

ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИОКИСНЮВАЛЬНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ ПОХІДНИХ АМІНОКИСЛОТ НА ОСНОВІ СИМАЗИНУ

Напрямок підготовки: 7.040102 – Біологія*

Спеціальність: 7.04010201 - Біологія

Додаткова спеціальність: 7.04010101 -Хімія

Освітньо-кваліфікаційний рівень: спеціаліст

Кваліфікація: Біолог. Учитель біології, хімії та екології

Науковий керівник:

Рецензенти:

Зміст

Вступ	3
Розділ 1. Практично-корисні властивості амінокислот на основі симазину.....	5
1.1. Антиокислювальні властивості.....	5
1.2. Біологічні властивості.....	7
1.3. Фармакологічні властивості.....	9
1.4. Гербіцидні властивості.....	10
1.5. Фізичні властивості.....	13
1.6. Інші практично-корисні властивості.....	14
Розділ 2. Експериментальна частина.....	17
2.1. Очищення речовин для дослідження антиокислювальних властивостей.....	17
2.1.1. Очищення бензилового спирту.....	17
2.1.2. Очищення 2,2-азо-біс(ізо-бутиронітрилу)- АІБН.....	17
2.1.3. Методика дослідження реакційної здатності похідних амінокислот на основі симазину.....	18
2.2. Механізм окиснення органічних сполук молекулярним киснем.....	19
2.3. Кінетичні закономірності окиснення органічних сполук...	21
Розділ 3. Результати експериментальних досліджень та їх обговорення.....	24
3.1. Коротка характеристика похідних амінокислот на основі симазину.....	24
3.2. Експериментальні результати та їх обговорення.....	25
Висновки.....	33
Список використаної літератури.....	34

Вступ

Актуальність теми дослідження.

Різнманітні органічні речовини і матеріали на їх основі під дією кисню повітря окиснюються, втрачаючи при цьому практично корисні властивості. Для сповільнення небажаних процесів окиснення здавна використовують спеціально підібрані хімічні речовини - антиоксиданти (інгібітори окиснення, стабілізатори окиснення)[1].

Все більший інтерес до похідних амінокислот на основі симазину обумовлений різними властивостями отриманих продуктів і практично необмеженою базою сировини. Завдяки своїй підвищеній реакційній здатності ці речовини можуть стати основою цілого спектру сполук, що мають важливе значення для синтезу ряду спеціальних продуктів.

Висока біологічна здатність похідних амінокислот на основі симазину дозволяє застосовувати їх в якості гербіцидів і лікарських препаратів. Перспективно використовувати похідні симазину в фармакології, де на їх основі розроблені препарати для лікування різнманітних захворювань. Ароматичний характер похідних симазину збільшує термічну стійкість сполук цього ряду. Цікавим питанням залишається вивчення біологічної та пестицидної дії сполук, що розглядаються, а також їхніх антиокиснювальних властивостей.

На сучасному етапі хімії інгібіторам окиснення приділяється значна увага як в Україні, так і за її межами. Це обумовлено збільшенням обсягу та асортименту хімічних матеріалів, що підлягають окисненню, підвищенням експлуатаційних вимог до органічних матеріалів та виробів на їх основі, зміною сировинної бази синтезу інгібіторів окиснення. Похідні амінокислот на основі симазину знаходять застосування як пластифікатори, синтетичні шкіри, присадки для нафтохімічної сировини, хімічні засоби захисту рослин тощо.

Дослідженню їх властивостей присвячена значна кількість публікацій, які узагальнені в монографіях та оглядах [1-4].

Таким чином, вище згадані сполуки мають як науковий, так і практичний інтерес з метою пошуку нових антиоксидантів.

Метою даної роботи є дослідження антиокиснювальних властивостей похідних амінокислот на основі симазину.

Для досягнення поставленої мети були поставлені такі завдання:

- 1) дослідити антиокиснювальну ефективність похідних амінокислот на основі симазину при окисненні індивідуальних органічних сполук;
- 2) встановити кінетичні закономірності в реакціях обриву ланцюгів окиснення похідними амінокислот на основі симазину;
- 3) встановити залежність антиокиснювальної ефективності досліджуваних сполук від концентрації.

Об'єкт дослідження: Похідні амінокислот на основі симазину в реакціях з вільними радикалами.

Предмет дослідження: Кінетичні закономірності та ефективність обриву ланцюгів окиснення органічних сполук похідними амінокислот на основі симазину.

Методи дослідження: волюмометричний метод (дослідження антиокиснювальних властивостей).

Наукова новизна одержаних результатів: вперше досліджено участь похідних амінокислот на основі симазину у взаємодії з пероксильними радикалами. Досліджено каталіз обриву ланцюгів окиснення одержаними сполуками.

Структура і обсяг дипломної роботи. Робота викладена на 37 сторінках машинописного тексту та включає вступ, огляд літератури, експериментальну частину, висновки та список використаних джерел. За матеріалами дипломної роботи опублікована 1 теза доповідей.

Розділ 1. Практично-корисні властивості похідних амінокислот на основі симазину

1.1. Антиокиснювальні властивості

Різноманітні органічні речовини і матеріали на їх основі, наприклад, нафтопродукти, полімери, рослинні олії і жири, лікарські препарати, вітаміни тощо, під дією кисню повітря окиснюються, втрачаючи при цьому практично корисні властивості. Для гальмування небажаних процесів окиснення здавна використовують спеціально підібрані хімічні речовини – антиоксиданти (інгібітори окиснення, стабілізатори окиснення).

Антиоксиданти - це природні або синтетичні речовини, що сповільнюють чи припиняють окиснення (переважно у відношенні до органічних сполук). Антиоксиданти нейтралізують активні молекули - вільні радикали, які утворюються в організмі або потрапляють в нього із зовнішніми забруднювачами. Нейтралізація вільних радикалів перериває реакцію окиснення. Антиоксиданти являють собою поліфункціональні сполуки різної хімічної природи, здатні гальмувати або усувати вільнорадикальне окиснення органічних речовин мономолекулярним киснем. Антиоксиданти, що функціонують у живому організмі (біоантиокисники), відіграють важливу роль у захисті біологічних субстратів від неферментативного окиснення, наприклад, ліпіди, зокрема жири і жирні кислоти мембранних структур клітини. Вони є необхідними компонентами усіх тканин та клітин живих організмів і підтримують у нормальних фізіологічних концентраціях вільно радикальні аутоокиснювальні процеси.

До біоантиокисників в основному належать: ферментні антиоксиданти – супероксиддисмутази (СОД), каталаза, пероксидаза, глутатіон-редуктаза; макромолекулярні не ферментативні компоненти: білок-переносник заліза (трансфери) та інші білки сироватки крові, здатні зв'язувати іони заліза (церулоплазмін, гаптоглобін, гемопексин); низькомолекулярні компоненти (тироксин, флавоноїди, стероїдні гормони, вітаміни А, Е, D, убіхінон, низькомолекулярні SH-сполуки та аскорбінова кислота). Слід зазначити, що загальна сукупність біоантиокисників створює буферну антиоксидантну систему, що має певну ємність, а співвідношення прооксиданти-

антиоксиданти визначає антиоксидантний статус організму. В нормі використання і поповнення антиоксидантів у тканинах живих організмів збалансоване.

Антиоксидантні ферменти утворюють єдиний метаболічний ланцюг, у якому продукт першої реакції є субстратом наступної, у зв'язку з чим для нормального функціонування всієї системи важливе збереження певних співвідношень в активності окремих ферментів ланцюга.

Відомо, що екрановані феноли є інгібіторами вільно радикальних процесів, що дозволяє використовувати їх в якості антиоксидантів для моторного палива, змащувальних масел і полімерних матеріалів. З іншої сторони, володіючи високою біологічною активністю, просторово-утруднені феноли здатні регулювати і деякі біологічні процеси, що призвело до широкого застосування сполук цього типу в різних галузях біології та медицини [1].

У зв'язку з цим певний теоретичний і практичний інтерес представляє сполучення в одній молекулі фрагментів імідазоліну або сим-триазину та іншої гетероциклічної системи (фурану, індолу, піридину), а також фрагментів просторово-утрудненого фенолу. Таке співставлення дозволяє сподіватися на можливість синтезу потенційних біологічно активних речовин, а також перспективних сполук з різними галузями практичного використання [2]. Але слід відмітити, що на даний час про похідні сим-триазину подібної структури в літературі наявні дуже обмежені відомості.

Із синтетичних антиоксидантів у промисловості, біології та медицині використовують численні сполуки фенольної природи (бутилоксіанізол, бітилокситолуол-іонол), нафтоли, органічні сполуки сірки, в першу чергу амінотіоли (бетамеркапроетиламін, бетамеркапропропіламін), 3-оксипіридини (емоксипін, мексидол), сим-триазини тощо. Зараз синтезовано багато природних антиоксидантів (токоферол, похідні галової кислоти та ін.). Деякі біоантиокисники, промислове виробництво яких налагоджено, отримують методом генної інженерії (препарат рекомбінантної

супероксиддисмутази), з еритроцитів людини (Ерисод) або великої рогатої худоби (Пероксинорм) [2-4]. Перспективними в якості нових антиоксидантів є препарати на основі сим-триазинів.

