

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОПТИМАЛЬНЫХ УСЛОВИЙ СИНТЕЗА НОВЫХ ГИДРАЗОНПРОПИЛПРОИЗВОДНЫХ 6-МЕТИЛУРАЦИЛА, СОДЕРЖАЩЕГО ТИЕТАНОВЫЙ ЦИКЛ

А.С. Мельников[✉], С.А. Мещерякова, Д.А. Мунасипова

Башкирский государственный медицинский университет

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, Россия

[✉]*melnikus@yandex.ru*

Аннотация. Природные азотистые основания являются ключевыми компонентами нуклеиновых кислот, определяя их структуру и функции. Значимость данных соединений формирует четкий спектр исследований способов создания аналогов, способных имитировать или модулировать их биологическую активность. Одним из перспективных направлений является синтез гидразонов, органических соединений, характеризующихся наличием функциональной группы $C=N-NH-R$. Целью нашего исследования было выявить наиболее оптимальные условия синтеза гидразонпропилпроизводных тиетан-6-метилурацила. В работе использовали коммерчески доступные реактивы. Гидразонпропилпроизводные получали реакцией N^1 -оксипропил- N^3 -тиетан-6-метилурацила с производными гидразин гидрата в различных условиях. Условия реакции фиксировали стандартизированными приборами. Идентификация продуктов проводилась с помощью ЯМР 1H и ^{13}C спектроскопии. В результате анализа подобраны оптимальные условия синтеза гидразонпропилпроизводных, отвечающие показателям воспроизводимости и наибольшего выхода продукта. Выявленные условия синтеза, позволили увеличить выход целевых гидразонпропилпроизводных в пределах 60–70 %. Кроме того, методом оценки площади под кривой зависимости концентрации вещества в плазме крови от времени определены пределы биодоступности полученных веществ, позволяющих выявить дальнейшие направления исследований данных органических веществ в качестве перспективных биологически активных молекул. Заметим, что модификация азотистых оснований представляет собой мощный инструмент в арсенале современной органической химии. Практическая значимость этой области исследований обусловлена ее широким применением в различных направлениях, от разработки новых лекарственных препаратов до создания функциональных материалов. Таким образом, модификация азотистых оснований представляет собой перспективное направление в химической науке, обладающее огромным потенциалом для развития новых технологий в фармации, медицине, биологии и иных областях научного знания.

Ключевые слова: органический синтез, 6-метилурацил, условия синтеза, тиетаны, гидразоны, растворимость

Для цитирования: Мельников А.С., Мещерякова С.А., Мунасипова Д.А. Определение оптимальных условий синтеза новых гидразонпропилпроизводных 6-метилурацила, содержащего тиетановый цикл // Вестник ЮУрГУ. Серия «Химия». 2025. Т. 17, № 4. С. 62–70. DOI: 10.14529/chem250408

DETERMINATION OF OPTIMAL CONDITIONS FOR SYNTHESIS OF NEW HYDRAZONOPROPYL DERIVATIVES OF 6-METHYLURACIL CONTAINING A THIETANE CYCLE

A.S. Melnikov[✉], S.A. Meshcheryakova, D.A. Munasipova

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

[✉] melnikus@yandex.ru

Abstract. Natural nitrogenous bases are key components of nucleic acids, determining their structure and functions. The importance of these compounds forms a clear range of studies on methods for creating their analogs capable of imitating or modulating their biological activity. One of the promising areas is the synthesis of hydrazones, organic compounds characterized by the presence of the C=N-NH-R functional group. The aim of our research was to identify the most optimal conditions for synthesis of hydrazonepropyl derivatives of thietanyl-6-methyluracil. Commercially available reagents were used in the study. Hydrazonepropyl derivatives were obtained by the reaction of *N*¹-oxopropyl-*N*³-thietanyl-6-methyluracil with hydrazine hydrate derivatives under various conditions. The reaction conditions were recorded using standardized devices. The products were identified by NMR ¹H and ¹³C spectroscopy. As a result of the analysis, optimal conditions for synthesis of hydrazonepropyl derivatives were selected, corresponding to the indicators of reproducibility and the highest product yield. The identified synthesis conditions allowed increasing the yield of the target hydrazonepropyl derivatives within 60–70%. In addition, the method of assessing the area under the curve of the concentration dependence of a substance in blood plasma on time was used to determine the limits of bioavailability of the obtained substances, which made it possible to identify further directions for research on these organic substances as promising biologically active molecules. The modification of nitrogenous bases is a powerful tool in the arsenal of modern organic chemistry. The practical significance of this area of research is due to its wide application in various areas, from development of new drugs to creation of functional materials. Thus, the modification of nitrogenous bases is a promising area in chemical science, which has enormous potential for development of new technologies in pharmacy, medicine, biology, and other areas of scientific knowledge.

