

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации  
ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный  
университет имени Н.Г. Чернышевского»  
Российское химическое общество имени Д.И. Менделеева  
Химико-технологический консорциум, г. Саратов

**ХИМИЯ**  
**БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ**  
**Веществ**  
**"ХимБиоАктив-2019"**

*Межвузовский сборник научных трудов*

21 – 25 октября 2019 г  
Саратов

УДК [541+542]

ББК 28.707.2

X46

X46 Химия биологически активных веществ: межвузовский сборник научных трудов II Всероссийской конференции с международным участием, посвященной 110-летию Саратовского национального исследовательского государственного университета имени Н.Г. Чернышевского, 90-летию Института Химии (химический факультет), 150-летию Периодического закона и Периодической таблицы химических элементов Д.И. Менделеева. Саратов: Изд-во «Саратовский источник». 2019. 424 с.

**ISBN 978-5-91879-983-3**

Сборник содержит материалы II Всероссийской конференции "Химия биологически активных веществ" с международным участием ("ХимБиоАктив-2019"), проводимой на базе Института химии Саратовского государственного университета имени Н.Г. Чернышевского. Представлены результаты исследований, выполненных в рамках современных направлений по актуальным проблемам аналитической химии биологически активных веществ, органической химии и каталитических превращений синтетических и природных веществ, природных биологически активных веществ из растений и микроорганизмов, наноматериалов для химии, биологии и медицины, полимеров в биологически активных системах, биоэлектрохимических и электрохимических способов преобразования энергии.

Для широкого круга специалистов, занимающихся вопросами теоретической и экспериментальной химии, фармхимии, биохимии, биокатализа, наносистем, биологически активных полимеров, а также внедренческих структур промышленных предприятий.

УДК [541+542]

ББК 28.707.2

Работа издана в авторской редакции

**ISBN 978-5-91879-983-3**

© Авторы статей, 2019

## **Организационный комитет конференции**

### **Председатель оргкомитета:**

проректор по НИР, д.физ.-мат.н., профессор Короновский А.А. (СГУ, Саратов)

**Сопредседатель оргкомитета:** д.х.н., профессор Федотова О.В. (СГУ)

### **Заместитель председателя оргкомитета:**

д.х.н., профессор Егорова А.Ю. (СГУ)

д.х.н., профессор Шиповская А.Б. (СГУ)

### **Члены оргкомитета:**

д.х.н., профессор Бурашникова М.М. (СГУ, Саратов)

д.х.н., профессор Казаринов И.А. (СГУ, Саратов)

д.х.н., профессор Кузьмина Р.И. (СГУ, Саратов)

д.х.н., профессор Кулиш Е.И. (БашГУ, Уфа)

д.х.н., профессор Русанова Т.Ю. (СГУ, Саратов)

д.х.н., профессор Черкасов Д.Г. (СГУ, Саратов)

д.б.н., вед. науч. сотрудник Цивилева О.М. (ИБФРМ РАН, Саратов)

к.х.н., доцент Воронин С.П. (АО «Биоамид», Саратов)

## **Программный комитет**

### **Председатель программного комитета:**

д.х.н., профессор Горин Д.А. (Сколтех, Москва)

### **Сопредседатель программного комитета:**

д.х.н., профессор Штыков С.Н. (СГУ)

### **Зампредседателя программного комитета:**

д.х.н., профессор Горячева И.Ю. (СГУ)

### **Секретариат**

к.х.н., доцент Гегель Н.О. (СГУ, Саратов)

аспирант Журавлева Ю.Ю. (СГУ, Саратов)

### **АйТи-сопровождение**

д.х.н., профессор Сорокин (СГУ, Саратов)

## IMAGINE THE NEXT 350 YEARS

Supelco® analytical products from Merck. Accurate. Precise. Consistent.

We know only the most accurate analytical products will do. That's why Merck offers the Supelco® portfolio of analytical products. Whatever your needs, our portfolio is always fit for purpose, ensuring your results are accurate, precise and reproducible, and your systems fully certified.

Our comprehensive portfolio, developed by analytical chemists for analytical chemists, covers a broad range of analytical solutions, and every product is meticulously quality-controlled to maintain the integrity of your testing protocols. And with Supelco® scientists dedicated to your analytical applications, the expertise you need is always on hand.

### Founders of Supelco



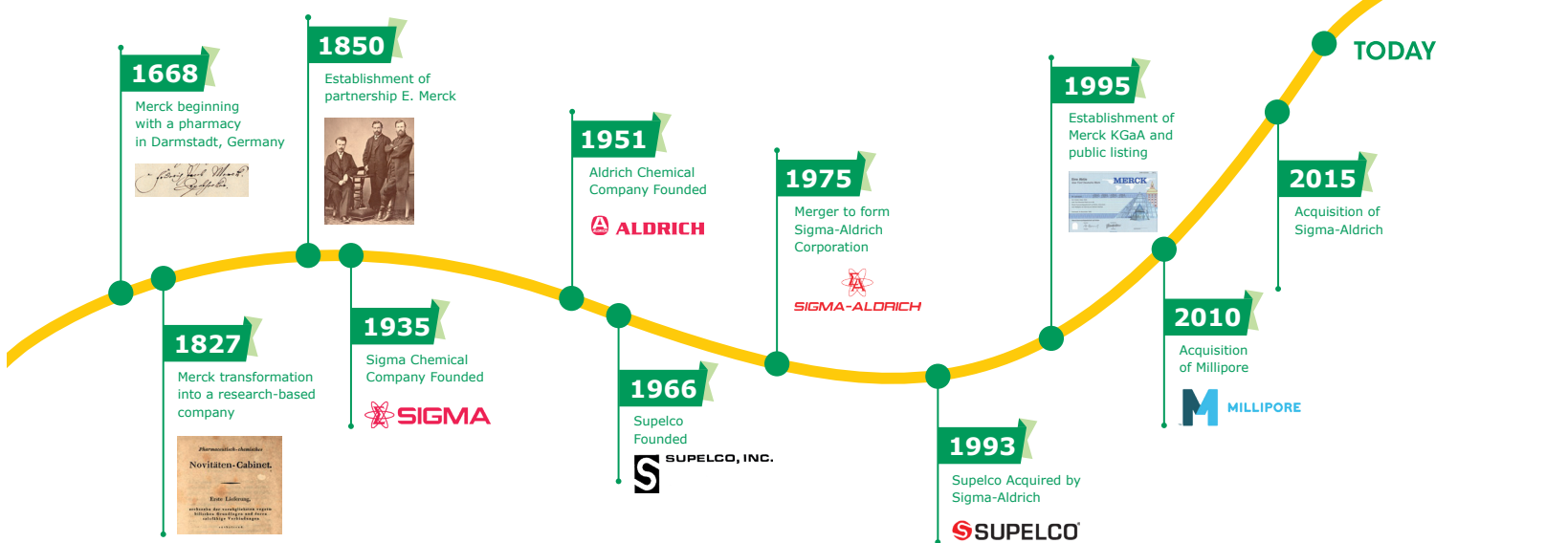
**Dr. Walter Supina**  
Born in Hartford, Connecticut, Walt obtained his doctorate in chemical engineering in 1960



**Mr. Nicholas Pelick**  
Born in Scranton, Pennsylvania, Nick obtained his master's degree in biochemistry in 1964

### Footprint of Supelco

- 1966: Enters GC business with adsorbents and packed GC columns
- 1971: Enters carbon adsorbent business with Carbosieve®
- 1979: Enters HPLC with SUPELCOSIL™ line of stable 5 µm spherical particles with true monolayer bonding
- 1983: Enters the air sampling market by introducing a line of solvent desorption tubes for industrial hygienists to help protect workers from being exposed to toxic chemicals
- 1985: Enters sample preparation business with Supelclean™ SPE tubes
- 1993: Launches SPME fibers
- 1994: ISO 9001 – Quality Management System
- 2006: Sigma-Aldrich acquires Astec®: leader in chiral chromatography
- 2007: First to market globally Fused-Core® particles jointly with Advanced Materials Technology, introduced Ascentis® Express
- 2018: Supelco® expanded to include all analytical products from Merck KGaA for a comprehensive range of analytical techniques



Analysis with mobility and ease-of-use



Comprehensive analytical portfolio



Reference materials for accurate results



[SigmaAldrich.com/Supelco](http://SigmaAldrich.com/Supelco)

The life science business of Merck operates as MilliporeSigma in the U.S. and Canada. Merck, the vibrant M, Sigma-Aldrich, Sigma, Millipore, Ascentis, Astec, Cerilliant, Carbosieve, Certipur, Supelco and TraceCERT are trademarks of Merck KGaA, Darmstadt, Germany or its affiliates. All other trademarks are the property of their respective owners. Detailed information on trademarks is available via publicly accessible resources.  
© 2018 Merck KGaA, Darmstadt, Germany and/or its affiliates. All Rights Reserved.  
Lit. No. MK\_AD2915EN 10/2018

## СОДЕРЖАНИЕ

Пленарные доклады	6
Современная аналитическая химия биологически активных веществ	39
Органическая химия и каталитические превращения синтетических и природных веществ	129
Природные биологически активные вещества из растений и микроорганизмов	232
Наноматериалы в химии, биологии, медицине	263
Полимеры в биологически активных системах	319
Биоэлектрохимические и электрохимические способы преобразования энергии	384

# **Пленарные доклады**

## NOVEL IN VIVO ACTIVE INHIBITORS OF LEUKOCYTE TRANSENDOTHELIAL MIGRATION

A. Gruzman<sup>1</sup>, T. Getter<sup>1</sup>, R. Margalit<sup>2</sup>, S. Kahremany<sup>1</sup>, R. Lahav<sup>3</sup>, S. Zilber<sup>4</sup>, P. Bradfield<sup>5</sup>, B. Imhof<sup>6</sup>, E. Alpert<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Division of Medicinal Chemistry, Department of Chemistry, Faculty of Exact Sciences, Bar-Ilan University, Ramat-Gan, Israel, [guzmaa@biu.ac.il](mailto:guzmaa@biu.ac.il)

<sup>2</sup>“Science in Action”, Ness-Ziona, Israel.

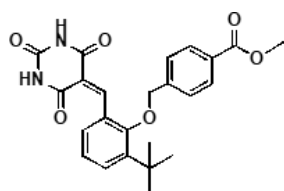
<sup>3</sup>Department of Pathology, ShaareZedek Medical Center, Jerusalem, Israel.

<sup>4</sup>“AltA-ZuZ Therapeutics”, Ness-Ziona, Israel.

<sup>5</sup>“MesenFlow Technologies”, Geneva, Switzerland.

<sup>6</sup>Department of Pathology and Immunology, University of Geneva, Geneva, Switzerland.

Leukocyte transendothelial migration is one of the most important steps in launching an inflammatory immune response. However, it can lead to devastating autoimmune diseases. Leukocyte migration inhibitors are considered as promising and potentially effective therapeutic agents to treat inflammatory and auto-immune disorders. Based on previously reported trioxotetrahydropyrimidin based integrin inhibitors that suboptimally blocked leukocyte adhesion, we designed twelve molecules with a modified scaffold and tested them in vitro. One of the molecules, namely, methyl 4-((2-(tert-butyl)-6-((2,4,6-trioxotetrahydropyrimidin-5(2H)-ylidene) methyl) phenoxy) methyl) benzoate, (**GT-73**), completely blocked leukocyte transendothelial migration, without any toxic effects on immune or endothelial cells (IC<sub>50</sub>=2.4 μM). In vivo, **GT-73** exhibited significant therapeutic effects in inflammatory bowel disease (IBD)/Crohn's disease, multiple sclerosis, fatty liver disease, and rheumatoid arthritis mouse models. A detailed acute and chronic toxicity profile of the lead compound in vivo did not reveal any toxic effects. **GT-73** was active in pharmacological relevant doses (10-30 mg/kg) and in several routes of administration. Most important that **GT-73** was active orally. Such a type of molecule might therefore provide a unique starting point for designing a novel class of leukocyte transmigration blocking agents with broad therapeutic applications in inflammatory and auto-immune pathologies.



**GT-73** structure

# МЯГКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ НА ОСНОВЕ ВОДНЫХ РАСТВОРОВ СУКЦИНАМИДА ХИТОЗАНА В ПРИСУТСТВИИ МОДИФИЦИРУЮЩИХ ДОБАВОК

М.В. Базунова, Е.И. Кулиш

<sup>1</sup>Башкирский государственный университет, г. Уфа, mbazunova@mail.ru

Для обеспечения высокого уровня вязкости и связанного с этим определенного типа реологического поведения, в мягкие лекарственные формы (МЛФ) вводят полимер-основу, от которого во многом зависит качество, эффективность и безопасность МЛФ. В связи с этим, при разработке МЛФ необходимо учитывать ряд требований, предъявляемых к основе: она должна обеспечить рН, не вызывающее аллергических реакций на коже, легко наноситься на поверхность кожи, выдавливаясь из туб, равномерно распределяться на поверхности и не стекать под действием собственного веса [1]

Исходя из этих требований, перспективной основой для создания МЛФ представляются гелевые материалы на основе био- и гемосовместимых биополимеров. Однако, не всегда прямое растворение полимера приводит к получению высоковязкого раствора, характеризующегося, помимо прочего, и выраженными упругими свойствами, необходимыми для эффективного использования МЛФ. Выходом из данной ситуации может стать использование модифицирующих добавок, способных к образованию «мостичной» связи между макромолекулами и способных, за счет этого, к формированию дополнительной сетки зацеплений [2]. В результате такого «сшивания» макромолекулы лишаются кинетической самостоятельности, что, в свою очередь, приводит к повышению вязкости. В нашей работе в качестве модифицирующих добавок были использованы некоторые спирты - этанол, этиленгликоль и глицерин. В качестве полимера-основы было взято водорастворимое производное хитозана – сукцинамидхитозана (СХТЗ). Таким образом, целью данной работы стало изучение реологического поведения СХТЗ в системе растворитель-модифицирующая добавка для нахождения условий формирования высоковязких гелей, пригодных для создания мягких лекарственных форм.

## Экспериментальная часть

В качестве объекта исследования использовали СХТЗ с молекулярной массой 67 кДа (ТУ 9284-027-11734126-08) производства ЗАО «Биопрогресс» (г. Щелково, Россия). В качестве растворителя использовалась бидистиллированная вода. Модифицирующие добавки - этанол, этиленгликоль, глицерин и сорбитол (от 1.5 до 4.0 моль/л) - были добавлены в растворитель непосредственно перед растворением полимера. Растворение осуществлялось путём магнитного перемешивания при комнатной температуре в течении 24 часов.

Реологические измерения систем проводили на модульном динамическом реометре НаакеMars III при 20 °С в режиме непрерывного сдвигового деформирования и в осцилляционном режиме. Испытания в осцилляционном режиме выполнялись в области линейной вязкоупругости: в диапазоне амплитуд от 0.1 до 10 Па и частот осцилляции от 0.1 до 10 Гц, что соответствует раствору СХТЗ в интервале концентраций от 0.2 до 15 %.

