ДЕРЖАВНА НАУКОВА УСТАНОВА
«НАУКОВО-ТЕХНОЛОГІЧНИЙ КОМПЛЕКС «ІНСТИТУТ МОНОКРИСТАЛІВ»
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ НАУК УКРАЇНИ»
ІНСТИТУТ ХІМІЇ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ МАТЕРІАЛІВ
61072 Харків, пр. Науки 60

ПОГОДЖУЮ
Заступник генерального директора
з наукової роботи, к.х.н., ст.досл.
Костянтин БЄЛІКОВ

(підпис)
М.П.

ПРОМІЖНИЙ ЗВІТ
(анотований звіт)
про виконану роботу в рамках реалізації проєкту
з виконання наукових досліджень і розробок
«Розробка нових матеріалів медико-біологічного та ветеринарного призначення на основі супрамолекулярних систем»

Науковий керівник проєкту _____ Валентин ЧЕБАНОВ
(підпис)

Рік завершення, номер етапу 2024 р., етап 1

Підготовку звіту завершено «11» грудня 2024 р.

1. **Назва конкурсу** 2023.05 Дослідницькі інфраструктури для проведення передових наукових досліджень
2. **Номер державної реєстрації проєкту** 0124U004748
3. **Номер Договору про надання грантової підтримки** № 262/0003 від 01.08.2024 р.
4. **Підстава для реалізації проєкту з виконання наукового дослідження і розробки**
   Рішення наукової ради Національного фонду досліджень України
   протокол від «27» червня 2024 року № 20
5. **Найменування організації/установи грантоотримувача** Державна наукова установа «Науково-технологічний комплекс «Інститут монокристалів» Національної академії наук України»
6. **Власне ім'я та ПРІЗВИЩЕ наукового керівника проєкту** Валентин ЧЕБАНОВ
7. **Місце основної роботи та посада наукового керівника проєкту** Державна наукова установа «Науково-технологічний комплекс «Інститут монокристалів» Національної академії наук України», перший заступник генерального директора з наукової роботи, головний науковий співробітник
8. **Терміни та тривалість виконання проєкту:**
   Тривалість проєкту 22,5 місяців
   Початок 01.08.2024
   Закінчення 31.12.2026
   Тривалість звітного етапу 4,5 місяців
   Початок 01.08.2024
   Закінчення 31.12.2024
9. **Обсяги фінансування проєкту:**
   Загальний обсяг фінансування:
   за заявкою на отримання грантової підтримки 29999,739 тис. грн.
   за рішенням наукової ради НФДУ 29999,739 тис. грн.
   Обсяг фінансування звітного етапу:
   за заявкою на отримання грантової підтримки 4993,92 тис. грн.
   за договором на отримання грантової підтримки 4993,92 тис. грн.
   фактичний 4993,92 тис. грн.
10. **Перелік виконавців з оплатою праці**

№ з/п	Прізвище, ім'я, науковий ступень, вчене звання	Основне місце роботи або навчання	Наявність статусу молодого вченого (на момент подачі звіту)	Посада за проєктом	Форма залучення виконавця (договір ЦПХ, строковий трудовий договір)	Основні завдання у проєкті (стисло окреслити функції)	Особистий підпис
1	Чебанов Валентин, д.х.н., проф., чл.-кор. НАНУ	ДНУ НТК «Інститут монокристалів» НАН України	Не має	Керівник проєкту	Договір ЦПХ	Керівництво проєктом. Аналіз актуальної літератури, розробка новітніх синтетичних стратегій і	

						підходів, аналіз отриманих за проєктом даних, комунікація з Консультативною радою. Участь у розробці прототипів матеріалів. Проведення заходів з популяризації проєкту.	
2	Сахно Яна, к.х.н., ст. досл.	ДНУ НТК «Інститут монокристалів» НАН України	Не має	Автор проєкту	Договір ЦПХ	Координація синтетичної роботи, розробка та вдосконалення методик синтезу. Участь у розробці прототипів матеріалів. Координація закупівлі та інсталяції обладнання.	
3	Кулик Олеся, к.х.н., доцент	ДНУ НТК «Інститут монокристалів» НАН України	Не має	Автор проєкту	Договір ЦПХ	Координація синтезу та досліджень властивостей нових барвників. Аналіз літератури та обрання найбільш перспективних вихідних компонентів для створення супрамоле-	

						кулярних комплексів на основі флуоресцентних сполук. Розробка методик медико-біологічного тестування. Участь у розробці прототипів матеріалів. Організація семінару та проведення заходів з популяризації проєкту.	
4	Збруєв Олександр, к.х.н., ст. досл.	ДНУ НТК «Інститут монокристалів» НАН України	Не має	Автор проєкту	Договір ЦПХ	Аналіз літератури стосовно відомих супрамолекулярних систем, утворених взаємодією кукурбітурилів та циклодекстринів, і модифікації супрамолекулярних рецепторів. Обрання і одержання найбільш перспективних вихідних компонентів для створення супрамолекулярних комплексів. Розробка методів синтезу систем на	

						основі біологічно-активних речовин. Проведення заходів з популяризації проєкту.	
5	Колосова Ольга, к.х.н., ст. досл.	ДНУ НТК «Інститут монокристалів» НАН України	Не має	Виконавець проєкту	Договір ЦПХ	Спектральна та фотофізична характеризації барвників та аналіз отриманих результатів. Розробка методів синтезу нових супрамолекулярних систем на основі флуоресцентних сполук та методик медико-біологічного тестування. Участь у розробці прототипів матеріалів. Координація закупівлі та інсталяції обладнання.	
6	Пінчукова Наталія, к.т.н., ст. досл.	ДНУ НТК «Інститут монокристалів» НАН України	Не має	Виконавець проєкту	Договір ЦПХ	Розробка методів синтезу нових супрамолекулярних систем на основі біологічно-активних речовин, розробка прототипів матеріалів,	

						участь у закупівлі та інсталяції обладнання, організація семінару.	
7	Мяснікова Дар`я, аспірант	ДНУ НТК «Інститут монокристалів» НАН України	Молодий вчений	Виконавець проєкту	Договір ЦПХ	Синтез вихідних сполук, інтермедіатів та супрамолекулярних комплексів на основі біологічно-активних речовин. Квантово-хімічні розрахунки та молекулярне моделювання супрамолекулярних систем на основі триазоліл-тіооцтових кислот та кукурбітурилів. Організація семінару та проведення заходів з популяризації проєкту.	
8	Свояков Ростислав, аспірант	ДНУ НТК «Інститут монокристалів» НАН України	Молодий вчений	Виконавець проєкту	Договір ЦПХ	Синтез вихідних компонентів для формування ротаксанових та псевдоротаксанових барвників. Спектральна та фотофізична характеризація	

						барвників. Дослідження спектральних, фотофізичних та фотохімічних властивостей ротаксанових та псевдоротаксанових барвників. Організація семінару та проведення заходів з популяризації проєкту.	

11. Стислий зміст проєкту *(актуальність, мета, основні завдання, ідеї, гіпотези тощо до 20 рядків)*

Вивчення взаємодій молекул органічних сполук з макроциклами є однією з найбільш перспективних галузей сучасних досліджень у всьому світі. Використовуючи такі супрамолекулярні системи, наприклад, вирішують проблеми доставки ліків із пролонгованим вивільненням активної речовини, які забезпечують більш тривалу дію та зменшують кратність прийому. Інший напрям їхнього використання стосується покращення якості флуоресцентних медико-біологічних досліджень завдяки застосуванню комплексів макроциклічних сполук з флуоресцентними барвниками як нових, більш ефективних репортерів. З огляду на це, основною метою нашого проєкту стало розроблення нових матеріалів медико-біологічного та ветеринарного призначення на основі супрамолекулярних комплексів. Для досягнення мети планується одержання вихідних компонентів та цільових комплексів на основі біологічно активних речовин та флуоресцентних сполук. Окрему увагу буде приділено дизайну таких систем для досягнення необхідного балансу гнучкості структури і, як результат, оптимізації стабільності супрамолекулярної системи та її здатності до самозбирання. Буде вивчено властивості, а також вплив різних факторів на стабільність та швидкість вивільнення активної речовини з отриманих супрамолекулярних комплексів. У результаті виконання проєкту будуть одержані нові матеріали, що мають покращені властивості для медико-біологічного та ветеринарного застосування, у тому числі флуоресцентні матеріали з високою стабільністю, зниженою схильністю до агрегації, високими квантовими виходами та яскравістю.

12. Основні результати виконання попереднього етапу *(за наявності, до 20 рядків)* Немає

13. Номер та назва звітного етапу *(за наявності)* Етап предорганізації (ЕВП 1)

14. Опис процесу реалізації проєкту *(опишіть хід виконання, які дослідження проводились, які методики використовувались, які гіпотези вдалось довести/спростувати тощо, до 50 рядків)*

На початку досліджень було проведено поглиблений аналіз літератури стосовно методів одержання, дослідження та застосування відомих супрамолекулярних систем, утворених взаємодією кукурбітурилів, циклодекстринів та інших макроциклів з біологічно-активними речовинами, а також методів модифікації супрамолекулярних рецепторів. Аналіз літературних джерел проводили також стосовно супрамолекулярних систем, утворених взаємодією макроциклів різної природи з флуоресцентними сполуками. Використовуючи дані, обирали найбільш перспективні вихідні компоненти для створення супрамолекулярних комплексів на основі біологічно активних речовин та флуоресцентних сполук, а також здійснювали дизайн та

синтез цих напівпродуктів, зокрема тих, що використовуватимуться для формування ротаксанових та псевдоротаксанових барвників.

Для синтезу застосовували широкий сучасний синтетичний інструментарій та різноманітні синтетичні підходи, включаючи перегрупування, багатокомпонентні та лінійні реакції, а також модульні послідовності. Проводили реакції як в умовах класичного тонкого органічного синтезу, так і залучаючи методи нетрадиційної активації хімічних реакцій, зокрема мікрохвильове випромінення та ультразвук. Контроль перебігу реакцій та ідентифікацію кінцевих продуктів здійснювали методами ЯМР, ТШХ, високоефективної рідинної хроматографії, методами спектрофотометрії та мас-спектрометрії, а також іншими фізико-хімічними методами. Очищення проводили методами екстракції, перекристалізації та колонкової хроматографії на силікагелі та оберненій фазі. Здійснювали також синтез та вивчення фізико-хімічних властивостей комплексів та їх компонентів на основі циклодекстринів та кукурбітурилів з похідними триазолілтіооцтової кислоти.

Для отриманих сполук проводили спектральну, фотофізичну та фотохімічну характеризацію. Для флуоресцентних барвників визначали максимуми довжин хвиль поглинання та флуоресценції, коефіцієнти екстинкції, квантові виходи флуоресценції та фотостабільність, щоб встановити кореляції між властивостями барвників та їхньою будовою. Ці вимірювання проводили із залученням методів спектрофотометрії та флуоресцентної спектроскопії. Утворення комплексу включення 1:1 похідних триазолілтіооцтової кислоти з кукурбітурилами CB6 та CB7 було підтверджено за допомогою термогравіметричного аналізу (ТГА), а також методу диференційної сканувальної калориметрії (ДСК), та для деяких сполук був також використаний метод сканувальної електронної мікроскопії (SEM). Для цього було попередньо проведено розробку/оцінку основних методик спектральних та фотофізичних вимірювань. Було розроблено та офіційно затверджено дві лабораторні методики, що описують процедури проведення синтезу та визначення комплексу флуоресцентних характеристик сполук.

