол фосфоліпази D
0.422	0.006	інгібітор метилглутамат дегідрогенази			
0.421	0.015	інгібітор субтілісіна			
0.462	0.068	субстрат GST A			

Таблиця 7 – Бактеріостатичний ефект синтезованих формазанів

Формазан	Зона затримки мікробної діяльності, мм				
	Культура				
	P.aerugi-nosa	E.coli	S.aureus	B.subtilis	C.albicans
	19	21	22	17	22
	21	22	23	18	21
	24	23	25	21	23
	23	23	24	21	22

Таблиця 8 – Бактеріостатичний ефект формазанів, синтезованих закордонними дослідниками [8]

Формаза́н	Зона затримки мікробної діяльності, мм			
	Культура			
	P.aeruginosa	E.coli	S.aureus	B.subtilis
	12	20	15	22
	21	19	22	25
	20	21	21	25
	18	20	21	15
Std - стандартна доза препарату ципрофлоксацину (100 мкг/диск)	21	22	20	21

Якщо взяти до уваги інші дослідження формаза́нів [8-10], які наведені в таблиці 8, то порівнюючи їх, можна виявити наступні факти:

1. Синтезовані нами формаза́ни (див. табл. 7), проявляють гарну антимікробну дію у порівнянні зі стандартною дозою препарату ципрофлоксацину, а два останні зразки взагалі перевищують його показники.

2. Порівнюючи результати протибактеріальної активності отриманих нами формаза́нів з результатами інших досліджень, можна висловити думку, що в подальшій роботі бажане додаткове вивчення противірусної активності отриманих формаза́нів і розширити асортимент таких похідних.

В той же час, якщо розглядати будову формаза́ну, треба виділити три фрагменти – альдегідну частину, арилгідразинну та діазоскладову. Електронна природа замісників в будь-якій частині молекули може суттєво вплинути на біологічну активність

формаза́ну.

Так, як бактеріостатичний ефект отриманих нами формаза́нів проти P. aeruginosa, E. coli, S. aureus і B. subtilis краще результатів препарату ципрофлоксацину – тесту на привабливу активність і інших результатів, які отримані закордонними дослідниками, за рекомендацією фармуніверситету можливості їх використання в хірургії і в протиопікових центрах нами запропоновані блок-схеми отримання цих речовин.

Схеми синтезу гідразонів і формаза́нів на прикладі 1-(5-сульфонафтил)-3-феніл-5-(2,4-динітрофе-ніл)формаза́ну були наведені нами в роботі [22].

На даному етапі роботи ми розробили принципові блок-схеми їх одержання (див. рис. 3, 4). Такий підхід дозволить побудувати технологічну схему найбільш ефективного формаза́ну для можливого впровадження в виробництво.

На підставі розроблених блок-схем виробництва гідразонів і формазанів розроблені можливі технологічні схеми їх синтезу в умовах впровадження в виробництво. Дані схеми з апаратурним оформленням розроблені з урахуванням рекомендацій, які запропоновані в [23-27].

На рис. № 5, 6 представлені можливі варіанти їх створення на прикладі 2,4-динітрофенілгідразону *n*-нітробензальдегіду (див. рис. № 5) і 1-(5-сульфо-нафтил)-3-(4-нітрофеніл)-5-(2,4-динітрофеніл) формазану (див. рис. № 6).

Як видно з вищенаведеного, технологічна схема при її реалізації в виробництві не передбачає будь яких ускладнень (див. рис. № 5, 6). А в випадку впровадження, можна використовувати стандартну апаратуру, яка виробляється в Україні. В будь якому випадку, технологія отримання як гідразонів, так і

формазанів, майже не змінюється. Змінюються тільки режими виробництва.

Висновки. На підставі вищенаведених результатів дослідження можна висловити наступне:

– синтезовані нові похідні гідразонів і з їх використанням деяких формазанів, які мають гарні показники в якості протівірусних препаратів;

– структура синтезованих сполук підтверджена даними елементного аналізу, результатами УФ-спектроскопії і ВЕРХ;

– розроблені принципові блок-схеми і на їх основі технологічні схеми отримання гідразонів і формазанів при їх можливому впровадженню в промислове виробництво;

– подальші дослідження повинні бути спрямованими на синтез найбільш ефективних формазанів.