1.2. Біологічні властивості

Токсикологічна оцінка препаратів групи триазинів в основному виконана на лабораторних тваринах. Автори [5] обмежено зазначають про їх токсичність для сільськогосподарських тварин і птиці. Також існують деякі відомості про токсикокінетику сим-триазинів в організмі домашньої птиці, здатності речовини до накопичення в її органах і тканинах. Наявність цих даних дозволяє розробити методи лабораторної діагностики отруєнь, проведення ветеринарно-санітарної експертизи продуктів вимушеного забою та рекомендувати допустиму величину дози цих препаратів у кормах для сільськогосподарських тварин і птиці. Так, наприклад, для курей летальна доза симазину при оральному введенні становить 6200 мг/кг, для кроликів-6700 мг/кг.

Похідні триазину переважно володіють помірною кумуляцією. Хронічна інтоксикація курей і кроликів прометрином, симaziном, атразином і зенкером при невеликій дозі протягом 30 днів супроводжується втратою маси тіла у курей в межах 10,1-11,3%, у кроликів -8,9-10,9% від вихідних величин.

Симптоматика інтоксикації похідними симазину характеризується порушенням функцій центральної і периферичної нервової системи, проявляється швидкою стомлюваністю, м'язевою слабкістю, адинамією, паралічем кінцівок, переривчастим диханням, зниженням рефлексорної чутливості. Хронічна інтоксикація характеризується зниженням апетиту, в'ялістю, нерівністю поверхні шерстяного покриву або пір'яного покриву, зменшенням яйцекладки і зміною форми яйця у птахів, гіподинамією і атаксією - у кроликів.

Диференціальною ознакою гострих інтоксикацій триазинами є синювато-червоний колір видимих слизових оболонок і виділення із носової та ротової порожнин зі своєрідним характерним запахом. Патологоанатомічна картина

отруєнь характеризується вираженими судинними розладами, багато чисельними крововиливами і запаленням печінки, нирок, змінами в міокарді та головному мозку. Морфогістохімічні зміни проявляються вираженими гемодинамічними розладами в цілому ряді органів, особливо в головному мозку. Судини мозкової речовини і оболонки ін'єкційні, нервові клітини - з дистрофічними змінами.

Сим-триазини виявляють ембріотоксичну, тератогенну і гонадотропну дію, що призводить до зниження оплодотворення яєць, високої ембріональної смертності в процесі інкубації, народження слабкого потомства з наступною затримкою його росту і розвитку [6-10].

Хімія симетричних триазинів є одним із розділів органічної хімії гетероциклічних сполук, що бурхливо розвиваються. Все більший інтерес до похідних сим-триазину обумовлений різноманітністю властивостей отримуваних продуктів з одного боку, і практично необмеженою базою сировини - з іншого. Завдяки своїй підвищеній реакційній здатності, обумовленій наявністю шести неспарених електронів у атомів азоту, сим-триазини можуть стати основою цілого спектру сполук, що мають важливе значення для синтезу ряду спеціальних продуктів. В промисловому масштабі синтезується меламін аміду ціанурової кислоти, який отримують тримеризацією карбаміду. Меламін є основою для отримання мелаїноформальдегідних полімерів, що відрізняються підвищеною термостійкістю і механічною міцністю. Тримеризація карбаміду не дозволяє отримати різноманітні похідні ціанурової кислоти, що містять різноманітні замісники у атомів вуглецю триазинового кільця. Тримеризація хлорціана, що реалізується в промисловому масштабі, дозволяє отримати ціанурхлорид, який є основою для виробництва барвників, вибухових речовин і дезінфікуючих препаратів з високим вмістом активного хлору [11-15].

Було проведено дослідження щодо токсичності симазину до мікроорганізмів циклу азоту (денітрифікаторів та амоніфікаторів). Мікроміцети виявились резистентними до дії пестициду. Мікрофлора ґрунту

неоднозначно змінює захисні властивості симазину, встановлені за даними електрохімічних досліджень водних витяжок ґрунту (захисний ефект становив 80%). Відмічена інтенсифікація пошкодження сталі в ґрунті з симaziном зумовлена як збільшенням чисельності сульфат відновлювальних бактерій, так і аніонами хлору, які утворюються при деградації пестициду. Зміни кінетичних показників корозії у водних витяжках ґрунту з симaziном можуть бути пояснені накопиченням продуктів метаболізму різних груп мікроорганізмів феросфери [13].

В тривалому експерименті з повсякденною дією на організм малих доз пестициду симазину отримані нові відомості про характер і динаміку змін у міокарді та клітинах крові, що розвиваються впродовж пестицидної інтоксикації. Вперше отримані електронно мікроскопічні маркери міокардіодистрофії, ініційованої малими дозами пестициду симазину. Визначено, що пестицид симазин як представник сим-триазинових гербіцидів, котрі мають всесвітнє визнання й застосування, взятий у принципово малій дозі, яка дорівнює величині вірогідного і реального забруднення пестицидами продуктів і води, за умов тривалої дії проявляє патогенний вплив на клітини крові і реалізує свій значний кардіотоксичний потенціал.

1.3. Фармакологічні властивості

Висока біологічна активність похідних сим-триазинову дозволяє застосовувати їх в якості гербіцидів і лікарських препаратів. Особливо широко розповсюдженими в наш час є препарати системної дії: симазин, етазин, прометрин [14]. Перспективним є використання похідних симазину в фармакології, де на їх основі розроблені препарати, що затримують ріст злоякісних пухлин [16]. Ароматичний характер похідних симазину підвищує термічну стійкість сполук цього ряду, тому вони використовуються в якості добавок до полімерних матеріалів і масел. Автором [17] зазначається, що похідні сим-триазинів є інгібіторами вільнорадикальних процесів, що дозволяє використовувати їх в медичній практиці в якості антиоксидантів для

лікування ВРО-зумовленої патології. Деякі похідні сим-триазинів використовують для виробництва антибіотиків, які, крім антиокиснювальної, чинять також бактерицидну дію. Вони є синергістами, тобто речовинами, які або слабо гальмують процеси окиснення, або підсилюють дію справжніх амінокислот, самотійно не впливаючи на інтенсивність процесів вільно радикального окиснення, тобто являють собою групу сполук зі змішаними властивостями [18-20].

1.4. Гербіцидні властивості

Застосування хімічних речовин без дотримання встановлених правил може призвести до порушення генетичних та екологічних закономірностей, зниженню репродуктивної здатності і продуктивності тварин, особливо їх загальної резистентності. Тим не менше, без застосування пестицидів втрати сільськогосподарської продукції у всьому світі збільшились би на одну третю.

Із пестицидів близько 50 % від загального обсягу приходить на гербіциди. Серед гербіцидів значне місце займають симетричні і несиметричні триазини. Із цієї групи доволі широко застосовують атразин, симазин, прометрин і зенкер. Особливістю їх застосування є безпосереднє внесення препаратів у ґрунт, в результаті чого можливе забруднення також і води та атмосферного повітря. Ці сполуки піддаються окислювальному дезалкілюванню в процесі перетворення в біосфері, причому утворені сполуки часто бувають більш токсичними, ніж вихідні. Токсикологічна оцінка препаратів групи триазинів в основному виконана на лабораторних тваринах. Тому виникла необхідність чітко визначити параметри їх токсичності для диких та свійських тварин, птахів.

Автори [19-20] зазначають, що симазин і атразин, які використовуються на плантаціях троянди ефіромасляної, різко зменшують кількість бур'янів, внаслідок чого збільшується довжина пагонів і вихід квіток. Симазин і атразин також є ефективними в кісточкових садах. Плодові дерева стійкі до

триазинових гербіцидів при їх внесенні в дозах 5-10 кг/га як навесні після перекопування ґрунту, так і восени, після збору врожаю [21].

Симазин і атразин навіть при підвищеному дозуванні (6-8 кг на 1 га) на 3-ій рік їх застосування не виявляли шкідливої післядії на озиму пшеницю. Поряд з високим процентом гибелі бур'янів врожай цієї культури значно підвищувався [21].

Симазин в дозах 2-6 кг/га 50 %-го препарату добре знищує більшість однорічних бур'янів в міжряддях агрусу при використанні навесні шляхом внесення у вологий ґрунт. Оприскування по сухому ґрунту і відсутність після внесення препарату осаду різко знижує дію цього прийому [21].

Симазин, що залишився в ґрунті після попередньої обробки або внаслідок підвищеного дозування, можна дезактивувати шляхом внесення в ґрунт активованого вугілля і тим самим запобігти небезпеці пошкодження культурних рослин [22].

Симазин володіє не тільки гербіцидною дією; він стимулює також ріст і розвиток деяких видів рослин. У виноградарстві і при розведенні ягідних культур після знищення бур'янів симазином стимулюється ріст листя і підвищується в ньому вміст азоту. У листків яблуні підвищується при цьому вміст азоту і хлорофілу і розширюється поверхня листка. Збільшується число пагонів і товщина стебла [22-24].

Симазин, атразин, монурон і амітрол при допосівній обробці знижують забур'яненість на 60-85 %, але одночасно викликають загибель томатів [23-24]. Симазин при досходовій обробці не викликав ніяких змін у рослин гороху. Після обробки сходів препаратом диносеб були відмічені незначні опіки на краях листків, які швидко зникали, і в подальшому рослини розвивались нормально [23-25].