Було проведено квантово-хімічні розрахунки та молекулярне моделювання супрамолекулярних систем на основі гетероциклічних сполук, зокрема похідних триазолілтіооцтових кислот, та кукурбітурилів. Зокрема комбінацією методів молекулярної динаміки (МД) та розрахунків на основі теорії функціонала густини (DFT) було охарактеризовано комплексоутворення 1:1 між кукурбітурилами різного розміру та похідними триазолілтіооцтової кислоти.

15. Результати виконання звітного етапу відповідно до Технічного завдання до проміжного етапу проєкту з виконання наукового дослідження і розробки / Календарного плану виконання наукового дослідження і розробки:

15.1. Заплановані завдання звітного етапу проєкту *(перерахуйте завдання звітного етапу, окреслені у Календарному плані виконання наукового дослідження і розробки, до 20 рядків)*

1. Поглиблений аналіз літератури стосовно методів одержання, дослідження та застосування відомих супрамолекулярних систем, утворених взаємодією кукурбітурилів, циклодекстринів та інших макроциклів з біологічно-активними речовинами або флуоресцентними сполуками, а також методів модифікації супрамолекулярних рецепторів.
2. Квантово-хімічні розрахунки та молекулярне моделювання супрамолекулярних систем на основі гетероциклічних сполук, зокрема похідних триазолілтіооцтових кислот, та кукурбітурилів.
3. Відбір, дизайн та синтез вихідних компонентів для формування ротаксанових та псевдоротаксанових барвників.
4. Оцінка та розробка основних методик спектральних, фотофізичних та фотохімічних вимірювань.
5. Проведення спектральної та фотофізичної характеризації барвників – компонентів супрамолекулярних структур.
6. Обрання найбільш перспективних вихідних компонентів для створення супрамолекулярних комплексів.

7. Синтез та вивчення фізико-хімічних властивостей комплексів та їх компонентів на основі циклодекстринів та кукурбітурилів з похідними триазолілтіооцтової кислоти.

15.2. Отримані результаті звітного етапу проєкту *(опишіть отримані результати виконавцями протягом звітного етапу, посилаючись на заплановані та досягнуті цілі, задачі та індикатори виконання, задані в Технічному завданні до проміжного етапу проєкту з виконання наукового дослідження і розробки / Календарному плані виконання наукового дослідження і розробки. Включіть посилання на публікації у наукових виданнях, інші показники з п. 18, що є підтвердженням досягнення індикаторів виконання етапу, до 70 рядків)*

У рамках виконання проєкту на першому етапі було проведено поглиблений аналіз літературних даних щодо методів одержання, дослідження та застосування відомих супрамолекулярних систем, утворених взаємодією кукурбітурилів, циклодекстринів та інших макроциклів з біологічно активними та флуоресцентними сполуками, що дозволило обрати найбільш перспективні класи рецепторів і субстратів, на основі яких у подальшому будуть створені нові матеріали. Також було проведено відбір, дизайн та синтез вихідних компонентів для формування супрамолекулярних систем.

Було синтезовано супрамолекулярні системи на основі похідних триазолілтіооцтових кислот (TTA), а також кукурбітурилами CB6 і CB7. Методи ТГА і ДСК чітко продемонстрували наявність взаємодії та утворення комплексів. Ці висновки були підтверджені SEM зображеннями, які показали значні морфологічні зміни поверхні комплексів в порівнянні з їх механічними сумішами. На SEM зображенні фізичної суміші CB6:PTTA (піридинова похідна TTA) присутні, як циліндричні, так і голкоподібні частинки вихідних сполук, тоді як зображення комплексу демонструє однорідний аморфний порошок, що підтверджує утворення комплексу.

Також було використано DFT розрахунки і MD-моделювання на основі OPLS-AA, щоб дослідити структурні характеристики та енергію комплексоутворення. Показано, що PTTA міцно зв’язується з CB6 порівняно з CB7 та CB8, в той час як для метил похідної TTA (MTTA) більш стабільний комплекс утворюється з CB7. Комбінацією вищезгаданих методів було показано, що для всіх трьох кукурбітурилів найстабільнішою структурою для обох досліджуваних похідних є та, де кислоти входять у порожнину хазяїна з тіооцтовим фрагментом. Крім того, MD моделювання комплексів включення MTTA:CBn у водному середовищі показало, що комплекси MTTA з CB6 і CB7 стабільні протягом 300 нс, що підтверджує експериментальні результати. Основними рушійними силами стабільності цих комплексів є гідрофобні сили та Ван дер Ваальсові взаємодії.

Серед флуоресцентних сполук було обрано найбільш перспективні класи барвників, серед яких: акридиновий оранжевий та димерні барвники на його основі; скваранові барвники, включаючи геміскваранові; ціанінові барвники, зокрема, пента- та гептаметинціанінові; стирили та фенілпіразоліни. Перелічені флуоресцентні барвники були синтезовані як за відомими методиками, так і шляхом модифікації їхнього дизайну та синтезу.

Далі були отримані спектральні та фотофізичні характеристики барвників, майбутніх компонентів супрамолекулярних структур. Були систематизовані та проаналізовані дані спектрів поглинання та флуоресценції, їхні максимуми, значення коєфіцієнтів екстинкції, квантові виходи флуоресценції та яскравості. На основі цих даних було обрано сполуки, що є найбільш перспективними для створення супрамолекулярних систем.

У звітний період також було синтезовано скваран-ротаксани, що містять як незаміщені, так і фторовані залишки ксилилендіаміну в зовнішньому тетралактамному кільці. Синтез скваран-ротаксанів було здійснено методом циклізації, при якому утворення тетралактамного макроциклу відбувається за рахунок координації навколо оксоциклобутенолатного фрагменту, що слугує темплатом у скваранновому барвнику, за допомогою водневих зв’язків.

Для розробки підходів до синтезу компонентів супрамолекулярних систем для наступних етапів виконання проєкту використовували реакції Угі та аза-Віттіга. Тандемне комбінування кількох різних типів реакцій дозволило мінімізувати кількість синтетичних кроків для отримання нових структурно-складних органічних сполуки. Введення в реакцію Угі вихідних компонентів з певними функціональними групами відкриває можливості до подальших

хімічних модифікацій синтезованих пептидоміметиків. Пост-Угі циклізації є потужними синтетичними інструментами одержання органічних молекул для заповнення хімічного простору з метою виявлення нових біологічно активних речовин. В ході роботи вивчено чотирьохкомпонентну реакцію Угі за участю α-кетоглутарової кислоти, ароматичних альдегідів, *орто*-азидоанілінів та *трет*-бутилізоціаніду. Пептидоміметики, що містять азидну групу в *орто*-положенні амінної компоненти, здатні вступати у реакцію аза-Віттіга з утворенням похідних хіноксаліну.

15.3. Відхилення від Календарного плану виконання наукового дослідження і розробки (за наявності) *(вкажіть та детально обґрунтуйте можливі відхилення від Технічного завдання до проміжного етапу проєкту з виконання наукового дослідження і розробки / Календарного плану виконання наукового дослідження і розробки, до 30 рядків)*

Усі дослідження проводилися в межах календарного плану, без відхилень від виконання запланованих завдань.

16. Наукова цінність і актуальність отриманих результатів *(науково-технічної продукції), їх порівняння з українськими та/або кращими закордонними аналогами, до 30 рядків)*

Реалізація проєкту закладає наукову основу для подальшого розвитку супрамолекулярної хімії як перспективного напряму в Україні, а отримані результати відкривають значні можливості для дослідження нових супрамолекулярних систем та стимулюють прикладні розробки. Проєкт використовує сучасні підходи до синтезу і аналізу, а методики отримання нових матеріалів були розроблені з урахуванням можливостей масштабування і оптимізації для подальших досліджень та/або комерціалізації. Слід відзначити, що дослідження саме таких супрамолекулярних систем відсутні у світовій літературі, а близькі за своєю структурою системи поступаються своїми характеристиками.

17. Практична цінність результатів для потреб оборони, безпеки, економіки та/або суспільства України *(у разі наявності, до 30 рядків)*

Супрамолекулярна хімія є розділом хімії, який є важливим для багатьох галузей науки і промисловості. Тому отримані у ході виконання проєкту результати, у тому числі на даному етапі, відкривають шлях до створення різноманітних матеріалів із унікальними властивостями, що мають потенціал для практичного застосування у медико-біологічній сфері, фармації та агропромисловості, тобто тих галузей, які є надзвичайно важливими для безпеки України, сталого розвитку її економіки та для задовільнена потреб суспільства.

18. Основні кількісні індикатори виконання звітного етапу *(у таблиці мають бути відображені індикатори, які було заплановано в Технічному завданні до проміжного етапу проєкту з виконання наукового дослідження і розробки із зазначенням відповідного фактичного кількісного виконання цих індикаторів. Якщо у Технічному завданні до проміжного етапу проєкту з виконання наукового дослідження і розробки кількісні показники не планувались, то у таблиці відображаються лише показники у разі їх наявності / виконання)*

№ з/п	Індикатори виконання	Заплановано (відповідно до КП), кількість	Фактично отримано (відповідно до КП), кількість
1.	**Публікація результатів:**	3	3
1.1.	Статті у журналах, що індексуються наукометричними базами даних:	-	-
	- Scopus та/або Web of Science Core Collection, всього, од.	-	-

	з них із квартилем Q1 і Q2 на момент опублікування, од.	-	-
	з них із квартилем Q3 і Q4 на момент опублікування, од.	-	-
1.2.	Статті у наукових журналах (без квартилю), збірниках наукових праць, матеріалах конференцій тощо, що індексуються наукометричними базами даних Scopus або Web of Science Core Collection (крім тих, що увійшли до п.1.1) , од.	-	-
1.3.	Статті у фахових виданнях України категорії «Б» , од.	-	-
1.4.	Статті у періодичних виданнях інших країн, що мають ISSN, од.	-	-
1.5.	Публікації у матеріалах конференцій, тезах доповідей та виданнях, що не включені до переліку наукових фахових видань України та не індексуються наукометричними базами даних Scopus або Web of Science Core Collection, од.	3	3
1.6.	Монографії та розділи монографій, опубліковані (або підготовлені і подані до друку) у закордонних видавництвах іноземними мовами, од.	-	-
1.7.	Монографії та розділи монографій, опубліковані (або підготовлені і подані до друку) в українських видавництвах, од.	-	-
1.8	Словники, довідники, енциклопедії, видані українськими та/або закордонними видавництвами , од.	-	-
1.9	Інші публікації, які не описані у пп. 1.1-1.8, од.	-	-
2.	**Презентація та дисемінація результатів:**	3	3
2.1.	Міжнародні науково-комунікативні заходи, конференції, од.	1	1
2.2.	Всеукраїнські та регіональні науково-технічні/промислові виставкові заходи, од.	-	-
2.3.	Представлення розробки/бізнес-плану/результатів проєкту на:	-	-
	інноваційних фестивалях, од.	-	-
	конкурсах стартапів, од.	-	-

