



А. Г. Каплаушенко

Хімічні властивості аміно- і тіозаміщених 1,2,4-тріазолів

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: 1,2,4-тріазол, хімічні властивості, синтез.

У сучасній медичній практиці використовують чималу кількість лікарських засобів. За останні десятиліття лікарські препарати на основі 1,2,4-тріазолу посіли чільне місце в медицині та фармації всього світу завдяки протираковим, антидепресивним, кардіопротекторним та антиоксидантним властивостям. Крім високих результатів фармакологічної дії похідні тріазолів мають низькі показники гострої та хронічної токсичності, що надає актуальності наступним дослідженням. З метою узагальнення інформації щодо участі 1,2,4-тріазолів у хімічних перетвореннях за допомогою бібліосемантичного методу вивчили фахову літературу за останні 10 років. Встановили, що наявність аміно- та тіольної групи надає високу реакційну здатність вихідним сполукам. Це свідчить про можливість розширення спектра біологічної дії та рекомендації найактивнішої сполуки для поглиблених фармакологічних досліджень.

Химические свойства амино- и тиозамещенных 1,2,4-триазола

А. Г. Каплаушенко

В современной медицинской практике используют большое количество лекарственных средств. За последние десятилетия лекарственные препараты на основе 1,2,4-триазола заняли основательное место в медицине и фармации всего мира благодаря противораковым, антидепрессивным, кардиопротекторным и антиоксидантным свойствам. Кроме высоких результатов фармакологического действия производные триазола характеризуются низкими показателями острой и хронической токсичности, обуславливая актуальность дальнейших исследований. С целью обобщения информации об участии 1,2,4-триазола в химических превращениях с помощью библиосемантического метода изучили специализированную литературу за последние 10 лет. Установлено, что наличие амино- и тиольной группы придает высокую реакционную способность исходным соединениям. Это свидетельствует о возможности расширения спектра биологического действия и рекомендации самого активного соединения для углубленных фармакологических исследований.

Ключевые слова: 1,2,4-триазол, химические свойства, синтез.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2015. – № 1 (17). – С. 101–106

Chemical properties of amino- and thio-derivatives of 1,2,4-triazoles

А. Г. Каплаушенко

Large amount of drugs is used in current medical practice. Drugs based on 1,2,4-triazoles took an important place in medicine and pharmacy all over the world in the past decade. First of all, thanks to its anticancer, antidepressant, antioxidant and cardioprotective properties. At the same time with the high performance of the pharmacological action triazole derivatives show low indicators of acute and chronic toxicity, providing relevance for further research.

Aim. A number of references of the last ten years have been carefully studied with bibliosemantic method to compile information on the participation of 1,2,4-triazoles in chemical reactions.

Results. It has been established that the presence of amino and thiol groups provides high reactivity of the starting compounds.

Conclusion. It indicates the possibility of expanding spectrum of biological actions and further recommendations of most active compound for enhanced pharmacological studies.

Key words: 1,2,4-triazoles, Chemical Properties, Synthesis.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2015; № 1 (17): 101–106

За останні десятиріччя напрацьований досить потужний матеріал щодо хімічних перетворень за участю 4-аміно і 3-тіо-1,2,4-тріазолу. Це зумовлено тим, що 1,2,4-тріазолі використовують не тільки для створення лікарських засобів, але й для виготовлення різноманітної продукції, що широко застосовується в сільському господарстві, промисловості тощо.

Мета роботи

Узагальнення відомостей щодо участі 1,2,4-тріазолів у хімічних перетвореннях.

Матеріали і методи дослідження

Виходячи із мети дослідження, зробили спробу узагальнити відомості фахової літератури за останні роки щодо методів синтезу 3-тіопохідних 1,2,4-тріазолів.

Реакцію конденсації з ароматичними альдегідами в ряду 4-аміно-3-тіо-1,2,4-тріазолу [1] вивчено доволі ґрунтовно. Як вихідні сполуки використані 5-R-1,2,4-тріазол-3-арилметилтіо-4-аміно-1,2,4-тріазолі. Реакцію конденсації проводили в середовищі етанолу при додаванні еквіваленту натрій гідроксиду (рис. 1). За свідченнями авторів [1], реакція відбувається через стадію утворення N-ариліден-3-(алілметил)-5-R-4Н-1,2,4-тріазол-4-амінів, що циклізуються у 6-арил-3-R-7-арил-6,7-дигідро-5Н-[1,2,4]тріазоло[3,4-b][1,3]тіазині. Наступне нагрівання 6-арил-3-R-7-арил-6,7-дигідро-5Н-[1,2,4]тріазоло[3,4-b][1,3]тіазинів у водному середовищі розкриває 1,3-тіазиновий цикл, що супроводжується утворенням 3-((1,2-диарилпропіл)тіо)-5-метил-4Н-1,2,4-тріазолів (рис. 1).