Симазин має виключно високу вибіркову дію при застосуванні на посівах кукурудзи. Він має широкий спектр гербіцидної дії і більш ефективний в боротьбі з деякими бур'янами при нижчих нормах витрат (1-5 кг/га), ніж пропазин [24]. Симазин і атразин не пошкоджують кукурудзу, але знищують

більшість однорічних широколистяних і злакових бур'янів в її посівах. Дуже чутливі до цих гербіцидів також і культурні широколистяні рослини (наприклад, більшість овочевих культур), і, крім того, хлібні злаки [25].

Симазин використовується в суміші з різними іншими гербіцидами, що дозволяє застосовувати його в малих дозах і виключити післядію на наступний рік.

Симазин в певних дозах виявився перспективним для внесення в ґрунт навесні і влітку і для інших горшкових культур відкритого ґрунту - гортензій, маточників, герані і вереска [26].

Симазин і атразин в дозах 10-20 кг на 1 га на суглинкових ґрунтах при осінній обробці в рік посіву шкідливої дії на сіянці сосни не надають. Сіянци ялини, судячи з усього, більш чутливі до дії цих препаратів, які при дозі 20 кг на 1 га викликали деяку затримку в накопиченні рослинами сухої речовини. Тому в посівах сосни названі гербіциди можуть бути застосовані в дозах 10-20 кг на 1 га, а в посівах ялини тільки 10 кг на 1 га [27]. Симазин – ефективний засіб для прополки лісових культур. Симазин і атразин не знижують врожаю насіння цибулі [28].

Симазин і атразин добре адсорбуються ґрунтом, особливо багатим на гумус. Під впливом різноманітних ґрунтових мікроорганізмів ці гербіциди поступово розкладаються. При недостатчі вологи симазин і атразин дуже повільно пересуваються в ґрунті. Тому гербіцидна активність їх в умовах посушливої погоди різко знижується. У вологому ґрунті пересування цих препаратів відбувається швидше і дія їх на рослини проявляється значно ефективніше [28]. Симазин одночасно знешкоджує і злакові, і дводольні однорічні бур'яни, а також окремі види багаторічних бур'янів. Симазин надходить в рослини в основному через корені.

Симазин і атразин в оптимальних дозах знешкоджують дику редьку, пікульник, ромашку непахучу, гречишку розвіясту, торицю польову, грицики, щиріцу колосисту [29].

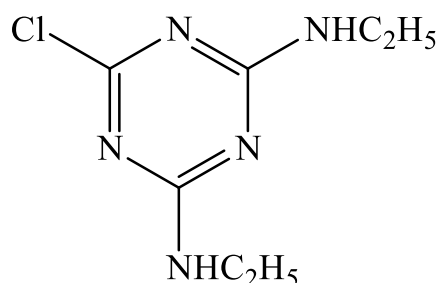
Симазин в дозах 0,5-1 кг на 1 га забезпечує повну загибель однорічних бур'янів і не впливає помітно на рослини бобів. Більш високі дози симазину (2 кг на 1 га) діють на боби негативно – на листках з'являється жовта облямівка по краях, рослини відстають в рості і формують більш низький урожай. Аналогічно діють на боби пропазин і атразин [29].

Симазин і атразин в посадках картоплі майже повністю знешкоджують однорічні бур'яни, і посіви протягом вегетаційного періоду залишаються чистими. Необхідно тільки запобігти внесенню відносно високих доз цих гербіцидів, які можуть негативно вплинути на ріст картоплі. В районах достатнього зволоження симазин і атразин застосовуються в дозах 0,5-0,75 кг на 1 га [29].

Симазин, атразин, монурон і діурон, потрапляючи на куші винограду, не послаблюють їх приріст, врожайність і якість ягід. Є підстави стверджувати, що рослина винограду має високу фізіологічну стійкість до цих гербіцидів [29].

1.5. Фізичні властивості

Симазин (гезаприм, радакор, хунгазин ДТ, зеапур, бладекс) вибірковий системний гербіцид. Хімічна формула $C_7H_{12}ClN_5$, 2-хлор-4,6-біс(етиламіно)-сим-триазин. Молекулярна маса 201,7. Біла кристалічна речовина, погано розчинна у воді - розчинність при 20°C = 5 мг/л; краще в метанолі - 300 мг/л. Температура плавлення 225-287°C (чистий), 222-224°C (технічний).



Симазин випускається у вигляді 50% і 80% порошків, здатних до змочування. Симазин представляє собою тверду речовину, безбарвну, негорючу, не вибухонебезпечну, таку, що не викликає корозію [30]. Симазин

при підвищених температурах возгоняється. Він стабільний в нейтральному, слабокислому або слаболужному середовищі, але в кислому або лужному середовищі, особливо при підвищеній температурі, гідролізується, перетворюючись в 2-окси-4,6-біс-етиламіно-сим-триазин, що не володіє гербіцидними властивостями.

Проникає в рослини через корені. Ефективний проти багатьох однорічних дводольних і злакових бур'янів. Симазин застосовується на виноградниках старше 3 років шляхом обприскування поверхні ґрунту його водною суспензією. Витрати рідини 400-600 л/га. Доза по діючій речовині 2-6 кг/га. Максимальна доза застосовується на найбільш важких і багатих на гумус ґрунтах. Вноситься ранньою весною до появи сходів бур'янів або восени після збору врожаю, має довготривалу остаточну дію в ґрунті.

Симазин стійкий в сухому стані, а також при кімнатній температурі в присутності води і в слабокислому або слаболужному середовищі. Симазин, що залишився в ґрунті після попередніх обробок або внаслідок підвищення дозування, можна знешкодити (деактивувати) шляхом внесення в ґрунт активованого вугілля і тим самим запобігти пошкодженню культурних рослин.

Симазин термічно стійкий і витримує нагрівання до температури вище 150°C. Він не вибухонебезпечний при звичайних умовах і загорається лише при нагріванні вище температури плавлення. При рН від 3 до 10 розчинність симазину в воді приблизно однакова (0,25-0,29 мг/л при 26°C).

1.6. Інші практично-корисні властивості

Ароматичний характер похідних симазину підвищує термічну стійкість сполук цього ряду, тому вони використовуються в якості добавок до полімерних матеріалів і масел, що покращують їх термічні властивості [30].

Здатність деяких похідних симазину до полімеризації дозволяє отримати політриазини, що використовуються в тих областях техніки, де потрібні матеріали, що мають високі тепло- і термостійкі властивості. Добавки високомолекулярних сполук на основі похідних сим-триазину суттєво

підвищують термостійкість та зносостійкість гуми. Викликає інтерес застосування похідних сим-триазину в якості присадок до масел і палива для двигунів внутрішнього згорання. Ці присадки, будучи практично беззольними, надають маслам і паливу стійкість до хімічного впливу, антистатичність і ряд інших цінних якостей. Деякі похідні сим-триазину є не тільки термічно стійкими і не підтримують горіння, але і можуть виступати в якості вогнегасних добавок, пригнічувати окиснення композиційних матеріалів. Традиційним є застосування похідних сим-триазину в якості підбілювачів, фарбників та модифікаторів тканин. Ароматичний характер сим-триазину дозволяє використовувати його похідні замість бензолу для синтезу барвників. Отримані таким чином барвники відрізняються яскравістю і чистотою відтінків, міцністю при мокрих обробках. Ці якості обумовлені наявністю в молекулі сим-триазину активних атомів хлору, які утворюють хімічний зв'язок волокна з барвником. Наявність гетероатомів азоту в циклі збільшує ланцюг спряження і поглиблює колірність фарбників триазинового ряду в порівнянні з бензольним.

Найбільш широке застосування в різних галузях науки і техніки знайшли моно- і ди-похідні сим-триазину, особливо алкоксипохідні. Їх в переважній більшості випадків отримують взаємодією галоїд-заміщених сим-триазину (найбільш часто хлорпохідних) з відповідними спиртами в присутності акцепторів хлористого водню. Але в результаті реакції утворюється важкороздільна суміш, що складається із моно-, ди- і триалкоксипохідних сим-триазину, а також продуктів гідролізу вихідних і проміжних речовин.

Склад утвореної реакційної суміші потребує кількісної і якісної ідентифікації моно-, ди- і тризаміщених сим-триазину. При цьому особливого значення набуває проблема аналітичного контролю малих кількостей утворених побічних речовин в різних продуктах. Вирішення цієї задачі можливе тільки із залученням найбільш сучасних фізико-хімічних методів аналізу. Складний характер реакції ціанурхлориду з нуклеофільними реагентами не дозволяє однозначно виявити вплив таких факторів, як

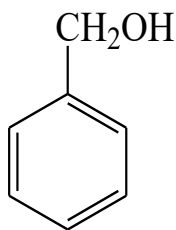
концентрація вихідних реагентів, температура реакційної маси і структура реагуючих речовин. Вибір технічних рішень, направлених на оптимізацію процесів, можливий тільки на основі математичного опису процесу, аналіз якого дозволить вибрати оптимальні умови для його проведення.