	акселераційних програмах, од.	-	-
	хакатонах, од.	-	-
2.4.	Науково-популярні публікації з метою поширення інформації про результати проєкту для загальної (широкої) аудиторії, од.	1	1
2.5.	Представлення інформації про результати проєкту на науково-популяризаційних заходах (Дні науки, Наукові пікніки тощо) , од.	-	-
2.6.	Інші заходи, які не описані у пп. 2.1-2.5, од.	1	1
3.	**Охоронні документи на об'єкти права інтелектуальної власності (ОПІВ)**		
3.1.	Отримано патентів України на винахід, од.	-	-
3.2.	Отримано свідоцтв України на промисловий зразок , од.	-	-
3.3.	Отримано патентів України на корисну модель, од.	-	-
3.4	Отримано охоронний документ на ОПІВ інших країн, од.	-	-
3.5	Інші ОПІВ, які не описані у пп. 3.1-3.4, од.	-	-
3.6	Подано заявок на отримання охоронного документу на ОПІВ України та /або інших країн, од.	-	-
4.	**Впровадження та використання наукових або науково-практичних результатів:**		
4.1.	Підписання (укладання) договорів (угод) на впровадження (використання) результатів проєкту (окрім індивідуальних), серед них:	-	-
4.1.1	Господарських договорів/контрактів, од./тис.грн.	1/20	1/20
4.1.2	Ліцензійних договорів/договорів на ноу-хау, од./тис.грн.	-	-
4.1.3	Грантових угод, од./тис.грн.	-	-
4.1.4	Інші договори (угоди), які не описані у пп. 4.1.1-4.1.3, од./тис. грн.	-	-
4.4	Документально підтверджено використання результатів у практиці органів державної/місцевої влади, суспільних практиках тощо, од.	-	-
4.5	Проведено маркетингові дослідження, перемовини з потенційними замовниками із підписанням протоколу (меморандуму,	-	-

	угоди) про наміри комерційного впровадження результатів, од.		
4.6	Подано заявок на державні, міжнародні наукові гранти (окрім індивідуальних) , од.	-	-
5.	**Створено чи істотно удосконалено/покращено існуючі:**		
5.1.	Пристрої (макет, експериментальний/дослідний зразок) , од.	-	-
5.2.	Матеріали, процеси, технології, технологічні регламенти, цифрові продукти та електронні сервіси, од.	-	-
5.3.	ТУ, ДСТУ, будівельні норми, зареєстровані проєкти законодавчих актів, од.	-	-
5.4.	Наукові (науково-технічні) послуги, од.	-	-
5.5	Іншу продукцію, яка не описана у пп. 5.1-5.4, од.	2	2

19. **Відхилення від запланованих індикаторів, зазначених у п. 18** *(у разі наявності зазначити і обґрунтувати причини таких відхилень та їх вплив на подальше виконання проєкту, до 20 рядків)* Немає
20. **Вихідні дані щодо показників виконання відповідно до п. 18** *(зазначити дані про публікації, конференції, отримання ОПІВ, впровадження, створення НТП, залучення молодих вчених тощо з додаванням Web-посилання (за наявності) на ресурси, де вони розміщенні)*

До п. 1.5:

1. Свояков Р.П., Колосова О.С., Кулик О.Г., Обухова О.М., Єрмоленко І.Г., Татарець А.Л. Синтез флуоресцентних скваріан-ротаксанових барвників та їхнє дослідження у ДНК-матрицях. — XXVI Українська конференція з органічної та біоорганічної хімії, 16-20 вересня 2024 р., Ужгород, Україна, С–48. https://sites.google.com/view/ukrorgconference/%D0%BC%D0%B0%D1%82%D0%B5%D1%80%D1%96%D0%B0%D0%BB%D0%B8-%D0%BA%D0%BE%D0%BD%D1%84%D0%B5%D1%80%D0%B5%D0%BD%D1%86%D1%96%D1%97

2. Гончаров В.О., Сахно Я.І., Чебанов В.А. Тандемна комбінація реакцій Угі/аза Віттіга за участю α-кетоглутарової кислоти. — XXVI Українська конференція з органічної та біоорганічної хімії, 16–20 вересня 2024 р., Ужгород, Україна, С–60. https://sites.google.com/view/ukrorgconference/%D0%BC%D0%B0%D1%82%D0%B5%D1%80%D1%96%D0%B0%D0%BB%D0%B8-%D0%BA%D0%BE%D0%BD%D1%84%D0%B5%D1%80%D0%B5%D0%BD%D1%86%D1%96%D1%97

3. Miasnikova D., Kyrychenko A., Pinchukova N., Vashchenko O., Mateychenko P., Chebanov V. Theoretical and Experimental Study of the Supramolecular Complexes of Cucurbit[n]urils with Triazolyl Thioacetic Acid Derivatives. — 3rd International Research and Practice Conference "Nanoobjects & Nanostructuring" (N&N-2024), 7–10 October 2024, Lviv, Ukraine, P. 7–8. https://drive.google.com/file/d/1GGvIDjACew7tltOjPPx98w3KNvIoGDAU/view

До 2.1:

Інформація про проєкт була представлена на усній доповіді на 6th International Caparica Conference on Chromogenic and Emissive Materials 2024 (6th IC3EM-2024), м. Капаріка, Португалія (див. деталі у звіті про науково-організаційну роботу).

До п. 2.4:
Для ознайомлення громадськості з проєктом командою проєкту було підготовлено прес-реліз, який був опублікований порталом gromada.group
https://gromada.group/news/statti/sociologiya-v-himiyi-harkivska-melodiya-dlya-supramolekuli
(див. деталі у звіті про науково-організаційну роботу)

До п. 2.6:
Науковий семінар «Хімія поза межами молекули» було проведено 3 грудня 2024 року в гібридному форматі (онлайн і офлайн) в рамках постійно діючого Харківського хімічного семінару (https://www.isc.kh.ua/en/seminar)
(див. деталі у звіті про науково-організаційну роботу)

До п. 4.1.1:
Між НТК «Інститут монокристалів» НАН України та Товариством з обмеженою відповідальністю «Науково-виробниче підприємство Агро Ветеринарні Інновації» було підписано договір (Рис. 8) на виконання науково-технічних робіт на суму 20 тис грн.
(див. деталі у звіті про науково-організаційну роботу)

До п. 5.5:
Дві лабораторні методики, які було створено в процесі виконання проміжного етапу проєкту:
1. Лабораторна методика «Визначення основних параметрів флуоресценції: спектрів, максимумів довжин хвиль, інтенсивності та квантових виходів»
2. Лабораторна методика «Синтез морфолінію 2-(5-4піридин-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату

До звіту додаються електронні копії наукових публікацій, охоронних документів, інша наукова продукція із вказанням DOI *(окрім матеріалів, які містять інформацію з обмеженим доступом, Додаток 1 до Проміжного звіту)***.**
- у випадку необхідності надання друкованої версії звіту, до нього додаються друковані додатки *(окрім великих (більше 50 сторінок) за обсягом - монографії, підручники, словники тощо та інші матеріали).*

21. **Рішення вченої (наукової, науково-технічної, технічної) ради або іншого керівного (дорадчого) органу (за відсутності зазначеної ради) організації/установи грантоотримувача щодо результатів розгляду Проміжного звіту** *(стисло зазначити текст висновку ради про відповідність/невідповідність виконаних за проєктом робіт Технічному завданню до проміжного етапу проєкту з виконання наукового дослідження і розробки)*
Доповідь наукового керівника проєкту 2023.05/0003 схвалити, звіт затвердити. Вважати, що реалізація проєкту відповідає календарному плану та технічному завданню за договором з Національним фондом досліджень України №262/0003 від 01.08.2024 р.
Додаток 2 – копія витягу з протоколу вченої (наукової, науково-технічної, технічної) ради або іншого керівного (дорадчого) органу (за відсутності зазначеної ради) організації/установи грантоотримувача.
22. **Анотація основних результатів звітного етапу проєкту** *(готується українською та англійською мовами, до 30 рядків кожною мовою, викладається науково-популярним стилем)*
Додаток 3
23. **За наявності науково-технічної продукції обґрунтування її переваг у порівнянні з аналогами, що існують, до 10 рядків**
Розроблена і масштабована нова методика синтезу морфолінію 2-(5-4-піридин-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату – речовини, яка є оригінальною субстанцією, аналогом відомої фармацевтичної субстанції Тіотриазолін, має імуномодулюючі, антиоксидантні, кардіо-, гепато-, та нейропротекторні властивості, але на відміну від Тіотриазоліну, вона

використовується у ветеринарії для створення нових препаратів, в тому числі препаратів пролонгованої дії, для лікування панкреонекрозу та інших захворювань у тварин.

Лабораторна методика для визначення основних параметрів флуоресценції описує ключові стадії вимірювань та вимоги до них для отримання декількох характеристик сполук, що флуоресціюють, одразу. Вона є зручною для характеризації люмінофорів не тільки в межах виконання проєкту, але і загалом при дослідженні спектрально-люмінесцентних властивостей сполук різної природи.

24. Опис шляхів та способів подальшого використання результатів виконання Проєкту в суспільній практиці.

Виконання проєкту створить потужну наукову та інфраструктурну базу для подальшого розвитку супрамолекулярної хімії як в НТК «Інститут монокристалів» НАН України, так і в Україні в цілому. Завдяки поглибленню знань у хімії супрамолекулярних сполук та отриманню нового досвіду у цій області, а також на базі придбаного у рамках проєкту обладнання будуть створені умови для плідної та ефективної роботи над розробкою нових супрамолекулярних матеріалів для вирішення нагальних потреб медицини, ветеринарії та інших галузей.

Дослідження супрамолекулярних систем має невичерпні перспективи і не обмежуються задачами, які вирішуються в рамках даного проєкту. Після виконання даного проєкту зусилля команди можуть бути зосереджені на розв'язанні більш широко кола завдань, які наведені у запиті до проєкту. З метою розв'язання цих завдань як впродовж виконання проєкту, так і після його закінчення будуть організовані колаборації з провідними науковцями та інституціями, що працюють у напрямку супрамолекулярної хімії та суміжних наук, для подання спільних міжнародних проєктів та грантів. Для пошуку партнерів для подальшого подання запитів на одержання грантів різного рівня будуть задіяні всі необхідні інструменти – допомога та безпосередня участь членів Консультативної ради та їх партнерів, існуючі колаборації, участь у міжнародних конференціях, проведення власних семінарів, школи-конференції та тренінгів.

Комерціалізація наукових розробок буде здійснюватися як із залученням партнерів, з якими вже був досвід успішного виведення на ринки високотехнологічних продуктів, зокрема SETA BioMedicals (США), Науково-виробничого підприємства «Агро-ветеринарні інновації», ФОП Євтушенко Є.В., компанії «НеоТехФарм», TBD-Biodiscovery (Естонія) та інших, так і шляхом пошуку нових зацікавлених компаній та приватних підприємців, що працюють на медико-біологічному та агроветеринарному ринку.

Повернення до роботи атестованого Держлікслужбою України спектрометра ЯМР забезпечить українські фармкомпанії одним з обов'язкових спектральних методів аналізу якості фармсубстанцій та готових лікарських засобів.

Проміжний звіт не містить відомостей, заборонених до відкритого опублікування.