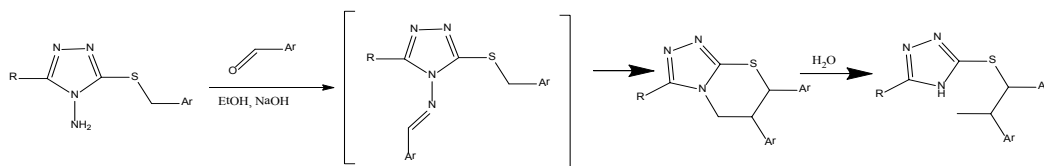


Рис. 1. Синтез і наступний гідроліз 6-арил-3-*R*-7-арил-6,7-дигідро-5Н-[1,2,4]тріазоло[3,4-*b*][1,3]тіазинів.

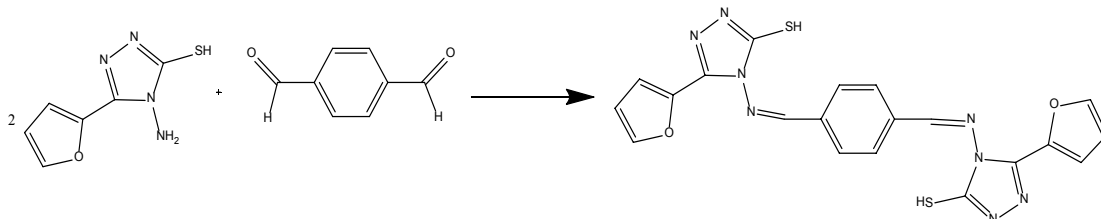


Рис. 2. 4,4'-((1,4-феніленбіс(метаніліден))біс(азаніліден))біс(5-(фуран-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіолів).

У випадку взаємодії 4-аміно-3-тіо-1,2,4-тріазолів з терефталальдегідом [2] реакція відбувається з утворенням 4,4'-((1,4-феніленбіс(метаніліден))біс(азаніліден))біс(5-(фуран-2-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-тіолів) (рис. 2).

Як уже зазначено, 5-*R*-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіоні можуть бути отримані взаємодією гідразидів карбонових кислот із карбон дисульфідом за наявності калій гідроксиду. Цю реакцію застосували автори [3] для отримання ряду 5-(2-гідроксифеніл(піридин-4-іл))-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіонів, що використані як проміжні продукти з метою отримання ряду 8-(фуран-2-іл)-3-*R*-6-(*p*-*R*₁-феніл)-5,6-дигідро-[1,2,4]тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадиазепінів. Нас зацікавило, що 8-(фуран-2-іл)-3-*R*-6-(*p*-*R*₁-феніл)-5,6-дигідро-[1,2,4]тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадиазепіни одержали взаємодією 5-(2-гідроксифеніл(піридин-4-іл))-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіонів з (Е)-1-(фуран-2-іл)-3-(*p*-*R*₁-феніл)проп-2-ен-1-онами при мікрохвильовому опромінюванні реакційної суміші (рис. 3).

Щодо взаємодії 4-аміно-3-тіо-1,2,4-тріазолів із галогенкарбонільними сполуками, то, за даними авторів [4,5], ця реакція перебігає неоднозначно і залежно від середовища. Так, у нейтральному середовищі [3,5] алкілювання галоген кетонами проходить по атому сульфуру (рис. 4). При цьому на проміжній стадії відбувається приєднання залишку кетону й утворення 2-(5-*R*-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-1-арилетанону гідрогалогеніду, який надалі циклізується в похідні 3-*R*-6-*R*₁-[1,2,4]тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіодіазину. Отже, автори не виділяють 2-(5-*R*-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-1-арилетанони, а відразу проводять їх циклізацію.