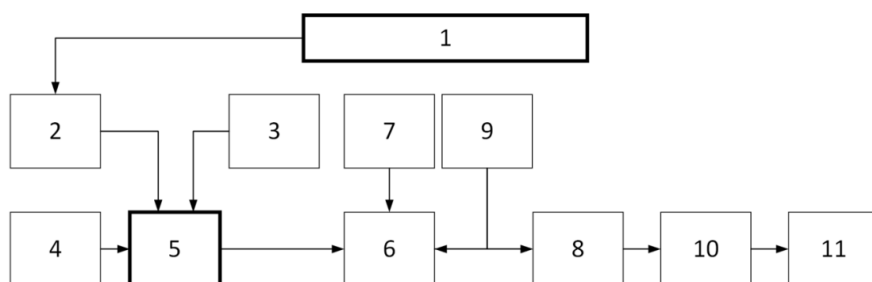


Рисунок 3 – Блок-схема процесу отримання 2,4-динітрофенілгідразону бензальдегіду:

1 – отримання проміжного продукту; 2 – завантаження 2,4-динітро-фенілгідразину; 3 – завантаження діоксану; 4 – завантаження бензальдегіду; 5 – утворення 2,4-динітрофенілгідразону бензальдегіду; 6 – фільтрування гідразону; 7 – завантаження води на промивання осаду; 8 – перекристалізація гідразону; 9 – завантаження спирту на перекристалізацію; 10 – фільтрація гідразону; 11 – сушіння гідразону

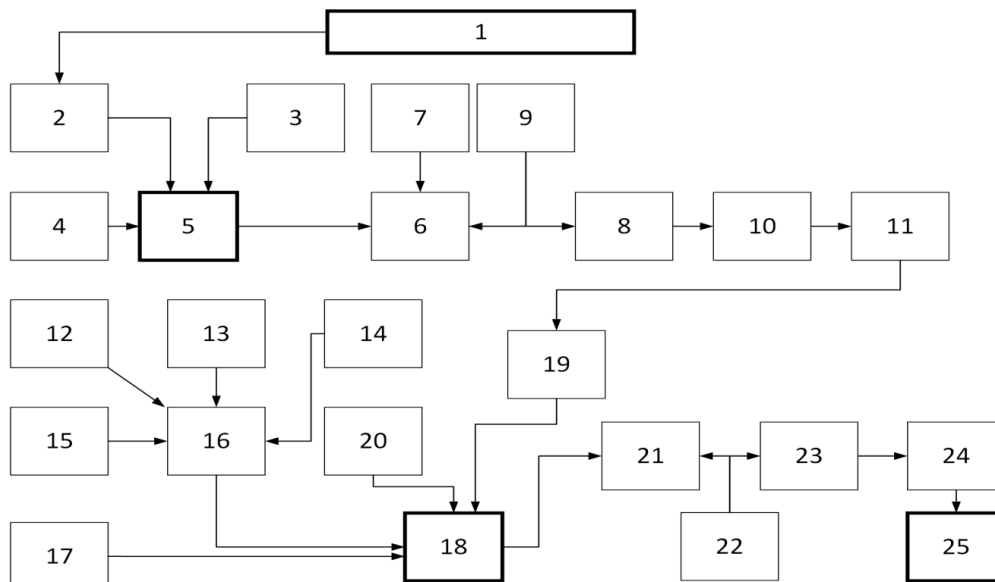


Рисунок 4 – Блок-схема процесу отримання 1-(5-сульфо-нафтил)-3-феніл-5-(2,4-динітрофеніл)формазану:

1 – отримання проміжного продукту; 2 – завантаження 2,4-динітро-фенілгідразину; 3 – завантаження діоксану; 4 – завантаження бензальдегіду; 5 – утворення 2,4-динітрофенілгідразону бензальдегіду; 6 – фільтрування гідразону; 7 – завантаження води на промивання осаду; 8 – перекристалізація гідразону; 9 – завантаження спирту на перекристалізацію; 10 – фільтрація гідразону; 11 – сушіння гідразону; 12 – завантаження соляної кислоти на стадію діазотування; 13 – завантаження 20 %-го розчину нітриту натрію; 14 – завантаження 1-аміно-5-сульфо-нафталіну; 15 – завантаження води; 16 – приготування фенілдіазонійхлориду та діазотування; 17 – завантаження розчину діазоскладової на стадію отримання формазану; 18 – отримання 1-(5-сульфо-нафтил-3-феніл)-(2,4-ди-нітрофеніл)формазану; 19 – завантаження гідразону на стадію отримання формазану; 20 – завантаження спиртового розчину оцтовокислого натрію; 21 – фільтрація отриманого продукту; 22 – завантаження спирту для промивання осаду; 23 – перекристалізація; 24 – фільтрація; 25 – сушіння продукту

