

## Розробка і впровадження високоєфективних антимікробних засобів для сільського господарства та медицини

*Л.М. Шкаранута<sup>1</sup>, В.І. Степаненко<sup>2</sup>, Л.М. Сасинович<sup>1</sup>, М.М. Доля<sup>3</sup>,  
Р.Ф. Пиєничук<sup>4</sup>, Л.О. Тищенко<sup>1</sup>, В.В. Даниленко<sup>1</sup>,  
Я.В. Цехмістер<sup>2</sup>, Л.Г. Яковичин<sup>5</sup>, Л.А. Шевченко<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України,  
Україна, 02660 Київ, Харківське шосе, 50; тел.: (044) 559-98-00;

<sup>2</sup>Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця,  
Україна, 01601 Київ, бул. Шевченка, 13;

<sup>3</sup>Національний університет біоресурсів і природокористування України,  
Україна, 03041 Київ, вул. Героїв Оборони, 15;

<sup>4</sup>Інститут біоенергетичних культур і цукрових буряків,  
Україна, 03141 Київ, вул. Клінічна, 25;

<sup>5</sup>ТОВ "Земля і воля",

Україна, 17400 Чернігівська обл., Бобровиця, вул. Чернігівська, 34

Вперше сформульовано закономірності процесу амінування 3-тіолен-1,1-діоксиду, визначено лімітуючу стадію, запропоновано низку ефективних каталізаторів, створено адекватну математичну модель процесу, визначено оптимальні умови, радикально спрощено процес отримання 3-амінотіолен-1,1-діоксиду. Доведено неспроможність відомих уявлень щодо ролі етилат-іонів у ході приєднання сірковуглецю до амінів, запропоновано й кількісно описано адекватний механізм процесів дитіокарбамінування. Вперше сформульовано принципи форсованого високоселективного отримання дитіокарбаматів, що дало змогу створити наукові засади раціонального промислового виробництва N-(1,1-діоксотіолен-3-іл)дитіокарбамату калію – діючої речовини високоєфективних вітчизняних оригінальних препаратів: фунгіциду для обробки насіння Сульфокарбатиону-К та лікарського засобу для лікування і профілактики грибкових захворювань шкіри – Теобону-дитіомікоциду. У результаті дослідження гострої пероральної, дермальної, інгаляційної токсичності, подразнювальної дії на шкіру, слизові оболонки, сенсibiliзуючої дії, кумулятивних властивостей, мутагенної, тератогенної, ембріотоксичної, гонадотоксичної та канцерогенної дії обґрунтовано гігієнічні нормативи застосування Сульфокарбатиону-К при вирощуванні сільськогосподарської продукції. В ході клінічних досліджень розроблено схеми лікування грибкових уражень шкіри за допомогою Теобону-дитіомікоциду, доведено його переваги над широкоспектряними антимікотиками.

Незважаючи на роботи високого рівня з синтезу новітніх сполук, із часів СРСР Україна, витрачаючи десятки мільйонів доларів, є незмінним імпортером сучасних хімічних засобів захисту рослин та антимікотиків. Так, було розроблено і зареєстровано лише один оригінальний вітчизняний антигрибковий лікарський засіб і жодного вітчизняного протруйника насіння. Серед головних причин імпортозалежності – вкрай недостатні обсяги і рівень робіт щодо розробки наукових засад раціонального виробництва (технології) високоєфективних препаратів. Отже, розробка і впровадження вітчизняних антимікробних засобів для сільського господарства й медицини, які б не поступалися кращим світовим зразкам, безумовно є актуальними.

*Технологія N-(1,1-діоксотіолен-3-іл)дитіокарбамату калію.* Спираючись на відомі засади отримання дитіокарбаматів, на початку 1980-х років у Відділенні нафтохімії Інституту фізико-органічної хімії та вугле-

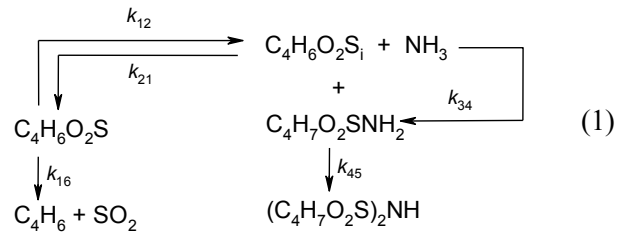
хімії АН УРСР було добуто N-(1,1-діоксотіолен-3-іл)дитіокарбамат калію – сполуку, яка згодом стала діючою речовиною високоєфективних вітчизняних оригінальних препаратів: протруйника насіння Сульфокарбатиону-К (СКК) та антимікотика Теобону-дитіомікоциду (ТД). У подальшому, тому що з багатьох тисяч синтезованих сполук лише одиниці успішно долають біологічні, токсикологічні та екологічні тести, є економічно конкурентоспроможними, знаходять практичне застосування і врешті-решт здобувають власну назву. Так, створення нового пестициду (від синтезу до реєстрації) вимагає 2–3 тис. людино-років і капіталовкладень понад 100 млн. дол. США. За даними американської Асоціації розробників і виробників лікарських засобів з 10 тис. препаратів – кандидатів на стадію доклінічних досліджень виходить лише 250, з них на стадію клінічних випробувань – 5, і тільки одна сполука стає лікарським засобом, знаходить місце в медичній

практиці. З 1979 по 2005 роки вартість створення лікарського препарату в Америці зростає з 100 млн. до 1,3 млрд. дол. США. Зараз розробка інноваційного препарату займає в середньому 10–12 років і коштує 0,8–1,2 млрд. дол. США.

Синтез N-(1,1-діоксотіолан-3-іл)дитіокарбамату калію принципово зводиться до двох стадій: амінування 3-тіолан-1,1-діоксиду та подальшої взаємодії отриманого аміну з сірковуглецем і гідроксидом калію.

Відомі способи [1–4] амінування передбачали синтез упродовж кількох десятків годин під тиском до 30 атм і за 5–10 кратного надлишку аміаку (“в реактор завантажують 5,67 кг сульфолану-3, реактор і сульфолан-3 охолоджують до  $-35...-40$  °C рідким азотом і додають 4,06 кг рідкого аміаку. Реакційну суміш за температури  $60-65$  °C перемішують 50 год”). Після багаторазового очищення вихід аміну не перевищував 75–85 %, селективність процесу становила 85–90 %. Низька ефективність, потреба утилізації решток аміаку, неможливість використання стандартного обладнання виключали доцільність використання відомих способів синтезу в промислових умовах. Зазначені складнощі можна пояснити тим, що відомі способи спиралися лише на якісну картину взаємодії 3-тіолан-1,1-діоксиду з аміаком, ігнорували технологічні аспекти, були орієнтовані на отримання 3-амінотіолан-1,1-діоксиду “за всяку ціну”. Рациональне промислове виробництво може базуватись лише на кількісних співвідношеннях у ході хімічного перетворення.

На основі розроблених оригінальних методів ідентифікації інгредієнтів реакцій амінування 3-тіолан-1,1-діоксиду [5] нами доведено, що лімітуючою стадією процесу є отримання 2-тіолан-1,1-діоксиду, і вперше обґрунтовано можливість інтенсифікації амінування за рахунок основного каталізу. Встановлено, що ефективність каталізаторів зростає в ряду  $\text{NH}_4\text{OH} \leq \text{KOH} < \text{аніоніти} < \text{Ca}(\text{OH})_2$ . Показано, що за умов використання основних каталізаторів процес описується кінетичною схемою (1):



Розроблено ефективну процедуру визначення кінетичних констант, пояснено явища, що спостерігаються [6]. Показано незалежність  $k_{34}$ ,  $k_{45}$  та  $E_1$ ,  $E_2$  від вмісту каталізатора. Визначено теплові ефекти реакцій, теплофізичні властивості реакційної суміші, ключові речовини і вперше розроблено адекватну математичну модель каталітичного процесу амінування (2).