Науковий керівник Проєкту
Перший заступник генерального директора,
головний науковий співробітник
Валентин ЧЕБАНОВ

(підпис)

Додаток 1
до проміжного звіту

Електронні копії наукових публікацій і лабораторних методик

СИНТЕЗ ФЛУОРЕСЦЕНТНИХ СКВАРАЇН-РОТАКСАНОВИХ БАРВНИКІВ ТА ЇХНЄ ДОСЛІДЖЕННЯ У ДНК-МАТРИЦЯХ

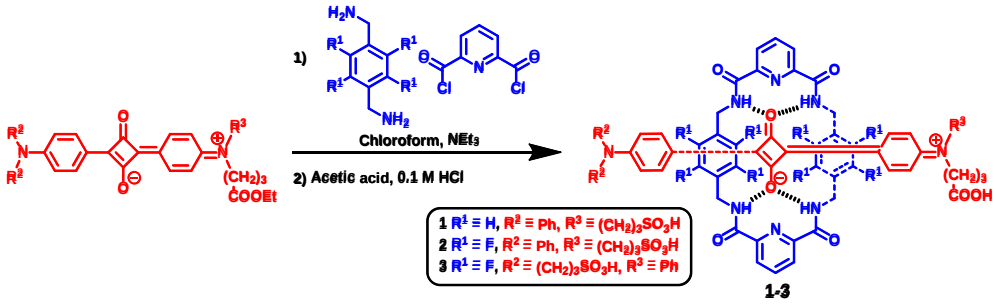
Р.П. Свояков, О.С. Колосова, О.Г. Кулик, О.М. Обухова, І.Г. Єрмоленко, А.Л. Татарець

Інститут хімії функціональних матеріалів

ДНУ НТК "Інститут монокристалів" НАН України,

пр. Науки 60, Харків 61072, Україна; e-mail: rostyslavsvoyakov@gmail.com

Барвник-ротаксан — це механічно з'єднана супрамолекулярна архітектура, що складається з молекули барвника як гостя, та макроциклу, який виступає хазяїном для цього барвника. Нами синтезовано сквараїн-ротаксани **1–3**, що містять у зовнішньому тетралактамному кільці незаміщені та фторовані залишки ксилилендіаміну.



Сквараїн-ротаксани синтезовані методом циклізації, де темплатом, навколо якого утворювався ротаксановий цикл, виступав оксоциклобутенолатний фрагмент сквараїнового барвника. Синтезовані ротаксани використовували для ковалентного мічення модифікованих тимінових лінкерів, з яких потім утворювалися структури Холідея. Це з'єднання ДНК, яке формується з чотирьох ланцюгів нуклеїнових кислот і проявляє високу структурну жорсткість та зменшує ймовірність утворення інших ДНК наноструктур. Введення барвників у структуру Холідея дозволяло контролювати їхнє просторове розташування. Самі по собі ці сквараїн-ротаксанові барвники у водних розчинах не утворюють агрегатів, але при формуванні структури Холідея відбувається зближення барвників, і утворюються димери, в спектрах поглинання яких спостерігається дві екситонні розщеплені смуги майже однакової інтенсивності, що є чіткою ознакою дуже рідкісного косого пакування, на відміну від "розповсюджених" H- та J- агрегатів. Встановлено, що фторування макроциклу сприяє більш близькому розташуванню барвників та міцнішому екситонному зв'язку, але зберігає косу упаковку, що може бути корисним для застосувань, пов'язаних із передачею енергії, збором світла та квантовою інформацією.

Роботу виконано за підтримки Національного фонду досліджень України, проєкт № 2023.05/0003.

ТАНДЕМНА КОМБІНАЦІЯ РЕАКЦІЙ УГІ/АЗА-ВІТТІГА ЗА УЧАСТЮ α-КЕТОГЛУТАРОВОЇ КИСЛОТИ

Гончаров В.О.[1,2], *Сахно Я.І.*[1], *Чебанов В.А.*[1,3]

[1] *Інститут хімії функціональних матеріалів, НТК «Інститут монокристалів» НАН України, м. Харків, пр. Науки 60*

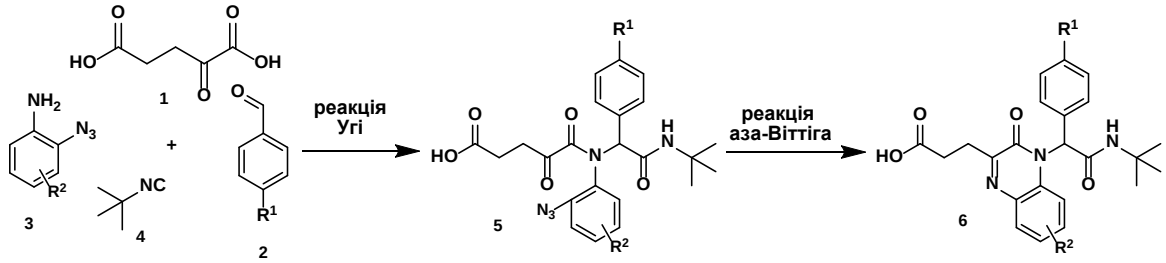
[2] *НТУ «Харківський політехнічний інститут», м. Харків, вул. Кирпичова 2*

[3] *Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, м. Харків, пл. Свободи 4*

e-mail: sakhno@isc.kh.ua

Тандемне комбінування кількох різних типів реакцій дозволяє у мінімум синтетичних кроків синтезувати нові структурно-складні органічні сполуки. Введення в реакцію Угі вихідних компонентів з певними функціональними групами відкриває можливості до подальших хімічних модифікацій синтезованих пептидоміметиків. Пост-Угі циклізації є потужними синтетичними інструментами одержання органічних молекул для заповнення хімічного простору з метою виявлення нових біологічно активних речовин [1]. Хіноксаліни – клас гетероциклічних сполук, які широко використовуються в медичній хімії і привертають значну увагу завдяки їх різноманітній біологічній активності [2].

В ході роботи вивчено чотирьохкомпонентну реакцію Угі за участю α-кетоглутарової кислоти **1**, ароматичних альдегідів **2**, *орто*-азидоанілінів **3** та *трет*-бутил ізоціаніду **4**. Пептидоміметики **5**, що містять азидну групу в *орто*-положенні амінної компоненти, здатні вступати у реакцію аза-Віттіга з утворенням похідних хіноксаліну **6**.



[1] Bariwal, J.; Kaur, R.; Voskressensky, L.; Van der Eycken, E. Post-Ugi Cyclization for the Construction of Diverse Heterocyclic Compounds: Recent Updates. *Frontiers in Chemistry* **2018**, 6, 557.

[2] Suthar, S. K.; Chundawat N. S.; Singh, G. P.; Padron, J. M.; Jhala, Y. K. Quinoxaline: A comprehension of current pharmacological advancement in medicinal chemistry. *European Journal of Medicinal Chemistry Reports* **2022**, 5, 100040.

Робота виконується в рамках проєкту 2023.05/0003 Національного фонду досліджень України

boneous components, formed by pyrolysis of Co complexes with organic ligands (melamine, 1,2-diaminobenzene, 1,10-phenanthroline) deposited on Aerosil A300 (silica) (Group A); the systems containing Co and Co boride nanoparticles, prepared by reduction of $CoCl_2$ with $NaBH_4$ in the presence of Norit activated carbon or Aerosil A300 (Group B); metallic Co or Co/MgO, Co/MnO catalysts, obtained by decomposition of cobalt of mixed-metal Co-Mg, Co-Mn oxalates followed by reduction in H_2 atmosphere at 400°C (Group C).

The catalysts were characterized by powder XRD, transmission electronic microscopy, Raman spectroscopy. Catalytic properties of the catalysts were evaluated in reaction of high-pressure quinoline hydrogenation by hydrogen.

It was found that each group of these catalysts contained the sample, which provided for almost 100 % hydrogenation of quinoline. However, the systems of Groups B and C were less efficient compared to the ones, containing carboneous particles (Group A). In addition, it was shown that modification of the carboneous component in Group A series by irradiation with quick electrons (2.3 MeV) slightly increased the yield of 1,2,3,4-tetrahydroquinoline. It can be concluded that the carboneous component plays important role in achievement of high catalytic productivity of the catalysts based on Co nanoparticles. In turn, the catalytic productivity of carbon-free catalysts depended on Co content and the presence of additional components. In the oxalate series, the catalysts containing Mg appeared to be the most productive. Thus, the size of Co nanoparticles and specific features of their surface also make influence on the catalytic productivity.

THEORETICAL AND EXPERIMENTAL STUDY OF THE SUPRAMOLECULAR COMPLEXES OF CUCURBIT[N]URILS WITH TRIAZOLYL THIOACETIC ACID DERIVATIVES*

Miasnikova Daria [1], Kyrychenko Alexander [1], Pinchukova Natalia [1], Vashchenko Olga [2], Mateychenko Pavel [3], Chebanov Valentyn [1]

[1] Institute of Functional Materials Chemistry
[2] Institute for Scintillation Materials
[3] Institute for Single Crystals
SSI "Institute for Single Crystals" of the NAS of Ukraine, Kharkiv, Ukraine
dasha.myasnikova.2012@gmail.com

Biologically active triazolyl thioacetic acid derivatives are often used in salt form due to their low solubility, while binding with cucurbiturils (CBs), which have high thermochemical stability and very low cytotoxicity, is one of the promising ways to increase not only the solubility but also the efficacy of drugs in agriculture and veterinary medicine by creating conditions for controlled release of active ingredients [1].

In this work, we use a combination of all-atom molecular dynamics (MD) simulations and DFT calculations to characterize the 1:1 host-guest complexation between the CB[n]s (n= 6-8) and triazolyl thioacetic acid derivatives. According to the DFT calculations for all three CBs, the most stable structure for both studied derivatives is the one where the acids enter the host cavity with a thioacetate fragment. For PTTA (2-[[5-(4-pyridinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio]acetic acid) we see a tendency for the binding strength to decrease from CB6 to CB8, for MTTA (2-[[5-(4-methyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]thio]acetic acid) the most stable complex was with CB7.