Розділ 2. Експериментальна частина

2.1. Очищення речовин для дослідження антиокиснювальних властивостей

2.1.1. Очищення бензилового спирту ($C_6H_5CH_2OH$)

Як субстрат для окиснення нами було використано бензиловий спирт марки ЧДА (виробництва Голландії).



Бензиловий спирт (фенілметанол)

Для очищення спирту від домішок води його сушать, витримуючи над калій карбонатом (поташем) – 24 години. Суміш відфільтровують. Бензиловий спирт переганяють при пониженому тиску (10–12 мм рт. ст.) в атмосфері азоту. Збирають фракцію в температурних межах 72–74°C.

2.1.2. Очищення 2,2-азо-біс(ізо-бутиронітрилу) – (АІБН)

Як ініціатор ланцюгів окиснення нами було використано 2,2-азо-біс(*ізо*-бутиронітрил).

АІБН очищають методом перекристалізації із етилового спирту. Зразок розчиняють в етиловому спирті при температурі 40–45°C. Нерозчинний осад відфільтровують. Розчин охолоджують. Кристали, що утворилися, відфільтровують, сушать на повітрі, а потім – у вакуумі (4 години) при кімнатній температурі.

Швидкість ініціювання АІБН (W_i) описується виразом [9]:

$$W_i = k_i[AIBN] \quad (12)$$

де k_i — константа ініціювання.

2.1.3. Методика дослідження реакційної здатності похідних амінокислот на основі симазину

Дослідження кінетики окиснення бензилового спирту в присутності розчинених похідних амінокислот на основі симазину проводили

волюмометричним методом на газометричній установці відомої конструкції (Рис. 2.1.) [31, 34].

До реактору об'ємом 10 мл, виготовленого зі скла, вносили наважку ініціатора і заливали 5 мл бензилового спирту. Реактор за допомогою шліфа (1) приєднували до установки. Реактор поміщали до термостату (2); вмикали прилад для перемішування (3) і реакційну суміш нагрівали до температури 50⁰С. Після цього в капіляр газової каліброваної бюретки (7) вносили краплю додекану. Вимірювали об'єм кисню, який реагував за одиницю часу.

За умов кінетичного режиму окиснення ця установка дозволяє нам вимірювати швидкість поглинання кисню W від 10^{-8} до 10^{-4} моль/(л·с) при конверсії субстрату окислення 1,1–0,3 моль/л. Похибка у вимірюванні складає 3–6 % [34].

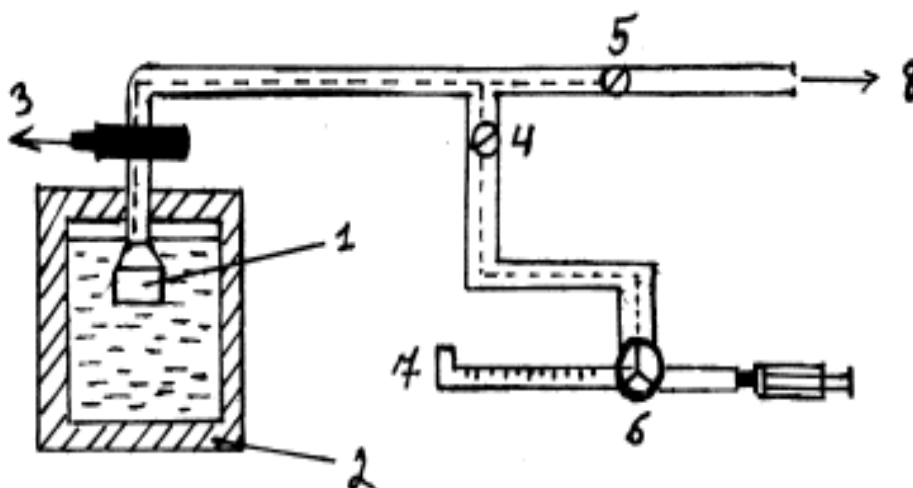


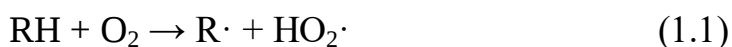
Рис. 3.1.— Газометрична установка для окиснення органічних сполук

- 1— шліф;
- 2— рідинний термостат;
- 3— приєднання до перемішуючої установки;
- 4–6— крани;
- 7— калібрована бюретка;
- 8— отвір для доступу кисню;

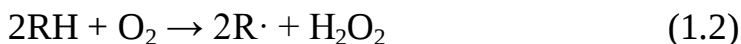
2.2. Механізм окиснення органічних сполук молекулярним киснем

Органічні сполуки окиснюються молекулярним киснем в газовій та в рідкій фазі по радикально-ланцюговому механізму з виродженим розгалуженням ланцюгів. Закономірності окиснення детально досліджені і систематизовані. Окиснення органічних сполук включає чотири основні стадії: зародження, ріст, вироджене розгалуження, обрив [31-34].

На початкових стадіях окиснення вільні радикали утворюються при взаємодії молекулярного кисню з найбільш слабкими С—Н-зв'язками субстрату по бімолекулярній [37, 32]:

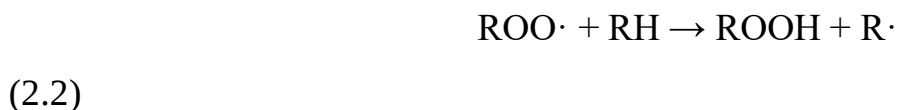


та тримолекулярній реакції [37, 32]:



В залежності від компонентного складу та умов окиснення може протікати будь-яка зі стадій. Наприклад, для парафінових та ароматичних вуглеводнів, а також для складних ефірів, первинних спиртів, фенолів та амінів основним шляхом зародження ланцюгів є бімолекулярна реакція. Для олефінових вуглеводнів, вторинних спиртів — тримолекулярна реакція [37, 32].

Ланцюгова реакція окиснення органічного субстрату відбувається двома реакціями [34, 37, 32]:

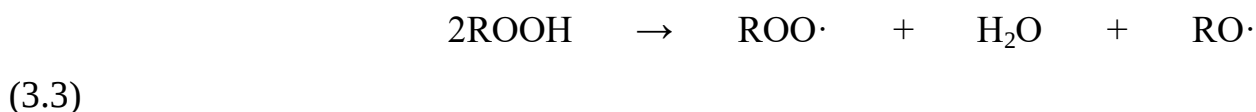
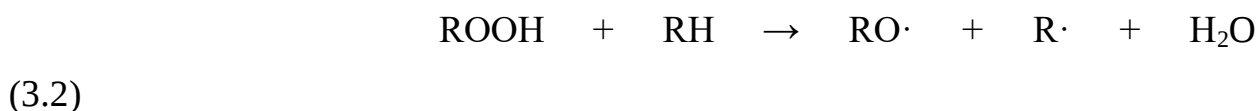


Лімітуюча стадія визначається концентрацією розчиненого в субстраті кисню. Якщо концентрація розчиненого кисню дуже мала, реакція (2.1) протікає повільно в порівнянні зі стадією (2.2). Лімітує швидкість окиснення по реакції (2.1). Коли ж концентрація розчиненого кисню висока, то реакція (2.1) відбувається швидко. В цьому випадку лімітуючою реакцією є (2.2) [34].

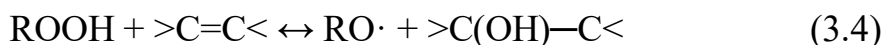
Гідропероксиди, утворені в процесі реакції (2.2), являються основними розгалуджуючими агентами і джерелами кисневмісних продуктів [37]. Розгалуження ланцюгів може проходити по мономолекулярній реакції розпаду O-O зв'язку гідропероксиду [31-34]:



і одночасно, по наступним бімолекулярним реакціям [37]:

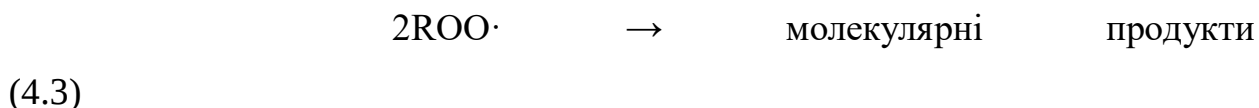


якщо окисненню піддається олефін, альдегід, кетон, вторинний спирт, то відбуваються наступні стадії [34, 37]:



Якщо окиснення проводять в присутності інгібітора, то концентрація гідропероксиду мізерна. В цьому випадку в розгалуженні ланцюгів бере участь лише мономолекулярна реакція (3.1) [37].