Чисельно аналізуючи математичну модель (2) з позиції максимізації прибутку ( $\Delta S$ ), що отримується, виходячи з вартості інгредієнтів ( $W_i$ ), за одиницю часу ( $\tau_p + \tau_n$ ) в одиниці реакційної маси ( $M$ ),

$$\begin{aligned}
 \frac{\Delta S}{M} = & \frac{-W_1 [\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_2\text{S}]_0 + W_3 ([\text{NH}_3] - [\text{NH}_3]_0)}{\tau_p + \tau_n} + \\
 & + \frac{W_4 ([\text{C}_4\text{H}_7\text{O}_2\text{SNH}_2] - [\text{C}_4\text{H}_9\text{SO}_2]_u)}{\tau_p + \tau_n},
 \end{aligned}$$

симплексним методом (табл. 1) визначено оптимальні умови отримання 3-амінотіолан-1,1-діоксиду – внесено якісні зміни в процес амінування: вихід цільового продукту збільшено з 75–85 до 93–98 %, селективність – з 85–90 до 95–99 %, тривалість синтезу скорочено до 1,5–2,0 год. Розроблено оригінальні способи виробництва аміну [7–10], детально відпрацьовано питання підготовки й використання каталізатора, синтезу і виділення цільового продукту, регенерації аміаку, запропоновано алгоритми розрахунку режимів, створено та освоєно виробництво 12–15 т 3-амінотіолан-1,1-діоксиду на рік.

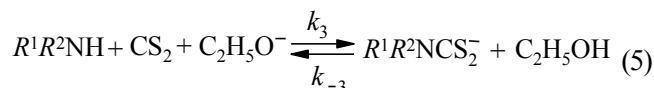
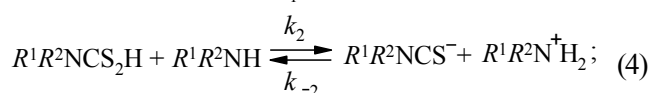
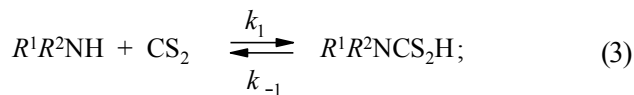
Незважаючи на понад 150-річну історію синтезу дитіокарбаматів, відомі способи [11–20] характеризуються невисокими показниками. Так, у ході отримання N-(1,1-діоксотіолан-3-іл)дитіокарбамату калію [21] дозуванням сірковуглецю у водно-діоксанову суміш

Таблиця 1. Оптимізація синтезу процесу амінування

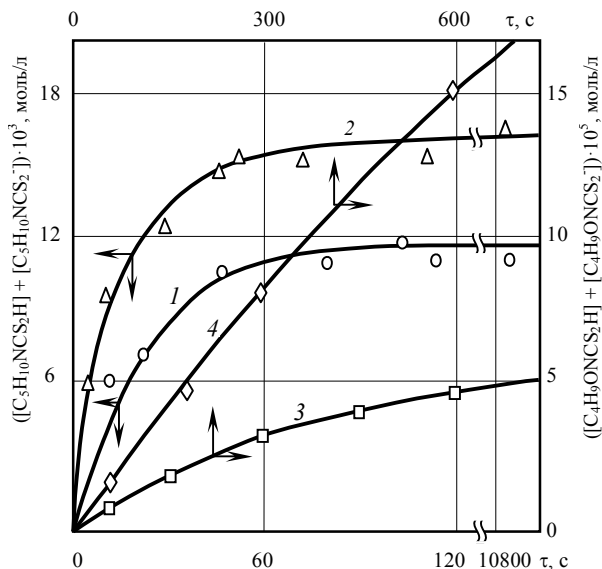
Номер реалізації	Параметри оптимізації				$\frac{\Delta S}{M}$
	$\frac{T-373}{5}$	$\frac{\tau_p-8400}{1500}$	$\frac{C_{30}/C_{40}-3}{0,5}$	$\frac{m_{\text{кат.}}/M-0,01}{0,0025}$	
1	0,500	0,289	0,204	0,158	1,430
2	-0,500	0,289	0,204	0,159	1,454
3	0,000	-0,578	0,204	0,158	1,537
86	0,559	-1,886	0,038	0,654	1,650
87	0,585	-1,873	-0,086	0,868	1,650
88	0,590	-2,074	-0,109	0,721	1,652
89	0,424	-2,013	0,035	0,822	1,644

$$\begin{aligned}
\frac{d[C_4H_6O_2S]}{dt} = & - \left( 22,5 \cdot 10^4 + \frac{[Ca(OH)_2] - 1,35 \cdot 10^{-4}}{8,19 \cdot 10^{-10} + [Ca(OH)_2] \cdot 1,78 \cdot 10^{-5}} \right) \exp\left(-\frac{6 \cdot 10^4}{RT}\right) [C_4H_6O_2S] + \\
& + \left( 88,2 \cdot 10^3 + \frac{[Ca(OH)_2] - 1,35 \cdot 10^{-4}}{2 \cdot 10^{-9} + [Ca(OH)_2] \cdot 1,32 \cdot 10^{-4}} \right) \exp\left(-\frac{58,5 \cdot 10^3}{RT}\right) [C_4H_6O_2S]_i - 1,25 \cdot 10^{30} \exp\left(-\frac{24,8 \cdot 10^4}{RT}\right) [C_4H_6O_2S]; \\
\frac{d[C_4H_6O_2S]_i}{dt} = & \left( 22,5 \cdot 10^4 + \frac{[Ca(OH)_2] - 1,35 \cdot 10^{-4}}{8,19 \cdot 10^{-10} + [Ca(OH)_2] \cdot 1,78 \cdot 10^{-5}} \right) \exp\left(-\frac{6 \cdot 10^4}{RT}\right) [C_4H_6O_2S] - \\
& - \left( 88,2 \cdot 10^3 + \frac{[Ca(OH)_2] - 1,35 \cdot 10^{-4}}{2 \cdot 10^{-9} + [Ca(OH)_2] \cdot 1,32 \cdot 10^{-4}} \right) \exp\left(-\frac{58,5 \cdot 10^3}{RT}\right) [C_4H_6O_2S]_i - \\
& - 4 \cdot 10^4 \exp\left(-\frac{3,9 \cdot 10^4}{RT}\right) [C_4H_6O_2S]_i \left( [NH_3]_0 - [C_4H_7O_2SNH_2] - [(C_4H_7O_2S)_2 NH] \right) - \\
& - 8 \cdot 10^4 \exp\left(-\frac{5 \cdot 10^4}{RT}\right) [C_4H_6O_2S]_i [C_4H_7O_2SNH_2]; \\
\frac{d[C_4H_7O_2SNH_2]}{dt} = & 4 \cdot 10^4 \exp\left(-\frac{3,9 \cdot 10^4}{RT}\right) [C_4H_6O_2S]_i \left( [NH_3]_0 - [C_4H_7O_2SNH_2] - \right. \\
& \left. - [(C_4H_7O_2S)_2 NH] \right) - 8 \cdot 10^4 \exp\left(-\frac{5 \cdot 10^4}{RT}\right) [C_4H_6O_2S]_i [C_4H_7O_2SNH_2]; \\
\frac{d[(C_4H_7O_2S)_2 NH]}{dt} = & 8 \cdot 10^4 \exp\left(-\frac{5 \cdot 10^4}{RT}\right) [C_4H_6O_2S]_i [C_4H_7O_2SNH_2]; \\
m_p c_p \frac{dT}{dt} = & -m_p \left[ \left( 22,5 \cdot 10^4 + \frac{[Ca(OH)_2] - 1,35 \cdot 10^{-4}}{8,19 \cdot 10^{-10} + [Ca(OH)_2] \cdot 1,78 \cdot 10^{-5}} \right) \exp\left(-\frac{6 \cdot 10^4}{RT}\right) \times \right. \\
& \times [C_4H_6O_2S] (-600) + \left( 88,2 \cdot 10^3 + \frac{[Ca(OH)_2] - 1,35 \cdot 10^{-4}}{2 \cdot 10^{-9} + [Ca(OH)_2] \cdot 1,32 \cdot 10^{-4}} \right) \exp\left(-\frac{58,5 \cdot 10^3}{RT}\right) \times \\
& \times [C_4H_6O_2S]_i (600) + 1,25 \cdot 10^{30} \exp\left(-\frac{24,8 \cdot 10^4}{RT}\right) [C_4H_6O_2S] (111 \cdot 10^3) + \\
& + 4 \cdot 10^4 \exp\left(-\frac{3,9 \cdot 10^4}{RT}\right) [C_4H_6O_2S]_i \left( [NH_3]_0 - [C_4H_7O_2SNH_2] - [(C_4H_7O_2S)_2 NH] \right) \times \\
& \left. \times (-36,7 \cdot 10^3) + 8 \cdot 10^4 \exp\left(-\frac{5 \cdot 10^4}{RT}\right) [C_4H_6O_2S]_i [C_4H_7O_2SNH_2] (-56,3 \cdot 10^3) \right] - kF(T - T_T).
\end{aligned} \tag{2}$$