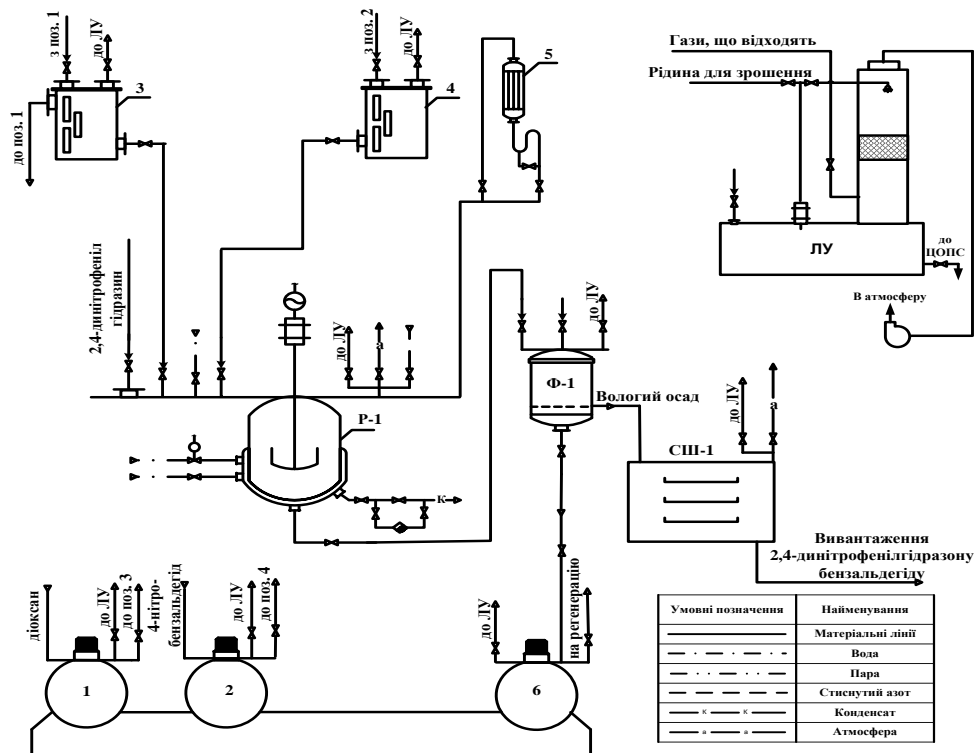


Рисунок 5 – Технологічна схема отримання 2,4-динітрофенілгідрозону *n*-нітробензальдегіду: 1 та 2 – сховища відповідно діоксану і 4-нітробензальдегіду; 3 та 4 – розхідні ємності цих реагентів; 5 – теплообмінник; 6 – збірник фільтрату; P-1 – реактор для отримання 2,4-динітрофенілгідрозону *n*-нітробензальдегіду; Ф-1 – вакуумний фільтр; СШ-1 – полицьова сушарка; ЛУ – локальна установка для уловлювання газів, що відходять