При відсутності стабілізаторів окиснення ланцюги обриваються по реакції двох радикалів з утворенням молекулярних продуктів [31-34]:



Співвідношення між швидкостями цих реакцій залежить від співвідношення стаціонарних концентрацій радикалів $\text{R}\cdot$ та $\text{ROO}\cdot$ [34]. В свою чергу $[\text{R}\cdot]$ та $[\text{ROO}\cdot]$ залежать від концентрації розчиненого кисню. Як вже відмічалось, при низьких концентраціях розчиненого кисню ($<10^{-4}$ моль/л [32]) у продовженні ланцюгів лімітує стадія (2.1). В такому разі $[\text{ROO}\cdot] \ll [\text{R}\cdot]$

і обрив йде по реакції (4.1). Коли ж концентрація розчиненого кисню висока ($>10^{-4}$ моль/л [32]), то $[R\cdot] \ll [ROO\cdot]$ і обрив ланцюгів відбувається по реакції (4.3) [34]. В присутності інгібітора, який обриває ланцюги окиснення з вільними радикалами, обрив відбувається також по реакції [32]:



2.3. Кінетичні закономірності окиснення органічних сполук

Механізм реакції окиснення на неглибоких стадіях процесу, коли в системі утворюються тільки гідроперокси, може бути описаний стадіями (1.1)-(3.1), (4.1)-(4.3) [37]. Вільні радикали $R\cdot$ та $ROO\cdot$ досить активні і швидко зникають по реакціям (4.1)-(4.3). Тому в системі встановлюється стаціонарна концентрація цих радикалів [34]. При високих концентраціях кисню обрив відбувається по реакції (4.3). Згідно з принципом стаціонарних концентрацій Боденштейна можна записати [34]:

$$\frac{d[R\cdot]}{dt} = W_{i\Sigma} - k_{43}[R\cdot]^2 \quad (1)$$

де $W_{i\Sigma}$ — сумарна швидкість утворення радикалів. З формули (1) маємо:

$$[R\cdot] = \sqrt{\frac{W_{i\Sigma}}{k_{43}}} \quad (2)$$

Швидкість окиснення органічної речовини:

$$W_{\Sigma} = k_2[R\cdot][RO_2\cdot] \quad (3)$$

Підставляємо формулу (2) в (3) і отримуємо вираз для швидкості окиснення органічної речовини при $[RO_2\cdot] \gg [R\cdot]$ [31-34]:

$$W_{\Sigma} = k_2[R\cdot][RO_2\cdot] \quad (4)$$

При низьких концентраціях кисню обрив відбувається по рівнянню (4.1). Тоді:

$$W_{i\Sigma} = k_4[R\cdot]^2 \quad (5)$$

звідси

$$[R] = \sqrt{\frac{W_i \Sigma}{k_{41}}} \quad (6)$$

Швидкість окиснення органічного субстрату:

$$W = k_2 [O] [R] \quad (7)$$

Підставляємо (6) в (7) і отримуємо рівняння для швидкості окиснення при $[R \cdot] \gg [RO_2 \cdot]$ [31-34]:

$$W = k_2 k_{41}^{-1/2} \sqrt{W_i \Sigma} \quad (8)$$

Довжиною ланцюга (ν) називають число повних ланцюгів, що відводяться в середньому на кожен вільний радикал [38]. Довжина ланцюга — це відношення швидкості утворення продуктів до швидкості зародження ланцюгів [38]:

$$\nu = \frac{W}{W_i \Sigma} \quad (9)$$

У випадку $[RO_2 \cdot] \gg [R \cdot]$ довжина ланцюга:

$$\nu = \frac{k_B}{\sqrt{k_B} \sqrt{W_i \Sigma}} [R] \quad (10)$$

При ініційованому окисненні ініціатор забезпечує постійну й високу швидкість ініціювання ланцюгів (W_i) [38]. В цьому випадку ключовими стадіями окиснення є: ініціювання, (2.1), (2.2), (3.1) та (4.3) [31, 34]. При $n > 10$ вкладом W_i у W можна знехтувати [38]. Тоді при $[RO_2 \cdot] \gg [R \cdot]$ швидкість окиснення описується простим рівнянням [31-34]:

$$W = k_2 k_{41}^{-1/2} \sqrt{W_i \Sigma} [R] \quad (11)$$

Використовуючи рівняння (1)-(11) можна з достатнім ступенем точності обчислювати стаціонарні концентрації проміжних продуктів та константи швидкості реакцій продовження, виродженого розгалуження і обриву ланцюгів. В свою чергу по відхиленням від очікуваних кінетичних закономірностей окиснення субстратів можна судити про процеси, які відповідають за ці зміни [32-35].

РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

3.1. Коротка характеристика амінокислот на основі симазину

Амінокислоти є найбільш важливими, численними і різноманітними серед всіх органічних сполук, які зустрічаються у живих організмах.

У природі існує майже 200 різних амінокислот [33]. Загальне число амінокислот, що ідентифіковані у вільному або зв'язаному стані в рослинних, тваринних та мікроорганізмах постійно зростає [34].

Амінокислоти є складовими частинами білків, беруть участь у найважливіших біологічних процесах і тому відіграють важливу роль у процесах життєдіяльності організмів. У наш час з гідролізатів білків виділено лише 20 α -амінокислот. Вони є будівельним матеріалом, з яких синтезуються поліпептидні ланцюги [34-36].

Усі білки, що виконують настільки різноманітні функції, у тому числі і білки, що мають високу біологічну активність чи токсичну дію, складаються з α -амінокислот. Специфічну функцію білку зумовлює його просторова конфігурація, що, у свою чергу, обумовлена певною послідовністю амінокислот у білковій молекулі [35].

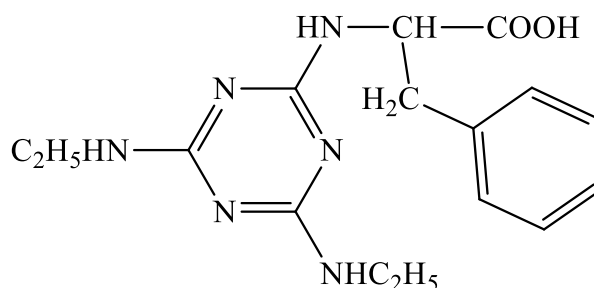
Амінокислоти на основі симазину – безбарвні кристалічні речовини, які не мають чітких температур плавлення. Під час плавлення амінокислоти переважно розкладаються. Вони погано розчинні у воді, дещо розчинні в етанолі і нерозчинні в більшості органічних розчинників, проводять струм [37].

Завдяки своїй підвищеній реакційній здатності, обумовленій наявністю шести неспарених електронів у атомів азоту, похідні амінокислот на основі симазину можуть стати основою цілого спектру сполук, що мають важливе значення для синтезу спеціальних продуктів. В промислових масштабах синтезується меламін амід ціанурової кислоти, який отримують тримеризацією карбаміду. Меламін є основою для отримання мелаїноформальдегідних полімерів, що відрізняються підвищеною термостійкістю і механічною міцністю. Тримеризація карбаміду не дозволяє отримати різноманітні похідні ціанурової кислоти, що містить різноманітні замісники у атомів вуглецю триазинового кільця.

Висока біологічна активність похідних симазину дозволяє застосовувати їх в якості гербіцидів і лікарських препаратів. Проходить випробування цілий ряд нових високоефективних похідних симазину в якості нових речовин в фармакології, де на їх основі розроблені препарати, що зменшують ріст злоякісних пухлин[18-19].

3.2. Експериментальні результати та їх обговорення¹.

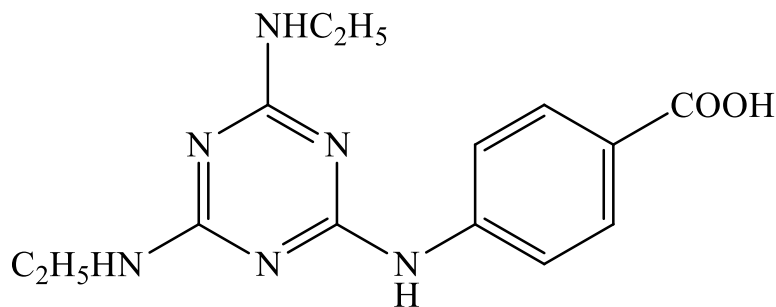
Речовина1: [2,4-біс(етиламін)-6-N-тирозин]-1,3,5-триазин [38-39]



Молекулярна маса = 346,39; t плавлення = 328°C. Біла кристалічна речовина.

Речовина 2:

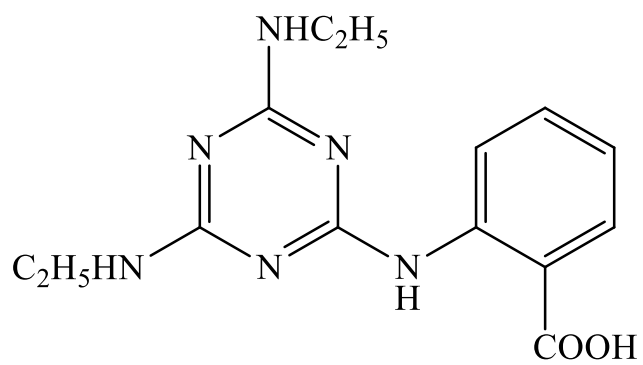
[2,4-біс(етиламін)-6-N-параамінобензойна кислота]-1,3,5-триазин



Молекулярна маса = 302,34; t плавлення = 340°C. Біла кристалічна речовина, при розчиненні в бензиловому спирті набуває оліїстої консистенції.

Речовина 3: [2,4-біс(етиламін)-6-N-антранілова кислота]-1,3,5-триазин

¹ сполуки для дослідження надані д.х.н., проф. Суховєєвим В.В.



Молекулярна маса = 302,34; t плавлення = 340°C . Біла кристалічна речовина.

Наші дослідження показали, що при введенні до бензилового спирту похідних амінокислот на основі симазину спостерігається гальмування процесів його окиснення.