Для снятия кривой гистерезиса получали кривые течения и кривые вязкости от скорости сдвига в диапазоне от 0.01 до 10 с<sup>-1</sup> в прямом и обратном направлении в пошаговом режиме CR (контролируемая скорость). Когда скорость сдвига восходящей кривой течения достигает верхнего предела, она поддерживается постоянной некоторое время, за которое структура разрушается полностью, после чего, по истечении времени, скорость сдвига по нисходящей кривой возвращается к нулю.



### Обсуждение результатов

Системы, относящиеся к МЛФ, должны характеризоваться специфическими особенностями в реологическом (структурно-механическом) поведении, а именно: они должны быть структурированными системами с пределом текучести (бингамовскими телами) [3]. При этом, в состоянии покоя молекулы (или частицы) МЛФ, благодаря силам Ван-дер-Ваальса, полярным взаимодействиям и др., образуют пространственную сетку. Силы, формирующие ее, ограничивают перемещение элементов объема и придают этому материалу характер твердого тела с бесконечно высокой вязкостью. Если внешние силы меньше, чем силы, формирующие сетку, твердый материал будет деформироваться упруго. Только тогда, когда внешние силы достигнут величины, достаточной для преодоления сил, формирующих сетку, т.е. превысят порог напряжения сдвига, называемый «пределом текучести», сетка разрушится, элементы объема смогут необратимо занять новое положение, и твердое тело превратиться в жидкость.

Как видно из данных, приведенных на рисунке 1 а, повышение концентрации СХТЗ в растворе однозначно сопровождается увеличением вязкости и формированием флуктуационной сетки зацеплений, о чем свидетельствует вид кривых вязкости. Так, если для разбавленных растворов с концентрацией СХТЗ порядка 0.1 – 0.5 %, кривые течения имеют вид, характерный для ньютоновской жидкости (кривая 1), то для растворов с концентрацией 1 – 10 % они имеют вид кривых, характерных для псевдопластичных жидкостей. О формировании сетки зацеплений в растворах СХТЗ с концентрацией 1.0 % и выше свидетельствуют и данные работы [4]. Однако, можно предположить, что прочность сформированной пространственной сетки зацеплений незначительна, поскольку предел текучести в этих условиях не формируется (рис. 1 б).

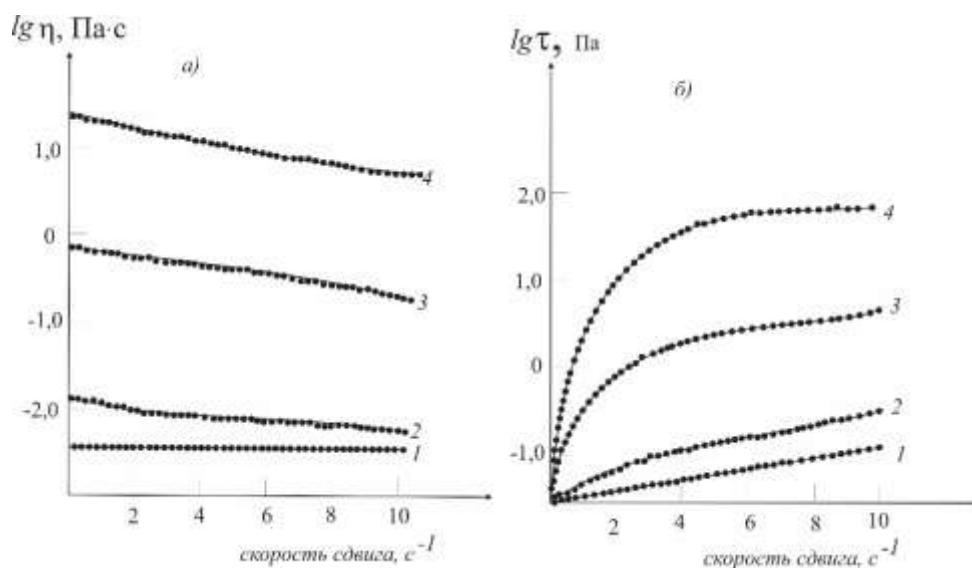


Рис. 1. Зависимость вязкости (а) и напряжения (б) от скорости сдвига в полулогарифмических координатах для растворов СХТЗ концентрацией 0.5 (1), 1.0 (2), 5.0 (3) и 10.0 % (4). Температура эксперимента – 20 °С.

При построении кривой течения (зависимости напряжения от скорости сдвига) или кривой вязкости (зависимости вязкости от скорости сдвига) в режиме равномерного возрастания скорости сдвига, так называемой «верхней» кривой было обнаружено, что «нижняя кривая», построенная в режиме снижения скорости сдвига, не совпадает с «верхней кривой» и образует так называемую «петлю гистерезиса» (рис. 2), что указывает на наличие

в структуре раствора полимера восстанавливающихся после разрушения коагуляционных связей.

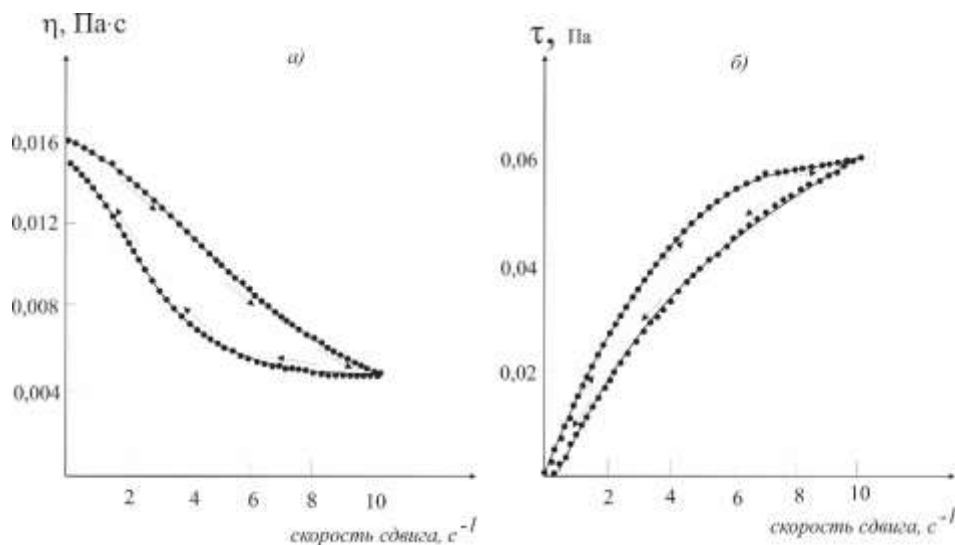


Рис. 2. Зависимость вязкости (а) и напряжения (б) 1.0 % раствора СХТЗ от скорости сдвига, снятой в режиме возрастания и снижения скорости сдвига. Температура эксперимента - 20 °С.

Наличие в растворе СХТЗ модифицирующей добавки – этанола - приводит к существенным изменениям в состоянии полимера в растворе. Добавление этанола в концентрации 1.5- 4.0 моль/л сопровождается возрастанием вязкости (рисунок 3 а), а при высокой концентрации полимера - появлением упругости, о чем свидетельствует изменение вида кривой зависимости напряжения от скорости сдвига (рисунок 3 б). Как видно из рисунка 3 б, вид кривой течения 7.0 %-ного раствора СХТЗ в присутствии модифицирующей добавки имеет аномальный вид, связанный с тем, что вследствие появления у раствора полимера нормальных напряжений, образец начинает выползать из измерительной ячейки (эффект Вайсенберга). При этом, можно отметить, что при концентрации СХТЗ в растворе 10.0 % только при концентрации этанола 3.0 моль/л и выше раствор СХТЗ в смешанном растворителе (вода-этанол) характеризуется не только упругостью, но и наличием предела текучести. Поскольку при проявлении эффекта Вайсенберга к полученным в режиме непрерывного сдвигового деформирования данным следует относиться с осторожностью, дальнейшие исследования были проведены в режиме осцилляции. Тем не менее, отметим, что результаты по исследованию влияния этанола на наличие у раствора СХТЗ предела текучести, полученные в режиме непрерывного сдвигового деформирования и осцилляции, качественно совпадают.

Замена модифицирующей добавки с одноатомного спирта (этанола) на двухатомный (этиленгликоль), трехатомный (глицерин) и шестиатомный (сорбитол) спирты приводит к тому, что предел текучести появляется при меньших концентрациях модифицирующей добавки, а в случае использования в качестве добавки глицерина и сорбитола – и меньших концентрациях полимера. При этом, если при использовании в качестве модифицирующих добавок этанола и этиленгликоля, незначительная прочность сетки приводит к тому, что при повышении температуры предел текучести не формируется, то при использовании трех- и шестиатомного спиртов, наличие которых приводит к формированию трехмерной сетки физических связей макромолекул, существуют такие концентрации добавок, при которых предел текучести формируется в диапазоне температур от 20 до 40 °С.

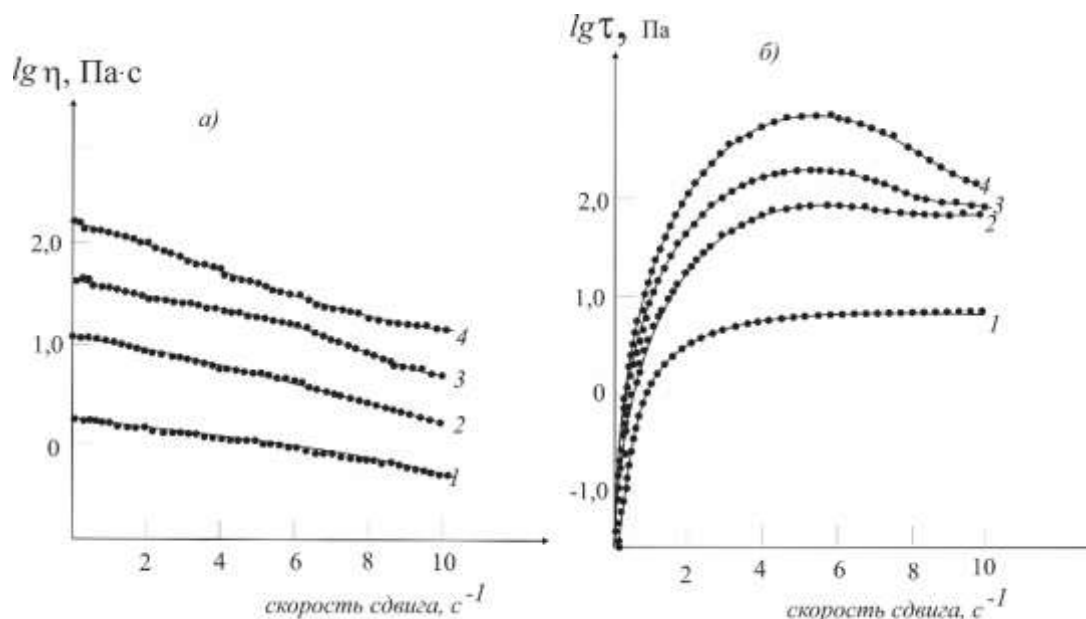


Рис. 3. Зависимость вязкости (а) и напряжения (б) от скорости сдвига в полулогарифмических координатах для растворов СХТЗ концентрацией 5.0 (1 - 3) и 7.0 % (4), содержащих этанол в концентрации 1.5 (1, 4), 3.0 (2) и 4.0 (3) моль/л. Температура эксперимента - 20 °С.

Таким образом, показано, что в диапазоне концентраций СХТЗ в растворе 7.0 – 10.0 % использование многоатомных спиртов глицерина и сорбитола с концентрацией 1.5 – 4.0 моль/л позволяет получать системы, пригодные для использования в качестве полимерной основы для мягких лекарственных форм, обладающих реологическими характеристиками, соответствующих оптимуму консистенции гидрофильных мазей [1] в диапазоне температур от 20 – 40 °С, т.е. в условиях, отражающих хранение и непосредственное применение мягких лекарственных форм.

#### Литература

1. Мичник О.В., Степанова Э.Ф., Гладышев В.В. // Фармация. 1993. Т. 42. № 2. С. 21-24.
2. Лаздин Р.Ю., Чернова В.В., Базунова М.В., Захаров В. П. // ЖПХ. 2019. Т. 92. Вып. 1. С. 54-60.
3. Базунова М.В., Шуршина А.С., Чернова В.В., Кулиш Е.И. Химическая физика. 2016. Т. 35. № 12. С. 62-70.
4. Шрамм Г. Основы практической реологии и реометрии /Пер. с англ. Подред. В.Г. Куличихина. М.: Колосс, 2003. 312 с.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки РФ, задание № 4.5032.2017/БЧ на выполнение государственных работ в сфере научной деятельности в рамках базовой части госзадания.*

# СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ ВОДОРАСТВОРИМЫХ АЦИЛГИДРАЗОНОВ ИЗАТИНА

А.В. Богданов<sup>1</sup>, И.Ф. Зарипова<sup>1</sup>, Л.К. Мустафина<sup>2</sup>, Р.Р. Рахматуллин<sup>2</sup>, А.Д. Волошина<sup>1</sup>, С.В. Бухаров<sup>2</sup>, В.Ф. Миронов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН, г. Казань, abogdanov@inbox.ru

<sup>2</sup>Казанский национальный исследовательский технологический университет, г. Казань

Платформа изатина широко используется в синтезе различных гетероциклических и открытоцепных систем. В молекуле изатина имеется 2 реакционных центра – карбонильная группа в положении 3 и эндоциклический атом азота, – что делает его удобной базой для получения веществ, проявляющих биологическую активность. Значительное число исследований показывает, что среди производных изатина немало соединений, обладающих широким спектром биологической активности. К примеру, основания Шиффа или основания Манниха изатина, согласно литературным данным, проявляют различные виды активности (противовирусную, антибактериальную, фунгицидную).

Несмотря на наличие большого числа работ в области медицинской химии изатина, актуальной остается проблема растворимости ацилгидразонов изатина в воде, что является главным условием для изучения их биологической активности.

В данной работе был впервые осуществлен синтез производных изатина **1** (в том числе бис-изатинов) с различными аммониевыми ацетогидразидами **2**.

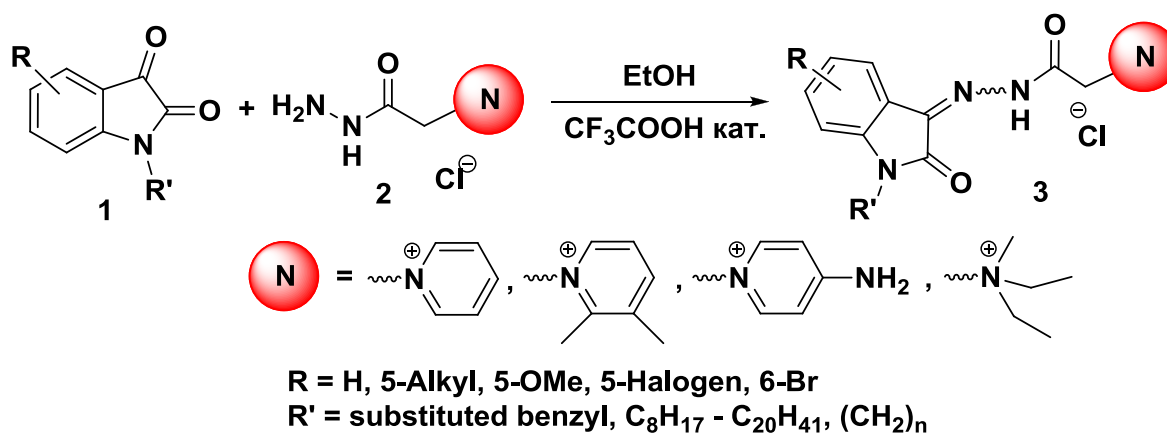


Рис. 1 Общая схема синтеза соединений **3**.