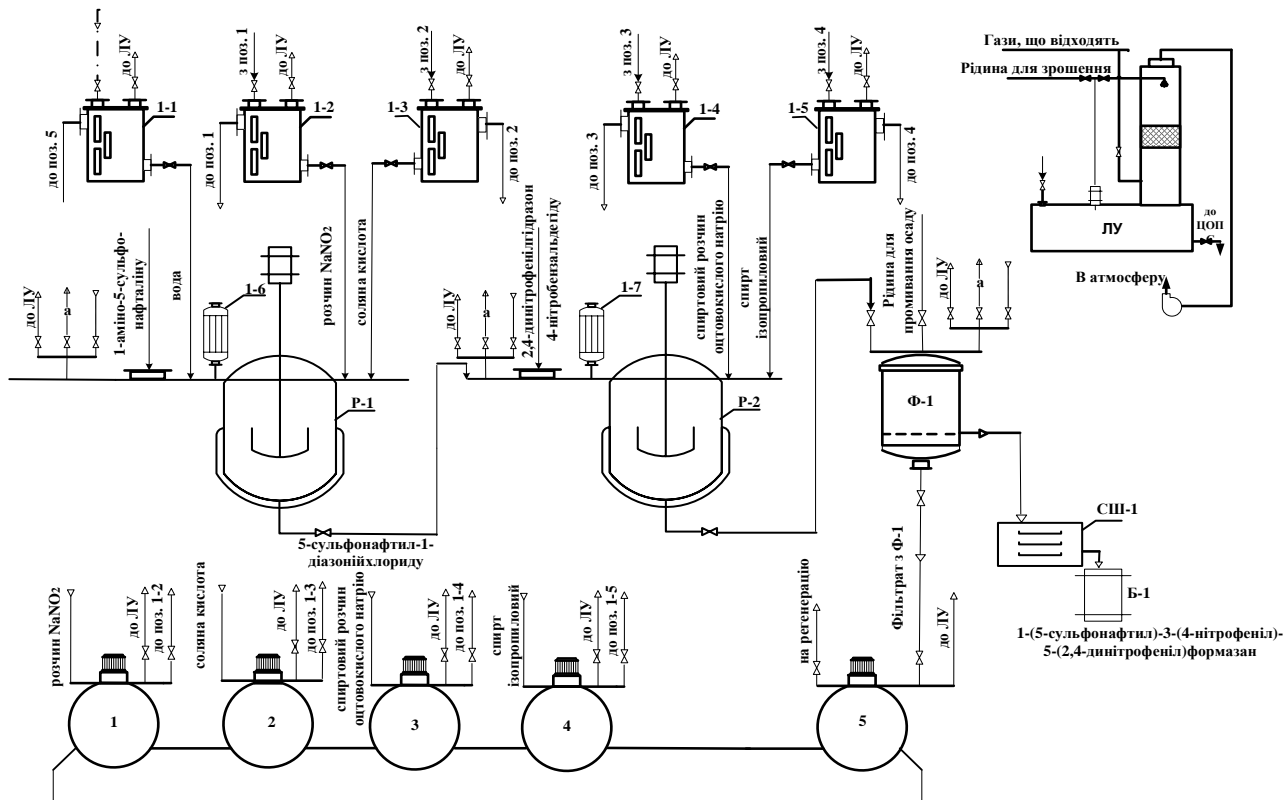


Рисунок 6 – Технологічна схема отримання 1-(5-сульфонафтил)-3-(4-нітрофеніл)-5-(2,4-динітрофеніл)формазану: де поз. 1, 2, 3, 4 – сховища відповідно розчину нітриту натрію, соляної кислоти, розчину оцтовокислого натрію, ізопропилового спирту; 5 – збірник фільтрату; поз. 1-1, 1-2, 1-3, 1-4, 1-5 – мірні ємності; поз. 1-6, 1-7 – теплообмінники; P-1 – реактор для отримання 5-сульфонафтил-1-діазонійхлориду; P-2 – реактор для отримання 1-(5-сульфонафтил)-3-(4-нітрофеніл)-5-(2,4-динітрофеніл)формазану; Ф-1 – вакуумний фільтр; СШ-1 – полицьова сушарка; Б-1 – тара для сухого продукту; ЛУ – локальна установка для уловлювання газів, що відходять