У випадку використання як алкілюючого агента 2-хлоро-*N*-фенілацетаміду реакцію проводили при додаванні калій карбонату, циклізацію проміжних 2-(5-*R*-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-1-*N*-аміноарилетанонів здійснювали при використанні хлорису фосфору (V) (рис. 4).

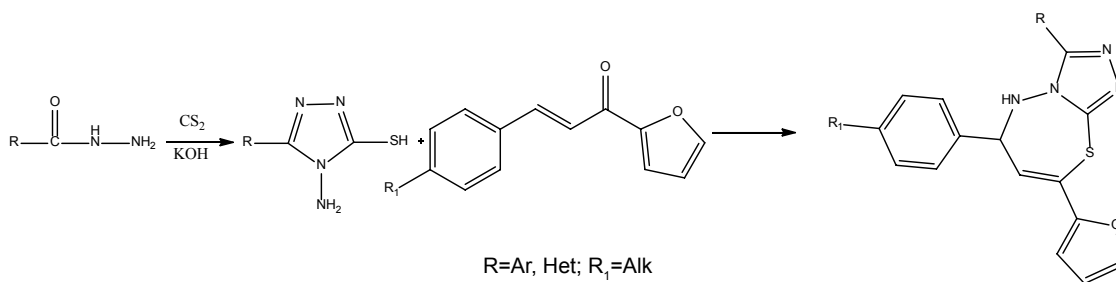


Рис. 3. Схема синтезу 8-(фуран-2-іл)-3-*R*-6-(*p*-*R*₁-феніл)-5,6-дигідро-[1,2,4]тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадиазепінів.

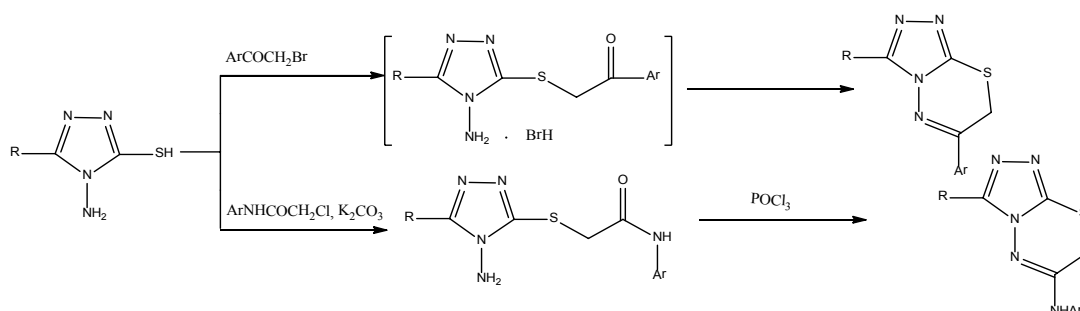


Рис. 4. Алкілювання 4-аміно-3-тіо-1,2,4-тріазолів і наступна гетероциклізація продуктів взаємодії.

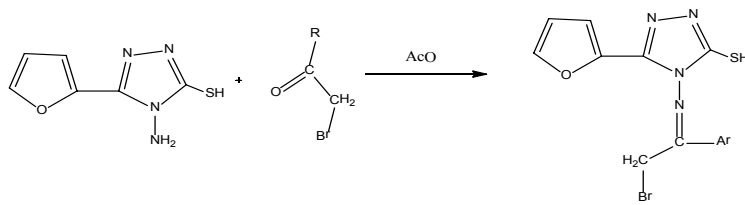


Рис. 5. Синтез ряду 4-((2-бromo-1-арилетиліден)аміно)-5-(фуран-2-іл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіонів.

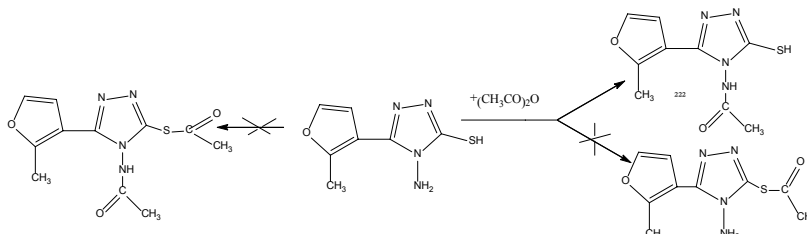


Рис. 6. Взаємодія 4-аміно-5-(2-метилфуран-3-іл)-1,2,4-тріазол-3-тіолу з ацетатним ангідридом.

