

Ужгородський національний університет

***ChemHub – потужний науковий та освітній
українсько-вишеградський інструмент
для розвитку зелених підходів***

КОЛЕКТИВНА МОНОГРАФІЯ

***ChemHub – powerful scientific and educational
UA-Visegrad tool for the development
of green approaches***

COLLECTIVE MONOGRAPH

Ужгород
“Патент”
2025

Авторський колектив:

Онисько М., Avdeenko A., Danko E., Komarovska-Porokhnyavets O., Konovalova S., Koval G., Lubenets V., Pantyo V., Stadnytska N., Воробйов С., Команіцький В., Король Н., Кривов'яз А., Кут Д., Кут М., Лендел В., Малаховська Т., Марійчук Р., Мільович С., Пантьо В., Погодін А., Поп М., Сідей В., Сливка Мар., Сливка Мих., Студеняк Я., Фізер М., Фізер О., Філеп М.

Collective Monograph is formed on the results yielded by the 1st International Chemical Hub forum "Chemistry and Ecology Nexus: Igniting Innovation and Sustainability for Future Generations", which was held with the supporting of Visegrad Foundation: Visegrad+ project № 22330251.

Рекомендовано до друку

Редакційно-видавничою радою Ужгородського національного університету

(протокол № 6, за 25 червня, 2025);

Вченою Радою Навчально-наукового інституту хімії та екології

(протокол № 3 за 29 листопада, 2024; протокол № 8 за 29 травня, 2025)

та Вченою Радою Ужгородського національного університету

(протокол № 7 за 30 червня; 2025).

С 51

ChemHub – потужний науковий та освітній українсько-вишеградський інструмент для розвитку зелених підходів [Електронне видання]: колективна монографія / Онисько М. [та ін.]; під загальною редакцією В. Лендела. Ужгород: ТДВ “Патент”. – 2025. – 380 с. – <https://dspace.uzhnu.edu.ua/jspui/>
ISBN 978-617-589-268-8 (PDF)

Колективна монографія сформована за результатами роботи 1-го міжнародного форуму «Хімія та Екологія: Інновації та Сталий Розвиток для Майбутніх Поколінь», проведеного за підтримки Вишеградського фонду: **проект № 22330251**.

Розрахована на широке коло фахівців хіміків та екологів, оскільки її фокус охоплює практично усі розділи хімічної та екологічної науки. Особливо корисним буде матеріал для молодих вчених й аспірантів, які лише починають свою наукову діяльність.

УДК 543+544+546+547+574+378

ЗМІСТ

Introduction	5
Вступ	6
<i>Розділ 1 \ Chapter № 1. Екологічно чистий метод одержання та оптичні параметри Ag-хітин-хітозан нанокомпозитів (МАЛАХОВСЬКА Тетяна, ПОГОДІН Артем, ФІЛЕП Михайло, ПОП Михайло, КОМАНІЦЬКИЙ Володимир, ВОРОБІЙОВ Сергій, СТУДЕНЯК Ярослав, МАРІЙЧУК Руслан)</i>	7
<i>Розділ 2 \ Chapter № 2. Селен (IV), Телур (IV) арил-алкіл-тригалогеніди в синтезі гетероциклічних сполук (КУТ Микола, КУТ Діана, ОНИСЬКО Михайло, КРИВОВ'ЯЗ Андрій, СЛИВКА Михайло, ЛЕНДЄЛ Василь)</i>	48
<i>Розділ 3 \ Chapter № 3. Antimicrobial resistance: mechanisms and ways to combat (PANTYO Valeriy, DANKO Elvira, KOVAL Galina)</i>	111
<i>Розділ № 4 \ Chapter 4. Synthesis and biological activity of quinoid compounds (AVDEENKO Anatoly, KONOVALOVA Svitlana, KOMAROVSKA-POROKHNYA-VETS Olena, STADNYTSKA Natalya, LUBENETS Vira)</i>	144
<i>Розділ № 5 \ Chapter № 5. Гетероциклічні сполуки як іонофори у потенціометричних методах аналізу (КОРОЛЬ Наталія, ФІЗЕР Максим, ФІЗЕР Оксана, КУТ Микола, СЛИВКА Михайло)</i>	170
<i>Розділ № 6 \ Chapter № 6. Селен (IV), Телур (IV) галогеніди в синтезі гетероциклічних сполук (ОНИСЬКО Михайло, СЛИВКА Михайло, КУТ Микола, КОРОЛЬ Наталія, КРИВОВ'ЯЗ Андрій, ЛЕНДЄЛ Василь)</i>	191
<i>Розділ № 7 \ Chapter № 7. Гетеріловмісні гібридні перовскіти: одержання, властивості та перспективи використання (СЛИВКА Марина, КОРОЛЬ Наталія, СЛИВКА Михайло, СІДЕЙ Василь)</i>	238
<i>Розділ № 8 \ Chapter № 8. Зелені підходи синтетичного дизайну гетероциклічних сполук з використанням цеолітів (МІЛЬОВИЧ Степан, СЛИВКА Михайло, КРИВОВ'ЯЗ Андрій, МАРІЙЧУК Руслан)</i>	339

Introduction

The collective monograph was formed based on the results of the 1st International Forum “Chemistry and Ecology: Innovation and Sustainable Development for Future Generations”, held with the grant support of the Visegrad Fund: project No. 22330251. The forum was held at Uzhhorod National University on September 18-20, 2022. Scientists from different parts of Ukraine and from the Visegrad Four countries presented their scientific achievements in the sections “Analytical Chemistry”, “Ecology\Green Chemistry”, “Methods of Teaching Chemistry in Ecology”, “Organic Chemistry”, “Inorganic Chemistry”, “Physical Chemistry”. It was within these sections that the sections of the collective monograph were formed. Among the authors of the publication are not only recognized specialists, but also five young scientists who co-authored their work in various fields of chemical and environmental science. The largest representation in terms of the topics of the chapters is in the field of organic chemistry and its applications. The collective monograph also includes two chapters that highlight modern trends in ecology and green chemistry and one chapter each in the field of inorganic and analytical chemistry. Some research was carried out within the framework of the implementation of scientific topics of state budget financing and with the grant support of the National Research Foundation of Ukraine.

The collective monograph is designed for a wide range of chemists and ecologists, since its focus covers almost all sections of chemical and environmental science. The material will be especially useful for young scientists and graduate students who are just starting their scientific activities.

Вступ

Колективна монографія сформована за результатами роботи 1-го міжнародного форуму «Хімія та Екологія: Інновації та Сталий Розвиток для Майбутніх Поколінь», проведеного за грантової підтримки Вишеградського фонду: проєкт № 22330251. Зазначений форум було проведено на базі Ужгородського національного університету 18-20 вересня 2022 року. Вчені з різних куточків України та з країн Вишеградської четвірки представляли свої наукові здобутки в секціях «Аналітична хімія», «Екологія\Зелена хімія», «Методи навчання хімії на екології», «Органічна хімія», «Неорганічна хімія», «Фізична хімія». Саме в межах цих секцій було сформовано розділи колективної монографії. Серед авторів видання є не лише визнані фахівці, але й п'ять молодих вчених, які представили в співавторстві свої напрацювання в різних галузях хімічної й екологічної науки. Найбільше представництво за тематикою розділів є в галузі органічної хімії та її застосуванні. Також до колективної монографії увійшли два розділи, які висвітлюють сучасні тенденції в екології та зеленій хімії та по одному розділу в галузі неорганічної та аналітичної хімії. Окремі дослідження було виконано в рамках виконання наукових тем держбюджетного фінансування та за грантової підтримки Національного Фонду Досліджень України.

Колективна монографія розрахована на широке коло фахівців хіміків та екологів, оскільки її фокус охоплює практично усі розділи хімічної та екологічної науки. Особливо корисним буде матеріал для молодих вчених й аспірантів, які лише починають свою наукову діяльність.

Розділ № 1 \ Chapter № 1

**Екологічно чистий метод одержання та оптичні
параметри Ag-хітин-хітозан нанокompозитів**

**МАЛАХОВСЬКА Тетяна¹, ПОГОДІН Артем¹, ФІЛЕП Ми-
хайло^{1,2}, ПОП Михайло¹, КОМАНІЦЬКИЙ Володимир³, ВОРОБ-
ЙОВ Сергій^{3,4}, СТУДЕНЯК Ярослав¹, МАРІЙЧУК Руслан⁵**

¹ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Ужгород, Укра-
їна, official@uzhnu.edu.ua

²Закарпатський угорський інститут ім. Ф. Ракоці II, Берегово, Укра-
їна, foiskola@kmf.org.ua

³ Університет ім. П.Й. Шафаріка, Кошице, Словаччина

⁴ Інститут експериментальної фізики національної академії наук
Словаччини, Кошице, Словаччина

⁵Пряшівський університет, Пряшів, Словаччина

Надіслано: 1.10.2024

Прийнято до друку: 29.11.2024, протокол № 3 Вченої Ради ННІХЕ

Розміщено препрінт онлайн: 05.12.2024

Ключові слова: Нанокompозити, Хітин, Хітозан, Оптичні властивості,
Електронна мікроскопія, Спектральні методи дослідження.

Вступ

Завдяки швидкому розвитку електроніки популярним є прогрес в об-
ласті мініатюризації, автономності, стабільності та довговічності. Все
це обумовлює актуалізацію досліджень можливостей застосування на-
ночастинок. Нанорозмірні частинки являють собою перехідну ланку
між об'ємними матеріалами та молекулярними або атомними структу-

рами [1-3], властивості яких є суттєво відмінними від об'ємних матеріалів. Наноккомпозити – широкий клас функціональних матеріалів, що привертає значу увагу завдяки великій варіативності складів, значній залежності властивостей від будови наночастинок, їх морфології та методів синтезу. Все це зумовлює широкий простір для перспективного використання наночастинок, що не обмежується тільки технологіями на основі їх фізичних властивостей – магнітних, оптичних та електричних, але і відкриває перспективи для застосування їх у якості каталізаторів, біосенсорів, у медицині (антибактеріальні та протигрибкові засоби, діагностика захворювань) сільському господарстві, харчовій технології і т.д. [1-9]. Широке комерційне застосування наноматеріалів (від продуктів повсякденного вжитку (креми, полімерні наповнювачі, покриття) і до енергозберігаючих та енергоперетворюючих технологій [1, 6-12]) спонукає до подальших досліджень в області наноматеріалів.

Серед неорганічних наночастинок (НЧ), науковий та практичний інтерес зберігається до металевих [13,14], в першу чергу до благородних металів Ag [15-17], Pt [18,19], Au [20], Cu [21,22], що пов'язано з високою біоактивністю цих металів. Перевагами даних металів є низька токсичність, стійкість у водних/неводних розчинах, здатність до функціоналізації в залежності від потреб. Комерційно найбільш поширеними є срібні наночастинки (далі Ag-НЧ), що пов'язано як з доступністю даного металу, так і з унікальними властивостями Ag-НЧ. Завдяки добре відомим характеристикам локалізованого поверхневого плазмонного резонансу (ЛППР) Ag-НЧ володіють чіткими смугами поглинання, знаходження яких регулюється розміром та морфологією частинок, що застосовується при виготовленні оптичних сенсорів [23-27]. Чітко виражені антибактеріальні властивості Ag-НЧ [16, 28, 29] зумовлюють їх використання в очистці води [30-32], зберіганні продуктів харчування [33-35], текстильній промисловості [36-38]. Висока провідність Ag-НЧ є основою для виготовлення електропровідних чорнил та тонкоплівкової електроніки [39-43], електродів у Li-іонних батареях [44-48].

Розміри та морфологія наночастинок є чутливими до умов синтезу –

температура, використаний відновник та стабілізатор, з чим і пов'язана значна кількість досліджень. Найчастіше використовується суто хімічне відновлення або різні техніки фотохімічного, електрохімічного впливу для одержання Ag-НЧ [1-3, 49-55]. Однак постійне збільшення потреб отримання, поряд з їх високою ціною та використанням небезпечних реагентів, зумовлює розвиток таких методів як «зелений» синтез та біохімічні методики [56-63]. «Зелений» синтез через більшу доступність забезпечує альтернативу використанню дорогих реагентів та характеризується біосумісністю, що сприяє розширенню меж застосування отриманих наноматеріалів.

Наноматеріали завдячують прояву нових та кращих властивостей, у порівнянні з об'ємними фазами, завдяки своїм над малим розмірам (<100 нм), великій кількості граничних атомів та високій поверхневій енергії. Але це одночасно є і їх найбільшою проблемою, оскільки наночастинки є термодинамічно не стійкими і схильними до спонтанної агрегації [64-66]. Для підвищення стійкості наночастинок використовуються різні речовини – стабілізатори, до яких відносяться як низькомолекулярні сполуки так і полімери [67-71]. Використання полімерів для одержання наноматеріалів не лише забезпечує високу стабільність за рахунок значного покриття поверхні наночастинки (стеричний фактор), але і дає змогу використовувати полімер у якості матриці для отримання нового класу наноматеріалів – полімерних нанокомпозитів [72-76]. Нанокомпозити – гетерофазні багатокомпонентні матеріали, у яких неорганічні наночастинки розподілені у органічній матриці. Така будова дає змогу отримувати нові матеріали, що поєднують властивості всіх складових частин, а також можливим є підсилення властивостей обох компонентів (синергізм) [75-78]. Можливість модифікації структури полімерів, за рахунок введення нових функціональних груп, дозволяє контролювано змінювати необхідні властивості (ліофобні/ліофільні властивості поверхні, оптичні, електрофізичні та механічні параметри) для одержання нових матеріалів із спеціалізованими властивостями. Особливістю полімерних нанокомпозитів є їх гнучкість, що

відкриває нові можливості у сфері виробництва електронних пристроїв [75-78].

Стабілізація за допомогою біополімерів та утворення полімерних нанокомпозитів за їх участю повністю підпадає під концепцію «зеленого» синтезу, оскільки у природі існує велика кількість макромолекул. Вони відрізняються своєю доступністю, дешевизною, здатністю до біологічного розкладу та нетоксичністю [79-82]. Серед біополімерів найбільш поширеними є полісахариди, поліпептиди та полінуклеотиди [82, 83].

Варто відмітити, що найбільш поширеним полісахаридом рослинного походження є целюлоза. Наступним – є подібний до целюлози полімер тваринного походження – хітин ($(C_8H_{13}O_5N)_n$) (полі-N-ацетил-D-глюкозо-2-амін), що входить до складу зовнішнього панциру всіх членистоногих та клітинних стінок грибів [84, 85]. Хітин володіє жорстким полімерним каркасом і є не розчинним у воді, а лише у сильних кислотах, однак процес розчинення супроводжується його розкладом [86]. Шляхом деацитування хітину отримують новий амінополісахарид – хітозан (2-аміно-2-дезоксi-b-D-глюкан), який на відміну від хітину, розчинний у розведених органічних кислотах ($HCOOH$, CH_3COOH) [87, 88]. Хітозан є цікавим матеріалом завдяки поширеності в природі, біосумісності, здатності до біологічного розкладу, нетоксичності, зокрема антибактеріальними властивостями, що використовуються у харчовій, медичній, косметичній промисловостях та при очистці води [85, 88-91]. Корисною властивістю хітозану є можливість його отримання у різних формах: плівки, волокна, гелі, смоли, мембрани, губки [91, 92].

Найбільша кількість публікацій дослідження нанокомпозитів на основі хітозану та Ag-НЧ належить до вивчення антибактеріальних та протигрибкових препаратів [93-96], застосування при очистці води [97], зберігання харчових продуктів [98], у текстильній промисловості [99]. Поєднання гнучкості хітозану з електропровідністю срібла у на-

нокомпозитах використовується у технології виробництва електронних пристроїв [100], електропровідних чорнил [101] та сенсорів [102]. Однак варто зазначити, що дані дослідження стосуються обмеженого концентраційного інтервалу вмісту металу (до 20% Ag-НЧ). Також синтез даних наноккомпозитів проводили змішуванням уже отриманих Ag-НЧ з хітозаном.

Враховуючи значний інтерес до пошуку нових матеріалів та покращення властивостей відомих у сфері енергозберігаючих технологій, у цьому дослідженні було вирішено дослідити простий метод отримання екологічно чистого модифікованого стабілізованого наноккомпозиту на основі хітозану із значною часткою адсорбованих наночастинок срібла у широкому діапазоні концентрацій. Встановити вплив концентрації та розмірів Ag-НЧ на структурні та оптичні властивості одержаних наноккомпозитів [103, 104].

1. Методика отримання наноккомпозитів

Для дослідження використано високочисті речовини: хітозан (ступінь деацетилювання 91.6%), Аргентум нітрат (AgNO_3 99%), Амоній гідроксид (NH_4OH) (25 %), етанова кислота (CH_3COOH 99.8%), аскорбінова кислота ($\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_6$ 99.5%). Для приготування робочих розчинів відповідних масових часток (1.67 % Аргентум нітрату, 0.87% аскорбінової кислоти, 10 % етанової кислоти, 10 % амоній гідроксиду) використано бідистильовану воду.

Порошкоподібний хітозан ($m \sim 0.25\text{--}1$ г) розчиняли в 10 % етановій кислоті при постійному перемішуванні при 25 °С, в результаті чого одержано гелеподібний однорідний розчин.

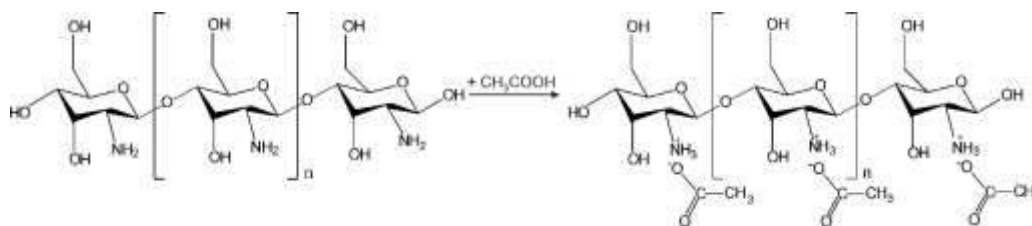


Рис. 1. Утворення ацетату хітозану (Ch-Ac).

Очевидно, що при розчиненні хітозану відбувається утворення ацетату хітозану (Ch-Ac) (Рис. 1) [103, 104].

До одержаних гелеподібних розчинів Ch-Ac додавали необхідну кількість розчину AgNO_3 , відновлення Ag^+ (Рис.2) 0.87 % розчином аскорбінової кислоти проводили зі швидкістю 0.02 мл/хв при постійному перемішуванні на магнітній мішалці ($t=25^\circ\text{C}$). Такий режим сприяв виділенню срібла саме у формі наночастинок, з незначним ступенем агрегації.

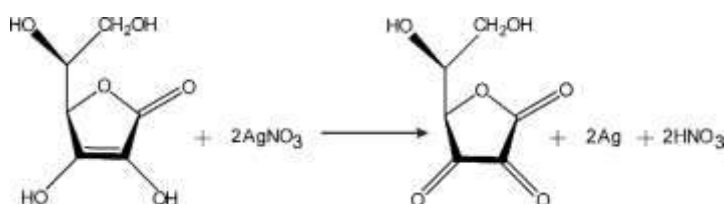


Рис. 2. Процес відновлення Ag^+ до Ag .

В процесі відновлення $\text{Ag}^+ \rightarrow \text{Ag}^0$, у падаючому світлі, спостерігалася поступова зміна кольору реакційних сумішей: жовтий (9 % Ag^0) $\rightarrow$ червоний (15-22 % Ag^0) $\rightarrow$ світло зелений (>22 % Ag^0). Повнота проходження хімічної реакції доведена відсутністю у розчині іонів Ag^+ (відсутність білого осаду AgCl при додаванні KCl). Для виділення композиту на основі хітозану та Ag-NЧ (Ch-AgНЧ) у сухому вигляді, у реакційну суміш було додано необхідну кількість 10 % розчину амоній гідроксиду, що необхідно для нейтралізації етанової кислоти та руйнування органічної солі Ch-Ac (Рис.3.). В подальшому осаджені композити Ch-AgНЧ промивали бідистильованою водою до нейтральної реакції, та висушували на повітрі ($t=25^\circ\text{C}$).

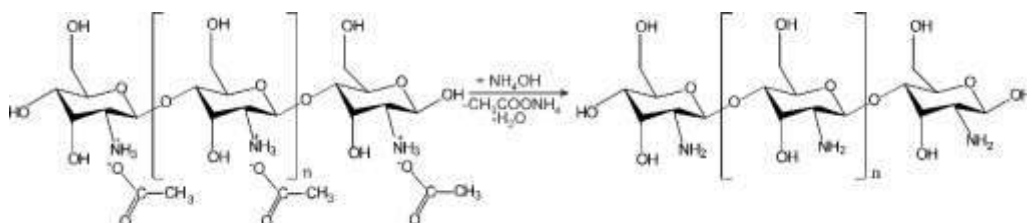


Рис. 3. Виділення композиту на основі хітозану.

Для одержання тонких плівок Ch-AgHЧ композитів, останні розчиняли у 10 % розчині етанової кислоти до одержання гелів. Одержані гелі наносили на підкладки та висушували на повітрі ($t=25\text{ }^{\circ}\text{C}$). В результаті одержано тонкі плівки хітозан-хітинового сополімеру з наночастинками срібла (Ch-Chn-AgHЧ), як на підкладках (скло та кварцове скло) так і в окремому вигляді, з масовою концентрацією Ag^0 (розрахована) в діапазоні від 9 до 80 % (Рис.4.) [103, 104].



Рис. 4. Схема одержання нанокompозитних тонких плівок на основі хітозану та AgHЧ (Ch-Chn-AgHЧ).

2. Встановлення складу отриманих нанокompозитів

2.1. Встановлення структури органічної матриці.

Для встановлення структури органічної матриці у плівці отриманих композитів Ch-Chn-AgHЧ, використовували метод інфрачервоного перетворення Фур'є з ослабленим повним відбиттям та в режимі пропускання (Shimadzu IR Tracer-100 та Shimadzu FTIR-21 Prestige обладнаний ATR-FTIR(ZnSe))).

Аналіз фазової відповідності отриманих композитів Ch-Chn-AgHЧ проведено за допомогою дифрактометра AXRD, оснащеного лінійним Si детектором (DECTRIS MYTHEN2 R 1D) і випромінюванням $\text{CuK}\alpha$ (Ni – фільтр) у геометрії Брегга-Брентано (режим сканування кутів

Acknowledgment

Наукове дослідження підтримано Національною стипендіальною програмою Словацької Республіки [ID 39133].

The scientific research was supported by the National Scholarship Program of the Slovak Republic [SAIA ID 39133].

Наукове дослідження частково підтримане проєктом МОН України (№ Державної реєстрації 0123U101738).

Автори висловлюють подяку Збройним Силам України за забезпечення безпеки та можливості проведення наукових досліджень.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. KHAN, I., SAEED, K., KHAN, I. Properties, applications and toxicities. *Arabian Journal of Chemistry*. 2019, **12**(7), 908-931
2. BAIG, N., KAMMAKAKAM, I., FALATH, W. Nanomaterials: a review of synthesis methods, properties, recent progress, and challenges. *Materials Advances*. 2021, **2**(6), 1821-1871
3. KOLAHALAM, L., VISWANATH, I., DIWAKAR, B., GOVINDH, B., REDDY, V., MURTHY, Y. Review on nanomaterials: Synthesis and applications. *Materials Today: Proceedings*. 2019, **18**(6), 2182-2190
4. TAN, C., CAO, X., WU, X. J., HE, Q., YANG, J., ZHANG, X., ZHANG, H. Recent advances in ultrathin two-dimensional nanomaterials. *Chemical reviews*. 2017 **117**(9), 6225-6331
5. SONG, J. H., MIN, S. H., KIM, S. G., CHO, Y., & AHN, S. H. Multi-functionalization strategies using nanomaterials: A review and case study in sensing applications. *International Journal of Precision Engineering and Manufacturing-Green Technology*, 2022, **9**(1), 323-347
6. SINGH, T., SHUKLA, S., KUMAR, P., WAHLA, V., BAJPAI, V. K., & RATHER, I. A. Application of nanotechnology in food science: perception and overview. *Frontiers in microbiology*. 2017, **8**, 268461

7. MITCHELL, M. J., BILLINGSLEY, M. M., HALEY, R. M., WECHSLER, M. E., PEPPAS, N. A., & LANGER, R. Engineering precision nanoparticles for drug delivery. *Nature reviews drug discovery*. 2021, **20**(2), 101-124
8. HARISH, V., TEWARI, D., GAUR, M., YADAV, A. B., SWAROOP, S., BECHELANY, M., & BARHOUM, A. Review on nanoparticles and nanostructured materials: Bioimaging, biosensing, drug delivery, tissue engineering, antimicrobial, and agro-food applications. *Nanomaterials*. 2022, **12**(3), 457
9. MCINTYRE, R. A. Common nano-materials and their use in real world applications. *Science progress*. 2012, **95**(1), 1-22
10. AFLORI, M. Smart nanomaterials for biomedical applications – a review. *Nanomaterials*. 2021, **11**(2), 396
11. LEE, J., MAHENDRA, S., & ALVAREZ, P. J. Nanomaterials in the construction industry: a review of their applications and environmental health and safety considerations. *ACS nano*. 2010, **4**(7), 3580-3590
12. AL FARUQUE, M. A., SYDUZZAMAN, M., SARKAR, J., BILISIK, K., & NAEBE, M. A review on the production methods and applications of graphene-based materials. *Nanomaterials*. 2021, **11**(9), 2414
13. YAQOOB, A. A., AHMAD, H., PARVEEN, T., AHMAD, A., OVES, M., ISMAIL, I. M., & MOHAMAD, I. M. N. Recent advances in metal decorated nanomaterials and their various biological applications: a review. *Frontiers in chemistry*. 2020, **8**, 341
14. JAMKHANDE, P. G., GHULE, N. W., BAMER, A. H., & KALASKAR, M. G. Metal nanoparticles synthesis: An overview on methods of preparation, advantages and disadvantages, and applications. *Journal of drug delivery science and technology*. 2019, **53**, 101174
15. BEYENE, H. D., WERKNEH, A. A., BEZABH, H. K., & AMBAYE, T. G. Synthesis paradigm and applications of silver nanoparticles (AgNPs), a review. *Sustainable materials and technologies*. 2017, **13**, 18-23

16. ZAHOOR, M., NAZIR, N., IFTIKHAR, M., NAZ, S., ZEKKER, I., BURLAKOV, J., & Ali KHAN, F. A review on silver nanoparticles: Classification, various methods of synthesis, and their potential roles in biomedical applications and water treatment. *Water*. 2021, **13**(16), 2216
17. YAQOOB, A. A., UMAR, K., & IBRAHIM, M. N. M. Silver nanoparticles: various methods of synthesis, size affecting factors and their potential applications—a review. *Applied Nanoscience*. 2020, **10**(5), 1369-1378
18. JEYARAJ, M., GURUNATHAN, S., QASIM, M., KANG, M. H., & KIM, J. H. A comprehensive review on the synthesis, characterization, and biomedical application of platinum nanoparticles. *Nanomaterials*. 2019, **9**(12), 1719
19. JAN, H., GUL, R., ANDLEEB, A., ULLAH, S., SHAH, M., KHANUM, M., & ABBASI, B. H. A detailed review on biosynthesis of platinum nanoparticles (PtH₄), their potential antimicrobial and biomedical applications. *Journal of Saudi Chemical Society*. 2021, **25**(8), 101297
20. HU, X., ZHANG, Y., DING, T., LIU, J., & ZHAO, H. Multifunctional gold nanoparticles: a novel nanomaterial for various medical applications and biological activities. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. 2020, **8**, 990
21. XU, V. W., NIZAMI, M. Z. I., YIN, I. X., YU, O. Y., LUNG, C. Y. K., & CHU, C. H. Application of copper nanoparticles in dentistry. *Nanomaterials*. 2022, **12**(5), 805
22. AL-HAKKANI, M. F. Biogenic copper nanoparticles and their applications: A review. *SN Applied Sciences*. 2020, **2**(3), 505
23. ZHANG, X. F., LIU, Z. G., SHEN, W., & GURUNATHAN, S. Silver nanoparticles: synthesis, characterization, properties, applications, and therapeutic approaches. *International journal of molecular sciences*. 2016, **17**(9), 1534
24. WU, R., ZHANG, F., JI, X., LIU, Y., GUO, X., TIAN, G., & LIU, B. The mini-review for synthesis of core@ Ag nanocomposite. *Arabian Journal of Chemistry*. 2022, **15**(1), 103519

Розділ № 2 \ Chapter № 2

**Селен (IV), Телур (IV) арил-\алкіл-тригалогеніди
в синтезі гетероциклічних сполук**

**КУТ Микола, КУТ Діана, ОНИСЬКО Михайло, КРИВОВ'ЯЗ Ан-
дрій, СЛИВКА Михайло, ЛЕНДЄЛ Василь**

*Ужгородський національний університет, м. Ужгород, Україна,
mykola.kut@uzhnu.edu.ua*

Надіслано: 17.10.2024

Прийнято до друку: 29.11.2024, протокол № 3 Вченої Ради ННІХЕ

Розміщено онлайн: 05.12.2024

Ключові слова: арил-\алкіл- селен тригалогеніди, арил-\алкіл- телур тригалогеніди, електрофільна циклізація, Se-,Te-вмісні гетероцикли.

1. Арил-\алкід- селен (IV) тригалогеніди

1.1. Отримання фенілселенійтригалогенідів

Фенілселенійтригалогеніди вперше отримані ще напочатку 30-их років ХХ століття. Вихідною сполукою для синтезу таких речовин служував дифенілдиселенід (1.1) [1], на який діяли надлишком галогену в середовищі діетилового етеру. Вихід продуктів структури (1.2) становив 65-72 %.

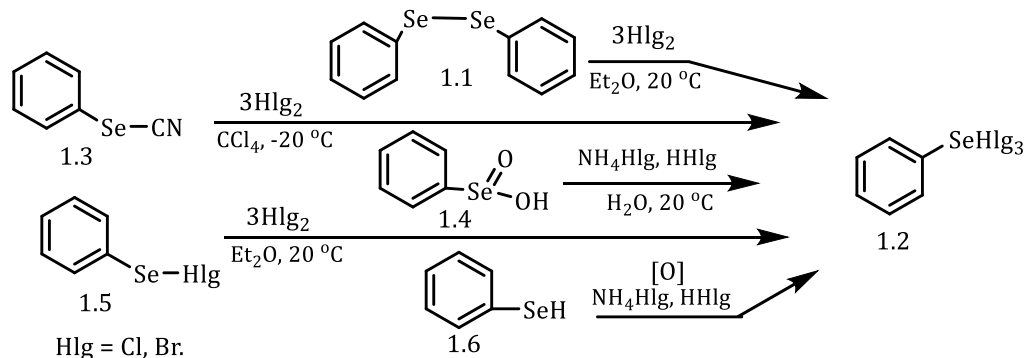


Рис. 1.1. Основні методи отримання фенілселентригалогенідів

Для отримання фенілселенійтригалогенідів можна використати ароматичне похідне селеноціаніду (1.3) та відповідного надлишку галогену [2]. Перспективним є синтез сполук (1.2) з селеновмісних ароматичних кислот (1.4) [3].

При дії надлишку галогену на фенілселененілгалогеніди (1.5) з кількісним виходом утворюються відповідні тригалогеніди [4]. Фенілселенійтригалогеніди, що не потребують додаткової очистки [5] утворюються при окисненні ароматичних селенілів (1.6) з подальшою дією галогеноводневої кислоти. Хімічні реакції, що відображають препаративні методи синтезу фенілселенійтригалогенідів представлено на рис. 1.1.

1.2. Реакції фенілселенійтригалогенідів з алільними похідними

При взаємодії гексادیєну-1,5 (1.7) з фенілселенійтригалогенідами (1.2) утворюється 1-галогено-1-феніл-2,5-ди(галогенометил)тетрагідроселенофен (1.8.) (рис. 1.2) [4, 5]:

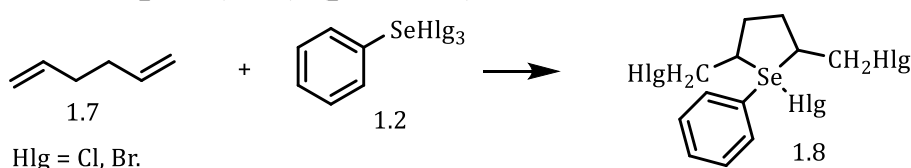


Рис. 1.2. Реакція гексادیєну-1,5 з фенілселенійтригалогенідами

Алілбензен (1.9) з фенілселенійтригалогенідами реагує нестереоспецифічно та нерегіоспецифічно з одночасним утворенням продукту приєднання реагенту (1.10) та 1-галогено-2-галогенометил-1-феніл-2,3-дигідробензо[*b*]селенофену (1.11) (рис. 1.3) [6, 7]:

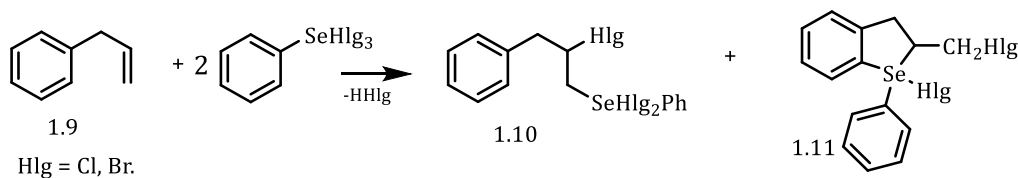


Рис. 1.3. Реакція алілбензену з фенілселенійтригалогенідами

Утворення сполуки (1.13) відбувається при взаємодії діалілового етеру (1.12) з фенілселенійтригалогенідами (рис. 1.4) [8, 9]. Для фенілселенійтрихлориду вихід становить 29 %, а для фенілселенійтриброміду – 47 %:

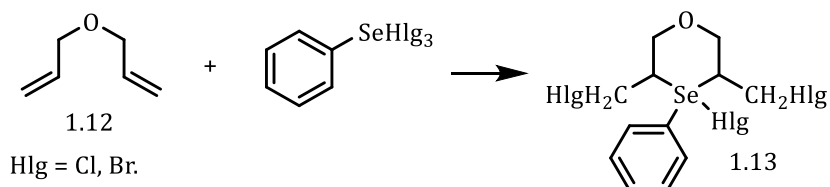


Рис. 1.4. Взаємодія діалілового етеру з фенілселенійтригілогенідами

Алілфенілові етери (1.14) утворюють продукти (1.15, 1.16) з фенілселенійтригалогенідами при $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, що свідчить про значний вплив температури на процес утворення кінцевих продуктів [10, 11]. Можливо, перша стадія перетворення – це стадія приєднання фенілселенійтригалогенідів до подвійного зв'язку (1.15), який надалі перетворюється в циклічний продукт (1.16) (рис. 1.5).