Полученные ацилгидразоны **3**, растворимые в воде и органических растворителях, обладают высокой антимикробной активностью при низкой гемо- и цитотоксичности. В ходе исследований выявлено влияние природы заместителей как в положении 1, так и в бензо-фрагменте гетероцикла на уровень антимикробной активности. Установлено также значительное влияние заместителей в пиридиновом кольце гидразонного фрагмента, наличие которых усиливает антимикробную активность представленных соединений. Например, 4-аминопиридиновое производное активнее незамещенного аналога в 2-8 раз. А ацилгидразоны, содержащие метильную группу или атом галогена в ароматическом фрагменте, проявляют антимикробную активность в отношении тест-штаммов грамположительных бактерий *S. aureus* 209p и *B. cereus* 8035 и дрожжеподобного гриба *S. albicans* 855-653, превосходя по бактериостатической активности препарат сравнения хлорамфеникол в 2-8 раз. Полученные данные указывают на перспективность дальнейших исследований данного типа изатин-3-гидразонов как потенциальных антимикробных препаратов [1-5].

Строение всех полученных соединений доказано комплексом физико-химических методов исследования, в том числе, методом рентгеноструктурного анализа (Рис. 2,3).

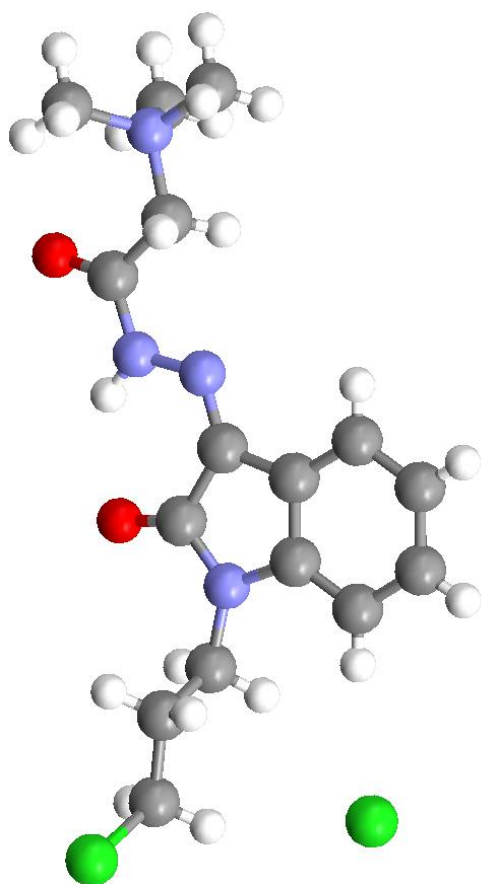


Рис. 2.

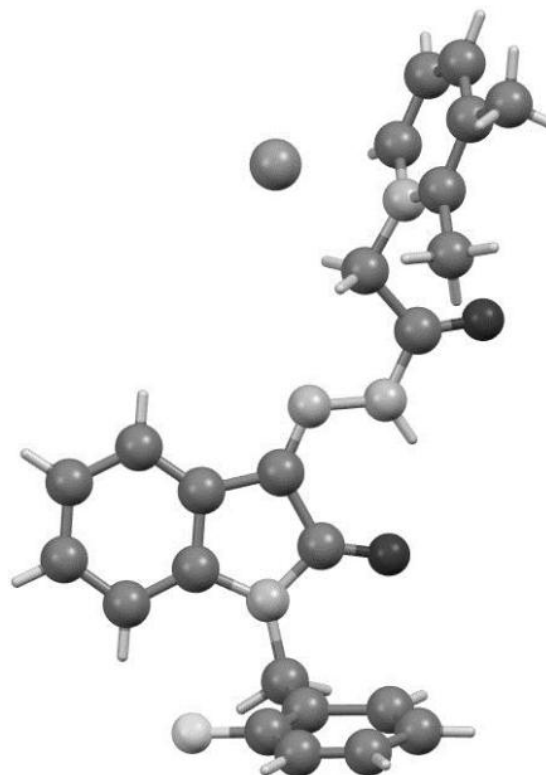


Рис. 3.

Данные рентгеноструктурных исследований, подтвержденные квантово-химическими расчетами, показали, что все представители данного ряда производных изатина в кристалле находятся в виде *trans-Z*-изомеров относительно экзоциклического фрагмента C(O)-N.

#### Литература

1. Bogdanov A.V., Zaripova I.F., Voloshina A.D., Strobykina A.S., Kulik N.V., Bukharov S.V., Mironov V.F. // Russ. J. Gen. Chem. 2018. Vol.88. №1. P.57-67.
2. Bogdanov A.V., Zaripova I.F., Voloshina A.D., Strobykina A.S., Kulik N.V., Bukharov S.V., Voronina Ju.K., Khamatgalimov A.R., Mironov V.F. // Monatsh. Chem. 2018. Vol.149. P.111-117.
3. Bogdanov A.V., Gil'fanova A.R., Zaripova I.F., Mironov V.F. // Russ. J. Gen. Chem. 2018. Vol.88. №1. P.124-126.
4. Bogdanov A.V., Zaripova I.F., Voloshina A.D., Sapunova A.S., Kulik N.V., Voronina Ju.K., Mironov V.F. // Chem. Biodiversity. 2018. Vol.15. P.1800088.
5. Syakaev V.V., Morozova Ju.E., Bogdanov A.V., Shalaeva Ya.V., Ermakova A.M., Voloshina A.D., Zobov V.V., Nizameev I.R., Kadirov M.K., Mironov V.F., Konovalov A.I. // Colloids and Surfaces, A. 2018. Vol.553. P.368-377.

*Авторы благодарят ЦКП-САЦ ФИЦ КазНЦ РАН за техническую поддержку проведенных исследований.*

## НАУЧНЫЕ И ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ СОЗДАНИЯ ГЕРМЕТИЧНЫХ СВИНЦОВО-КИСЛОТНЫХ АККУМУЛЯТОРОВ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ

М.М. Бурашникова, Т.С. Храмкова, И.В. Зотова, И.А. Казаринов

Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского, г. Саратов, burashnikova\_mm@mail.ru

Свинцово-кислотные аккумуляторы (СКА) являются самыми распространенными химическими источниками тока. Сохранение за свинцово-кислотными аккумуляторами лидирующих позиций требует качественного повышения их эксплуатационных характеристик. Основными проблемами, над решением которых работают исследователи многих фирм, в том числе и российских, следует считать: повышение срока службы; герметичное исполнение аккумулятора; снижение объема работ по обслуживанию аккумуляторов. В настоящее время во всем мире активно идет процесс замены традиционных открытых свинцово-кислотных аккумуляторов на герметизированные (VRLA). Если учесть объем производства свинцовых аккумуляторов (порядка 80% рынка вторичных химических источников тока), то масштабность этого процесса огромна.

Применение свинцово-кислотного герметизированного аккумулятора, основанного на реализации замкнутого кислородного цикла [1], позволяет увеличить срок службы аккумулятора, значительно снизить газовыделение из аккумуляторов и повысить безопасность эксплуатации аккумуляторных батарей, исключить обслуживание аккумуляторов в составе аккумуляторных батарей и ограничения по пространственной ориентации аккумуляторов, снизить саморазряд аккумуляторов.

Дальнейшим этапом совершенствования свинцово-кислотной электрохимической системы является переход на герметичное исполнение аккумулятора, в котором наряду с замкнутым кислородным циклом необходимо реализовать замкнутый водородный цикл.

Перспективность применения герметичного свинцово-кислотного аккумулятора в различных областях делает актуальной задачу создания новой научной базы для их проектирования.

Для создания полностью герметичных свинцово-кислотных аккумуляторов необходимо:

- разработать критерии подбора свинцовых сплавов для электродных решеток с низким содержанием элементов, имеющих невысокое перенапряжение выделения водорода и кислорода, но при этом обладающих высокими механическими, коррозионными характеристиками; особая роль отводится влиянию модифицирующих компонентов сплавов на проводимость контактного коррозионного слоя, формирующегося на границе электродная решетка/активная масса;

- реализовать замкнутые кислородный и водородный циклы с использованием рабочих электродов (свинцового и диоксидосвинцового); в данном случае сепаратор является ключевым компонентом герметичного свинцово-кислотного аккумулятора, поскольку ответственен за управление газожидкостным потоком в межэлектродном пространстве [2]. Эта функция сепаратора определяется его структурой и распределением пор по размерам, компрессионными и уплотняющими характеристиками, которые должны сохраняться при сборке электродных блоков и в процессе работы герметичного аккумулятора.

Изучение механических, коррозионных, электрохимических свойств многокомпонентных свинцовых сплавов с использованием комплекса различных методов исследования позволило разработать сплавы, которые по своим физико-механическим характеристикам и перенапряжению выделения водорода и кислорода обладают наилучшими характеристиками.

Были разработаны критерии подбора легирующих добавок в свинцовые сплавы. Для повышения механических и коррозионных характеристик свинцовых сплавов легирующие

добавки должны оказывать влияние на фазовый состав и микроструктуру сплавов: образование интерметаллических соединений со свинцом увеличивает твердость сплавов, формирование крупнокристаллической структуры сплавов повышает коррозионную стойкость. Наиболее перспективной добавкой для малосурьмяных сплавов является кадмий, который образует интерметаллическое соединение с сурьмой  $CdSb$  и характеризуется крупнокристаллической структурой. Для свинцово-кальциево-оловянных сплавов увеличение кальциевого компонента приводит к повышению их механических свойств, что обусловлено уменьшением размера зерна сплава и образованием мелкодисперсной фазы  $(PbSn)_3Ca$ , наибольшую коррозионную стойкость имеют сплавы с содержанием олова 1–2 мас.%, что соответствует образованию твердого раствора с крупнокристаллической структурой; введение бария в свинцово-кальциево-оловянный сплав увеличивает твердость сплавов и коррозионную стойкость (эти сплавы отличаются крупнокристаллической структурой, свинец с барием образует интерметаллическое соединение). Было изучено влияние различных добавок к свинцовым сплавам на процессы перенапряжения выделения водорода и кислорода.

Проведенные исследования позволили разработать свинцовые сплавы для использования их в технологиях изготовления герметизированных и герметичных свинцово-кислотных аккумуляторов:  $Pb - 1.5 \text{ мас.}\% Sb - 1.5 \text{ мас.}\% Cd$ ,  $Pb - 1.0 \text{ мас.}\% Sn - 0.06 \text{ мас.}\% Ca - 0.015 \text{ мас.}\% Al$ ;  $Pb - 1.0 \text{ мас.}\% Sn - 0.06 \text{ мас.}\% Ca - 0.015 \text{ мас.}\% Ba - 0.015 \text{ мас.}\% Al$ .

Изучение природы контактного коррозионного слоя (ККС) на поверхности свинцовых сплавов изучалось методом импедансной спектроскопии. Были разработаны эквивалентные электрические схемы, моделирующие процессы образования ККС при потенциалах, соответствующих различной степени разряженности положительного электрода. При потенциалах 1.3 и 1.7 В эквивалентная схема моделирует двухслойную пленку  $Pb|PbO_x| PbSO_4 (1 \leq x < 2)$ , при потенциале 2.05 В – однослойную пленку, состоящую из оксидов свинца с высокой проводимостью. Эти исследования позволили разработать неразрушающий метод оценки проводимости контактного коррозионного слоя с помощью электрохимического импеданса, позволяющий экспрессно контролировать проводимость ККС в зависимости от состава сплавов. Был раскрыт механизм влияния олова на проводимость ККС, который состоит в уменьшении количества  $PbO$  фазы и образовании смешанных свинцово-оловянных оксидных фаз.

В настоящее время в качестве сепаратора для герметизированного свинцово-кислотного аккумулятора широко используется абсорбтивно-стеклянно-матричный сепаратор (АСМ-сепаратор), использование которого позволило осуществить замкнутый кислородный цикл. Для герметичного СКА необходимо осуществить транспорт не только кислорода, но и водорода. Для интенсификации процесса ионизации газов необходимо воздействовать на макрокинетику этого процесса. Для этого необходимо регулировать газожидкостный поток при заряде путем оптимизации пористых структур сепарационных материалов и поглощающих газ электродов и уменьшать свободные зазоры в межэлектродном пространстве до размера крупных пор рабочих электродов. Таким образом, сепаратор является одним из важнейших компонентов герметичного свинцово-кислотного аккумулятора. Однако ни один из современных сепарационных материалов не отвечает всем требованиям полностью. Очевидно, что поиск модифицированных или новых материалов сепараторов для герметичных СКА весьма актуален. Современные разработки в области сепараторов развиваются по двум направлениям: модифицирование абсорбтивно-стеклянной матрицы и альтернативные сепараторы.

Было проведено исследование структурных характеристик, компрессионных и капиллярных свойств АСМ-сепараторов. Изучена эффективность ионизации кислорода и водорода в специальной ячейке. В результате был предложен новый подход в модифицировании абсорбтивно-стеклянно-матричных сепараторов: использование двухслойных сепараторов на основе абсорбтивно-стеклянно-матричного сепаратора и

полимерной мембраны, что позволяет согласовывать пористую структуру сепаратора с пористой структурой рабочих электродов, уплотнять межэлектродный зазор, оптимизировать гидрофобно-гидрофильные свойства сепаратора, что способствует повышению эффективности газовых циклов. Для получения полимерной мембраны на основе поливинилиденфторида была разработана специальная методика, основанная на бескапиллярном электроформовании нетканых материалов. Была доказана перспективность использования модифицированных АСМ сепараторов, полученных путем их пропитки полимерными эмульсиями на основе поливинилиденфторида (KYNAR), сополимера поливинилпирролидона со стиролом (PVS), политетрафторэтилена (Tf) при высоких давлениях поджима электродного блока в герметичном свинцово-кислотном аккумуляторе с целью повышения эффективности газовых циклов. Установлено, что в результате модифицирования АСМ сепараторов изменяются их структурные характеристики: наблюдается увеличение доли мелких пор, вместе с тем в сепараторах формируются крупные поры. Увеличение давления поджима в электродном блоке до 50 кПа не влияет на долю крупных пор.

Была показана возможность реализации внутреннего водородного цикла с помощью диоксидносвинцового электрода, что позволяет разрабатывать герметичный СКА.

Установлена взаимосвязь между структурными характеристиками, компрессионными свойствами сепараторов и эффективностью газовых циклов. Основными факторами, влияющими на повышение эффективности газовых циклов, являются наличие пор с радиусом менее 5 мкм (~15%), с радиусом свыше 15 мкм (~30%), уплотняющие свойства сепаратора, достаточно высокая общая пористость (более 70%) при повышенных давлениях поджима электродного блока СКА.