Для того, щоб визначити з якими проміжними продуктами досліджувані сполуки обривають ланцюги окиснення, ми використали такі припущення. Якщо амінокислота обриває ланцюги окиснення при реакції з пероксильними радикалами, то маємо:



де, АК – досліджувані похідні амінокислот на основі симазину, f – брутто-стехіометричний коефіцієнт, який показує скільки реакційних центрів обривається на молекулі інгібітору, поки процес окиснення досягне свого першопочаткового, тобто не стабілізованого стану.

$$\text{AK} + \text{RO}_2 \cdot \rightarrow \text{AKO} + \text{RO}_2 \cdot \quad (19)$$

Залежність (19) є характерним кінетичним тестом на реакцію амінокислот та їх похідних з пероксильними радикалами [37-40]. Так, у нашому випадку, якщо ми будемо спостерігати лінійну залежність параметра A від $[\text{AK}]$ та від $[\text{AIBN}]^{-1/2}$, то амінокислота або її похідне обриває ланцюг окиснення з пероксильними радикалами.

З метою одержання W_0 та W нами було виміряно об'єм поглинутого кисню (мл) бензиловим спиртом з часом при концентраціях АК 0,1 моль/л та 0,01 моль/л і $W_i = 4,3 \cdot 10^{-8}$. На основі отриманих даних побудували графік в координатах $\Delta[\text{O}_2]$ - t .

W_0 та W рівна тангенсу кута нахилу прямих. Тангенс кута нахилу (α) прямих визначали за формулою:

$$\text{tg} \alpha = \frac{\Delta[\text{O}_2]}{t}$$

$\Delta[\text{O}_2]$ вимірювали на 10 хвилині, проводячи пряму, перпендикулярну осі y (див.графіки).

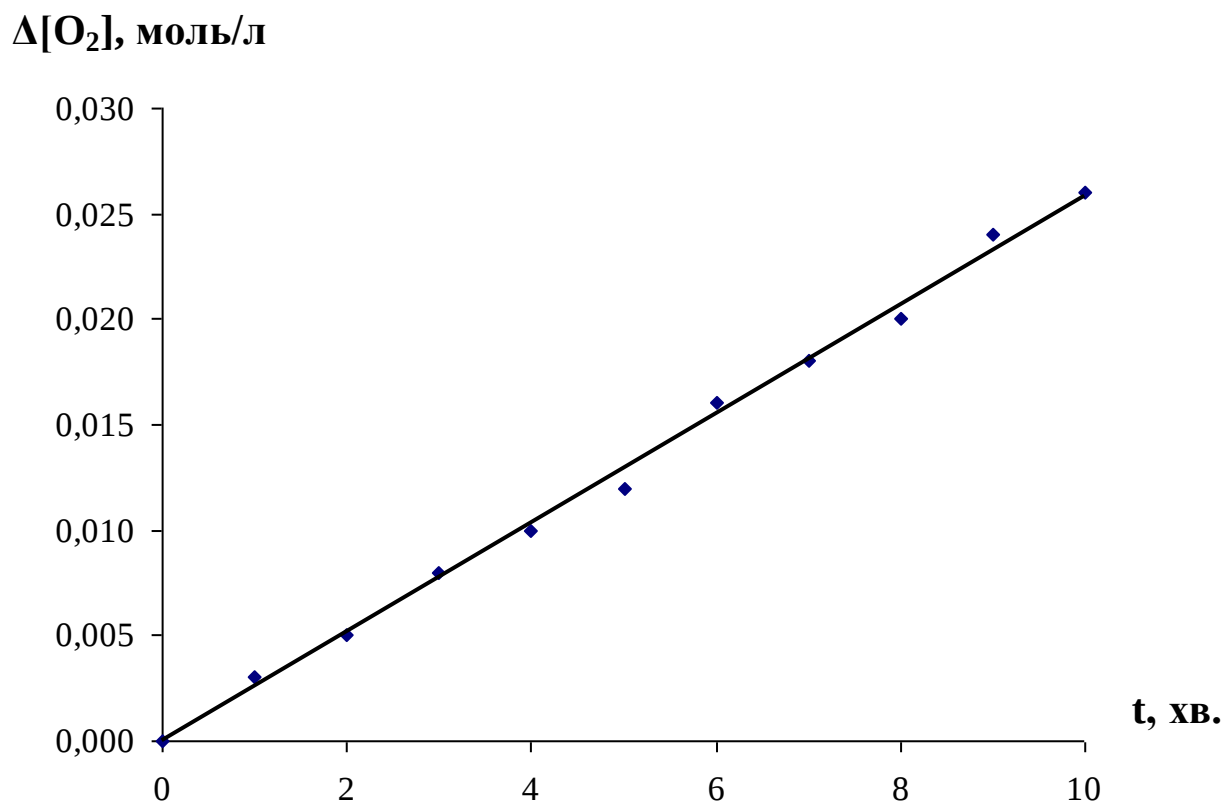
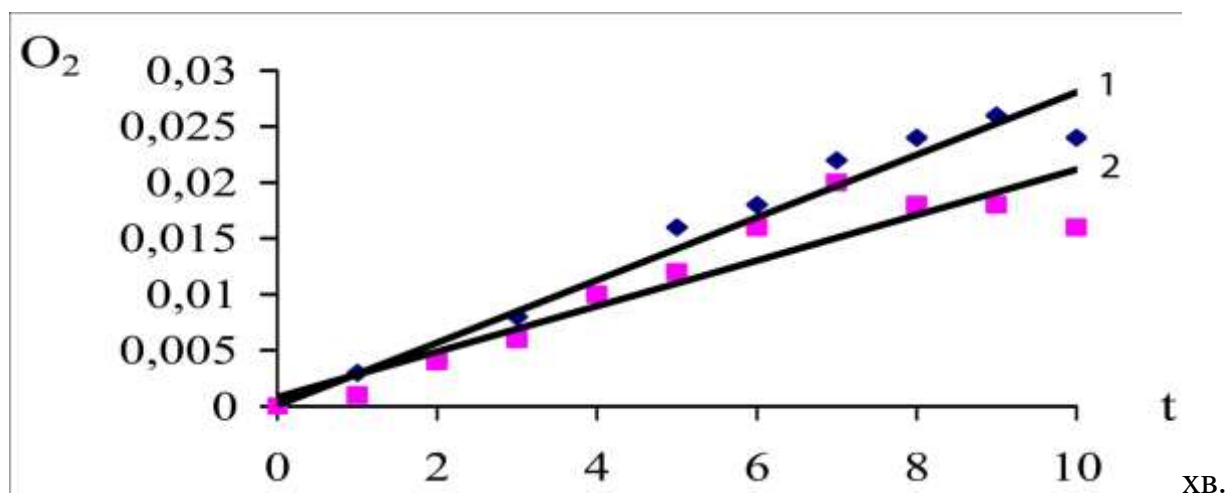


Рис. 3.1. Кінетика поглинання кисню бензиловим спиртом у відсутності стабілізатора окиснення ($W_i = 4,3 \cdot 10^{-8}$, $t = 50^\circ\text{C}$, ініціатор АІБН)

$\Delta[\text{O}_2]$, моль/л


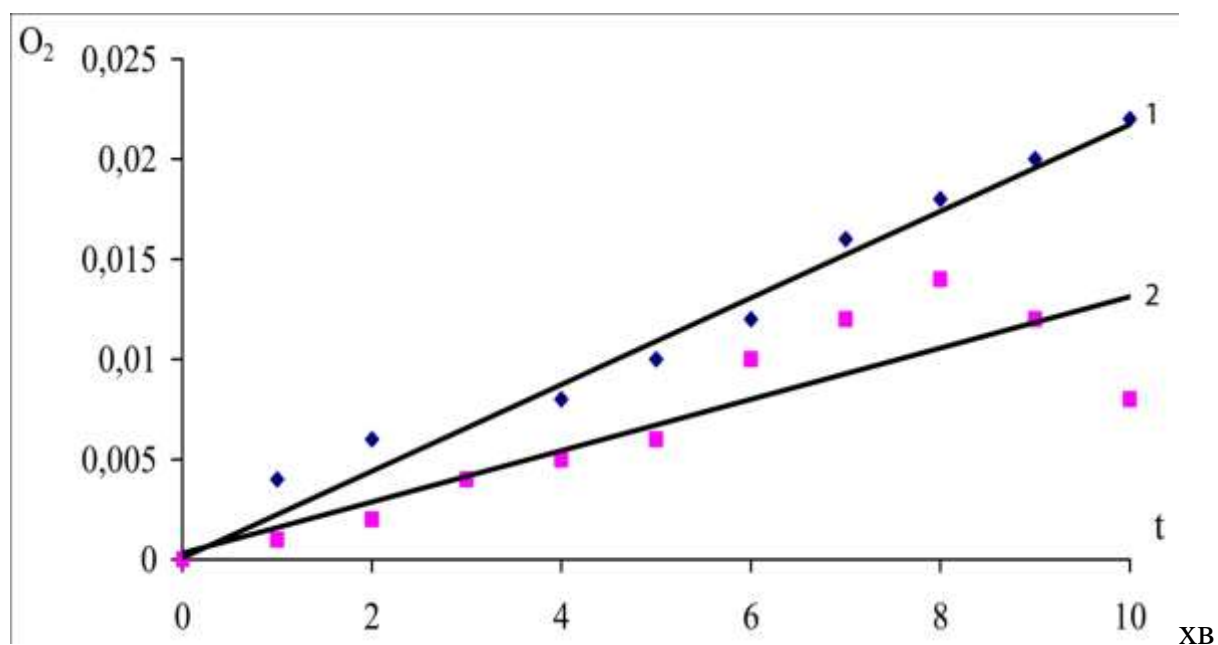
1- [2,4-біс(етиламін)-6-N-тирозин]-1,3,5-триазин конц.0,1 моль/л