Keywords: organic synthesis, 6-methyluracil, synthesis conditions, thietanes, hydrazones, solubility

For citation: Melnikov A.S., Meshcheryakova S.A., Munasipova D.A. Determination of optimal conditions for synthesis of new hydrazonepropyl derivatives of 6-methyluracil containing a thietane cycle. *Bulletin of the South Ural State University. Ser. Chem.* 2025;17(4):62–70. (In Russ.) DOI: 10.14529/chem250408

Введение

Одним из перспективных направлений органической химии является синтез гидразонов природных органических соединений, характеризующихся наличием функциональной группы C=N-NH-R [1, 2].

Гидразоны обладают целым рядом свойств, включая сравнительную простоту синтеза, вариативность заместителей и способность к таутомерным превращениям. Эти особенности делают их идеальными кандидатами для разработки новых лекарственных средств и материалов с определенными свойствами [3–5].

Синтез гидразонов, как правило, осуществляется путем конденсации гидразина или его производных с альдегидами или кетонами [6, 7]. Варьируя природу карбонильного соединения и заместителей в гидразине, можно целенаправленно модифицировать электронные и стерические характеристики получаемых гидразонов [8, 9]. Этот подход позволяет создавать ряды соединений, структурно близких к природным соединениям, но отличающихся по своим физико-химическим и биологическим свойствам [10, 11].

Кроме того, химическая модификация природных соединений несет в себе перспективу дальнейшего развития современной органической химии, открывая широкие горизонты для синтеза сложных молекул с заданными свойствами [12, 13]. Этот подход базируется на использовании уже существующих *structurae fundamentales*, полученных из природных источников, что позволяет существенно сократить количество стадий синтеза и, как следствие, повысить его эффективность [14, 15].

Целью нашего исследования было выявление оптимальных и стратегически выгодных условий синтеза гидразанопроизводных, полученных реакцией конденсации оксопропилпроизводных предварительно тиетанилированного урацила.

Стоит отметить, что химические модификации урацила нашли свое применение, как запатентованные лекарственные препараты [16, 17], так и биологически активные вещества проявляющие множество биологических эффектов [18–20].

Таким образом, выявление оптимальных условий синтеза гидразонов на основе урацила, позволяющих получать химически чистые вещества с высоким выходом продукта, является актуальной проблемой современной химической науки в области органического синтеза и способствует расширению знаний в области химической модификации органических молекул природного происхождения.

Экспериментальная часть

В качестве исходных структур для получения гидразанопропилпроизводных тиетанил-6-метилурацила использовали 6-метилурацил 97 % (ООО «Кемикал Лайн», Россия), предварительно тиетанилированный в положении N^3 - и ацилированный в положении N^1 - согласно разработанным нами ранее методикам [21, 22], и гидразины различной структуры: а) *алифатические*: гидразин гидрат 100 % (гидразин, 64 %) (Acros Organics, Бельгия), семикарбазид (Clearsynth, Индия); б) *ароматические*: фенилгидразин ч (Merck & Co. Inc, США), 2,4-динитрофенилгидразин ч (Pharmaffiliates Analytics & Synthetics, Индия); в) *гетероциклические*: изониазид (HiMedia Laboratories Private Limited, Индия). Растворители исходных соединений для проведения реакции конденсации определяли согласно ГОСТ 33034-2014 [23] и ОФС.1.2.1.0005.15 [24] в пробирках Флоринского (МиниМед, Россия).

Растворители были выбраны, исходя из стандартного элюотропного ряда и принципа полярности: а) *неполярные*: гексан х.ч. (АО ЭКОС-1, Россия), толуол х.ч. (АО ЭКОС-1, Россия); б) *полярные апротонные*: ацетон ч.д.а. (АО ЭКОС-1, Россия), ацетонитрил ч.д.а. (Merck & Co. Inc, США), диметилсульфоксид (ГК «ВитаХим», Россия); в) *полярные протонные*: этанол 95 % (АО ЭКОС-1, Россия), дистиллированная вода.