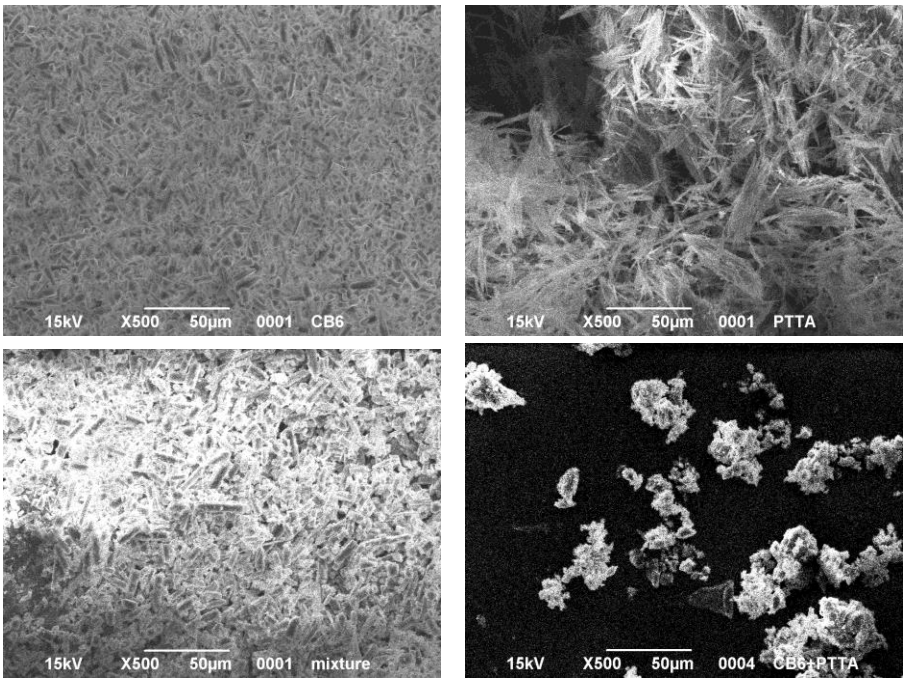


Fig. 1. SEM images of CB6, PTTA, CB6:PTTA mixture and complex

The formation of the 1:1 inclusion complex of triazolyl thioacetic acid derivatives with CB6 and CB7 was confirmed by TGA measurements, and DSC and SEM methods were also used for some compounds. The SEM image of the physical mixture of CB6:PTTA shows both cylindrical and needles-like particles of the starting compounds, while the SEM image of the complex demonstrates us homogenous amorphous powder (Fig. 1).

[1] A. Gu., N. Wheate. Macrocycles as drug-enhancing excipients in pharmaceutical formulations // J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem. – 2021. – 100. – P. 55 – 69.

Інститут хімії функціональних матеріалів

Державної наукової установи

«Науково-технологічний комплекс «Інститут монокристалів»

Національної академії наук України»

ЗАТВЕРДЖЕНО

Заступник генерального директора

з наукової роботи,

к.х.н., с.д.

Костянтин БЄЛІКОВ



«28» листопада 2024р.

ЛАБОРАТОРНА МЕТОДИКА

Визначення основних параметрів флуоресценції: спектрів, максимумів довжин хвиль, інтенсивності та квантових виходів.

Чинна до 2034 р.

Харків – 2024

ЗМІСТ

1 Мета і область застосування 3

2 Принцип методу 3

3 Обладнання і матеріали 5

4 Умови проведення вимірювань 7

5 Порядок проведення вимірювань 8

5.1 Підготовка посуду до виконання вимірювань 8

5.2 Приготування розчинів зразків для проведення вимірювань 8

5.3 Підготовка спектрофлуориметру до роботи 9

5.4 Вимірювання та виправлення спектрів флуоресценції 9

5.5 Визначення максимуму довжини хвилі та інтенсивності флуоресценції 10

5.6 Визначення квантових виходів флуоресценції 10

5.7 Оформлення результатів вимірювання 11

6 Вимоги до точності і правильності 12

7 Охорона праці і безпека 13

1 МЕТА І ОБЛАСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ

Мета: методика призначена для вимірювання спектрів флуоресценції, визначення максимумів флуоресценції та обчислення квантових виходів флуоресценції речовин. Це дозволяє отримати детальну інформацію про флуоресцентні властивості зразків, їхню здатність до випромінювання світла після збудження та кількісно оцінити ефективність флуоресценції.

Область застосування: методика може застосовуватися в хімії, біології, фізиці та матеріалознавстві для дослідження флуоресцентних характеристик різних речовин. Її можна використовувати в наукових дослідженнях, аналізі нових матеріалів, контрольних лабораторіях, а також у біомедичних дослідженнях для вивчення біомолекул, біосенсорів, діагностики хвороб, розробки нових матеріалів та нанотехнологій.

2 ПРИНЦИП МЕТОДУ

Спектрально-люмінесцентні методи аналізу застосовуються для характеризації флуоресцентних сполук. Люмінесценція виникає в результаті переходу електронів при поверненні молекул зі збудженого стану в основний. Таким чином, поглинена енергія перетворюється молекулою у власне випромінювання, що є характеристикою даної речовини. У збуджений стан молекули речовини, що люмінесціює, можуть переходити під дією світла, і тоді люмінесценцію називають фотолюмінесценцію (флуоресценцією або фосфоресценцією). Найбільше практичне значення має флуоресценція — випромінювання, що загасає відразу після припинення збудження.

Спектр флуоресценції — це графічне відображення залежності інтенсивності флуоресцентного випромінювання від довжини хвилі або частоти. Він показує, які довжини хвиль випромінюються речовиною після її збудження. Спектр дозволяє вивчати енергетичні переходи молекул і їхню флуоресцентну

поведінку, а також визначити *максимум довжини хвилі флуоресценції* як найвищої точки на спектрі флуоресценції, або тієї, в якій інтенсивність флуоресценції є найбільшою. Це ключова характеристика, яка допомагає ідентифікувати речовини та оцінювати їхню здатність до флуоресценції.

Інтенсивність флуоресценції (I) — це кількість світла, що випромінюється речовиною після її збудження, яка вимірюється на різних довжинах хвиль. Вона визначає, наскільки яскраво випромінює речовина, і використовується для кількісного аналізу зразків. Найчастіше використовується значення інтенсивності в максимумі довжини хвилі флуоресценції. Інтенсивність люмінесценції пов'язана з концентрацією речовини, що люмінесціює, пропорційною залежністю, що лежить в основі кількісного люмінесцентного аналізу. Ця залежність буде дотримуватися при сталості квантового виходу і інтенсивності збуджуючого випромінювання.

Квантовим виходом флуоресценції (Q) називають відношення числа випромінюваних квантів до числа поглинених, тобто ефективність світіння. Квантовий вихід флуоресценції визначають шляхом порівняння інтенсивності випромінювання зразка з інтенсивністю випромінювання стандарту з відомим квантовим виходом. Процес вимірювання включає кілька послідовних кроків:

1. Вимірювання спектрів флуоресценції досліджуваного зразка та стандартної речовини, яка має відомий квантовий вихід, при тих самих умовах.
2. Порівняння інтегральної інтенсивності, тобто площі під кривою спектра для зразка та стандарту.
3. Корекція на поглинання світла за рахунок вимірювання оптичної густини для обох речовин при довжині хвилі збудження, щоб врахувати, яка кількість світла була поглинута.
4. Розрахунок квантового виходу за формулою:

$$Q_x = Q_c \times (I_x/I_c) \times (A_c/A_x) \times (n_x^2/ n_c^2),$$

де Q_x та Q_c — квантові виходи досліджуваного зразка та стандарту відповідно, I_x та I_c — інтегральні інтенсивності флуоресценції для зразка та

стандарту, A_x та A_c — оптична густина досліджуваного зразка та стандарту при довжині хвилі збудження, n_x та n_c — показники заломлення розчинів зразка та стандарту.

3 ОБЛАДНАННЯ І МАТЕРІАЛИ

Необхідні обладнання, матеріали та реактиви перелічено у Табл. 1 разом із вимогами, що до них висуваються.

Таблиця 1 — Обладнання, інструменти, реактиви та матеріали необхідні для проведення вимірювань за методикою

Категорія	Вид обладнання/ матеріалу	Норми показників, що регламенту-ються з допустимими відхиленнями
Обладнання	Флуориметр або спектрофлуориметр	Точність визначення довжини хвилі ±1 нм. Діапазон довжин хвиль: 200–900 нм. Спектральна ширина щілини: 1–5 нм. Джерело збудження: ксенонова лампа або лазер із відомими параметрами.
	Спектрофотометр	Точність вимірювання оптичної густини ±0,005 OD. Діапазон вимірювань: 200–900 нм.
Матеріали	Стандартні квадратні, 1-см кварцові чотирьох-сторонні кювети	Відхилення довжини оптичного шляху кювети не повинно перевищувати ±0,01 мм. Прозорі в діапазоні 200–900 нм.
	Скляний хімічний посуд (плоскодонні колби, конуси, баночки)	Без видимих ознак пошкоджень та забруднень.

	Металічні шпателі	Без видимих ознак пошкоджень, забруднень та іржі.
	Піпет-дозатор змінного об’єму 0,5–5 мл з наконечниками	Відносна систематична похибка вимірювання об’єму: ▪ ±2,4 % (0,5 мл) ▪ ±1,2 % (2,5 мл) ▪ ±0,6 % (5,0 мл)
	Шприцеві фільтри 0.22 мкм різних типів мембрани в залежності від розчинника, який використовується при вимірюваннях	Розмір пор 0,22 мкм. Відповідають ISO 9001.
	Стерильні шприци одноразового використання, 10 мл	Відповідають ISO 7886-1:2017.
Хімічні речовини	Нейтральні або кислотні мийні засоби	Екологічний сертифікат за схемою згідно ДСТУ ISO 14024 або еквіваленту цього стандарту.
	Вода дистильована	Відповідає ДСТУ ISO 3696:2003.
	Розчинники	Високої чистоти, наприклад, метанол, етанол, хлороформ ВЕРХ-класу, вода деіонізована за ДСТУ ISO 3696.
	Сполуки з відомим квантовим виходом або стандартні еталонні зразки	Високої чистоти, >99%, наприклад, родамін С, флуоресцеїн, Cy5, тощо.

4 УМОВИ ПРОВЕДЕННЯ ВИМІРЮВАНЬ

Для забезпечення точності вимірювань спектрів флуоресценції, максимумів довжини хвиль, інтенсивності та квантових виходів флуоресценції необхідно дотримуватися певних умов проведення вимірювань. Ці умови важливі для мінімізації похибок і забезпечення відтворюваності результатів. Серед них контролюють такі параметри:

- Температуру — вона повинна залишатися стабільною протягом усього експерименту, оскільки флуоресценція чутлива до змін температури. Типове значення: 20–25 °C, або інша фіксована температура залежно від вимог дослідження.
- Атмосферний тиск повинен бути в межах 86–101 кПа (760 ± 30 мм рт ст.).
- Відносна вологість повітря повинна бути в межах 65 ± 15 %.
- Частота мережі електропостачання повинна бути в межах 50 ± 0,5 Гц.
- Напруга живлення в мережі повинна бути в межах 220 ± 10 В.
- Стабільність джерела збудження — інтенсивність світла, що збуджує флуоресценцію, повинна залишатися постійною.
- Чистота зразка — зразки для вимірювань повинні бути чистими, без домішок, які можуть впливати на спектр або квантовий вихід.
- Концентрація зразка — концентрація флуоресцентної речовини повинна бути оптимальною, щоб уникнути ефекту самопоглинання або концентраційного гасіння. Типове значення концентрації підбирається експериментально, залежить від зразка. Концентрація має бути достатньою для забезпечення інтенсивного сигналу, але без ефекту "гасіння" флуоресценції.
- Калібрування обладнання — спектрофлуориметр або інше обладнання повинно бути правильно відкаліброване за довжиною хвилі та інтенсивністю. Перед початком роботи необхідно перевірити, чи відкалібрований прилад по журналу повірок.

- Стабільність середовища — середовища, зокрема склад розчинника, pH і наявність кисню, повинні бути постійними. Вибір розчинника, в свою чергу, також впливає на флуоресценцію зразка, тому він повинен бути чистим і стабільним, без флуоресцентних домішок.
- Освітлення та оптична ізоляція — вимірювання повинні проводитися в умовах мінімального впливу зовнішнього світла (оптична ізоляція) через те, що зовнішнє світло може створювати фоновий шум і впливати на вимірювану інтенсивність флуоресценції.
- Тривалість експозиції — час експозиції для вимірювання інтенсивності повинен бути однаковим для всіх вимірювань.