Список літератури

- Бузыкин Б. И., Липунова Г. Н., Сысоева Л. П., Русинова Л. И. *Химия формазанов*. Москва: Наука, 1992. 375 с.
- Китаев Ю. П., Бузыкин Б. И. *Гидразоны*. Москва: Наука, 1974. 416 с.
- Бузыкин Б. И., Липунова Г. Н., Первова И. Г. *Прогресс в химии формазанов*. Москва: Научный мир, 2009. 291 с.
- Shawali A. S., Samy N. A. Functionalized formazans: A review on recent progress in their pharmacological activities. *Journal of Advanced Research*. 2015, vol. 6, no. 3, pp. 241-254.
- Habib Tezcan, Şendil Can, Ramazan Tezcan The synthesis and spectral determination of 3-substituted phenyl-1,5-diphenylformazans. *Dyes and pigments*. 2002, vol. 52, pp. 121-127.
- Marjadi S. I., Solsnki J. H., Patel A. L. Synthesis and Antimicrobial Activity of Some New Formazan Derivatives. *E-Journal of chemistry*. 2009, vol. 6, no. 3, pp. 844-848.
- Mang Shi et al. Redefining the invertebrate RNA virosphere. *Nature*. 2016, no. 540, pp. 539-543.
- Babu A. N., Nadendla R. R. Synthesis and Antimicrobial Activity of 1-Substituted Phenyl-3-substituted Phenyl-4-[(3,4,5-trimethoxy)-5-benzyl]-4-aminopyrimidine formazans. *Asian Journal of Chemistry*. 2011, vol. 23, no. 1, pp. 278-280.
- Gurusami Mariappan, Rejaul Korim, Nand Madhwa Joshi, Faruk Alam, Rajib Hazarika, Deepak Kumar, Tiewlasubon. Synthesis and biological evaluation of formazan derivatives. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & research*. 2010, vol. 1, issue 4, pp. 396-400.
- Revanasiddappa B. C., Subrahmanyam E. V. S. Synthesis and biological studies of some novel formazans. *Oriental Journal of chemistry*. 2010, vol. 26, no. 1, pp. 243-246.
- Amarish B. Samel, Nandini R. Pai Synthesis and Antimicrobial Activity of some novel Formazan Derivatives. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. 2010, vol. 2, no. 4, pp. 60-67.
- Ayşe Şahin Yağlıoğlu, Hülia Şenöz Synthesis of novel 5-substituted phenyl-3-(p-isopropylphenyl)-1-phenylphormazan and their biological activities. *Turkish Journal of Chemistry*. 2017, vol. 41, pp. 883-891.
- Немченко Н. В., Пуцько В. С., Калашнікова Т. О., Мироненко Л. С., Дістанов В. Б. Синтез та дослідження похідних формазанів – потенційних біологічно активних речовин. *Матеріали II Міжнародної науково-практичної конференції «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакоterapiї і призначення лікарських засобів»*. Т. 2. Харків: НФаУ, 2018. С. 209-210.
- Немченко Н. В., Дістанов В. Б., Мироненко Л. С. Синтез и исследование формазанов с антибактериальной активностью. *Тезисы докладов III Всероссийской молодежной конференции «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений»*. Уфа: БГУ, 2018. С. 118.
- Дістанов В. Б., Немченко Н. В., Фалалєєва Т. В., Мироненко Л. С. Синтез нових похідних формазанів – потенційних біологічно активних речовин. *Тези доповідей IV Всеукраїнської науково-практичної конференції «Актуальні проблеми науково-промислового комплексу регіонів – 2018»*. Рубіжне: Інститут хімічних технологій Східноукраїнського національного університету імені Володимира Даля, 2018. С. 26-30.
- Дістанов В. Б., Голубенко Є. А., Породнов А. О., Мироненко Л. С., Фалалєєва Т. В. Вивчення властивостей гідразонів, в якості вихідних продуктів отримання противірусних препаратів. *Тези доповідей XXVII міжнародної науково-практичної конференції «Інформаційні технології: наука, техніка, технологія, освіта, здоров'я» (MicroCAD-2019)*. Ч. 2. Харків: НТУ"ХПІ", 2019. С. 247.
- Голубенко Є. А., Пуцько В. С., Івченко П. П., Мироненко Л. С., Калашнікова Т. О., Дістанов В. Б. Арилгідразони – прекурсор для синтезу формазанів. *Матеріали III Міжнародної науково-практичної конференції «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакоterapiї і призначення лікарських засобів»*. Т. 2. Харків: НФаУ, 2019. С. 67-68.
- Parasuraman S. Prediction of activity spectra for substances. *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics*. 2011, vol. 2, no. 1, pp. 52-53.
- Way2Drug – Predictive Services / PASS Online. URL: <http://www.pharmaexpert.ru/passonline/index.php> (дата звернення: 10.12.2018).
- Habib Tezcan, Elif Uzluk The synthesis and spectral determination of 1,3-substituted phenyl-5-phenylformazans. *Dyes and pigments*. 2007, vol. 75, no. 3, pp. 633-640.
- Habib Tezcan, Nesrin Tokay Synthesis, spectroscopy and quantum-chemical calculations on 1-substituted phenyl-3,5-diphenylformazans. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. 2010, vol. 75, no. 1, pp. 54-60.
- Дістанов В. Б., Голубенко Є. А., Породнов А. О., Фалалєєва Т. В., Мироненко Л. С. Розробка принципової схеми отримання гідразонів і формазанів. *Матеріали доповідей V Всеукраїнської науково-практичної конференції «Актуальні проблеми науково-промислового комплексу регіонів – 2019»*. Рубіжне: Інститут хімічних технологій Східноукраїнського національного університету імені Володимира Даля, 2019. С. 22-26.
- Дворецкий С. И., Кормильцин Г. С., Калинин В. Ф. *Основы проектирования химических производств*. Москва: Машиностроение-1, 2005. 280 с.
- Товажнянский Л. Л., Лещенко В. А., Готлинская А. П. и др. *Примеры и задачи по курсу процессов и аппаратов химической технологии*. Харьков: НТУ«ХПИ», 2006. 432 с.
- Гуревич Д. А. *Проектные исследования химических производств*. Москва: Химия, 1976. 208 с.
- Касаткин А. Г. *Основные процессы и аппараты химической технологии*. Москва: Госхимиздат, 1961. 831 с.
- Плановский А. Н., Гуревич Д. А. *Аппаратура промышленности органических полупродуктов и красителей*. Москва: Госхимиздат, 1961. 506 с.