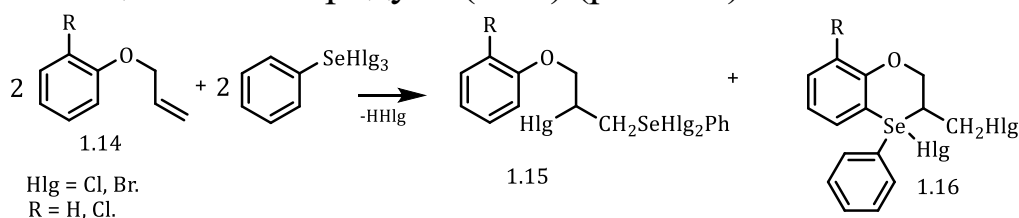


Рис. 1.5. Взаємодія похідних алілфенілового етеру з фенілселенійтригілогенідами

Реакція фенілциклопропану (1.17) з фенілселенійтригалогенідами проходить з утворенням похідних селенохроману (1.18) (рис. 1.6) [12, 13]:

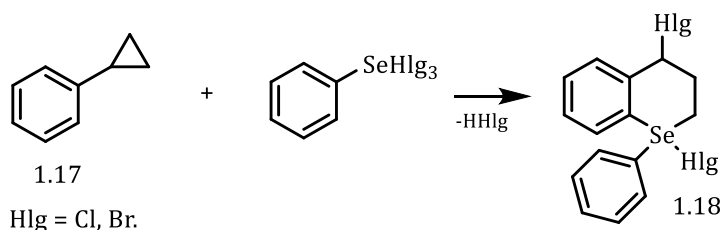


Рис. 1.6. Реакція фенілциклопропану з фенілселенійтригалогенідами

2,6-Ди(галогенометил)-1,4-селеназин-4-іл-метилфенілсульфон (1.20) утворюється внаслідок взаємодії *N,N*-діаліл-4-метил-1-бензенесульфаміду (1.19) з фенілселенійтригалогенідами (рис. 1.7) [14-15]. Для фенілселенійтрихлориду вихід кінцевого продукту склав 78 %, а для фенілселенійтриброміду – 63 %:

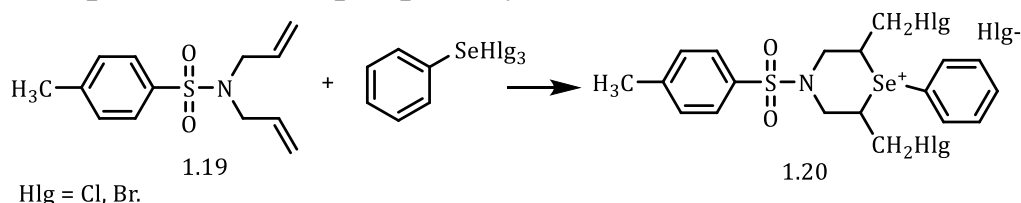


Рис. 1.7. Реакція ароматичних сульфамідних похідних з фенілселенійтригалогенідами

4-Аміно-2-(2-пропенілтіо)-1,6-дигідропіримідин-6-он (1.21), взаємодіючи з фенілселенійтрибромідом, утворює циклічний продукт (1.22) (рис. 1.8). Його будову підтверджено даними ІЧ та ЯМР ^1H спектроскопії. Протони двох метиленових груп тіаселеназинового циклу, в спектрі ЯМР ^1H , проявляються у вигляді чотирьох дублетів [16-18]:

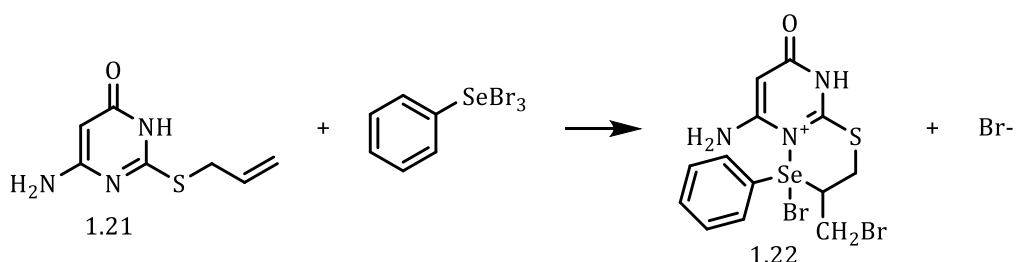


Рис. 1.8. Реакція 4-Аміно-2-(2-пропенілтіо)-1,6-дигідропіримідин-6-ону з фенілселенійтрибромідом

Взаємодію алільних похідних тієно[2,3-*d*]піримідинонів (1.23) з фенілселенійтрихлоридом проводять в діетиловому етері при температурі 0~+5 °С, а з PhSeBr₃ в хлороформі при тій самій температурі (рис. 1.9) [19-22]. Продукти (1.24) виявились стійкими на повітрі кристалічними сполуками. Стійкість одержаних сполук пояснюється делокалізацією позитивного заряду в тріаді $\text{N}^{10}=\text{C}-\text{N}^5$:

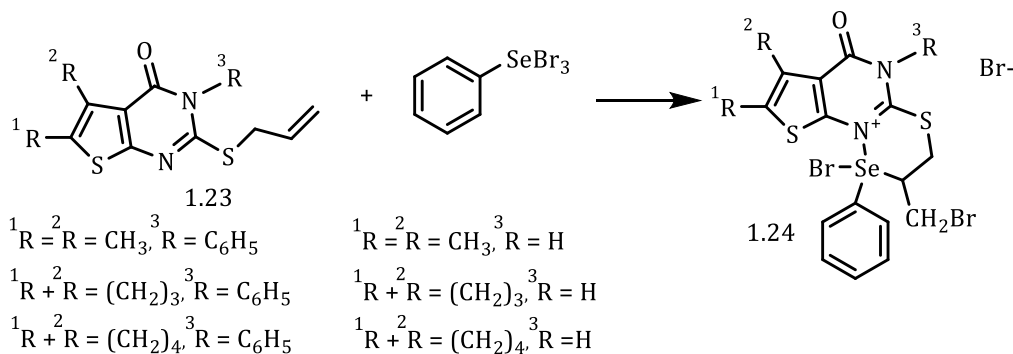


Рис. 1.9. Реакція алільних похідних тієно[2,3-*d*] піридинону з фенілселенійтрибромідом

Встановлено, що селеновмісні гетероцикли (1.24) є нестійкими і зазнають руйнування в ацетоні (рис. 1.10). Така деструкція супроводжується відщепленням молекули фенілселененілброміду, що підтверджено ЯМР ^1H спектрами, в яких були знайдені два мультиплети ароматичних протонів PhSeBr (δ 7.26 та 7.62 м.ч.). Після 20 хвилинної взаємодії з ацетоном були виділені продукти (1.25). Ангулярність сполук (1.25) підтверджена ІЧ спектрами. Область поглинання групи ($\text{C}=\text{O}$) в цих сполуках знаходиться при 1730–1725 cm^{-1} . В спектрах ЯМР ^1H сполук (1.25) спостерігаються розщеплення, що характерні для системи ABX [23-27].

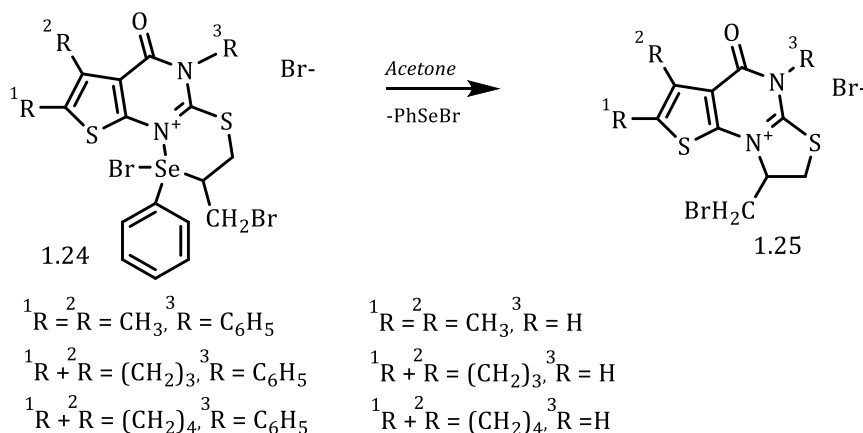


Рис. 1.10. Схематичне зображення взаємодії похідних селеновмісних гетероциклів з ацетоном

Алільні похідні тієно[2,3-*d*]піримідинонів (1.23) активно взаємодіють з бензилселенійтрибромідом (1.26) в середовищі безводного хлороформу з утворенням селеновмісної гетероциклічної системи (1.27) (рис. 1.11). Встановлено, що отримані селеновмісні продукти здатні

до деструкції з відщепленням бензилселененілброміду та сполук (1.25) [28-29].

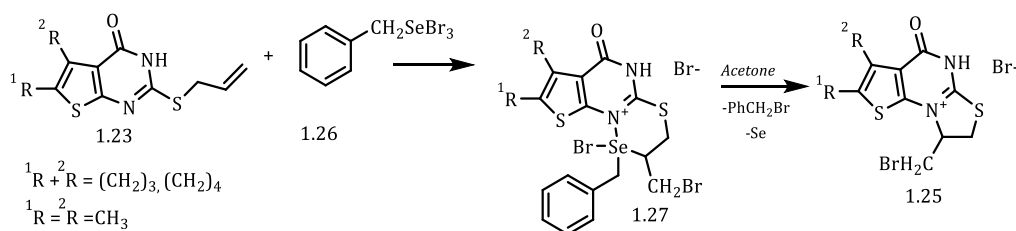


Рис. 1.11. Реакція алільних похідних тієно[2,3-*d*] піридинону з бензилселенійтрибромідом

Реакція 2-алілтїоїмідазолу (1.28) з фенілселенійтрибромідом приводить до утворення стійких гетероциклів будови (1.29) (рис. 1.12). Присутність селену у складі гетероциклу підтверджено даними ЯМР ^1H -спектрами, якісними реакціями на бром та селен, даними ІЧ-спектрів. Можливість відщеплення фенілселененілброміду при дії ацетону підтверджено для кінцевої сполуки (1.29). При цьому встановлено утворення гетероциклу (1.30) [30].

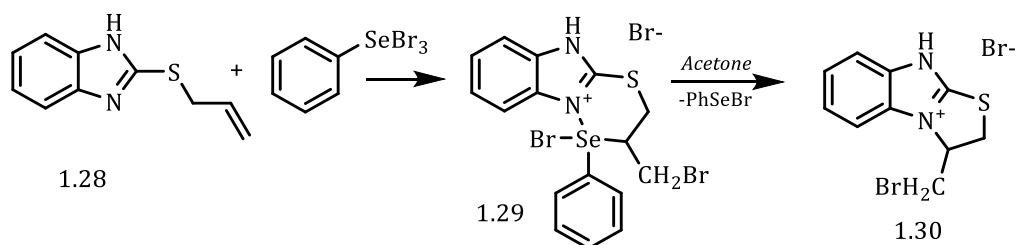


Рис. 1.12. Схема взаємодії 2-алілтїоїмідазолу з фенілселеній трибромідом

Похідні 5-заміщеного-2-(2-пропенілтїо)-1,3,4-оксадіазолу (1.31) під дією PhSeBr_3 в розчині хлороформу, оцтової кислоти або діетилового етеру утворюють селеновмісні гетероцикли (1.32, 1.33) з виходами 76-89 % (рис. 1.13). Продукти (1.32) мають жовтий колір і є стійкими на повітрі. Виділені вони з виходами 56-85 % [31-33].

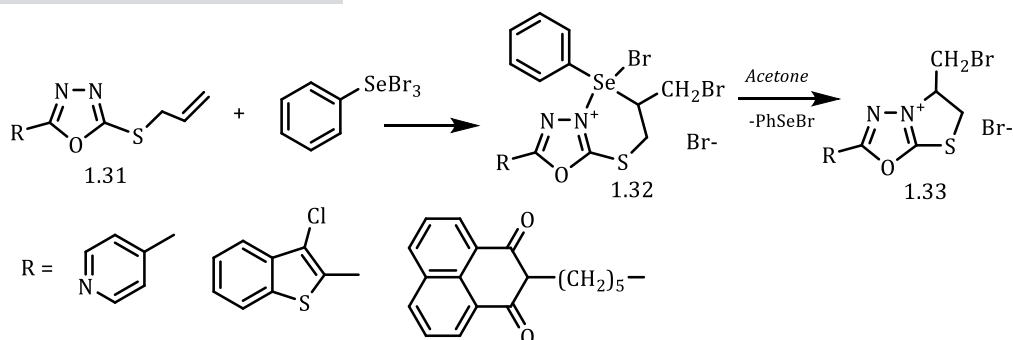


Рис. 1.13. Схема взаємодії 5-заміщених-2-(2-пропенілтїо)-1,3,4-оксадіазолів з фенілселенійтрибромідом

Деструкція в середовищі ацетону сполук (1.32) проходить протягом 20 хвилин з відщепленням фенілселененілброміду і збереженням циклічної будови (1.33).

1.3. Реакції фенілселенійтригалогендів з пропаргільними похідними

Фенілселенійтрибромід здатен приймати активну участь в реакції з 4-аміно-2-(2-пропінілтїо)-1,6-дигідропіримідин-6-оном (1.34) і з утворенням продукту (1.35) (рис. 1.14). Деструкція сполуки (1.35) в середовищі ацетону проходить з відщепленням фенілселененілброміду і утворенням гетероциклу (1.36) [34]:

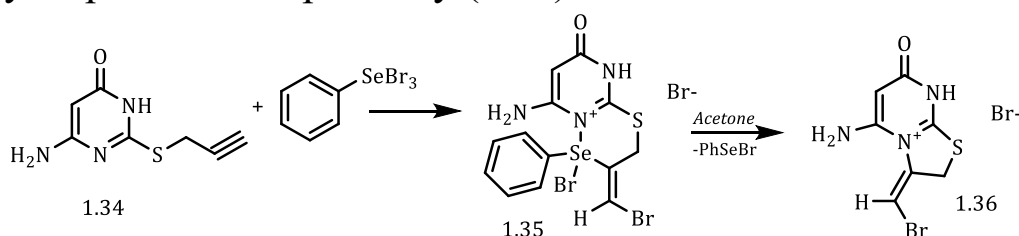


Рис. 1.14. Схема взаємодії 4-аміно-2-(2-пропінілтїо)-1,6-дигідропіримідин-6-ону з фенілселенійтрибромідом

Для дослідження бактерицидної та бактеріостатичної активності синтезованої сполуки (1.35) [35-36] по відношенню до запатентованих музейних штамів мікроорганізмів використали 9 культур бактерій різних таксономічних груп: грампозитивні бактерії *Staphylococcus albus*, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Sarcina jlava*, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Candida albicans* CCM 885 (музейні культури) та грамнегативні – (*Klebsiella pneumoniae* 5056, *Klebsiella oxytoca* ATCC 13182, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853), а також *E. coli* M-17.

Для визначення чутливості диско-дифузійним методом використовували стандартизовані диски з антибіотиками й протигрибковими засобами. При вимірюванні зон затримки росту орієнтувалися на зону повного пригнічення видимого росту. Результати дії розчинів сполуки (1.35 – проби 1-3) та стандартних розчинів порівняння (антибіотиків) (розчини 4-7) на ряди бактерій-представлено в таблиці 1.1.

Таблиця 1.1. Антимікробна активність сполуки (1.35 – розчини 1-3) та стандартних розчинів порівняння (антибіотики) (4-7)

Вид бактерій	Сполука (2.35) при різних розведеннях			Розчини антибіотиків			
	1	2	3	4	5	6	7
Грампозитивні мікроорганізми							
<i>St. aureus</i> ATCC 25923	8	9	2	11	21	-	-
<i>Staphylococcus albus</i>	0	11	5	7	12		-
<i>Sarcinaflava</i>	5	0	0	-	-	-	-
<i>Cand. albicans</i> CCM885	23	29	31	-	-	12	17
<i>Bacillus subtilis</i> 6633	4	5	10	-	-	-	-
Грамнегативні мікроорганізми							
<i>Kl. pneumoniae</i> 5056	2	10	15	-	-	-	-
<i>Kl. Oxytoca</i> ATCC 13182	0	7	5	-	-	-	-
<i>Ps. aeruginosa</i> ATCC 27853	5	1	0	-	-	-	-
<i>Esch. Coli</i> M-17	29	30	24	14	29	-	-

Примітка: як стандартні розчини порівняння використовували диски антибіотиків: 4 - пеніцилін, 5 - цефатоксим, 6 - нистатін, 7 - кло-тримазол.

Як видно із таблиці 1.1 всі розчини сполуки (1.35 – розчини 1-3) виявили високий антимікробний ефект по відношенню до росту і розмноження грам-негативних мікроорганізмів *Escherichia coli* M-17 та грампозитивних грибків *Cand. albicans* CCM 885.

Таблиця 1.2. Токсичність сполуки (1.35 – розчини 1-3) та препаратів порівняння (антибіотиків)

Токсичність	Розчин 1 сполуки 2.35	Розчин 2 сполуки 2.35	Розчин 3 сполуки 2.35	Клотри- мазол	Пеніцилін
LD 50 (mg/kg) (внутрішньо- венне введення)	188	210	270	80	2884

Аналіз токсичності сполуки (1.35 – розчини 1-3) при зіставленні з препаратами порівняння (таблиця 1.2) вказує на низьку токсичність досліджуваної сполуки (1.35 – розчини 1-3) при різних концентраціях, що обумовлює актуальність розробки комплексних лікарських препаратів на основі даної сполуки.

Для вивчення стереохімії приєднання фенілселенійтригалогенідів до кратних карбон-карбонових зв'язків в умовах реакцій електрофільної внутрішньомолекулярної циклізації вивчено взаємодію PhSeHlg₃ з 5,6-дизаміщеними-2-(2-пропінілтіо)тієно[2,3-*d*]піримідин-4-онами (1.23) (рис. 1.15) [37-42].

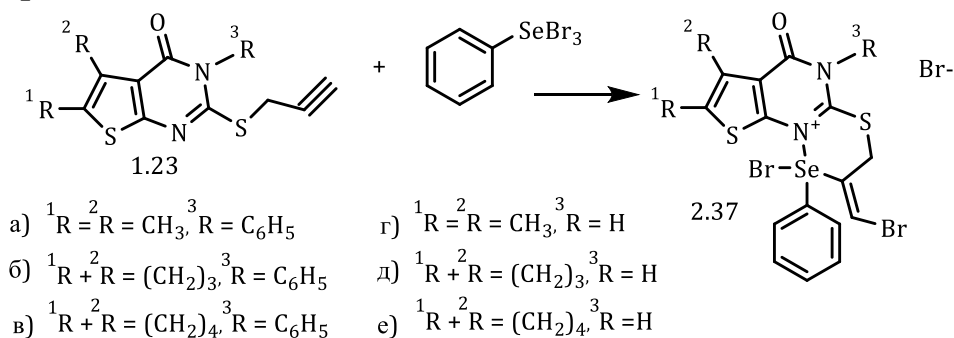


Рис. 1.15. Реакція пропаргільних похідних тієно[2,3-*d*] піридинону з фенілселенійтрибромідом

Для встановлення конфігурації замісників біля подвійного карбон-карбонового зв'язку продуктів (1.37), де молекула може мати *Z*– та *E*–орієнтацію атома галогену в олефіновому фрагменті, нами був отриманий двомірний NOESY спектр, що базується на ефекті Оверхаузера. У випадку, якщо б олефіновий протон був направлений в сторону до близькорозташованої метиленової групи тіаселеназинового кільця (*Z*–орієнтація), то між ними в спектрі повинен би виникнути відповідний крос-пик. Однак насправді, ні для сигналу олефінового протону, ні для сигналів метиленової групи крос-пиків не виявлено. Це свідчить про просторову віддаленість даних протонів, тобто про *E*-конфігурацію олефінового фрагменту молекули. Таким чином, приєднання фенілселенійтригалогенідів відбувається регіоспецифічно проти правила Марковнікова та стереоспецифічно – утворюється виключно *E*–ізомер [43].

Для дослідження бактерицидної та бактеріостатичної активності проведено бактеріологічне дослідження синтезованих сполук (1.37a-e) по відношенню до запатентованих музейних штамів грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Sarcina flava*, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Escherichia coli* ATCC 25922; *Bacillus subtilis* 934; *Klebsiella pneumoniae* 5056, *Klebsiella oxytoca* ATCC 13182, *Candida albicans* ATCC 663-885 та 34 клінічних ізолятів з множинною стійкістю до антибіотиків, серед яких 9 належали до *Staphylococcus spp.*, 17 - *Klebsiella spp.*, 5 - *Escherichia coli*, 3 - *Pseudomonas aeruginosa*).

Для визначення чутливості мікроорганізмів до нових синтезованих речовин використовували метод двократних серійних розведень в рідкому поживному середовищі, яке є оптимальним для росту тест-мікроорганізмів. Під час дослідів ставили контроль середовища на стерильність, контроль розчинника. Досліди проводили у 3-х повторях, отримані результати обробляли математично.

Результати порівняльної оцінки чутливості культур - представників грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів - представлені в таблиці 1.3.

Таблиця 1.3. Антимікробна активність сполук (1.37а-е) щодо грам-позитивних та грамнегативних мікроорганізмів (КУО)

Вид бактерій	Сполука					
	2.37а	2.37б	2.37в	2.37г	2.37д	2.37е
Грампозитивні мікроорганізми						
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	1	27	17	260	12	38
<i>Staphylococcus albus</i>	0	5	0	185	18	12
<i>Sarcina flava</i>	0	4	0	6	2	6
<i>Candida albicans</i> ATCC 653-885	18	42	13	92	34	10
<i>Bacillus subtilis</i> 934	CP	CP	CP	CP	CP	410
Грамнегативні мікроорганізми						
<i>Klebsiella pneumoniae</i> 5056	7	CP	159	57	5	2
<i>Klebsiella oxytoca</i> A TCC 13182	0	CP	92	32	2	11
<i>Pseudom. Aeruginosa</i> ATCC 27853	268	0	0	204	54	48
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	21	CP	6	0	16	106

Примітка: у таблиці наведено зведені дані після висіву культури на 3-х чашках Петрі; концентрація сполук (2.37а-е) складає 300 мкг/мл; Е - еталон порівняння - ДМСО; CP - суцільний ріст бактерій.

Мінімальну інгібуючу концентрацію (МІК) сполук (1.37а-е) щодо грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів визначали методом розведень в агаризованому середовищі. Мінімальною пригнічувальною концентрацією вважали ту найменшу концентрацію сполук в середовищі, за якої ріст мікроорганізмів на МПА був відсутній. Результати обраховували через 24 години культивування бактерій за температури 37°C. Як контроль використовували середовище МПА без додавання синтезованих сполук (1.37а-е).

Як видно з таблиці 1.3, всі сполуки (2.37а-е) виявили високий анти-мікробний ефект по відношенню до сапрофітних мікроорганізмів - *Sarcina flava*. Для грибка роду *Candida*, який є стійким навіть до антибіотиків III-IV покоління, сполуки теж виявили високу активність [44].

Сполуки (1.37в та 1.37 д) проявили помірну бактерицидну дію, затримуючи ріст на одну добу і мікробне число (МЧ) становило відповідно 92 й 94 колонієутворювальних одиниць в 1 мл. *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 – паличка синьо-зеленого гною, виявилась на 100 % чутливою до сполук (1.37б та 1.37в), бактериостатичну дію (МЧ 54) виявили або показали також речовини (1.37г-е), негативний результат відмічено при дії сполук (1.37а, 1.37в), де МЧ становило 268 та 204 колонієутворювальних одиниць в 1 мл. Речовина (1.37б) виявилась нейтральною для росту і розмноження *Escherichia coli* ATCC 25922, сполука (1.37г) повністю пригнітила ріст даних бактерій, а речовини (1.37а, 1.37в, 1.37д) виявили високу бактерицидну дію.

Капсульні бактерії роду *Klebsiella* виявилися стійкими до дії на них сполуки (1.37б); високочутливими з МЧ відповідно 2 та 0, виявились речовини (1.37а, 1.37д) для *Klebsiella oxytoca* з МЧ 15 та 7. Речовини (1.37д-е) проявили високу бактериостатичну дію і для *Klebsiella pneumoniae*. Для золотистого стафілокока (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923) високу бактерицидну дію проявили сполуки (1.37а, 1.37е), а для білого стафілокока (*Staphylococcus albus*) аналогічну дію проявили сполуки (1.37а-в, 1.37г).

Як бачимо дія сполук (1.37а-е) на різні штами є неоднаковою за ступенем пригнічення життєдіяльності мікроорганізмів, але спостерігається загальна закономірність щодо дії даних речовин на збудники одного й того ж виду. Більшість з них має широкий спектр антимікробної активності, результативно пригнічує ріст музейних штамів і клінічних ізолятів умовно патогенних мікроорганізмів з множинною стійкістю до антибіотиків. В результаті цього постає питання про розробку комплексних лікарських препаратів, адже в медичних закладах дані мікроорганізми перебувають в основному в складі стійких мікробних ценозів, про що свідчать проведені нами дослідження [45-47].

Шляхом перемішування сполуки (1.37а-е) в ацетоні протягом 20 хвилин були виділені та ідентифіковані продукти (1.38) (рис. 1.16).

Відщеплення молекули фенілселененілброміду із сполук (1.37а-е) встановлено за допомогою ЯМР ^1H спектрів реакційної суміші, в яких були знайдені два мультиплети ароматичних протонів PhSeBr (δ 7.26 та 7.62 м.ч.) [48].

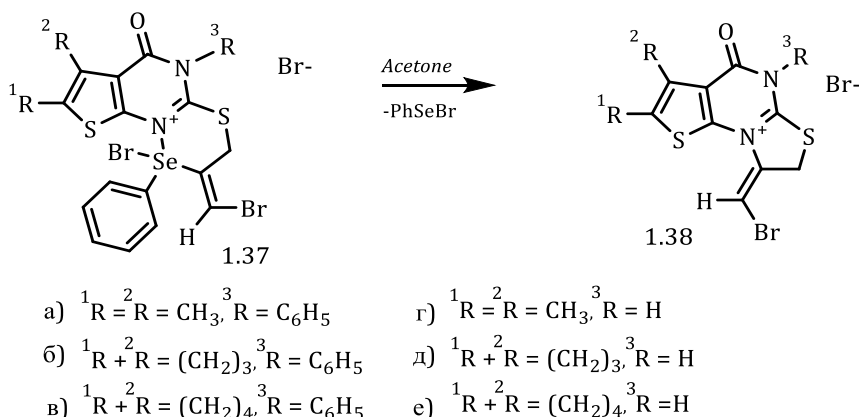


Рис. 1.16. Схема деструкції селеновмісних гетероциклів під дією ацетону

Ступінчате заміщення атомів бром у сполуці (1.37в) відбувається при дії аргентум тетрафлуороборату і залежить від часу контакту реагентів. Так, при дії двох молів реагенту на один моль речовини (1.37в), протягом 2 хвилин відбувається заміщення одного атому бром на тетрафлуороборат-аніон (1.39) (рис. 1.17). Наявність двох атомів бром визначено шляхом титрування сполуки (1.37в) нітратом аргентуму [49].

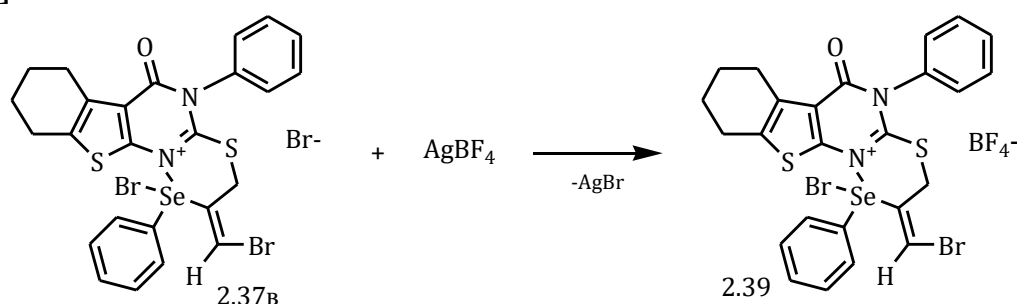


Рис. 1.17.

Схема взаємодії аргентум тетрафлуороборату з селеновмісним гетероциклом (1.37в)

При збільшенні часу взаємодії реагентів до 2 годин утворюється малостійкий продукт (1.39), в якому два атоми бром заміщені аніоном BF_4^- (рис. 1.18). Одержані результати свідчать про те, що всі три атоми

броду в сполуці (1.37в) нерівноцінні: один з них (йонний) реагує швидко, другий (очевидно зв'язаний з атомом селену ковалентним зв'язком) заміщується аніоном BF_4^- значно повільніше, а третій (розташований біля екзоциклічного подвійного зв'язку) з аргентум тетрафлуороборатом не реагує навіть при досить тривалій витримці реагентів [50].

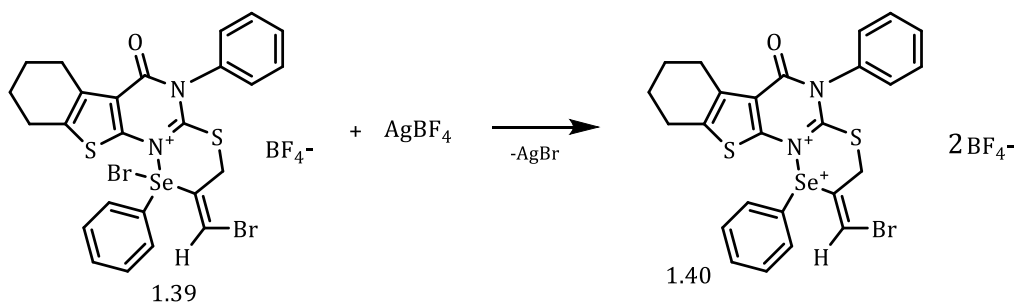


Рис.1.18. Схема взаємодії аргентум тетрафлуороборату з сполукою 1.39

Похідні 2-заміщеного-5-(2-пропінілтію)-1,3,4-оксадіазолу (1.41) з фенілселенійтригалогенідами утворюють продукти (1.42) (рис. 1.19). В результаті проведених дослідів були виділені кристалічні речовини з виходами 43-74 % (1.42) [51-53].

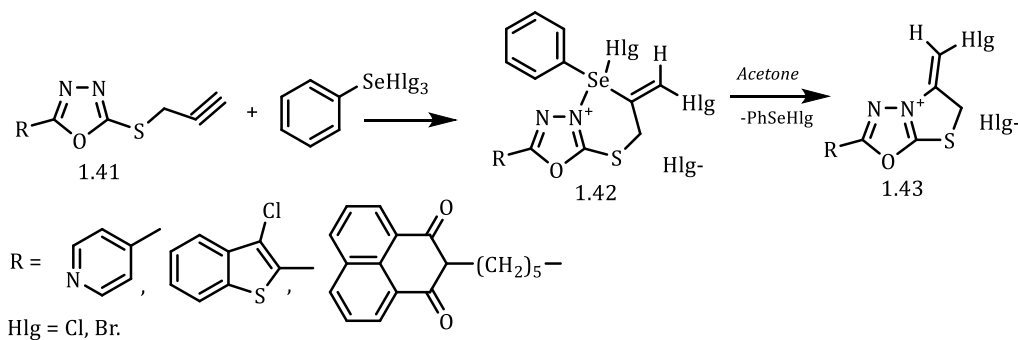


Рис. 1.19. Схема взаємодії похідних 2-заміщеного-5-(2-пропінілтію)-1,3,4-оксадіазолу з фенілселенійтригалогенідами

Для селеновмісних гетероциклів (1.42) встановлено можливість де-струкції під дією ацетону і утворенням сполук (1.43).

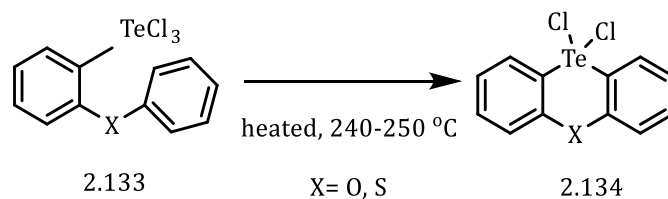


Рис. 2.55. Нагрівання *o*-заміщених арилтелуртрихлоридів.

Таким чином, показано, що арилтелуртригалогеніди являються зручними електрофільними реагентами для синтезу гетероциклічних сполук з екзо- та ендициклічним атомом телуру.... Для ефективного синтезу таких гетероциклів необхідна наявність кратного зв'язку та додаткового нуклеофільного центру – атома кисню, сульфуру та нітрогену.

Acknowledgment

Дослідження проводились за грантової підтримки НФДУ (проект № 216/0176).

Автори висловлюють подяку Збройним Силам України за забезпечення безпеки та можливості проведення наукових досліджень.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. WILLING, W. A. Eiwirkung von organomagnesiumverbindung auf die halogenide des selen. *Chemische Berichte*, 1915, vol. 48, p. 196-205.
2. BEHAGHEL, O.; SEIBERT, H. Zur Kenntnis von Arylselenhalogeniden (II. Mitteil). *Chemische Berichte*, 1933, vol. 66, p. 708-717.
3. FOSTER, D. G. Organic Selenium Compounds. II. A new type of aromatic selenium halide. *J. Am. Chem. Soc.* 1933. **Vol. 55**. P. 822–829.
4. PAULMIER, C.; OUTURQUIN, F.; PLAQUEVENT, J. Reactivity of α -arylseleno-aldehydes towards halogens and benzeneselenenyl chloride. *Tetrahedron Letters*, 1988, vol. 29, **46**, p. 5893-5896.

5. ENGMAN, L. Phenylselenium trichloride in organic synthesis. Reaction with unsaturated compounds. Preparation of vinylic chlorides via selenoxide elimination. *J. Org. Chem.* 1987. **Vol. 52**. P. 4086–4094.
6. MCKENZIE, L. C.; LAUREN, M. H. The Evolution of a Green Chemistry Laboratory Experiment: Greener Brominations of Stilbene. *Journal of Chemical Education* [online]. 2005, **82(2)**. doi:10.1021/ed082p306.
7. KRAWIECKA, B. Reaction of thiolo and seleno esters of phosphorus acids with halogens. 4. Halogenolysis of o,o-dineopentyl se-methyl (phenyl) phosphoroselenoates. *Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements*, 1991, vol. 62, **14**, p. 199 – 210.
8. SOLOMONS, G. T.; CRAIG, B. *Organic chemistry*. 7th ed. New York: John Wiley and Sons, 2000. ISBN 0471190950.
9. ЛЕНДЄЛ, В. Г.; САНІ, А. Ю.; МИГАЛИНА, Ю. Ю.; ПАК, Б. Й.; БАЛОГ, І. М. Синтез пергідро-1,4-селен(телур)азинів, що містять сульфамідну групу. *ХГС*. 1989. **№ 4**. С. 564–567.
10. МИГАЛИНА, Ю. В.; ГРЯДІЛЬ, І. І.; СТАНІНЕЦЬ, В. І. Реакція фенілселентригалогенідів з алілбензолом та алілфеніловим ефіром як метод синтезу похідних дигідробензоселенофену та бензоселенноксану. *Тези Укр. респ. конф. з орг. хімії*. Одеса. 1982. С. 185.
11. Патент № 1031148 СРСР, SU C07C 163/00. Мигалина Ю.В., Гряділь І.І., Станінець В.І., Миговк І.М. 1-Феніл-1-галоген-2,6-дигало-

генметил-1,4-селеноксан або β,β 1-дибром- γ,γ 1-дифенілдібромселе-
нілдіпропіловий ефір, що проявляють антимікробну активність. За-
явка 23-04/3217829; подано 29.10.80.

12. BARNES, N. A.; GODFREY, S. M.; HALTON, R. T. A. A comparison of the solid state structures of the selenium(IV) compounds PhSeX_3 ($\text{X}=\text{Cl}, \text{Br}$). *Dalton Transactions*, 2005, **10**, p. 1759 – 1761. DOI: 10.1039/b504241k.
13. МИГАЛИНА, Ю. В.; ГРЯДІЛЬ, І. І.; СТАНІНЕЦЬ, В. І. Реакція фенілселентригалогенідів з гексادیєном-1,5 як метод синтезу п'яти-членного гетероциклу з атомом Se (IV) у кільці. *Тези Української респ. конф. з орг. хімії*. Одеса. 1982. С. 184.
14. Elemental Composition of the Human Body. 17 June 2016 [online]. - : The Wayback Machine, 2016, 17 June 2016 [cit. 2021-11-26].
15. Патент № 1031166 СРСР, SU C07D 345/00. Мигалина Ю.В., Гряділь І.І., Станінець В.І., Миговк І.М. 1-Феніл-1,4-дигалоген-1-селенохромани, що проявляють антимікробну активність. Заявка 23-04/3226818; подано 29.12.80.
16. КРИВОВ'ЯЗ, А. О.; КРИВОВ'ЯЗ, О.О.; ФАРИНЮК, Ю.І.; ЛЕНДЄЛ, В.Г. Реакції похідних тіо-1,6-піримідинонів з електрофільними реагентами. *Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Хімія*. 2008. Вип. 19. С. 11-15.
17. ЛЕНДЄЛ, В. Г.; КРИВОВ'ЯЗ, А. О. Реакції похідних тіо-1,6-піримідинонів з фенілселенійтрибромідом. *VI Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії* : зб.

наук. праць, 1-4 червня 2009 р., м. Дніпропетровськ. Дніпропетровськ: Дніпропетровський національний університет ім. О. Гончара, 2009. С. 24.

18. КРИВОВ'ЯЗ, А. О.; ГОЦУР, М. П.; ЛЕНДЄЛ, В. Г. Синтез та застосування селеновмісних гетероциклів на основі похідного тіо-1,6-піримідину. *Актуальні проблеми синтезу і створення нових біологічно активних сполук та фармацевтичних препаратів : матеріали доповідей та збірник наукових статей*, 23-25 квітня 2013 р., м. Львів.
19. КРИВОВ'ЯЗ, А. О.; СЛИВКА, М. В.; КОВАЛЬ, Г. М.; ЛЕНДЄЛ, В. Г. Синтез селеновмісних гетероциклів на основі тісно[2,3-d]піримідину. *Синтез та шляхи використання нових хімічних речовин : зб. наук. праць IV науково-практичної конференції молодих вчених хіміків-органіків*, 26-27 травня 2011 р., м. Херсон. Херсон: Херсонський національний технічний університет, 2011. С. 20.
20. СЛИВКА, М. В.; КОВАЛЬ, Г. М.; КРИВОВ'ЯЗ, А. О.; ЛЕНДЄЛ, В. Г. Одержання та перспектива селеновмісних гетероциклів тісно[2,3-d] піримідину. *IX Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії : тези доповідей*, 30 травня-2 червня 2011 р., м. Дніпропетровськ. Дніпропетровськ: Дніпропетровський університет ім. Олеся Гончара, 2011. С. 33.
21. СЛИВКА, М. В.; КРИВОВ'ЯЗ, А. О.; РУСИН, І. Ф.; СЛИВКА, Мар. В. Синтез й бактерицидна активність селеновмісних конден-

сованих похідних тієно [2,3-d] піримідину. *XXIII Українська конференція з органічної хімії : тези доповідей, 16-20 вересня 2013 р., м. Чернівці. Чернівці: Чернівецький національний університет ім. Юрія Федьковича, 2013. С. 255.*

22. ЛЕНДЄЛ, В. Г.; КРИВОВ'ЯЗ, А. О.; ЗБОРОВСЬКИЙ, Ю. Л.; СТАНІНЕЦЬ, В. І. Реакції похідних 2-алілоксотієно[2,3-d] піримідин-4-онів з фенілселентрибромідом. *Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Хімія.* 2001. **Вип. 6.** С.171-173.
23. ЛЕНДЄЛ, В. Г.; КРИВОВ'ЯЗ, А. О.; ЗБОРОВСЬКИЙ, Ю. Л.; СТАНІНЕЦЬ, В. І. Взаємодія 2-алілтїо-4-оксотієно[2,3-d] піримідинів з фенілтригалогенідами селену. *XIX Українська конференція з органічної хімії : зб. наук. праць, травень 2001 р., м. Львів. Львів: Львівська політехніка, 2001. С. 483.*
24. ЛЕНДЄЛ, В. Г.; КРИВОВ'ЯЗ, А. О.; ЗБОРОВСЬКИЙ, Ю. Л.; СТАНІНЕЦЬ, В. І. Гетероциклізація 2-алілтїотієно[2,3-d]піримідин-4-онів під дією фенілселентригалогенідів. *Укр.хім.ж.* 2002. **Т.68, №3-4.** С.111-114.
25. РУСИН, І. Ф.; СЛИВКА, Мих. В.; ТУРОВ, О. В.; ЛЕНДЄЛ, В. Г. Синтез Se(Те-)-вмісних конденсованих систем на основі 1,2,4-триазолу та тієно[2,3-d]-піримідину. *XXII Українська конференція з органічної хімії. Тези доповідей, Ужгород, 20-25 вересня 2010 р.*—С.58.
26. КРИВОВ'ЯЗ, А. О.; ЗОДУН, О.; ЛЕНДЄЛ, В. Г. Електрофільна циклізація 2-алілтїоестеру тїазоло[4,5-d] піримідин-7-ону. *XXII Українська конференція з органічної хімії : тези доповідей, вересень 2010*

р., м. Ужгород. Ужгород: Ужгородський національний університет, 2010. С. 202.