2-(5-R-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-1-N-аміноарилетанони виділяли на проміжній стадії, очищували й ідентифікували.

Взаємодія 5-(фуран-2-іл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіону з арилацетофенонами в концентрованій ацетатній кислоті відбувається з утворенням відповідних 4-((2-бromo-1-арилетиліден)аміно)-5-(фуран-2-іл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіонів (рис. 5).

Українські дослідники [5,6] вивчили реакцію взаємодії 4-аміно-5-(2-метилфуран-3-іл)-1,2,4-тріазол-3-тіолу з ацетатним ангідридом (рис. 6). Теоретично реакція може перебігати з утворенням як S-ацетилпохідних, N-ацетилпохідних або S-, N-діацетилпохідних чи суміші названих сполук. Ацилювання в нежорстких умовах відбулось по атому нітрогену аміногрупи, отримали ряд 4-ациламіно-3-тіо-5-(фуран-2-іл)-1,2,4-тріазолів (рис. 6).

У разі ацилювання 3,5-діаміно-1,2,4-тріазолів арилсульфохлоридами [7] реакція перебігає по атому нітрогену 1,2,4-тріазолового циклу (рис. 7).

Розпочавши обговорення синтетичних можливостей, що надають 4-аміно-3-тіо-1,2,4-тріазоли, слід звернути увагу на реакції взаємодії цих сполук із нітрилами арил-

карбонових кислот [8]. Реакція має проміжну стадію отримання N-(3-метил-5-тіооксо-1H-1,2,4-тріазол-4(5H)-іл)ацетамідів, що є нестійкими сполуками і надалі циклізуються в 3-метил-6-арил-3,7а-дигідро-[1,2,4]тріазоло[3,4-b][1,3,4]тіодіазоли (рис. 8).

Ця реакція перебігає за рахунок розриву ненасиченого зв'язку, приєднання залишку нітрилу відбувається по аміногрупі. Слід звернути увагу на статтю авторів [9], у якій наведено відомості щодо взаємодії 3-метилтіо-5-аміно-1,2,4-тріазолу з 3-(3-етокси-2-(етоксикарбоніл)-3-оксопроп-1-ен-1-іл)бензен-1-іліумом. Як і в попередньому випадку реакція відбувається з розірванням подвійного зв'язку, але приєднання залишку 3-(3-етокси-2-(етоксикарбоніл)-3-оксопроп-1-ен-1-іл)бензен-1-іліуму відбувається по N₁ 1,2,4-тріазолового циклу, що супроводжується утворенням диетил 2-((5-аміно-3-(метилтіо)-1H-1,2,4-тріазол-1-іл)(феніл)метил)малонату (рис. 9). Цю реакцію проводили в середовищі метанолу при нетривалому нагріванні реакційної суміші.

Нагрівання названих вихідних речовин у середовищі диметилформаміду, за свідченнями авторів [9,10], призводить до утворення суміші, що складається з

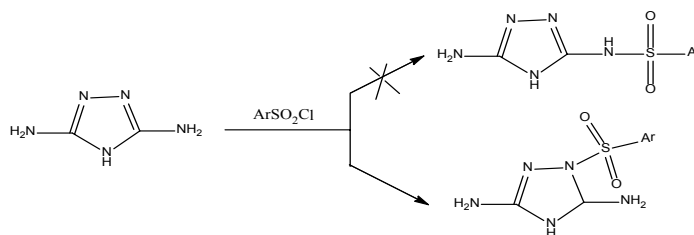


Рис. 7. Схема ацилювання 3,5-діамін-1,2,4-тріазолу.

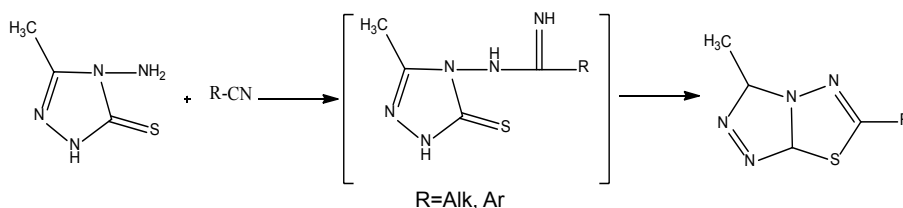


Рис. 8. Схема взаємодії 3-тіо-4-аміно-1,2,4-тріазолів із нітрилами арилкарбонових кислот.