References (transliterated)

- Buzykin B. I., Lipunova G. N., Sysoeva L. P., Rusinova L. I. *Himija formazanov* [Chemistry of formazans]. Moscow, Nauka Publ., 1992. 375 p.
- Kitaev Ju. P., Buzykin B. I. *Gidrazony* [Hydrazones]. Moscow, Nauka Publ., 1974. 416 p.
- Buzykin B. I., Lipunova G. N., Pervova I. G. *Progress v himii formazanov* [Progress in formazan chemistry]. Moscow, Nauchnyj mir Publ., 2009. 291 p.
- Shawali A. S., Samy N. A. Functionalized formazans: A review on recent progress in their pharmacological activities. *Journal of Advanced Research*. 2015, vol. 6, no. 3, pp. 241-254.
- Habib Tezcan, Şendil Can, Ramazan Tezcan The synthesis and spectral determination of 3-substituted phenyl-1,5-diphenylformazans. *Dyes and pigments*. 2002, vol. 52, pp. 121-127.
- Marjadi S. I., Solsnki J. H., Patel A. L. Synthesis and Antimicrobial Activity of Some New Formazan Derivatives. *E-Journal of chemistry*. 2009, vol. 6, no. 3, pp. 844-848.
- Mang Shi et al. Redefining the invertebrate RNA virosphere. *Nature*. 2016, no. 540, pp. 539-543.
- Babu A. N., Nadendla R. R. Synthesis and Antimicrobial Activity of 1-Substituted Phenyl-3-substituted Phenyl-4-[(3,4,5-trimethoxy)-5-benzyl]-4-aminopyrimidine formazans. *Asian Journal of Chemistry*. 2011, vol. 23, no. 1, pp. 278-280.
- Gurusami Mariappan, Rejaul Korim, Nand Madhwa Joshi, Faruk Alam, Rajib Hazarika, Deepak Kumar, Tiewlasubon. Synthesis and biological evaluation of formazan derivatives. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & research*. 2010, vol. 1, issue 4, pp. 396-400.
- Revanasiddappa B. C., Subrahmanyam E. V. S. Synthesis and biological studies of some novel formazans. *Oriental Journal of chemistry*. 2010, vol. 26, no. 1, pp. 243-246.
- Amarish B. Samel, Nandini R. Pai Synthesis and Antimicrobial Activity of some novel Formazan Derivatives. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. 2010, vol. 2, no. 4, pp. 60-67.
- Ayşe Şahin Yağlıoğlu, Hülia Şenöz Synthesis of novel 5-substituted phenyl-3-(p-isopropylphenyl)-1-phenylphormazan and their biological activities. *Turkish Journal of Chemistry*. 2017, vol. 41, pp. 883-891.
- Nemchenko N. V., Pun'ko V. S., Kalashnikova T. O., Myronenko L. S., Distanov V. B. Syntez ta doslidzhenja pohidnyh formazaniv – potentsijnyh biologichno aktyvnyh rehovyn [Synthesis and research of formazan's derivatives - potential biologically active substances]. *Materialy II Mizhnarodnoi' naukovo-praktychnoi' konferencii' «Liky – ljudyni. Suchasni problemy farmakoterapii' i pryznachennja likars'kyh zasobiv»*. Т. 2. [Proc. of the II Int. Sci.-Pract. Conf. "Medications – for man. Modern