27. SLIVKA, Mar. V.; KRYVOVYAZ, A. O.; SLIVKA, Mikh.V.; LENDEL, V.G. Electrophile halogenoheterocyclization propargyl derivatives thieno[2,3-d]pyrimidines. *V International conference Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles: Book of Abstracts*, 5-9 October 2009, s.Kharkiv. Kharkiv: N.Karazinnationaluniversity, 2009. P.131.
28. КРИВОВ'ЯЗ, А. О.; СЛИВКА, М. В.; ЛАЗОРИК, О. Й.; ЛЕНДЄЛ, В. Г. Реакції бензилселентриброміду з алілтіоетерами тієно[2,3-d]піримі-дин-4-онами. *XXII Українська конференція з органічної хімії : тези доповідей, вересень 2010 р.*, м. Ужгород. Ужгород: Ужгородський національний університет, 2010. С. 204.
29. КРИВОВ'ЯЗ, А. О.; СЛИВКА, М. В.; ЛЕНДЄЛ, В. Г. Реакції бензилселентриброміду з похідними тієно[2,3-d]піримі-дин-4-онами. *VII Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань хімії : тези доповідей, 17-19 травня 2010 р.*, м. Дніпропетровськ. Дніпропетровськ: Дніпропетровський національний університет ім. Олеся Гончара, 2010. С. 20.
30. КРИВОВ'ЯЗ, А. О.; КРИВОВ'ЯЗ, О. О., БАЛОГ, І. М.; ЛЕНДЄЛ, В. Г. Синтез функціональних похідних 2-меркаптобензімідазолу. *Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Хімія*. 2008. Вип. 20. С. 74-77.
31. ЛЕНДЄЛ, В. Г.; КРИВОВ'ЯЗ, А. О.; ЗБОРОВСЬКИЙ, Ю. Л.; СТАНІНЕЦЬ, В. І.; ТУРОВ, О. В. Взаємодія 2-аліл-(2-пропаргіл)-

тіо-5-R-1,3,4-оксодіазолів з фенілселентригалогенідами. *Укр. хім. ж.* 2002. Т. **68**, № 11. С. 47-52.

32. ЛЕНДЄЛ, В. Г.; КРИВОВ'ЯЗ, А. О.; ЗБОРОВСЬКИЙ, Ю. Л.; СТАНІНЕЦЬ, В. І. Взаємодія фенілселентригалогенідів з похідними 2-пропенілтіо-5-заміщеними-1,3,4-оксодіазолами. *Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Хімія*. 2002. Вип. 7. С. 50-52.
33. KRYVOVYAZ, A. O.; KOVAL, G.; LENDEL, V. Selenium-containing heterocycles on a 1,3,4-oxadiazole base. Advanced in Heterocyclic Chemistry : *Book of Abstract 2-nd International conference on Organic Chemistry*, 25-27 September 2011 y., s. Tbilisi. Tbilisi: Ivane Javakhishvili Tbilisi State University, Georgian Technical University, 2011. P. 138.
34. ЛЕНДЄЛ, В. Г.; КРИВОВ'ЯЗ, А. О.; ЗБОРОВСЬКИЙ, Ю. Л.; СТАНІНЕЦЬ, В. І. Фенілселентригалогеніди, як циклізуючі агенти в синтезі селеновмісних гетероциклів. *Актуальні питання органічної та елементоорганічної хімії і аспекти викладання органічної хімії у вищій школі : зб. наук. праць*, вересень 2002 р., м. Ніжин. Ніжин: Ніжинський педагогічний університет, 2002. С. 17.
35. Патент України № 72,113. Застосування 4-галогено-4-феніл-6-аміно-3-галогенометил-8Н-піримідо[2,1-b][1,4,3]-тіаселеназин-8-онів як бактерицидів і фунгіцидів. Кривов'яз А.О., Коваль Г.М., Сливка М.В., Лендєл В.Г. August 10, 2012, Bull. № 15, 6р.

36. Патент України № 105,391. Застосування 4-галогено-4-феніл-6-аміно-3-галогенометил-8Н-піримідо[2,1-b][1,4,3]-тіаселеназин-8-онів як бактерицидів і фунгіцидів. Кривов'яз А.О., Коваль Г.М., Сливка М.В., Лендел В.Г. May 12, 2014, Bull. № 12, 6р.
37. KOVAL', G. M.; SLIVKA, Mar.V.; KRYVOVYAZ, A. O.; SLIVKA, Mikh.V.; LENDEL, V. G. Technology of the creation of selenium-, tellurium-containing heterocyclic bactericides. *Scientific Conference "BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES: Fundamental and Applied Problems"*. 2011. (Novy Svet, Crimea, Ukraine). P. 170.
38. ЛЕНДЕЛ, В. Г.; КРИВОВ'ЯЗ, А. О. Взаємодія 2-аліл-(пропаргіл-) тіо-3-феніл-4-оксо-5, 6-дизаміщених тієно [2, 3-d] піримідинів з фенілтрибромідом селену. *Полічка Карпатського краю*. 2000.
39. ЛЕНДЕЛ, В. Г.; КРИВОВ'ЯЗ, А. О. Реакції фенілтригалогенідів селену з похідними 2-аліл (пропаргіл-) тіо-4-оксотієно[2,3-d] піримідину. *Хімія азотовмісних гетероциклів : праці міжнар. конф., вересень 2010 р., м. Харків*. Харків: Харківський університет ім. Каразіна, 2000. С. 77.
40. КРИВОВ'ЯЗ, А О. Реакції фенілселенійтригалогенідів з 2-(2-пропенілтіо)-, 2-(2-пропінілтіо) тієнопіримідин-4-(6)-онами та 1, 3, 4-оксадіазолами. Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата наук. 02.00. 03 ... дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата ..., 2005.
41. ЛЕНДЕЛ, В. Г.; КРИВОВ'ЯЗ, А. О.; ЗБОРОВСЬКИЙ, Ю. Л.; СТАНІНЕЦЬ, В. І. Взаємодія похідних 2-пропаргілтіотієно[2,3-

Розділ № 3 \ Chapter № 3

Antimicrobial resistance: mechanisms and ways to combat

PANTYO Valeriy, DANKO Elvira, KOVAL Galina

Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine,

valerij.pantyo@uzhnu.edu.ua

Received: 22.10.2024

Accepted: 29.11.2024, protocol № 3 the Academic Council of ESICE

On line version: 05.12.2024

Keywords: antimicrobial resistance, opportunistic infections, small heterocycles

1. Introduction

Antibiotics play a key role in treatment and controlling bacterial infections. Resistance to antibiotics that are widely used in clinical practice is the global unsolved problem of healthcare that leads to the increase in morbidity and mortality of infections and causes significant economic loss. Despite different approaches taken in recent decades to tackle this issue, the trends of global antimicrobial resistance (AMR) spread show no signs of slowing down [1-3]. The consequences of AMR rise will be increasing use of older less effective techniques in controlling infections such as debridement, disinfection, amputation. The process of treating infections will take longer, be more invasive, and will be less successful [4]. The rapid growth of AMR infection rate and the lack of new antimicrobial medications being introduced to combat this issue are the main reasons that AMR has emerged as one of the greatest global concerns in the 21st century and has received favorable conditions for its development during any cataclysms, especially terrible war in Ukraine [5,6].

The proposed section of the monograph contains analysis of the antimicrobial resistance mechanisms, ways to combat resistant bacteria with focus on the use of newly synthesized chemical compounds and photochemical methods as well as their combination.

2. Mechanisms of antimicrobial resistance in bacteria

There are different mechanisms and types of resistance using which bacteria overcome the effectiveness of the antibiotics [7]. Understanding of these mechanisms in turn facilitates development and improvement of both the rational use of current antibiotics and new ways to combat infections caused by resistant microorganisms.

Antimicrobial resistance (AMR) can be defined as ability of bacteria or other microorganisms to withstand the impact of antibiotics to which they used to be susceptible [8]. This in turn allows resistant microorganisms to survive, spread, and gradually substitute susceptible ones. Last years of great concern is emergence of multi-drug resistant (MDR), extensively drug resistant (XDR), and even pan-drug resistant (PDR) bacteria. MDR – resistance to at least one antibiotic from three or more antimicrobial categories. XDR – resistance to at least one antibiotic from all but two (or fewer) antimicrobial categories. PDR – resistance to all antimicrobial categories [9].

Antibiotics, disinfectants, food preservatives or another antibacterial means mainly act on the bacterial cell wall (β -lactams and glycopeptides), cell membrane (polymixins), protein synthesis (tetracyclines, macrolides, aminoglycosides, lincosamides, etc.), DNA replication (fluoroquinolones), and metabolic pathways (sulfonamides) [7, 9, 10]. Despite these different mechanisms of antimicrobial action, the misuse and overuse of antibiotics as well as natural mechanisms of resistance development have led to the global spread of resistance.

Generally AMR can be divided on natural or innate and acquired. Former is associated with the absence of a receptor for the antibiotic, low affinity, cell wall impermeability, or enzyme production. Acquired resistance in turn

can be subdivided on primary and secondary. Primary is the result of spontaneous mutations and appear without contact with a drug. Secondary resistance mechanisms are more complex and develop after interaction of antibacterial mean and microorganism [12]. Besides, primary resistance is associated with chromosomal genes, while secondary – with extrachromosomal genetic elements – plasmids. Rapid spread of resistant microorganisms in particular is possible due to the horizontal gene transfer mechanisms which are conjugation, transduction, and transformation [8].

Mechanisms of drug resistance fall into several categories: inactivation or alteration a drug, modification of drug binding sites (targets), active drug efflux, changes in cell permeability (limiting uptake of a drug) [8-11]. Specified types also can be unified as biochemical resistance. Biofilm formation is another important aspect that facilitates the survival of bacteria and can be considered as the mode of AMR.

In this chapter will be described the above mentioned mechanisms of AMR with separately emphasized biofilm formation.

2.1. Biochemical resistance mechanisms

2.1.1. Destruction or alteration of drug

Inactivation of antibiotic is conducted by enzymes that are produced by bacterial cell [11]. There are two ways of antibiotic inactivation: destruction and chemical modification of the drug [8]. Process of inactivation is based on hydrolysis of antibiotics by microbial β -lactamases. These enzymes destroy β -lactamic ring of such antibiotics as penicillins, cephalosporins, monobactams and carbapenems, thus preventing their binding to penicillin binding proteins [8, 133]. About 300 different β -lactamases are known at present. They can be classified according to their structure (Ambler's classification) and functional peculiarities (Bush–Jacoby–Medeiros' classification) [11, 133]. Chemical modification of drugs is based on the transfer of phosphoryl, acetyl, and adenylyl groups to particular sites of antimicrobial means. This process is facilitated by the enzymes acyltransferase, phosphotransferases, and thioltransferases. By the chemical modification can be inactivated aminoglycosides, chloramphenicol,

streptogramins, and fluoroquinolones [8, 9].

2.1.2. Modification of drug binding sites

Modification of target sites allows resistant bacteria to avoid recognition by antimicrobial agents [11]. The most common example of this type of resistance is production by methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) strains modified penicillin-binding protein (PBP2a) that prevents β -lactam antibiotics from binding to the target site [12]. In the presence of PBP2a, β -lactam drugs are not able to bind effectively to their usual PBP targets. PBP2a is encoded by *mecA* gene which is a part of the staphylococcal chromosome cassette *SCCmec* genetic element [144].

Another example of drug binding sites modification is ribosomal methylase that modifies adenine at the target site of the antibiotics in the 23S rRNA subunit. This enzyme is encoded by *erm* genes (erythromycin ribosome methylase) and provides resistance to antibiotics that inhibit protein synthesis at the level of the 23S rRNA subunit – macrolides, lincosamides and streptogramin [8, 12].

Resistance to fluoroquinolones – drugs that interfere with DNA replication – takes place due to the mutation of topoisomerase II (gyrase) and topoisomerase IV. Mutations make impossible drug's ability to attach to these components [8, 12, 144, 155].

2.1.3. Drug efflux

Efflux pumps are membrane proteins that transport nutrients inside the cell and export toxic compounds including antibiotics from the cell maintaining their low intracellular concentration [9, 133]. There are five primary families of efflux pumps, which are classified according to their structure and energy supply. Pumps can be specific to single classes of antibiotics or extrude variety of different groups of antibiotics. Latter are known as multidrug efflux pumps [8, 9]. All classes of antibiotics except polymyxins are susceptible to the efflux system. Major classes of antibiotics that can be effluxed by bacterial efflux systems are macrolides, β -lactams, fluoroquinolones, etc. [9, 133]. Efflux pumps are major determinants of the multidrug resistance phenotypes in *Pseudomonas aeruginosa* [155]. Thus

this mechanism provides resistance to almost all classes of antibiotics with different mechanisms of action.

2.1.4. Limiting uptake of a drug

Decreased permeability of the bacterial cytoplasmic membrane prevents antibiotics from reaching intracellular targets [9]. Due to the presence of outer membrane, Gram-negative microorganisms are naturally less permeable to some antibiotics comparing to Gram-positive ones. This is the reason of Gram-negative bacteria resistance to vancomycin and glycopeptide [8]. The natural resistance of Enterococci to low concentrations of aminoglycosides is based on the low permeability of bacterial cell membranes for molecules of the antibiotic. This precludes the use of these drugs in monotherapy of enterococcal infections. Reducing the number of porin channels in the outer membrane of Gram-negative bacteria limits the ability of β -lactam molecules to enter the cell space [12]. Modifications in the permeability of the outer membrane significantly decrease the ability of hydrophilic molecules including tetracyclines, and certain fluoroquinolones penetrate inside microbial cell [8]. Decreased antibiotic penetration is the reason of *Mycobacterium tuberculosis* natural resistance to a variety of antibiotics [9]. Recent studies suggest that reductions in porin expression lead to resistance to carbapenems in *Pseudomonas* and *Acinetobacter*. Thus, the functional loss of OprD porin results in imipenem resistance in otherwise beta-lactam-susceptible strains of *P. aeruginosa* [8, 15].

Table 1 summarizes the mechanisms of antibiotic action and mechanisms of AMR development to them [8, 9, 12].

Table 1

Mechanisms of the main antibiotic groups' action and AMR development to them

Antibiotic group	Targets	Mechanism of action	AMR mechanisms
β -lactams	Penicillin binding	Inhibition	Enzyme

Carbapenems Cephalosporins Monobactams Penicillins Glycopeptides	protein (PBP), peptidoglycan subunits	of cell wall synthesis	inactivation by β -lactamases; efflux pumps; production of altered PBP2a, reducing the number of porin channels
Aminoglycosides Tetracyclines Macrolides Lincosamides Streptogramins Chloramphenicol Oxazolidinones	30 S and 50 S ribosome subunits	Inhibition of protein synthesis	Decrease of intracellular concentration by efflux; enzymatic inactivation; drug binding sites modification

Continuation of Table 1

Antibiotic group	Targets	Mechanism of action	AMR mechanisms
Fluoroquinolones	DNA	Inhibition of nucleic acid synthesis	Modification of drug binding sites – topoisomerase II (gyrase) and topoisomerase IV
Polymyxins	Lipopolysaccharides of Gram-negative bacteria	Cell membrane disruption	Modification of lipid A of LPS

Sulfonamides	Enzymes taking part in synthesis of tetrahydrofolic acid	Anti- metabolites	Presence of dihydropteroate synthase with reduced affinity for sulphonamides
--------------	--	----------------------	---

2.2. Biofilm formation as the mode of antimicrobial resistance exertion

According to the Costerton's definition, biofilms are matrix-enclosed bacterial populations adherent to each other and/or to surfaces or interfaces [166]. Biofilms can be formed on numerous substrates like indwelling medical devices, living tissues, aquatic systems, etc. Term 'biofilm' is used to distinguish aggregated microorganisms from the free living or planktonic [177, 188].

Biofilm has increased antibiotic resistance comparing to the planktonic form, and involved in many persistent disease – generalized periodontitis, chronic prostatitis, endocarditis, otitis media, etc. Inside biofilm, several mechanisms provide the multi-factorial resistance to antibiotics [188, 199]. The high resistance of biofilms is determined by the extracellular matrix which facilitates the adhesion of bacterial cells to each other and the surface. This decreases diffusion of antimicrobials inside biofilm as well as protects against host defensive mechanisms [188]. Matrix mainly consists of extracellular polymeric substances – polysaccharides, proteins, lipids, and extracellular DNA from the microbes that form glue-like substance for the attachment and colonization of substrate and for the three dimensional architecture of biofilms [11, 20]. Besides biofilms can be made of several different species of microorganisms, which increases the rate of horizontal gene transmission as cells may exchange resistance plasmids within biofilms [188].

There are two main theories that explain mechanisms of biofilms resistance to antibiotics: complicated penetration of antimicrobials through

extracellular matrix and decreased rate of the cell growth [188]. Another mechanism of antimicrobial tolerance is the depletion of the antimicrobial agent in the fluid bathing the biofilm. Antimicrobial penetration into a biofilm depends on biofilm thickness. Latter also correlates with the age of biofilm. Age or phase of microbial growth in turn impacts the susceptibility of bacteria to chemical and physical factors. The most susceptible are microorganisms at the beginning of the exponential phase. In the stationary phase microorganisms grow slowly, are less metabolically active, and thus are much less susceptible to environmental factors [21].

3. Strategies to combat antimicrobial resistance

Among numerous ways and methods to combat infections caused by resistant microorganisms, can be highlighted three main groups: designing of new antibiotics or improvement of known antibacterial means; discovering of new chemical compounds that on common or new targets in microbial cell; some alternative ways such as the use of bacteriophages, monoclonal antibodies, photochemical methods, etc. [22]. Undoubtedly, to overcome AMR complex and systemic multidisciplinary collaboration is needed. This approach requires appropriate measures at international, national, community, hospital, individual, or patient levels [2, 233-25].

3.1. Discovery of new antibiotic types.

As almost all microbial pathogens rapidly acquire resistance to currently active antibiotics, medicine urgently requires new antibiotics – either new classes with clinically validated modes of action, or new classes with different modes of action. After the first antibiotics discovering the main question that has been asked was “What is the ideal antibiotic?” Latter can be defined as an antibacterial agent that selectively inhibits a wide range of Gram-positive and Gram-negative bacteria without affecting beneficial gut microflora [266, 277].

Over the last few decades decline in the discovery of new and effective antibiotics can be stated. Pharmaceutical companies are facing several

lightbulb and later laser and LED radiation contributed transformation of heliotherapy into phototherapy [95].

Phototherapy is widely used in the treatment and diagnosis of diseases and various fields of medicine [96]. In particular, for the treatment of nervous system complications; skin and mucous membrane diseases, oncogenic diseases [97], dentistry [98], tissue repair processes [99] pain relief, inflammation process resolution [100]. Such a broad spectrum of phototherapy usage is determined by the almost complete absence of side effects on the human body. The beneficial effects of low-power radiation are based on its ability to increase cellular viability, proliferation rate, DNA integrity, and damaged DNA reparation [101].

In vitro studies [102, 103] show the impact of low-power radiation on some biological properties of microorganisms. Results of own studies [104-107] show the dose-dependent effect of different types of low-power radiation on the growth rate and antibiotic susceptibility of opportunistic bacteria. Thus, low-intensity radiation is considered as promising complement to traditional antibiotic therapy.

Acknowledgment

The research was carried out with the grant support of NRFU (project No. 216/0176).

References

1. Dadgostar, P. Antimicrobial Resistance: Implications and Costs. *Infection and Drug Resistance* 2019, 12, pp 3903–3910. <https://doi.org/10.2147/IDR.S234610>
2. Cella, E.; Giovanetti, M.; Benedetti, F.; Scarpa, F.; Johnston, C.; Borsetti, A.; Ceccarelli, G.; Azarian, T.; Zella, D.; Ciccozzi, M. Joining Forces against Antibiotic Resistance: The One Health Solution. *Pathogens* 2023, 12, 1074. <https://doi.org/10.3390/pathogens12091074>

3. Gattu, R., Ramesh, S.S., Ramesh, S. Role of small molecules and nanoparticles in effective inhibition of microbial biofilms: A ray of hope in combating microbial resistance. *Microbial Pathogenesis* 2024, 188, 106543. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2024.106543>
4. Michael, C. A., Dominey-Howes, D., & Labbate, M. The antimicrobial resistance crisis: causes, consequences, and management. *Frontiers in public health*. 2014, 2, 145. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2014.00145>
5. Tang, K. W. K., Millar, B. C., & Moore, J. E. Antimicrobial resistance (AMR). *British Journal of Biomedical Science*. 2023, 80, 11387. <https://doi.org/10.3389/bjbs.2023.11387>
6. Loban', G.; Faustova, M.; Dobrovolska, O.; Tkachenko, P. War in Ukraine: incursion of antimicrobial resistance. *Irish J Med Sci*. 2023, 192, 2905–2907. <https://doi.org/10.1007/s11845-023-03401-x>
7. Abushaheen, M. A., Fatani, A. J., Alosaimi, M., Mansy, W., George, M., Acharya, S., ... & Jhugroo, P. Antimicrobial resistance, mechanisms and its clinical significance. *Disease-a-Month*. 2020, 66(6), 100971. <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2020.100971>
8. Uddin, T. M., Chakraborty, A. J., Khusro, A., Zidan, B. R. M., Mitra, S., Emran, T. B., ... & Koirala, N. Antibiotic resistance in microbes: History, mechanisms, therapeutic strategies and future prospects. *Journal of infection and public health*. 2021, 14(12), 1750-1766. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2021.10.020>
9. Pulingam, T., Parumasivam, T., Gazzali, A. M., Sulaiman, A. M., Chee, J. Y., Lakshmanan, M., ... & Sudesh, K. Antimicrobial resistance: Prevalence, economic burden, mechanisms of resistance and strategies to overcome. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2022, 170, 106103. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2021.106103>
10. Reygaert, W. C. An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria. *AIMS microbiology*. 2018, 4(3), 482–501. doi: 10.3934/microbiol.2018.3.482

Розділ № 4 \ Chapter № 4

Synthesis and biological activity of quinoid compounds

**AVDEENKO Anatoly¹, KONOVALOVA Svitlana¹, KOMAROVSKA-POROKHNYAVETS Olena², STADNYTSKA Natalya²,
LUBENETS Vira²**

¹*Donbass State Engineering Academy, Kramatorsk, Ukraine,
apavdeenko@gmail.com*

²*Lviv National Polytechnic University, Lviv, Ukraine, vira.i.lubenets@lpnu.ua*

Received: 08.11.2024

Accepted: 29.11.2024, protocol № 3 the Academic Council of ESICE

On line version: 05.12.2024

Keywords: 4-oxocyclohexa-2,5-dien, N-arylthio-1,4-benzoquinone imines, N-heterylthio- and N-ethylxanthogenato-1,4-benzoquinoneimines; antimicrobial activity, pesticides, acaricidal activity, acute toxicity, antioxidant activity.

Abstract

Quinone oximes and their salts are good bioactive compounds to attain this aim. The alkali metal salts of quinone mono- and dioxime have been synthesized by the reaction of the corresponding quinone oxime with alkali metal hydroxide. Copper {[2-methyl-4-oxo-5-(propan-2-yl)cyclohexa-2,5-dien-1-ylidene]amino}oxidanide shows good activity against *Phytophthora infestans*. Inhibition of the growth and development of the *P. infestans* is 80%. N-arylthio-1,4-benzoquinone imines and N-heterylthio- and N-ethylxanthogenato-1,4-benzoquinoneimines were synthesized. Using modern research methods their structures were investigated. A combinatorial library of perspective plant protection means, based on N-

arylthio-1,4-benzoquinone imines, was created and their antimicrobial, insecticidal and acaricidal activities were studied. Certain dependencies of the antimicrobial activity of the synthesized compounds on their structure have been established. Using the online ProTox3 platform, the determination of acute toxicity of the synthesized N-arylthio-1,4-benzoquinone imines *in silico* for rats using four types of substance administration was carried out. New N-heterylthio- and N-ethylxanthogenato-1,4-benzoquinoneimines were synthesized. As a result of the study of the antioxidant activity of these compounds by the absorption method 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl radical (DPPH), it was found that 2,6-dimethyl-4-{[(ethoxymethanethioyl)sulfanyl]imino}cyclohexa-2,5-dienone exhibits high antioxidant activity.

Introduction

The development of antimicrobial drugs has been an actual task in recent years. A healthy person contains about 1000 types of bacteria. Most bacteria live in the intestines. They enhance intestinal immunity and synthesize some vitamins. But pathogenic bacteria are also present in the human body. They feed, multiply rapidly, and poison the body with their waste products [1].

Escherichia coli is a bacteria that lives in the intestines of humans and warm-blooded animals. When ingested with raw vegetables, they can cause severe food poisoning in humans and animals [2]. *Escherichia coli* infection is transmitted by consuming contaminated water and food (raw meat, raw fish, or raw milk) [3,4]. *Staphylococcus aureus* is a bacterial pathogen which causes various diseases: furunculosis, skin infections, osteomyelitis, endocarditis, pneumonia, meningitis, and toxic shock syndrome [5,6]. In addition, *Staphylococcus aureus* causes sepsis (bacteremia) [7], which often occurs due to skin infections in the presence of surgical wounds, pneumonia, and intravenous drug use. In 20-40% of bacteremia cases, it leads to death [8]. That is associated with staphylococcal enterotoxins (SE). *Mycobacterium luteum* are phytopathogens. In the course of evolution, mycobacteria

have developed various mechanisms for overcoming unfavorable environmental factors.

Fungi are present in the human body and under certain conditions, they become very aggressive. Fungi of the genus *Candida* live on the surface of human mucous membranes. They are opportunistic microbes, and certain species can cause disease. Yeast-like fungi of the genus *Candida* are often isolated from cancer patients. *Aspergillus niger* is one of the most common species of fungi of the genus *Aspergillus*. It can cause black mold on some fruits and vegetables, such as grapes, apricots, onions, and peanuts. *Aspergillus niger* is a common food contaminant, which can cause serious human disease aspergillosis [9-11].

Bioactive compounds were previously synthesized to fight the bacteria mentioned above and fungi [12-14]. However, bacteria and fungi eventually developed resistance to these antimicrobial drugs, particularly by forming biofilm consortia providing microorganisms with additional resistance to known drugs [15]. The problem of resistance of microorganisms to antimicrobial drugs can be solved by searching for new ways of synthesis of biologically active compounds [16-22], changing the active substance [23,24], and creating complex preparations that minimize the effective antimicrobial concentration [25-27]. Disinfection factors, particularly water disinfection [28-30], and the use of antimicrobial materials also affect the preservation of human health [31]. A prominent place among new biologically active substances is taken by quinoid compounds, which exhibit a wide spectrum of biological activity like antimicrobial activity in particular [32], specific biocidal and antibiofilm properties [33], have both trypanocidal action [34,35] and antitumor activity [36-39].

Last time, the biological activities of metal complexes and organometallic salts have been extensively studied [40,41]. They exhibit high biological activities, such as antibacterial, antifungal, antiviral, and antipyretic [14,42-47]. They are part of anticancer drugs.

A promising direction is the synthesis of new biologically active derivatives of quinone oximes and their salts. Some quinone mono- and dioximes

salts high biological, pesticide, and insecticidal activities [48-50]. However, the biological activity of salts of quinone mono- and dioximes, naphthoquinone oximes were studied insufficiently.

Thus, this work aims to obtain new alkali metal salts of quinone mono- and dioximes, naphthoquinone oximes, which have biological activity and can be used in the compositions of antifungal and bactericidal preparations.

Some recent forecasts show that until 2050, the planet's population will increase to about 9 billion [51]. At the same time, world food production is not able to grow at a rate that would satisfy the needs of the fast-growing population. One of the most significant obstacles to sufficient quantities of food production are the diseases of agricultural plants [52]. The reduction in losses to pests, pathogens, and environmental stresses is equivalent to expanding the land and water resources for greater agricultural production [51]. Today pesticides are used worldwide to combat plant diseases [53,54]. The use of the latter has a significant positive effect on the increase in the quantity and the quality of agricultural products, but it is often short-term. The cause of this phenomenon may be the emergence of resistant pathogens as a result of the long-term use of pesticides [53].

In this connection, the replenishment of the existing pesticide arsenal for successful pest control of agricultural and ornamental crops, the search for new effective plant protection means is an open and rather relevant issue of today. The screening of new compounds, primarily those with the structure close to the known biologically active substances, is aimed to address this issue. The latter compounds certainly include quinones, in particular, natural quinones and some synthetic derivatives, which attract attention as insecticidal, antifeedant and phytotoxic compounds [13, 54-60,].

Among the quinonimines, some compounds exhibit antitumor, cytotoxic activity, and also inhibit the development of the human immunodeficiency virus [61]. Quinonimines in their structure contain a nitrogen atom and substituents near it, which influences the molecule symmetry and opens up wide possibilities for reactivity controlling. Therefore, the search for new herbicidal and fungicidal agents among the derivatives of quinonimines is prospective, as well as the possibility of the application of the latter for the synthesis of the compounds with better investigated pesticidal activity.

It is known that some sulfur-containing quinonimines, namely N-arylthio-1,4-benzoquinone imines, can be used as reagents for the synthesis of important sulfur-containing compounds with a wide spectrum of biological activity – thiosulfoesters [62], among which there are effective fungicides and plants protective compounds [63-72]. However, the pesticidal activity of N-arylthio-1,4-benzoquinone imines has still not been investigated. Therefore, the aim of this work is the synthesis of several N-arylthio-1,4-benzoquinone imines for the study of their antimicrobial, insecticidal and acaricidal activity, as well as the determination of the correlations between the structure of synthesized compounds and their pesticidal activity.

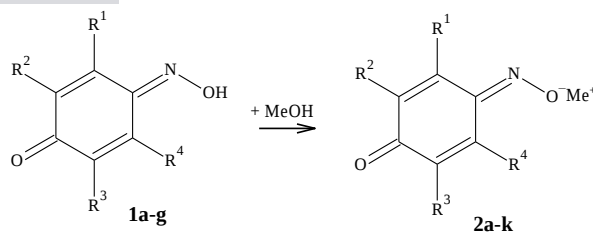
Synthesis and biological activity of quinoid compounds

The biological activity was determined in the laboratory of Department of Technology of Biologically Active Substances, Pharmacy & Biotechnology-Department of Technology of Biologically Active Substances, Pharmacy & Biotechnology laboratory of Lviv National Polytechnic University.

The antimicrobial activity was studied on test cultures of bacteria *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium luteum*, and fungi *Candida tenuis*, *Aspergillus niger* by diffusion of substances into agar (using sockets). The minimum inhibitory (MIC), bactericidal (MBC) and fungicidal (MFC) concentrations were determined by the method of serial dilutions of the substance in a liquid nutrient.

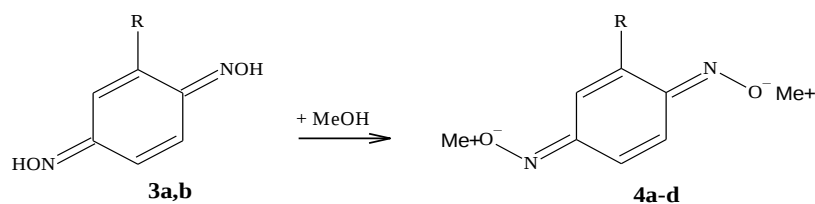
Alkali metal salts of quinone monooximes 2a-k were obtained according to the Scheme 1. To prove the structure of compounds 2a-k, elemental analysis was carried out, and the IR and ¹H NMR spectra were studied. In the IR spectra of compounds 2a-k, the absorption was observed in the range of 1620–1645cm⁻¹ (C=O) and 1549–1575cm⁻¹ (C=N).

Alkali metal salts 4a–d were obtained by the reaction of reacting N,N'-cyclohex-2,5-diene-1,4-diylidene dihydroxylamine 3a, b with alkali metal hydroxides (Scheme 2).



1: $R^1=R^2=R^3=R^4=H$ (**a**), $R^1=CH_3$, $R^2=R^3=R^4=H$ (**b**), $R^1=R^4=CH_3$, $R^2=R^3=H$ (**c**), $R^1=R^4=H$, $R^2=R^3=CH_3$ (**d**), $R^1=CH_3$, $R^2=R^4=H$, $R^3=i\text{-Pr}$ (**e**), $R^1=R^4=H$, $R^2=R^3=Br$ (**f**), $R^1=R^2=R^4=H$, $R^3=COOH$ (**g**); **2:** $R^1=R^2=R^3=R^4=H$, $Me=Li$ (**a**), $R^1=R^2=R^3=R^4=H$, $Me=Na$ (**b**), $R^1=R^2=R^3=R^4=H$, $Me=K$ (**c**), $R^1=CH_3$, $R^2=R^3=R^4=H$, $Me=Li$ (**d**), $R^1=CH_3$, $R^2=R^3=R^4=H$, $Me=Na$ (**e**), $R^1=CH_3$, $R^2=R^3=R^4=H$, $Me=K$ (**f**), $R^1=R^4=CH_3$, $R^2=R^3=H$, $Me=Na$ (**g**), $R^1=R^4=H$, $R^2=R^3=CH_3$, $Me=Na$ (**h**), $R^1=CH_3$, $R^2=R^4=H$, $R^3=i\text{-Pr}$, $Me=K$ (**i**), $R^1=R^4=H$, $R^2=R^3=Br$, $Me=K$ (**j**), $R^1=R^2=R^4=H$, $R^3=COONa$, $Me=Na$ (**k**).

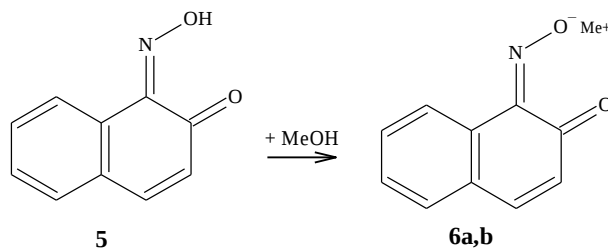
Scheme 1. Synthesis of compounds **2a-k**.



3: $R=H$ (**a**), $R=CH_3$ (**b**); **4:** $R=H$, $Me=Li$ (**a**), $R=H$, $Me=Na$ (**b**), $R=H$, $Me=K$ (**c**), $R=CH_3$, $Me=Na$ (**d**).

Scheme 2. Synthesis of compounds **4a-d**.

Alkali metal salts of [(2-oxonaphthalene-1(2*H*)-ylidene)amino]oxidanides **6a, b** were obtained by the reaction of 1-(hydroxyimino)naphthalene-2(1*H*)-one **5** with alkali metal hydroxides (Scheme 3).



6: $Me=Li$ (**a**), $Me=K$ (**b**).

Scheme 3. Synthesis of compounds **6a, b**.

The experiment showed that salt **6b** at a concentration of 0.5% has the greatest fungi bactericidal effect on *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium luteum*, *Candida tenuis*, and *Aspergillus niger*. At a concentration of 0.1%, this compound is active only against *Staphylococcus aureus* and *Mycobacterium luteum*. The salts **2i**, **4a**, **b** at a concentration of 0.5% also showed high bactericidal activity against *Mycobacterium luteum*. At a concentration of 0.1%, only salt **4b** was active.