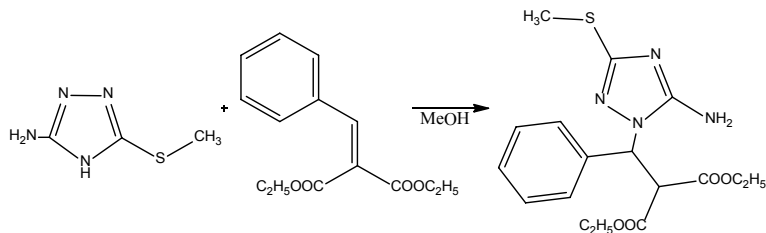


Рис. 9. Схема синтезу диетил 2-((5-аміно-3-(метилтіо)-1H-1,2,4-тріазол-1-іл)(феніл)метил)малонату.

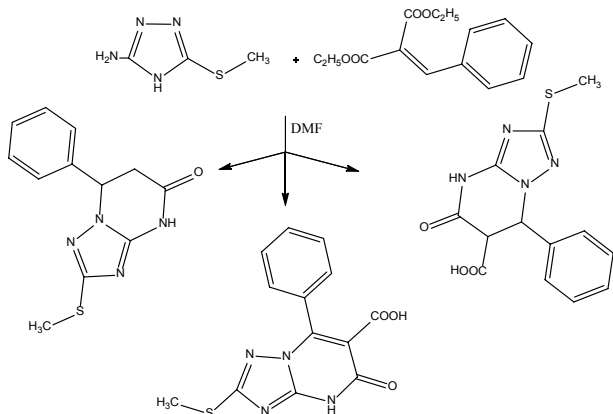


Рис. 10. Схема взаємодії 3-метилтіо-5-аміно-1,2,4-тріазолу з 3-(3-етокси-2-(етоксикарбоніл)-3-оксопроп-1-ен-1-іл)бензен-1-іліумом.

2-(метилтіо)-7-феніл-6,7-дигідро-[1,2,4]тріазоло[1,5-а]піримідин-5(4H)-ону, 2-(метилтіо)-5-оксо-7-феніл-4,5-дигідро-[1,2,4]тріазоло[1,5-а]піримідин-6-карбонової кислоти та з 2-(метилтіо)-5-оксо-7-феніл-4,5,6,7-тетрагідро-[1,2,4]тріазоло[1,5-а]піримідин-6-карбонової кислоти (рис. 10). Цю суміш розділили хроматографічно, складові ідентифікували за даними ПМР-спектрометрії.

Інтерес викликає дослідження взаємодії 5-етил-4-аміно-3-тіо-1,2,4-тріазолу з тетраметилгіурамідисульфідом. Припустили, що ця реакція може відбуватися з утворенням 3-етил-[1,2,4]тріазоло[3,4-b][1,3,4]тіодіазол-6-тіолу, 1-(3-етил-5-меркапто-4H-1,2,4-тріазол-4-іл)-3-метилгіуруну, 4-аміно-1-етантіол-

3-етил-1H-1,2,4-тріазол-5(4H)-тіон або суміші цих сполук (рис. 11). Після перекристалізації отримали індивідуальну сполуку, яку передали для здійснення комплексу фізико-хімічних методів аналізу. Виявили, що ця речовина за елементним аналізом, даними ГЧ-, ПМР- та мас-спектрометрії відповідає 4-аміно-1-етантіол-3-етил-1H-1,2,4-тріазол-5(4H)-тіону.

Чернігівські учні [11] дослідили взаємодію 5-етил-4-аміно-3-тіо-1,2,4-тріазолу з арилізотіоціанатами. Реакційну суміш нагрівали в бензолі протягом однієї години, охолоджували, осаді 1-(3-етил-5-тіо-4H-1,2,4-тріазол-4-іл)-3-арилгіуронів відфільтровували та кристалізували із суміші етанол : диметилформамід. Хімізм наведено на рис. 12.