- problems of pharmacotherapy and prescription of medicine". Vol. 2]. Kharkiv, NPhU Publ., 2018, pp. 209-210.
14. Nemchenko N. V., Distanov V. B., Myronenko L. S. Sintez i issledovanie formazanov s antibakterial'noju aktivnost'ju [Synthesis and investigation of formazans with antibacterial activity]. *Tezisy dokladov III Vserossijskoj molodezhnoj konferencii "Problemy i dostizhenija himii kislorod- i azotsoderzhashchih biologicheskii aktivnyh soedinenij"* [Abstracts of the III All-Russian youth conference "Problems and achievements of chemistry of oxygen and nitrogen-containing biologically active compounds"]. Ufa, BGU Publ., 2018, p. 118.
 15. Distanov V. B., Nemchenko N. V., Falaljejeva T. V., Myronenko L. S. Syntez novyh pohidnyh formazaniv – potencijnyh biologichno aktyvnyh rečovyn [Synthesis of new derivatives of formazans – potential biologically active substances]. *Tezy dopovidej IV Vseukrai'ns'koi' naukovopraktychnoi' konferencii' «Aktual'ni problemy naukovopromyslovogo kompleksu regioniv – 2018»* [Abstracts of the IV All-Ukrainian Sci.-Pract. Conf. "Actual Problems of the Scientific-Industrial Complex of Regions - 2018"]. Rubizhne: Institute of Chemical Technologies of the East-Ukrainian National University named after Volodymyr Dahl Publ., 2018, pp. 26-30.
 16. Distanov V. B., Golubenko Je. A., Porodnov A. O., Myronenko L. S., Falaljejeva T. V. Vychennja vlastyvostryj gidrazoniv, v yakosti vyhidnyh produktiv otrymannja protyvirusnyh preparativ [Study of hydrazones properties as the raw products for production of antiviral drugs]. *Tezy dopovidej XXVII mizhnarodnoi' naukovopraktychnoi' konferencii' «Informacijni tehnologii': nauka, tehnika, tehnologija, osvita, zdorov'ja» (MicroCAD-2019). Ch. 2.* [Abstracts of the XXVII Int. Sci.-Pract. Conf. "Information Technologies: Science, Technology, Technology, Education, Health" (MicroCAD-2019). Part 2]. Kharkiv, NTU "KhPI" Publ., 2019, p. 247.
 17. Golubenko Je. A., Pun'ko V. S., Ivchenko P. P., Myronenko L. S., Kalashnikova T. O., Distanov V. B. Arylgidrazony – prekursorsy dlja syntezu formazaniv [Arylhydrazones – precursors for formazan's synthesis]. *Materialy III Mizhnarodnoi' naukovopraktychnoi' konferencii' «Liky – ljudyni. Suchasni problemy farmakoterapii' i pryznachennja likars'kyh zasobiv». T. 2.* [Proc. of the III Int. Sci.-Pract. Conf. "Drugs – to the person. Modern problems of pharmacotherapy and prescription of medicine". Vol. 2]. Kharkiv, NPhU Publ., 2019, pp. 67-68.
 18. Parasuraman S. Prediction of activity spectra for substances. *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics*. 2011, vol. 2, no. 1, pp. 52-53.
 19. Way2Drug – Predictive Services / PASS Online. URL: <http://www.pharmaexpert.ru/passonline/index.php> (accessed: 10.12.2018).
 20. Habib Tezcan, Elif Uzluk The synthesis and spectral determination of 1,3-substituted phenyl-5-phenylformazans. *Dyes and pigments*. 2007, vol. 75, no. 3, pp. 633-640.
 21. Habib Tezcan, Nesrin Tokay Synthesis, spectroscopy and quantum-chemical calculations on 1-substituted phenyl-3,5-diphenylformazans. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. 2010, vol. 75, no. 1, pp. 54-60.
 22. Distanov V. B., Golubenko Je. A., Porodnov A. O., Falaljejeva T. V., Myronenko L. S. Rozrobka pryncypovoi' shemy otrymannja gidrazoniv i formazaniv [Development of the principle scheme for hydrazones and formazans]. *Materialy dopovidej V Vseukrai'ns'koi' naukovopraktychnoi' konferencii' «Aktual'ni problemy naukovopromyslovogo kompleksu regioniv – 2019»* [Proc. of the V All-Ukrainian Sci.-Pract. Conf. "Actual Problems of Region's Scientific-Industrial Complex – 2019"]. Rubizhne: Institute of Chemical Technologies of the East-Ukrainian National University named after Volodymyr Dahl Publ., 2019, pp. 22-26.
 23. Dvoreckij S. I., Kormil'cin G. S., Kalinin V. F. *Osnovy proektirovanija himicheskikh proizvodstv* [Basics of chemical production design]. Moscow, Mashinostroenie-1 Publ., 2005. 280 p.
 24. Tovazhnjanskij L. L., Leshhenko V. A., Gotlinskaja A. P. et al. Primery i zadachi po kursu processov i apparatov himicheskoi tehnologii [Examples and tasks on the course of processes and apparatuses of chemical technology]. Kharkov, NTU "KhPI" Publ., 2006. 432 p.
 25. Gurevich D. A. *Proektnye issledovanija himicheskikh proizvodstv* [Design studies of chemical productions]. Moscow, Himija Publ., 1976. 208 p.
 26. Kasatkin A. G. *Osnovnye processy i apparaty himicheskoi tehnologii* [Basic processes and apparatuses of chemical technology]. Moscow, Goshimizdat Publ., 1961. 831 p.
 27. Planovskij A. N., Gurevich D. A. *Aparatura promyshlennosti organicheskikh poluproduktov i krasitelej* [Equipment of organic semi-products and dyes industry]. Moscow, Goshimizdat Publ., 1961. 506 p.