На основании проведенных исследований разработаны принципы подбора и модифицирования функциональных материалов для создания герметичных свинцово-кислотных аккумуляторов, основанные на реализации замкнутых газовых циклов (кислородного и водородного) с использованием рабочих электродов (свинцового и диоксидносвинцового). При этом особая роль отводится выбору материала электродных решеток с низким содержанием элементов, имеющих невысокое перенапряжение выделения водорода и кислорода, но в то же время обладающего высокими механическими, коррозионными характеристиками, высокой проводимостью контактного коррозионного слоя и сепараторов в данных условиях они, помимо своих обычных функций, выполняют очень важную роль в формировании структуры межэлектродного пространства и, как следствие, в управлении газожидкостными потоками.

#### Литература

1. Nelson R.F. Proceeding of 4th Int. Lead-Acid Battery Seminar // International Lead Zinc Research organization, Inc. San Francisco, USA. 1990. P.31.
2. Хомская Е.А., Бурданова Н.Ф., Горбачёва Н.Ф. Управление газожидкостным потоком при заряде аккумуляторов // Саратов: Изд-во Сарат. ун-та. 1998. 120 с.



## КОНЬЮГАТЫ НАНОЧАСТИЦ И РЕЦЕПТОРНЫХ МОЛЕКУЛ: ПОЛУЧЕНИЕ, ХАРАКТЕРИСТИКА И ПРИМЕНЕНИЕ В ЭКСПРЕССНЫХ АНАЛИТИЧЕСКИХ СИСТЕМАХ

А.В. Жердев, Б.Б. Дзантиев

Институт биохимии им. А.Н. Баха, Федеральный исследовательский центр  
«Фундаментальные основы биотехнологии» РАН, г. Москва, zherdev@inbi.ras.ru

Применение в аналитических системах наночастиц в качестве носителей для рецепторных молекул и детектируемых маркеров позволяет интегрировать возможности гомогенных и гетерогенных взаимодействий, реализовывать многостадийные процессы усиления аналитического сигнала и выявление образующихся специфических комплексов в крайне низких концентрациях. В докладе рассматриваются свойства конъюгатов антител и аптамеров с наиболее широко используемыми в анализе наночастицами – коллоидным золотом, частицами магнетита, квантовыми точками. Представлены результаты разработок высокочувствительных иммунохроматографических тест-систем, основанных на выборе наиболее эффективных наночастиц, их комплексов с антителами и систем амплификации аналитического сигнала с помощью функционализированных наночастиц.

Рассмотрены математические модели различных форматов иммунохроматографии – конкурентного анализа, сэндвич-анализа, серодиагностики [1, 2]. Определены условия, в которых свойства маркера становятся фактором, лимитирующим снижение предела детекции. Предложен набор параметров, характеризующих кандидатные препараты наночастиц и позволяющих проводить их априорную сравнительную оценку как потенциальных иммунохроматографических маркеров [3]. Предложены методики для оценки свойств конъюгатов наночастиц с биорецепторными молекулами, включая флуориметрическое определение их состава, анализ степени поверхностной модификации методами атомно-силовой микроскопии и иммунохимическую оценку степени сохранения функциональной активности иммобилизуемых биорецепторных молекул [4]. Исследована степень сохранения реакционной способности антител при различных вариантах адсорбционной, ковалентной и биоаффинной иммобилизации. Для адсорбционного связывания антител с золотыми наночастицами установлены условия, приводящие к формированию моно- и полислоев рецепторных молекул [5]. Сопоставлены конъюгаты с биорецепторами золотых наночастиц различных размеров и формы; проанализировано влияние данных параметров, а также состава конъюгатов на аффинность лиганд-рецепторных взаимодействий [6].

Потенциал метки (количественно)		Применимость метки (качественно)	
1	Предел детекции метки (из единицы объема)	6	Цена и доступность
2	Предел детекции метки (с единицы площади)	7	Простота конъюгирования
3	Число меток, присоединяемых к одному рецептору	8	Стабильность при хранении
4	Изменение сигнала метки при конъюгировании	9	Возможность количественной регистрации серийными приборами
5	Степень усиления сигнала в аналитической системе	10	Отсутствие влияния матрикса проб на сигнал метки

Рис. 1. Паспорт наночастицы – кандидатного аналитического маркера (по [3], с модификациями).

Рассмотрены возможности применения магнитных наночастиц в различных методах анализа [7, 8]. Охарактеризованы преимущества флуоресцентных нанодисперсных

маркеров – квантовых точек – в конкурентном и неконкурентном иммуноанализе [9]. Исследованы различные варианты усиления сигнала в иммунохроматографии, основанные на формировании в ходе анализа агрегатов функционализированных наночастиц – наночастиц золота с разными иммобилизованными реагентами, сочетания наночастиц золота и магнетита, а также на увеличении размеров наночастиц посредством дополнительных каталитических реакций [8, 10-13]. Продемонстрированы возможности модуляции аналитических характеристик тест-систем (предела детекции, рабочего диапазона) при изменении порядка формирования специфических иммунных комплексов и локализации этих процессов на мембране.

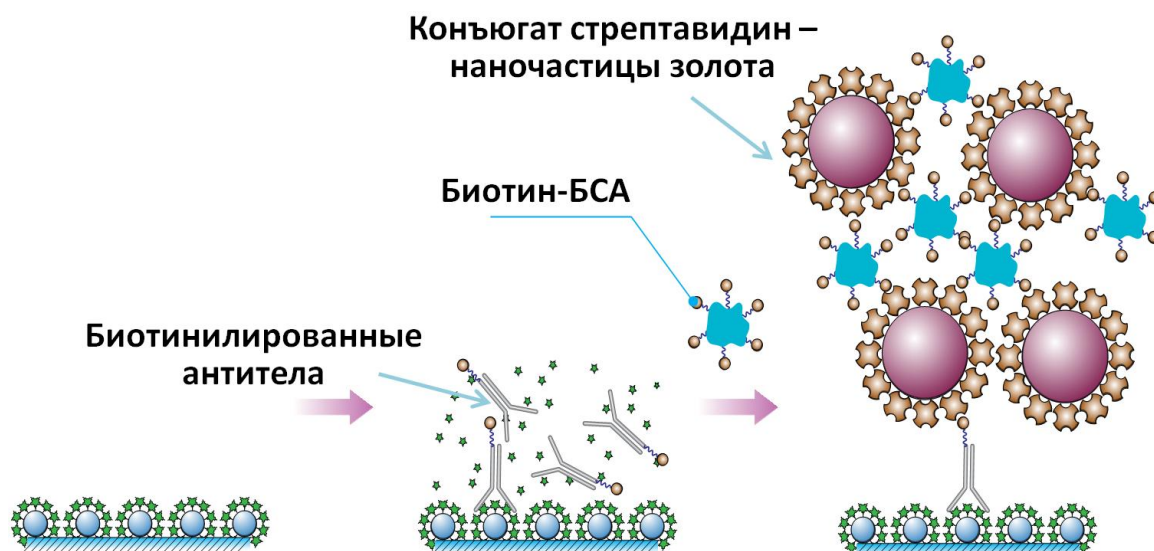


Рис. 2. Усиление сигнала в конкурентном иммунохроматографическом анализе с использованием функционализированных наночастиц золота и стрептавидин-биотинового взаимодействия.

Охарактеризованы возможности аптамеров – олигонуклеотидных рецепторов – в качестве альтернативы антителам в биоаналитических системах [14]. Показана эффективность определения низкомолекулярных аналитов с использованием аптамеров и регистрации изменений анизотропии флуоресценции [15].

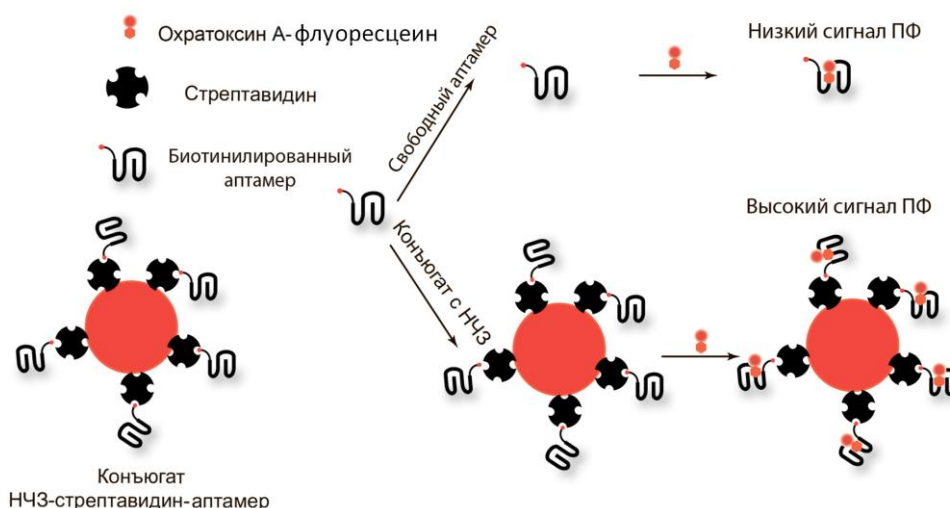


Рис. 3. Схема аптамерного анализа с использованием наночастиц золота (НЧЗ) в качестве якорных структур для усиления регистрируемой поляризации флуоресценции (ПФ).

Рассмотрены возможности сочетания наночастиц разных видов, а также пространственной локализации биорецепторных взаимодействий разной специфичности как способов проведения мультиплексного иммунохроматографического анализа с одновременным определением нескольких соединений [16]. Для формата двумерной

иммунохроматографии с упорядоченным массивом точек связывания показана возможность выявления до 12 аналитов. Охарактеризовано взаимное влияние взаимодействий в мультиплексном анализе при использовании разных видов наночастиц и разной геометрии зон связывания на мембране.

Показана эффективность предлагаемых подходов для систем детекции низкомолекулярных моновалентных антигенов (микотоксины, антибиотики), белков (кардиомакеры и воспалительные маркеры) и корпускулярных поливалентных антигенов (вирусы, бактерии), обеспечивающих снижение минимальных выявляемых концентраций на один-два порядка. Представлены результаты апробации разработанных тест-систем [17-20].

#### Литература

1. Sotnikov D.V., Zherdev A.V., Dzantiev B.B. // Anal. Chem. 2017. V.89. №8. P.4419-4427.
2. Sotnikov D.V., Zherdev A.V., Dzantiev B.B. // Sensors. 2018. V.18. №1. Article 36.
3. Zherdev A.V., Dzantiev B.B. // Chapter 2. In: Rapid Test – Advances in Design, Format and Diagnostic Applications (Ed. L. Anfossi). London: InTechOpen. 2018. P.9-43.
4. Safenkova I.V., Zherdev A.V., Dzantiev B.B. // Biointerface Res. Appl. Chem. 2019. V.9. №2. P.3894-3897.
5. Sotnikov D.V., Berlina A.N., Ivanov V.S., Zherdev A.V., Dzantiev B.B. // Colloids Surfaces B. 2019. V.173. P.557-563.
6. Byzova N.A., Safenkova I.V., Slutsкая E.S., Zherdev A.V., Dzantiev B.B. // Bioconjugate Chem. 2017. V.28. №11. P.2737-2746.
7. Hendrickson O.D., Chertovich J.O., Zherdev A.V., Sveshnikov P.G., Dzantiev B.B. // Food Control. 2018. V.84. P.330-338.
8. Razo S.C., Panferov V.G., Safenkova I.V., Varitsev Yu.V., Zherdev A.V., Dzantiev B.B. // Anal. Chim. Acta. 2018. V.1007. P.50-60.
9. Sotnikov D.V., Berlina A.N., Zherdev A.V., Eskendirova S.Z., Mukanov K.K., Ramankulov Y.M., Mukantayev K.N., Dzantiev B.B. // Intern. J. Veter. Sci. 2019. V.8. №1. P.28-34.
10. Taranova N.A., Urusov A.E., Sadykhov E.G., Zherdev A.V., Dzantiev B.B. // Microchim. Acta. 2017. V.184. №10. P.4189-4195.
11. Panferov V.G., Safenkova I.V., Byzova N.A., Varitsev Y.A., Zherdev A.V., Dzantiev B.B. // Food Agric. Immunol. 2018. V.29. №1. P.445-457.
12. Panferov V.G., Safenkova I.V., Varitsev Y.A., Zherdev A.V., Dzantiev B.B. // Microchim. Acta. 2018. V.185. №1. Article 25.
13. Panferov V.G., Safenkova I.V., Zherdev A.V., Dzantiev B.B. // Microchim. Acta. 2018. V.185. №11. Article 506.
14. Samokhvalov A.V., Safenkova I.V., Zherdev A.V., Dzantiev B.B. // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2018. V.505. №2. P.536-541.
15. Samokhvalov A.V., Safenkova I.V., Eremin S.A., Zherdev A.V., Dzantiev B.B. // Anal. Chim. Acta. 2017. V.962. P.80-87.
16. Safenkova I.V., Panferova N.A., Panferov V.G., Varitsev Y.A., Zherdev A.V., Dzantiev B.B. // Talanta. 2019. V.195. P.739-744.
17. Byzova N.A., Zherdev A.V., Vengerov Yu.Yu., Starovoitova T.A., Dzantiev B.B. // Microchim. Acta. 2017. V.184. №2. P.463-471.
18. Zvereva E.A., Zherdev A.V., Xu C., Dzantiev B.B. // Food Control. 2018. V.86. P.50-58.
19. Hendrickson O.D., Zvereva E.A., Shanin I.A., Zherdev A.V., Dzantiev B.B. // J. Sci. Food Agric. 2019. V.99. №8. P.3834-3842.
20. Petrakova A.V., Urusov A.E., Zherdev A.V., Dzantiev B.B. // Anal. Biochem. 2019. V.568. P.7-13.

*Работа поддержана Российским фондом фундаментальных исследований (грант № 18-08-01397, в части структурно-функциональной характеристики конъюгатов) и Российским научным фондом (грант № 19-16-00108, в части особенностей взаимодействий конъюгатов с разными аналитами).*

## ВОЛЬТАМПЕРОМЕТРИЯ АНТИОКСИДАНТОВ НА ХИМИЧЕСКИ МОДИФИЦИРОВАННЫХ ЭЛЕКТРОДАХ: НОВЫЕ ПОДХОДЫ И РЕШЕНИЯ

Г.К. Зиятдинова, Е.В. Гусс, Г.К. Будников

Казанский федеральный университет, г. Казань, Ziyatdinovag@mail.ru

Антиоксиданты (АО) играют ключевую роль в системе антиоксидантной защиты живых организмов, защищая клетки от вредного воздействия свободных радикалов [1]. Основными экзогенными источниками АО для человека являются продукты питания и лекарственные средства. Проявляемые ими антиоксидантные свойства зависят от структуры соединений, входящих в их состав, химической формы существования (нахождения) и концентрации, а также от природы объекта или среды, в которой АО находятся [2]. Поэтому становится важной оценка антиоксидантных свойств продуктов питания и лекарственных средств, которая связана также и с контролем их качества. Это, в свою очередь, требует разработки доступных и экспрессных способов надежного определения антиоксидантов в исследуемых объектах.

Реакции АО со свободными радикалами включают перенос электронов, что позволяет использовать для их определения методы электроанализа, характеризующиеся высокой чувствительностью, быстротой процедуры и относительно невысокой стоимостью анализа, возможностью миниатюризации, что делает их весьма привлекательными для решения подобного рода задач. Среди электрохимических методов наибольший интерес представляет вольтамперометрия, что связано с активными разработками в области химически модифицированных электродов.