3-амінотіолан-1,1-діоксиду і луку при 0–25 °С вихід цільового продукту не перевищував 70 %, вміст діючої речовини – 75–80 %, кількість відходів становила 12–15 кг/кг цільової сполуки. Проблеми з регенерацією діоксану, необхідність складного промивання, низькі вихід і селективність, занадто велика частка відходів унеможлилювали промислово реалізацію способу, потребували докорінного вдосконалення. Вперше було знайдено альтернативу використанню токсичного діоксану – можливість і доцільність залучення спиртів [22]. На жаль, для вдосконалення процесу приєднання 3-амінотіолан-1,1-діоксиду до сірководню в етанолі марною виявилась спроба застосування відомих уявлень Е.А. Castro про механізм процесу (3)–(5) [23, 24]:



Так, пряме визначення констант етанолізу піперидин- й морфоліндітіокарбаматів призвело до результатів, що відрізняються на порядок від величин, які визначені за механізмом Е.А. Castro (табл. 2), а досліди, проведені з піперидином, метиламіном, діетиламіном (рис. 1), морфоліном та 3-амінотіолан-1,1-діоксидом в



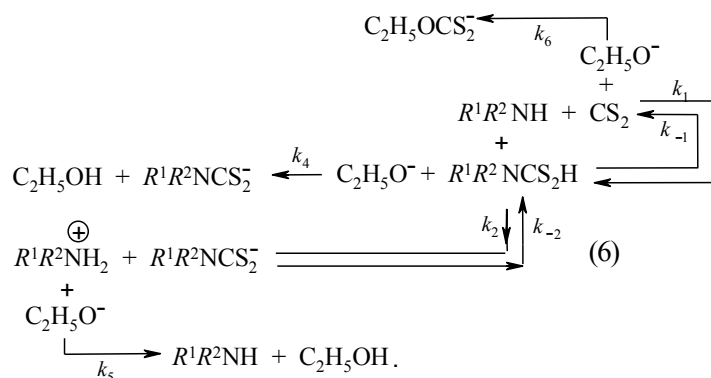
**Рис. 1.** Вплив етилат-іонів на швидкість взаємодії метиламіну й діетиламіну із сірковуглецем при 293 К: 1 –  $[\text{CH}_3\text{NH}_2]_0 = 9 \cdot 10^{-3}$ ,  $[\text{CS}_2]_0 = 2 \cdot 10^{-2}$ ,  $[\text{C}_2\text{H}_5\text{O}^-]_0 \sim 0$  моль/л; 2 –  $[\text{CH}_3\text{NH}_2]_0 = 9 \cdot 10^{-3}$ ,  $[\text{CS}_2]_0 = 2 \cdot 10^{-2}$ ,  $[\text{C}_2\text{H}_5\text{O}^-]_0 = 6 \cdot 10^{-3}$  моль/л; 3 –  $[\text{C}_4\text{H}_{10}\text{NH}]_0 = 2,4 \cdot 10^{-4}$ ,  $[\text{CS}_2]_0 = 1,2 \cdot 10^{-4}$ ,  $[\text{C}_2\text{H}_5\text{O}^-]_0 \sim 0$  моль/л; 4 –  $[\text{C}_4\text{H}_{10}\text{NH}]_0 = 2,4 \cdot 10^{-4}$ ,  $[\text{CS}_2]_0 = 1,2 \cdot 10^{-4}$ ,  $[\text{C}_2\text{H}_5\text{O}^-]_0 = 1,2 \cdot 10^{-4}$  моль/л

присутності етилату калію, показали, що швидкість накопичення піперидиндитіокарбаматів збільшується лише в 3–5 разів, хоча, за існуючими уявленнями, вона за рахунок каталізу  $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}^-$  мала б зрости майже на 8 порядків. Вперше було пояснено ці відмінності.

Показано, що важливу інформацію про роль етилат-іонів дає аналіз виразу

$$A = \frac{[R^1R^2\text{NH}]_0 - [R^1R^2\text{NH}]^*}{[\text{CS}_2]_0 - [\text{CS}_2]^*} = 1 + \frac{[R^1R^2\text{N}^+\text{H}_2]^*}{[R^1R^2\text{NCS}_2\text{H}]^* + [R^1R^2\text{NCS}_2^-]^*}$$

За  $A = 2$  справедливе співвідношення  $[R^1R^2\text{NCS}_2\text{H}]^* + [R^1R^2\text{NCS}_2^-]^* = [R^1R^2\text{N}^+\text{H}_2]^*$ . Це можливо лише за умови  $[R^1R^2\text{NCS}_2^-]^* = [R^1R^2\text{N}^+\text{H}_2]^*$ . Інакше, рівність  $A$  двом однозначно засвідчує відсутність маршруту (5) і мізерно малу величину  $[R^1R^2\text{NCS}_2\text{H}]^*$ . Реалізація  $A < 2$  може бути наслідком як основного каталізу, так і значущості



Таблиця 2. Етаноліз дитіокарбаматів при 25 °С

Дитіокарбамат	Константа швидкості реакції етанолізу, $k_3' \cdot 10^4$ , $\text{с}^{-1}$	
	Дані Е.А. Castro	Експеримент
Піперидиндитіокарбамат натрію	0,3	7,7
Морфоліндитіокарбамат натрію	3,5	16

величини  $[R^1R^2\text{NCS}_2\text{H}]^*$ , у цьому разі має місце незначеність. Досліди, проведені з бензиламіном, метиламіном, 3-амінотіолан-1,1-діоксидом, дали  $A = 2$ . Прямий аналіз накопичення дитіокарбамінової кислоти і дитіокарбаматів в ході приєднання бензиламіну, піперидину, метиламіну і 3-амінотіолан-1,1-діоксиду до сірковуглецю у воді, діоксані й диметилформаміді підтвердив відсутність основного каталізу в ході перетворення, привів до перегляду загально визначених уявлень щодо механізму дитіокарбамінування в етанолі. Вперше доведено, що приєднання амінів до сірковуглецю в етанолі відбувається за схемою (6) [25].

Аналіз запропонованого механізму (6) засвідчив, що  $k_1 < k_2$ ,  $k_1 \ll k_4$  і  $k_5$ , в разі  $k_1 > k_6$  виправдано отримання дитіокарбаматів у реакторі періодичної дії. При  $k_1 \leq k_6$  доцільне поступове введення основи в зону реакції ( $[R^1R^2\text{NH}] \gg [\text{C}_2\text{H}_5\text{O}^-]$ ). З огляду на ускладнення синтезу через високу адгезивність  $R^1R^2\text{N}^+\text{H}_2$  принциповою умовою селективного отримання є реалізація нерівностей (7) [26]:

$$[\text{CS}_2] \gg [R^1R^2\text{NH}] \gg [\text{C}_2\text{H}_5\text{O}^-]. \quad (7)$$

Це істотно якісна зміна – вперше доведено необхідність програмованої подачі як аміну, так і основи в розчин сірковуглецю, хибність поширеної процедури крапання  $\text{CS}_2$  в суміш аміну й основи. Виходячи з наведеного співвідношення, визначено, що швидкість подачі розчину основи ( $g_6$ ) концентрацією  $[\text{C}_2\text{H}_5\text{O}^-]_1$  має не перевищувати швидкість утворення дитіокарбамінової кислоти, а умовою мінімізації часу синтезу при високій селективності процесів дитіокарбамінування при заданій масі реакційної суміші ( $m$ ) є дотримання рівності

$$g_6^* [\text{C}_2\text{H}_5\text{O}^-]_1 = k_1 [\text{CS}_2] [R^1R^2\text{NH}] m. \quad (8)$$

Взявши за ключові речовини сірковуглець, амін, етилат калію та етилксантогенат, розроблено узагальнену математичну модель процесів дитіокарбамінування, в якій враховано зміну маси рідкої фази не лише через введення аміну й основи, а й унаслідок обмеженої розчинності цільового продукту (9).