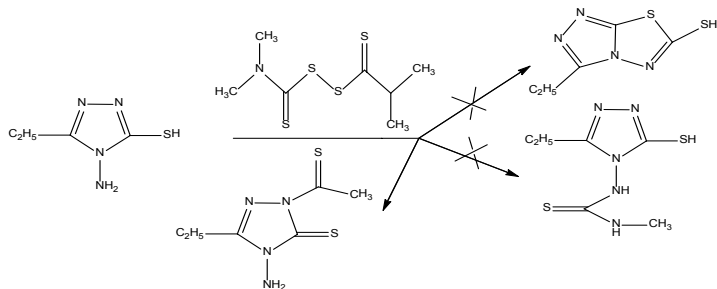


Рис. 11. Схема взаємодії 5-етил-4-аміно-3-тіо-1,2,4-тріазолу з тетраметилгіурамідисульфідом.

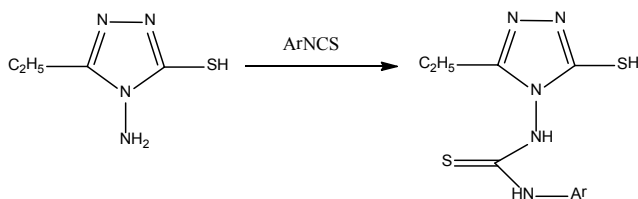


Рис. 12. Схема синтезу 1-(3-етил-5-тіо-4H-1,2,4-тріазол-4-іл)-3-арилгіуронів.

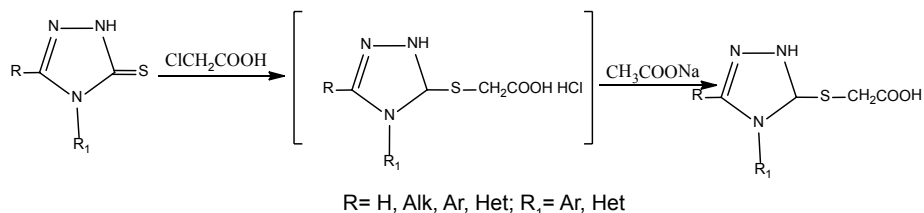


Рис. 13. Алкілювання 1,2,4-тріазол-5-тіонів хлороцтовою кислотою.

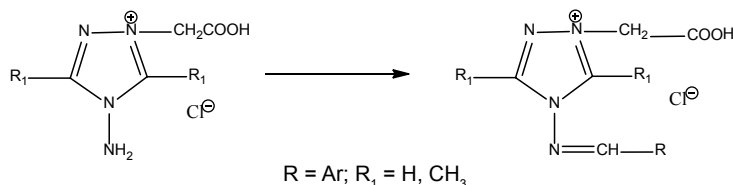


Рис. 14. Схема синтезу бензиліденових похідних 4-аміно-1-карбоксиметил-4Н-1,2,4-тріазол-1-іум хлоридів.

Автори [12–14] зазначають, що під час реакції 3-*R*-4-*R*₁-1Н-1,2,4-тріазол-5-тіонів із хлороцтовою кислотою вихідні речовини кип'ять у воді. При цьому утворюються хлорводневі солі 2-(1,2,4-тріазол-5-ілтіо)-ацетатної кислоти. Відповідні кислоти отримують після додавання до реакційної суміші еквівалентної кількості натрію ацетату. Структуру синтезованих кислот підтверджували елементним аналізом, ІЧ-, УФ-, ПМР- і мас-спектрометрією, в деяких випадках – рентгеноструктурним аналізом (рис. 13) [11,15].

Відомі факти отримання 1,2,4-тріоацетатних кислот за наявності луку чи без нього [16]. Реакцію проводили без додавання луку за наявності еквімолекулярної його кількості або застосовуючи двомолярний надлишок. За даними авторів, у першому випадку спочатку утворюються гідрохлориди 1,2,4-тріазол-3-тіоацетатних кислот, які перетворюються у відповідні кислоти після додавання еквімолекулярної кількості безводного натрій

ацетату. При використанні двомолярного надлишку натрій гідроксиду 2-(5-*R*-4-*R*₁-1,2,4-тріазол-3-тіо)-ацетатні кислоти виділяють після додавання еквімолекулярних кількостей ацетатної кислоти.