Надійшла (received) 27.07.2019

Відомості про авторів / Сведения об авторах / About the Authors

Дістанов Віталій Баламірович (Дистанов Виталий Баламирович, Distanov Vitaly Valamirovich) – кандидат хімічних наук, старший науковий співробітник, Національний технічний університет «Харківський політехнічний інститут», доцент кафедри органічного синтезу і нанотехнологій; м. Харків, Україна; тел.: (068) 607-72-31; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3170-5252>; e-mail: distanov@ukr.net.

Мироненко Лілія Сергіївна (Мироненко Лилия Сергеевна, Myronenko Liliya Sergeevna) – Національний технічний університет «Харківський політехнічний інститут», асистент кафедри органічного синтезу і нанотехнологій; м. Харків, Україна; тел.: (096) 895-58-480; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4889-6670>; e-mail: Fox-phenek@ukr.net.

Фалалєєва Тетяна Василівна (Фалалеева Татьяна Васильевна, Falaleeva Tetyana Vasilevna) – кандидат технічних наук, Національний технічний університет «Харківський політехнічний інститут», доцент кафедри органічного синтезу і нанотехнологій; м. Харків, Україна; тел.: (099) 139-60-43; (098) 232-36-26; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0021-4917>; e-mail: falaleevatatana7@gmail.com.

Породнов Андрій Олексійович (Породнов Андрей Алексеевич, Porodnov Andrej Alekseevich) – Національний технічний університет «Харківський політехнічний інститут», студент п'ятого курсу кафедри органічного синтезу і нанотехнологій; м. Харків, Україна; e-mail: andreurep17@gmail.com.

Голубенко Євген Андрійович (Голубенко Евгений Андреевич, Golubenko Evgenij Andreevich) – Національний технічний університет «Харківський політехнічний інститут», студент-бакалавр кафедри органічного синтезу і нанотехнологій НТУ"ХПИ"; м. Харків, Україна; e-mail: sebsalieri@gmail.com.