Иммобилизация модификатора на поверхности электрода изменяет ее свойства, в результате чего может увеличиваться скорость переноса электрона, изменяться количество вещества на поверхности электрода, например, за счет предварительного концентрирования аналита, а также снижаться влияние матричных эффектов, что особенно актуально при анализе продуктов питания и лекарственных средств [3, 4]. Подбор подходящего модификатора позволяет управлять аналитическим сигналом, его селективностью и чувствительностью, а, следовательно, и аналитическими характеристиками определения АО. Основными преимуществами модифицированных электродов являются снижение потенциалов их окисления и повышение селективности и чувствительности определения за счет снижения так называемых “химических шумов”.

Применение химически модифицированных электродов в некоторых случаях позволяет достичь пределов обнаружения на уровне пМ в условиях импульсных вариантов вольтамперометрии в сочетании с предварительным концентрированием аналита. Наиболее часто в качестве модификатора применяют углеродные наноматериалы (углеродные нанотрубки (УНТ) (многостенные (МУНТ) и одностенные (ОУНТ)), нановолокна (УНВ), графен и т.д.). Эти материалы, характеристикой которых является размерность, представляют интерес благодаря их уникальному строению, физико-химическим свойствам и в некоторых случаях совместимости с биологическими молекулами [5-7]. Поэтому, такие электроды обладают большей чувствительностью определения АО при низких концентрациях последних в объектах сложного состава и характеризуются большими скоростями переноса электрона по сравнению с традиционными электродами из углеродистых материалов. Различные типы и способы получения углеродных материалов, их предварительная обработка, способы модифицирования поверхности электродов открывают широкие возможности для поиска оптимальных условий отклика на АО различной природы, что показано на примере серосодержащих аминокислот, природных фенольных АО, ретинола и  $\alpha$ -токоферола.

Другой тип модификаторов электродной поверхности, которые стали применяться в последние десятилетия в вольтамперометрии АО – наночастицы металлов и их оксидов, среди которых следует отметить наночастицы оксидов металлов в высших степенях окисления ( $\text{TiO}_2$ ,  $\text{In}_2\text{O}_3$ ,  $\text{ZnO}$ ,  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  и т.д.), которые не проявляют собственную

электрохимическую активность, но обеспечивают увеличение эффективной площади поверхности рабочих электродов. Это, в свою очередь, приводит к повышению чувствительности определения АО. Представляют теоретический и практический интерес электроды на основе наночастиц диоксидов церия и олова в сочетании с поверхностно-активными веществами (ПАВ) для вольтамперометрического определения АО (эвгенола, капсаицина, тимола, ванилина и  $\alpha$ -липовоевой кислоты). При этом ПАВ выполняют двойственную роль: с одной стороны обеспечивают стабилизацию дисперсий наночастиц, а с другой – концентрирование молекул аналитов на электродной поверхности либо за счет электростатического взаимодействия, либо вследствие гидрофобного взаимодействия углеводородных фрагментов в структуре ПАВ с гидрофобными молекулами аналитов [8].

Следующее активно развивающееся направление в вольтамперометрии АО с химически модифицированными электродами – формирование полимерных пленок за счет электрополимеризации подходящих мономеров, среди которых представляют теоретический и практический интерес природные фенольные соединения, образующие непроводящие покрытия. Для повышения проводимости таких электродов можно использовать сочетание непроводящих полимеров с проводящими модификаторами, например, углеродными наноматериалами. В этом случае углеродные наноматериалы обеспечивают помимо проводимости высокую рабочую площадь поверхности электрода, а полимерная пленка участвует в управлении селективностью и чувствительностью отклика электрода на аналит. В качестве мономеров рассмотрены фенольные кислоты (*n*-кумаровая, галловая и эллаговая), полимеризацию которых проводили методом потенциодинамического электролиза на поверхности электродов, модифицированных МУНТ. Созданные электроды показали селективный отклик на L-цистеин, кверцетин, капсаициноиды и нарингин в присутствии структурно родственных соединений, что является главным преимуществом предложенных вольтамперометрических способов их определения.

Разработанные вольтамперометрические способы определения АО различной природы на химически модифицированных электродах характеризуются высокой точностью, надежностью получаемых результатов, а также простотой и доступностью. Полученные аналитические характеристики существенно превосходят таковые для других электродов. Предложенные подходы успешно апробированы на реальных объектах и сопоставлены с независимыми методами.

#### Литература

1. Halliwell B., Gutteridge J.M.C. Free radicals in biology and medicine // Oxford: Oxford University Press. 2015. 944 p.
2. Зиятдинова Г.К., Будников Г.К. // Успехи химии. 2015. Т.84. №2. С.194-224.
3. Wang J. // Analytical electrochemistry. New Jersey: Wiley-VCH Pub. 2006. 272 p.
4. Stradiotto N.R., Yamanaka H., Zanoni M.V.B. // J. Braz. Chem. Soc. 2003. V.14. №2. P.159-173.
5. Walcarius A. // TrAC – Trends Anal. Chem. 2012. V.38. P.79-97.
6. Trojanowicz M. // TrAC – Trends Anal. Chem. 2006. V.25. №25. P.480-489.
7. Gooding J.J. // Electrochim. Acta. 2005. V.50. №15. P.3049-3060.
8. Ziyatdinova G., Budnikov H. Carbon nanomaterials and surfactants as electrode surface modifiers in organic electroanalysis // Nanoanalytics: Nanoobjects and Nanotechnologies in Analytical Chemistry (Ed. S.N. Shtykov). Berlin, Boston: De Gruyter. 2018. P.223-252.

## ВЗАИМОСВЯЗЬ СТРУКТУРНЫХ И ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ИНТЕРКАЛИРУЕМЫХ ЛИТИЕМ ЭЛЕКТРОДНЫХ МАТЕРИАЛОВ

А.В. Иванищев, Н.А. Гридина, К.С. Рыбаков, А.В. Ушаков, И.А. Иванищева

Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского, г. Саратов,  
ivanischevav@inbox.ru

Значимость автономной энергетики в настоящее время возрастает благодаря бурному развитию портативных электронных устройств, электротранспорта и накопителей для систем распределенной энергетики. Среди энергоаккумулирующих электрохимических систем выделяется литий-ионная система (литий-ионный аккумулятор, ЛИА), значительно опережающая другие системы как по характеристикам, так и степени разработанности. Наиболее многочисленны и разнообразны материалы катода ЛИА. В качестве наиболее перспективных материалов катода ЛИА в настоящее время рассматриваются полианионные соединения лития и переходных металлов. Их химическая стабильность обусловлена прочным структурным каркасом, образованным полианионами, например,  $\text{PO}_4^{3-}$ . Электродный потенциал интеркаляционных соединений возрастает в ряду полианионов:  $\text{SiO}_4^{4-}$ ,  $\text{BO}_3^{3-}$ ,  $\text{PO}_4^{3-}$ ,  $\text{SO}_4^{2-}$ . Как видно, сульфат-ион в этом ряду обещает наиболее высокий электродный потенциал, а, следовательно, и энергетику электродного материала.

Наиболее привлекательной редокс парой для полианионных соединений является  $\text{Fe}^{3+}/\text{Fe}^{2+}$ , что обусловлено доступностью и дешевизной железа, а также его нетоксичностью. В работе [1] был установлен двухфазный механизм обратимого внедрения лития, подобный соединению  $\text{LiFePO}_4$ . В работе [2] было установлено, что в электрохимическом поведении этих материалов значительную роль играет дефектность кристаллической структуры. Особенности синтеза сульфатных электродных материалов исследовались в работе [3]: было установлено, что механохимический синтез преимущественно приводит к образованию наиболее плотных кристаллических модификаций (имеющих наименьший размер элементарной ячейки). Взаимосвязь условий синтеза и структурных характеристик смешанных сульфатов лития и переходных металлов была детально исследована и изложена во многих публикациях. Однако, особенности электрохимических свойств этих материалов исследованы недостаточно. Во многом, это обусловлено отсутствием подходящих электролитных систем, устойчивых к окислению при высоких электродных потенциалах. Существующие электролиты позволяют работать лишь с сульфатом железа(II)-лития. В настоящей работе нами были последовательно изучено влияние условий синтеза на электрохимическую емкость сульфата железа-лития, особенности морфологии получаемого материала, его фазовый состав. С использованием метода валентных усилий связи (BVS) на основе алгоритма энергетического ландшафта валентных связей (BVEL) был выполнен анализ кристаллической структуры  $\text{Li}_2\text{Fe}(\text{SO}_4)_2$ , были смоделированы пути диффузии ионов лития в ней. С использованием методов циклической вольтамперометрии с линейной разверткой электродного потенциала были охарактеризованы особенности внедрения ионов лития в материал: определен диапазон потенциалов электрода, соответствующий последовательности сменяющих друг друга состояний литирования, оценено значение коэффициента диффузии ионов лития. Метод спектроскопии электродного импеданса позволил выделить вклады различных стадий ионного транспорта в общий электрохимический процесс: перенос через границу электрод|раствор, поверхностный слой и объем электродного материала, накопление лития в объеме.

При осуществлении синтезов был реализован единый подход, который заключался в комплексном активирующем воздействии на смеси реагентов, которое способствовало получению целевых продуктов требуемого состава и имеющих необходимые структурные

и функциональные (электрохимические) характеристики. Все полученные продукты были подвергнуты рентгенодифракционному анализу фазового состава и в ряде случаев структурных характеристик. Представленная на рис. 1 рентгенограмма материала свидетельствует о моноклинной структуре  $\text{Li}_2\text{Fe}(\text{SO}_4)_2$  с пространственной группой  $P21/c$ .

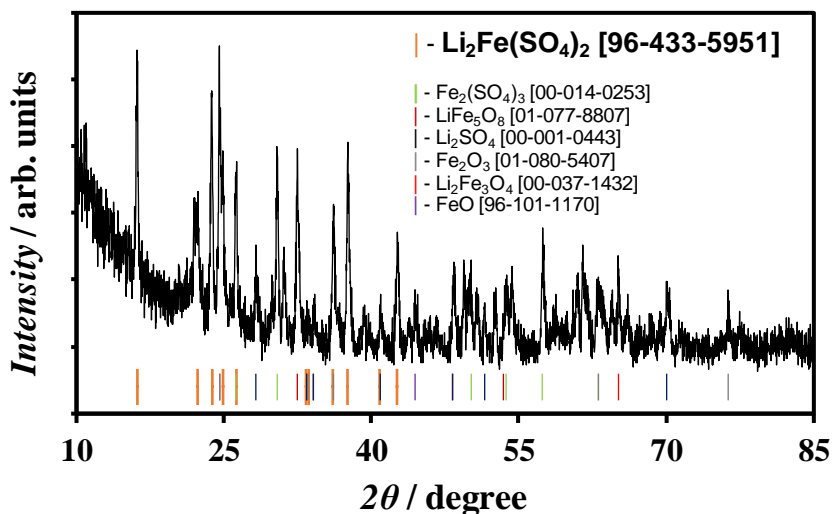


Рис. 1. Рентгеновская дифрактограмма образца  $\text{Li}_2\text{Fe}(\text{SO}_4)_2$ .

Типичная карта диффузии ионов лития для соединения  $\text{Li}_2\text{Fe}(\text{SO}_4)_2$  представлена на рис. 2.

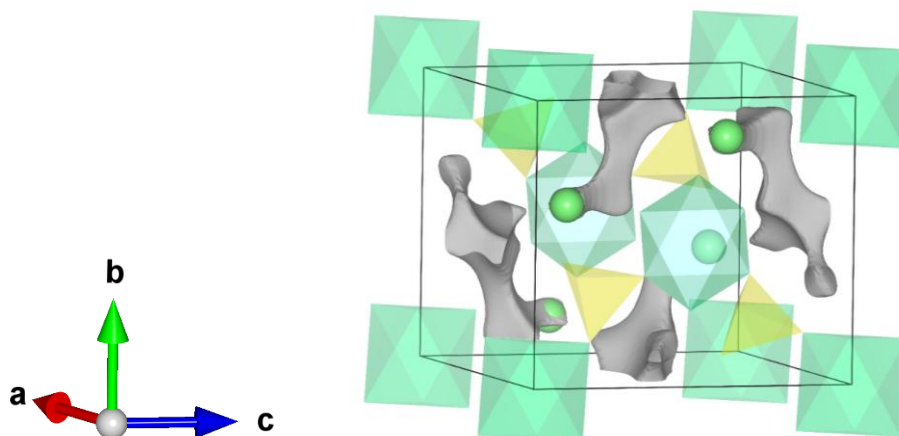


Рис. 2. Карта диффузии ионов лития в  $\text{Li}_2\text{Fe}(\text{SO}_4)_2$ .

Диффузия происходит по одномерным каналам вдоль оси  $c$ . Каждый ион лития может двигаться в двух направлениях, диффузионные каналы имеют размеры, схожие с размером иона лития, поэтому диффузионная система данного материала может обеспечить полную интеркаляцию/деинтеркаляцию ионов лития.

При рассмотрении циклических вольтамперограмм, зарегистрированных при поэтапно нарастающей скорости линейной развертки потенциала (рис. 3), обращает на себя внимание чрезвычайно малое смещение потенциалов пиков. Это обстоятельство весьма удачно, поскольку оно свидетельствует о чисто диффузионном контроле интеркаляционного процесса в данном материале, что упрощает анализ его кинетического поведения. В этом случае уместно использовать модифицированное уравнение Рэндлса-Шевчика (1), в котором используется поправочный параметр  $z$  для учета истинной активности ионов лития в твердом теле и определяемый из наклона зависимости  $E(c)$ , полученной кулонометрическим титрованием, подобно рассмотренному в нашей ранее опубликованной статье [4].

$$i_p = 0.4463 v^{1/2} \frac{z^{1/2} n^{3/2} F^{3/2}}{R^{1/2} T^{1/2}} c_0 D_{av}^{1/2} \quad (1)$$

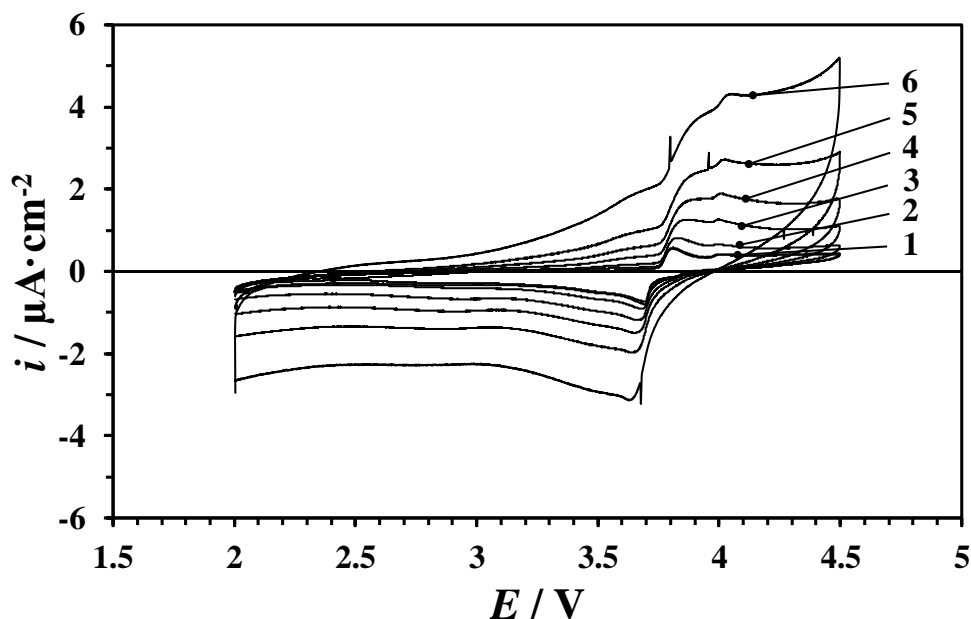


Рис. 3. Циклические вольтамперограммы  $\text{Li}_2\text{Fe}(\text{SO}_4)_2$ -электрода, зарегистрированные при серии скоростей линейной развертки потенциала: 1 –  $0.1 \text{ мВ} \cdot \text{с}^{-1}$ , 2 –  $0.2 \text{ мВ} \cdot \text{с}^{-1}$ , 3 –  $0.5 \text{ мВ} \cdot \text{с}^{-1}$ , 4 –  $1 \text{ мВ} \cdot \text{с}^{-1}$ , 5 –  $2 \text{ мВ} \cdot \text{с}^{-1}$ , 6 –  $5 \text{ мВ} \cdot \text{с}^{-1}$ .