Розроблено процедуру розрахунку, визначено

$$\begin{aligned} \frac{d[C_2H_5O^-]}{d\tau} + \frac{[C_2H_5O^-]}{m} \frac{dm}{d\tau} &= \frac{g_6}{m} [C_2H_5O^-]_1 - k_4 [R^1R^2NCS_2H][C_2H_5O^-] - \\ &- k_5 [R^1R^2N^+H_2][C_2H_5O^-] - k_6 [CS_2][C_2H_5O^-]; \\ \frac{d[CS_2]}{d\tau} + \frac{[CS_2]}{m} \frac{dm}{d\tau} &= -k_1 [CS_2][R^1R^2NH] + k_{-1} [R^1R^2NCS_2H] - k_5 [CS_2][C_2H_5O^-] m; \\ \frac{d[R^1R^2NH]}{d\tau} + \frac{[R^1R^2NH]}{m} \frac{dm}{d\tau} &= \frac{g_2}{m} [R^1R^2NH]_1 - k_1 [CS_2][R^1R^2NH] + k_{-1} [R^1R^2NCS_2H] - \\ &- k_2 [R^1R^2NH][R^1R^2NCS_2H] + k_{-2} [R^1R^2NCS_2^-][R^1R^2N^+H_2] + k_5 [R^1R^2N^+H_2][C_2H_5O^-]; \\ \frac{d[C_2H_5OCS_2^-]}{d\tau} + \frac{[C_2H_5OCS_2^-]}{m} \frac{dm}{d\tau} &= k_6 [CS_2][C_2H_5O^-]; \end{aligned} \quad (9)$$

$$(1-p\mu) \frac{dm}{d\tau} = g_2 + g_6 - (k_4 [R^1R^2NCS_2H][C_2H_5O^-] + k_5 [R^1R^2N^+H_2][C_2H_5O^-]) m\mu;$$

$$[R^1R^2NCS_2H] = 2 \left( \frac{[CS_2]_0 m_0}{m} - [CS_2] \right) - \frac{[R^1R^2NH]_1 g_2 \tau}{m} + [R^1R^2NH] - 2 [C_2H_5OCS_2^-] -$$

$$- \frac{m_0 + (g_2 + g_6) \tau - m}{m\mu} - p;$$

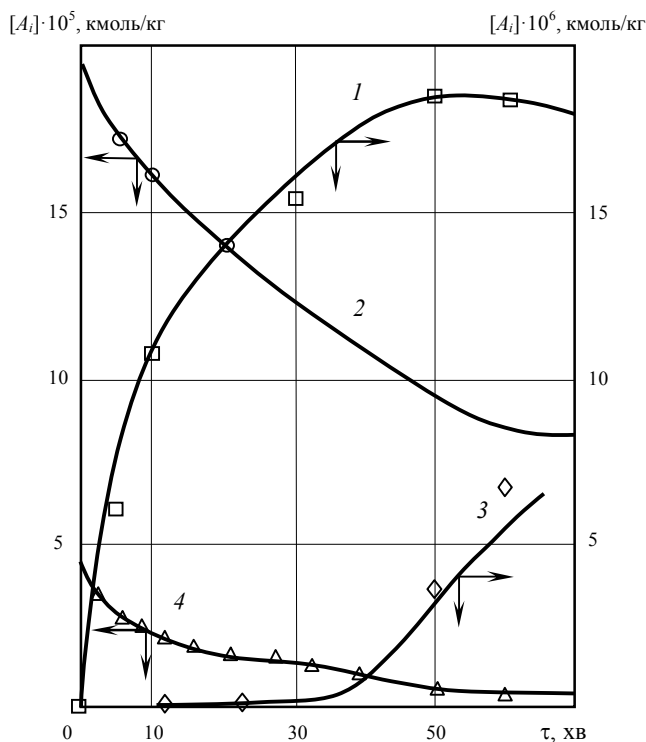
$$[R^1R^2N^+H_2] = [C_2H_5OCS_2^-] + \frac{[R^1R^2NH]_1 g_2 \tau}{m} - [R^1R^2NH] - \frac{[CS_2]_0 m_0}{m} + [CS_2];$$

$$[R^1R^2NCS_2^-] = p + [R^1R^2N^+H_2].$$

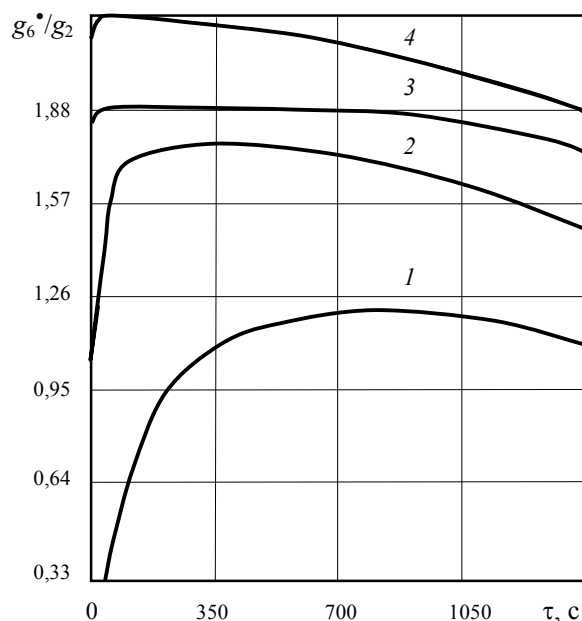
кінетичні константи процесу отримання N-(1,1-діоксотіолан-3-іл)дитіокарбамату калію, його теплофізичні та термохімічні характеристики. З урахуванням зміни енергії реакційної системи в результаті введення аміну та етилату, їх розчинення, хімічних перетворень, кристалізації цільового продукту побудовано адекват-

ну (рис. 2) математичну модель.

Виходячи з вимог (7) і (8), доведено доцільність оптимізації процесу з позиції максимізації продуктивності за N-(1,1-діоксотіолан-3-іл)дитіокарбаматом калію, співвіднесеної з масою введеного в реактор 3-амінотіолан-1,1-діоксиду. Чисельний аналіз моделі (9) [25, 27] дозволив визначити найбільш раціональне співвідношення подачі етилату й аміну ( $g_2/m_0 = (6 \div 8) \cdot 10^{-5} \text{ c}^{-1}$ ) (рис. 3), знайти оптимальні умови син-



**Рис. 2.** Зіставлення розрахункових (лінії) і експериментальних (точки) значень концентрацій ключових речовин: 1 –  $(C_4H_7O_2SNHCS_2H + C_4H_7O_2SNHCS_2^-)$ ; 2 –  $CS_2$ ; 3 –  $C_2H_5OCS_2^-$ ; 4 –  $C_4H_7O_2SNH_2$



**Рис. 3.** Розподіл відношення витрат етилату й аміну в часі: 1 –  $g_2/m_0 = 6,82 \cdot 10^{-3}$ ; 2 –  $g_2/m_0 = 6,82 \cdot 10^{-4}$ ; 3 –  $g_2/m_0 = 6,82 \cdot 10^{-5}$ ; 4 –  $g_2/m_0 = 6,82 \cdot 10^{-6} \text{ c}^{-1}$

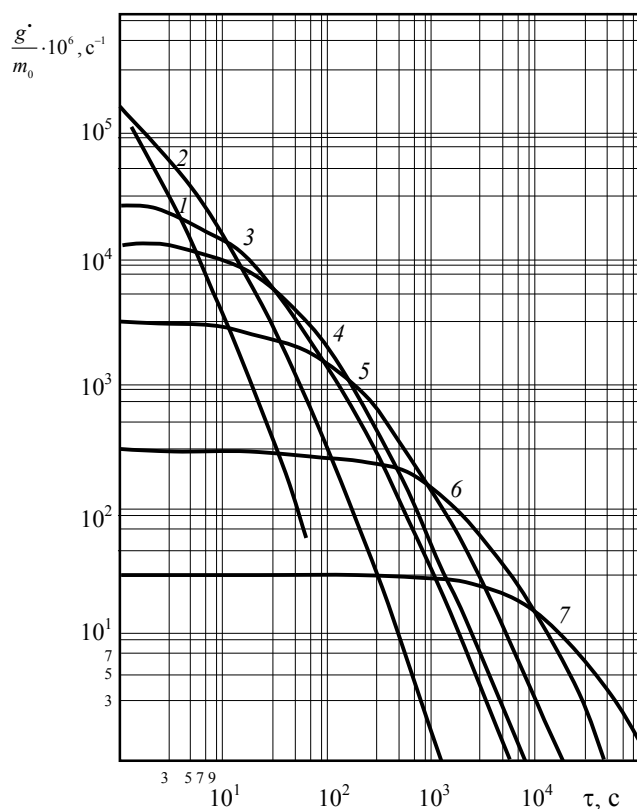


Рис. 4. Оптимальний розподіл у часі підведення етилату:  
 1 –  $k_1 = 1 \cdot 10^3$ ; 2 –  $k_1 = 1 \cdot 10^2$ ; 3 –  $k_1 = 1 \cdot 10$ ; 4 –  $k_1 = 4,5$ ; 5 –  $k_1 = 1$ ;  
 6 –  $k_1 = 1 \cdot 10^{-1}$ ; 7 –  $k_1 = 1 \cdot 10^{-2}$  кг/(кмоль·с)