Эффективность условий синтеза гидразанопропилпроизводных тиетанилированного 6-метилурацила оценивали путем регистрации температуры протекания процесса лабораторным термометром ртутным ТЛ-4 (АО «Термоприбор», Россия) при стандартных условиях, выявления оптимальных мольных соотношений исходных веществ, расчета выхода продукта (h, %), определения времени протекания процесса, подбора оптимального растворителя и катализатора.

Полноту протекания процесса контролировали с помощью метода тонкослойной хроматографии (ТСХ) на хроматографических пластинках Sorbfil ПТСХ-П-А-УФ (Sorbfil, Россия). Структуру синтезированного продукта подтверждали методом ядерного магнитного резонанса (ЯМР) ^{13}C и ^1H . Спектры регистрировали на импульсном спектрометре Bruker Avance III 500 (Bruker Elemental GmbH, Германия) с рабочей частотой 500 МГц, при постоянной температуре образца 298 К, растворитель DMSO- d_6 .

Для синтезированных гидразанопропилпроизводных дополнительно определяли общую растворимость в полярных и неполярных растворителях согласно ГОСТ 33034-2014 [23] и ОФС.1.2.1.0005.15 [24], дополнительно определяли биодоступность методом ROC-анализа (расчет площади под кривой (AUC) зависимости концентрации вещества в плазме крови от времени). ROC-анализ осуществляли на платформе DATAtab (DATAtab e.U. Graz, Австрия). В качестве модельной системы плазмы крови использовали физиологический раствор объемом 200 мл (Solopharm, Россия). Концентрацию определяли титрованием по механизму реакции Кинжера – Вольфа [25, 26].

Статистическую обработку результатов проводили с использованием лицензионной программы StatTech v. 4.7.2 (ООО «Статтех», Россия). Критерии Краскела-Уоллиса и Данна с поправкой Холма (p) использовали для оценки достоверности и репрезентативности характеристик. Для средних показателей дополнительно рассчитывались границы 95 % доверительного интервала (95 % CI) по методу Клоппера – Пирсона, с использованием онлайн-сервиса Learnabout Electronics (Eric Coates MA BSc, Соединённое Королевство). Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$ [27].

Результаты и обсуждение

Исследование растворимости исходных реагентов: 6-метил-1-(2-оксопропил)-3-(тиетан-3-ил)урацил (*A*), гидразин гидрат 100 % (гидразин, 64 %) (*B*), семикарбазид (*C*), фенилгидразин (*D*), 2,4-динитрофенилгидразин (*E*), изониазид (*F*) – позволило выбрать оптимальную среду для проведения реакции конденсации. Результаты анализа растворимости представлены в табл. 1.

Таблица 1

Анализ растворимости исходных соединений для реакции
синтеза гидразонопропилпроизводных 6-метилурацила

Исходные реагенты	Растворители						
	неполярные		полярные				
			апротонные			протонные	
	I	II	III	IV	V	VI	VII
<i>A</i>	–	±	+	±	+	±	–
<i>B</i>	±	±	+	+	+	+	+
<i>C</i>	–	±	+	±	+	+	±
<i>D</i>	–	±	+	+	+	±	–
<i>F</i>	–	±	±	+	+	±	–

Примечание. I – гексан х.ч.; II – толуол х.ч.; III – ацетон ч.д.а.; IV – ацетонитрил ч.д.а.; V – диметилсульфоксид; VI – этанол 95 %; VII – вода дистиллированная. Используемые типы растворимости: «+» – легко растворим; «–» – практически нерастворим; «±» – умеренно растворим (согласно ОФС.1.2.1.0005.15 [24]).

Анализ полученных показателей растворимости (табл. 1) выявил, что наиболее универсальными средами для дальнейшей химической модификации оксопропилпроизводных тиетанилированного 6-метилурацила с получением гидразоновых систем являются ацетон (III) и диметилсульфоксид (V). Заметим, что полученные данные четко демонстрируют, что полярные апротонные растворители являются более эффективными по сравнению с остальными.

Далее проведен корреляционный анализ зависимости между температурным показателем, мольными соотношениями и выходом продукта. Температурные показатели оценивали при стандартных условиях для двух выявленных растворителей (56 °С – ацетон; 189 °С – диметилсульфоксид). Мольные соотношения рассматривали в двух вариациях (1:1 и 1:1,5) по изменению количества исходного гидразина, согласно анализу литературных данных по реакциям конденсации [28, 29] и предварительно рассчитав неэффективность двойного увеличения какого-либо из реагентов. Результаты анализа представлены на рис. 1.