Оценка коэффициента диффузии для анодного процесса составляет  $2.1 \cdot 10^{-13} \text{ см}^2 \cdot \text{с}^{-1}$ , а в катодном процессе  $1.5 \cdot 10^{-13} \text{ см}^2 \cdot \text{с}^{-1}$ . Такой довольно низкий коэффициент диффузии лития отчасти объясняет низкую практически реализуемую емкость  $\text{Li}_2\text{Fe}(\text{SO}_4)_2$ -электрода. Известное соотношение  $\tau = L^2/D$  позволяет оценить время проработки (продвижения диффузионного фронта вглубь) частицы электродного материала известного размера. В этом случае при размере частицы 1 мкм и найденном коэффициенте диффузии  $\tau$  должно составить  $\sim 13$  часов. Это означает, что получить 100% емкости от данного материала возможно при токе, не превышающем  $0.076 \text{ С}$ . Однако конкретные значения будут зависеть от реального гранулометрического состава материала.

#### Литература

1. Reynaud M., Ati M., Melot B.C. et al. // *Electrochem. Commun.* 2012. Vol.21. P.77-80.
2. Lander L., Reynaud M., Carrasco J. et al. // *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2016. Vol.18. P.14509-14519.
3. Lander L., Reynaud M., Rouse G. et al. // *Chem. Mater.* 2014. Vol.26. P.4178-4189.
4. Ivanishchev A.V., Churikov A.V., Ivanishcheva I.A. et al. // *Ionics.* 2016. Vol.22. P.483-501.

*Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ проект № 18-53-45004.*



# КОНВЕРСИЯ СТОЧНЫХ ВОД, СОДЕРЖАЩИХ ОРГАНИЧЕСКИЕ ВЕЩЕСТВА, В ЭЛЕКТРИЧЕСКУЮ ЭНЕРГИЮ С ПОМОЩЬЮ МИКРОБНЫХ ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ

И.А. Казаринов<sup>1</sup>, М.О. Мещерякова<sup>1</sup>, В.В. Олискевич<sup>2</sup>, В.П. Севостьянов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н. Г. Чернышевского, г. Саратов, kazarinovia@mail.ru

<sup>2</sup>ООО «НИИТОНиТБ», г. Саратов.

Промышленные сточные воды являются идеальным сырьём для биообработки, поскольку они содержат высокие уровни легко деградируемого органического материала, что приводит к экономической выгоде даже когда требуется подогревание жидкости.

Кроме того, они уже имеют высокое содержание воды, что исключает необходимость её добавления. Такие сточные воды – потенциальные объекты переработки, из которых можно получать биоэнергию и биохимикаты. Восстановление энергии и ценных продуктов могло бы частично скомпенсировать стоимость обработки сточных вод и несколько уменьшить нашу зависимость от ископаемого топлива. В США на обработку богатых органикой сточных вод затрачивается около 15 гВт мощности электроэнергии (3% всей электроэнергии, производимой в стране), сами же сточные воды содержат 17 гВт мощности электроэнергии[1].

Есть несколько биологических стратегий обработки промышленных и сельскохозяйственных сточных вод [2]:

1. очистка сточных вод с помощью микробных топливных элементов (МТЭ);
2. метаногенное анаэробное ферментативное расщепление органических веществ в сточных водах;
3. ферментативное производство водорода из сточных вод;
4. биологическое химическое производство.

Три из этих стратегий приводят к выработке биоэнергии (электричество, метан, водород), а четвёртая - к ферментативному получению биохимикатов.

В таблице 1 приводится сравнение четырех стратегий биообработки сточных вод, содержащих органические вещества, по следующим показателям: уровень зрелости, разделение продуктов, культура и добавленная стоимость.

Таблица 1.

Сравнение четырех стратегий биообработки сточных вод [2].

Стратегия биопроцесса	Уровень зрелости	Разделение продуктов	Культура	Добавленная стоимость
Анаэробное метаногенное ферментативное расщепление	Зрелая	Легкое, газ	Смеш.	Низкая
Водородная ферментация	Лабораторная фаза	Легкое, газ	Смеш.	Низкая - средняя
МТЭ	Лабораторная фаза	Легкое, электричество	Смеш.	Низкая - средняя
Биохимическое производство	Фаза внедрения	Трудное, растворимые продукты	Чистые, или сокультуры	Средняя - высокая

В докладе показаны возможности получения электрической энергии при очистке сточных вод, содержащих органические вещества, с помощью микробных топливных элементов.

Биологические топливные элементы (БТЭ) представляют собой устройства, которые используют биологические компоненты как катализаторы для генерации электричества [3]. В БТЭ в качестве катализаторов применяют либо целые микроорганизмы, либо ферментные препараты. В связи с этим БТЭ подразделяются на ферментные топливные элементы (ФТЭ) и микробные топливные элементы (МТЭ).

Использование микроорганизмов в биотопливных элементах избавляет от необходимости выделять индивидуальные ферменты, тем самым, давая более дешёвые катализаторы для биотопливных элементов. Микроорганизмы для выработки электроэнергии могут использоваться в четырех типах МТЭ [3]:

1) В них микроорганизмы производят электрохимически активные вещества посредством ферментации или метаболизма. Для целей генерации энергии в отдельных реакторах производятся топлива и транспортируются к аноду обычного топливного элемента. В них микробный биореактор отделён от собственно топливного элемента. Это микробные топливные элементы косвенного действия.

2) В них процесс микробиологической ферментации протекает непосредственно в анодном отсеке топливного элемента. Это микробные топливные элементы прямого действия.

3) Медиаторные микробные топливные элементы. Они также относятся к микробным топливным элементам прямого действия. В них медиаторы электронного переноса переносят электроны между микробной биокаталитической системой и электродом. Молекулы медиатора принимают электроны от цепи биологического переноса электронов микроорганизмов и переносят их к аноду биотопливного элемента.

4) Безмедиаторные микробные топливные элементы. В них металловосстанавливающие бактерии, имеющие цитохромы в наружной мембране и способные электрически контактировать с электродной поверхностью, непосредственно напрямую обеспечивают работу микробного топливного элемента.

Некоторые виды микроорганизмов в МТЭ способны прямо передавать электроны на анод. К ним можно отнести металловосстанавливающие бактерии, такие как *Geobactersulfurreducens*, *Rhodoferaxferrireducens* и *Shewanellaputrefaciens*, которые найдены в осадках, где они используют нерастворимые электронные акцепторы, например, оксид железа (III) или оксид марганца (IV). Прямой перенос электронов осуществляется благодаря наличию в их наружной мембране цитохромов или благодаря способности развивать электронно-проводящие молекулярные пилы (нанопровода).

Прямой электронный перенос через внешние мембранные цитохромы требует физического контакта бактериальной клетки с анодом топливного элемента, следовательно, только бактерии в первом монослое на анодной поверхности являются электрохимически активными. Таким образом, работа МТЭ зависит от максимальной клеточной плотности в этом бактериальном монослое. Нанопровода могут обеспечить структурную опору для образования толстых электроактивных биопленок и, таким образом, увеличить рабочие характеристики МТЭ.

Бактерии *Rhodoferaxferrireducens* способны эффективно переносить электроны на графитовый анод, используя глюкозу как единственный источник углерода. Эти бактерии могут превращать глюкозу в  $\text{CO}_2$ , при этом генерация электричества происходит с 90% эффективностью. Микроорганизмы *Geobactersulfurreducens* и *Shewanellaoneidensis* не могут использовать глюкозу в качестве субстрата и должны полагаться на низкомолекулярные органические кислоты и спирты, произведенные ферментативными бактериями.

Разработка безмедиаторных микробных топливных элементов, использующих *Shewanellaputrefaciens* IR-1, описана в статье Kim с соавторами [4]. В этих топливных элементах электрохимическая активность микроорганизмов была подтверждена циклической вольтамперометрией при выращивании в анаэробных условиях, хотя при выращивании в аэробных условиях активности не наблюдалось. Постепенное уменьшение

кулоновского выхода и максимальных величин тока наблюдалось в течение последовательной работы микробных топливных элементов.

В таблице 2 приведены характеристики медиаторных и безмедиаторных МТЭ, которые достигнуты в настоящее время.

Таблица 2.

Плотности мощности некоторых медиаторных и безмедиаторных микробных топливных элементов

Механизм электронного переноса	Микроорганизмы	Субстрат	Электрод	$P$ , мВт/м <sup>2</sup>
Медиаторный электронный перенос	<i>Proteus vulgaris</i>	Глюкоза	Стеклоуглерод	4.5
	<i>Proteus vulgaris</i>	Глюкоза	Стеклоуглерод	85
	<i>Escherichia coli</i>	Лактат	Графитовая ткань	1.2
		Лактат	Гладкий графит	91
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Глюкоза	Гладкий графит	88
	Смешанная культура	Сульфид/ ацетат	Графит	32
Прямой электронный перенос	<i>Schewanellaputrefaciens</i>	Лактат	Графитовая ткань	0.19
	<i>Geobactersulfurreducens</i>	Ацетат	Гладкий графит	13
	<i>Rhodoferaferrireducens</i>	Глюкоза	Гладкий графит	8
		Глюкоза	Графитовая ткань	17.4
		Глюкоза	Пористый графит	33

Таким образом, сравнение приведенных данных показывает, что по мощностным характеристикам безмедиаторные топливные элементы пока еще не превосходят медиаторные системы. Однако их преимущество перед медиаторными топливными элементами по стоимости, отсутствию ядовитых медиаторов очевидно. В безмедиаторных топливных элементах имеется также много возможностей для увеличения эффективности электронного переноса. Однако для внедрения этой технологии очистки сточных вод от органических веществ существует несколько научно-технических проблем, важнейшей из которых является подбор соответствующих микробиологических систем.

#### Литература

1. Logan E., Rabaey K. Conversion of Wastes into Bioelectricity and Chemicals by Using Microbial Electrochemical Technologies // Science. 2012. Vol.337. P.686-690.
2. Largus T. Angenent, KhursheedKarim, Muthanna H. Al-Dahhan, Brian A. Wrenn, Rosa Domiguez-Espinosa. Production of bioenergy and biochemicals from industrial and agricultural wastewater // TRENDS in Biotechnology. 2004. Vol.22. №9. P.478-485.
3. Казаринов И.А. Введение в биологическую электрохимию // Саратов: Изд-во Саратов. ун-т. 2012. 216 с.
4. Kim H.J. A mediator-less microbial fuel cell using a metal reducing bacterium, *Shewanella putrefaciens* // Enzyme Microb. Technol. 2002. Vol.30. P.145-152.

## ПОЛИСАХАРИДНЫЕ МАТРИЦЫ В СОРБЦИОННО-ЛЮМИНЕСЦЕНТНОМ АНАЛИЗЕ

С.М. Рогачева<sup>1,2</sup>, Е.В. Волкова<sup>2</sup>, И.А. Иванова<sup>2</sup>, А.Б. Шиповская<sup>3</sup>, Т.И. Губина<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Саратовский медицинский университет «Реавиз», г. Саратов, smro13@yandex.ru

<sup>2</sup> Саратовский государственный технический университет имени Гагарина Ю.А., г. Саратов

<sup>3</sup> Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского, г. Саратов

В хемо- и биосенсорах часто используют способность химических соединений к люминесценции. Преимущество люминесцентных сенсоров в их высокой чувствительности и относительной дешевизне. Одним из вариантов аналитического сигнала в таких сенсорах является твердофазная люминесценция (ТФЛ) – люминесценция молекул, сорбированных на поверхности твердой матрицы [1]. По интенсивности сигнала ТФЛ можно определять наличие и концентрацию люминофора в анализируемой среде, а по изменению сигнала ТФЛ зонда, сорбированного на матрице, можно регистрировать вещества, взаимодействующие с зондом.

Актуальной проблемой создания люминесцентных хемосенсоров является разработка высокочувствительных сорбционных матриц. В качестве сорбентов в ТФЛ анализе применяют разнообразные материалы: пенополиуретан, силикагель, цеолиты, пенополиуретаны, полиэтилен, полипропилен, нейлон, целлюлозу. Перспективным представляется использование в качестве сорбционных матриц полисахаридных материалов: ацетатов целлюлозы, хитозана, что вполне объяснимо их биосовместимостью, способностью к биодegradации, доступностью и воспроизводимостью сырья [1].

Цель работы – исследование применения полисахаридных материалов различной морфологии и состава в качестве матриц для ТФЛ гидрофобных и гидрофильных флуорофоров.

В экспериментах использовали водно-спиртовые растворы пирена (малотоксичного представителя ПАУ) с концентрацией  $10^{-7}$  моль/л, водные растворы эозина и трипафлавина с концентрацией  $5 \cdot 10^{-5}$  моль/л. Флуоресцентный анализ проводили на спектрофлуориметре Флюорат-02-Панорама. Сорбцию проводили в динамическом режиме, для этого раствор флуорофора объемом 10 мл пятикратно пропускали через колонку с сорбционной матрицей, после чего матрицу извлекали и высушивали. Спектры флуоресценции пирена, трипафлавина и эозина регистрировали в растворах и в твердой фазе сорбента на характеристических длинах волн возбуждения 320, 460, 500 нм, соответственно.

Использовали сорбционные матрицы, полученные в лабораторных условиях, и коммерческие образцы полисахаридных материалов (табл. 1).

В экспериментах с пиреном было установлено, что только на лабораторной пленке из диацетата целлюлозы (ДАЦ) проявляется сигнал ТФЛ пирена при используемой в работе концентрации ( $10^{-7}$  моль/л) вещества в сорбате (рис. 1). Сравнительные исследования [1, 2] позволили заключить, что совокупность свойств матрицы ДАЦ – непрозрачность, гладкая поверхность, мелкопористая структура ( $0.2 \pm 0.1$  отн. ед.), размер пор 100 – 500 нм, потенциал поверхности  $\xi = -32.0 \pm 2.0$  мВ – обуславливают высокие показатели сорбции и люминесценции ПАУ в твердой фазе сорбента.

