

На сьогодні вдосконалення водневого двигуна досить перспективні, тому що дають можливість не турбуватися про запаси нафти та інших ресурсів, які можуть зникнути, та застосовуються у вигляді палива. Ще істотний плюс водневого двигуна, це те, що він не завдає шкоди навколишньому середовищу, бо побічними продуктами його роботи є вода і тепло.

Отже, двигун працюючий на водні це можливість припинити забруднення атмосфери та навколишнього середовища.

## **НІТРОГЕН (II) ОКСИД-ВМІСНІ СПОЛУКИ: СИНТЕЗ, ІДЕНТИФІКАЦІЯ ТА ЗНАЧЕННЯ У ФАРМАЦІЇ**

*Я.Макаренко, А.Татарінова, керівники– Н.І.Горбунова, Л.П.Павлова*

*Коледж Національного фармацевтичного університету*

Прозорий газ – нітроген (II) оксид (NO) – один із промислових забруднювачів повітря вважався шкідливим для організму, доки американські вчені Роберт Форшготт, Ферид Мьюред та Луїз Ігнарро не отримали Нобелівську премію у 1998 році за відкриття ролі (NO) як сигнальної молекули у серцево-судинній системі. Пізніше М.Радомські та співавт. показали, що NO в організмі людини синтезується із амінокислоти L-аргініну за участю сімейства ферментів NO-синтаз. NO є дуже реакційноздатним і при взаємодії з тіоловими групами низькомолекулярних сполук (глутатіон, цистеїн) і білків утворює S-нітрозотіоли (тіонітри, S-нітросо-похідні тіолів, RSNO), при взаємодії з тіолами в присутності йонів  $Fe^{2+}$  — динітрозильні комплекси заліза з тіолвмісними лігандами (ДНКЗ) [1]. Ці сполуки виконують функцію носіїв NO, молекули-посередника багатьох фізіологічних процесів. Наряду з сигнальною функцією NO може взаємодіяти з активними радикалами кисню. У цьому

випадку продуктом є пероксинітрит ( $\text{ONOO}^-$ ), накопичення якого сприяє розвитку багатьох патологічних станів.

Відомі лікарські препарати, дія яких обумовлена вивільненням NO. Їх називають органічні нітрати. До цієї групи препаратів належать тринітрогліцерин, ізосорбїду динітрат (ІДН), ізосорбїд-5-мононітрат (ВМП), нікоранділ, ерітрінола тетранітрат, манітолу гексанітрат. Інші донатори нітроген (II) оксиду включають натрій нітропрусид і амлінітрит. В останні двадцять років спостерігається помітний прогрес досліджень в області біології та хімії синтетичних RSNO. Це пов'язано з участю NO та RSNO в регулятивних процесах, які відбуваються в живих організмах. До них відносяться не тільки управління судинним тонусом, а і циркуляцію крові, релаксацію гладкої мускулатури, антитромбозну, протипухлинну, імуномодулюючу дії та ін. Важливим результатом проведених досліджень стало застосування RSNO у медицині. Створено і запатентовано цілий ряд фармацевтичних композицій для лікування астми, важких прогресуючих захворювань серця, хвороб шлунково-кишкового тракту, дисфункцій статевої сфери у жінок та чоловіків, порушень мікроциркуляції крові та інших.

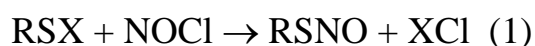
На сьогодні питання розробки і синтезу нових лікарських препаратів, механізм дії яких пов'язаний з вивільненням NO не втрачає своєї актуальності. Одним із напрямків є створення нітрозотіолів, в тому числі введення групи –SNO у вже відомі лікарські препарати, що стимулює інтерес дослідників до знаходження нових, ефективніших та безпечніших нітрозуючих реагентів та спрощення технології синтезу і вивчення їх біологічних і хімічних властивостей.

Велику роль у вивченні даного наукового напрямку, присвяченого хімії S-нітрозотіолів природного та синтетичного походження внесли вчені В.Ф.Ванін та М.О.Лозинський із співробітниками [1, 2].

Серед відомих методів синтезу нітрозотіолів слід виділити наступні:

1) Реакція тіолів із нітрозилхлоридом.

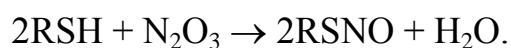
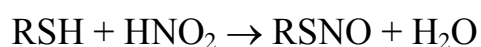
Нітрозилхлорид є низькокиплячим газом (т.кип.  $-5.5^{\circ}\text{C}$ ), який швидко і екзотермічно реагує з тіолами. Процес нітрозування проводять при охолодженні ( $-50$  —  $80^{\circ}\text{C}$ ) в індиферентних розчинниках — толуолі, хлороформі, тетрахлоретані, тетрахлоретилені, тетрахлорметані, бензені. Нітрозування протікає за схемою:



Розклад  $\text{RSNO}$  до дисульфідів (реакція 2) прискорюється у присутності кисню повітря. В зв'язку з цим S-нітрозування нітрозилхлоридом здійснюють в атмосфері  $\text{CO}_2$ .