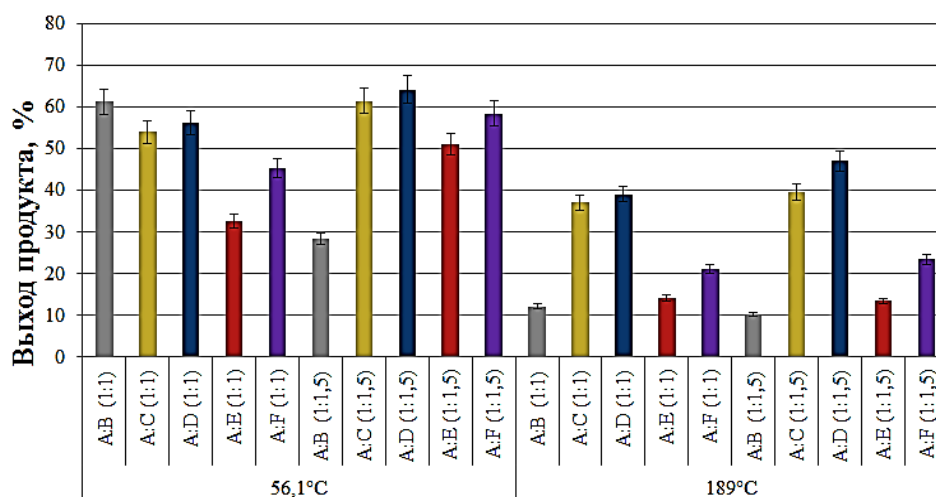


Рис. 1. Данные зависимости выхода продукта целевых гидразонопропилпроизводных тиетанилированного 6-метилурацила от температуры и мольных соотношений исходных реагентов. Все значения статистически достоверны и значимы ($p < 0,05$). Вертикальные планки указывают (95 % CI)

Анализ зависимости выхода продуктов от температуры и мольных соотношений реагентов показал, что реакция гидразин гидрата (*B*) с 6-метил-1-(2-оксопропил)-3-(тиетан-3-ил)урацилом (*A*) наиболее эффективно протекает ($h = 61,32\%$ [58,79–63,85]) в среде ацетона при температуре $56\text{ }^{\circ}\text{C}$ в мольном соотношении 1:1. Остальные гидразины также показали высокий выход продукта (*C* – $61,49\%$ [58,96–64,02]; *D* – $64,25\%$ [61,72–66,78]; *E* – $51,14\%$ [48,61–53,67]; *F* – $58,49\%$ [55,96–61,02]) в среде ацетона при аналогичной температуре, но в мольном соотношении 1:1,5.

Оптимальное время синтеза исследуемых гидразинопропилпроизводных устанавливали с помощью ТСХ. Каждые 15 мин осуществляли анализ реакционной смеси для каждой реакции. Таким образом, время синтеза (с сохранением выявленных мольных соотношений и температурного показателя) составило от 150 до 210 мин в зависимости от структуры гидразинового компонента (с переходом от алифатических к ароматическим и гетероциклическим структурам время синтеза увеличивается).

Определение наиболее эффективного катализатора процесса конденсации оксопропилпроизводных 6-метилурацила с гидразинами представлено в табл. 2.

Таблица 2

Анализ выхода продукта реакции синтеза гидразинопропилпроизводных 6-метилурацила в зависимости от типа жидкого катализирующего агента (объем катализатора 1 мл)

Катализирующий агент	Средний выход продукта, % [95 % CI]				
	Подобранные условия				
	<i>A:B</i> 1:1 $T = 56,1\text{ }^{\circ}\text{C}$; $t = 150\text{ мин}$	<i>A:C</i> 1:1,5 $T = 56,1\text{ }^{\circ}\text{C}$; $t = 180\text{ мин}$	<i>A:D</i> 1:1,5 $T = 56,1\text{ }^{\circ}\text{C}$; $t = 210\text{ мин}$	<i>A:E</i> 1:1,5 $T = 56,1\text{ }^{\circ}\text{C}$; $t = 195\text{ мин}$	<i>A:F</i> 1:1,5 $T = 56,1\text{ }^{\circ}\text{C}$; $t = 150\text{ мин}$
HCOOH (конц.)	34,46* [#] [31,75–37,17]	47,38* [#] [45,07–49,69]	23,99* [#] [21,61–26,37]	31,91* [#] [29,48–34,34]	26,25* [#] [23,82–28,68]
CH ₃ COOH (конц.)	64,35* [#] [62,09–66,61]	62,81* [#] [60,55–65,07]	65,12* [#] [62,86–67,38]	54,20* [#] [51,89–56,61]	61,24* [#] [57,46–65,02]
HCl (конц.)	46,12* [#] [43,41–48,83]	26,74* [#] [24,36–29,12]	10,41* [#] [8,00–12,82]	16,55* [#] [14,12–18,98]	29,27* [#] [26,81–31,73]
H ₂ SO ₄ (конц.)	11,02* [#] [8,71–13,33]	51,38* [#] [49,00–53,76]	45,13* [#] [42,72–47,54]	51,03* [#] [48,60–53,46]	59,14* [#] [57,46–65,02]