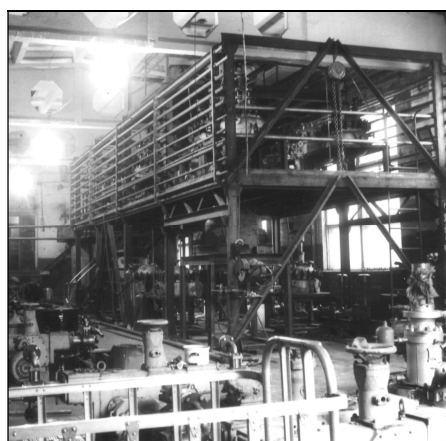
тезу, розробити оригінальні способи [28–34] одержання N-(1,1-діоксотіолан-3-іл)дитіокарбамату калію. Вихід цільового продукту зріс з 70 % до 85–90 %, вміст – з 75–80 % до 95–98 %, кількість відходів скорочено в 20–25 разів, до 0,5–0,7 кг на 1 кг СКК.

Аналіз продуктів взаємодії 3-амінотіолан-1,1-діоксиду з  $CS_2$  за нехтування співвідношенням (7) показав, що через значну інкрустацію поверхні реактора внаслідок утворення адгезивного  $R^1R^2N^+H_2$  процес істотно ускладнюється, вихід продукту зменшується. Для випадку, коли продукт  $R^1R^2N^+H_2$  не утворює

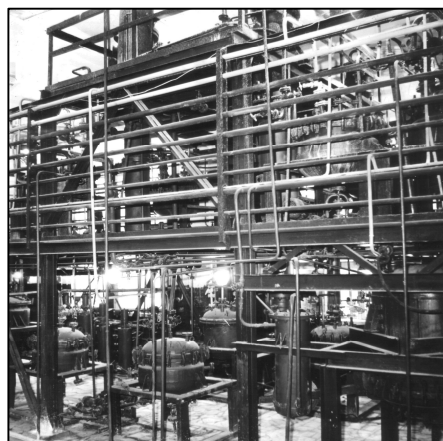
липкого осаду, є доцільним одномоментне завантаження всього аміну в реактор. Розроблено співвідношення, які зробили можливим визначення в загальному вигляді оптимального розподілу швидкості подачі етилату в зону реакції для ряду амінів із різною реакційною здатністю ( $1 \cdot 10^{-2} \leq k_1 \leq 1 \cdot 10^3$  г/(моль·с)). Запропоноване сімейство функцій (рис. 4) зводить задачу оптимізації до знаходження константи швидкості реакції приєднання аміну до сірковуглецю і вибору відповідної кривої  $g^*/m_0 = f(\tau)$ .

Розроблено технологічний процес отримання N-(1,1-діоксотіолан-3-іл)дитіокарбамату калію; кількісно описано вузли фільтрування, сушіння, розчинення КОН в етанолі; визначено фізико-хімічні характеристики сумішей; проведено корозійні випробування; розроблено вихідні дані; спроектовано, побудовано (рис. 5, а) й освоєно комплекс установок потужністю до 20 т Сульфокарбатиону-К (СКК) на рік (рис. 5, б), виготовлено понад 17 т препарату. Розроблено вихідні дані для техніко-економічного розрахунку дослідно-промислового виробництва СКК потужністю 150 т/рік [6].

*Протруйник Сульфокарбатион-К.* Великої шкоди сільськогосподарським культурам завдають кореневі гнилі – група захворювань, що уражують корені, прикореневу частину стебла, підземні міжвузля, вузол кушіння [35]. Використання протруйників захищає насіння від комплексу збудників хвороб. Встановлено, що Сульфокарбатион-К активно пригнічує гриби родів *Pythium*, *Fusarium*, *Rhizoctonia*, *Phoma*; *Tilletia*, *Ustilago*, *Helminthosporium*, *Puccinia* та ін. У ході лабораторних і польових досліджень, виробничих і державних випробувань фахівці Інституту цукрових буряків, Інституту захисту рослин, Інституту землеробства, Національного аграрного університету, ВНДХЗЗР довели, що порівняно з контролем і низкою відомих препаратів Сульфокарбатион-К за істотно менших питомих витрат на обробку насіння ефективніший проти корневих гнилей, вірогідно пригнічує розвиток як летючої, так і кам'яної сажки, підвищує польову схожість, масу



а



б

Рис. 5. Комплекс установок виробництва СКК

Таблиця 3. Ефективність застосування Сульфокрбатиону-К на різних культурах

Культура (хвороба – спосіб застосування)	Норма витрати СКК, кг/т	Приріст урожаю до контролю, т/га (%)	Норма витрати еталона, кг/т (л/т)	Приріст урожаю порівняно з еталоном, т/га (%)
Буряки цукрові (кореневі гнилі – обробка насіння)	4,0	–	4	1,1–3,0 (4–50)
Пшениця яра (кореневі гнилі – сажка, обробка насіння)	0,25	0,60 (20)	0,5–2,0	0,16–0,50 (5–25)
Пшениця озима (кореневі гнилі, сажка – обробка насіння)	0,2–0,6	0,51–0,53 (14)	0,5–3,0	0,05–0,15 (3–10)
Ячмінь (кореневі гнилі, сажка – обробка насіння)	1,0–2,0	0,44–1,33 (24–39)	0,5–2,0	0,25–1,15 (19–30)
Кукурудза на зерно (сажка – об- робка насіння)	1,0	0,77–0,86 (16)	2,0–3,0	0,92–1,7 (3–18)
Кукурудза на силос (сажка – об- робка насіння)	1,0	12,85 (46)	2,0	9,70 (32)
Просо (сажка – обробка насіння)	1,0	1,42 (60)	2,0	0,08 (1,7)
Ріпак озимий (кореневі гнилі – обробка насіння)	0,25–0,4	0,27–0,67 (21–27)	2,0–2,5	0,05–0,42 (3–19)
Гречка (грибкові захворювання – обробка насіння)	0,25	0,4–1,0 (24–65)	–	–
Картопля (фітофтороз, макро- споріоз – обприскування рослин)	3 кг/га	15,13 (100)	3 кг/га	1,89 (7)

проростків, густоту насаджень, вирізняється високою біологічною ефективністю дії, забезпечує статистично достовірний приріст урожаю цукрових буряків, пшениці, ячменю, кукурудзи, проса, ріпаку, гречки, картоплі [6, 21, 36, 37] (табл. 3).

Дослідження гострої пероральної, дермальної, інгалаційної токсичності, подразнювальної дії на шкіру, слизові оболонки, сенсibiliзуючої дії, кумулятивних властивостей, мутагенної, тератогенної, ембріотоксичної, гонадотоксичної та канцерогенної дії показало [6, 38–41], що Сульфокрбатион-К належить до 3-го класу небезпеки, в той час як значна кількість протруйників – до 2 класу. Доведено, що продукти розпаду СКК малостійкі, для теплокровних малотоксичні і в організмі не накопичуються. Визначено гігієнічні нормативи і встановлено, що вплив СКК на працівників не перевищує допустимого [42–45]. У ході досліджень при проведенні виробничих випробувань у зерні пшениці, проса, ячменю, кукурудзи, гречки, ріпаку, цукрових буряках і картоплі СКК не знайдено за максимальної чутливості методу визначення. Встановлено, що СКК не завдає шкоди нецільовим об'єктам: комахам-запилювачам, риbam, дафніям, водоростям, птахам, дичині, черв'якам тощо, дає змогу поліпшити умови праці, зменшити пестицидне навантаження на довкілля.