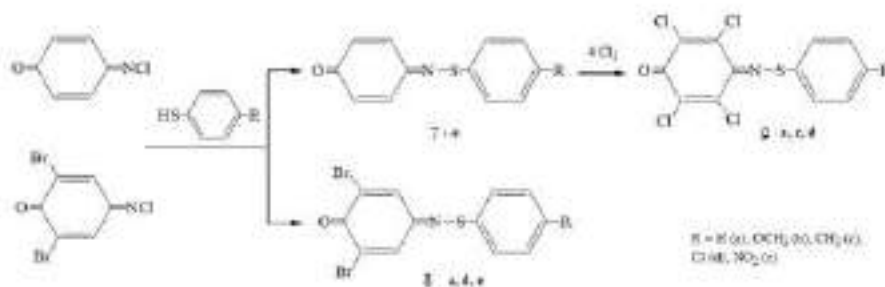
The compound **2b** was the most active in the study of minimum inhibitory concentrations (MIC). The minimum inhibitory concentration (MIC) against *Escherichia coli* of this compound was 31.2 µg/ml. Compounds **2b**, **6a**, **b**, and **2j** also showed good results against *Staphylococcus aureus*. The minimum inhibitory concentration (MIC) was 15.6 µg/ml (**2b**, **6a**, **b**) and 31.2 µg/ml (**2j**). The salts **4a**, **b**, **6a**, and **6b** showed the best MIC against *Mycobacterium luteum*.

The salts **2b**, **6a**, **b** has shown the best minimum bactericidal concentration (MBC) 31.2 µg/ml against *Staphylococcus aureus*. The best MBC against *Mycobacterium luteum* was in the case of compounds **2a**, **h**, **4a**, **6a**, and **6b**.

In the case of fungi, the good minimum inhibitory concentration (MIC) against *Candida tenuis* was for compounds **2b**, **e**, **4b**, **6b**. But the salts **6a** and **4a** showed the highest activities 3.9 µg/ml and 0.9 µg/ml, respectively. The salts **6a**, **b** showed good MIC against *Aspergillus niger* (7.8 µg/ml) and good minimum fungicidal concentration (MFC) against *Candida tenuis* (7.8 µg/ml and 3.9 µg/ml) and *Aspergillus niger* (15.6 µg/ml).

In general, N-arylthio-1,4-benzoquinone imines are produced by the following methods: 1) interaction of N-chloro-1,4-benzoquinone imines with thiophenols (method A) [73]; 2) reaction of N-chloro-2,6-dihalogeno-1,4-benzoquinone imines with disulfides (method B) [74]; 3) oxidation of N-arylthio-1,4-aminophenols (method C) [75]; 4) interaction of p-aminophenols with arylsulphonyl chloride (method D) [72]; 5) interaction of thionitrates with 1,4-aminophenols

(method E) [76.]. For the synthesis of the compounds presented in this work, the method A was used, and the methods, optimized by the authors and described in [62,73] were reproduced. The process can be represented by the following Scheme 4:



Scheme 4. Synthesis of N-arylthio-1,4-benzoquinone imines

Compounds **7a-e** were obtained by the interaction in the equivalent ratio of N-chloro-p-quinone imine with the corresponding thiol and the corresponding amount of 10% sodium carbonate in tetrahydrofuran at - 5 to 0°C [73]. Yields of compounds **7a-e** and their melting points correspond to the literature data [62,73], and the spectral characteristics (¹H and ¹³C NMR spectra data) are consistent with data for the abovementioned compounds reported in [62] 1,4-benzoquinone imines **8 a, d, e** were obtained using the method, similar to the method of obtaining the compounds.

It should be noted that to obtain compounds **8**, method B was mainly used. Thus, in the above-mentioned method, 2,6-dibromo-4 - [(phenylsulfanyl)imino] cyclohexa-2,5-dien-1-one (**8a**) was obtained with a 84,4% yield [74.]. It was shown that the method A is also sufficiently suitable for the synthesis of N-arylthio-2,6- dibromo-1,4-benzoquinone imines, and the target quinonimines **8a, d, e** were obtained with 58-72% yields. The structures, determined in the studies of N-arylthio-1,4-benzoquinone imines, have been confirmed using modern methods of investigation (¹H and ¹³C NMR spectroscopy).

An important part of the most widespread plant diseases are diseases caused by microorganisms. In general, from two to thirteen species of

microbial phytopathogens parasitize on one type of plant. The present paper presents the results of the study of antimicrobial activity concerning phytopathogenic bacterium *Xanthomonas malvacearum* and fungi *Fusarium moniliforme*, *Verticillium dahliae*, *Venturia inaequalis*, *Botrytis cinerea*, *Aspergillus niger*, *Sphacelotheca panicumiliacei*, *Phytophthora infestans*, *Erysiphe graminis*, *Erysiphe cichoracearum*. As an example of the diseases caused by the above-mentioned microorganisms, several diseases can be mentioned, namely: black rust of cotton – causative agent *Xanthomonas malvacearum*; corn pink mold, stem elongation disease of rice – *Fusarium moniliforme*; powdery mildew of wheat, rye, barley, wild poaceae - the causative agent *Erysiphe graminis*; powdery mildew of melon, cucumber, pumpkin and zucchini - causative agent *Erysiphe cichoracearum*; head smut– causative agent *Sphacelotheca panicumiliacei*; late blight, a disease that affects potatoes, tomatoes and other kinds of passover - causative agent *Phytophthora infestans*; apple scab – causative agent *Venturia inaequalis* [77-79].

The harmful effects of some fungus are not limited to one particular plant or plant species. For instance, *Verticillium dahliae* has a large range of hosts, consisting of more than 350 plant species, mainly root plants [80]. *Botrytis cinerea* causes diseases of grapes, pasterns, onions, citrus fruits, as well as beats, flax, gladioluses, greenhouse crops, peas, and salad. It is the causative agent of the clamp rot and gray rot of strawberries.

The study of the fungicidal activity of N-arylthio-1,4- benzoquinone imines was carried out by the method of estimating the percent of growth inhibition of pathogens.

The above data indicate that the studied N-arylthio-1,4- benzoquinone imines **7a-e**, **8a, d, e** and **9a, c, d** are characterized by mild antimicrobial activity. The best results were observed for compounds **7a, c, 9a, c** with respect to the fungi *Erysiphe graminis*, *Erysiphe cichoracearum* and compounds **7d, 9d** in relation to *Sphacelotheca panicumiliacei*, *Phytophthora infestans*, which creates the prospects for the search for the agents for the protection of plants belonging to the *Cucurbitaceae*,

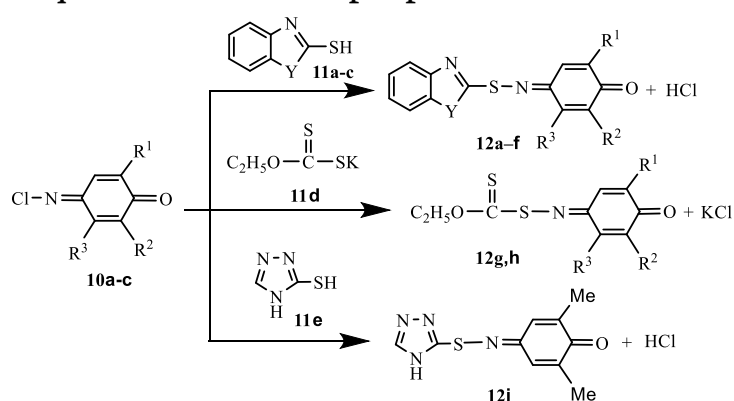
Solanaceae and *Gramineae* families among the specified class of compounds. The analysis of the results indicates the selectivity of the action of benzoquinone imines to various microorganisms. In particular, the compound (**7d**), which was active against the fungi *Sphacelotheca panimiliacei*, *Phytophthora infestans* (growth inhibition are 73 and 67 % respectively), turned out to be completely ineffective to *Erysiphe graminis* (growth inhibition – 0%). Also, the results of the studies have shown that the antimicrobial activity is influenced by the nature of the substituents in the arylthio group of N-arylthio-1,4-benzoquinone imines. For example, the introduction of chlorine atom into the arylthiol group of the compounds **9** increased their antimicrobial activity. Growth inhibition of microorganisms by benzoquinonine with phenyl group **9a** was within 0-25%, while compounds with 4-chlorophenyl group **9d** – 14-67%. Similarly, the presence of chlorine atom in the arylthio group of the structure **7** contributed to an increase in the activity of the compound to *Sphacelotheca panimiliacei*, *Phytophthora infestans* compared with benzoquinone imines **7**, containing other substituents in the same position. To create a combinatorial library of perspective compounds for plant protection based on N-arylthio-1,4-benzoquinone imines, a study of the insecticidal, nematocidal and acaricidal activity of the compounds **7a-e**, **8a, d, e**, and **9a, c, d** was also conducted.

The results reveal that the highest efficacy of the studied substances was shown in the control of the red spider mite *Tetranychus urticae* Koch. Among them, N-arylthio-1,4- benzoquinone imines **1c** (pest death rate was 52,5%), **9c** (pest death rate – 100%) and **9d** (pest death rate – 100%) turned out to be especially active. As for other investigated pests, the results obtained for the compound **7e** demonstrate the death rate of the root-knot nematode *Meloidogyne* of 62,3%.

The assessment of the toxicity of compounds is an important aspect of research and development of new pesticides since it helps to prevent damage to human health and the environment. Such studies are mostly carried out on rodents, are quite expensive and constantly criticized for ethical reasons. The European Community Guidelines for Chemicals and Safe Use

(REACH) provide the development of computational methods for analyzing "structure-activity" interactions and the study of toxic effects. Nowadays there is a large amount of literature data of LD₅₀ for various compounds on rats, which allows evaluating LD₅₀ *in silico* using the ProTox3 platform [81]. We used the ProTox3 platform for modeling acute toxicity for rodents. Results of the acute toxicity prediction make it possible to assert that the synthesized N-arylthio-1,4-benzoquinone imines can be attributed to low-toxic compounds (4, 5 class of toxicity). Such results are a good argument for the feasibility of further experimental biological research of the above-mentioned compounds to find new effective pesticides.

N-Substituted 1,4-quinoneimines have a wide spectrum of biological activity [50]. The stabilizing property of N-substituted p-quinonemono- and diimines is known, which is related to their antioxidant activity. Derivatives of N-substituted 1,4-benzoquinoneimines are used as antioxidants and stabilizers. For example, stabilization of fats, oils, unsaturated compounds with N-phenyl-1,4-benzoquinonimine was proposed. [82,83].



10, R¹ = R³ = Me, R² = H (**a**), R¹ = R² = Me, R³ = H (**b**), R¹ = R² = *t*-Bu, R³ = H (**c**); **11**, Y = O (**a**), S (**b**), NH (**c**); **12**, Y = O, R¹ = R³ = Me, R² = H (**a**); Y = O, R¹ = R² = Me, R³ = H (**b**); Y = S, R¹ = R³ = Me, R² = H (**c**); Y = S, R¹ = R² = Me, R³ = H (**d**); Y = NH, R¹ = R² = *t*-Bu, R³ = H (**e**), Y = NH, R¹ = R² = Me, R³ = H (**f**); R¹ = R³ = Me, R² = H (**g**); R¹ = R² = Me, R³ = H (**h**).

Scheme 5. Scheme of obtaining N-heterylthio- and N-ethylksantogenato-1,4-benzoquinoneimines

N-Heterylthio-1,4-benzoquinonimines were synthesized by the reaction of N-chloro-1,4-benzoquinonimines with the corresponding heterocyclic

mercaptans in acetone. The reaction of quinonimines with mercaptobenzoxazole was difficult, so it was carried out with the sodium salt of mercaptobenzoxazole in ethyl alcohol Scheme 5.

The reaction products were bright orange crystals. The composition and structure of the synthesized compounds was established based on the results of elemental analysis and the study of NMR¹H spectra [84].

An *in vitro* method based on the reaction of 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH) dissolved in ethanol was used to assess antioxidant activity (AOA). As a result of the reduction of DFPG● with an antioxidant, a gradual discoloration of the DFPG solution in ethanol was observed, which was determined by the change in optical density at 517 nm on a spectrophotometer. The radical-absorbing activity (RPA) of the compound was defined as the ratio of the difference in the value of the optical densities of the DFPG solution and the solution containing the test substance and DFPG to the optical density of the DFPG solution. High levels of antioxidant activity were found for compounds **12c**, **d**, **i**, **g**, **h**, neutralizes free radical by 91% after 20 minutes of interaction with the stable free radical DPPH. Compounds **12 b**, **e** show prooxidant properties.

Conclusions

The salts of quinone oximes were obtained in the reaction 4-(hydroxyimino)cyclohexa-2,5-dien-1-one, N,N'-cyclohexa-2,5-diene-1,4-diylidenedi-hydroxylamine and 1-(hydroxyimino)naphthalen-2(1*H*)-one with alkali metal hydroxides. The antimicrobial activity was studied on test cultures of bacteria *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium luteum*, and fungi *Candida tenuis*, *Aspergillus niger* by diffusion of substances into agar on a solid nutrient medium. The minimum inhibitory (MIC), bactericidal (MBC) and fungicidal (MFC) concentrations were determined by serial dilutions of the substance in a liquid nutrient medium. The alkali metal salts of 1-(hydroxyimino)naphthalene-2(1*H*)-one showing the most activity against bacteria *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium luteum* and fungi *Candida tenuis* and *Aspergillus niger*.

Thus, in the course of the studies, a combinatorial library of perspective compounds for plant protection based on N-arylthio-1,4-benzoquinone imines was created. In this case, methods of the synthesis of several N-arylthio-1,4-benzoquinone imines have been reproduced and the compounds' structures were determined using modern research methods (^{13}C and ^1H NMR spectroscopy). Antimicrobial, insecticidal and acaricidal activity of synthesized N-arylthio-1,4-benzoquinone imines was studied and some correlations of synthesized compounds' structure and their antimicrobial activity was revealed. The effectiveness of some N-arylthio-1,4-benzoquinone imines to fungus *Erysiphe graminis*, *Erysiphe cichoracearum*, *Sphacelotheca paniclei*, *Phytophthora infestans* was shown, which opens the prospects for the search among this class of compounds for the plant protection products for the plants from the *Cucurbitaceae*, *Solanaceae* and *Gramineae* families. Among the N-arylthio-2,3,5,6-tetrachloro-1,4-benzoquinone imines, two highly active compounds for the control of spider mite (*Tetranychus urticae* Koch) were identified, suggesting the feasibility of the further search for effective acaricides in this series. The prospect of finding new effective pesticides among N-arylthio-1,4-benzoquinone imines *in silico* was confirmed by studying their acute toxicity in rats using the ProTox3 platform.

High levels of antioxidant activity were found for 4-(benzo[d]thiazol-2-ylthioimino)-2,5-dimethylcyclohexa-2,5-dienone, 4-(1H-benzo[d]imidazol-2-ylthioimino)-2,6-dimethylcyclohexa-2,5-dienone, and 2,6-dimethyl-4-[(4H-1,2,4-triazol-3-ylsulfanyl)imino]cyclohexa-2,5-dienone. It was established that 2,6-dimethyl-4-[(ethoxymethanethioyl)sulfanyl]imino}cyclohexa-2,5-dienone neutralizes free radical by 91% after 20 minutes of interaction with the stable free radical DPPH. A detailed study of the antioxidant activity of N-heterylthio- and N-ethylksantogenato-1,4-benzoquinone imines is promising for their use as antioxidants.

Acknowledgment

The scientific research was supported by the Project № 0122U000969 of Ministry of Education and Science of Ukraine.

REFERENCES

1. MACIEL-FIUZA, M.F.; MULLER, G.C.; CAMPOS, D.M.S.; DO SOCORRO SILVA COSTA, P.; PERUZZO, J.; BONAMIGO, R.R.; VEIT, T.; VIANNA, F.S.L. Role of gut microbiota in infectious and inflammatory diseases. *Front. Microbiol.* **2023**, 14, 1098386, Available from: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1098386>
2. LUNA-GUEVARA, J.J.; ARENAS-HERNANDEZ, M.M.P.; MARTÍNEZ DE LA PEÑA, C.; SILVA, J.L.; LUNA-GUEVARA, M.L. The Role of Pathogenic *E. coli* in Fresh Vegetables: Behavior, Contamination Factors, and Preventive Measures. *Int. J. Microbiol.* **2019**, 2019, 2894328, Available from: <https://doi.org/10.1155/2019/2894328>
3. RAMIRES, T.; IGLESIAS, M.A.; VITOLA, H.S.; NUNCIO, A.S.P.; KRONING, I.S.; KLEINUBING, N.R.; FIORENTINI, Â.M.; da Silva, W.P. First report of *Escherichia coli* O157:H7 in ready-to-eat sushi. *J. Appl. Microbiol.* **2020**, 128, 301–309, Available from: <https://doi.org/10.1111/jam.14456>
4. ABEBE, E.; GUGSA, G.; AHMED, M. Review on Major Food-Borne Zoonotic Bacterial Pathogens. *J. Trop. Med.* **2020**, 2020, 4674235, Available from: <https://doi.org/10.1155/2020/4674235>
5. REDDY, P.N.; SRIRAMA, K.; DIRISALA, V.R. An Update on Clinical Burden, Diagnostic Tools, and Therapeutic Options of *Staphylococcus aureus*. *Infect. Dis. Res. Treat.* **2017**, 20, 1179916117703999, Available from: <https://doi.org/10.1177/1179916117703999>
6. PARLET, C.P.; BROWN, M.M.; HORSWILL, A.R. Commensal Staphylococci Influence *Staphylococcus aureus* Skin Colonization and Disease. *Trends Microbiol.* **2019**, 27, 497–507, Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tim.2019.01.008>

7. WISPLINGHOFF, H.; BISCHOFF, T.; TALLENT, S.M.; SEIFERT, H.; WENZEL, R.P.; Edmond, M.B. Nosocomial Bloodstream Infections in US Hospitals: Analysis of 24,179 Cases from a Prospective Nationwide Surveillance Study. *Clin. Infect. Dis.* **2004**, 39, 309–317, Available from: <https://doi.org/10.1086/421946>
8. FOWLER Jr., V.G.; OLSEN, M.K.; COREY, G.R.; WOODS, C.W.; CABELL, C.H.; RELLER, L.B.; CHENG, A.C.; DUDLEY, T.; ODDONE, E.Z. Clinical Identifiers of Complicated *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Arch. Intern. Med.* **2003**, 163, 2066–2072, Available from: <https://doi.org/10.1001/archinte.163.17.2066>
9. WORKUM, J.D.; DE JONG, S.W.; GRESNIGT, M.S.; BECKER, K.L.; PICKKERS, P.; VAN DE VEERDONK, F.L.; HEIJDR, Y.F.; KOIWIJCK, E. Microbiological and immunological characteristics of a lethal pulmonary *Aspergillus niger* infection in a non-neutropenic patient. *Med. Mycol. Case Rep.* **2018**, 21, 4–7, Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mmcr.2018.03.002>
10. LIMA, M.A.S.; DE OLIVEIRA, M.d.C.F.; PIMENTA, A.T.Á.; UCHÔA, P.K.S. *Aspergillus niger*: A Hundred Years of Contribution to the Natural Products Chemistry. *J. Braz. Chem. Soc.* **2019**, 30, 2029–2059, Available from: <https://doi.org/10.21577/0103-5053.20190080>
11. SEYEDMOUSAVI, S.; GUILLOT, J.; ARNÉ, P.; DE HOOG, G.S.; MOUTON, J.W.; MELCHERS, W.J.G.; VERWEIJ, P.E. *Aspergillus* and aspergilloses in wild and domestic animals: a global health concern with parallels to human disease. *Med. Mycol.* **2015**, 53, 765–797, Available from: <https://doi.org/10.1093/mmy/myv067>
12. LUBENETS, V.; VASYLYUK, S.; MONKA, N.; BOLIBRUKH, K.; KOMAROVSKA-POROKHNYAVETS, O.; BARANOVYCH, D.; MUSYANOVYCH, R.; ZACZYNSKA, E.; CZARNY, A.; NAWROT, U.; NOVIKOV, V. Synthesis and antimicrobial properties of 4-acylaminobenzenethiosulfoacid S-esters. *Saudi Pharm. J.* **2017**, 25, 266–274, Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2016.06.007>

13. KURBAN, S.; DENIZ, N.G.; SAYIL, C.; OZYUREK, M.; GUCLU, K.; STASEVYCH, M.; ZVARYCH, V.; KOMAROVSKA-POROKHNYAVETS, O.; NOVIKOV, V. Synthesis, Antimicrobial Properties, and Inhibition of Catalase Activity of 1,4-Naphtho- and Benzoquinone Derivatives Containing N-, S-, O-Substituted. *Heteroat. Chem.* **2019**, 2019, 1658417, Available from: <https://doi.org/10.1155/2019/1658417>
14. KUT, D.; KUT, M.; KOMAROVSKA-POROKHNYAVETS, O.; KURKA, M.; ONYSKO, M.; LUBENETS, V. Antimicrobial activity of halogen- and chalcogen-functionalized thiazoloquinazolines. *Letters in Drug Design & Discovery* **2024**, 21,13, 2490–2496, Available from: <http://dx.doi.org/10.2174/1570180820666230726160348>
15. ZEINELDIN, M.; ESMAEL, A.; AL-HINDI, R.R.; ALHARBI, M.G.; ASHENAFI BEKELE, D.; TEKLEMARIAM, A.D. Beyond the Risk of Biofilms: An Up-and-Coming Battleground of Bacterial Life and Potential Antibiofilm Agents. *Life* **2023**, 13, 503, Available from: <https://doi.org/10.3390/life13020503>
16. RAYENKO G.F.; AVKSENTIEV, A.S.; SABEROV, V.S.; RUSANOV, E.B.; RYABITSKY, A.B.; SHISHKINA, S.V.; KOMAROVSKA-POROKHNYAVETS, O.Z.; LUBENETS, V.I.; KOROTKIKH, N.I. Synthesis and Antimicrobial Activity of Carbene Complexes of the Imidazole, Benzimidazole and 1,2,4-Triazole Series. *ChemistrySelect* **2023**, 8, e202203143, Available from: <https://doi.org/10.1002/slct.202203143>
17. HRYNYSHYN, Y.; MUSIICHUK, H.; KOMAROVSKA-POROKHNYAVETS, O.; IS'KIV, O.; MOSKALENKO, N.; STASEVYCH, M.; TSYZORYK, N.; VOVK, M. Synthesis and Antimicrobial Activity of 4-Arylthio- and 4 Alkylthiofunctionalized Pyrazolo[1,5-a]pyrazines. *Ukr. Chem. J.* **2019**, 85, 58–66, Available from: <https://doi.org/10.33609/0041-6045.85.1.2019.58-66>
18. BUCHKEVYCH, I.; KURKA, M.; KRVAVYCH, A.; MONKA, N.; NOVIKOV, V.; LUBENETS, V. Synthesis of New 6,7(N,O)-Heterocyclic 1,4- Naphthoquinones. *Biointerface Res. Appl. Chem.* **2021**,

11, 13903-13910, Available from:
<https://doi.org/10.33263/BRIAC116.1390313910>

19. TYAGI, P.K.; MISHRA, R.; KHAN F.; GUPTA, D.; GOLLA, D. Antifungal Effects of Silver Nanoparticles Against Various Plant Pathogenic Fungi and its Safety Evaluation on *Drosophila melanogaster*. *Biointerface Res. Appl. Chem.* **2020**, 10, 6587-6596, Available from: <https://doi.org/10.33263/BRIAC106.65876596>

20. DMITRYJUK, M.; SZCZOTKO, M.; KUBIAK, K; et al. S-methyl-(2-methoxycarbonylamino-benzimidazole-5) thiosulfonate as a potential antiparasitic agent – its action on the development of *Ascaris suum* eggs in vitro. *Pharmaceuticals (Basel)*. **2020**, 13(11):332. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/ph13110332>

21. BOLIBRUKH, K.; POLOVKOVYCH, S.; KHOUMERI, O.; et al. Synthesis and anti-platelet activity of thiosulfonate derivatives containing quinone moiety. *Sci Pharm.* **2015**, 83 (2):221–31. Available from: <http://dx.doi.org/10.3797/scipharm.1411-14>

22. JULIANA MARTINS, F.; SAVACINI SAGRILLO, F.; JOSIANNE VINTURELLE MEDEIROS, R.; GONÇALVES DE SOUZA, A.; RODRIGUES PINTO COSTA, A.; SILVA NOVAIS, J.; ALVEZ MICELI, L.; CAMPOS, V.; SA FIGUEIREDO, A.M.; CUNHA, A.C.; LIDMAR VON RANKE, N.; LAMIM BELLO, M.; ABRAHIM-VIEIRA, B.; DE SOUZA, A.; RATCLIFFE, N.; DA COSTA SANTOS BOECHAT, F.; BASTOS VIEIRA DE SOUZA, M.C.; RANGEL, C.; CARLA CASTRO, H. Evaluation of Biological Activities of Quinone-4-oxoquinoline Derivatives against Pathogens of Clinical Importance. *Curr. Topics Med. Chem.* **2022**, 22, 973-991, Available from: <http://doi.org/10.2174/1568026622666220504124710>

23. CHABAN, T.; MATIYCHUK, V.; MAHLOVANYI, A.; CHABAN, I.; OGURTSOV, V.; LELYUKH, M. Antitumor properties of thiazolo[4,5-*b*]pyridin-2-one derivatives. *Biointerface Res. Appl. Chem.* **2020**, 10, 5944-5950, Available from: <https://doi.org/10.33263/BRIAC104.944950>

24. MATIICHUK, Y.; OGURTSOV, V.; OSTAPIUK, Y.; CHABAN, T.; MATIYCHUK, V. Synthesis, anti-inflammatory activity and molecular docking of 2-methyl-3-furamides. *Biointerface Res. Appl. Chem.* **2020**, *10*, 5809-5814, Available from: <https://doi.org/10.33263/BRIAC104.809814>
25. LUBENETS, V.; KARPENKO, O.; PONOMARENKO, M.; ZAHORIY, G.; KRYCHKOVSKA, A.; NOVIKOV, V. Development of New Antimicrobial Compositions of Thiosulfonate Structure. *Chem. Chem. Technol.* **2013**, *7*, 119-124, Available from: <https://doi.org/10.23939/chcht07.02.119>
26. ULLAH, F.; JAVED, F.; NAEEM KHAN, A.; HELMI ABDUL KUDUS, M.; JAMILA, N.; MINHAZ, A.; MD. AKIL, H. Synthesis and surface modification of chitosan built nanohydrogel with antiviral and antimicrobial agent for controlled drug delivery. *Biointerface Res. Appl. Chem.* **2019**, *9*, 4439-4445, Available from: <https://doi.org/10.33263/BRIAC96.439445>
27. POLISH, N.; NESTERKINA, M.; KARKHUT, A.; MARINTSOVA, N.; ZHURAKHIVSKA, L.; VOLIANIUK, K.; POKYNBRODA, T.; KRAVCHENKO, I.; KARPENKO, E. PHARMACOLOGICAL AND PHYSICO-CHEMICAL PROPERTIES OF COMPOSITIONS BASED ON BIOSURFACTANTS AND N-CONTAINING HETEROCYCLIC DERIVATIVES OF 1,4-NAPHTHOQUINONE. *J. Microbiol. Biotechnol. Food Sci.* **2022**, *12*, e5956, Available from: <https://doi.org/10.55251/jmbfs.5956>
28. UTHMAN, H.; NYAKUMA, B.B. Comparative Study of Moringa Oleifera and Citrus Paradisi as Disinfectants and Coagulants for Water Treatment. *Chem. Chem. Technol.* **2018**, *12*, 492-499, Available from: <https://doi.org/10.23939/chcht12.04.492>.
29. KOVAL, I. Correlation between Diameter of Microorganisms and Efficiency of Microorganisms Destruction under Gas/Cavitation Conditions. *Chem. Chem. Technol.* **2021**, *15*, 98-104, Available from: <https://doi.org/10.23939/chcht15.01.098>

30. KOVAL, I.; STARCHEVSKYY, V. Gas Nature Effect on the Destruction of Various Microorganisms Under Cavitation Action. *Chem. Chem. Technol.* **2020**, 14, 264-270, Available from: <https://doi.org/10.23939/chcht14.02.264>
31. LIU, L.; JIN, T.; FINKENSTADT, V.L.; LIU, C.-K.; COOKE, P.; COFFIN, D.; HICKS, K.; SAMER, C. Antimicrobial Packaging Materials from Poly(Lactic Acid) Incorporated with Pectin-Nisaplin® Microparticles. *Chem. Chem. Technol.* **2009**, 3, 221-230, Available from: <https://doi.org/10.23939/chcht03.03.221>
32. SUBHASMITA SAHOO, P.M.; BEHERA, S.; BEHURA, R.; ACHARYA, A.; BISWAL, D.; KUMAR SUNA, S.; SHAOO, R.; SOREN, R.C.; JALI, B.R. A Brief Review: Antibacterial Activity of Quinone Derivatives. *Biointerface Res. Appl. Chem.* **2022**, 12, 3247–3258, Available from: <https://doi.org/10.33263/BRIAC123.32473258>
33. DAHLEM JUNIOR, M.A.; NGUEMA EDZANG, R.W.; CATTO, A.L.; RAIMUNDO, J.-M. Quinones as an Efficient Molecular Scaffold in the Antibacterial/Antifungal or Antitumoral Arsenal. *Int. J. Mol. Sci.* **2022**, 23, 14108, Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms232214108>
34. BALLESTEROS-CASALLAS, A.; QUIROGA, C.; ORTIZ, C.; BENÍTEZ, D.; DENIS, P.A.; FIGUEROA, D.; SALAS, C.O.; BERTRAND, J.; TAPIA, R.A.; SÁNCHEZ, P.; MISCIONE, G.P.; COMINI, M.A.; PAULINO, M. Mode of action of *p*-quinone derivatives with trypanocidal activity studied by experimental and *in silico* models. *Eur. J. Med. Chem.* **2023**, 246, 114926, Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2022.114926>
35. SEBASTIÁN-PÉREZ, V.; MARTÍNEZ DE ITURRATE, P.; NÁCHER-VÁZQUEZ, M.; NÓVOA, L.; PÉREZ, C.; CAMPILLO, N.E.; GIL, C.; RIVAS, L. Naphthoquinone as a New Chemical Scaffold for Leishmanicidal Inhibitors of *Leishmania* GSK-3. *Biomedicines* **2022**, 10, 1136, Available from: <https://doi.org/10.3390/biomedicines10051136>

36. NAVARRO-TOVAR, G.; VEGA-RODRÍGUEZ, S.; LEYVA, E.; LOREDO-CARRILLO, S.; DE LOERA, D.; LÓPEZ-LÓPEZ, L.I. The Relevance and Insights on 1,4-Naphthoquinones as Antimicrobial and Antitumoral Molecules: A Systematic Review. *Pharmaceuticals* **2023**, *16*, 496, Available from: <https://doi.org/10.3390/ph16040496>
37. TAN, H.-Y.; LIANG, F.-M.; ZHANG, W.-J.; ZHANG, Y.; CUI, J.-H.; DAI, Y.-Y.; QIU, X.-M.; WANG, W.-H.; ZHOU, Y.; CHEN, D.-P.; LI, C.-P. Novel 2-Amino-1,4-Naphthoquinone Derivatives Induce A549 Cell Death through Autophagy. *Molecules* **2023**, *28*, 3289, Available from: <https://doi.org/10.3390/molecules28083289>
38. VALENTINI, F.; SABUZI, F.; FORCHETTA, M.; CONTE, V.; GALLONI, P. KuQuinones: a ten years tale of the new pentacyclic quinoid compound. *RSC Adv.* **2023**, *13*, 9065–9077, Available from: <https://doi.org/10.1039/d3ra00539a>
39. IVASECHKO, I.; LOZYNSKYI, A.; SENKIV, J.; ROSZCZENKO, P.; KOZAK, Y.; FINIUK, N.; KLYUCHIVSKA, O.; KASHCHAK, N.; MANKO, N.; MASLYAK, Z.; LESYK, D.; KARKHUT, A.; POLOVKOVYCH, S.; CZARNOMYSY, R.; SZEWCZYK, O.; KOZYTSKIY, A.; KARPENKO, O.; KHYLUK, D.; GZELLA, A.; BIELAWSKI, K.; BIELAWSKA, A.; DZUBAK, P.; GURSKA, S.; HAJDUCH, M.; STOIKA, R.; LESYK, R. Molecular design, synthesis and anticancer activity of new thiopyrano[2,3-*d*]thiazoles based on 5-hydroxy-1,4-naphthoquinone (juglone). *Eur. J. Med. Chem.* **2023**, *252*, 115304, Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2023.115304>
40. KHMARS'KA, L.; KYLYVNYK, K.; SHTEMENKO, O. Influence of Ni(II), Cu(II) and Zn(II) Complex Formation on Interaction with Model Cellular Membranes. *Chem. Chem. Technol.* **2011**, *5*, 1-5, Available from: <https://doi.org/10.23939/chcht05.01.001>
41. MEADOWS, M.; YANG, L.; TURNER, C.; BEREZIN, M.; TYUKHTENKO, S.; GERASIMCHUK, N. Synthesis and Characterization of Pt(II) and Pd(II) Complexes with Planar Aromatic Oximes. *Inorganics* **2023**, *11*, 116, Available from: <https://doi.org/10.3390/inorganics11030116>

42. SHEN, M.; FORGHANI, F.; KONG, X.; LIU, D.; YE, X.; CHEN, S.; DING, T. Antibacterial applications of metal–organic frameworks and their composites. *Compr. Rev. Food Sci. Food Saf.* **2020**, *19*, 1397–1419, Available from: <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12515>
43. SHETA, S.M.; EL-SHEIKH, S.M.; ABD-ELZAHHER, M.M. Simple synthesis of novel copper metal–organic framework nanoparticles: biosensing and biological applications. *Dalton Trans.* **2018**, *47*, 4847–4855, Available from: <https://doi.org/10.1039/c8dt00371h>
44. CAI, W.; WANG, J.; CHU, C.; CHEN, W.; WU, C.; LIU, G. Metal-Organic Framework-Based Stimuli-Responsive Systems for Drug Delivery. *Adv. Sci.* **2019**, *6*, 1801526, Available from: <https://doi.org/10.1002/advs.201801526>
45. LIU, X.; YAN, Z.; ZHANG, Y.; LIU, Z.; SUN, Y.; REN, J.; QU, X. Two-Dimensional Metal-Organic Framework/Enzyme Hybrid Nanocatalyst as a Benign and Self-Activated Cascade Reagent for in Vivo Wound Healing. *ACS Nano* **2019**, *13*, 5222–5230, Available from: <https://doi.org/10.1021/acsnano.8b09501>
46. GALLIS, D.F.S.; BUTLER, K.S.; AGOLA, J.O.; PEARCE, C.J.; MCBRIDE, A.A. Antibacterial Countermeasures Via Metal-Organic Framework-Supported Sustained Therapeutic Release. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2019**, *11*, 7782–7791, Available from: <https://doi.org/10.1021/acsam.8b21698>
47. RAO, D.P. A review on versatile applications of novel Schiff bases and their metal complexes. *Lett. Appl. NanoBioScience* **2019**, *8*, 675–681, Available from: <https://doi.org/10.33263/LIANBS84.675681>
48. KONOVALOVA, S.; AVDEENKO, A.; BARANOVYCH, D.; LUBENETS, V. Synthesis and Bioactivity of Quinone Mono- and Dioxime Salts. *Biointerface Res. Appl. Chem.* **2020**, *10*, 6148–6156, Available from: <https://doi.org/10.33263/BRIAC105.61486156>
49. AVDEENKO, A.P.; KONOVALOVA, S.A. Quinone imines: from anti-cancer drugs to molecular computers: monograph. Donbas State Engineering Academy: Kramatorsk, Ukraine, **2018**; 238–388.