Примечание. * – вертикальные значения статистически достоверны ($p < 0,05$); # – горизонтальные значения статистически достоверны ($p_1 < 0,05$); T – температура; t – время. CH₃COOH (конц.) – уксусная кислота 96 % pure (NeoFroxx GmbH, Германия); HCOOH (конц.) – муравьиная кислота, 99 % (Acros Organics, Бельгия), HCl (конц.) – соляная кислота дымящая 37 %, для молекулярной биологии (NeoFroxx GmbH, Германия), H₂SO₄ (конц.) – серная кислота 95–97 %, ч. д. а. (NeoFroxx GmbH, Германия).

Анализ данных по определению катализатора (см. табл. 2) четко показал, что наиболее эффективным каталитическим агентом является ледяная уксусная кислота (уксусная кислота 96 % pure). Однако стоит отметить, что увеличение полярности гидразинов увеличивает выход продукта при использовании серной кислоты (серная кислота 95–97 %, ч. д. а). Так для вещества *B* выход продукта составляет 11,02 % [8,71–13,33], тогда как для карбонилсодержащих алифатических, ароматических и гетероциклических гидразинов выход в среднем составил 54,88 % [53,40–56,36].

Таким образом, на основе анализа основных показателей реакции конденсации оксопропилпроизводных 6-метилурацила с гидразинами различной природы можно получить четкие схемы химической модификации соединений на базе урацила с получением значительного количества гидразинопроизводных (рис. 2).

Таким образом, в результате исследования был синтезирован новый ряд гидразинопропилпроизводных тиетанил-6-метилурацила. Заметим, что в спектрах ЯМР ¹H регистрировались характерные уширенные синглеты -NH группы (исключение соединение *G*) кроме характерных сигналов пиримидиновой и тиетановой системы, синглеты метильных групп, что подтверждает формирование гидразиновой системы (соединение *H* – 10,07 м. д.; соединение *I* – 10,81 м. д.; соединение *J* – 10,11 м. д.; соединение *K* – 12,01 м. д.). Для соединения *H* дополнительно регистрировался синглет -NH₂ группы в семикарбазоновом фрагменте (7,15 м. д.). Также на спектрах ЯМР

^{13}C (^1H DEPT-135) для всех соединений (включая соединение G) регистрировались дополнительные пики $-\text{C}=\text{N}$ связи (154,9 м. д. [151,62–158,18]) и наблюдалось исчезновение пика связи $-\text{C}=\text{O}$ в исходной оксопропильной системе (202,8 м. д.).