Вперше в історії України Міністерство охорони навколишнього середовища зареєструвало зі статусом “постійна реєстрація” вітчизняний препарат Сульфокрбатион-К, який не поступається, а в багатьох випадках і переважає кращі світові зразки. Порівняно з відомими протруйниками низькі питомі витрати СКК для обробки насіння пшениці (0,2–0,6 кг/т), ячменю (1–2 кг/т), кукурудзи (1 кг/т), проса (0,5–1,0 кг/т), гречки (0,1–0,25 кг/т), ріпаку (0,25–0,4 кг/т), цукрових буряків (4 кг/т) та обробки сходів картоплі (1,5–3,0 кг/га) зменшують пестицидне навантаження на довкілля, негативний вплив на здоров'я людей, скорочують витрати на обробку насіння. Створено низку оригінальних способів застосування СКК при вирощуванні пшениці, буряків, гречки, проса, ріпаку, ячменю, кукурудзи, картоплі [46–54].

Згідно із затвердженим НПО “Укрцукор” економічним ефектом від застосування СКК як протруйника насіння цукрових буряків (46,4 руб/га  $\equiv$  69,25 дол. США/га) замість тетраметилтіурамдисульфід (ТМТД), прямий прибуток від використання СКК на площі понад 400 тис. га перевищив 27 млн дол. США. У результаті співробітництва з італійською фірмою “Сер-Італія” за рахунок СКК в Україну залучено понад 100 тис. дол. США інвестицій.

Широке застосування СКК при вирощуванні цукрових буряків спричинило публікації виробниками одного з найкращих в світі протруйника Тачигарену (“Санкіо Ко., Лтд” і “Сумітомо Корпорейшн”, Японія) листівки й буклета, в яких стверджувалась неспроможність Сульфокрбатиону-К порівняно з Тачигареном. Детальний аналіз в Антимонопольному комітеті України та арбітражному суді м. Київ із залученням провідних фахівців довів безпідставність нарікань на адресу СКК. Рішенням Антимонопольного комітету

листівок й буклета, в яких стверджувалась неспроможність Сульфокрбатиону-К порівняно з Тачигареном. Детальний аналіз в Антимонопольному комітеті України та арбітражному суді м. Київ із залученням провідних фахівців довів безпідставність нарікань на адресу СКК. Рішенням Антимонопольного комітету

Таблиця 4. Результати клінічних досліджень

Показник		Клінічна база			Значення показника
		Національна медична академія післядипломної освіти (КМАПО)	Національний медичний університет (НМУ)	Київський обласний шкірвендиспансер (КОШВД)	
Оцінка ефективності (1 – найкраща за 4-бальною шкалою)	ТД	1,45 ± 0,24	1,32 ± 0,20	1,18 ± 0,16	1,32 ± 0,20
	Клотримазол	1,95 ± 0,32	1,80 ± 0,45	2,70 ± 0,34	2,15 ± 0,37
	Мікозолон	2,40 ± 0,50	2,10 ± 0,52	2,50 ± 0,38	2,33 ± 0,47
Тривалість лікування, днів	ТД	13,05 ± 2,18	12,28 ± 1,15	12,24 ± 0,85	12,52 ± 1,39
	Клотримазол	16,75 ± 1,73	16,90 ± 4,19	19,30 ± 3,22	17,65 ± 3,05
	Мікозолон	17,30 ± 1,72	17,20 ± 2,13	20,10 ± 3,68	18,20 ± 2,51
Переносність препарату (1 – найкраща за 5-бальною шкалою)	ТД	1,20 ± 0,29	1,04 ± 0,06	1,04 ± 0,08	1,09 ± 0,14
	Клотримазол	2,00 ± 0,26	1,60 ± 0,50	2,00 ± 0,58	1,87 ± 0,45
	Мікозолон	1,10 ± 0,23	1,05 ± 0,11	1,40 ± 0,37	1,18 ± 0,24

України фірми були оштрафовані та змушені довести до відома споживачів Сульфокарбатиону-К спростування, вибачитись перед ІБОНХ НАН України і сплатити кілька десятків тисяч дол. США Інституту за спробу принизити можливості СКК. Це один із небагатьох випадків за всю історію колишнього СРСР і України визнання високої спроможності української розробки [55].

З метою зменшення загрози формування стійких рас патогенів на базі Сульфокарбатиону-К було створено низку захисних засобів системно-контактної дії. Використання запропонованих бакових сумішей СКК + Фундазол, СКК + Бавестін та розробленої препаративної форми СКК + Карбендазим за питомої витрати в 3,1–6,2 рази меншої, ніж у разі застосування Вітаваксу 200 ФФ, забезпечує збільшення врожаю пшениці озимої на 0,09–0,53 т/га (2–11,5 %), ярої – на 0,404–0,546 т/га (19,5–26,3 %). Бакова суміш СКК + Фундазол порівняно з Вітаваксом 200 ФФ підвищує врожай кукурудзи на 5,6 %, а композиція СКК + Карбендазим – на 8,7 %.

*Антимікотик Теобон-дитіомікоцид.* Було показано, що N-(1,1-діоксотіолан-3-іл)дитіокарбамат калію активно пригнічує як хвороботворні гриби *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Trichophyton rubrum*, *Microsporum canis*, так і грампозитивні (*S. Aureus*) та малочутливі навіть до пеніциліну грамнегативні бактерії (*E. coli*, *S. flexneri*, *Kl. pneumoniae*, *P. aeruginosa*). Збільшення вмісту діючої речовини в СКК до 99,5–99,9 % за рахунок вдосконалення способу одержання дозволило створити оригінальний високоефективний антимікотик – Теобон-дитіомікоцид (ТД) [6, 56–58].

Проведено всебічне вивчення можливої шкідливої дії N-(1,1-діоксотіолан-3-іл)дитіокарбамату калію на організм лабораторних тварин з метою запобігання побічного несприятливого впливу на людину. В результаті дослідження гострої токсичності, кумулятивних властивостей, шкірно-резорбтивної, місцевої

подразнювальної дії на шкіру та слизові оболонки, алергенних властивостей, впливу на показники, що характеризують стан серцево-судинної, дихальної, центральної нервової системи, печінки, нирок, крові, можливості виникнення віддалених ефектів дії (мутагенного, канцерогенного, тератогенного, ембріотоксичного, впливу на репродуктивну функцію) встановлено, що ТД не чинить негативного побічного впливу [6, 38, 59].

Доведено доцільність використання ТД з вмістом N-(1,1-діоксотіолан-3-іл)дитіокарбамату калію 99,5–99,9 % у вигляді 3%-го водного розчину та 5%-ї мазі на основі вазеліну. Показники загальноклінічного аналізу крові і сечі, біохімічні показники крові до і після лікування відповідали нормі, що засвідчує відсутність загальнотоксичного впливу на організм пацієнтів і добре узгоджується з токсиколого-гігієнічною характеристикою ТД [6]. Дослідження показали, що за спектром антимікотичної дії, ефективністю, переносністю, тривалістю лікування ТД статистично вірогідно переважає всесвітньовідомі референтні препарати (табл. 4).

Розроблено схему лікування мікозів шкіри ТД, яку використовують у медичній практиці.

Теобон-дитіомікоцид у вигляді субстанції та мазі внесено до Державного реєстру лікарських засобів. За всю історію УРСР і України це лише другий вітчизняний оригінальний антимікотик. Застосування і виробництво ТД базується на низці винаходів [60–67].

Вперше розроблено й освоєно екологічно безпечне безвідходне виробництво, здатне забезпечити щорічний випуск 110–150 тис. туб мазі ТД. Виготовлено і передано до мережі аптек понад 65 тис. упаковок мазі (рис. 6).

Встановлено, що застосування 2–5%-го водного розчину ТД для просочення перев'язувальних матеріалів істотно скорочує термін загоювання ран і виразок. Застосування ТД для місцевого лікування хворих на пухирні дерматози та екземи сприяло швидшому при-





Рис. 6. Мазь Теобон-дифлюмікоцид, рекламна листівка

пиненню мокнення та епітелізації шкіри [68].

Отже, вперше сформульовано принципи форсованого високоселективного отримання 3-амінотіолан-1,1-діоксиду і дитіокарбаматів, що дозволило створити наукові засади раціонального промислового виробництва N-(1,1-діоксотіолан-3-іл)дитіокарбамату калію – діючої речовини вискоєфективних, вперше в історії України розроблених, зареєстрованих і впроваджених оригінальних вітчизняних імпортозаміщуючих фунгіциду для обробки насіння СКК (використано при вирощуванні сільськогосподарських культур на площі понад 400 тис. га) та антимікотика ТД (виготовлено й передано до мережі аптек понад 65 тис. туб мазі).