Зважаючи на те, що серед похідних 4-бензиліденаміно-1,2,4-тріазолу знайдені речовини, що виявляють спазмолітичну, протизапальну, протимікробну та проти-грибкову активність, автори [13] вважали за необхідне синтезувати ряд 4-бензиліденаміно-1-карбоксиметил-4Н-1,2,4-тріазол-1-іум хлоридів. Реакція перебігала в концентрованій ацетатній кислоті взаємодією вихідних 4-аміно-1,2,4-тріазолів з ароматичними альдегідами. Для прискорення реакції хлоридну кислоту не додавали, бо розчинник (ацетатна кислота) сам був каталізатором (рис. 14).

Висновки

Виконали аналіз відомостей фахової літератури щодо участі 1,2,4-тріазолів у хімічних перетвореннях.

Список літератури

- Synthesis and opening of the thiadiazine ring in 6,7-dihydro-5H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazines / A.A. Kolodina, N.I. Gaponenko, A.V. Lesin // Russian Chem. Bull. Int. Edition. – 2008. – Vol. 57. – №6. – P. 1273–1276.
- Synthesis of Novel Derivatives of 4-Amino-3-(2-Furyl)-5-Mercapto-1,2,4-Triazole as Potential HIV-1 NNRTIs / W. Jingde, L. Xinyong, Ch. Xianchao et al. // Molecules. – 2007. – Vol. 12. – P. 2003–2016.
- Demchenko A.M. Synthesis of 3-Alkyl-6-aryl(arylamino)-7H-[1,2,4]triazolo-[3,4-b]thiadiazines / A.M. Demchenko, V.A. Yanchenko, M.O. Lozinskii // Russian J. of Organic Chemistry. – 2003. – Vol. 39. – №7. – P. 1025–1028.
- Парченко В.В. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних 1,2,4-тріазол-3-тіону, які містять ядро фурану : дисертація на здобуття наукового ступеня к.фарм.н. / В.В. Парченко. – К., 2006. – 207 с.
- Авраменко Н.А. Синтез, свойства и биологическая активность галогенидов 1-алкил(ацилалкил)-4-амино(алкиламино, илиденамино)-1,2,4-триазолия : дисертація на соискание ученой степени к.фарм.н. / Н.А. Авраменко. – Львов, 1987. – 134 с.
- Парченко В.В. Фізико-хімічні властивості та гостра токсичність похідних 3-ацилалкілтіо-1,2,4-тріазолів / В.В. Парченко, О.І. Панасенко, Є.Г. Книш // Фармацев-тичний часопис. – 2007. – Вип. 2(2). – С. 41–43.
- Chernyshov V.M. Regioselective Single-Reactor Synthesis of Arylsulfonil Derivatives of 3,5-Diamino-1,2,4-triazole / V.M. Chernyshov, G.V. Kozlenko, V.A. Taranushich // Russian J. of Applied Chemistry. – 2011. – Vol. 84. – №2. – P. 230–235.
- Synthesis of 2-amino-5-aryl-1,3,4-thiadiazoles and their condensed analogs with the use of aromatic nitriles / S.Sh. Shukurov, M.A. Kukaniev, B.M. Bobogariyov, S.S. Sabirov // Russian Chem. Bull. – 1995. – Vol. 44. – №10. – P. 1995–1996.
- Reactions of α -Aminoazoles with Diethyl Benzylidenemalonate / V.V. Lipson, T.M. Karnozhitskaya, S.M. Desenko et al. // Russian J. of Organic Chemistry. – 2007. – Vol. 43. – №2. – P. 249–255.
- Rahmati Abbas. A region- and stereoselective three-components synthesis of 5-(trifluoromethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5- α]pyrimidine derivatives under solvent-free conditions / Rahmati Abbas // Chem. Papers. – 2011. – Vol. 65. – №4. – P. 536–541.
- Use of Tetramethyltriam Disulfide in Synthesis of Nitrogen-Containing Heterocyclic Compounds / A.M. Demchenko, V.A. Yanchenko, V.V. Kisly, M.O. Lozinskii // Chem. of Heterocyclic Compounds. – 2005. – Vol. 41. – №5. – P. 25–28.
- Кныш Е.Г. Синтез, физико-химические и биологические свойства N- и S-замещенных 1,2,4-триазола : дисертація