2- [2,4-біс(етиламін)-6-N-тирозин]-1,3,5-триазин конц.0,01 моль/л

Рис. 3.2. Кінетика поглинання кисню бензиловим спиртом ($W_i = 4,3 \cdot 10^{-8}$, $t = 50^\circ\text{C}$, ініціатор АІБН) при концентраціях стабілізатора окиснення 0,1 та 0,01 моль/л (сполука 1)

$\Delta[\text{O}_2],$

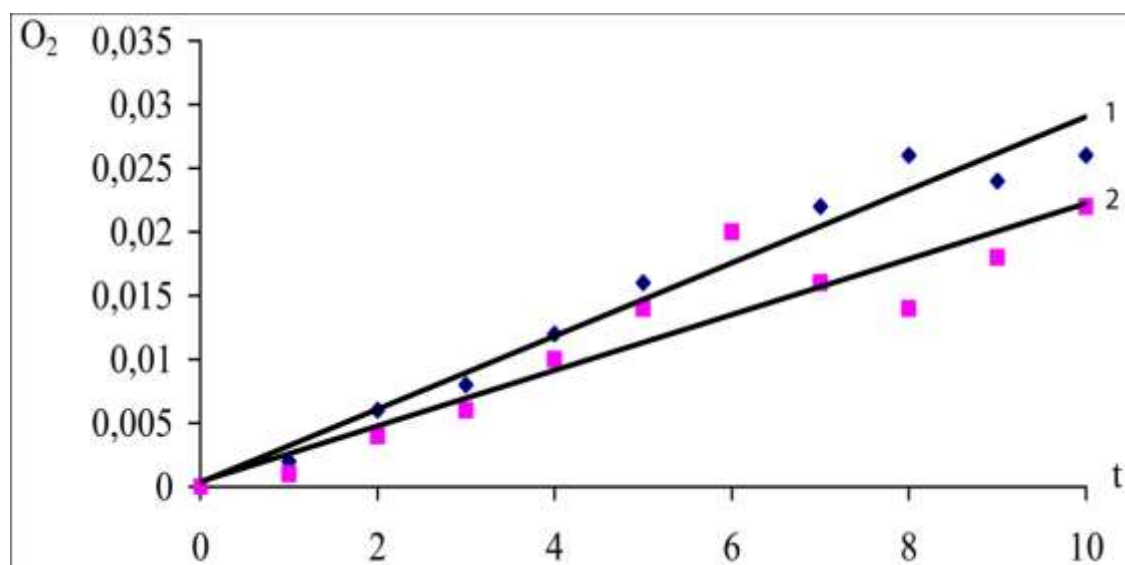
моль/л



1- [2,4-біс(етиламін)-6-N-параамінобензойна кислота]-1,3,5-триазин конц.0,1 моль/л

2- [2,4-біс(етиламін)-6-N-параамінобензойна кислота]-1,3,5-триазин конц.0,01 моль/л

Рис. 3.3. Кінетика поглинання кисню бензиловим спиртом ($W_i = 4,3 \cdot 10^{-8}$, $t = 50^\circ\text{C}$, ініціатор АІБН) при концентраціях стабілізатора окиснення 0,1 та 0,01 моль/л (сполука 2)



1- [2,4-біс(етиламін)-6-N-антранілова кислота]-1,3,5-триазин конц.0,1 моль/л
 2- [2,4-біс(етиламін)-6-N-антранілова кислота]-1,3,5-триазин конц.0,01
 моль/л

Рис. 3.4. Кінетика поглинання кисню бензиловим спиртом ($W_i = 4,3 \cdot 10^{-8}$, $t = 50^\circ \text{C}$, ініціатор АІБН) при концентраціях стабілізатора окиснення 0,1 та 0,01 моль/л (сполука 3)

Внаслідок проведених досліджень ми одержали наступні результати:

$$W_0 = tg\alpha_1 = \frac{2,6 \cdot 10^{-5} \text{ моль / л}}{600c} = 4,3 \cdot 10^{-8} \frac{\text{моль}}{\text{л} \cdot c}$$

$$W_1 = tg\alpha_2 = \frac{2,5 \cdot 10^{-5} \text{ моль / л}}{600c} = 4,1 \cdot 10^{-8} \frac{\text{моль}}{\text{л} \cdot c} \quad \text{при концентрації [In] = 0,1 моль/л}$$

$$W_1 = tg\alpha_2 = \frac{1,6 \cdot 10^{-5} \text{ моль / л}}{600c} = 2,6 \cdot 10^{-8} \frac{\text{моль}}{\text{л} \cdot c} \quad \text{при концентрації [In] = 0,01 моль/л}$$

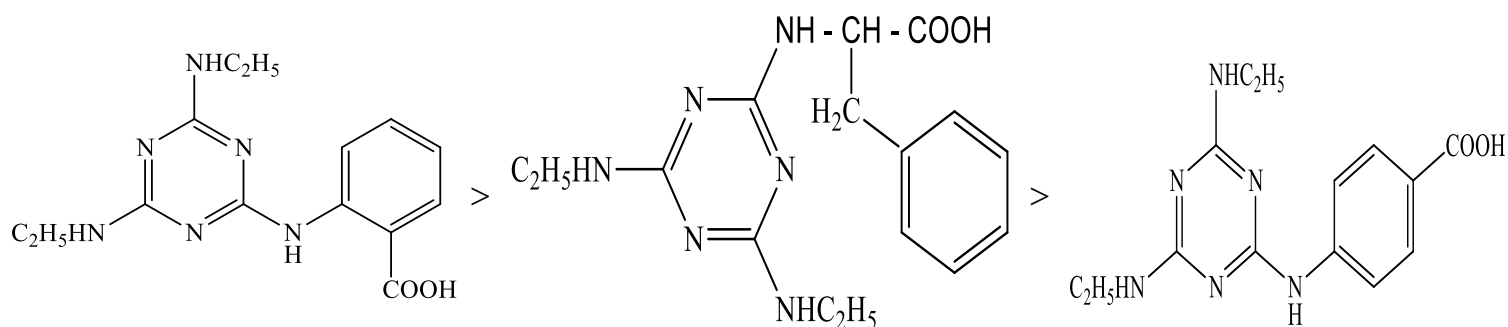
$$W_2 = tg\alpha_3 = \frac{2,3 \cdot 10^{-5} \text{ моль / л}}{600c} = 3,8 \cdot 10^{-8} \frac{\text{моль}}{\text{л} \cdot c} \quad \text{при концентрації [In] = 0,1 моль/л}$$

$$W_2 = tg\alpha_3 = \frac{0,8 \cdot 10^{-5} \text{ моль / л}}{600c} = 1,3 \cdot 10^{-8} \frac{\text{моль}}{\text{л} \cdot c} \quad \text{при концентрації [In] = 0,01 моль/л}$$

$$W_3 = tg\alpha_4 = \frac{2,7 \cdot 10^{-5} \text{ моль / л}}{600c} = 4,5 \cdot 10^{-8} \frac{\text{моль}}{\text{л} \cdot c} \quad \text{при концентрації [In] = 0,1 моль/л}$$

$$W_3 = tg\alpha_4 = \frac{2,3 \cdot 10^{-5} \text{ моль / л}}{600c} = 3,8 \cdot 10^{-8} \frac{\text{моль}}{\text{л} \cdot c} \quad \text{при концентрації [In] = 0,01 моль/л}$$

Таким чином, за антиокислювальною ефективністю при концентраціях досліджуваних похідних амінокислот на основі симазину 0,1 та 0,01 моль/л їх можна розташувати у наступний ряд[39-40]:



Висновки:

1. Досліджено антиокиснювальну ефективність вищезгаданих сполук. Доведено їх участь у реакціях з пероксильними радикалами.
2. Експериментально виміряно константу швидкості взаємодії похідних амінокислот на основі симазину з α -бензилпероксильними радикалами при концентраціях $[In] = 0,01$ моль/л та $0,1$ моль/л.
- Одержані показники свідчать, що серед досліджуваних похідних амінокислот на основі симазину найбільшу антиокиснювальну ефективність виявляє сполука [2,4-біс(етиламін)-6-N-антранілова кислота]-1,3,5-триазин у концентрації $0,1$ моль/л.
3. Встановлено, що антиокиснювальна ефективність досліджуваних сполук залежить від концентрації. Виявлено, що вплив концентрації інгібітора суттєво підвищує антиокиснювальну активність для сполуки [2,4-біс(етиламін)-6-N-тирозин]-1,3,5-триазин. Оптимальна концентрація для даної сполуки становить $0,1$ моль/л. Аналогічно оптимальною концентрацією для сполуки [2,4-біс(етиламін)-6-N-параамінобензойна кислота]-1,3,5-триазин є $0,1$ моль/л.
4. Матеріали дипломної роботи можна використати при викладанні у шкільному курсі хімії та при проведенні позакласних заходів з фаху, зокрема при вивченні хімічних властивостей насичених вуглеводнів, спиртів, класифікацій хімічних реакцій тощо.
5. За матеріалами дипломної роботи опубліковано тези на VII Всеукраїнській студентській науковій конференції «Сучасні проблеми природничих наук» (Ніжин, 21-22 ,березня 2012р.)[41].