50. SOKOLOVA, K.V.; STAVYTSKYI, V.V.; KONOVALOVA, S.O.; PODPLETNYA, O.A.; KOVALENKO, S.I.; AVDEENKO, A.P. Design and search for prospective diuretics (CA II Inhibitors) among aroylhydrazones of esters quinone oxime using in silico and in vivo methodology. *Med. Perspekt.* **2022**, 27, 27-37, Available from: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2022.4.271120>
51. RONALD, P. Plant Genetics, Sustainable Agriculture and Global Food Security. *Genetics Society of America* **2011**, 188, 11, Available from: <https://doi.org/10.1534/genetics.111.128553>
52. AGRIOS, G.N. Responses of Maize Landrace Seedlings to Inoculations of Fusarium spp. *Plant Pathology. Elsevier Academic Press. San Diego* **2005**, 922, Available from: <https://doi.org/10.4236/oalib.1103687>
53. KHAMNA, S.; YOKOTA, A.; LUMYONG, S. Actinomycetes isolated from medicinal plant rhizosphere soils: Diversity and screening of antifungal compounds, indole-3-acetic acid and siderophore production. *World Journal of Microbiology and Biotechnology* **2009**, 25, 649, Available from: <https://doi.org/10.1007/s11274-008-9933-x>
54. BURGUEÑO-TAPIA, E.; CASTILLO, L.; GONZÁLEZ-COLOMA, A.; JOSEPH-NATHAN, J. Antifeedant and Phytotoxic Activity of the Sesquiterpene p-Benzoquinone Perezone and Some of its Derivatives. *J. Chem Ecol* **2008**, 34, 766, Available from: <https://doi.org/10.1007/s10886-008-9495-2>
55. LEE, C.H.; LEE, H.S. Acaricidal Activity and Function of Mite Indicator Using Plumbagin and Its Derivatives Isolated from Diospyros kaki Thunb. Roots (Ebenaceae). *J. Microbiol. Biotechnol.* **2008**, 18, 314, PMID: 18309277, Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18309277/>
56. TOKUNAGA, T.; TAKADA, N.; UEDA, M. Mechanism of antifeedant activity of plumbagin, a compound concerning the chemical defense in carnivorous plant. *Tetrahedron Letters* **2004**, 45, 7115, Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2004.07.094>

57. PAVUNRAJ, M.; MUTHU, C.; IGNACIMUTHU, S.; JANARTHANAN, S.; DURAI PANDIYAN, V.; RAJA, N.; VIMALRAJ, S. Antifeedant activity of a novel 6-(4,7-hydroxy-heptyl)quinone® from the leaves of the milkweed *Pergularia daemia* on the cotton bollworm *Helicoverpa armigera* (Hub.) and the tobacco armyworm *Spodoptera litura* (Fab.). *Phytoparasitica*, **2011**, 39, 145, Available from: <https://doi.org/10.1007/s12600-010-0141-5>

58. MOZAINA, K.; CANTRELL, C.L.; MIMS, A.B.; LAX, A.R.; TELLEZ, M.R.; WESTE, L.A. Osbrink Activity of 1,4-Benzoquinones Against Formosan Subterranean Termites (*Coptotermes formosanus*). *J. Agric. Food Chem.* **2008**, 56, 4021, Available from: <https://doi.org/10.1021/jf800331r>

59. BANERJEEL, S.; MAGDUM, S.; KALENA, G.P.; BANERJI, A. Insect growth regulatory activity of naturally occurring quinones and their derivatives in *Dysdercus koenigii* Fabr. (Hem., Pyrrhocoridae). *J. Appl. Ent.* **2001**, 125, 25, Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1439-0418.2001.00489.x>

60. FAN, Z.; SHI, J.; BAO, X. Synthesis and antimicrobial evaluation of novel 1,2,4-triazole thioether derivatives bearing a quinazoline moiety. *Mol Divers.* **2018**, 22.3. 657. Available from: doi: 10.1007/s11030-018-9821-8

61. AVDEENKO, A.P.; KONOVALOVA, S.O.; Khinoniminy vid protyrakovykh preparative do molekulyarnykh kompyuteriv Kramatorsk. **2018**. 516 (in Ukrainian).

62. KUZ'MENKO, L.; AVDEENKO, A.; KONOVALOVA, S.; VASYLYUK, S.; FEDOROVA, O.; MONKA, N.; KRYCHKOVSKA, A.; LUBENETS V. Synthesis and study of pesticidal activity of some N-arylthio-1,4-benzoquinone imines. *Biointerface Research in Applied Chemistry*, **2019**, 9, 5, 4232 – 4238, Available from: <https://doi.org/10.33263/BRIAC95.232238>

63. VASYLYUK, S.; KOMAROVSKA-POROKHNYAVETS, O.; NOVIKOV, V.; LUBENETS, V. Modification of Alkyl Esters of 4-

Aminobenzenethiosulfonic Acid by s-Triazine Fragment and Investigation of their Growth-Regulative Activity. *Chemistry and Chemical Technology* **2018**, 12, 24, Available from: <https://doi.org/10.23939/chcht12.01.024>

64. LUBENETS, V.; STADNYTSKA, N.; BARANOVYCH, D.; VASYLYUK, S.; KARPENKO, O.; HAVRYLIAK, V.; NOVIKOV, V. Thiosulfonates: The Prospective Substances against Fungal Infections, Fungal Infection, Érico Silva de Loreto and Juliana Simoni Moraes Tondolo, *IntechOpen* **2019**, Available from: <https://doi.org/10.5772/intechopen.84436>

65. LUBENETS, V.; VASYLYUK, S.; MONKA, N.; BOLIBRUKH, K.; KOMAROVSKA-POROKHNYAVETS, O.; BARANOVYCH, D.; MUSYANOVYCH, R.; ZACZYNSKA, E.; CZARNY, A.; NAWROT, U.; NOVIKOV, V. Synthesis and antimicrobial properties of 4-acylaminobenzenethiosulfoacid S-esters. *Saudi Pharmaceutical Journal* **2017**, 25, 266, Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2016.06.007>

66. ORIABINSKA, L.B.; STAROVOITOVA, S.O.; VASYLYUK, S.V.; NOVIKOV, V.P.; LUBENETS, V.I. Ethylthiosulfanilate effect on *Candida tropicalis*. *The Ukrainian Biochemical Journal* **2017**, 89, 70, Available from: <https://doi.org/10.15407/ubj89.05.070>

67. NÚÑEZ, L.C.; ARJONA, A.B.; GUILLAMÓN, A.E.; LÓPEZ, A.V.; CONCEPCIÓN, N. M.; ANA, S.R. Use of propyl propane thiosulfinate and propyl propane thiosulfonate for the prevention and reduction of parasites in aquatic animals *Patent No.:* US **2018/0014538 A1**, Date of Patent: Jan. 18, 2018

68. NUNEZ, L.C.; ALBERTO, B.A.; ENRIQUE, G.A.; ADELA, V.L.; CONCEPCION, N.M.; ANA, S.R. Use of propyl propane thiosulfinate and propyl propane thiosulfonate for the prevention and reduction of parasites in aquatic animals *U.S. Pat. Appl. Publ.* (**2016**), US 20160205930 A1 20160721

69. DOS SANTOS, E.D.A.; GONÇALVES, F.M.; PRADO, P.C.; SASAKI, D.Y.; DE LIMA, D.P.; MACEDO, M.L.R. Synthesis Method for

Thiosulfonate and Report of Its Insecticidal Activity in *Anagasta kuehniella* (Lepidoptera: Pyralidae). *Int. J. Mol. Sci.* **2012**, *13*, 15241-15251. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms131115241>

70. PILAR, M.; SANCHEZ-VAQUERO, A.E.; ALHENDIN, E. G.; AYALA, ALHENDIN, LOPEZ, F.M. Use of antimicrobial agents derived from alliaceous plants for the prevention and control of crop diseases, post-harvest rot and as environmental disinfectant products *Pub. No.*: US **2009/0018194A1**, Pub. Date: Jan. 15, 2009.

71. LUBENETS, V.I.; HAVRYLIAK, V.V.; PYLYPETS, A.Z.; NAKONECHNA, A.V. Changes in the spectrum of proteins and phospholipids in tissues of rats exposed to thiosulfanilates. *Regulatory mechanisms in biosystems* **2018**, *9*, 4, 52, Available from: <https://doi.org/10.15421/021874>

72. PYLYPETS, A.Z.; ISKRA, R.Ya.; HAVRYLIAK, V.V.; NAKONECHNA, A.V., NOVIKOV, V.P.; LUBENETS, V.I. Effects of thiosulfonates on the lipid composition of rat tissues. *Ukr. Biochem J.* **2017**, *89*, 6, 56, Available from: <https://doi.org/10.15407/ubj89.06.056>

73. KRAMER, D.N.; YAMSONN, R.M. NOTES: Preparation of Quinone Sulfenimines. *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 1154, Available from: <https://doi.org/10.1021/jo01090a623>

74. CUZZONI, M.T.; LISSI, P. New method for the detection and determination of organic disulfides. *Farmaco Ed. Scient.* **1964**, *19*, 981.

75. AVDEENKO, A.P.; PIROZHENKO, V.V.; KONOVALOVA, S.A.; SANTALOVA, A.A. Synthesis and structure investigations of N-arylsulfinyl-1,4-benzoquinonemonoimines. *Regional Issue "Organic chemistry in Ukraine"*, *Arkivoc* **2005**, 60-71, Available from: <https://doi.org/10.3998/ark.5550190.0006.805>

76. OAE, S.; SHINHAMA, K.; TUJIMORI, K.; KIM, G.H. Physical Properties and Various Reactions of Thionitrites and Related Substances. *Bull. Chem. Soc. Japan* **1980**, *53*, 775, Available from: <https://doi.org/10.1246/bcsj.53.775>

77. PATYKA, V.P.; PASICHNYK, L.A. Pathogenic bacteria: fundamental and applied aspects. *Visnyk umans'koho natsional'noho universytetu sadivnytstva* **2014**, 2, 7. (in Ukrainian)
78. SNOWDON, A.L. Color Atlas of Post-Harvest Diseases and Disorders of Fruits and Vegetables. *CRC Press, Inc. Boca Raton, Florida*, **1992**, 448.
79. PERESYPKINA, V.F. Bolezni sel'skokhozyaystvennykh kul'tur.– K.: *Urozhay* **1990**, 2, 272.
80. SUBBARAO, K.; KOIKE, S. Broccoli residues can control *Verticillium* wilt of cauliflower. *California Agriculture* **2000**, 54, 30. Available from: <https://doi.org/10.3733/ca.v054n03p30>
81. KOPAK, N.A. Searching of biological activity of S-esters 4-acetylamino-benzenethiosulfoacid using methods of chemoinformatics. *Chemistry, Technology and Application of Substances* **2023**, 6 (2): 76-86, Available from: <http://dx.doi.org/10.23939/ctas2023.02.076>
82. TAIMR, L.; PRUSIKOVÁ, M.; HANUŠ, V.; POSPIŠIL, J. Antioxidants and Stabilizers, 107. Reaction of N-phenyl-1,4-benzoquinoneimine with the 1-cyano-1-methylethyl-radical. *Die Angewandte Makromolekulare Chemie*, **1988**, 156, Available from: <https://doi.org/10.1002/apmc.1988.051560109>
83. PEDERSEN, C.J. Mechanism of antioxidant action in gasoline. *Ind. Eng. Chem.*, **1956**, 48, Available from: <https://doi.org/10.1021/ie50562a036/>
84. STADNYTSKA, N. Ye.; SEMENCHUK, Yu. M.; LUBENETS, V. I.; AVDIEIENKO, A.P.; KONOVALOVA, S.O.; SANTALOVA, H.O. Synthesis and study of antioxidant activity of n-heterylthio- and n-ethylxanthogenato-1,4-benzoquinoneimines. *Odesa National University Herald Chemistry*, **2023**, 28(3(86)):72-80, Available from: [https://doi.org/10.18524/2304-0947.2023.3\(86\).297827](https://doi.org/10.18524/2304-0947.2023.3(86).297827)

Розділ № 5 \ Chapter № 5

**Гетероциклічні сполуки як іонофори
у потенціометричних методах аналізу**

**КОРОЛЬ Наталія, ФІЗЕР Максим, ФІЗЕР Оксана, КУТ Микола,
СЛИВКА Михайло**

*Ужгородський національний університет, м. Ужгород, Україна,
nataliya.korol@uzhnu.edu.ua*

Надіслано: 31.10.2024

Прийнято до друку: 29.11.2024, протокол № 3 Вченої Ради ННІХЕ

Розміщено онлайн: 29.11.2024

Ключові слова: гетероцикли, іонофори, потенціометрія.

Органічні гетероциклічні сполуки відіграють важливу роль у сучасній аналітичній хімії [1, 2]. Завдяки своїй унікальній хімічній структурі та здатності до специфічної взаємодії з іонами різних елементів, ці сполуки широко застосовуються як іонофори — функціональні компоненти сенсорів, що забезпечують високу селективність та чутливість [3-7].

У потенціометричних методах визначення іонофори виконують ключову функцію, визначаючи селективність сенсорів щодо конкретних іонів, органічні гетероциклічні сполуки ідеально підходять для цієї задачі через:

1. **Поляризованість** і наявність гетероатомів, які сприяють утворенню міцних комплексів з іонами [8].
2. **Різноманіття структур** дозволяє налаштовувати їхні хімічні властивості для вирішення конкретних аналітичних завдань [9].
3. **Стабільність** у часі забезпечує довговічність сенсорів і надійність вимірювань [10].

Приклади успішного застосування включають використання функціональних похідних таких сполук як піразоли [11, 12], тіазоли [13, 14], триазоли [15, 16] та інші, які демонструють високу селективність до катіонів лужних, лужноземельних металів, важких металів, а також до деяких аніонів.

Дана монографія присвячена систематичному опису використання органічних гетероциклічних сполук у ролі іонофорів для потенціометричних методів аналізу, опублікованих за останні 10 років.

1. П'ятичленні моногетероциклічні сполуки з двома гетероатомами

1.1. Похідні піразолу

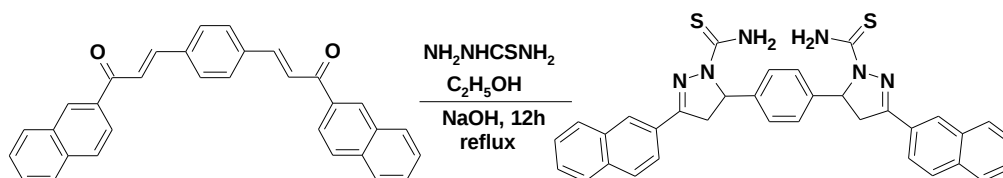
Групою авторів [17] розроблено новий мембранний потенціометричний датчик на основі полівінілхлориду (ПВХ) для визначення іонів хрому(III). В якості нейтрального іонофору було застосовано 5,5'-(1,4-фенілену)біс(3-(нафталін-1-іл)-4,5-дигідро-1H-піразол-1-карботіоамід. Оптимальний склад найефективнішої мембрани містив іонофор, тетракіс(4-хлорфеніл)борат калію (КТрСІРВ), дибутилфталат (ДВР) і ПВХ у співвідношенні 5,5:1,5:55:38 (мг). Сенсор має робочий діапазон концентрацій $1,0 \times 10^{-5}$ – $1,0 \times 10^{-1}$ моль/л, межу виявлення $1,7 \times 10^{-6}$ моль/л, час відгуку 8 с та працює в широкому діапазоні рН 5,0–11,0. Даний датчик продемонстрував найкращу селективність для іонів хрому (III) відносно ряду інших досліджених катіонів, включаючи лужні, лужноземельні, важкі та перехідні метали. Крім того, розроблений сенсор показує хорошу можливість повторного використання та стабільність.

Як показало дослідження, розроблений сенсор можна використовувати як індикаторний електрод у кількісному визначенні іонів Cr^{3+} шляхом потенціометричного титрування етилендіамінтетраоцтовою кислотою (ЕДТА). Титрування було успішно застосовано на зразках промислової води, дистильованої води, а також на прикладі стічних

вод.

Інофор, тобто 5,5'-(1,4-фенілен)біс(3-(нафталін-1-іл)-4,5-дигідро-1Н-піразол-1-карботіоамід був синтезований згідно зі Схемою 1.

Схема 1



Цією ж дослідницькою групою [18] розроблено новий твердотільний контактний потенціометричний мембранний електрод на основі біс-1,5-диметил-2-феніл-1,2-дигідро-3Н-піразол-3-ону (Рис. 1) в якості іонофору, який селективно діє на іон Hg^{2+} . В рамках дослідження вивчено потенціометричну поведінку електрода в діапазоні концентрацій від $1,0 \times 10^{-2}$ до $1,0 \times 10^{-6}$ моль/л іона ртуті і результати показали хорошу лінійність ($R^2 = 0,9997$) з межею виявлення $1,2 \times 10^{-7}$ моль/л та високою селективністю щодо іонів Hg^{2+} , не піддаючись впливу інших іонів. Електрод продемонстрував зміну потенціалу на $62,0 \pm 2,0$ мВ для кожного десятикратного збільшення концентрації іонів ртуті(II). Потенціометричний відгук електрода досліджували в діапазоні рН від 3,0 до 10,0. Як і у випадку з попереднім вищеописаним похідним піразолу, даний експеримент також проводили з метою визначення ртуті (II) у різних зразках води. Доведеним є і його використання з ЕДТА як індикаторного електрода у потенціометричному титруванні іонів ртуті (II).

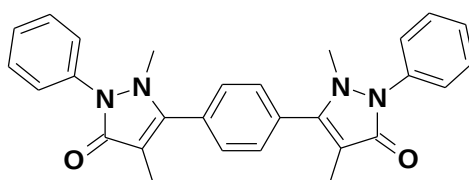


Рис. 1. Формула іонофору - 5,5'-(1,4-фенілен)біс-1,5-диметил-2-феніл-1,2-дигідро-3Н-піразол-3-ону.

2. П'ятичленні моногетероциклічні сполуки з трьома гетероатомами

2.1. Похідні 1,2,4-триазолу

Конструкція, робочі характеристики та застосування нового мембранного ПВХ електрода для визначення іонів Bi^{3+} на основі 5-(3,4,5-триметоксифеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіолу (Рис. 2) як іонофору та *o*-нітрофеніл-октиловий етер (*o*-NPOE) як пластифікатора описані в роботі [19]. Розроблений датчик продемонстрував Нернстівський відгук для іона Bi^{3+} в діапазоні від $5,0 \times 10^{-7}$ моль/л до $1,0 \times 10^{-2}$ моль/л з нахилом 19,8 мВ/декаду. Робочий діапазон рН датчика становить 3,0–6,0. Електрод демонструє час відгуку 6 с і може використовуватися щонайменше п'ять тижнів без будь-якої значної розбіжності у результатах. Він володіє хорошою селективністю щодо широкого спектру іонів лужних, лужноземельних, перехідних і важких металів. Запропонований електрод може бути використаний як електрод-індикатор при потенціометричному титруванні іонів Bi^{3+} з ЕДТА та при визначенні вмісту Bi^{3+} у шлункових препаратах.

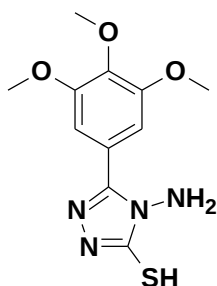


Рис. 2. Формула іонофору - 5-(3,4,5-триметоксифеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіолу.

3. Шестичленні моногетероциклічні сполуки з одним гетероатомом

3.1. Похідні піридину

Гетероциклічні сполуки на піридину та сечовини (Рис. 3), що містять групи донорів/акцепторів водневих зв'язків, використовувалися як іонофори для виготовлення полімерних мембранних іон-селективних електродів для визначення гідросульфід-, гідросульфат-аніонів [20]. Оптимізація мембранного компонента, такого як ліпофільні добавки та пластифікатори, призвела до отримання іон-селективних електрода, що демонструють реакцію Нернста на гідросульфід/гідросульфат з покращеною селективністю щодо ліпофільних аніонів і галогенідів (Рис. 4). Для застосування з метою визначення гідросульфату в пробах води для гідросульфиду використовувалися оптимізовані іон-селективні електроди з хорошою оборотністю та покращеними межами виявлення (з лінійним діапазоном 5×10^{-5} М - 1×10^{-2} М та межею виявлення 1×10^{-6} М).

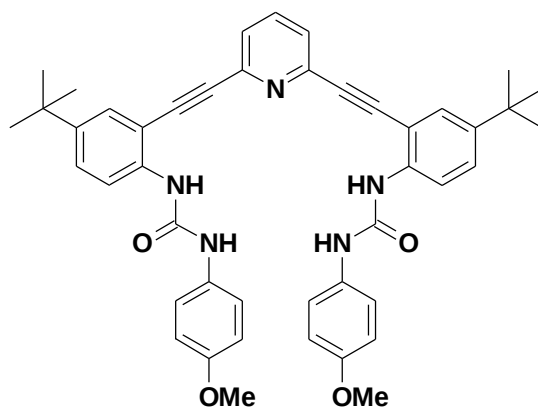


Рис. 3. Формула іонофору - N,N' -{піридин-2,6-диїлбіс[(етин-2,1-диїл)4-*трет*-бутилфеніл-2,1-диїл]} біс(N' -(4-метоксифеніл)сечовини).

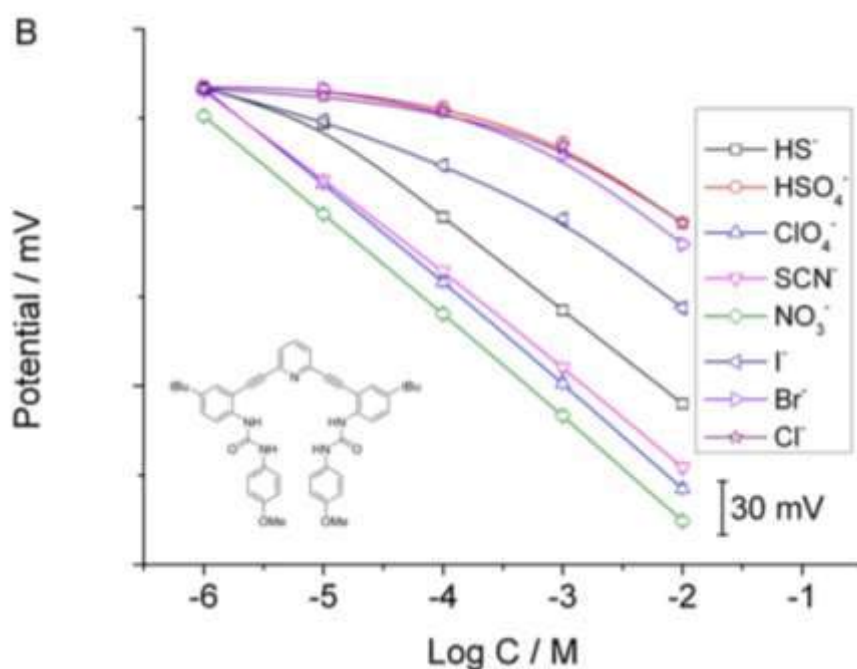
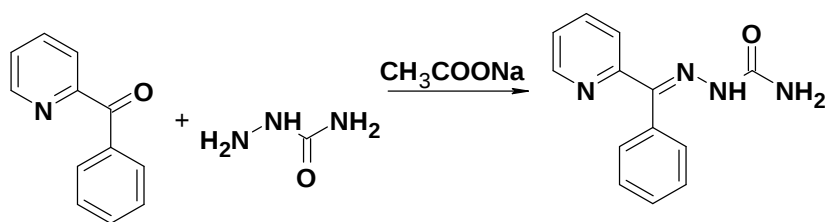


Рис. 4. Результати потенціометричного визначення аніонів при використанні іонофору - *N,N'*-{піридин-2,6-диїлбіс[(етин-2,1-диїл)4-трет-бутилфеніл-2,1-диїл]} біс(*N'*-(4-метоксифеніл)сечовини).

Авторами [21] було виготовлено та досліджено новий мембранний електрод із полівінілхлориду (ПВХ) із використанням 2-бензоїлпіридинсемікарбазону як іонофору з діоктилфталатом як пластифікатором і тетрафенілборатом натрію (NaTBP) для селективного визначення іонів Zn(II). Найращі результати показав електрод у масовому співвідношенні: ПВХ 30%, пластифікатор 58%, NaTBP 8% та 2-бензоїлпіридинсемікарбазону 4%. Синтез іонофору відбувався за реакцією, наведеною на Схемі 2. Встановлено, що датчик забезпечує лінійну реакцію в діапазоні концентрацій $1,0 \times 10^{-2}$ – $4,56 \times 10^{-6}$ М з межею виявлення $2,28 \times 10^{-6}$ М і часом відгуку <10 с. Електрод можна використовувати не менше шести місяців без розбіжності потенціалу. Апробацію проводилася на зразках фруктів і овочів.

Схема 2



4. Конденсовані гетероциклічні сполуки

4.1. Індол

Твердотільні потенціометричні сенсори для визначення кальцію були розроблені авторами роботи [22]. Сенсори були сконструйовані шляхом нанесення тонкої плівки суміші полімерних мембран на золоті електроди, які були попередньо покриті провідником – полі(3,4-етилендіокситіофеном) як перетворювачем іонів та електронів (Рис. 5). В роботі було досліджено більше 40 сенсорів, які містили різну кількість різних іонофорів з аніонною ліпофільною добавкою та без неї. В якості іонофорів були вивчені похідні індолу, наведені на Рис. 6.

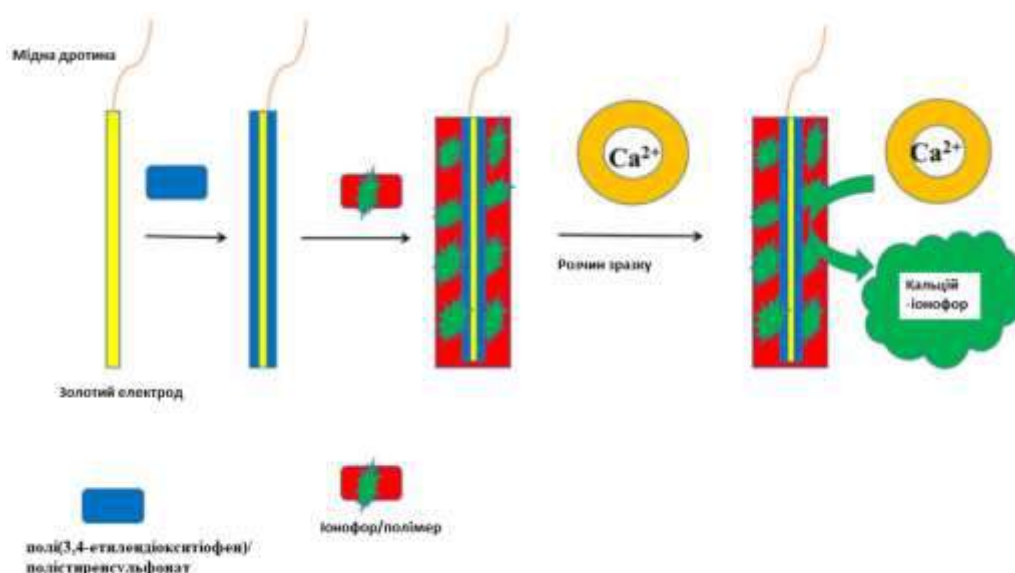


Рис. 5. Схема запропонованого у роботі [22] сенсора для визначення кальцію.

Сенсори були використані для визначення концентрації кальцію в сироватці крові. Результати порівнювали з результатами, отриманими за допомогою стандартного аналізатора електролітів, отриманих у клінічної лабораторії. Вміст кальцію корелював при визначенні обома методами.

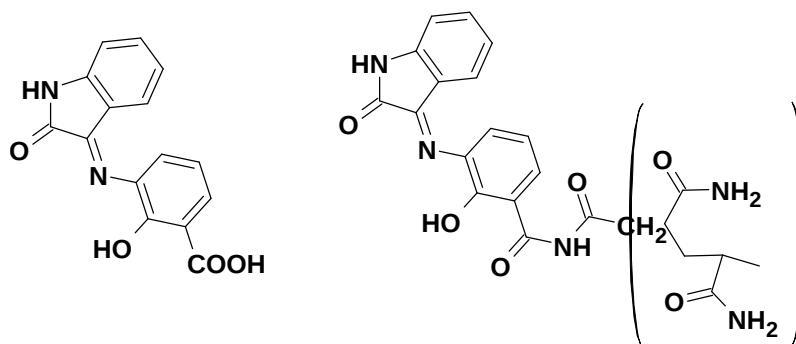


Рис. 6. Формули іонофорів – похідних 2-гідрокси-3-[(*E*)-(2-оксо-1,2-дигідро-3*H*-індол-3-іліден)аміно]бензойної кислоти.

4.2. Хіназолін

Дослідники виявили, що хіназоліни та їх похідні містять різні типи гетероциклічних молекул, які є важливими хромофорами з бажаними електрохімічними властивостями для застосування в сфері іон-селективних сенсорів [23]. Металокомплекси цих сполук продемонстрували значні електрохімічні властивості як іонофори або електродоактивні речовини для виготовлення іон-селективних електродів з різними полімерними мембранами (Рис. 7). Так, похідні хіназоліну були застосовані як іонофори у ПВХ матриці для виготовлення потенціометричних іон-селективних електродів для визначення бутраліну, гідроксиламіну і нітриту, а також для визначення іонів важких металів, таких як Fe^{3+} і Th^{4+} . Дослідження проводилося на зразках харчових продуктів, питної води, напоїв, добрив, ґрунтових промислових.

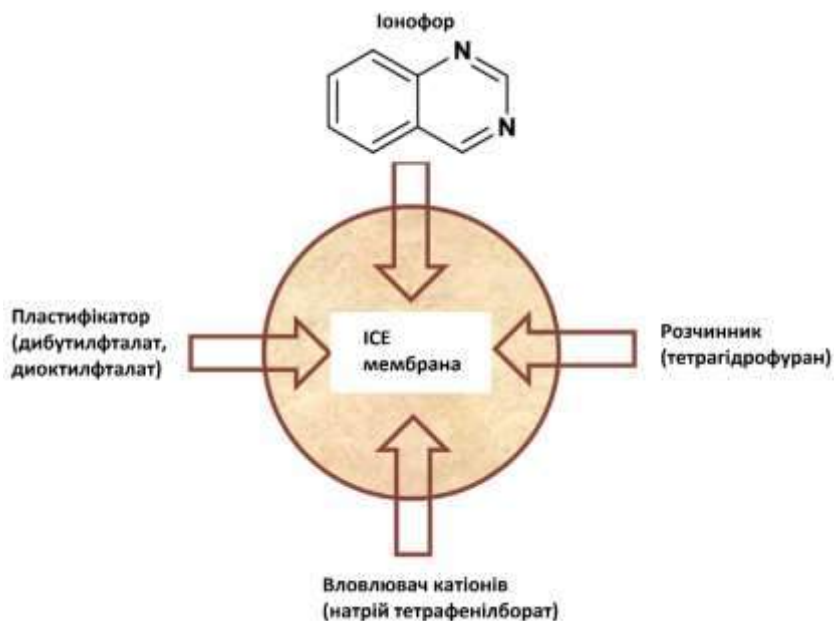


Рис. 7. Склад іон-селективної мембани, дослідженої в роботі [23].

4.3. Кукурбітурил

Авторами [24] описано визначення активованих біогенних амінів за допомогою іонно-парної хроматографії в поєднанні з потенціометричним детектуванням для контролю якості харчових продуктів. Для отримання аміноселективного електрода використовувався кукурбіт[6]урил (Рис. 8) в якості іонофору. Біогенні аміни були розділені із застосуванням колонки C18 в якості нерухомої фази. Цей метод включає градієнтне елюювання рухомою фазою, що містить літій-форміатний буфер, ацетонітрил і натрієву сіль бутансульфонової кислоти як агент іонної пари. Запропонований метод дозволив одночасно виявити десять біогенних амінів, а саме: метиламін, етиламін, путресцин, кадаверин, гістамін, спермідин, спермін, тирамін, фенілетиламін і триптамін. Аналіз зразків томатів показав показники вилучення від $85,8 \pm 0,0\%$ до $108,5 \pm 0,0\%$, що підтверджує високу точність запропонованого методу. Таким чином, запропонована система є привабливим і надійним підходом для простого, швидкого та екологічнішого визначення біогенних амінів у харчових продуктах.

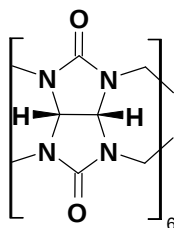


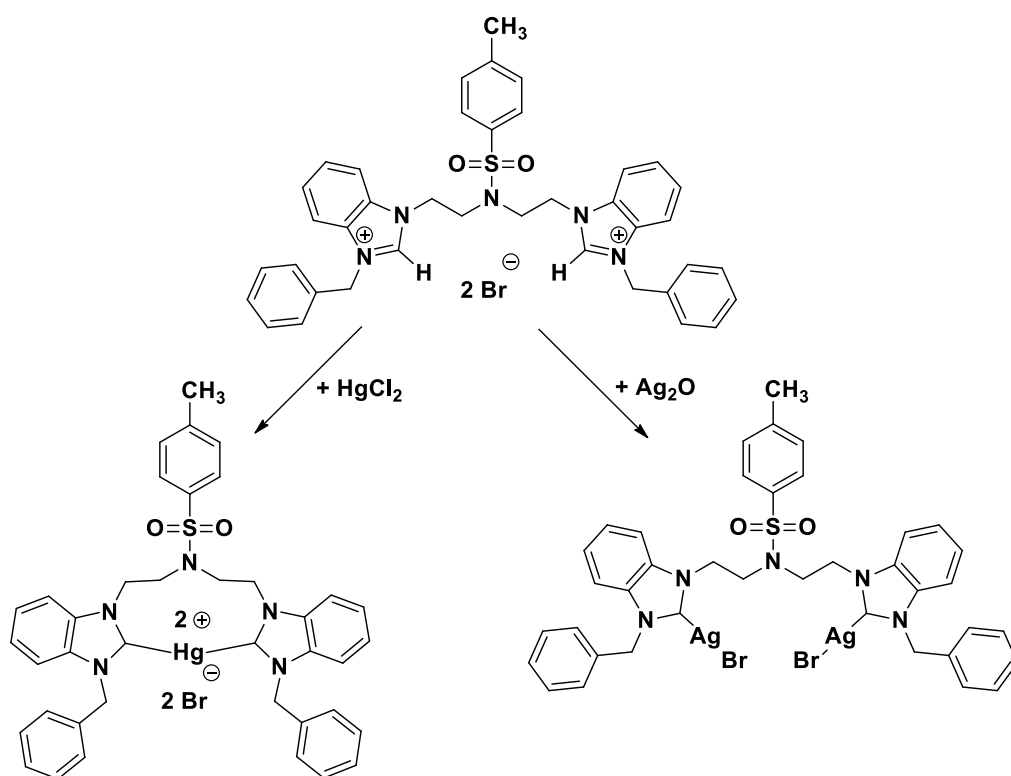
Рис. 8. Формула кукурбіт[6]урилу.

4.4. Бензімідазол

Групою авторів [25] було створено новий потенціометричний самопластифікуючий поліпірольний датчик на основі бідентатного біс-NHC ліганду для визначення катіонів Hg^{2+} . Іонофор, а саме біс[1-бензил-бензімідазолілметил]-4-метилбензолсульфонамід бромід (NHCL) (Схема 3) був успішно синтезований і охарактеризований за допомогою фізико-хімічних методів аналізу. Електрод із оптимальним мембранним складом продемонстрував хорошу реакцію Нернста на катіони Hg^{2+} в діапазоні від $1,0 \times 10^{-6}$ до $1,0 \times 10^{-2}$ М з межею виявлення $2,5 \times 10^{-7}$ М та часом відгуку приблизно 20 секунд при кімнатній температурі. Запропонований мембранний сенсор був успішно використаний для визначення різних концентрацій ртуті(II) в реальних зразках із задовільними результатами

В іншій роботі [26] даний іонофор був вперше успішно використаний для визначення іона Ag^+ . Взаємодію між NHCL та катіоном Ag^+ (Схема 3) досліджували спектрофотометрично визначаючи стехіометрію комплексу (1:2) $\text{NHCL}:\text{Ag}^+$ у розчиннику ДМСО. Потенціометрична відповідь електрода на катіон Ag^+ була лінійною від $2,5 \times 10^{-6}$ до $1,0 \times 10^{-1}$ М з межею виявлення $2,00 \times 10^{-6}$ М і часом відгуку приблизно 20 секунд при кімнатній температурі та робочому діапазоні рН 3,5–9,0. Запропонований електрод застосовувався для прямого визначення катіонів Ag^+ у водопровідній воді та стандартних пробах із достатньою точністю та прецизійністю.

Схема 3



4.5. Бензотіазол

Хелатні іонофори на основі бензотіазолу, такі як 1,3-біс[2-(1,3-бензотіазол-2-іл)-феноксипропан (L1) і 1,2'-біс[2-(1,3-бензотіазол-2-іл)-феноксипропан]2-етоксиетан (L2) (Рис. 9) були синтезовані та досліджені як нейтральні іонофори у виготовленні Cu^{2+} іон-селективних електродів [27]. В рамках дослідження було сконструйовано різноманітні електроди на основі ПВХ, електроди з графіту з покриттям та електроди з піролітичним графітом та покриттям. Встановлено, що електрод масового складу 1,2'-біс[2-(1,3-бензотіазол-2-іл)-феноксипропан]2-етоксиетан:ПВХ:1-хлоронафтален:натрій тетрафенілборат у співвідношенні 6:39:53:2 має найкращі потенціометричні характеристики. Порівняльні дослідження різних типів електродів на основі 1,2'-біс[2-(1,3-бензотіазол-2-іл)-феноксипропан]2-етоксиетану показують, що електрод з піролітичним графітом та покриттям показує найкращі результати з точки зору характеристик: низької межі виявлення $6,30 \times 10^{-9}$ моль/л,

нернстівським нахилом 29,5 мВ/декаду та часом відгуку 9 с, і може використовуватися протягом 5 місяців без будь-яких істотних розбіжностей у його потенціометричних характеристиках. Датчик використовувався для виявлення іонів Cu^{2+} у зразках води, ґрунту та лікарських травах, і, крім цього, датчик також використовувався як індикаторний електрод у потенціометричному визначенні Cu^{2+} з ЕДТА.