Про світовий рівень розробки свідчить перевага СКК при вирощуванні сільськогосподарської продукції порівняно з всесвітньо відомими Вітаваксом, Фундазолем, Раксиллом, ТМТД, визнання японськими фірмами “Санкіо Ко., Лтд” та “Сумітомо Корпорейшн” того факту, що СКК не поступається японському Та-чигарену, одному з найкращих у світі протруйників насіння цукрових буряків – обидва препарати “є вискоєфективними як у захисті сходів цукрових буряків від коренеїда, так і в збереженні врожаю коренеплодів”. Оригінальний вітчизняний антимікотик ТД за ефективністю і переносністю переважає відомі, найуживаніші закордонні антимікотики місцевого застосування.

Прямий прибуток від підвищення врожайності цукрових буряків на площі понад 400 тис. га перевищив 27 млн дол. США. Впровадження СКК забезпечило надходження в Україну понад 100 тис. дол. США інвестицій. СКК, ТД, технологія їх виробництва можуть стати предметом експорту наукоємної продукції.

1. Пархоменко П.И., *Методы получения реактивов и особо чистых веществ*, 1975, **28**, 5–7.
2. *Pat.* 2219006 USA, 1C3 C 07D 333/48, Detlef

Delfs, Leverkusen, Publ. 21.01.38.

3. *Pat.* 2291798 USA, 1C3 C 07D 333/48, Detlef Delfs, Leverkusen, Publ. 25.09.40.

4. *Pat.* 489974 GB, 1C3 C 07D 333/48, Carpmals and Ransford, Publ. 08.02.37.

5. Кононов А.В., Шкарапута Л.Н., Сидоренко В.М. и др., *Нефтепереработка и нефтехимия*, 1988, **35**, 53–55.

6. Производные 3-тиолен-1,1-диоксида. Технология, опыт применения, перспективы, Л.Н. Шкарапута, Н.Н. Доля, В.И. Степаненко и др., Под ред. Л.Н. Шкарапуты, Киев, Наук. думка, 2014.

7. Шкарапута Л.Н., Даниленко В.В., Сидоренко В.М. и др., А.с. 1385557 СССР МКИЗС 07 D 333/48. Не публикуется.

8. Шкарапута Л.Н., Даниленко В.В., Сидоренко В.М. и др., А.с. 1335558 СССР МКИЗС 07 D 333/48. Не публикуется.

9. Шкарапута Л.М., Даниленко В.В., Сидоренко В.М. та ін., *Пам. України* № 19942, 1997, Бюл. № 6.

10. Шкарапута Л.М., Даниленко В.В., Сидоренко В.М. та ін., *Пам. України* № 19943, 1997, Бюл. № 6.

11. Debus H., *Annalen der Chemie und Pharmacia*, 1850, 26–34.

12. Бьрько В.М., *Дитиокарбаматы*, Москва, Наука, 1984.

13. Zahradnik R., *Chemische listy*, 1956, **50** (6), 1885–1891.

14. Bode H., *Zeitschrift fur analytische Chemie*, 1954, **142** (6), 414–423.

15. Zahradnik R., *Chemische listy*, 1956, **50** (5), 808–816.

16. Zahradnik R., Zuman P., *Ibid.*, 1958, **52** (2), 231–242.

17. Miller D.H., Latimer R.A., *Can. J. Chem.*, 1962, **40** (2), 246–255.

18. Hester W., *Pat.* 2.317.765 USA, (C1.167–22), Publ. 27.03.43.

19. Mugniev P., *Pat.* 2.855.418 USA, (C1.260–429), Publ. 07.10.58.

20. Schaefer F., Schmidt F., *Pat.* 1.118.186 ІК<sup>3</sup> С 07 С (C1. 12017/02), Publ. 20.06.62.

21. Безменова Т.Э., Пшеничук Р.Ф., Пархоменко П.И. и др., А.с. 1098243 СССР, МКИЗС С07 D 333/48. Не публикуется.

22. Шкарапута Л.Н., Кононов А.В., Поляков А.Д., *Укр. хім. журн.*, 1994, **60** (2), 205–209.

23. Castro E.A., Cortes R., Santos J.G. et al., *J. Org. Chem.*, 1982, **47** (19), 3774–3777.

24. Castro E.A., Pena S.A., Santos J.G. et al., *J. Org. Chem.*, 1984, **49** (5), 863–866.

25. Шкарапута Л.М., Кононов О.В., Поляков О.Д., *Доп. АН УРСР. Сер. Б*, **12**, 1990, 31–36.

26. Шкарапута Л.Н., Кононов А.В., Поляков А.Д., *Укр. хім. журн.*, 1991, (9), 979–989.

27. Шкарапута Л.Н., Кононов А.В., Поляков А.Д.,

- Тищенко Л.А., *Нефтепереработка и нефтехимия*, 1993, **45**, 67–71.
28. Шкарапута Л.Н., Даниленко В.В., Поляков А.Д. и др., *А.с.* 1489145 СССР, МКИ<sup>3</sup> С 0Г Д 333/48. Не публикується.
29. Шкарапута Л.Н., Кононов О.В., Поляков О.Д., *А.с.* № 1822146, 1992.
30. Шкарапута Л.М., Даниленко В.В., Поляков О.Д. та ін., *Пат.* України № 19887, 1997, Бюл. № 6.
31. Шкарапута Л.М., Даниленко В.В., Поляков О.Д. та ін., *Пат.* України № 19941, 1997, Бюл. № 6.
32. Шкарапута Л.М., Даниленко В.В., Язловицький А.В., Кухар В.П., *Пат.* України № 30599 А, 2003, Бюл. № 1.
33. Шкарапута Л.М., Даниленко В.В., Морозова І.П. та ін., *Пат.* України № 80208, 2007, Бюл. № 13.
34. Шкарапута Л.Н., Даниленко В.В., Поляков А.Д. и др., *А.с.* СССР № 1489145, зареєстр. 22 лютого 1989 г.
35. Доля М.М., Покозій Й.Т., Мамчур Р.М., *Фітосанітарний моніторинг*, Київ, ННЦ ІАЕ, 2004.
36. Шкарапута Л.Н., Даниленко В.В., Сасінович Л.М., *Защита и карантин растений*, 1997, (12), 15.
37. Шкарапута Л.М., Доля М.М., Даниленко В.В. та ін., *Карантин і захист рослин*, 2009, (1), 19–21.
38. Шкарапута Л.М., Сасінович Л.М., Даниленко В.В. та ін., *Соврем. пробл. токсикологии*, 2002, (2), 67–72.
39. Пельо І.М., Шкарапута Л.Н., Даниленко В.В. и др., *Там же*, 2008, (3), 37–42.
40. Пельо І.М., Шкарапута Л.М., Омельчук С.Т. та ін., *Мед. перспективи*, 2009, **14** (3), 104–109.
41. Шкарапута Л.М., Омельчук С.Т., Пельо І.М. та ін., *Пробл. екології та медицини*, 2011, **15** (1–2), 36–42.
42. Шкарапута Л.М., Сасінович Л.М., Тищенко Л.О. та ін., *Актуальні питання гігієни та екол. безпеки України*, Київ, **5**, 21–22.
43. Шкарапута Л.Н., Сасінович Л.М., Даниленко В.В. и др., *Гігієна населен. місць*, Київ, **49**, 114–121.
44. Шкарапута Л.М., Омельчук С.Т., Сасінович Л.М. та ін., *Пробл. військ. охорони здоров'я*, 2011, (30), 165–174.
45. Шкарапута Л.М., Омельчук С.Т., Сасінович Л.М. та ін., *Військ. медицина України*, 2011, (3).
46. Шкарапута Л.Н., Даниленко В.В., Скляр В.Т. и др., *А.с.* № 1492502, 1989.
47. Шкарапута Л.Н., Яшовский И.В., Овдеенко А.П., Денисюк Л.О. и др., *А.с.* № 1578860, 1990.
48. Шкарапута Л.М., Даниленко В.В., Пархоменко П.І. та ін., *А.с.* № 1715277, Бюл. № 8, 1992.
49. Шкарапута Л.М., Даниленко В.В., Пшеничук Р.Ф. та ін., *Пат.* України № 20528 А, Бюл. № 1, 1998.
50. Шкарапута Л.М., Даниленко В.В., Чабан В.С., Пшеничук Р.Ф., *Пат.* України № 23291, Бюл. № 4, 1998.
51. Шкарапута Л.М., Даниленко В.В., Чабан В.С., Доля М.М., *Пат.* України № 33572 А, Бюл. № 1, 2001.
52. Шкарапута Л.М., Даниленко В.В., Скляр В.Т., *Пат.* України № 20510 А, 1997.
53. Шкарапута Л.М., Даниленко В.В., Доля М.М. та ін., *Пат.* України № 84382, Бюл. № 19, 2008.
54. Шкарапута Л.М., Даниленко В.В., Доля М.М. та ін., *Пат.* України на корисну модель № 30785, 2008, Бюл. № 5.
55. Шкарапута Л.М., *Каталіз і нефтехімія*, 2013, **22**, 67–73.
56. Медведь О.В., Шкарапута Л.М., В.Г. Коляденко та ін., *Укр. журн. дерматології, венерології, косметології*, 2011, **3** (42), 83–86.
57. Коляденко В.Г., Степаненко В.І., Глухенький Б.Т., Шкарапута Л.Н. та ін., *Там саме*, 2002, (4), 35–37.
58. Коляденко В.Г., Степаненко В.І., Шкарапута Л.М. та ін., *Вісн. фармакології та фармацевції*, 2006, (5), 17.
59. Шкарапута Л.Н., Сасінович Л.М., Баглий І.А. и др., *Соврем. пробл. токсикологии*, 2001, (2), 68–73.
60. Луйк О.І., Шкарапута Л.М., Кононов О.В., Могілевич С.Є., *Пат.* України № 23368 А, 1998, Бюл. № 4.
61. Шкарапута Л.М., Даниленко В.В., Тищенко Л.О. та ін., *Пат.* України на корисну модель № 60476, 2011, Бюл. № 12.
62. Шкарапута Л.М., Даниленко В.В., Тищенко Л.О., Кухар В.П., *Пат.* України № 38941 А, 2001, Бюл. № 4.
63. Шкарапута Л.М., Даниленко В.В., Тищенко Л.О. та ін., *Пат.* України на корисну модель № 59343, 2011, Бюл. № 9.
64. Луйк О.І., Рудиченко В.Ф., Шкарапута Л.М., Коляденко В.Г., *Пат.* України № 23369 А, 1998, Бюл. № 4.
65. Шкарапута Л.М., Даниленко В.В., Тищенко Л.О. та ін., *Пат.* України на корисну модель № 60475, 2011, Бюл. № 12.
66. Шкарапута Л.М., Тищенко Л.О., Шевченко Л.А., Кухар В.П., *Пат.* України на корисну модель № 89605, опубл. 14.02.2014, Бюл. № 8.
67. Шкарапута Л.М., Тищенко Л.О., Шевченко Л.А., Кухар В.П., *Пат.* України, № 108310, опубл. 12.05.2014, Бюл. № 9.
68. Коляденко В.Г., Степаненко В.І., Шкарапута Л.М. та ін., *Укр. журн. дерматології, венерології, косметології*, 2006, **1** (20), 64–67.