Список використаної літератури:

1. Абрамова Ж.И., Оксенгендлер Г.И. Человек и противоокислительные вещества. — Л., 1985;
2. Абрамченко В.В. Антиоксиданты и антигипоксантаы в акушерстве (Оксидативный стресс в акушерстве и его терапия антиоксидантами и антигипоксантами). — СПб, 2001;
3. Боєчко Ф.Ф., Боєчко Л.О. Основні біохімічні поняття, визначення і терміни. — К., 1993;
4. Общая органическая химия./Под ред. Д. Бартона и У.Д. Оллиса т.5 Нуклеиновые кислоты, аминокислоты, пептиды, белки. — Пер. с англ./Под ред. Н.К. Кочеткова, М.А. Членова. — М.: Химия, 1983
5. Биохимия человека. В 2-х томах. Р. Марри, Д. Греннер и др. - Пер. с англ. - М.: Мир, 1993; Т1 - 384с.; Т2 - 415с.
6. Губский Ю.И. Токсическая гибель клетки: свободно-радикальное повреждение ДНК и апоптоз // Лікування та діагностика. — 2001. — № 4;
7. Кукес В.Г. Клиническая фармакология. — М., 1999;
8. Курський М.Д., Кучеренко С.М. Біомембранологія. — К., 1993;
9. Регистр лекарственных средств России. РЛС — Энциклопедия лекарств / Под ред. Г.Л. Вышковского. — М., 2003. — Т. 10;
10. Клинико-экспериментальное обоснование применения препаратов супероксиддисмутазы в медицине / А.В. Стефанов, Л.В. Деримедведь, И.В. Чурилова и др. — Х., 2004;
11. Чекман І.О. Флавоноїди — клініко-фармакологічний аспект // Фітотерапія в Україні. — 2000. — № 2.
12. Авраман Ф.В. К вопросы мутагенной активности прометрина.//Актуальные вопросы гигиены и эпидемиологии. Кишинев. 1972. -С.78-80.
13. Авраман Ф.В. К токсикологической характеристике гербицида прометрина.//Гигиена и токсикология.- Киев,-1967.-С.87-80.

14. Авраман Ф.В. Состояние некоторых биохимических процессов в организме теплокровных животных при длительной затравке прометрином. //Здравоохранение, -1967.6.-С. 19.
15. Авраман Ф.В. Экспериментальное обоснование предельно допустимых концентраций прометрина в воде водоемов. Автореф.дисс. на соискание ученой степени кандидата наук. -Кишинев.-1968.
16. Адо А.Д., Мечников И.И. Современное представление о механизме Фагоцитоза. //Сб.научных трудов Казанского и-та эпидемиологии и микробиологии: Казань.-1949.-Т.1.-С.3-8. 6. Алиевская Л.Л. О регуляции активности глютамат-аланин и глютамат-аспартаттрансминаз печени, почек, гормонов коры надпочечников и щитовидной железы. //Вопросы мед.химии. -1962.-Т.2.-Вып.3.—С.57-63.
17. Беленький Н.Г. Проблемы устойчивости организма (иммуно-активация).- М., 1961.-С.36.
18. Березов Т.Т. Коровин Б.Ф. Печень. //Биологическая химия. М:Медицина, 1982.-Гл.-15. С. 579-596.
19. Блумберг Д.Р. Борьба с сорняками с применением зенкора (sencor, метрибузин) полевсходовым способом в США. Pflanzenschutz- Nachz, Bayer, 1994, Val.47, №1.
20. Бондаренко Э.В., Боянова О.А. Эффективность разных систем обработки почвы и применения гербидов в зоне сенооборота. //Пути повышения урожайности посевных культур.-1987.-№18.-С.112-117.
21. Буркацкая Е.Ф., Лысина Г.Г., Карпенко В.Н. Лабораторная диагностика интоксикации пестицидами. М.:Медицина.-1978.-С. 162.
22. Гудман М., Морхауз Ф. Органические молекулы в действии. М.: Мир, 1977. 335 с.
23. Ремизов А.С., Морозова Г.В., Келарев В.И., Караханов Р.А. Ойетайо Д. Амины фуранового ряда - перспективные полупродукты тонкого

органического синтеза // 1 У Всесоюзное совещание по химическим реактивам. Тез. докладов. - Баку, 1991. - Т.1. - С. 32.

24. Караханов Р.А., Келарев В.И., Ремизов А.С., Поливин Ю.Н., Ойетайо Д. Синтез и свойства производных фурана. 3. Синтез 1,2-дизамещенных имидазолинов, содержащих фурфурильные и тетрагидро-фурфурильные фрагменты У/ Химия гетероцикл. соедин. - 1992. - № 10. - С. 1312-1315.

25. Келарев В.И., Ремизов А.С., Караханов Р.А., Поливин Ю.Н., Ойетайо Д. Синтез и свойства производных симм-триазина. 10. Синтез 2,4-диамино-симм-триазинов, содержащих фрагменты пространственно-затрудненного фенола // Химия гетероцикл. соедин. - 1992. № 10. - С. 1395-1399.

26. Караханов Р.А., Келарев В.И., Ремизов А.С., Поливин Ю.Н., Морозова Г.В., Беллуль М., Ойетайо Д. Производные симм-триазина как противоизносные и антиокислительные присадки к смазочным маслам // Научно-технич. конференция "Развитие теоретических основ химмотологии". Тез. докл. - Днепропетровск, 1992. - С. 102-103.

27. Келарев В.И., Ремизов А.С., Караханов Р.А., Поливин Ю.Н., Ойетайо Д. Синтез тиопроизводных симм-триазина на основе тиоцианатов // 18 Конференция по химии, технологии и применению органических соединений серы. Тез. докл. - Казань, 1992. - Ч. 2. —

28. Филиппович Ю.Б. Основы биохимии: учебник для студентов химических и биологических специальностей педагогических институтов — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Высшая школа, 1985. — 503 с.

29. Суховєєв В.В. Органічна хімія: навчальний посібник для студентів вищих навчальних закладів за напрямом підготовки 6.04.01.02. «Біологія». — Ніжин: Видавництво НДУ імені Миколи Гоголя, 2008. — 303 с.

30. Савицький І.В. Біологічна хімія, Видавниче об'єднання «Вища школа», 1973, - с. 488.

31. Tabanella S., Valancogne J., Jackson R.F. // Org. Bimol. Chem. — 2003. — Vol. 1, N 23. — 4254 — 4261.

32. Ковтун Г.А., Моисеев И.И. Металлокомплексные ингибиторы окисления. – Киев, Наук. Думка. – 1993.
33. Ковтун Г.А., Плужников В.А. Химия ингибиторов окисления органических соединений, Киев, Наук. думка, 1995.
34. Ковтун Г.А. Катализ обрыва цепей окисления органических соединений кластерами металлов // Катализ и нефтехимия. – № 8. – С. 10–18.
35. Х.-Д.Якубке, Х.Ешкайт. Аминокислоты, пептиды, белки. Ф. Ф. Боєчко. Біохімія для вчителів / Ф. Ф.Боєчко., П.О. Боєчко. – Київ: Радянська школа, 1985.
36. L. Fowden. Prog Phytochem, 1970. 2: 203.
37. В.М.Потапов. Органическая химия: [пособие для учителя / 3-е изд., перераб] / В.М.Потапов. – М.: Просвещение, 1983. – 367 с.
38. Суховеев В.В. 2-оксо-3а,4,6,6а-тетрагидро-3-(оксиэтилен)тиено[4,3d]пиррол-5,5-диоксид(Лактам 4-этаноламинокарбонилметил-2-тиолен-1,1-диоксида)/Суховеев В.В. «100 избранных методов синтеза и модификации гетероциклов»/В кн. «Азотистые гетероциклы и алкалоиды»/В.Г. Карцев, Г.А. Толстиков.- Москва: Иридиум – Пресс,2001.-Т.2- 445 с.
39. О.В. Суховєєв. Реакційна здатність пероксильних радикалів з заміщеними біс (N-фенілантранілатом барію/ О.В. Суховєєв.-Катализ и нефтехимия, 2008.-№16-53-57 с.
40. Панкратов В.А., Виноградова В. Политриазины. Усп. химии, 1972, т.41, В.1, с.117-149.
- 41.Н. М. Эмануэль. Цепные реакции окисления углеводов в жидкой фазе / В. Т. Денисов, З. К. Майзус. – М : Наука, 1976. – 376 с.
42. В. Т. Денисов. Константы скорости каталитических жидкофазных реакций / В. Т. Денисов. – М.: Наука, 1971. – 710 с.
43. Матеріали VII Всеукраїнської студентської конференції / [«Сучасні проблеми природничих наук»], (21-22 березня 2012 р.) – Ніжин: »Наука – сервіс», - 110 с.