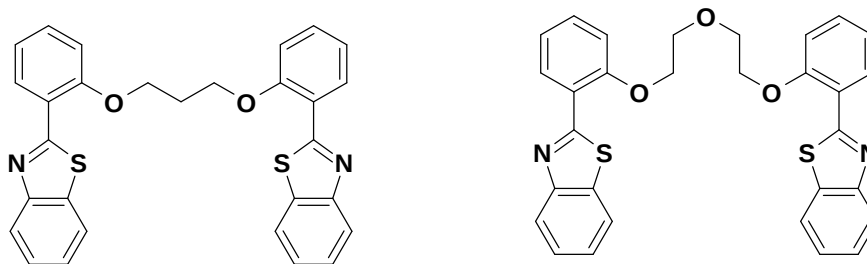
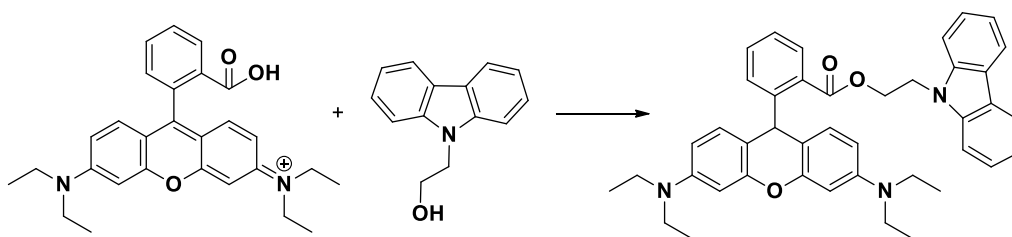


Рис. 9. Формули 1,3-біс[2-(1,3-бензотіазол-2-іл)-фенокси]пропану (зліва) та 1,2'-біс[2-(1,3-бензотіазол-2-іл)-феноксі]2-етоксиетану (справа)

4.6. Карбазол

Автори роботи [28] синтезували іонофор реакцією естерифікації між родаміном В і 9Н-карбазол-9-етанолом (Схема 4), а отриману сполуку піддавали електрополімеризації методом циклічної вольтамперометрії. Отриманий полімер наносили на скло ІТО та електрод із трафаретним друком. Робочий діапазон селективності даного полімерного іонофору до іонів ртуті (II) був відрегульований до діапазону 10^{-2} М- 10^{-9} М і 10^{-2} М- 10^{-11} М для системи ІТО/скло та електродної системи з трафаретним друком відповідно. Встановлено, що значення межі виявлення становлять $6,4 \times 10^{-9}$ М і $2,02 \times 10^{-12}$ М за системами електродів ІТО/скло та трафаретного друку відповідно.

Схема 4



4.7. Тіазин

У дослідженні [29] комплексоутворення 2,3-дигідро-1H-фенотіазин-4(5aH)-ону (Рис. 10) з 14 різними катіонами було вивчено за допомогою теорії функціоналу густини. На початку структури ліганду, різних катіонів та їх похідних комплексів були оптимізовані геометрично. Потім на них були проведені ІЧ-розрахунки, щоб отримати значення ентальпії утворення та вільної енергії Гіббса. Отримані результати підтверджують, що 2,3-дигідро-1H-фенотіазин-4(5aH)-он утворює найміцніший і найбільш стабільний комплекс з катіоном Cr^{3+} . Отримані значення зміни ентальпії утворення також були найнижчими для хрому (III), що доводить екзотермічну процедуру комплексоутворення (Рис. 11). Враховуючи, отримані результати встановлено, що дану гетероциклічну сполуку можна використовувати як електроактивну речовину для розробки Cr^{3+} селективного потенціометричного електрода. Усі розрахунки були застосовані на основі теорії функціоналу густини на рівні B3LYP/6-31G(d).

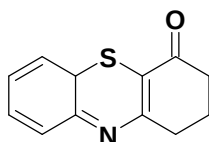


Рис. 10. Формула 2,3-дигідро-1H-фенотіазин-4(5aH)-ону

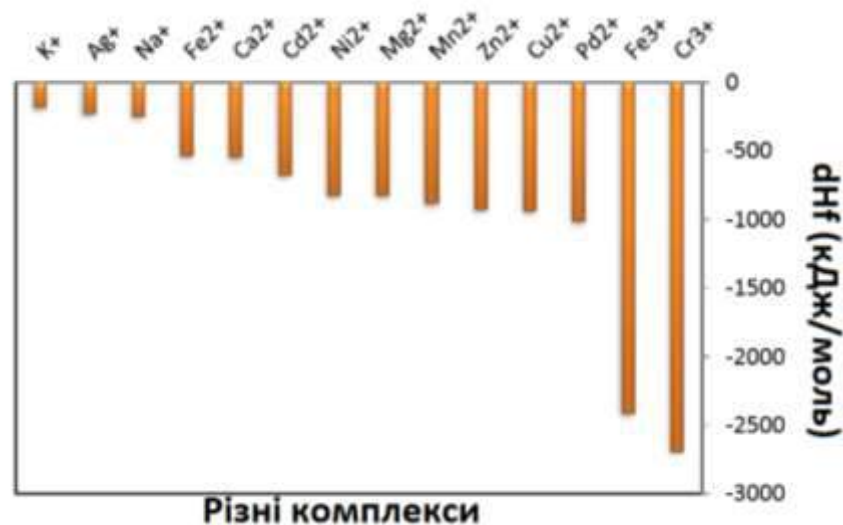


Рис. 11. Значення зміни ентальпії для досліджуваних комплексів.

5. Основи Шиффа

Похідні основи Шиффа, які містять псевдопорожнини з різними гетероатомами (O, N і S), були розроблені, синтезовані та досліджені щодо їх поведінки при виявленні різних іонів металів [30]. У дослідженнях ультрафіолетового випромінювання та флуоресценції всі три рецептори з досліджуваними речовинами (Рис. 12) показали чутливу реакцію на Cu^{2+} , тоді як тіофеновмісна сполука показала чутливість також до іонів Hg^{2+} . Електрохімічні експерименти показали межі виявлення Cu^{2+} $1,41 \times 10^{-7}$ М - $9,8 \times 10^{-7}$ М. Межа виявлення тіофеновмісного рецептора до Hg^{2+} становила $5,61 \times 10^{-8}$ М. Сенсори були сконструйовано на базі вугільних електродів і апробовані на зразках підземних вод.

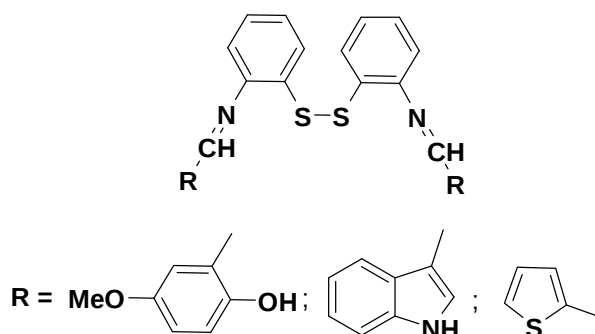


Рис. 12. Формули досліджених основ Шиффа.

6. Макрогетероциклічні сполуки та полімери

6.1. Діазациклооктадекан

На основі 4,13-дидецил-1,7,10,16-тетраокса-4,13-діазациклооктадекану (криптофікс22DD) (Рис. 13) як іонофору було виготовлено новий полівінілхлоридний (ПВХ) мембранний сенсор для кількісного визначення церію (III) [31]. Датчик демонструє лінійний діапазон концентрації $1,0 \times 10^{-6}$ - $1,0 \times 10^{-1}$ М, з нахилом Нернста $18,0 \pm 1,0$ мВ/декаду, межею виявлення $9,7 \times 10^{-7}$ М і часом відгуку 5 с. Даний сенсор може використовуватися протягом двох місяців без будь-яких значних розходжень у його потенціалі. Запропонований датчик виявив високу селективність до іона Ce^{3+} щодо деяких катіонів лужних, лужноземельних і перехідних металів, який можна використовувати в широкому діапазоні рН 2,0-11,0. Сенсор успішно використовувався як індикаторний електрод при потенціометричному титруванні іона Ce^{3+} розчинами ЕДТА і йодиду натрію.

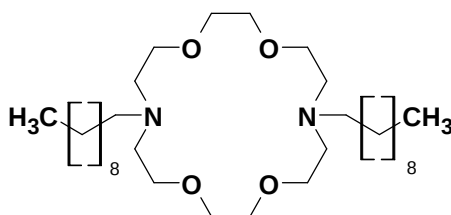


Рис. 13. Формули 4,13-дидецил-1,7,10,16-тетраокса-4,13-діазациклооктадекану (криптофікс22DD).

6.2. Хіральні ларіатні ефіри моноаза-15-краун-5

Хіральні ларіатні ефіри моноаза-15-краун-5 (Рис. 14), приєднані до ланки 1,2-О-ізопропіліден- α -D-глюкофуранозиду було синтезовано та досліджено в якості іонофорів та вивчено їхню екстрагувальну здатність цих макроциклів до пікратів лужних металів та амонію в системі дихлорметан–вода. Пластифіковані мембранні електроди з ПВХ були виготовлені з похідної трифенілметилового(тритилового) ефіру на основі α -D-глюкофуранозиду. Один з одержаних ларіатних ефірів на основі 1,2-О-ізопропіліден- α -D-глюкофуранозиду продемонстрував високу селективність щодо іонів срібла Ag^+ [32].

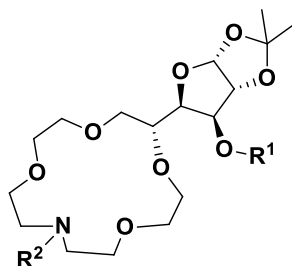


Рис. 14. Формули ларіатних ефірів моноаза-15-краун-5.

6.3. Калікспірол

Рецептор на основі арил-заміщеного калікс[4]піролу з монофосфонатним мостиком (Рис. 15) виявляє значну спорідненість до креатиніну та катіону креатиніну [33]. Рецептор працює, включаючи визначувану молекулу у свою полярну ароматичну порожнину та встановлюючи спрямовані взаємодії у трьох вимірах. При включенні у відповідну полімерну мембрану ця молекула діє як іонофор. Саме за цим принципом і був розроблений високочутливий і селективний потенціометричний сенсор, придатний для визначення рівня креатиніну в біологічних рідинах, таких як сеча або плазма, точним, швидким, простим і економічно ефективним способом.

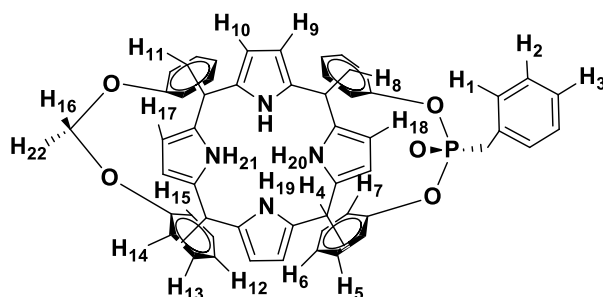


Рис. 15. Формула арил-заміщеного калікс[4]піролу з монофосфонатним мостиком.

6.4. Оксованадат (IV) гетеромакроциклічних сполук

Високоселективні мембранні електроди з ПВХ на основі комплексів оксованадату (IV) гетеромакроциклічних сполук (Рис. 16) як нових йодидселективних іонофорів для іонселективних електродів (ІСЕ) були виготовлені з композицією ПВХ (28,1 мас.%), пластифікатори (69,3 мас.%), іонофори (2,6 мас.%), усувачі катіонів (15 мол.% відносно іонофору) [34]. Електрод, виготовлений з тетрафенілпорфірину оксованадію (IV) з 2-нітрофеніл октиловим ефіром (o-NPOE) як розчинником мембрани та тетрадециламоній хлоридом (TDDACl) як усувачем катіонів, виявив найкращу чутливість у широкому діапазоні концентрацій від $5,0 \times 10^{-7}$ до $2,1 \times 10^{-2}$ М з нахилом Нернста $-59,02$ мВ/декаду та найвища іонна селективність до іонів I^- порівняно з перхлорат-іонами ($I^-/ClO_4^- = 91$).

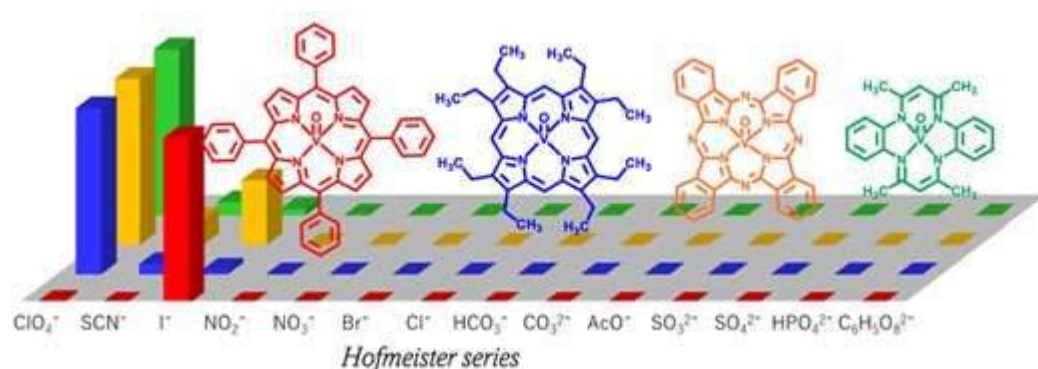


Рис. 16. Серія Гофмейстера досліджуваних аніонів та формули оксованадатів (IV) гетеромакроциклічних сполук.

Acknowledgment

Наукове дослідження підтримане проектом МОН України (№ Державної реєстрації 0124U000364).

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Anderson R. G., Nickless G. Heterocyclic azo dyestuffs in analytical chemistry. A review. *Analyst*, 1967, 92, 207-238.

2. Machado M. E., Nascimento M. M., Bahia P. V. B., Martinez S. T., de Andrade J. B. Analytical advances and challenges for the determination of heterocyclic aromatic compounds (NSO-HET) in sediment: A review. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 2022, 150, 116586.
3. Otazo-Sánchez E., Pérez-Marín L., Estévez-Hernández O., Rojas-Lima S., Alonso-Chamarro J. Aroylthioureas: new organic ionophores for heavy-metal ion selective electrodes. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, 2, 2001, 2211-2218.
4. Otazo-Sánchez E., Ortiz-del-Toro P., Estévez-Hernández O., Pérez-Marín L., Goicoechea I., Cerón Beltran A., Villagómez-Ibarra J. R. Aroylthioureas: new organic ionophores for heavy metal ion selective electrodes. A nuclear magnetic resonance study. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 2002, 58, 2281-2290.
5. Herges R., Dikmans A., Jana U., Köhler F., Jones P., Dix I., Fricke T., König B. Design of a Neutral Macrocyclic Ionophore: Synthesis and Binding Properties for Nitrate and Bromide Anions. *Eur. J. Org. Chem.*, 2002, 3004-3014.
6. Veljković J., Molčanov K., Kojić-Prodić B., Mlinarić-Majerski K. Thiamacrocyclic Lactones: New Ag(I)-Ionophores. Ines Vujasinović. *The Journal of Organic Chemistry*, 2008, 73, 9221-9227.
7. Jumal J., Yamin B. M., Ahmad M., Heng L. Y. Mercury Ion-Selective Electrode With Self-plasticizing Poly(n-buthylacrylate) Membrane Based On 1,2-Bis-(N'-benzoylthioureido)cyclohexane As Ionophore. *APCBEE Procedia*, 2012, 3, 116-123.
8. Choi H. S., Suh S. B., Cho S. J., Kim K. S. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1998, 95, 12094-12099.
9. Ferdani R., Gokel G. W. Ionophores. In: *Encyclopedia of Supramolecular Chemistry - Two-Volume Set (Print)*, 2004. CRC Press.
10. Buhlmann P., Umezawa Y. Lifetime of Ion-Selective Electrodes Based on Charged Ionophores. *Anal. Chem.*, 2000, 72, 1843-1852.

11. Colozza N., Casanova A., Fernández-Pérez B. M., Crespo G. A., Flores G. A., Kavallieratos K., de Gracia J., Ahlquist M., Cuartero M. Insights into Tripodal Tris(pyrazolyl) Compounds as Ionophores for Potentiometric Ammonium Ion Sensing. *ChemElectroChem*, 2022, 9, e202200716.
12. Săcărescu L., Chibac-Scutaru A. L., Roman G., Săcărescu G., Simionescu M. Selective detection of metal ions, sulfites and glutathione with fluorescent pyrazolines: a review. *Environ Chem Lett.*, 2023, 21, 561–596.
13. Kim H.-S., Kim D.-H., Kim K. S., Choi J.-H., Choi H.-J., Kim S.-H., Shim J. H., Cha G. S., Nam H. Cation selectivity of ionophores based on tripodal thiazole derivatives on benzene scaffold. *Talanta*, 2007, 71, 1986-1992.
14. Singhal D., Singh A. K., Upadhyay A. Highly selective potentiometric and colorimetric determinations of cobalt (II) ion using thiazole based ligands. *Materials Science and Engineering: C*, 2014, 45, 216-224.
15. Kumar P., Sharma H. K., Shalaan K.G. Development of Chromium(III) Selective Potentiometric Sensor by Using Synthesized Triazole Derivative as an Ionophore. *Journal of Chemistry*, 2013, 142752.
16. Zahran E. M., Hua Y., Li Y., Flood A. H., Bachas L. G. Triazolophanes: A New Class of Halide-Selective Ionophores for Potentiometric Sensors. *Analytical Chemistry*, 2010, 82, 368-375.
17. Isildak Ö., Özbek O., Gurdere, M. B. Development of Chromium(III)-selective Potentiometric Sensor by Using Synthesized Pyrazole Derivative as an Ionophore in PVC Matrix and its Applications. *J. Anal. Test.*, 2020, 4, 273–280.
18. Isildak O., Yildiz I., Erenler R., Dag B., Isildak I. Hg(II) Ion-Selective Electrodes with PVC Membranes Based on Bis-1,5-dimethyl-2-phenyl-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-one. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 2022, 95, 353–358.
19. Wang H.-X., Yan Z.-N., Wen X.-L., Kang Y.-X., Zhang S.-Y. A bismuth(III) PVC membrane ion selective electrode based on 5-(3,4,5-

- trimethoxyphenyl)-4-amino-1,2,4-triazole-3-thiol. Chinese Chemical Letters, 2015, 26, 1147-1149.
20. Li L., Du P., Zhang Y., Duan Y., Li Y., Qian Y., Zhang P., Guo Q. Deploying hydrogen bond donor/acceptor on arylethynyl scaffold I: PN-heterocycles and urea based cleft ionophores for hydrosulfide/hydrosulfate selective electrodes. *Sensors & Actuators: B. Chemical.*, 2021, 345, 130416.
 21. Suman S., Singh R. Zn(II)-selective poly (vinyl chloride) (PVC) membrane electrode based on Schiff base ligand 2-benzoylpyridine semicarbazone as an ionophore. *J Polym Eng.*, 2020; 40, 842–847.
 22. Abbas M. N., Magar H. S. Highly sensitive and selective solid-contact calcium sensor based on Schiff base of benzil with 3-aminosalicylic acid covalently attached to polyacrylic acid amide for health care. *J Solid State Electrochem.*, 2018, 22, 181–192.
 23. Mohan C., Robinson J., Negi A. Ion-Selective Electrode (ISE) Based on Polyvinyl Chloride Membrane Formed from Heterocyclic Quinazoline Compounds as Ionophore material. *Engineering Proceedings*, 2023, 48, 10.
 24. Gil R. L., Amorim C. G., Montenegro M. S. B. S. M., Araújo A. N. Determination of biogenic amines in tomato by ion-pair chromatography coupled to an amine-selective potentiometric detector. *Electrochimica Acta*, 2021, 378, 138134.
 25. Said N.R., Rezayi M., Narimani L., Manana N. S. A., Alias Y. A novel potentiometric self-plasticizing polypyrrole sensor based on a bidentate bis-NHC ligand for determination of Hg(II) cation. *RSC Adv.*, 2015, 5, 76263.
 26. Said N.R., Rezayi M., Narimani L., Al-Mohammed N. N., Manana N. S. A., Alias Y. A New N-Heterocyclic Carbene Ionophore in Plasticizer-free Polypyrrole Membrane for Determining Ag⁺ in Tap Water. *Electrochimica Acta*, 2016, 197, 10-22.
 27. Singh A. K., Sahani M. K., Bandi K. R., Jain A. K. Electroanalytical studies on Cu (II) ion-selective sensor of coated pyrolytic graphite electrodes based on N₂S₂O₂ and N₂S₂O₃ heterocyclic benzothiazol ligands. *Materials Science and Engineering*, 2014, C 41, 206–216.

28. Şahutoğlu A. K., Kaya I. Synthesis and a new mercury (II) ion sensor application of conductive polymer containing rhodamine B. *Reactive and Functional Polymers*, 2019, 141, 50-57.
29. Sarvestani M. R. J., Ahmadi R. Evaluating the performance of 2,3-dihydro-1H-phenothiazine-4(5aH)-one as an ionophore in construction of a cation selective electrode by density functional theory. *International Journal of New Chemistry*, 2018, 5, 1-10.
30. Kaur S., Kaur J., Sharma J., Kaur I. S–S bridged Schiff bases as versatile ionophores: Synthesis and application for electrochemical sensing of Copper(II) and Mercury(II). *Analytica Chimica Acta*, 2024, 1287, 342122.
31. Mehranfar F., Ghaemi A., Tavakkoli H. Highly selective and sensitive sensor based on 4,13-didecyl-1,7,10,16-tetraoxa-4,13-diazacyclooctadecane as a heterocyclic ionophore. *International Journal of Heterocyclic Chemistry*, 2016, 6, 1-70.
32. Rapi Z., Ozohanics O., Tóth G., Bako P., Hofler L., Nemcsok T., Kanya N., Keglevich G. Syntheses and complexing ability of α -D-glucopyranoside- and α -D-xylofuranoside-based lariat ethers. *J Incl Phenom Macrocycl Chem.*, 2016, 85, 19–32.
33. Guinovart T., Hernández-Alonso D., Adriaenssens L., Blondeau P., Martínez-Belmonte M., Rius F. X., Andrade F. J., Ballester P. Recognition and sensing of creatinine. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2016, 55, 2435.
34. Moriuchi-Kawakami T., Higashikado A., Hirahara M., Fujimori K., Moriuchi T. Oxovanadium(IV) heteromacrocyclic complexes as ionophores for iodide-selective electrodes. *Chemistry Letters*, 2024, 53, upad058.

Розділ № 6 \ Chapter № 6

**Селен (IV), Телур (IV) галогеніди в синтезі
гетероциклічних сполук**

**ОНИСЬКО Михайло, СЛИВКА Михайло, КУТ Микола,
КОРОЛЬ Наталія, КРИВОВ'ЯЗ Андрій, ЛЕНДЄЛ Василь**
*Ужгородський національний університет, Ужгород, Україна,
mikhajlo.onysko@uzhnu.edu.ua*

Надіслано: 04.11.2024

Прийнято до друку: 29.11.2024, протокол № 3 Вченої Ради ННІХЕ

Розміщено онлайн: 29.11.2024

Ключові слова: селен (IV) галогеніди, телур (IV) галогеніди, електрофільна циклізація, Se-,Te-вмісні гетероцикли.

1. Вступ

Хімія селен-/телур-органічних сполук є предметом постійної уваги дослідників. Серед них селен-/телурвмісні гетероциклічні сполуки вирізняються своїми цінними властивостями та широким застосуванням, що пояснює велику кількість публікацій по методам їх одержання. Пропонований розділ монографії містить аналіз синтетичних можливостей використання селен (IV), телур (IV) галогенідів при одержанні гетероциклічних сполук різної природи. Розглянуто основну методологію взаємодії селен (IV), телур (IV) галогенідів як класичних електрофільних реагентів із ненасиченими похідними гетероциклічних сполук. Методи добування класифіковані по типу регенту; умови проведення реакцій, регіоселективність процесів та імовірні механізми процесів є також обговорені. Цей огляд узагальнює синтетичні дані по використанню чотирьох-координованих селен/телур галогенідів для одержання гетероциклів за останні 20 років.

2. Історична довідка по використанню галогенідних сполук чотирьохкоординованих атомів селену/телуру в органічному синтезі

2.1. Основні підходи синтезу селен-/телурвмісних гетероциклічних сполук

Хімія селен-/телуторганічних сполук є предметом постійної уваги дослідників в області органічної та фармацевтичної хімії, завдяки їх різноплановій біологічній активності, що підтверджується великою кількістю недавніх дослідницьких статей та оглядів [1-18]. Органічні сполуки селену/телуру відомі вже більше як 180 років, відколи Вохлер в 1840 році повідомив про синтез діалкіл телуридів [19], але інтенсивного розвитку хімія селен-/телуторганічних сполук набула з часу відкриття селену як важливого мікроелементу для людського організму [20].

Причому, бурхливий розвиток хімії селену зумовлював увагу дослідників і до аналогічних органічних сполук телуру, як до потенційних об'єктів, що можуть володіти біологічною активністю. Усе це зумовило розробку ефективних методологій синтезу цих сполук, які періодично узагальнюються оглядами та книгами [21-26]. В цьому контексті привертає увагу використання селен/телур галогенідів в синтезі гетероциклічних сполук, оскільки окрім введення в органічну молекулу атому селену чи телуру, також вводиться атом галогену, що підвищує реакційну здатність цільових продуктів.

Згідно нашим даним, в науковій літературі відсутні аналітичні оглядові статті по використанню тетрагалогенідів селену/телуру для синтезу гетероциклічних сполук, що містять у своєму складі атом селен/телур. Метою цієї монографії є узагальнення експериментальних даних наукових статей й патентів за останні 20 років по використанню селен (IV) / телур (IV) галогенідів в синтезі гетероциклічних сполук. Як правило, в реакціях циклізації зазначені галіди телуру й селену виступають як електрофільні реагенти, рідше – в якості окисників.

2.2. *Сполуки чотирьохкоординованих атомів селену/телуру, що міс-тять галоген*

2.2.1. *Селен (IV) хлорид*. [27, 28]

Селен (IV) хлорид (SeCl_4 , тетрахлорид селену, Selenium Tetrachloride, $M_r = 220.79$) – це яскраво-жовта кристалічна тверда речовина з різким часниковим запахом, яка сублімує при $196\text{ }^\circ\text{C}$. В твердій фазі переважно перебуває в стані $[\text{SeCl}_3]^+ \text{Cl}^-$. В газовій фазі Селен (IV) хлорид повністю дисоціює на Селен (II) хлорид та хлор. Селен (IV) хлорид швидко гідролізує під дією вологи, але є стійким в атмосфері сухого хлору. З безводним алюміній хлоридом утворює сіль типу $[\text{SeCl}_3]^+ [\text{AlCl}_4]^-$.

Селен (IV) хлорид в індивідуальному стані добувають хлоруванням елементного селену чи Селен (II) хлориду при кімнатній температурі.



2.2.2. *Селен (IV) бромід*. [29]

Селен (IV) бромід (SeBr_4 , тетрабромід селену, Selenium Tetrabromide, $M_r = 220.79$) – це темно-червона кристалічна тверда речовина, яка розкладається при $70\text{--}80\text{ }^\circ\text{C}$. Селен (IV) бромід розчинний в карбон дисульфіді, хлороформі, етилброміді, льодяній оцтовій кислоті, ацетонітрилі; сполука є чутлива до вологи і розкладається під дією води.

Селен (IV) бромід в індивідуальному стані добувають бромованням елементного селену в сухому карбон дисульфіді при кімнатній температурі.

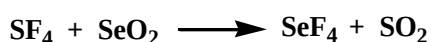
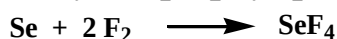


2.2.3. *Селен (IV) флуорид*. [30, 31]

Селен (IV) флуорид (SeF_4 , тетрафлуорид селену, Selenium Tetrafluoride, $M_r = 154.95$) – це безбарвна, димляча на повітрі рідина з

температурою кипіння 101 °С, яка необмежено розчинна в етанолі, діетиловому етері, хлороформі та тетрахлориді карбону. Селен (IV) флуорид бурхливо реагує з водою з утворенням діоксиду селену та плавикової кислоти.

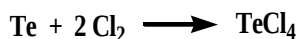
Селен (IV) флуорид в індивідуальному стані добувають флуоруванням елементного селену при кімнатній температурі. Також описаний синтез з використанням більш доступних реагентів, який передбачає фторування діоксиду селену тетрафлуорид сірки.



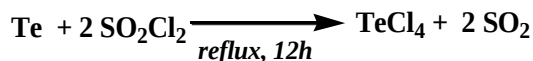
2.2.4. Телур (IV) хлорид. [32-34]

Телур (IV) хлорид (TeCl_4 , тетрахлорид телуру, Tellurium Tetrachloride, $M_r = 269.41$) – це від білого до світло-жовтого кристалічна тверда речовина, з температурою топлення при 224 °С. Телур (IV) хлорид є розчинним в етанолі, толуені, частково розкладається у воді.

Телур (IV) хлорид в індивідуальному стані добувають хлоруванням елементного телуру при нагріванні в запаяній сухій капсулі.



Також телур (IV) хлорид можна отримати з високим виходом шляхом кип'ятіння елементарного телуру в сульфурил хлориді протягом 12 годин.



2.2.5. Телур (IV) бромід. [35, 36]

Телур (IV) бромід (TeBr_4 , тетрабромід телуру, Tellurium Tetrabromide, $M_r = 447.22$) – це жовто-помаранчева кристалічна тверда речовина, з температурою топлення близько 380 °С (розклад). Телур (IV) бромід є розчинним в діетиловому етері, бензені, толуені, ацетонітрилі; вологочутливий, реагує з етанолом та водою. При розчиненні

в бензені, толуені телур (IV) бромід існує як іонний тетрамер: $\text{Te}_4\text{Br}_{16}$. В розчині ацетонітрилу чи інших розчинників з донорними властивостями телур (IV) бромід перебуває в стані іонних комплексів з розчинником:



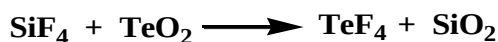
Телур (IV) бромід в індивідуальному стані добувають бромованням елементного телуру в сухій капсулі в інертному середовищі (азот, аргон) чи у вакуумі.



2.2.6. Телур (IV) флуорид. [37]

Телур (IV) флуорид (TeF_4 , тетрафлуорид телуру, Tellurium Tetrafluoride, Mr = 203.59) – це біла кристалічна тверда речовина у вигляді голок, з температурою топлення близько 129°C . Телур (IV) флуорид є розчинним в діетиловому етері, бензені, толуені, ацетонітрилі; сильно гігроскопічний, реагує з етанолом та водою. Телур (IV) флуорид є агресивний до скла, кремнію та міді при 200°C ; не реагує з платиною нижче 300°C .

Телур (IV) флуорид в індивідуальному стані добувають реакцією обміну між діоксидом телуру та тетрафлуоридом кремнію в сухій капсулі в інертному середовищі (азот, аргон) чи у вакуумі.



3. Реакції циклізації за участю селен (IV) галогенідів

В цьому розділі буде розглянуто різні галопохідні чотирьохкоординованого селену, дія яких приводить до утворення селенвмісних гетероциклічних сполук. В науковій літературі описано синтетичне використання наступних реагентів: селен (IV) хлорид, селен (IV) бромід. Використання в органічному синтезі селен (IV) флуориду в основному стосується реакції фторування алкільних та ароматичних фрагментів

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. CABRERA, N.; MORA, J. R.; MÁRQUEZ, E.; FLORES-MORALES, V.; CALLE, L.; CORTÉS, E. QSAR and molecular docking modelling of antileishmanial activities of organic selenium and tellurium compounds. *Sar and QSAR in environmental research*. 2021, **32**(1), 29-50. doi: 10.1080/1062936X.2020.1848914
2. CAPPERUCCIA, A.; CORONNELLO, M.; SALVINI, F.; TANINIA, D.; DEI, S.; TEODORIC, E.; GIOVANNELLI, L. Synthesis of functionalised organochalcogenides and in vitro evaluation of their antioxidant activity. *Bioorganic Chemistry*. 2021, **110**(5), 104812. doi: 10.1016/j.bioorg.2021.104812
3. NASCIMENTO, D.; MARIA, L. L.; BARRETO, L.; DOS REIS, A. Y, C.; SANTOS, J. V. O.; NEGREIROS, H. A.; DA SILVA, F. C. C.; FERREIRA, P. M. P.; GONÇALVES, J. C. R.; DITZ, D.; BRAZ, D. C.; NUNES, A. M. V.; CUNHA, R. L. O. R.; MELO-CAVALCANTE, A. C.; SOUSA de C.; MARCELO, J. Antiproliferative and Genotoxic Action of an Underexploited Organotelluran Derivative on Sarcoma 180 Cells. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry - Anti-Cancer Agents)*. 2021, **21**(8), 1019-1026(8). doi: 10.2174/1871520620666200918110152
4. HALPERT, G.; HALPERIN SHEINFELD, M.; MONTERAN, L.; SHARIF, K.; VOLKOV, A.; NADLER, R.; SCHLESINGER, A.; BARSHAK, I.; KALECHMAN, Y.; BLANK, M.; SHOENFELD, Y.; AMITAL, H. The tellurium-based immunomodulator, AS101 ameliorates adjuvant-induced arthritis in rats. *Clinical & Experimental Immunology*. 2021, **203**(3), 375-384. doi: 10.1111/cei.13553

5. ASMAA, B. S.; AL-FREGI, A. A.; YOUSIF, M. Y. Synthesis and Antimicrobial Evaluation of Some New Organic Tellurium Compounds Based on Pyrazole Derivatives. *Molecules*. 2020, 25(15), 3439. doi: 10.3390/molecules25153439

6. LEITEMBERGERA, A.; SONEGOC, M. S.; GARCIA, F. D.; SANTOSA, C. F.; PICCOLIB, B. C.; SILVA, F. D.; Oliveira, C. S.; Seixasc F. K.; João L. D.; ROCHA, B. T.; NOGARA, B. T.; SCHACHT, K. M.; COLLARES S. T.; RODRIGUES, O. E. D. Synthesis and biological evaluation of new antioxidant and antiproliferative chalcogenobiotin derivatives for bladder carcinoma treatment. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2020, **28**(9), 115423. doi: 10.1016/j.bmc.2020.115423

7. MATSUMURA, M.; TAKAHASHI, T.; YAMAUCHI, H.; SAKUMA, S.; HAYASHI, Y.; HYODO, T.; OBATA, T.; YAMAGUCHI, K.; FUJIWARA, Y.; YASUIKE, L. Synthesis and anticancer activity of bis(2-arylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl) selenides and diselenides: the copper-catalyzed tandem C–H selenation of 2-arylimidazo[1,2-a]pyridine with selenium. *Beilstein J. Org. Chem.* 2020, **16**, 1075–1083. doi: 10.3762/bjoc.16.94

8. PASCHOALINA, T.; MARTENS, A. A.; OMORI, A. T.; PEREIRA, F. V.; JULIANO, L.; TRAVASSOS, L. R.; MACHADO-SANTELLI, G. M.; CUNHA, R. L. O. R. Antitumor effect of chiral organotelluranes elicited in a murine melanoma model. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2019, **27**(12), 2537-2545. doi: 10.1016/j.bmc.2019.03.032

9. KAMALA, A.; NAZARI, M. A.; YASEEND, M.; ADNAN, M.; MOHAMED, I. B.; AHAMEDE, K.; SHAH, A.; MAJIDF, A.; BHATTI, H. N. Green synthesis of selenium-N-heterocyclic carbene

compounds: Evaluation of antimicrobial and anticancer potential. *Bioorganic Chemistry*. 2019, **90**, 103042. doi: 10.1016/j.bioorg.2019.103042

10.YOSSIPOF, T. E.; BAZAK, Z. R.; KENIGSBUCH-SREDNI, D.; CASPI, R. R.; KALECHMAN, Y.; SREDNI, B. Tellurium Compounds Prevent and Reverse Type-1 Diabetes in NOD Mice by Modulating $\alpha 4\beta 7$ Integrin Activity, IL-1 β , and T Regulatory Cells. *Frontiers in Immunology*. 2019, **10**, 979. doi:10.3389/fimmu.2019.00979

11.BANDEIRAA, P. T.; DALMOLINA, M. C.; Oliveira, M. O.; Nunes, K. C.; GARCIA, F. P.; NAKAMURA, C. V.; OLIVEIRA, A. B. M.; PIOVANA, L. Synthesis, Antioxidant Activity and Cytotoxicity of N-Functionalized Organotellurides. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2019, **27**(2), 410-415. doi: 10.1016/j.bmc.2018.12.017

12.AL-FREGI, A. A.; AL-SALAMI, B. K.; AL-KHAZRAGIE, Z. K.; AL-RUBAIE, A. Z. Synthesis, Characterization and Antibacterial Studies of Some New Tellurated Azo Compounds. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*. 2019, **194**(1-2), 33-38. doi: 10.1080/10426507.2018.1470179

13.SATHEESHKUMAR, K.; RAJU, S.; SINGH, H. B.; BUTCHER, R. J. Reactivity of Selenocystine and Tellurocystine: Structure and Antioxidant Activity of the Derivatives. *Chem. Eur. J.* 2018, **24**, 17513-17522. doi: 10.1002/chem.201803776

14.ÁLVAREZ-PÉREZ, M.; Ali, W.; MARĆ, M.; HANDZLIK, J.; DOMÍNGUEZ-ÁLVAREZ, E. Selenides and Diselenides: A Review of Their Anticancer and Chemopreventive Activity. *Molecules*. 2018, **23**(3), 628. doi:10.3390/molecules23030628

- 15.SANDS, K. N.; TUCK, T. A.; BACK, T. G. Cyclic Seleninate Esters, Spirodioxyselenuranes and Related Compounds: New Classes of Biological Antioxidants That Emulate Glutathione Peroxidase. *Chemistry - A European Journal*. 2018, **24**(39), 9714-9728. doi: 10.1002/chem.201800182

- 16.ROSA, R. M.; PICCOLI, B. C.; da SILVA, F. D.; DORNELLES, L.; ROCHA, J. B. T.; SONEGO, M. S.; BEGNINI, K. R., COLLARES, T.; SEIXAS, F. K.; RODRIGUES, O. E. D. Synthesis, antioxidant and antitumoral activities of 5'-arylchalcogeno-3-aminothymidine (ACAT) derivatives. *Med. Chem. Commun.*, 2017. **8**, 408-414. doi: 10.1039/C6MD00640J

- 17.DARDIK, R.; LIVNAT, T.; HALPERT, G.; JAWAD, S.; NISGAV, Y., AZAR-AVIVI, S.; LIU, B.; NUSSENBLATT, R. B.; WEINBERGER, D.; SREDNI, B. The small tellurium-based compound SAS suppresses inflammation in human retinal pigment epithelium. *Mol. Vis.* 2016, **22**, 548-562. PMID: 27293373.