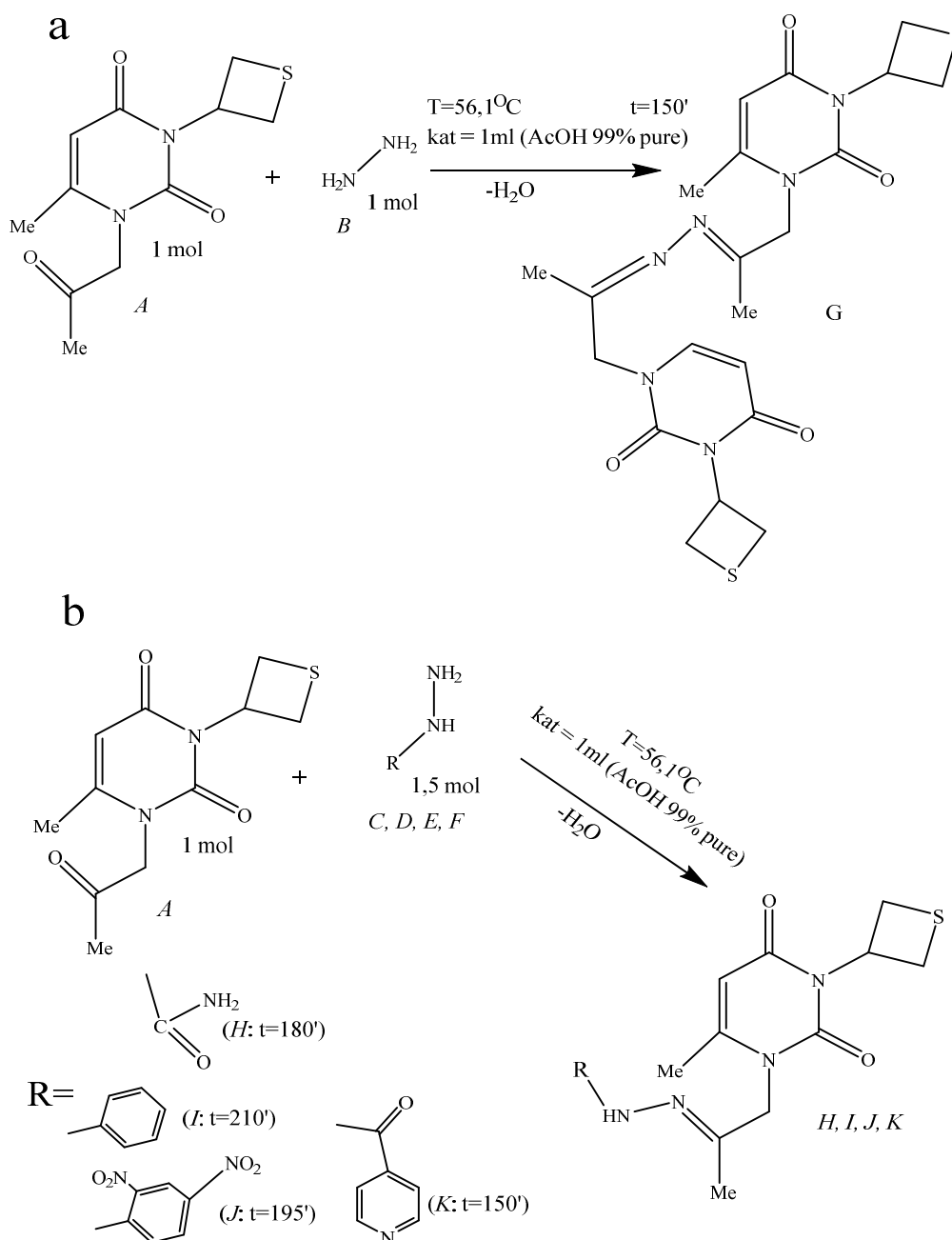


Рис. 2. Схемы синтеза гидразонопропилпроизводных 6-метил-1-(2-оксопропил)-3-(тиетан-3-ил)урацила (а – синтез с гидразин гидратом (B), б – синтез с семикарбазидом (C), фенилгидразином (D), 2,4-динитрофенилгидразином (E), изониазидом (F))

Анализ *in silico* на платформе Way2Drag для синтезированных гидразонопропилпроизводных показал, что данные соединения могут проявлять биологическую активность с вероятностью до 80–90 %. Исходя из этого, нами, дополнительно, определена биодоступность данного ряда соединений. Данные ROC-анализа биодоступности представлены на рис. 3 (ROC-анализ проводили с учетом данных титрования всех соединений каждые 3 мин в течение 15 мин).