5 ПОРЯДОК ПРОВЕДЕННЯ ВИМІРЮВАНЬ

Перед проведенням вимірювань повинні бути виконані наступні роботи: підготовка хімічного посуду, приготування розчинів, настройка приладів.

5.1 Підготовка посуду до виконання вимірювань

Новий або забруднений скляний посуд перед вимірюваннями промивають використовуючи нейтральні або кислотні мийні засоби, потім багаторазово обполіскують водопровідною водою, тричі обполіскують дистильованою водою та висушують у сушильній шафі при 110 ºС.

5.2 Приготування розчинів зразків для проведення вимірювань

Готують розчин досліджуваної речовини, а саме: в конус на 20–50 мл з пробкою або баночку відповідного об'єму вносять на кінчику шпателя невелику кількість (0.05–0.10 мг приблизно) барвника, приливають по стінках (змиваючи барвник) приблизно 10 мл розчинника (вид розчинника підбирають у відповідності до розчинності речовини та завдань вимірювання) та доводять барвник до повного розчинення перемішуванням. Фільтрують отриманий розчин через шприцевий фільтр відповідного типу в іншу склянку. Склянку з вихідним

розчином потрібно захищати від світла та зберігати в закритому стані у темряві, в прохолодному місці. Так само готують розчини стандартних еталонних зразків.

Перед вимірюванням спектру флуоресценції необхідно шляхом вимірюванням спектрів поглинання підібрати таку концентрацію барвника, щоб на довжині збудження флуоресценції величина абсорбції (А), виміряна в 1-см кюветі, була в межах 0.05–0.10. Для цього натисканням кнопки вмикають електроживлення спектрофотометра, запускають програмне забезпечення, чекають 30 хвилин для стабілізації приладу та проводять вимірювання спектру поглинання. За спектром поглинання обирають також довжину хвилі збудження флуоресценції, яка, зазвичай, на 10–20 нм менша за максимум довжини хвилі поглинання.

5.3 Підготовка спектрофлуориметру до роботи

Якщо комп'ютер, пов'язаний зі спектрофлуориметром, вимкнений, включають блок безперебійного живлення (UPS), після його автотестування (повинен спалахнути і погаснути жовтий світлодіодний індикатор) включають монітор і системний блок комп'ютера. Потрібно дочекатися повного завантаження операційної системи. Натисканням кнопки включають електроживлення спектрофлуориметра. Далі потрібно дочекатися завершення циклу автоматичного калібрування приладу. Для того, щоб спектрофлуориметр увійшов у робочий режим, чекають 30 хвилин для стабілізації.

5.4 Вимірювання та виправлення спектрів флуоресценції

Використовуючи піпет-дозатор на 0,5–5 мл заповнюють кювету розчином речовини, що досліджується (2–3 мл), поміщають її в кюветотримач спектрофлуориметру і закривають кюветне відділення. Запускають програмне забезпечення, встановлюють режими вимірювань спектру у залежності від барвника, зокрема довжину хвилі збудження флуоресценції (зазвичай це довжина хвилі, на якій зразок поглинає найбільше світла), діапазон вимірювання спектру, ширини щілин збудження та емісії (в нм), швидкість сканування, напругу на фото-електронному помножувачі (ФЕП), обирають модель

усереднення спектру. Отримують спектр флуоресценції як графік залежності інтенсивності флуоресценції від довжини хвилі. натиснувши на відповідну кнопку для початку запису. Отриманий спектр потрібно зберегти на жорсткому диску комп'ютера у відповідній директорії.

Для виправлення отриманого спектру у програмі відкривають потрібний файл спектру флуоресценції, потім відкривають файл корекції емісії і помножують ці файли один на одного, використовуючи вбудовану програму "Калькулятор". В результаті буде отримано виправлений спектр флуоресценції. Отриманий спектр також потрібно зберегти на жорсткому диску комп'ютера.

5.5 Визначення максимуму довжини хвилі та інтенсивності флуоресценції

Для визначення максимуму флуоресценції необхідно в отриманому спектрі флуоресценції як графіку залежності інтенсивності флуоресценції від довжини хвилі знайти найвищий пік на графіку — це і буде максимум флуоресценції (найвища точка інтенсивності), що відповідає певній довжині хвилі.

Інтенсивність флуоресценції вимірюють за величиною сигналу на максимумі довжини хвилі флуоресценції (або на будь-якій іншій потрібній довжині хвилі). Якщо необхідно, перетворіть одиниці вимірювання на відносну інтенсивність або переведіть їх в абсолютні значення за допомогою стандартного зразка.

5.6 Визначення квантових виходів флуоресценції

Готують для вимірювань розчини стандартного (еталонного) зразка та барвника, що аналізується. Концентрація барвника і еталонного зразка повинна бути такою, щоб величина абсорбції на довжині хвилі збудження флуоресценції була в межах 0.050–0.075 при вимірюванні в 1-см кюветі. При цьому величини абсорбції стандартного зразка та барвника, що аналізується, не повинні відрізнятися більш ніж на 10%.

Спочатку вимірюють спектр флуоресценції досліджуваного зразка. Потім вимірюють спектр стандартної речовини, яка має відомий квантовий вихід, при тих самих умовах. Проводять виправлення спектрів флуоресценції стандартного

зразка та барвника, що аналізується. За допомогою програмного забезпечення спектрофлуориметру знаходять площу під виправленими спектрами флуоресценції, обчислюють і записують в журнал площі під виправленими спектрами флуоресценції стандартного зразка та речовини, що аналізується (I_c та $I_ч$, відповідно). Визначають коефіцієнт поглинання (або оптичну густину, A_x та A_c) для обох речовин при довжині хвилі збудження, щоб врахувати, яка кількість світла була поглинута. У довіднику знаходять значення показників заломлення (n_x та n_c) для розчинників, що було використано для приготування розчинів для вимірювання при температурі проведення експерименту. Квантовий вихід (Q_x) досліджуваної речовини (Q_x) розраховують за формулою, що наведена у Розділі 2 цієї методики, використовуючи отримані вище величини та значення квантового виходу стандарту (Q_c).

5.7 Оформлення результатів вимірювання

У робочому журналі необхідно записати:

- дату вимірювань;
- хімічну (структурну) формулу барвника та/або його назву та/або номер;
- джерело барвника (прізвище, номер лота або досліду);
- мету вимірювань («для публікації» або «перевірка чистоти» чи «контроль перебігу синтезу» тощо);
- використаний розчинник;
- концентрацію вимірюваного розчину (якщо відомо);
- оптичну щільність виміряного розчину;
- довжину хвилі збудження та максимуму поглинання;
- інформацію про використані режими вимірювань (довжини хвиль, швидкість вимірювання, щілини, напруга на ФЕП);
- інформацію про вид спектра (спектр флуоресценції, виправлений або невиправлений);
- положення максимуму довжини хвилі флуоресценції та/або всіх інтенсивних коливальних мод;

- значення інтенсивності флуоресценції в максимумі та/або на всіх інтенсивних коливальних модах;
- Q_c — квантовий вихід флуоресценції стандарту; I_x та I_c — інтегральні інтенсивності флуоресценції для зразка та стандарту; A_x та A_c — оптичну густину досліджуваного зразка та стандарту при довжині хвилі збудження; n_x та n_c — показники заломлення розчинів зразка та стандарту;
- величини квантових виходів, що було розраховано в ході експерименту та їхні усереднені значення;
- повне ім'я директорії та файлу, в яку збережено спектр або серію вимірювань.

6 ВИМОГИ ДО ТОЧНОСТІ І ПРАВИЛЬНОСТІ

Приготування всіх розчинів та вимірювання проводять не менше трьох разів, а результат усереднюють.

Характеристики точності вимірювання спектру флуоресценції, визначення максимуму, інтенсивності та квантового виходу флуоресценції залежать від використовуваного обладнання, умов експерименту та типу зразка. Основними критеріями точності є стандартне відхилення σ, яке характеризує розкид вимірювань навколо середнього значення. Стандартне відхилення довжини хвилі визначають як варіацію результатів вимірювання довжини хвилі флуоресцентного випромінювання для одного і того ж зразка. Стандартне відхилення максимуму показує відхилення від середнього значення максимуму довжини хвилі флуоресценції за результатами декількох вимірювань. Стандартне відхилення інтенсивності — це похибка вимірювання інтенсивності світла на певній довжині хвилі, зокрема на піку флуоресценції. Стандартне відхилення квантового виходу показує, наскільки варіабельні вимірювання квантового виходу для одного зразка за різних умов.

Типові значення σ для усіх параметрів наведено у Табл. 2. При проведенні вимірювань отримані значення σ не повинні виходити за вказані у Табл. 2 межі. Якщо значення не вписуються в ці межі, вимірювання повторюють до отримання необхідних значень σ.

Таблиця 2 — Типові значення відносного стандартного відхилення σ (за довірчої імовірності P = 0,95) для різних параметрів

Параметр, що визначають	Відносне стандартне відхилення σ
Спектр флуоресценції (довжина хвилі)	0,1–1,0 нм
Максимум флуоресценції	0,2–1,0 нм
Інтенсивність флуоресценції	0,5–5% від середньої інтенсивності
Квантовий вихід флуоресценції	1–5% (відносні вимірювання)

7 ОХОРОНА ПРАЦІ І БЕЗПЕКА

- До роботи у хімічних приміщеннях допускаються особи не молодші за18 років, що пройшли інструктаж з безпечних методів роботи та здали іспит на допуск до самостійної роботи.
- У хімічних приміщеннях обов’язково перед початком роботи одягнути спецодяг (хімічний халат) та мати при собі індивідуальні засоби захисту (окуляри, гумові рукавички).
- Зберігання різноманітних хімічних речовин у лабораторії повинно проводитися відповідно до інструкції з техніки безпеки.
- Забороняється виконання робіт, що не пов’язані з завданнями та які не передбачені робочими інструкціями.
- Приточно-витяжна вентиляція вмикається до початку роботи за 30 хвилин та вимикається по закінченню роботи.
- Не дозволяється залишати без догляду увімкнені лабораторні пристрої, що працюють.
- При роботі у вечірній час, а також при виконанні небезпечних робіт у лабораторії повинні знаходитися не менше двох осіб, одна з котрих назначається старшою.
- В лабораторії палити, зберігати та приймати їжу забороняється.

- Усі роботи з легкозаймистими речовинами (ЛЗР) повинні проводитися у витяжній шафі при працюючий вентиляції. Запас ЛЗР не повинен перевищувати добову норму.
- Після закінчення робочого дня кожний співробітник лабораторії зобов'язаний перевірити вимкнення приборів та апаратів, вимкнути воду, вимкнути світло, вентиляцію, зачинити лабораторію та увімкнути сигналізацію.

Перелік обов'язкових інструкцій з охорони праці:

- Інструкція № 1/ДНУ-13 з охорони праці при виконанні робіт в хімічній лабораторії.
- Інструкція № 6/ДНУ-13 з охорони праці при виконанні робіт з прекурсорами наркотичних речовин.
- Інструкція № 1/6 з охорони праці при виконанні робіт з електрообладнанням та електроприладами.