2) Взаємодія тіолів з нітритною кислотою.

S-Нітрозування меркаптанів вказаними реагентами відбувається за схемою:



Реакцію проводять у воді, водних розчинах етанолу, метанолу і ДМФА або у двофазній системі вода—органічний розчинник. Необхідну для реакції нітритну кислоту генерують дією на натрій чи калій нітрит розведеної хлоридної, ацетатної або сульфатної кислот. Додавання етанолу або метанолу до реакційної суміші дає змогу виділити продукт реакції з кращим виходом.

3) Нітрозування тіолів естерами нітритної кислоти.

Реакція перебігає за рівнянням:



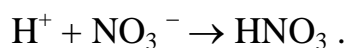
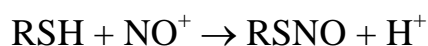
Найкращим нітрозуючим реагентом є трет-бутилнітрит. Перевагами цього реагенту є такі властивості, як відносна стійкість та можливість відгонки з реакційної суміші. При нітрозуванні тіолів трет-бутилнітритом використовують невеликий надлишок реагенту, а як розчинник застосовують

хлороформ, воду, толуен, ацетонітрил. Вихід продукту реакції складає близько 80—100 %.

#### 4) Реакції тіолів з динітроген тетраоксидом.

За останні 30 років завдяки зусиллям японських хіміків було ретельно вивчено і введено в практику S-нітрузування тіолів динітроген тетраоксидом ( $N_2O_4$ , т.кип.  $21^\circ C$ ). Перевага цього реагенту полягає в тому, що при дії його еквімольних кількостей на алкан- і арен-тіоли реакція здійснюється в м'яких умовах ( $-10$  —  $0^\circ C$ ), а нітрозотіоли утворюються з кількісними виходами і в досить чистому вигляді. Як розчинники для здійснення взаємодії використовують тетрахлорметан або суміш тетрахлорметану з діетиловим етером.

Механізм дії динітроген тетраоксиду зумовлений дією катіону нітронію, який утворюється при дисоціації  $N_2O_4$  і електрофільно атакує тіол по S-атому:



Обов'язковою умовою при використанні  $N_2O_4$  є проведення реакції в темряві та негайна обробка реакційної маси водним розчином натрій гідрогенкарбонатом для нейтралізації нітратної кислоти та залишку нітроген (IV) оксиду.

#### 5) Використання як нітрузуючого реагенту натрій нітропрусиду.

Виявилось, що у водному середовищі N-ацетилглутатіон та глутатіон, тіонні групи яких були попередньо відновлені до тіольних, спонтанно S-нітрузуються цим реагентом. Очевидний механізм дії реагенту як лікарського засобу, що генерує NO.

Доказом утворення тіонітритів при використанні нітрузуючих реагентів є забарвлення реакційної суміші в темно-червоний та темно-зелений кольори. Ідентифікацію S-нітрозотіолів проводять за характеристичними в УФ-спектрах

смугами поглинання: інтенсивною в інтервалі 330—350 нм ( $\epsilon = 500\text{—}1000$  моль $\times$ л $^{-1}$   $\times$ см $^{-1}$ ), і слабкою у видимому діапазоні при довжині хвилі 550—600 нм ( $\epsilon = 60$  моль $\times$ л $^{-1}$   $\times$ см $^{-1}$ ). Якщо по сусідству з тіонітритним фрагментом є електронноакцепторна група, то спостерігається батохромний зсув максимуму поглинання на 30 нм. Тому спектральний діапазон 330—350 нм використовується для контролю кінетичних досліджень з хімії нітрозотіолів [1,2].

Таким чином, подальше вивчення сполук, що містять нітроген (II) оксид, їх синтез, стабілізація та ідентифікація, вивчення біологічних ефектів дозволять виробити нову стратегію і тактику корекції та лікування патологій різного генезу.

### СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. М.О. Лозинський, А.М. Борисевич, В.М. Брицун Тіонітрити: синтез, структура та хімічні властивості // Укр. Хім. Журн. 2009. Т. 75, № 3.
2. Ванін А.Ф. Синтез и исследование динитрозильных комплексов железа с тиолсодержащими лигандами // Биохимия. -1998. -63, № 7. -С. 924—938

### ВПЛИВ ХАРЧОВИХ ДОБАВОК НА ОРГАНІЗМ ЛЮДИНИ

*В. Сластина, Д. Пліско, керівник – С. В.Косаріна  
Житлово-комунальний коледж ХНУМГ ім. О. М. Бекетова*

Що ж таке харчові добавки? Харчові добавки – це речовини, які в технологічних цілях додаються у харчові продукти для надання аромату, кольору, збільшення часу придатності, товарного вигляду тощо. Для кожної добавки є унікальний номер, який починається з літери «Е»:

- E100-E199 –барвники
- E200-E299 – консерватори
- E300-E399 – антиоксиданти