Оказалось, что добавление в анализируемый раствор пирена небольших количеств диметилсульфоксида или ПАВ, а также введение последнего в структуру твердофазной пленочной матрицы позволяет значимо повысить эффективность сорбции вещества и интенсивность его флуоресценции в фазе сорбента. Проведенные эксперименты легли в основу разработки способа количественного определения ПАУ в водных средах методом ТФЛ на пленочных матрицах из ДАЦ. На примере пирена показана возможность

достоверного определения ПАУ на матрице ДАЦ в интервале концентраций люминофора в сорбате  $2 \cdot 10^{-6} - 2 \cdot 10^{-8}$  г/л [3].

Таблица 1

Сорбционные матрицы, использованные в исследованиях

Сокращенное название матрицы	Описание морфологии и компонентного состава матрицы
ХТЗ	Пленка, полученная из 4% водного раствора хитозана (ММ = 35 кДа) и переведенная в О-форму нагреванием при 90°C
ХТЗ МК	Пленка, полученная из 5% раствора хитозана (ММ = 200 кДа) в 4% муравьиной кислоте и переведенная в О-форму в среде 5% NaOH
ХТЗ УК	Пленка, полученная из 2% раствора хитозана (ММ = 200 кДа) в 1% уксусной кислоте и переведенная в О-форму в среде 5% NaOH
ХТЗ <sub>2сл</sub>	Двухслойная пленка: нижний слой – фильтровальная бумага, верхний – пленка С-формы, полученная из 4% водного раствора хитозана (ММ = 35 кДа)
ХТЗ <sub>3сл</sub>	Трехслойная пленка: средний слой – фильтровальная бумага, нижний и верхний слой – пленка С-формы, полученная из 4% водного раствора хитозана (ММ = 35 кДа)
Ц	Фильтровальная целлюлозная бумага марки «красная лента»
НЦ	Пленка на основе нитрата целлюлозы с диаметром пор 0.45 мкм, коммерческий продукт фирмы <i>Schleicher &amp; Schuell</i> .
АС+ХТЗ	Сорбционный элемент на основе акрилового сополимера с хитозаном, ОАО «АКРИПОЛ», г. Саратов
КАС+ХТЗ	Сорбционный элемент на основе карбоксилатсодержащего акрилового сополимера с хитозаном, ОАО «АКРИПОЛ», г. Саратов
ДАЦ	Пленка из диацетата целлюлозы (ММ = 77 кДа, степень ацетилирования 55%, влажность 3%), полученная по методике [2, 3]
Мембрана ДАЦ	Коммерческая мембрана из диацетата целлюлозы

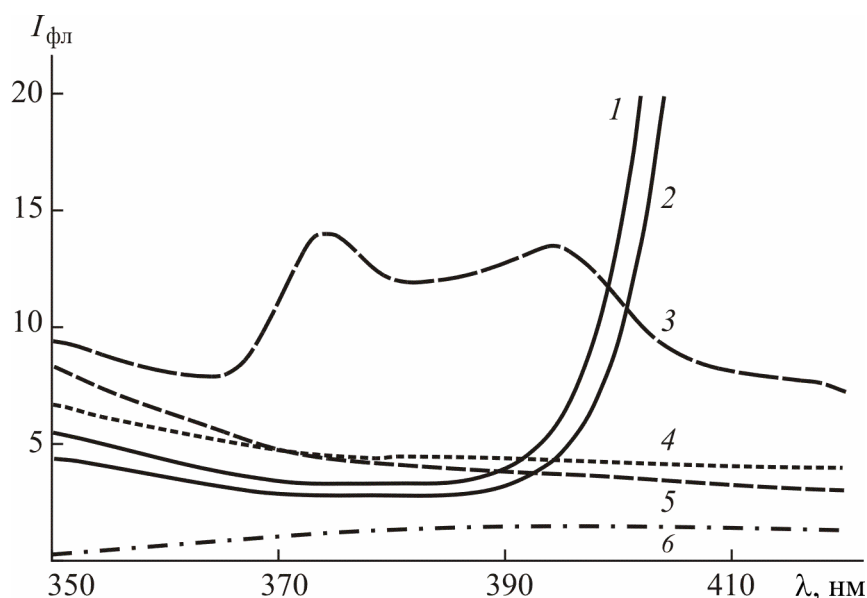


Рис. 1. Спектры ТФЛ пирена ( $\lambda_{\text{возб}} = 320$  нм) на матрицах различной природы: АС+ХТЗ (1), КАС+ХТЗ (2), ДАЦ (3), Ц (4), мембрана ДАЦ (5), ХТЗ (6).

В экспериментах с гидрофильными зондами оценивалась степень сорбции красителя матрицей и интенсивность его флуоресценции в фазе сорбента (табл. 2). Показателем сорбции являлась степень извлечения ( $R$ , %) зонда сорбентом:

$$R = \frac{I_{\text{фл}} - I'_{\text{фл}}}{I_{\text{фл}}} \cdot 100\%,$$

где  $I_{\text{фл}}$  и  $I'_{\text{фл}}$  – максимальное значение интенсивности флуоресценции зонда в растворе до и после сорбционного концентрирования.

Таблица 2

Показатели сорбции и флуоресценции эозина и трипафлавина на полисахаридных матрицах

Сокращенное название матрицы	Степень извлечения R, %		$I_{\text{ТФЛ}}$ , отн. ед.		$I_{\text{ТФЛ}}/I_{\text{фл}}$ в растворе, отн. ед.	
	Эозин	Трипафлавин	Эозин	Трипафлавин	Эозин	Трипафлавин
ХТЗ	34±1	6±1	6.3±1.2	47.9±2.3	0.39	0.74
ХТЗ·МК	2±1	1,5±1	38.1±2.5	1.6±0.5	2.38↑	0.02
ХТЗ·УК	30±2	26±2	26.9±1.6	42.7±2.0	1.68↑	0.66
ХТЗ <sub>2сл</sub>	93±1	22±2	11.2±1.8	67.2±3.6	0.7	1.04
ХТЗ <sub>3сл</sub>	88±1	23±2	29.2±3.1	138.5±5.4	1.82↑	2.15↑
Ц	11±2	92±1	10.8±2.3	168.3±4.8	0.67	2.61↑
НЦ	10±2	91±1	5.3±0.9	28.7±2.4	0.33	0.44
АС+ХТЗ	35±1	32±1	16.3±2.0	89.9±4.2	1.0	1.39↑
КАС+ХТЗ	32±1	42±2	6.9±1.3	163.8±6.1	0.43	2.54↑
ДАЦ	33±2	31±1	15.0±1.8	263.6±7.5	0.94	4.09↑

Отмечена наибольшая степень извлечения трипафлавина матрицами из целлюлозы и нитрата целлюлозы, эозина – бислойнными и трехслойными матрицами из хитозана С-формы и целлюлозы. Выявлены матрицы с наибольшим сигналом ТФЛ зондов: для трипафлавина – ДАЦ, для эозина – матрица ХТЗ·МК и трехслойная матрица из хитозана. Интенсивность флуоресценции зондов на данных матрицах выше, чем в растворах, в 4, 2.4 и 1.8 раз, соответственно. Данные матрицы могут быть использованы для разработки хемосенсоров.

Таким образом, разработанные нами пленочные матрицы из ДАЦ весьма эффективны в определении следовых количеств экотоксикантов ПАУ, а также могут служить для иммобилизации зондов семейства акридина. Матрицы из хитозана обладают сродством к ксантоновым красителям что может найти применение при создании хемо- и биосенсоров.

#### Литература

1. Шиповская А.Б., Рогачева С.М., Губина Т.И. Полисахаридные матрицы в люминесцентном анализе экотоксикантов // Саратов: Изд-во Сарат. ун-та. 2018. 112 с.
2. Rogacheva S.M., Volkova E.V., Strashko A.V., Sirotina A.V., Shipovskaya A.B., Gubina T.I. // Известия ВУЗов. Химия и химич. технология. 2016. Т.59. №12. С.80-86.
3. Страшко А.В., Губина Т.И., Рогачева С.М., Шиповская А.Б., Волкова Е.В. Сорбционно-флуоресцентный способ количественного определения содержания полициклических ароматических углеводородов в водных растворах // Патент № 2647475 РФ. 2018. Б.И. №8.

## К ВОПРОСУ О ПЕРСПЕКТИВАХ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРИРОДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ДЛЯ БОРЬБЫ С БИОПЛЕНКАМИ ПАТОГЕННЫХ МИКРООРГАНИЗМОВ

З.Ю. Хапцев

ФГБОУ ВО Саратовский государственный аграрный университет им. Н.И. Вавилова,  
г. Саратов, dfst@list.ru

Долгое время (со времен введения в микробиологическую практику плотных питательных сред Р. Кохом) в микробиологии доминировала теория “чистых культур”, благодаря которой были выделены возбудители многих инфекционных заболеваний, достигнуты успехи в изучении мира микробов, были усовершенствованы методы систематики и классификации микроорганизмов. Однако, такой подход не всегда учитывал вопросы микробной экологии. [1]. Поэтому открытие и изучение биопленок является одним из наиболее важных достижений медицинской и клинической микробиологии последних 20 лет. Все представители нормальной микрофлоры в организме человека существуют в составе биопленок. С их образования также начинается развитие любой инфекции [2].

В настоящее время достоверно установлено, что биопленки являются наиболее распространенным способом роста бактерий в природе. Биопленки с высокой устойчивостью к антибиотикам и противомикробным препаратам являются источником более 65 процентов инфекций, связанных со здравоохранением, которые, по данным ВОЗ, ежегодно поражают 1,4 миллиона человек. Биопленки участвуют в 80 процентах всех микробных инфекций в организме, в том числе связанных с медицинскими устройствами, такими как катетеры, эндотрахеальные трубки, протезы суставов и клапаны сердца. Биопленки также являются основными причинами инфекций среднего уха, кариеса, гингивита, простатита и муковисцидоза. Важно отметить, что биопленки также значительно задерживают заживление ран и снижают антимикробную эффективность при ранах, подверженных риску или инфицированных кожных ран. Большой урон биопленки вызывают и в ветеринарии, вызывая в частности, трудно поддающиеся лечению маститы у животных. Биопленки могут быть представлены штаммами как одного вида микроорганизмов, так и нескольких (в основном это представители бактерий или грибов).

Существование бактерий внутри биопленок обеспечивает им много преимуществ по сравнению с изолированными клетками. Для практической медицины и ветеринарии особенно важно, что бактерии в биопленках обладают повышенной выживаемостью в присутствии агрессивных веществ, факторов иммунной защиты и антибиотиков. Бактерии и грибы в биопленках выживают в присутствии антибиотиков в количествах в 500-1000 раз больших, чем их минимальная подавляющая концентрация *in vitro*. Объясняется это прежде всего тем, что даже при условии гибели большей части микробной популяции биопленки, небольшая для резистентных клеток остается жизнеспособной [2, 3].

Из патогенных и условно-патогенных микроорганизмов способность образовывать биопленки описана у золотистого стафилококка, эпидермальный стафилококка, маститного стрептококка, фекального энтерококка, кишечной палочки, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus mutans*, бактерий из рода *Acinetobacter* и ряда других микроорганизмов.

Учитывая то, что биопленки устойчивы к традиционным методам антибактериальной терапии, а также возникающие в связи с этим проблемы в медицине и ветеринарии в последние годы идет активный поиск веществ, в том числе природного происхождения, способствующих разрушению биопленок. Причем исследуется возможность применения этих веществ как в чистом виде, так и в сочетании с антибиотиками.

Согласно проведенным в последние годы исследованиям одними из перспективных соединений являются природные полимеры. Так, к примеру, установлено, что хитозан и его производные проявляют антибиопленочную активность и способны повреждать биопленки, образованные микробами. Основным механизмом при этом является проникновение в биопленки благодаря способности катионного хитозана разрушать отрицательно заряженные клеточные мембраны, когда микробы оседают на поверхности субстрата [5, 6]. Так, к примеру, в некоторых исследованиях сообщалось о антибиопленочном эффекте гидрогеля низкомолекулярного хитозана при лечении хронического мастита крупного рогатого скота, вызванного *Staphylococcus spp.* [9]. Хороший эффект дает комбинация хитозана с антибиотиками макролидами и аминогликозидами [7, 8]. Вместе с тем, разрабатываются лекарственные препараты хитозана в сочетании с растительными экстрактами. Высокоэффективным ингибитором в отношении биопленкообразующего штамма *Streptococcus mutans* оказался препарат, состоящий из эфирных масел мяты перечной, помещенных в хитозановый наногель [12].

Еще одним направлением использования хитозана является иммобилизация на его поверхности ферментов микроорганизмов из рода *Bacillus*. Высокую эффективность в отношении биопленок золотистого стафилококка показали хитозановые пленки, содержащие протеазы из *Bacillus licheniformis* и нейтразы из *Bacillus amyloliquefaciens* [11].

Помимо медицины и ветеринарии возможно использование хитозана и его производных в пищевой промышленности в качестве альтернативы химическим консервантам. При этом доказано ингибирование бактериальной адгезии и образования биопленки анионным хитозаном (сульфонированный хитозан) и катионным хитозаном (хитозан гидрохлорид) против *P. aeruginosa* [10], кроме того достоверно установлено ингибирующее действие пищевого хитозана на биопленку, снижение метаболической активности и секрецию внеклеточного полисахарида другого пищевого патогена - *Vibrio parahaemolyticus* [4].

Таким образом, уже в настоящее время можно с уверенностью сказать, что способность хитозана и его производных разрушать бактериальные биопленки, имеет большие перспективы для практического применения в медицине, ветеринарии и пищевой промышленности.

#### Литература

1. Николаев Ю.А., Плакунов В.К. Биопленка - "город микробов" или аналог многоклеточного организма? // Микробиология. 2007. №2. С.149-165.
2. Пронина Е.А., Швиденко И.Г., Шуб Г.М. Формирование бактериальных биопленок под воздействием электромагнитного излучения // Фундаментальные исследования. 2010. №10. С.40-45.
3. Соколов Д.М., Соколов М.С. Популяционная форма бактерий как форма их эволюционной адаптации // Агро XXI. 2013. №4-6. С.4-6.
4. Xie T. et al. Antibacterial activity of food-grade chitosan against *Vibrio parahaemolyticus* biofilms Author links open overlay panel // Microbial Pathogenesis. 2017. Vol.110. P.291-297. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2017.07.011>.
5. Carlson R.P. Taffs R., Davison W.M., Stewart P.S. Anti-biofilm properties of chitosan-coated surfaces // J. Biomater. Sci. Polym. 2008. №19. P.1035-1046.
6. Rabea E.I. et al. Chitosan as antimicrobial agent: applications and mode of action // Biomacromolecules. 2003. №4. P.1457-1465.
7. Zhang A. et al. Chitosan Coupling Makes Microbial Biofilms Susceptible to Antibiotics // Jinyou Duan. Sci. Rep. 2013. №3. С.3364. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://10.1038/srep03364>.
8. Felipe V. et al. Chitosan disrupts biofilm formation and promotes biofilm eradication in *Staphylococcus* species isolated from bovine mastitis // International Journal of Biological Macromolecules. 2019. №126. P.60-67. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S014181301836015X?via%3Dihub>.
9. Lanctôt S. et al. Effect of intramammary infusion of chitosan hydrogels at drying-off on bovine mammary gland involution // Dairy Sci. 2016. P.2269-2281. [Электронный ресурс]. Режим доступа:



<https://doi.org/10.3168/jds.2016-12087>).