Зав. Відділу люмінесцентних матеріалів та барвників ім. Б.М. Красовицького, НТК «Інститут монокристалів» НАНУ, к.х.н., ст. досл.

_____ Анатолій ТАТАРЕЦЬ

«27» листопада 2024 р.

Методику розроблено:
старший науковий співробітник Відділу люмінесцентних матеріалів та барвників ім. Б.М. Красовицького НТК «Інститут монокристалів» НАНУ, к.х.н., ст. досл.

_____ Ольга КОЛОСОВА

«27» листопада 2024 р.

Інститут хімії функціональних матеріалів

Державної наукової установи

«Науково-технологічний комплекс «Інститут монокристалів»

Національної академії наук України»

ЗАТВЕРДЖЕНО

Заступник генерального директора

з наукової роботи

НТК «Інститут монокристалів» НАНУ,

К.х.н., с.д.

Костянтин БЄЛІКОВ

«06» грудня 2024 р.

ЛАБОРАТОРНА МЕТОДИКА

Синтез морфолінію 2-(5-4-піридин-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату

РОЗРОБЛЕНО:

Старший науковий співробітник

Відділу органічної та

біоорганічної хімії,

к.х.н., с.д. Олександр ЗБРУЄВ

к.т.н., с.д. Наталія ПІНЧУКОВА

«06» грудня 2024р.

Чинна до 2030 р.

Харків – 2024

ЗМІСТ

1 Мета і область застосування 3
2 Обладнання і матеріали 3
3 Порядок проведення синтезу 4
3.1 Підготовка обладнання до виконання робіт 4
3.2 Проведення синтезу 4
4 Методи контролю 8
5 Охорона праці і безпека 9

1 МЕТА І ОБЛАСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ

Мета: методика призначена для синтезу морфолінію 2-(5-4-піридин-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату – речовини, яка має імуномодулюючі, антиоксидантні, кардіо-, гепато-, та нейропротекторні властивості, і використовується в ветеринарії в якості активної субстанції для створення препаратів для лікування панкреонекрозу та інших захворювань у тварин.

Область застосування: методика може застосовуватися в лабораторному синтезі або служити основою для масштабування синтезу активної речовини до напіпромислового і промислового об'ємів, для подальшого створення на її основі препаратів для ветеринарії, включаючи препарати пролонгованої дії.

2 ОБЛАДНАННЯ І МАТЕРІАЛИ

Необхідні обладнання, матеріали та реактиви перелічено у Табл. 1 і 2.

Таблиця 1 — Обладнання, інструменти, матеріали необхідні для проведення синтезу

№ з/п	Вид обладнання/ матеріалу	Од. виміру	Кількість
1	Реактор лабораторний скляний 30 л, оснащений високо- і низькотемпературним насосом для нагріву та охолодження реактору	шт	1
2	Колба круглодонна 3-горла 10 л	шт	1
3	Колбонагрівач для колби круглодонної 3- горлої 10 л	шт	1
4	Магнітна мішалка	шт	1
5	Лійка Шотта або настільний ПТФЕ фільтр	шт	1
6	Колба Бунзена 5 або 10 л	шт	1
7	Роторний випаровувач	шт	1
8	Краплинна лійка	шт	1
9	Лотки скляні для сушки	шт	5
10	Сушильна шафа	шт	1

Таблиця 2 — Хімічні реактиви, необхідні для проведення синтезу

№ з/п	Найменування реактиву	Кваліфікація	Од. виміру	Норма витрат на 1 кг
1	Ізонікотиноілгідразид (Ізоніазид)	фарм.	кг	0,7
2	Амонію ізотіоціанат	ч	кг	0,75
3	Хлористоводнева кислота 36 %	Ч, хч	л	0,5
4	Гідроксид натрію	Ч, хч	кг	0,4
5	Монохлороцтова кислота	Ч, хч	кг	0,4
6	Оцтова кислота	крижана	кг	0,28
7	Морфолін	Ч, хч	кг	0,37
8	Ізопропанол	хч	л	2,7
9	Вода очищена або дистильована	Відповідає ДСТУ ISO 3696:2003	л	10

3 ПОРЯДОК ПРОВЕДЕННЯ СИНТЕЗУ

Перед проведенням синтезу повинні бути виконані наступні роботи:

3.1 Підготовка обладнання до виконання робіт

Все обладнання має бути ретельно вимите гарячим розчином соди, водою, і наприкінці водою очищеною. Візуально обладнання не має містити видимих забруднень або мати запаху хімічних речовин. За необхідності для фінальної промивки обладнання використовується той розчинник, який використовуватиметься на даній стадії процесу.

3.2 Проведення синтезу

Стадія 1. Конденсація ізонікотиноілгідразида з амонію ізотіоціанатом.

I. Готують розчин 1N соляної кислоти, з 1667 мл води та 239 г 38% HCl.

II. У 10 л колбу завантажують ізонікотиноїлгідразида 635,4 г (4,63 моль) та розчин 1N соляної кислоти, перемішують до повного розчинення.

III. Додають до розчину 670,1 г (8,8 моль) амонію ізотіоціанату. Незабаром випадає жовтий осад. Колбу ставлять в колбонагрівач та встановлюють зворотний холодильник.

IV. Нагрівають колбонагрівач до 110-120 °С при інтенсивному перемішуванні вмісту колби. Осад при нагріванні розчиняється. Доводять до кипіння та кип'ятять 8 годин. Приблизно через 40 хв. випадає осад. Через 3-4 години кип'ятіння перевіряють pH розчину над осадом, якщо pH нейтральний, то додають HCl (38 %) до pH=5-6 (приблизно 120 г).

V. Залишають реакційну масу охолодитися до кімнатної температури, нейтралізують карбонатом натрію до припинення виділення газу (~63 г), фільтрують білий осад, промивають водою і висушують у сушильній шафі при температурі 60-70 °С (атм. тиск).

Вихід ізонікотиноїлгідразинокарботіоаміду становить 512 г (57 %).

VII. Упарюванням маточного розчину на роторному випарнику до ~1/5 об'єму отримують другу порцію продукту (142 г).

Загальний вихід ізоникотиноїлгідразинокарботіоаміду: 657 г.

Стадія 2. Циклізація ізонікотиноїлгідразинокарботіоаміду та алкілування 5-(4-піридин-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-тіолу монохлороцтовою кислотою

I. Завантажують в реактор 763,8 г NaOH та 6870 мл води, перемішують до розчинення.

II. Додають до розчину 1630 г ізонікотиноїлгідразинокарботіоаміду з першої стадії (можна використовувати в суміші з піридин-ізонікотиноїлгідразинокарботіоаміду, виділеним з маточників) і кип'ятять зі зворотним холодильником 1 годину. Осад розчиняється.

III. Залишають реакційну суміш на самоохолодження до температури 90°С і повільно до гарячого розчину при перемішуванні з краплинної лійки додають розчин 863 г (9,13 моль) хлороцтової кислоти в 500 мл води.

IV. Нагрівають і кип'ятять із зворотним холодильником ще 1 годину.

V. Розбавляють реакційну суміш у реакторі водою до об’єму приблизно 30 л і нагрівають до 90°С.

VI. 598 г (9,96 моль) оцтової кислоти, що використовується для виділення 2-(5-(4-піридин-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-тіо)оцтової кислоти, додають порціями. Перші 10% кислоти (60 г) розбавляють водою приблизно в 20 разів (1200 мл), завантажують розчин у краплинну лійку і дуже повільно, при інтенсивному перемішуванні додають до нагрітої реакційної суміші протягом ~20 хвилин, продовжуючи підтримувати температуру близько 90 °С . Починає випадати осад.

VII. Решту кислоти (538 г) розбавляють водою в 5 разів (2700 мл) і також по краплях додають до нагрітої реакційної суміші впродовж 30 хвилин. Припиняють нагрівання, охолоджують спочатку до кімнатної температури, потім до 0°С, продовжуючи перемішування та залишають на ніч при перемішуванні.

VIII. Вранці після перемішування протягом 15-20 хвилин при кімнатній температурі фільтрують суспензію, що утворилась. Віджимають осад на лійці Шотта або настільному ПТФЕ фільтрі (діаметр = 60 см) (фільтрувальний матеріал - фільтрувальний папір), промивають водою в кількості приблизно 2 обсяги осаду, знову віджимають. Осад повинен бути білого або майже білого кольору.

IX. Сушать осад у сушильній шафі при 100-105 ° С протягом 20-30 год.

X. Вихід 2-(5-(4-піридин-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)оцтової кислоти 1868 г.

Стадія 3. Солеутворення

1-й варіант (отримання в розчині)

)I. 2-(5-(4-піридин-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)оцтову кислоту в кількості 830 г (3,51 моль) поміщають в 30 л реактор і додають 4 л ізопропілового спирту (ІПС) та 750 мл води. При перемішуванні гріють суспензію до 80 °С.

II. Готують розчин з 2225 мл ІПС та 460 мл морфоліну (5,28 моль, надлишок щодо кислоти 50%).

III. Додають до реактору приготований розчин ІПС з морфоліном, використовуючи краплинну лійку (додають повільно, близько трьох годин). Температура після придачі 84°С.

IV. Якщо маса не прозора, додають воду порціями до отримання прозорого розчину (до ~750 мл води).

V. Доводять до кипіння, витримують при кип'ятінні 1 годину. Залишають до ранку на самоохолодження або охолоджують до кімнатної температури.

VI. Розчин випарюють під вакуумом (р=0,09 атм., температура парів ~ 34 ° С, температура задатчика термостата ~53 ° С) до початку випадання осаду. При цьому відганяється близько 6,5 л водно-спиртової суміші. До залишку в реактор додають 2 л ІПС для повноти осадження солі. Охолоджують поступово до -5 °С. Витримують за цієї температури 1 годину. Фільтрують осад на настільному ПТФЕ фільтрі (якщо суміш занадто густа, перед фільтруванням додають до маси необхідну кількість ІПС).

VII. Промивають осад 500 мл ІПС, сушать при 50-60 ° С протягом 10-12 год. при атмосферному тиску.

VIII. Вихід морфолінію 2-(5-4-піридин-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату: 858 г (75% від теорії).

IX. Маточний розчин регенерують. Відгін ІПС аналізують на зміст води (по методу К. Фішера) і використовують у наступних синтезах. Вихід технічного морфолінію 2-(5-4-піридин-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату з маточників, після гарячого промивання ІПС у співвідношенні морфолінію 2-(5-4-піридин-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетат:ІПС (177г:700мл), промивання ІПС (3 рази по 100 мл) і сушіння, становить 134 г. Якщо ^{1}Н ЯМР спектр відповідає чистому морфолінію 2-(5-4-піридин-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату, то його можна приєднувати до основного продукту.

2-й варіант (отримання в суспензії)

I. 2-(5-(4-піридин-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)оцтову кислоту в кількості 830 г (3,51 моль) поміщають в 30 л реактор і додають 10 л ІПС. При перемішуванні гріють суспензію до 80 °С.

II. Готують розчин з 2225 мл ІПС та 460 мл морфоліну (5,28 моль, надлишок щодо кислоти 50%).

III. Додають до реактору приготований розчин ІПС з морфоліном, використовуючи краплинну лійку (додають повільно, близько трьох годин). Температура після придачі 84°С.