- на соискание ученой степени д.фарм.н. / Е.Г. Кныш. – Х., 1987. – 350 с.
- Панасенко О.І. Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості аміно- і тіопохідних 1,2,4-триазолу : дисертація на здобуття наукового ступеня д.фарм.н. / О.І. Панасенко. – К., 2005. – 396 с.
 - 2-(4-Phenyl-5-pyridin-2-yl-4H-1,2,4-triazol-3-yl) cyclohexanecarboxylic Acid and Its DMSO Solvate: Synthesis, Crystal Structure and Biological Activity / L. Mazur, A.E. Koziol, B. Modzelewska-Banachiewicz et al. // *J. Chem. Crystallogr.* – 2011. – Vol. 41. – P. 880–885.
 - Chernyshov, V. M., Kozlenko, G. V., & Taranushich, V. A. (2011). Regioselective Single-Reactor Synthesis of Arylsulfonyl Derivatives of 3,5-Diamino-1,2,4-triazole. *Russian J. of Applied Chemistry*, 84(2), 230–235.
 - Shukurov, S. Sh., Kukaniev, M. A., Bobogaribov, B. M., & Sabirov, S. S. (1995). Synthesis of 2-amino-5-aryl-1,3,4-thiadiazoles and their condensed analogs with the use of aromatic nitriles. *Russian Chem. Bull.*, 44(10), 1995–1996.
 - Lipson, V. V., Karnozhitskaya, T. M., Desenko, S. M. Shishkina, S. V., Shishkin, O. E., Musatov, V. I. (2007). Reactions of α -Aminoazoles with Diethyl Benzylidenemalonate. *Russian J. of Organic Chemistry*, 43(2), 249–255. doi: 10.1134/S1070428007020169.
 - Rahmati Abbas (2011). A region- and stereoselective three-components synthesis of 5-(trifluoromethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine derivatives under solvent-free conditions / Rahmati Abbas. *Chem. Papers*, 65(4), 536–541.
 - Demchenko, A. M., Yanchenko, V. A., Kisly, V. V., & Lozinskii, M. O. (2005). Use of Tetramethylthiuram Disulfide in Synthesis of Nitrogen-Containing Heterocyclic Compounds. *Chem. of Heterocyclic Compounds*, 41(5), 25–28.
 - Knysh, E. G. (1987). *Sintez, fiziko-khimicheskie i biologicheskie svojstva N- i S zameshchennykh 1,2,4-triazola* (Dis... dokt. farm. nauk) [Synthesis, physicochemical and biological properties of N- and S-substituted 1,2,4-triazole. Dr. farm. sci. diss.]. Kharkov. [in Ukrainian].
 - Panasenko, O. I. (2005). *Sintez, peretvorennia, fizyko-khimichni ta biologichni vlastyvosti amino- i tiopokhidnykh 1,2,4-triazolu* (Dis... dokt. farm. nauk) [Synthesis, transformation, physical and chemical properties and amino 1,2,4-triazoles tiopokhidnyh. Dr. farm. sci. diss.]. Kyiv. [in Ukrainian].
 - Mazur, L., Koziol, A. E., Modzelewska-Banachiewicz, B., Ucherek, M., Zimecki, M., & Artym, J. (2011). 2-(4-Phenyl-5-pyridin-2-yl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)cyclohexanecarboxylic Acid and Its DMSO Solvate: Synthesis, Crystal Structure and Biological Activity. *J. Chem. Crystallogr.*, 41, 880–885. doi: 10.1007/s10870-011-0017-7.
 - Zubatyyuk R. I., Shishkina S. V., Kucherenco L. I., Mazur, I. A., & Shishkin, O. V. (2008). Crystal, molecular structure and tautomerism of (5-methyl-1H-[1,2,4]triazol-3-ylsulfanyl)-acetic acid. *Struct Chem*, 19, 407–412. doi: 10.1007/s11224-008-9295-x.

Відомості про автора:

Каплаушенко А.Г., д. фарм. н., доцент, зав. каф. фізикоїдної хімії, Запорізький державний медичний університет, E-mail: kaplaushenko@ukr.net.

Сведения об авторе:

Каплаушенко А.Г., д. фарм. н., доцент, зав. каф. физикоидной химии, Запорожский государственный медицинский университет, E-mail: kaplaushenko@ukr.net.

Information about the author:

Kaplaushenko A.G., Dr.hab., Associate Professor, Head of the Department of Physical and Colloidal Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, E-mail: kaplaushenko@ukr.net.

Надійшла в редакцію 24.10.2014 р.