Надійшла до редакції 12.10.2015 р.

## Разработка и внедрение высокоэффективных антимикробных средств для сельского хозяйства и медицины

*Л.Н. Шкарапута<sup>1</sup>, В.И. Степаненко<sup>2</sup>, Л.М. Сасинович<sup>1</sup>, Н.Н. Доля<sup>3</sup>,  
Р.Ф. Пиеничук<sup>4</sup>, Л.А. Тищенко<sup>1</sup>, В.В. Даниленко<sup>1</sup>,  
Я.В. Цехмистер<sup>2</sup>, Л.Г. Яковичин<sup>5</sup>, Л.А. Шевченко<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>*Институт биоорганической химии и нефтехимии НАН Украины,  
Украина, 02660 Киев, Харьковское шоссе, 50; тел.: (044) 559-98-00;*

<sup>2</sup>*Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца,  
Украина, 01601 Киев, бул. Шевченко, 13;*

<sup>3</sup>*Национальный университет биоресурсов и природопользования Украины,  
Украина, 03041 Киев, ул. Героев Обороны, 15;*

<sup>4</sup>*Институт биоэнергетических культур и сахарной свеклы,  
Украина, 03141 Киев, ул. Клиническая, 25;*

<sup>5</sup>*ТОВ “Земля и воля”,*

*Украина, 17400 Черниговская обл., Бобровица, ул. Черниговская, 34*

Впервые сформулированы закономерности процесса аминирования 3-тиолен-1,1-диоксида, определена лимитирующая стадия, предложен ряд эффективных катализаторов, создана адекватная математическая модель процесса, определены оптимальные условия, радикально упрощен процесс получения 3-аминотиолен-1,1-диоксида. Доказана несостоятельность известных представлений о роли этилат-ионов в ходе присоединения сероуглерода к аминам, предложен и количественно описан адекватный механизм процессов дитиокарбаминирования. Впервые сформулированы принципы форсированного высокоселективного получения дитиокарбаматов, что дало возможность создать научные основы оптимального промышленного производства N-(1,1-диоксотиолен-3-ил)дитиокарбамата калия – действующего вещества высокоэффективных отечественных оригинальных препаратов: фунгицида для обработки семян Сульфокарбатиона-К и лекарственного средства для лечения и профилактики грибковых заболеваний кожи – Теобона-дитиомикоцида. В результате исследования острой пероральной, дермальной, ингаляционной токсичности, раздражающего действия на кожу, слизистые оболочки, сенсibiliзирующего действия, кумулятивных свойств, мутагенного, тератогенного, эмбриотоксического, гонадотоксического и канцерогенного действия обоснованы гигиенические нормативы применения Сульфокарбатиона-К при выращивании сельскохозяйственной продукции. В ходе клинических исследований разработаны схемы лечения грибковых поражений кожи с помощью Теобона-дитиомикоцида, доказаны его преимущества по сравнению с широкоупотребляемыми антимикотиками.

## The development and introduction of high-efficiency antimicrobial products for agriculture and medicine

*L.M. Shkaraputa<sup>1</sup>, V.I. Stepanenko<sup>2</sup>, L.M. Sasinovich<sup>1</sup>, M.M. Dolya<sup>3</sup>,  
R.F. Pshenichuk<sup>4</sup>, L.O. Tyshchenko<sup>1</sup>, V.V. Danilenko<sup>1</sup>,  
Ya.V. Tsekhmister<sup>2</sup>, L.G. Yakovishin<sup>5</sup>, L.A. Shevchenko<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>*Institute of Bioorganic Chemistry and Petrochemistry, NAS of Ukraine,  
Ukraine, 02660 Kyiv, Kharkivs'ke shosse, 50; tel.: (044) 559-98-00;*

<sup>2</sup>*O.O. Bogomolets National Medical University,  
Ukraine, 01601 Kyiv, Bul. Shevchenko, 13;*

<sup>3</sup>*National University of bioresources i Environmental Sciences of Ukraine,  
Ukraine, 03041, Geroyev Oborony Str., 15;*

<sup>4</sup>*Institute of Bioenergy Crops and Sugar Beet,  
Ukraine, 03141 Kyiv, Klinichna Str., 25;*

<sup>5</sup>*TOV "Zemlya i volya",  
Ukraine, 17400 Chernigiv Region, Bobrovitsa, Chernigivs'ka Str., 34*

Laws of amination process of 3-thiolen-1,1-dioxide were formulated for the first time, the limiting stage was defined, a series of effective catalysts was proposed, an adequate mathematical model of the process was created, the optimal conditions were established and preparation of 3-aminotiolan-1,1-dioxide was drastically simplified. The inconsistency of current interpretation of role of ethoxide-ion in the adjoining of carbon disulfide to amines was proved; an adequate mechanism of dithiocarbamation processes was proposed and quantitatively described. The principles of accelerated highly selective synthesis of dithiocarbamates were formulated for the first time, which enabled to created the scientific basis of the optimum industrial manufacturing of N-(1,1-dioxothiolan-3-yl)dithiocarbamate potassium – the active ingredient of high-performance domestic original drugs: Sulfokarbation-K, a fungicide for seeds treatment, and Teobon-ditiomikotsid, a drug product for the treatment and prophylaxis of fungal skin diseases. As a results of study of acute peroral, dermal, inhalation toxicity, irritant action to the skin, mucous membranes, sensitizing effect, cumulative properties, mutagenic, teratogenic, embryotoxic, gonadotoxic, carcinogenic effects, the hygienic standards of Sulfokarbation-K use for cultivation of agricultural products were justified. In the course of clinical trials, therapeutic regimens with the use of Teobon-ditiomikotsid in fungal infections of the skin were developed; Teobon-ditiomikotsid advantages as compared to the commonly used antifungals were proved.