IV. Доводять до кипіння, витримують при кип'ятінні реакційну суміш впродовж 2 год. Залишають до ранку на самоохолодження або охолоджують до кімнатної температури.

V. Фільтрують осад на настільному ПТФЕ фільтрі (якщо суміш занадто густа, перед фільтруванням додають до маси необхідну кількість ІПС).

VI. Промивають осад 500 мл ІПС, сушать при 50-60 ° С протягом 10-12 год. при атмосферному тиску.

VII. Вихід морфолінію 2-(5-4-піридин-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату: 858 г (75% від теорії).

VIII. Маточний розчин регенерують. Відгін ІПС використовують у наступних синтезах.

4 МЕТОДИ КОНТРОЛЮ

Зовнішній вигляд

Білий або жовтуватий кристалічний порошок. Оцінюють візуально.

Ідентифікація

^{1}Н ЯМР спектр зразка, знятий в DMSO-d6, має відповідати структурі морфолінію 2-(5-4-піридин-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату (порівняння із стандартим зразком).

Прозорість розчину

10 % розчин морфолінію 2-(5-4-піридин-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату в очищеній або дистильованій воді має бути прозорим або майже прозорим (оцінюють візуально). Допускаються наявність в розчині одиничних механічних включень.

5 ОХОРОНА ПРАЦІ І БЕЗПЕКА

- До роботи у хімічних приміщеннях допускаються особи не молодші за18 років, що пройшли інструктаж з безпечних методів роботи та здали іспит на допуск до самостійної роботи.
- У хімічних приміщеннях обов'язково перед початком роботи одягнути спецодяг (хімічний халат) та мати при собі індивідуальні засоби захисту (окуляри, гумові рукавички).
- Зберігання різноманітних хімічних речовин у лабораторії повинно проводитися відповідно до інструкції з техніки безпеки.
- Забороняється виконання робіт, що не пов'язані з завданнями та які не передбачені робочими інструкціями.
- Приточно-витяжна вентиляція вмикається до початку роботи за 30 хвилин та вимикається по закінченню роботи.
- Не дозволяється залишати без догляду увімкнені лабораторні пристрої, що працюють.
- При роботі у вечірній час, а також при виконанні небезпечних робіт у лабораторії повинні знаходитися не менше двох осіб, одна з котрих назначається старшою.
- В лабораторії палити, зберігати та приймати їжу забороняється.
- Усі роботи з легкозаймистими речовинами (ЛЗР) повинні проводитися у витяжній шафі при працюючий вентиляції. Запас ЛЗР не повинен перевищувати добову норму.
- Після закінчення робочого дня кожний співробітник лабораторії зобов'язаний перевірити вимкнення приборів та апаратів, вимкнути воду, вимкнути світло, вентиляцію, зачинити лабораторію та увімкнути сигналізацію.

Перелік обов'язкових інструкцій з охорони праці:

- Інструкція № 1/ДНУ-13 з охорони праці при виконанні робіт в хімічній лабораторії.
- Інструкція № 6/ДНУ-13 з охорони праці при виконанні робіт з прекурсорами наркотичних речовин.

- Інструкція № 1/6 з охорони праці при виконанні робіт з електрообладнанням та електроприладами.

Зав. відділу органічної та біоорганічної хімії НТК «Інститут монокристалів» НАНУ,
Д.х.н., член-кор. НАНУ

Валентин ЧЕБАНОВ
«06» грудня 2024 р.

Методику розроблено:
к.т.н., ст. досл.

Наталія ПІНЧУКОВА
«06» грудня 2024 р.

к.х.н., ст. досл.

Олександр ЗБРУЄВ
«06» грудня 2024 р.

Додаток 2
до проміжного звіту

Копія витягу з протоколу вченої ради Інституту хімії функціональних матеріалів Державної наукової установи «Науково-технологічний комплекс «Інститут монокристалів» НАН України»

Національна академія наук України

ДЕРЖАВНА НАУКОВА УСТАНОВА
"НАУКОВО-ТЕХНОЛОГІЧНИЙ КОМПЛЕКС
"ІНСТИТУТ МОНОКРИСТАЛІВ"

просп. Науки, 60, м. Харків, 61072, УКРАЇНА

National Academy of Sciences of Ukraine

STATE SCIENTIFIC INSTITUTION
"INSTITUTE FOR SINGLE CRYSTALS"

60 NAUKY AVE., KHARKIV, 61072, UKRAINE

tel.: +38 (057) 341-04-70 fax: +38 (057) 341-02-73 e-mail: info@isc.kh.ua http://www.isc.kh.ua Код ЄДРПОУ 23759880

Витяг з протоколу № 4
засідання Вченої Ради Інституту хімії функціональних матеріалів
НТК «Інститут монокристалів» НАНУ
11 грудня 2024 р. м. Харків

ПРИСУТНІ: 16 членів Вченої ради ІХФМ (з 17 за списком):

О. Безугла, к.фарм.н., с.н.с.; К. Бєліков к.х.н., с.д.; К. Брильова, к.х.н., с.д.; С. Десенко, д.х.н., проф.; О. Кириченко, д.х.н., с.н.с.; І. Коновалова, к.х.н., с.д.; О. Кулик, к.х.н., доц.; В. Ліпсон, д.х.н., проф.; Л. Лисецький, д.ф.-м.н., проф.; Д. Мяснікова; Н. Пінчукова, к.т.н., с.д.; О. Солодянкін, к.б.н., с.д.; А. Татарець, к.х.н., с.д.; В. Чебанов, чл.-кор. НАНУ, д.х.н., проф.; М. Широбокова, к.х.н.; І. Щербаков, к.х.н, с.д.

СЛУХАЛИ:

В. Чебанова, чл.-кор. НАН України, д.х.н., проф., із звітом про виконання проєкту 2023.05/0003 «Розробка нових матеріалів медико-біологічного та ветеринарного призначення на основі супрамолекулярних систем» за договором з Національним фондом досліджень України № 262/0003 від 01.08.2024 р. (конкурс НФДУ «Дослідницькі інфраструктури для проведення передових наукових досліджень»).

УХВАЛИЛИ:

1. Доповідь наукового керівника чл.-кор. НАН України, д.х.н., проф. В. Чебанова про виконання 1 етапу проєкту 2023.05/0003 «Розробка нових матеріалів медико-біологічного та ветеринарного призначення на основі супрамолекулярних систем» схвалити, звіт затвердити.
2. Вважати, що реалізація проєкту 2023.05/0003 відповідає календарному плану та технічному завданню за договором з Національним фондом досліджень України № 262/0003 від 01.08.2024 р. (конкурс НФДУ «Дослідницькі інфраструктури для проведення передових наукових досліджень»).

ГОЛОСУВАЛИ: За – 16, проти – 0, утрималися – 0.

Голова Вченої ради ІХФМ
чл.-кор. НАН України, д.х.н., проф. _____ Валентин ЧЕБАНОВ

Вчений секретар Вченої ради ІХФМ
к.х.н. _____ Марія ШИРОБОКОВА

Додаток 3
до проміжного звіту

Анотація основних результатів звітного етапу проєкту

Поглиблений аналіз наявних на сьогодні літературних даних щодо методів одержання, дослідження та застосування відомих супрамолекулярних систем, утворених взаємодією популярних рецепторів, таких як кукурбітурили, циклодекстрини, а також ряду інших макроциклів, з біологічно активними та флуоресцентними сполуками, дозволив обрати найбільш перспективні класи рецепторів і субстратів. На їх основі у подальшому будуть створені нові матеріали. Також було проведено відбір, дизайн та синтез вихідних компонентів для формування супрамолекулярних систем.

У ході виконання етапу проєкту було синтезовано супрамолекулярні системи на основі похідних триазоловмісних карбонових кислот та кукурбітурилів із розміром циклу 6 та 7. Утворення комплексів було підтверджено за допомогою широкого спектра методів, зокрема термогравіметричного аналізу, диференціальної скануючої калориметрії та скануючої електронної мікроскопії.

Структурні особливості та енергії комплексоутворення супрамолекулярних систем було досліджено квантово-хімічними методами і молекулярною динамікою. Показано, що для трьох кукурбітурилів (з розміром 6, 7 і 8) найстабільнішою структурою є та, де гетероциклічні кислоти входять у порожнину хазяїна тіооцтовим фрагментом.

Також, серед флуоресцентних сполук було обрано найбільш перспективні класи барвників, серед яких: акридиновий оранжевий та димерні барвники на його основі, сквараїни, ціаніни, стирили та фенілпіразоліни. Перелічені флуоресцентні барвники були одержані як за відомими методиками, так і шляхом модифікації їхнього дизайну та синтезу.

Досліджено спектральні та фотофізичні характеристики зазначених барвників як майбутніх компонентів супрамолекулярних структур, та обрано сполуки, що є найбільш перспективними для створення супрамолекулярних систем. Синтезовано сквараїн-ротаксани, що містять як незаміщені, так і фторовані фрагменти у макроциклі. Інкапсуляція сквараїнового барвника у макроцикл, дозволяє суттєво збільшити фотостабільність та квантові виходи, що робить сквараїн-ротаксани перспективними у використанні як зондів та маркерів у медико-біологічних дослідженнях.

Для розробки підходів до синтезу компонентів супрамолекулярних систем для наступних етапів виконання проєкту було досліджено тандемну комбінацію реакцій Угі та аза-Віттіга, яка дозволяє мінімізувати кількість синтетичних кроків для отримання нових структурно-складних біологічно активних органічних сполук.

A thorough analysis of the data currently available in the literature on methods for the preparation, study and application of known supramolecular systems formed by the interaction of known receptors such as cucurbiturils, cyclodextrins and a number of other macrocycles with biologically active and fluorescent compounds has enabled us to select the most promising classes of receptors and substrates. New materials will be created on their basis in the future. The project also included the selection, design and synthesis of starting components for the formation of supramolecular systems.

In this phase of the project, supramolecular systems based on derivatives of triazole-containing carboxylic acids and cucurbiturils with cycle sizes of 6 and 7 were synthesized. The formation of the complexes was confirmed using a variety of methods, including thermogravimetric analysis, differential scanning calorimetry and scanning electron microscopy.

The structural features and complexation energies of supramolecular systems were studied using quantum chemical methods and molecular dynamics. It was shown that for three cucurbiturils (with sizes 6, 7 and 8) the most stable structure is the one in which the heterocyclic acids enter the host cavity with a thioacetic fragment.

In addition, the most promising dye classes among the fluorescent compounds were selected, including acridine orange and dimeric dyes based on it, squaraine, cyanine, styrene and phenylpyrazolines. These fluorescent dyes were obtained both by known methods and by modifying their design and synthesis.

The spectral and photophysical properties of these dyes as future components of supramolecular structures were investigated, and the compounds most promising for the creation of supramolecular systems were selected. The squaraine rotaxanes containing both unsubstituted and fluorinated fragments in the macrocycle were synthesized. Encapsulation of the squaraine dye in a macrocycle enables a significant increase in photostability and quantum yield, making squaraine rotaxanes promising for use as probes and markers in biomedical research.

To develop approaches for the synthesis of supramolecular system components for the next project phases, a tandem combination of Ugi and aza-Wittig reactions was investigated, which minimizes the number of synthetic steps to obtain new structurally complex biologically active organic compounds.