- 18.SILBERMAN, A.; KALECHMAN, Y.; HIRSCH, S.; ERLICH, Z.; SREDNI, B.; ALBECK, A. The Anticancer Activity of Organotelluranes: Potential Role in Integrin Inactivation. *Chem. Bio. Chem.* 2016, **17**(10), 918-927. doi: 10.1002/cbic.201500614

- 19.WOHLER, F. *Liebigs Ann. Chem.* 1840, **35**, 111-115. doi: 10.1002/jlac.18400350108

- 20.SCHWARZ, K.; FOLTZ, C. M. Selenium as an integral part of factor 3 against dietary necrotic liver degeneration. *J. Am. Chem. Soc.* 1957, **79**, 3292-3293. <https://doi.org/10.1021/ja01569a087>

Розділ № 7 \ Chapter № 7

**Гетеріловмісні гібридні перовскіти:
одержання, властивості та перспективи використання**

**СЛИВКА Марина, КОРОЛЬ Наталія, СЛИВКА Михайло,
ФІЗЕР Максим, СІДЕЙ Василь**

*Ужгородський національний університет, Ужгород, Україна
vasyl.sidey@uzhnu.edu.ua*

Надіслано: 24.04.2025

Прийнято до друку: 29.05.2025, протокол № 8 Вченої Ради ННІХЕ

Розміщено онлайн: 05.06.2025

Ключові слова: гібридні перовскіти, гетероциклічні сполуки, сонячна енергетика, оптоелектроніка.

1. Загальна інформація про перовскітні матеріали

1.1 Роль гібридних перовскітних матеріалів в сонячній енергетиці та електроніці.

Гібридні органічно-неорганічні перовскіти (ГОНП) є одними з найбільш перспективних матеріалів 21-го століття, оскільки цей клас сполук володіє низкою цінних властивостей та значним потенціалом для широкого спектру застосувань – від фотоелектричної техніки до оптоелектроніки та фотокаталізу, включаючи сонячні елементи, світлодіоди, детектори рентгенівського випромінювання, лазери, датчики, пристрої пам'яті, каталіз, гнучку електроніку, фотодетектори та оптичні модулятори. Легкість і простота, з якою металогалогенідні перовскіти можуть бути синтезовані, а також їх регульовані та цікаві в практичному сенсі оптичні та електронні властивості привабили дослідників з різних наукових галузей. Широке застосування ГОНП обумов-

лене можливістю регулювання їх властивостей (зокрема, ширини забороненої зони), унікальними фотофізичними характеристиками, простотою синтезу, сильною фотолюмінесценцією, хорошою мобільністю носіїв заряду, високою толерантністю до дефектів. Загальновизнаними особливостями перовскітів, що забезпечують їх конкурентоспроможність для виготовлення оптико-електронних пристроїв, є висока стійкість до дефектів, низька щільність пасток і тривалий термін служби носія, а також можливість виготовлення цих матеріалів низькотемпературною обробкою в розчині [1-7].

Сьогодні перовскітні матеріали розглядаються як перспективні й економічно ефективні альтернативи напівпровідникам III-V в оптоелектроніці, від сонячних елементів і фотодетекторів до світлодіодів (LED) [5]. Цікаво, що металогалогенідні перовскіти (МГП) одночасно добре розділяють заряд для вироблення електроенергії та агрегують заряд для випромінювання світла. Володіючи високим оптичним коефіцієнтом поглинання, пов'язаним з прямими переходами, і значною рухливістю носія заряду з великою довжиною дифузії, придатною для фотоелектричних і фотосенсорних застосувань, галогенідні перовскіти також демонструють високу ефективність випромінювання, відносно високу чистоту кольору та контрольовану смугу випромінювання, що є критично важливими характеристиками для світлодіодів [8].

Простота синтезу ГОНП також є однією з їх найбільших переваг. На відміну від класичних напівпровідників (таких як **Ge**, **Si**, **GaAs**, **CdS**, **CdSe**, **InP**), високоякісні перовскіти, завдяки властивому їм іонному характеру, можна одержати простим змішуванням відповідних вихідних розчинів при кімнатній температурі в умовах навколишнього середовища. Проста технологія виготовлення відкриває можливість інтеграції в промислове виробництво плівкових матеріалів, що дозволяє масове виробництво з низькими витратами. Застосування цих матеріалів не обмежується сонячними елементами з одним переходом: тонка хімічна настройка ширини забороненої зони матеріалу робить його особливо цікавим для застосування в тандемних сонячних елементах,

а також для виготовлення сучасних пристроїв пам'яті, дисплеїв електронних пристроїв тощо [9,10].

Більше того, здатність гібридної перовскітної структури легко вміщати широкий спектр йонів призвела до того, що ГОНП можуть проявляти широкий спектр інших перспективних для практичного застосування властивостей, таких як сегнетоелектрика, магнетизм, а також хіральність [11].

Цікаві характеристики згаданих матеріалів загалом пов'язані з їх унікальною електронною структурою, що поєднує ефективне оптичне поглинання, стійкість до дефектів та знижену рекомбінацію зарядів, що, у свою чергу, визначає їх довгу дифузію фотоносіїв та ефективне випромінювання світла.

Ще однією особливістю цих матеріалів є властива їм хімічна та структурна адаптовність, тобто можливість широко коригувати їх хімічний склад в рамках стійкої перовскітної структури. Це дозволяє легко отримувати складні структури, починаючи від об'ємних тривимірних (3D) монокристалів, шаруватих двовимірних (2D) нанолістів, (1D) волокон і нанодротів, аж до 0D-подібних квантових точок [7].

1.2. Історія розвитку перовскітних матеріалів.

Найперша дослідницька робота з МГП була проведена наприкінці 1800-х років *Уеллсом*, тоді як детальна структурна характеристика була проведена *Вебером* у 1900-х роках [1]. Їх потенційне застосування в електронних і оптичних пристроях привернуло увагу наприкінці 1990-х і на початку 2000-х, задовго до того, як захопило широке наукове співтовариство. Кількість дослідників, що працюють над ГОНП з роками суттєво зростає, що супроводжується значним збільшенням досягнень у цій галузі. За останнє десятиліття було досягнуто значних успіхів у фундаментальному розумінні, а також у потенційному застосуванні ГОНП [1, 5].

З моменту першої демонстрації в 2009 році своєї здатності перетворювати світло на струм в архітектурах сонячних елементів, сенсibilізованих барвниками, і вирішальної демонстрації в 2012 році при-таманних їм транспортних властивостей, галогенні перовскіти досягли безпрецедентного успіху, особливо в фотоелектричній галузі та світловому випромінюванні. У фотоелектричній промисловості ці матеріали відзначили вражаючу серію рекордів ефективності перетворення світлової енергії в електричну, причому найкращі показники одноперехідних і тандемних елементів на основі перовскіту показали сертифіковану ефективність у 25.2% і 29.1% відповідно, та 16.1% для невеликих модулів. Застосування МГП для випромінювання світла також продемонструвало значний успіх; з повідомленнями про те, що зовнішня квантова ефективність перевищила 20%, це кидає виклик давно встановленим тонкоплівковим технологіям [7].

У 2014 році *Тан з колегами* вперше продемонстрували світлодіоди високої яскравості на основі металоорганічних галогенідних перовскітів отриманих з розчину при кімнатній температурі [9]. Прогрес, якого ГОНП досягли за останнє десятиліття, не має собі рівних серед інших матеріалів, доступних в даний час для комерційних оптоелектронних пристроїв, такими як напівпровідники III-V, органічні матеріали та звичайні квантові точки (**CdSe**, **CdS** тощо) [5, 8]. ГОНП стали самостійним напрямом досліджень.

1.3. Загальна інформація про перовскітні матеріали.

Назва «перовскіт» походить від мінералу перовскіту **CaTiO₃**, відкритого у 1839 році *Густавом Роузом* [9, 10, 12]. Ця мінералогічна цікавинка пізніше перетворилася на, вочевидь, найбільш різноманітний і важливий клас сполук в хімії твердого тіла. Термін «перовскіти» об'єднує групу матеріалів зі структурою, аналогічною мінералу **CaTiO₃**. Основна структура галогенідного перовскіту описується узагальненою формулою **ABX₃**, де **A** – катіон з великим йонним радіусом

(зазвичай метиламоній (MA^+), формамідиній (FA^+), Cs^+ або їх комбінація), B – двовалентний катіон металу з невеликим йонним радіусом (Pb^{2+} , Sn^{2+} , Ge^{2+} , ...), а X – галогенідний аніон (I^- , Cl^- , Br^-), що відіграє структурну роль O^{2-} в оксидних перовскітах. Йони B і X утворюють координаційні октаедри $[\text{BX}_6]$, в яких центральний катіон B оточений аніонами X , розміщеними у вершинах октаедра, тоді як катіон A розміщується у порожнинах між октаедрами, врівноважуючи заряд кристалічної структури. Як правило, симетрія елементарної комірки перовскітної структури може змінюватися в широких межах в залежності від температури, призводячи до низки структурних фазових переходів; при цьому загальна будова перовскітних фаз залишається топологічно незмінною, незважаючи на деформації [7, 8, 11, 13-15].

Слід особливо зауважити, що терміни "*перовскіт*" і "*структура перовскіту*" часто використовуються як взаємозамінні. Перовскітною структурою є будь-яка структура, що відповідає структурі мінералу перовскіту CaTiO_3 , або ж демонструє спорідненість зі структурою CaTiO_3 .

Перовскіти складу ABX_3 є найбільш вивченим, але далеко не єдиним класом перовскітів. На сучасному етапі поняття «перовскіт» розширилося і їхня загальна формула поступово розвинулася від первинного AB(II)X_3 до $\text{A}_2\text{B(I)B(III)X}_6$ (галогенідні подвійні перовскіти), $\text{A}_2\text{B(IV)X}_6$ (вакансійно-впорядковані перовскіти), $\text{A}_3\text{B(III)}_2\text{X}_9$ (потрійні перовскіти), $\text{A}_4\text{B(II)B(III)}_2\text{X}_{12}$ (чотирикратні перовскіти) та інші конфігурації, де A – одновалентні органічні або неорганічні катіони, такі як CH_3NH_3^+ , $\text{NH}_2\text{CHNH}_2^+$, Cs^+ , Rb^+ , K^+ (нещодавно до них приєднались метилгідразиній (MHy) та азиридіній (AZR) [14,16]); B(I) , B(II) , B(III) і B(IV) , відповідно, означають катіони металів з різними валентними станами, наприклад Ag^+ , Cu^+ , Pb^{2+} , Sn^{2+} , Zn^{2+} , Sb^{3+} , In^{3+} , Zr^{4+} , Hf^{4+} , Te^{4+} та Sn^{4+} ; X – одновалентний галогенід-аніон (Cl^- , I^- , Br^-) або змішані галогенід-аніони.

Крім того, перовскіти та похідні перовскітів можна класифікувати на три-, дво-, одно- та нуль- вимірні на молекулярному рівні. Найпоширеніші тривимірні (3D) ГОНП відносяться до класу кристалічних сполук із загальною хімічною формулою ABX_3 , де катіони В мають шість найближчих аніонів X, утворюючи октаедри складу $[BX_6]$, які з'єднуються між собою вершинами. Кубооктаедричні порожнини (порожнечі між октаедрами) зайняті катіоном А, який повинен потрапляти у вузький діапазон іонних радіусів, щоб досягти перовскітної фази (позначається α -фазою). Це кількісно можна описати за допомогою фактора толерантності Гольдшмідта, який визначається згідно формули:

$$t = \left(\frac{r_A + r_X}{\sqrt{2}(r_B + r_X)} \right) [9-13,18],$$

де r_A , r_B та r_X – йонні радіуси частинок А, В та X; суми відповідних йонних радіусів визначають відстані А–Х та В–Х [13, 17].

Рисунок 1 ілюструє типову локацію координаційних октаедрів $[BX_6]$ та розміщення катіонів А у 3D перовскітній структурі.

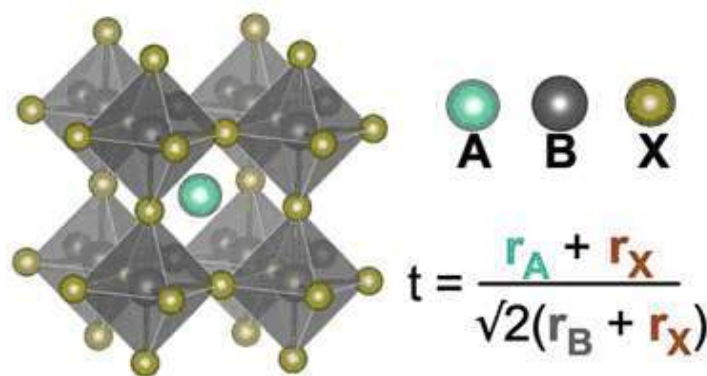


Рис. 1. Взаємне розміщення координаційних октаедрів $[BX_6]$ та катіонів А у структурі 3D перовскітів.

За допомогою цього рівняння можна визначити, чи придатний конкретний набір йонів **A**, **B** та **X** відповідних розмірів до утворення тривимірної перовскітної структури (в ідеальному випадку, $t = 1$). Ідеальна структура перовскіту базується на кубічній ґратці. Відхилення від ідеальної структури в матеріалах **ABX₃** можна передбачити через вищезгаданий фактор толерантності *Гольдшмідта* (t) [6, 9-11, 13-15]. Для стабільних перовскітних кристалів його величина коливається в межах 0.8-1.0 [13-15]. Виходячи з величини фактору толерантності, можна передбачити можливість утворення стабільної кубічної перовскітної фази певного конкретного хімічного складу [18].

Якщо йонний радіус **A** занадто малий ($t < 0.8$), він не може ефективно розділити (екранувати) дві частинки **B**, що призводить до утворення структури, де октаедри з'єднані між собою спільними ребрами, тоді як набагато більший **A** ($t > 1$) призведе до утворення октаедричних структур нижчої розмірності, які можуть не сприяти ефективному концентруванню сонячних фотонів через більшу ширину забороненої зони [19].

У ГОНП розмір катіону **A** визначає вимірність та стабільність сполуки в цілому. Вимірність перовскітів можна поділити на три окремі категорії – структурну, електронну та вимірність форм-фактора [14]. **Електронна вимірність** напівпровідникового матеріалу залежить від просторової свободи електронного заряду в ньому. Якщо один або кілька вимірів достатньо малі, щоб обмежити хвильову функцію електронного стану, активуються ефекти квантового обмеження. Утримання може відбуватися в одному напрямку, змушуючи заряд рухатись у площині (2D), носії заряду можуть бути змушені рухатись лише в одному напрямку (1D), коли два інші заборонені. Обмеження також може бути уздовж усіх трьох просторових напрямків, таким чином створюючи квантову точку (0D), де дозволені лише дискретні енергії. Зменшуючи вимірність, змінюються теплові, оптичні, електронні, хімічні та механічні властивості. Наприклад, 0D -матеріали мають проміжні властивості між типовими властивостями окремих (дискретних)

молекул і об'ємними напівпровідниками. Можливість легкого доступу до граничних випадків фізики напівпровідників зумовлює їх використання у широкому діапазоні технологічних застосувань [9].

Низьковимірні перовскіти можна отримати або шляхом проектування геометрії кристалів (нанопластики, нанодропи та нанокристали), або шляхом налаштування складу та стехіометрії для переведення кристалічної структури в низьковимірну.

Структурна вимірність характеризується особливостями кристалічної структури (об'ємна, плоска, лінійна або кластерна). Не всі матеріали, які є структурно низьковимірними, також є електронно низьковимірними, хоча часто структурна й електронна вимірність співпадає, як, наприклад, у галогенідно-свинцевих перовскітів, оскільки атомні орбіталі Pb та аніонів галогену з'єднуються тривимірно, утворюючи 3D електронну вимірність. Висока (3D) електронна вимірність важлива для малої ширини забороненої зони та ізотропної високої мобільності носіїв заряду. Фотогенеровані екситони зв'язані слабо і можуть вільно рухатись у всіх напрямках всередині неорганічної ґратки з великою довжиною дифузії (~1 мкм). Завдяки цим властивостям, 3D перовскіти є високоефективними для використання в ролі світлопоглинаючого шару для сонячних елементів [9].

Типові 3D сонячні елементи, створені на їх основі, забезпечують високу ефективність перетворення енергії (PCE), проте їх практичне впровадження гальмується двома основними проблемами: токсичністю атомів Pb та нестабільністю при дії вологи, температури, УФ-випромінювання [20, 21]. Щоб подолати проблему стабільності, були зроблені спроби різних стратегій, таких як інженерія інтерфейсу, пасивація дефектів, допінг, а також інкапсуляція. Хоча ці методи успішно модифікували властивості перовскітних матеріалів, вони не можуть докорінно змінити властиву йому структуру. Як наслідок, потенціал для покращення стабільності залишався обмеженим [20, 22].

Одним з найефективніших шляхів підвищення стабільності є введення великих органічних гідрофобних катіонів в октаедричний неорганічний каркас. Проте, використання катіонів, радіуси яких не задовільняють вимоги щодо фактору толерантності Гольдшмідта ($t \neq 0.8-1.0$), спричинює розпад 3D перовскітної структури шляхом її розщеплення уздовж кристалографічних площин, утворюючи 2D структури, квазі-2D, 1D і 0D структури [20]. Молекулярні низьковимірні перовскіти утворюються в результаті періодичного розподілу металогалогенідних октаедрів, з'єднаних за допомогою вершин, ребер або граней, оточених іншим катіонним (A) компонентом. Октаедри можуть розташовуватися у площинах (шарами), у вигляді дроту або ізольованих кластерів, утворюючи відповідно 2D, 1D або 0D структури. Спільне поєднання октаедрів за допомогою вершин є найбільш поширеним варіантом і може існувати в 0D, 1D, 2D і 3D структурах. Поєднання ж їх за допомогою ребер відбувається лише в сполуках 0D, 1D та 2D, тоді як за допомогою граней – може існувати лише в 0D та 1D [9].

Зменшення вимірності від 3D до 0D впливає на три фактори, критичні для технологічних застосувань. Збільшується ширина оптичної забороненої зони і енергія зв'язку екситонів. У той же час рухливість носіїв заряду та їх дифузійна довжина мають дедалі сильнішу залежність від кристалографічних напрямків. Ці ефекти можна контролювати та використовувати, адаптуючи їх до вимог технологічного застосування, для якого вони розроблені [9].

Низьковимірні перовскітні матеріали продемонстрували значне покращення стабільності пристроїв порівняно з 3D перовскітами завдяки їх підвищеній гідрофобності та пригніченій міграції йонів [23]. Примітно, що введення гідрофобних органічних катіонів покращує не лише стійкість перовскіту до дії вологи – одночасно покращується термостабільність, фотостабільність і фазова стабільність. Великі органічні катіони утворюють додатковий захисний бар'єр, що перешкоджає проникненню молекул H_2O в неорганічний шар, тим самим перешкоджаючи швидкому розкладанню перовскітів. Крім

того, в 2D перовскітах існують різні сили взаємодії: сильний йонний і ковалентний зв'язок в неорганічному шарі, слабкі сили Ван-дер-Ваальса в органічних шарах, а також зв'язки між органічним та неорганічним шарами (координаційні зв'язки між амонієвою групою і **Pb**, водневий зв'язок між галогеном і амонієвою групою), що може додатково поліпшити фазову стабільність 2D перовскіту. Таким чином, 2D перовскіти мають чудову структурну та екологічну стабільність порівняно з 3D аналогами. [20, 23].

Крім того, на відміну від традиційних 3D перовскітів, 2D перовскіти характеризуються структурним різноманіттям, зумовленим тим, що різні методи органічного синтезу можуть бути використані для отримання й вивчення великої кількості різноманітних органічних катіонів. Отже, вибір органічних катіонів надає високий ступінь гнучкості в налаштуванні фотоелектричних характеристик 2D перовскітів. Додатково, маніпулюванням кількістю неорганічних шарів (вимірна інженерія) можна досягти різних бажаних оптоелектронних властивостей [17, 23, 24].

Вимірна інженерія передбачає змішування 3D перовскіту під час чи після процесу виготовлення з гібридними металогалогенідними видами, що містять решітки нижчої структури (наприклад, 2D, 1D або навіть 0D), з утворенням 3D/2D (квазі-2D), 3D/1D чи 3D/0D перовскітів. Також кількість неорганічних шарів (n), розділених одним шаром органічних катіонів, можна налаштовувати, змінюючи стехіометричне співвідношення вихідних компонентів [17]. Переваги такої структурної модуляції подвійні. По-перше, у порівнянні з їхніми 3D-аналогами, покращується стабільність в результаті включення внутрішньо більш гідрофобних, відносно громіздких органічних катіонів. По-друге, це надає значний простір для інженерії та дослідження матеріалів, оскільки стеричні обмеження, накладені на органічні катіони, для формування 3D-перовскітів (що зазвичай оцінюються фактором толерантності Гольдшмідта) більше не актуальні [20, 25].

Регулювання кількості неорганічних шарів (n) між двома шарами

органічних компонентів приводить до зміни вимірності від 3D через квазі-2D до 2D структури. [14], $n = 1$ для 2D фази, $n = 2-7$ для квазі-2D фаз і $n = \infty$ для 3D фази [8]. При цьому, ширина забороненої зони, енергія зв'язку екситонів, термічна стійкість і стійкість до зовнішніх впливів можуть бути налаштовані в широкому діапазоні. Вони мають унікальні оптичні та транспортні властивості заряду, але також високі втрати напруги розімкнутого ланцюга (V_{oc}) [3]. Поєднання 3D з низьковимірними перовскітами часто використовується як підхід для досягнення балансу між ефективністю та стабільністю [25]. Вимірна інженерія перовскітних плівок вимагає тонкого балансу 2D і 3D складу перовскіту, щоб скористатися специфічними властивостями кожної фази матеріалу [26].

1.4. Низьковимірні перовскіти.

Двовимірні (2D) перовскіти складаються з низки поперемінно розташованих неорганічних і органічних шарів. Вони мають структуру квантової ями: неорганічний шар «колодязь» складається з галогенідів металів, а ізоляційний шар органічного катіона діє як «бар'єр» [24]. 2D галогенідні перовскіти, структурно більш різноманітні і тому створюють функціональні можливості набагато ширші, ніж 3D-перовскіти. Вони поєднують електронну функціональність органічних напівпровідників з м'якою та динамічною галогенідною перовскітною решіткою, пропонуючи можливості для адаптації енергетичного ландшафту, динаміки решітки та носіїв заряду, а також властивостей транспорту електрон/йон для різних фундаментальних досліджень та для застосування в оптоелектронних пристроях [21]. У таких сполуках неорганічні шари утворюють природні квантові структури, і ця особливість сильно збільшує енергію зв'язування екситонів і покращує квантовий вихід фотолюмінесценції (PLQY) [16]. В загальному випадку, завдяки квантовому і діелектричному утриманню, шаруваті перовскіти поведуться, як множинні квантові структури, заборонена зона й енергія зв'язування екситонів зменшується зі збільшенням значення (n) [27].

2D перовскіти можна описати, як похідні від 3D структури шляхом розрізання неорганічних шарів уздовж кристалографічних площин (100), (110) або (111) [16, 19, 24].

Найпоширенішими класами низковимірних перовскітів є двовимірні перовскіти типів *Радлесдена-Поппера* / *Ruddlesden-Popper* (2D **RP**) та *Діона-Джакобсона* / *Dion-Jacobson* (2D **DJ**) з розрізом уздовж (100) [14, 17].

Двовимірні (2D) шаруваті перовскіти відповідають стехіометрії A'_2BX_4 чи $A'BX_4$ в яких перовскітні шари розділені органічними одновалентними або двовалентними (A') катіонами. Більш загальна формула, що описує 2D і квазі-2D перовскіти – $(A')_m(A)_{n-1}B_nX_{3n+1}$, де A' вказує на двовалентний ($m = 1$) або одновалентний ($m = 2$) катіон, n – кількість шарів 3D структури між сусідніми шарами громіздких органічних катіонів, A – органічний катіон невеликого розміру, (зазвичай Cs^+ , FA , чи MA), X – галогенідний аніон, M – катіон двовалентного металу (зазвичай Pb^{2+} або Sn^{2+}) [11, 14].

Одним з найбільш досліджених класів 2D і квазі-2D перовскітів є вже згадані перовскіти *Радлесдена-Поппера* / (2D, **RP**) з загальною формулою $A'_2A_{n-1}M_nX_{3n+1}$, де A' – великий одновалентний органічний катіон. Міжшарова область 2D RP складається з громіздких йонів (A'), таких як довголанцюгові алкіл-, арил-, адамантил-, алкілфеніл-, амонієві катіони, похідні тіофену, фурану і гетероциклічні нітрогенвмісні катіони (найчастіше використовують бутиламін (**BA**) і фенілетиламін (**PEA**)) [14, 17, 27].

Інший класом 2D перовскітів, який привертає значну увагу дослідників, є родина перовскітів *Діона-Джакобсона* (2D, **DJ**) (*Dion-Jacobson family*). Загальна формула DJ перовскітів $A'A_{n-1}M_nX_{3n+1}$. Найпоширенішими A' – катіонами є 4-(ammoniomethyl)piperidinium (**AMP** чи **4AMP**); **3AMP**, 1,4-phenylendi-methan ammonium (**PDMA**). Основна відмінність між **RP** і **DJ** перовскітами полягає в тому, що неорганічні шари в 2D **DJ** перовскіті розділені одним шаром двовалентного великогабаритного органічного катіону, а у **RP** перовскітах –

двома шарами одновалентного великогабаритного органічного катіону [14, 21, 24]. У перовскітах 2D **RP** органічний і неорганічний шари з'єднані між собою за допомогою йонних та водневих зв'язків, тоді як сили Ван-дер-Ваальса зв'язують два шари йонів амонію в органічному шарі. У зв'язку з нахилом октаедрів [**PbI**₆] відбувається фіксоване зміщення між неорганічними шарами в 2D **RP** перовскітах. Октаедричні шари в фазі **RP** мають шахову конфігурацію зі зсувом (1/2, 1/2) в ***ab***-площині. Перевага діамонієвих катіонів полягає в тому, що кожен йон діамонію може утворювати водневі зв'язки з сусідніми октаедричними шарами з обох боків і ефекту Ван-дер-Ваальса не має, тож відстань між неорганічними шарами зменшується. Крім того, лінійність катіонів діамонію в перовскітах 2D **DJ** призводить до відсутності бічного відносного зсуву між сусідніми неорганічними шарами ((0.0) зсув) [20]. Завдяки досягненню високої ефективності перетворення енергії, що супроводжується вражаючою стабільністю, квазі-2D **DJ** перовскітні сонячні елементи (PSCs) останнім часом привернули велику увагу в цій галузі [21].

Третім видом двовимірних перовскітів є перовскіти зі змінними катіонами в міжшаровому просторі (**ACI**), тобто гофровані (110) перовскіти й перовскіти, що є частково гофрованими – (100). Вони можуть бути виготовлені шляхом поєднання двох різних органічних компонентів [17]. У перовскітах **ACI** є (1/2.0) зсув. Вони не поширені серед галогенідних перовскітів [20], відомо лише біля десятка сполук галогенідного типу з загальним складом ***AA'BX***₄, однак інтерес до гофрованих (110) перовскітів зростає і їх кількість постійно збільшується, оскільки через великий ступінь структурної деформації в цих сполуках вони часто демонструють широкосмугову емісію з високим PLQY, що пояснюється самозахопленими екситонами (STE). Наявність цього випромінювання породило надії на пошук нових люмінофорів, привабливих для дисплеїв, світлодіодів білого світла та освітлення [12]. Гофровані 2D перовскіти дозволяють отримувати матеріали що проявля-

ють фотолюмінесцентні властивості у більш широких діапазонах довжин хвиль і температур, охоплюючи вузьке випромінювання. Такі перовскіти є привабливими оптоелектронними матеріалами. У порівнянні з традиційними двовимірними перовскітами **RP** та **DJ**, **ACI**-фазні перовскітні сонячні елементи досягли відносно вищої ефективності перетворення енергії до 19.3%, що має різну електронну структуру щодо налаштування забороненої зони. Завдяки альтернативному розташуванню катіонів, наприклад, **GA** (гуанідин) та **MA**, структура перовскіту **ACI** має найменшу міжшарову відстань та екваторіальні кути **Pb–I–Pb** в октаедрах наближені до 180°. Сильне антизв'язуюче зчеплення **Pb–I** перовскіту **ACI** збільшує валентну зону максимуму і, таким чином, зменшує його заборонену зону [20].

Рисунок 2 схематично ілюструє взаємне розміщення координаційних октаедрів та органічних катіонів у 2D та квазі-2D (quasi-2D) гібридних перовскітах типу **DJ**, **RP** та **ACI** при розрізанні неорганічних шарів уздовж кристалографічної площини (100).

Подальше зменшення вимірності приводить до утворення 1D перовскітів, що являють собою ланцюги металогалогенідних октаедрів, оточених з усіх сторін органічними катіонами. У 1D перовскітах металогалогенідні октаедричні елементи **[BX₆]** можуть бути з'єднані спільними вершинами, ребрами або гранями, що веде до утворення 1D нанодроти, оточеного органічними катіонами [11, 19]. Вся конфігурація може мати як лінійну, так і зигзагоподібну будову. Варто зазначити, що не існує універсальної хімічної формули 1D перовскітів, співвідношення компонентів у 1D перовскітах може змінюватися в залежності від способів з'єднання та залучених органічних катіонів.

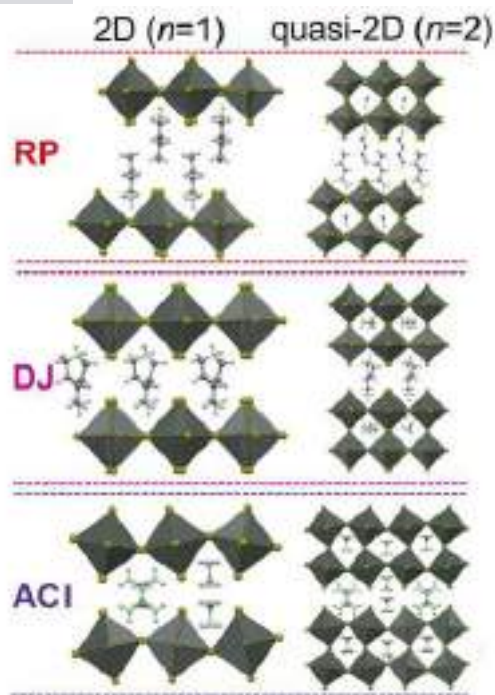


Рис. 2. Взаємне розміщення координаційних октаедрів та органічних катіонів у 2D та квазі-2D (quasi-2D) гібридних перовскітах типу DJ, RP та ACI при розрізанні неорганічних шарів уздовж кристалографічної площини (100)

Зниження розмірності, спричинене розміром органічного ліганду (2D, 1D, 0D), обмежує екситон через квантове та діелектричне обмеження з високими енергіями зв'язування екситонів. Низьковимірні перовскіти мають недоліки у вигляді широкої оптичної забороненої зони та обмеженого перенесення заряду, що є двома несприятливими умовами для фотоелектричних пристроїв [4]. Але, у свою чергу, це є перевагою для застосування у сучасних пристроях пам'яті, мемристорах [11]. Велика ширина забороненої зони неорганічних ґраток 1D та електронна ізоляція неорганічних ланцюгів забезпечують чудові характеристики резистивного перемикавання порівняно з 3D перовскітами – нижчі струми вимкнення, вище співвідношення ввімкнення/вимкнення між станами мемопору, а також операції зчитування та виведення наднизької потужності [28].

Низьковимірні 1D перовскіти значно менш досліджені порівняно з 2D і 3D перовскітами. На думку деяких вчених, ці типи галогенідів, особливо 1D і 0D, мають мало спільного з 3D-структурою перовскіту, і тому їх не слід ідентифікувати як перовскіти. Попри це, термін "перовскіт" для цих низьковимірних структур є широковживаним у літературі [15].

1D галогенні перовскіти можуть використовуватися у фотоприймачах і лазерах, у сонячних елементах у вигляді 1D/3D перовскітів [3, 29], однак їх використання в інших пристроях є складним через їх грубу структуру та неповне покриття поверхні, що призводить до погіршення продуктивності [3].

0D-структури також мають різні стехіометрії, наприклад, A_4PbX_6 , і вони складаються з повністю ізольованих октаедрів $[BX_6]$ або кластерів галогенідів свинцю чи інших металів. У більшості випадків ізоляція досягається за рахунок використання великих органічних катіонів [15]. Ця ізоляція ділянки частково пригнічує утворення електропровідної зони між металогалогенідними октаедрами, забезпечуючи властивості 0D. Ступінь електронної ізоляції залежить від двох основних факторів: розміру катіона A , який регулює міжвузловий простір (налаштування октаедрової ізоляції), і молярного співвідношення B і X , що визначає стехіометрію [9].

Як правило, у 0D перовскітах металогалогенідна одиниця (квадратна, пірамідальна, октаедрична, дифеноїдальна) ізольована та оточена громіздкими органічними лігандами, що підтримують сильно зв'язані екситони, які можуть радіаційно розслаблятися через край зони. Знижена вимірність цих матеріалів додатково дозволяє вловлювати утворені екситони в ділянки решітки за рахунок перехідних структурних деформацій. Таке самозахоплення екситонів полегшується завдяки м'якій природі матеріалу та сильному електрон-фононному зв'язку. Рекомбінація цих самозахоплених екситонів (STE) призводить до широкої смуги випромінювання з загальним довшим часом життя [4].

Участь гратчастих фононних мод ще більше розширює профіль випромінювання з супутнім розсіюванням енергії збудження (зсув Стокса) через значну структурну реорганізацію збудженого стану [4]. 0D гібридні перовскіти часто засновані на нетоксичних елементах і показали вищу стабільність в умовах навколишнього середовища в порівнянні зі своїми 3D аналогами. Всі ці особливості роблять їх привабливими для виготовлення наступного покоління фотоелектричних пристроїв [4], однак їх продуктивність поки відстає від характеристик 3D-галогенідів через їх випадкову орієнтацію та надлишок органічних лігандів на їх поверхні, які зменшують рухливість носіїв [3].

1.5 Синтетична універсальність та оптико-електронне налаштування ГОНП.

Стрімкий розвиток сучасних технологій вимагає нових багатофункціональних матеріалів. Висока ефективність фотоперетворення та можлива низька вартість матеріалів зробили гібридні перовскіти гідним конкурентом для кремнієвої або іншій напівпровідникової фотоелектрики [10]. ГОНП є унікальною динамічною системою, структурні та хімічні процеси якої мають значний вплив на її фізичні властивості та продуктивність на рівні пристрою. Змінюючи склад, кристалічну структуру і вимірність гібридних перовскітів можна регулювати їх властивості з оптимальними значеннями для конкретної області практичного застосування [14]. Модуляція вимірності від 3D до 0D структур зумовлює значні варіації їхніх оптичних та електричних властивостей: стабільність, транспорт носіїв заряду, ширину забороненої зони, процеси рекомбінації, толерантність до дефектів. Відповідні характеристики можуть бути точно налаштовані для реалізації різноманітних оптоелектронних застосувань, що пропонує потенціал для індивідуальних властивостей і конкретного використання за допомогою структурного дизайну. Зміна кожного компонента структури буде впливати на властивості, а кількість неорганічних шарів у кінцевому матеріалі

регулюється стехіометричним співвідношенням компонентів реакції. [24]

Особливо привабливою для дослідників є можливість впливати на оптоелектронні властивості низьковимірних перовскітів шляхом підбору відповідних катіонів. Структурний дизайн за допомогою введення органічних катіонів різноманітної структури зумовлює одержання нових сполук із властивостями, що задовільняють різноманітні потреби оптоелектроніки. Розробка мультифункціональних матеріалів із комбінованими властивостями сприяє комплексному і різноманітному застосуванню гібридних матеріалів у сучасній електроніці [8, 9]. Загалом більші енергії зв'язування екситонів, регульована довжина хвилі випромінювання, вузьке випромінювання, низькі нерадіаційні втрати і каскадні енергетичні структури сприяють швидкій радіаційній рекомбінації, як це вимагається, наприклад, у світлодіодах. Менші енергії зв'язку приводять до ефективної екситонної дисоціації на вільні носії, як це необхідно у фотовольтаніці і фотодетекторах. Октаедричні деформації і нахили в межах 2D шарів породжують п'єзо- і сегнетоелектричні ефекти. Хіральність органічних катіонів дозволяє випромінювати або виявляти поляризоване світло і нелінійні оптичні реакції. Статичні та динамічні структурні дефекти мають глибокий вплив на ширину лінії фотолюмінесценції та PLQY (енергетичне безладдя, екситон-фононний зв'язок тощо) [27]. Часто для синтезу низьковимірних перовскітів використовують органічні шари, котрі містять функціональні групи, що збільшує функціональність кінцевих матеріалів [24]. Крім цього, нещодавно відбулося зміщення фокусу на введення органіки, що бере участь у транспортуванні та розподілі заряду в гібридному матеріалі, а не лише впливає на вимірність і стабільність перовскіту [4]. Залежно від того, які атоми чи молекули використовуються в структурі, перовскіти можуть мати вражаючий спектр цікавих властивостей, включаючи надпровідність, гігантський магнітоопір, спін-залежний транспорт (спінтроніка) і каталітичні властивості. У різних

сферах застосування ГОНП практично можуть бути використані в різних формах, починаючи від об'ємних монокристалів (наприклад, у гамма- та рентгенівських детекторах) до полікристалічних плівок (наприклад, у фотоелектричних системах, фотодетекторах та світлодіодах) та колоїдних нанокристалів (наприклад, у рідкокристалічних дисплеях та майбутніх квантових джерелах світла). Тому перовскіти представляють захоплюючий простір для фізиків, хіміків і вчених-матеріалознавців [27, 30].