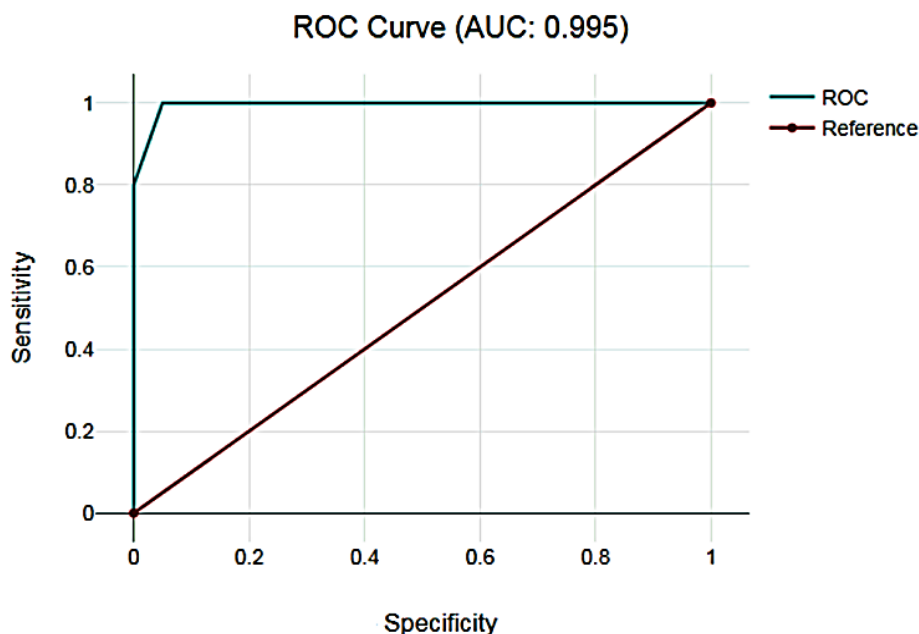


Рис. 3. ROC-кривая корреляции изменения концентрации действующего вещества во времени. ROC – показывает ROC-кривую; Reference – линия тренда; Sensitivity – чувствительность; Specificity – специфичность; AUC – демонстрирует значение площади под кривой

Из данных рис. 3 можно четко утверждать, что в течение 15 мин концентрация всех исследуемых веществ в модельной системе плазмы крови значительно возрастает, что подтверждает высокую биодоступность данных соединений. Выявленная закономерность открывает широкие перспективы исследования данных соединений как парентеральных препаратов. Однако стоит отметить, что полученные гидразонопропилпроизводные практически нерастворимы в воде, которая является базовой составляющей всех компонентов внутренней среды организма, что в свою очередь определяет спектр научных исследований направленных на поиск наименее токсичного растворителя данных соединений и дальнейшего изучения биологических эффектов, проявляемых данными веществами.

Заключение

В ходе исследования нами впервые синтезирован ряд новых гидразонопропилпроизводных тиетанилированного 6-метилурацила, имеющих высокую биодоступность и обладающих, с высокой долей вероятности, определенным спектром биологических эффектов.

В заключении отметим, что практическая значимость подобной области исследований обусловлена ее широким применением в различных направлениях, от разработки новых лекарственных препаратов до создания функциональных материалов. Модифицированные азотистые основания находят применение для создания самособирающихся структур и наноматериалов. Кроме того, могут использоваться в качестве «строительных блоков» для сборки сложных молекулярных архитектур с заданными свойствами, а условия синтеза играют решающую роль, определяя успех и эффективность каждой реакции.

Список источников

1. Popiolek L. // Biomed Pharmacother. 2023. No. 163. P. 114853. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.114853.
2. Demir Y., Tokali F.S., Kalay E. et al. // Mol Divers. 2023. V. 27, No. 4. P. 1713. DOI: 10.1007/s11030-022-10526-1.
3. Maeda K., Hisaka A., Ito K. et al. // Drug Metab Pharmacokinet. 2021. No. 41. P. 100414. DOI: 10.1016/j.dmpk.2021.100414.
4. Marchenkova L.A., Safdari A., Uspenskaya E.V. // RUDN Journal of Medicine. 2024. V. 28, No. 4. P. 537. DOI: 10.22363/2313-0245-2024-28-4-537-547.