1.6. Роль теоретичного моделювання у створенні перовскітних матеріалів.

Через величезну різноманітність органічних амінів, що можуть розглядатись у якості потенційних спейсерів для низьковимірних гібридних перовскітів, та можливість їх комбінування з різними металами та галогенідами, пошук ефективних фотоелектричних сполук схожий на пошук голки у копиці сіна. Багато досліджень проводилось шляхом підбору випадкових так званих спейсерів (крупних катіонів-заповнювачів міжоктаедричного простору в перовскітних структурах) методом «проб і помилок» з обмеженою здатністю передбачити результуючу структуру цих синтетичних експериментів [14]. Щоб зменшити витрати експериментальних ресурсів і часу, дослідникам слід попередньо проводити теоретичні комп'ютерні дослідження для пошуку потенційно ефективних сполук. Використовуючи великий набір даних від спільноти дослідників перовскітів як основу, композиційна інженерія в поєднанні з сучасними системами машинного навчання може забезпечити швидший перехід перовскітної науки та технології до комерціалізації. Ґрунтуючись на багатьох існуючих експериментальних та обчислювальних даних, технологія машинного навчання поступово відіграла важливу роль у дослідженні перовскітів. Також ефективною є стратегія використання моделі машинного навчання, побудованої на

основі експериментальних перовскітів та неперовскітів, для прогнозування ймовірності утворення великих кількостей невідомих потенційних перовскітів [31]. Незважаючи на те, що відкриття величезного простору нових матеріалів пропонує багато потенційних переваг не тільки для вдосконалення мобільності носіїв заряду, але й, наприклад, для погоні за безсвинцевими матеріалами, воно також пропонує нові виклики. Тут обчислювальний скринінг, заснований на розрахунках (FPC та DFT), допоможе звужити величезний простір параметрів. З теоретичної точки зору, точний опис ГОНП є дуже вимогливим. Виражені багаточастинкові ефекти, значний спін-орбітальний зв'язок і сильна взаємодія носіїв заряду з коливаннями решітки вимагають методології, що виходить за рамки стандартної DFT, навіть для суто структурних властивостей [32].

Безперервний розвиток обчислювальних систем, цілеспрямоване і систематичне дослідження величезної групи першопринципних методів і зростаюча потужність суперкомп'ютерних інфраструктур тепер дозволяють проводити швидкий скринінг матеріалів, сприяючи швидкому виявленню потенційних матеріалів-кандидатів. Подальші поліпшення в цій галузі також можуть в кінцевому підсумку впливати з більш широкого використання машинного навчання або «штучного інтелекту» в таких спробах відбору. У той час як такі підходи швидкого скринінгу вже дозволяють оцінити відносно прості параметри, такі як хімічна стабільність, зонна структура та результуючі маси носіїв заряду, більш складні розрахунки все ще створюють труднощі. Зокрема, повна оцінка рухливості носіїв заряду спирається на точний розрахунок електрон-фононних зв'язків, які ще необхідно привести в доступність справжніх підходів швидкого скринінгу [10].

Підходи до композиційного проектування можуть бути зроблені шляхом вибору катіона металу, галогенідного аніона, органічного спейсерного (або ж розпірного) катіона та товщини неорганічного шару для розробки ефективного матеріалу на основі 2D-галогенідних перовскітів. Одним із основних факторів, що може суттєво вплинути

на електронні та оптичні властивості кінцевого матеріалу є органічний спейсерний катіон. Геометрія розпірних катіонів має значний вплив на структурні спотворення та октаедричний нахил металогалогенідного неорганічного шару, які визначають ширину забороненої зони та енергію зв'язування екситонів. Крім того, обмеження руху носіїв може бути зменшено шляхом включення розпірних катіонів, які мають кращу здатність транспортування заряду і здатні зменшувати відстані між неорганічними шарами. Введення катіона, який має спряжені електронні системи та здатність утворювати міцні Н-зв'язки, збільшує можливість перенесення заряду між неорганічним та органічним шарами з покращеним вирівнюванням забороненої зони. Крім того, розпірні катіони, що мають компакту структуру, можуть зменшити розділення неорганічного шару та спотворення геометрії координаційних октаедрів. Отже, катіонна інженерія може бути точним та ефективним способом зробити правильний вибір 2D-ГОНП, що призводить до покращення продуктивності фотоелектричних пристроїв. Однак необхідне ефективне теоретичне дослідження для розуміння керуючих факторів, що стоять за впливом спейсера на геометрію металогалогенідного шару та властивості системи перовскіту. Очікується, що теоретичні дослідження зроблять значний внесок у з'ясування взаємозв'язків між вибором катіона-спейсера, і властивостями отриманого перовскіту [33].

2. Переваги і недоліки використання гетероциклів для створення перовскітних матеріалів

Низьковимірні перовскіти демонструють чудову стабільність, структурну різноманітність і регульовані заборонені зони, що робить їх дуже перспективними для застосування в різних галузях оптоелектроніки. Незважаючи на свої переваги, ізоляційна природа органічних катіонів знижує поглинаючі та провідні властивості, що призводить до нижчої ефективності пристрою. Дієвим способом обійти подібного роду проблеми є інтеграція молекул, що містять

$(\text{H}_2\text{MPz})_3\text{Pb}_2\text{Br}_{10} \cdot 2\text{DMAc}$, $(R/S)-(\text{H}_2\text{MPz})\text{PbBr}_4 \cdot 0.5\text{MeCN}$ та $(R/S)-(\text{H}_2\text{MPz})_2\text{Pb}_2\text{Br}_8 \cdot \text{DCM}$. Примітно, що всі вони демонструють ультраширокопосмугове випромінювання та хірооптичні сигнали. Перовскіти із **DMAc** та **MeCN** навіть досягають білого кругово поляризованого випромінювання з високим дисиметричним коефіцієнтом. Цей новий тип гібридних перовскітів привертає увагу та знаходить застосування в хірооптичних полях завдяки широко та легко настрайованим фотофізичним властивостям [139].

Acknowledgment

Дослідження проводились за підтримки Проєкту МОН України № Державної реєстрації 0123U101738 та Проєкту МОН України № Державної реєстрації 0124U000364.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. DEY, A.; YE, J.; DE, A.; DEBROYE, E.; HA, S. K.; BLADT, E.; KSHIRSAGAR, A. S.; WANG, Z.; YIN, J.; WANG, Y.; QUAN, L. N.; YAN, F.; GAO, M.; LI, X.; SHAMSI, J.; DEBNATH, T.; CAO, M.; SCHEEL, M. A.; KUMAR, S.; STEELE, J. A.; GERHARD, M.; CHOUHAN, L.; XU, K.; WU, X.-G.; LI, Y.; ZHANG, Y.; DUTTA, A.; HAN, C.; VINCON, I.; ROGACH, A. L.; NAG, A.; SAMANTA, A.; KORGEL, B. A.; SHIH, C.-J.; GAMELIN, D. R.; SON, D. H.; ZENG, H.; ZHONG, H.; SUN, H.; DEMIR, H. V.; SCHEBLYKIN, I. G.; MORASERÓ, I.; STOLARCZYK, J. K.; ZHANG, J. Z.; FELDMANN, J.; HOFKENS, J.; LUTHER, J. M.; PÉREZ-PRIETO, J.; LI, L.; MANNA, L.; BODNARCHUK, M. I.; KOVALENKO, M. V.; ROEFFAERS, M. B. J.; PRADHAN, N.; MOHAMMED, O. F.; BAKR, O. M.; YANG, P.; MÜLLER-BUSCHBAUM, P.; KAMAT, P. V.; BAO, Q.; ZHANG, Q.; KRAHNE, R.; GALIAN, R. E.; STRANKS, S. D.; BALS, S.; BIJU, V.; TISDALE, W. A.; YAN, Y.; HOYE, R. L. Z.; POLAVARAPU, L. State

of the Art and Prospects for Halide Perovskite Nanocrystals. *ACS Nano* 2021, **15** (7), 10775-10981.
<https://doi.org/10.1021/acsnano.0c089032>

2. FAROOQ U, WANG J., PAN ZH., LI ZH. Empowering Indoor Photo-voltaics: Stable Lead-Free Perovskites and Beyond. *Solar RRL* 2018, **7**, 2400028. <https://doi.org/10.1002/solr.202400028>

3. JONATHAN L., DIGUNA L.J., SAMY O., MUQOYYANAH M., BAKAR S.A., BIROWOSUTO M.D., AMINE EL MOUTAOUAKIL. Hybrid Organic–Inorganic Perovskite Halide Materials for Photovoltaics towards Their Commercialization. *Polymers* 2022, **14**(5), 1059. <https://doi.org/10.3390/polym14051059>

4. BISWAS A., BAKTHAVATSALAM R., BAHADUR V., BISWAS CH., MALI B.P., KUMAR S.S. RAAVI, RAJESH G. GONNADE, JANARDAN KUNDU Lead-free zero dimensional tellurium(iv) chloride-organic hybrid with strong room temperature emission as a luminescent material. *J. Mater. Chem. C*, 2021, **9**, 4351-4358. <https://doi.org/10.1039/D0TC05752E>

5. TAO HUANG T., ZOU B. Luminescent Behavior of Sb³⁺-Activated Luminescent Metal Halide. *Nanomaterials* 2023, **13**(21), 2867. <https://doi.org/10.3390/nano13212867>

6. WU H., · GE Y., · NIU G., NIU G., TANG J. Metal Halide Perovskites for X-Ray. *Detection and Imaging Matter* 2021, **4** (1), 144-163. <https://doi.org/10.1016/j.matt.2020.11.015>

7. QUARTI C., KATAN C., EVEN J. Physical properties of bulk, defective, 2D and 0D metal halide perovskite semiconductors from a symmetry perspective. *J. Phys. Mater.* 2020, **3**, 042001. <https://doi.org/10.1088/2515-7639/aba6f6>

8. DO Q.-H., RÉMI A., RATIER B., BOUCLÉ J. Improving Device-to-Device Reproducibility of Light-Emitting Diodes Based on Layered Halide Perovskites. *Electronics*. 2024, **13**(6), 1039. <https://doi.org/10.3390/electronics13061039>

9. TRIFILETTI V., ASKER C., TSEBERLIDIS G., RIVA S., ZHAO K., TANG W., BINETTI S., FENWICK O. Quasi-Zero Dimensional Halide Perovskite Derivates: Synthesis, Status, and Opportunity *Front. Electron.*, 2021, **11**, 2. <https://doi.org/10.3389/felec.2021.758603>

10. LUKAS SCHMIDT-MENDE, VLADIMIR DYAKONOV, SELINA OLTHOF, FERAY ÜNLÜ, KHAN MORITZ, TRONG LÊ, SANJAY MATHUR, ANDREI D. KARABANOV, DORU C. LUPASCU, LAURA M. HERZ, ALEXANDER HINDERHOFER; FRANK SCHREIBER, ALEXEY CHERNIKOV, DAVID A. EGGER, OLEKSANDRA SHARGAIEVA, CATERINA COCCHI, EVA UNGER, MICHAEL SALIBA, MAHDI MALEKSHAHI BYRANVAND, MARTIN KROLL; FREDERIK NEHM; KARL LEO, ALEX REDINGER, JULIAN HÖCKER, THOMAS KIRCHARTZ, JONATHAN WARBY; EMILIO GUTIERREZ-PARTIDA; DIETER NEHER, MARTIN STOLTERFOHT, ULI WÜRFEL, MORITZ UNMÜSSIG, JAN HERTERICH, CLEMENS BARETZKY, JOHN MOHANRAJ, MUKUNDAN THELAKKAT, CLÉMENT MAHEU, WOLFRAM JAEGERMANN; THOMAS MAYER, JANEK RIEGER, THOMAS FAUSTER, DANIEL NIESNER, FENGJIU YANG, STEVE ALBRECHT, THOMAS RIEDL, AZHAR FAKHARUDDIN, MARIA VASILOPOULOU, YANA VAYNZOF, DAVIDE MOIA, JOACHIM MAIER, MARIUS FRANCKEVIČIUS, VIDMANTAS GULBINAS, ROSS A. KERNER, LIANFENG ZHAO, THOMAS BEIN, FABIO MATTEOCCI, LUIGI ANGELO CASTRIOTTA, ALDO DI CARLO, MATTHIAS SCHEFFLER, CLAUDIA DRAXL Roadmap on organic–inorganic hybrid perovskite

semiconductors and devices. *APL Mater.* 2021, **9**, 109202.
<https://doi.org/10.106320/5.0047616>

11. PIETROPAOLO A., MATTONI A., PICA G., FORTINO M., SCHIFINO G., GRANCINI G. Rationalizing the design and implementation of chiral hybrid perovskites. *Chem.* 2022, **8**, 5, 1231-1253.
<https://doi.org/10.1016/j.chempr.2022.01.014>

12. ZHU T., GONG X. Low-dimensional perovskite materials and their optoelectronics *InfoMat.* 2021, **3**(10) 1039-1069.
<https://doi.org/10.1002/inf2.12211>

13. McNULTY J.A., LIGHTFOOT PH. Structural chemistry of layered lead halide perovskites containing single octahedral layers. *CHEM. CRYSTENG.* 2021, **8**, 4, 485-513.
<https://doi.org/10.1107/S2052252521005418>

14. HOYE R.L.Z., HIDALGO J., JAGT R.A., CORREA-BAENA J.-P., FIX T., MACMANUS-DRISCOLL J.L. The Role of Dimensionality on the Optoelectronic Properties of Oxide and Halide Perovskites, and their Halide Derivatives. *Advanced Energy Materials.* 2021, **12** (4), 2100499.
<https://doi.org/10.1002/aenm.202100499>

15. MAZUMDAR S., ZHAO Y., ZHANG X., Stability of perovskite solar cells: degradation mechanisms and remedies. *Front. Electron. Sec. Optoelect.* 2021, **2**. <https://doi.org/10.3389/felec.2021.712785>

16. MAŁCZKA M., SILVA J.A.S., GOMES W.P., LINHARES D., VASCONCELOS M., DYBAŁA F., HERMAN A.P., KUDRAWIEC R., TARSO P., FREIRE C. Temperature- and Pressure-Dependent Raman and Photoluminescence Studies of Corrugated Imidazolium-Methylhydrazinium Lead Bromide *J. Phys. Chem. C.* 2024, **128**, 21, 8698–8707. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.4c01662>

17. CHEN CH., XU J., WANG X., PALGRAVE R.G. Two-dimensional complex metal halides: influence of restricted dimensionality on functional properties *J. Mater. Chem. A*. 2024, **12**, 5055-5079. <https://doi.org/10.1039/D3TA04742>

18. СІДЕЙ В.І. Спрощена схема розробки факторів толерантності для деяких кристалічних структур. *Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Хімія»*. 2024. **51(1)**. 24-27. <https://doi.org/10.24144/2414-0260.2024.1.24-27>

19. SIMENAS M., GAGOR A., BANYIS J., MACZKA M. Phase Transitions and Dynamics in Mixed Three- and Low-Dimensional Lead Halide Perovskites. *Chem.Rev.* 2024, **124(5)**, 2281–2326. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.3c00532>

20. LU ZH., XU X., GAO Y., WU ZH., LI A., ZHAN ZH., QU Y., CAI Y., HUANG X., HUANG J., ZHANG ZH., LUO T., PENG L., LIU P., SHI T., XIE W. The effect of spacer cations on optoelectronic properties of two-dimensional perovskite based on first-principles calculations. *Surfaces and Interfaces Volume 34, November.* 2022, 102343. <https://doi.org/10.1016/j.surfin.2022.102343>

21. CHEN J., ZHAI Z., LIU Q., ZHOU H. The rise of quasi-2D Dion–Jacobson perovskites for photovoltaics. *Nanoscale Horiz.* 2023, **8**, 1628-1651. <https://doi.org/10.1039/D3NH00209H>

22. LI X., HOFFMAN J.M., KANATZIDIS M.G. The 2D Halide Perovskite Rulebook: How the Spacer Influences Everything from the Structure to Optoelectronic Device Efficiency. *Chem. Rev.* 2021, **121**, 4, 2230–2291. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.0c01006>

23. LEUNG, T.L., AHMAD, I., SYED, A.A., MAN A. CHING N.G., J. POPOVIĆ, A.B. DJURIŠIĆ. Stability of 2D and quasi-2D perovskite

Розділ № 8 \ Chapter № 8

**Зелені підходи синтетичного дизайну гетероциклічних сполук
з використанням цеолітів**

**МІЛЬОВИЧ Степан¹, СЛИВКА Михайло¹, КРИВОВ'ЯЗ Андрій¹,
МАРІЙЧУК Руслан²**

¹ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Ужгород, Україна, stepan.milyovich@uzhnu.edu.ua

²Пряшівський університет, Пряшів, Словаччина

Надіслано: 29.10.2024

Прийнято до друку: 29.11.2024, протокол № 3 Вченої Ради ННІХЕ

Розміщено онлайн: 05.12.2024

Ключові слова: цеоліт, гетероциклічні сполуки, синтез, зелені підходи.

1. Вступна частина

Незаперечним є той факт, що гетероциклічні сполуки відіграють виняткову роль в органічній та медичній хімії завдяки своїй біологічній активності. Ось чому, розробка універсальних, ефективних, енергозберігаючих підходів до їх синтезу й функціоналізації є постійним предметом дослідження хіміків-синтетиків. Найбільш важливі, загальні й ефективні методи формування гетероциклічних сполук та їх властивості є належно проаналізовані в багатьох оглядах [1-16]. Серед них особливу увагу привертають синтетичні технології, які використовують екологічно спрямовані зелені підходи [11, 12, 17-19]. Ці реакції як правило протікають в м'яких умовах з використанням нетоксичних розчинників, а також характеризуються високими виходами й селективністю.

Специфічні методики й прийоми охоплені в літературі в переважній більшості оперують каталітичними реакціями та процесами, що потребують складного інструментального супроводу. Слід відзначити, що цеоліти та їх модифіковані форми часто використовують в згаданих методах. В цьому огляді ми хочемо зконцентрувати увагу саме на роль цеолітів в розробці зелених підходів до синтезу й функціоналізації гетероциклів. З одного боку останні досягнення в синтезі й використанні цеолітів та їх модифікованих форм постійно є в центрі уваги дослідників і вичерпно оглянуті в нещодавніх працях [20-25]. А з іншого боку, на скільки ми знаємо, за останні 10 років лише *Carolina and co-workers* [19] проаналізували використання цеолітів як гетерогенних зелених каталізаторів в мультикомпонентних реакціях, продуктами яких можуть бути також і гетероцикли – при цьому, зазначена праця обмежується аналізом виключно каталітичного застосування цеолітів в органічному синтезі. Водночас багато оглядових статей по синтезу того чи іншого гетероциклу містять фрагментарні відомості про реакції за участю цеолітів без систематизації та аналізу [26-29]. Метою цієї праці є висвітлення прогресу в зеленому синтезі гетероциклів з використанням цеолітів, і основна увага буде зосереджена на роботах останніх років для встановлення поточного стану справ у цій галузі.

2. Цеоліти та їх кислотні форми у каталізі

Цеоліти, як каталізатори, отримали значну увагу достатньо давно, завдяки своїм властивостям таким як регулярна структура, можливість модифікації, кислотність, термічну стабільність, тощо.

Одним з напрямків використання цеолітів у органічному синтезі є синтез гетероциклічних сполук.

Ще у 1997 році автори [30] дослідили гетерогенну каталітичну методологію синтезу деяких гетероциклів з використанням великопористих цеолітів, таких **HYZeolite**, **HEMT** і **HZeolite beta**, оскільки середньопористі цеоліти (**H-морденіт** і **HZSM-5** (Si/Al=4/5)), давали бажані продукти з низькими виходами [30].

У типовому експерименті суміш 3-амінобензотіазол **1** (0,25 г), надлишок свіжодистильованого ацетонітрилу (15 мл) і **HYZeolite** (2,0 г), як каталізатор нагрівали до 60 °C протягом 2 годин при перемішуванні. Через 2 год цеоліт відфільтровували, а розчинник випарювали, отримуючи продукт **2**, який далі очищали на хроматографічній колонці з використанням гексану/етилацетату, при цьому вихід складав 85% (рис. 1).

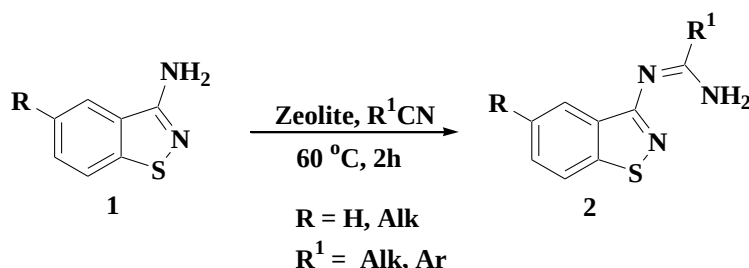


Рис. 1. Функціоналізація 3-амінобензотіазолів **1**.

При проведенні реакції з різними радикалами найкращі виходи отримані одержані для каталізаторів представлені у таблиці 1.

Таблиця 1. Оптимізація функціоналізації 3-амінобензотіазолів **1**.

№	Каталізатор	R	R ¹	Вихід
1	HYZeolite	CH ₃	CH ₂ Cl	92
2	HEMT	H	CH ₂ Cl	87
3	HZeolite beta	H	CH ₂ Cl	74

Найгірші виходи одержані для каталізатора **HZeolite beta**, але і для нього при будь яких радикалах, вихід не був меншим за 60%.

Ці ж каталізатори були досліджені для реакцій циклоконденсації різних похідні метил 2-бензоїлтіоуреїдобензоат і метил 3-ароїлтіоуреїдо-2-тіофенкарбоксилат. Гетеро- та карбоциклічні тіосечовини, що містять сусідню карбокси-, алкокси-карбонільну або карбонітрильну

групу, є важливим класом вихідних сполук для синтезу гетероциклічних сполук [30].

При кімнатній температурі на каталізаторі **HYZeolite** перетворення сечовини **3** до 2-амінобензотіазину **4** ($R^1 = \text{COOCH}_3$, $\text{Ar} = \text{Ph}$) протікає з виходом 94% через 4 години перемішування реакційної маси (рис. 2).

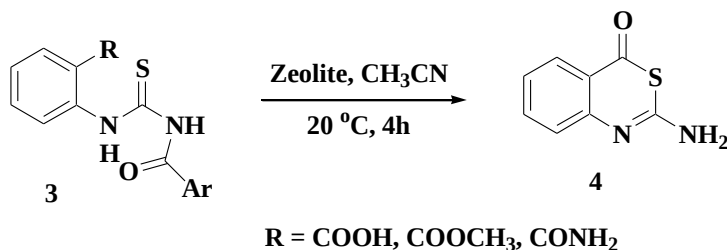


Рис. 2. Одержання 2-амінобензотіазину **4**.

У випадку тіофен-аналогів подібне перетворення сечовини **5** в тієнотіазин **6** (рис. 3) на каталізаторі **HYZeolite** характеризується виходом 84% у випадку $\text{Ar} = 4\text{-CH}_3\text{Ph}$ в аналогічних умовах.

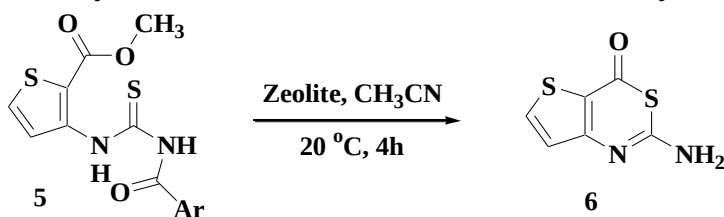


Рис. 3. Одержання тіднотіазину **6**.

У всіх випадках виходи в залежності від каталізатора можна розташувати у ряд **HYZeolite** > **HEMT** > **HZeolite beta**.

Ефективність **HYZeolite**, пояснюють великим розміром пор (0,74 нм), і більш високою концентрацією кислотних центрів. Як переваги використання цеолітів авторами наведено: процедура обробки надзвичайно проста, включає лише фільтрацію цеоліту і видалення розчинника для отримання продукту високого ступеня чистоти. Відновлений цеоліт можна повторно активувати для повторного використання, нагрівши його при 500 °C у присутності повітря. Екологічність процесу

та відмова від використання корозійних і забруднюючих кислотних каталізаторів [30].

В роботі [30] також показано використання **HY-zeolite**, як активного каталізатору при ацилюванні гетероциклічних сполук у м'яких умовах на прикладі перетворення бензофурану **7** у продукт ацилювання **8** (рис. 4).

Роль цеоліту, на думку авторів, полягає в активації ацилюючого реагенту на його протонних ділянках. Ця реакція супроводжується шляхом перенесення ацил-іонів по механізму Ріденля (рис. 4) для утворення кінцевого продукту **8**. При чому ацилювання може протікати як з кетонною так і з енольною формами вихідного бензофурану **7** (рис. 5).

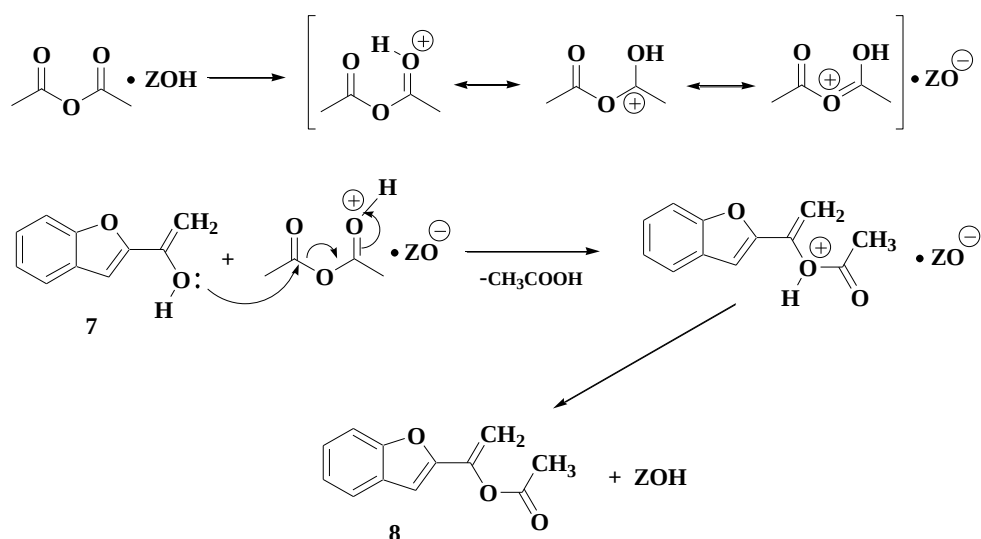


Рис. 4. Ацилювання бензофурану **7**.

Тобто, можливими продуктами реакції можуть бути як продукти *O*-ацилювання **8**, так і *C*-ацилювання **9**, **9'** (рис. 5).

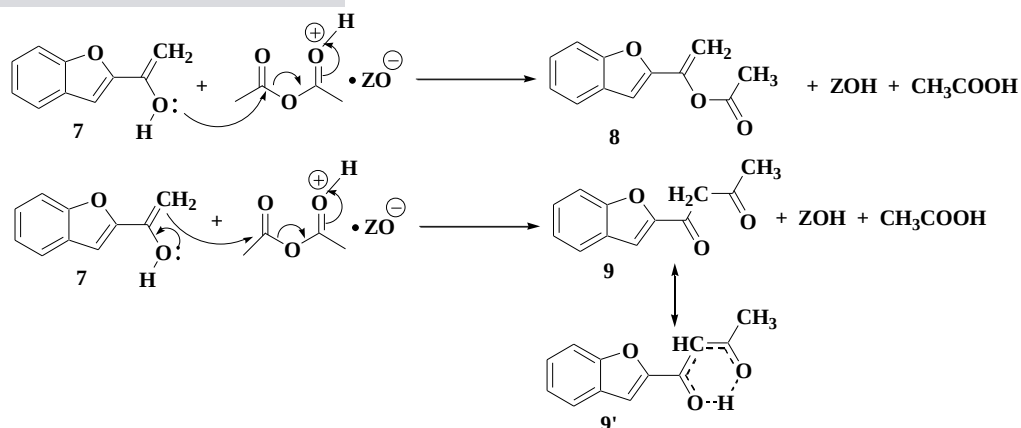


Рис. 5. Утворення продуктів *O*-ацилювання **8** та *C*-ацилювання **9**, **9'**.

Подальша естерифікація енольної форми сполуки **9** (**9'**) призводить до ацетатів **10**, які, ймовірно, є сумішю просторових *E,Z*-ізомерів (рис. 6). В той час, як подальше *C*-ацилювання сполуки **9** (**9'**), приводить до β -трикетону **11** (рис. 6) [30].

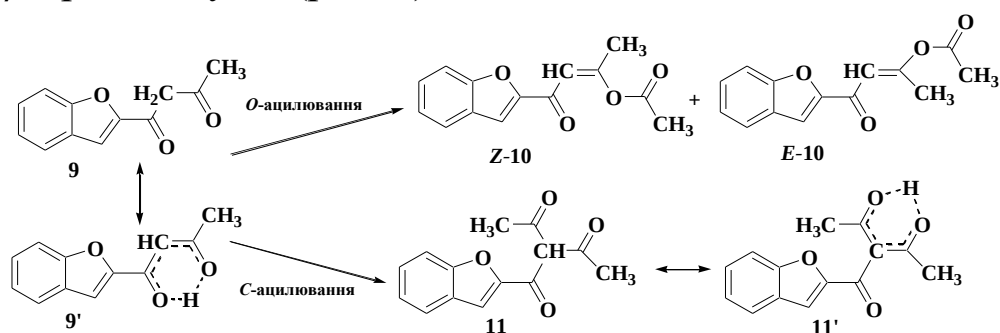


Рис. 6. Одержання бензофурановмісного β -трикетону **11**.

Автори відмічають, що β -трикетон **11** можна отримати в одну стадію (конверсія 50%, чистота 90%) реакцією 2-ацетилбензофурану **7** з надлишком оцтового ангідриду у присутності **НУ-цеоліту**. Реакція включає головним чином один проміжний β -дикетон **9**, який шляхом *O*-ацилювання призводить до побічних продуктів **10**, а шляхом *C*-ацилювання приводить до очікуваного кінцевого продукту **11** (рис. 5, 6) [30].

Дііндолілметан (**DIM**) (або *bis*-індоліл-метан) сприяє метаболізму естрогену у людському організмі. Кислоти Льюїса, які сприяють

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. De Coen, L. M.; Heugebaert, T. S. A. ; García, D.; Stevens, C. V. Synthetic Entries to and Biological Activity of Pyrrolopyrimidines *Chemical Reviews*. 2016, 116 (1), 80-139. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.5b00483>
2. Fizer M.M, Slivka M.V. Synthesis of [1, 2, 4] triazolo[1, 5-a]pyrimidine (microreview). *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2016, 52 (3), 155-157. <https://doi.org/10.1007/s10593-016-1851-5>
3. Slivka, M.; Onysko, M. The use of electrophilic cyclization for the preparation of condensed heterocycles. *Synthesis Germany*, 2021, **53**(19), 3497-3512. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1706036>
4. Stępień, M.; Gońka, E.; Żyła, M.; Sprutta, N. Heterocyclic Nanographenes and Other Polycyclic Heteroaromatic Compounds: Synthetic Routes, Properties, and Applications. *Chem. Rev.* 2016, **117**(4), 3479-3716. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.6b00076>
5. Xuan, J.; Studer, A. Radical cascade cyclization of 1,n-enynes and diynes for the synthesis of carbocycles and heterocycles. *Chem. Soc. Rev.*, 2017, **46**, 4329-4346. <https://doi.org/10.1039/C6CS00912C>
6. Mamane V. Cascade reactions involving aromatic N-heterocycles: CN bond formation as key-step towards the synthesis of N-fused polycyclic heterocycles. *Curr Org Chem.* 2017; **21**(15), 1342–1392. <https://doi.org/10.2174/1385272820666160606155222>
7. Korol N.I., Slivka M.V. Recent progress in the synthesis of thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazoles (microreview). *Chem. Heterocycl. Comp.* 2017, **53**(8), 852–854. <https://doi.org/10.1007/s10593-017-2136-3>

8. Oukoloff K.; Lucero B.; Francisco K. R.; Brunden K. R.; Ballatore C. 1,2,4-Triazolo[1,5-a]pyrimidines in drug design. *J. Med. Chem.* 2019, **165**, 332-346. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.01.027>
9. Passador K, Thorimbert S, Botuha C. "Heteroaromatic Rings of the Future": Exploration of Unconquered Chemical Space. *Synthesis.* 2019, **51**(02), 384-98. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1611279>
10. Slivka M. V.; Fizer M. M.; Korol N. I. Three Heterocyclic Rings Fused (5-6-6) *Comprehensive Heterocyclic Chemistry IV.* 2022, **12**, 527-568. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-409547-2.14921-2>
11. Machado I. V., Dos Santos J. R., Januario M. A., Corrêa A. G. Greener organic synthetic methods: Sonochemistry and heterogeneous catalysis promoted multicomponent reactions. *Ultrasonics sonochemistry.* 2021, **78**, 105704. <https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2021.105704>
12. Nishanth Rao R., Jena S., Mukherjee M., Maiti B., Chanda, K. Green synthesis of biologically active heterocycles of medicinal importance: A review. *Environmental Chemistry Letters.* 2021, **19**, 3315-3358
13. Slivka M. V., Korol N. I. Condensed pyridopyrimidines and pyridopyrazines containing a bridgehead nitrogen atom: synthesis, chemical properties and biological activity. *Current Organic Chemistry.* 2021, **25**(12), 1429-1440. <https://doi.org/10.2174/1385272825666210525154330>
14. Ma Y. T., Liu M. C., Zhou Y. B., Wu H. Y. Synthesis of organoselenium compounds with elemental selenium. *Advanced Synthesis & Catalysis.* 2021, **363**(24), 5386-5406. <https://doi.org/10.1002/adsc.202101227>

- triazoles from halides and related compounds. *Tetrahedron Letters*. 2010, 51(28), 3673-3677. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2010.05.036>
48. Luo C. W., Feng X. Y., Liu W., Lia X. Y., Chao Z. S. Deactivation and regeneration on the ZSM-5-based catalyst for the synthesis of pyridine and 3-picoline. *Microporous and Mesoporous Materials*. 2016, 235, 261-269. <https://doi.org/10.1016/j.micromeso.2016.03.008>
 49. Liu Y., Yang H., Jin F., Zhang Y., Li Y. Synthesis of pyridine and picolines over Co-modified HZSM-5 catalyst. *Chemical Engineering Journal*. 2008, 136(2-3), 282-287. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2007.03.073>
 50. Wu W., Lei Q., Liang L., Wei R., Chen H. Synthesis of trioxane catalyzed by [Ga]-MFI zeolites. *Journal of Porous Materials*. 2023, 30(1), 247-258. <https://doi.org/10.1007/s10934-022-01340-z>
 51. Hamidinasab M., Ghasemi M., Bodaghifard M. A. Zeolite-based hybrid material as an efficient promoter in the green synthesis of mono/bis-phthalazinones. *Synthetic Communications*. 2021, 51(22), 3435-3448. <https://doi.org/10.1080/00397911.2021.1975750>
 52. Zendehdel M., Tavakoli F. Functionalizing HY zeolite with sulfonic acid, a micro-meso structure reusable catalyst for organic transformations. *Journal of the Iranian Chemical Society*. 2022, 19(4), 1095-1107. <https://doi.org/10.1007/s13738-021-02372-z>



Наукове видання

***ChemHub – потужний науковий та освітній
українсько-вишеградський інструмент
для розвитку зелених підходів***

Колективна монографія

Електронне видання

Програмне забезпечення для читання файлів PDF
Обсяг даних: 7.29 Мб

Видавець і виготовлювач ТДВ «Патент»
88006 м. Ужгород, вул. Карпатської України, 101
Тел.: (0312) 64-70-03
e-mail: upatent@gmail.com

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 4078 від 31 травня 2011 р.