5. Нестеренко В.Г., Болгарин Р.Н., Рудой Б.А. и др. // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2021. Т. 10, № 3. С. 55. DOI: 10.33380/2305-2066-2021-10-3-55-69.
6. Еришов А.Ю., Мартыненко А.А., Лагода И.В. и др. // Журнал общей химии. 2022. Т. 92, № 5. С. 788. DOI: 10.31857/S0044460X22050146.
7. Беляева Э.Р., Мясоедова Ю.В., Ишмуратова Н.М. и др. // Биоорганическая химия. 2022. Т. 48, № 6. С. 648. DOI: 10.31857/S0132342322060082.
8. Chen G., Zhu L., Xia Y. et al. // Comb Chem High Throughput Screen. 2022. V. 25, No. 6. P. 1031. DOI: 10.2174/1386207324666210324145627.
9. Епишина, М. А., Куликов А.С., Феритат Л.Л. // Журнал общей химии. 2023. Т. 93, № 11. С. 1643. DOI: 10.31857/S0044460X2311001X.
10. Hakobyan R.M., Kharatyan L.A., Hayotsyan S.S. et al. // ChemChemTech. 2024. V. 67, No. 7. P. 28. DOI: 10.6060/ivkkt.20246707.7068.
11. Yang G.Y., Dai J.M., Li Z.J. et al. // Arch Pharm Res. 2022. V. 45, No. 8. P. 572. DOI: 10.1007/s12272-022-01399-x.
12. Чарушин В.Н., Вербицкий Е.В., Чупахин О.Н. и др. // Успехи химии. 2024. Т. 93, № 7. С. RCR5125. DOI: 10.59761/RCR5125.
13. Melfi F., Carradori S., Angeli A. et al. // Expert Opin Drug Discov. 2023. V. 18, No. 8. P.851. DOI: 10.1080/17460441.2023.2226860.
14. Антипин И.С., Алфимов М.В., Арсланов В.В. и др. // Успехи химии. 2021. Т. 90, № 8. С. 895. DOI: 10.1070/RCR5011?locatt=label:RUSSIAN.
15. Möller G., Temml V., Cala Peralta A. et al. // Metabolites. 2022. V. 12, No. 2. P. 99. DOI: 10.3390/metabo12020099.
16. Wainberg Z.A., Bekaii-Saab T., Boland P.M. et al. // Eur J Cancer. 2021. No. 151. P. 14. DOI: 10.1016/j.ejca.2021.03.028.
17. García-Alfonso P., Muñoz Martín A.J., Ortega Morán L. et al. // Ther Adv Med Oncol. 2021. No. 13. P. 17588359211009001. DOI: 10.1177/17588359211009001.
18. Мельников А.С., Мещерякова С.А., Самородов А.В. // Медицинский вестник Башкортостана. 2024. Т. 19, № 3 (111). С. 43. EDN: LQTEQH.
19. Мельников А.С., Мещерякова С.А., Виноградова Ю.И. и др. // Медико-фармацевтический журнал Пульс. 2024. Т. 26, № 2. С. 104. DOI: 10.26787/nydha-2686-6838-2024-26-2-104-109.
20. Шумадалова А.В., Мещерякова С.А., Катаев В.А. и др. // Медицинский вестник Башкортостана. 2023. Т. 18, № 6(108). С. 45. EDN: PZNAXB.
21. Катаев В.А., Мещерякова С.А., Лазарев В.В. и др. // Журнал органической химии. 2013. Т. 49, № 5. С. 760. EDN: PZEQWR.
22. Мельников, А.С., Мещерякова С.А., Никушина М.С. // Проблемы внедрения инновационных научных решений: сборник статей международной научной конференции. 2023. С. 18. EDN: IXOHMC.
23. ГОСТ 33034-2014. Методы испытаний химической продукции, представляющей опасность для окружающей среды. Растворимость в воде. URL: <https://internet-law.ru/gosts/gost/58568> (дата обращения: 29.04.2025).
24. Государственная фармакопея Российской Федерации XIV. 1.2.1. Методы физического и физико-химического анализа. ОФС.1.2.1.0005.15. URL: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-14/1-2/1-2-1/rastvorimost/> (дата обращения 29.04.2025).
25. Kishner N // J. Russ. Phys. Chem. 1911. V. 43. P. 582.
26. Wolff L. // Justus Liebig's Annalen der Chemie. 1912. No. 394. P. 86. DOI: 10.1002/jlac.19123940107.
27. Харькова О.А., Гржибовский А.М. // Экология человека. 2014. № 4. С. 60. EDN: SBKRJJ.
28. Кобелевская В.А., Зинченко С.В., Попов А.В. // Журнал органической химии. 2023. Т. 59, № 6. С. 772. DOI: 10.31857/S0514749223060058.
29. Агарков А.С., Коноров Г.В., Нефедова А.А. и др. // Бутлеровские сообщения. 2021. Т. 68, № 10. С. 122. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/21-68-10-122.

Мельников Александр Сергеевич – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры общей химии, Башкирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, Россия. E-mail: melnikus@yandex.ru

Мещерякова Светлана Алексеевна – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой общей химии, Башкирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, Россия. E-mail: chemistry@bashgmu.ru

Мунасипова Диана Айдаровна – кандидат химических наук, доцент кафедры общей химии, Башкирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, Россия. E-mail: chemistry@bashgmu.ru

Статья поступила в редакцию 13 мая 2025 г.

The article was submitted 13 May 2025.