10. Liu Y. et al. Inhibition of bacterial adhesion and biofilm formation of sulfonated chitosan against *Pseudomonas aeruginosa* // *Carbohydrate Polymers*. 2018. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2018.11.015>.

11. Elchinger P.-H. et al. Immobilization of proteases on chitosan for the development of films with anti-biofilm properties // *International Journal of Biological Macromolecules*. 2015. Vol.72. P.1063-1068. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0141813014006758?via%3Dihub>

12. Ashrafi B. et al. *Mentha piperita* essential oils loaded in a chitosan nanogel with inhibitory effect on biofilm formation against *S. mutans* on the dental surface // *Carbohydrate Polymers*. 2019. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2019.02.018>.

## БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА ВЫСШИХ ГРИБОВ В БИОСИСТЕМАХ С ПРОИЗВОДНЫМИ КУМАРИНА

О.М. Цивилева<sup>1</sup>, Д.Н. Ибрагимова<sup>2</sup>, О.В. Кофтин<sup>1</sup>, А.А. Аниськов<sup>2</sup>, О.В. Федотова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Институт биохимии и физиологии растений и микроорганизмов Российской академии наук, г. Саратов, tsivileva@ibppm.ru

<sup>2</sup>Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского, г. Саратов, ichem@info.sgu.ru

Многочисленные и разнообразные свойства мицелиальных культур и плодовых тел грибов - макромицетов, полезные в биотехнологическом и биомедицинском плане (питательные, лигнинолитические, фармакологические, среди которых противоопухолевые, гипогликемические, гиполипидемические, гипотензивные, иммуномодулирующие, противогрибковые, бактерицидные, антиоксидантные, нейропротективные, гепатопротективные и другие), обусловлены уникальным сочетанием продуктов обмена веществ. Широкий спектр биологически активных грибных метаболитов представлен высокомолекулярными белковыми, углеводными, липидными субстанциями, а также низкомолекулярными соединениями как аминокислотной, моносахаридной, жирнокислотной природы, так и не принадлежащими к этим доминирующим в химическом составе грибной культуры группам соединений.

В лаборатории микробиологии ИБФРМ РАН на протяжении последних двух десятилетий проводятся активные научные исследования перспективных микологических объектов поверхностного и погруженного культивирования с целью получения новой информации о биологически активных соединениях таких родов ксилотрофных базидиомицетов, как *Armillaria*, *Flammulina*, *Ganoderma*, *Grifola*, *Laetiporus*, *Lentinula*, *Pleurotus* и др. Фундаментальный аспект проблемы подкрепляется разработками в рамках концепции использования базидиальных культивируемых грибов как перспективного экологически чистого сырья для создания лечебно-профилактических препаратов.

Требуют углубленного изучения механизмы, регулирующие метаболизм грибных клеток под влиянием внешних факторов. Идентифицированные внеклеточные соединения, участвующие в адаптации микроорганизмов к неблагоприятным условиям среды, по химической природе относятся к разным типам. Они представлены белками, углеводородами, органическими кислотами, нуклеотидами, аминокислотами, липопептидами, летучими соединениями [1], однако большая часть таких соединений остается неидентифицированной. Остается актуальной проблема установления механизма действия, продуктов биотрансформации, синтеза производных и комплексов с биогенными металлами, выделения из биологических объектов перспективных биорегуляторов, большинство из которых совершенно не исследовано в связи с жизнедеятельностью базидиомицетов. К таковым относятся растительные кумарины.

Интерес к производным кумарина обусловлен как их широким практическим применением, так и уникальной реакционной способностью хромен-2-оновой системы в структуре молекул, которая может проявлять свойства ароматического кольца, алкена или ненасыщенного лактона. Получено много доказательств широкого спектра биологического действия хромен-2-онов (кумаринов) природного и синтетического происхождения как основы малотоксичных и высокоэффективных лекарственных препаратов.

Кумарины распространены в растительном мире. Естественно предположить, что многие хромен-2-оны способны вовлекаться в биологические процессы, будучи структурно схожими с веществами фитоисхождения. Однако практически отсутствуют работы, связанные с выявлением и исследованием действия соединений этого класса в отношении базидиомицетов. Одним из направлений наших исследований стало выявление антимикробных и ростостимулирующих свойств метаболитов грибных культур,

полученных в условиях выращивания в присутствии соединений кумариновой природы и их комплексов с биогенными металлами(II), характеристика эффекта низкомолекулярных добавок и оценка перспектив биотехнологического использования. В качестве компонентов питательных сред грибов изучены синтезированные (каф. органической и биоорганической химии СГУ) производные кумарина.

Единичные работы указывают на антимикробную активность некоторых кумаринов (в частности, 3-оксикумаринов) [2]. Мы исследовали антибактериальную активность продуктов из мицелиальной биомассы в отношении бактериальных тест-систем, выбранных на основе Специализированной научной коллекции ИБФРМ РАН (WFCC номер 975, WDCM номер 1021)) Результаты определения чувствительности фитопатогенов к биоагентам грибного происхождения позволили заключить, что базидиомицеты рода *Ganoderma*, культивируемые в присутствии некоторых производных кумарина, могут служить перспективным источником антибактериальных агентов в отношении *Xanthomonas campestris*, *Pseudomonas fluorescens*, *Micrococcus luteus*, *Pectobacterium atrosepticum*. Выявлена умеренная бактерицидная активность субстанций из *Ganoderma valesiacum*, особенно в присутствии 4-гидрокси-3-(3-оксо-1-(3-нитрофенил)-3-фенилпропил)-хромен-2-она. Получение внутриклеточных субстанций грибного происхождения при исключении азотсодержащего производного кумарина из питательных сред базидиомицетов приводит к резко сниженной способности подавлять изученные фитопатогенные бактерии. Необходимы дальнейшие исследования видоспецифических особенностей проявления антибактериального эффекта внутриклеточных биополимеров, полученных на основе культур разной систематической принадлежности.

Комплексообразующая способность хромен-2-она и его замещенных изучена мало. Имеющиеся в литературе данные о комплексах самого хромен-2-она ограничены практически несколькими работами. Что касается комплексов с каким-либо производным 4-гидроксикумарина, нами обнаружены только сведения о комплексе редкоземельного металла неодима(III) с 4-гидрокси-3-(1-(4-нитрофенил)3-оксобутил)-2Н-хромен-2-оном (аценокумаролом) [3]. Получение и исследование комплексов 3-замещенных 2Н-хромен-2-онов с солями биогенных металлов позволило бы значительно расширить представление не только о реакционной способности представителей вышеупомянутого класса соединений, но и о возможности их практического применения, в том числе биологической активности в координированном состоянии.

Изучение биологической активности комплексов биометаллов(II) с лигандами - производными 4-гидроксикумарина мы проводили с использованием базидиомицетов родов *Ganoderma*, *Grifola*, *Laetiporus*, *Lentinula*, *Pleurotus*, имеющих в коллекции лаборатории микробиологии ИБФРМ РАН. Синтезировали комплексы Cu(II), Mn(II), Zn(II) с 4-гидрокси-3-(3-оксо-1,3-дифенилпропил)-хромен-2-оном и 4-гидрокси-3-(3-оксо-1-(3-нитрофенил)-3-фенилпропил)-хромен-2-оном. Выявили антибактериальную активность продуктов биотрансформации полученных комплексов базидиомицетами против ряда фитопатогенных бактерий. Более высокую в большинстве случаев эффективность соединения 4-гидрокси-3-(3-оксо-1,3-дифенилпропил)-хромен-2-он в виде комплексов с биогенными металлами(II) можно представить в порядке убывания: Cu>>Zn>Mn для большинства изученных базидиомицетов. Внеклеточные метаболиты *Laetiporus sulphureus*, *Lentinula edodes* способствовали формированию субстанций с более выраженной бактерицидной активностью. Лидером в отношении антибактериальной активности внеклеточных метаболитов оказался комплекс Cu(II) с 4-гидрокси-3-(3-оксо-1,3-дифенилпропил)-хромен-2-оном. Имеется возможность создания на данной основе новых биопрепаратов – факторов регуляции устойчивости растений к фитопатогенам.

Характеризация антибактериального действия метаболитов культур базидиомицетов, полученных в условиях выращивания в присутствии соединений кумариновой природы, и изучение биотрансформации синтетических кумаринов физико-химическими методами

позволило выявить особенности состава биосубстанций с высокой антимикробной активностью у базидиомицетов. Показано, что 4-гидроксикумарины перспективны как биологически активные соединения в решении некоторых проблем культивирования высших грибов и защиты растений.

Свойства 3-замещенных (4-гидрокси)-2Н-хромен-2-онов не были описаны в периодической печати еще 6 лет назад, но к настоящему времени выявлен потенциал их биологической активности. Представляется, что он связан с наличием карбонильных групп различного характера (кетонной и лактонной), гетероциклической системы, способной к рециклизации [4], некоторыми другими факторами. В нашей работе при исследовании влияния систем, содержащих 4-гидроксикумариновый фрагмент, на плодоношение высших грибов оказалось, что роль индуктора способно играть вещество кумариновой природы. Эффект действия препаратов из класса антиоксидантов, к которым относят и кумарин-содержащие субстанции, может быть связан не только с их антиоксидантными свойствами, но также с их воздействием на различные сигнальные системы. Полиоксосоединения лактонной природы 2Н-хромен-2-онового ряда способны участвовать как в процессе антиоксидантной защиты, так и в индукции апоптоза, и, аналогично другим биологически активным соединениям, осуществлять указанные эффекты путем прямого взаимодействия с белками или при ингибировании их экспрессии. По-видимому, рассматриваемые производные кумарина оказывают воздействие на сигнальные системы грибных клеток, в том числе на молекулярные мишени путей апоптоза. При неблагоприятных условиях роста культур базидиомицетов возникают биохимические условия возникновения стадий морфогенеза, предшествующих плодоношению. Может происходить взаимодействие соединений-добавок с важнейшими биологически активными соединениями (как антиоксидантной природы, так и вызывающими окислительный стресс; с соединениями другой природы, принимающими участие в цитодифференцировке у высших грибов), что и стимулирует плодоношение.

Исследования биологически активных веществ грибного происхождения обладают не только фундаментально-научной, но и практической значимостью, способствуя развитию биотехнологии получения ценнейших продуктов из мицелиальной биомассы и культуральной среды. Исследование условий и продуктов биотрансформации природных и синтетических кумаринов культурами высших грибов представляется своевременной и актуальной задачей поиска материалов для сельскохозяйственных и биомедицинских технологий. В нашей работе впервые для грибов на примере ряда культур ксилотрофных базидиомицетов разных экологических ниш изучен биосинтез и экзогенное действие важных биологически активных производных кумарина. Показано, что соединения, молекулы которых содержат катион биометалла и 4-гидрокси-кумариновый фрагмент, способны выступать в качестве эффекторов формирования защитных систем базидиомицетов при различных стрессовых воздействиях.

#### Литература

1. Николаев Ю.А. // Прикл. биохимия и микробиология. 2004. Т.40. №4. С.387-397.
2. Ryzhenko L.M., Shebaldova A.D., Khidekel M.L. // Russ. Chem. Bull. 1983. V. 32. N1. P.183-184.
3. Kostova I.P., Malonov I.I., Radulova M.K. // Acta Pharm. 2004. V.54. P.37-47.
4. Kumargalieva (Ibragimova) D.N., Fedotova O.V., Mazhukina O.A. // Izv. Saratov. Univ. Nov. Ser. Ser. Khim. Biol. Ekol. 2013. V.13. N.4. P.19-23.

## НАНООБЪЕКТЫ И НАНОТЕХНОЛОГИИ В РАЗДЕЛЕНИИ И КОНЦЕНТРИРОВАНИИ

С.Н. Штыков

Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского, г. Саратов, shtykovsn@mail.ru

Сложный состав растительных и биологических материалов и следовые количества биологически активных веществ, которые необходимо определять, требуют разработки и совершенствования методов их разделения и концентрирования. Наряду с традиционными подходами, связанными с применением сорбционных методов, различных вариантов твердофазной экстракции и микроэкстракции, жидкость-жидкостной экстракции и микроэкстракции, высокоэффективной жидкостной хроматографии в последние 1-15 лет широкое распространение получили новые варианты этих методов, основанные на использовании нанообъектов и нанотехнологий, составляющих предмет наноаналитики [1-5].

Согласно концепции наноаналитики необходимо отдельно рассматривать два вида нанообъектов, применяемых в разделии и концентрировании, - жидкие и твердые [1]. К жидким относят наноразмерные объекты, присутствующие только в так называемых организованных растворах (мицеллы, микроэмульсии, везикулы, липосомы, циклодекстрины, каликсарены и т.д.), природа (механизм) разделения и концентрирования которых основаны на явлении селективной солубилизации или образовании комплексов включения «гость-хозяин». Это происходит в результате комплекса взаимодействий (электростатических, гидрофобных, донорно-акцепторных), приводящих к переходу молекулы из растворителя (дисперсионной среды) в объем нанообъекта (дисперсную псевдофазу) среда внутри которой имеет другую полярность. Они применяются в мицеллярной (микроэмульсионной, циклодекстриновой) экстракции, когда наноразмерные объекты при определенных условиях выделяют в отдельную макрофазу, в которой аналит определяют сразу спектрометрическим или электрохимическим методами, а в случае сложных смесей сочетают с методами мицеллярной жидкостной хроматографии, капиллярного электрофореза, который получил новое название мицеллярной (микроэмульсионной, циклодекстриновой) электрокинетической хроматографии. Появились методы мицеллярной ультрафильтрации и мицеллярного ультрацентрифугирования, мицеллярной ТСХ и флотации.

В последние 10 лет наиболее широкое распространение получили твердые наносорбенты, которые включают нуль-, одно-, двух- и трехмерные наноматериалы. По природе сорбента различают металлические, углеродные (фуллерены, нанотрубки, графен, оксид графена, наноалмазы), полимерные наноматериалы и наноматериалы на основе оксидов металлов и оксидов неметаллов. Из-за высокой активности наночастиц их поверхность обычно защищают и, одновременно, для лучшего связывания аналита, функционализируют ионами поверхностно-активных веществ, многозарядными органическими или полиэлектролитными молекулами, а для улучшения селективности применяют молекулярный импринтинг [6, 7].

Другой тенденцией, получившей наибольшее распространение, является использование композиционных наноматериалов типа ядро-оболочка, количество композиционных слоев которых достигает 3-5 [7]. Третья тенденция в этой области состоит в комбинировании таких наноматериалов с различными видами техники сорбции, такими как твердофазная экстракция (ТФЭ), дисперсионная ТФЭ, магнитная ТФЭ, различные варианты капиллярной микроТФЭ, или микроэкстракции при нанесении наносорбента на мешалку, а также волоконные или нетканые сорбенты, полученные методом электроформования [2, 3]. Кроме того твердые сорбенты применяют в жидкость-

жидкостной экстракции или капиллярном электрофорезе в качестве псевдостационарной фазы [8] или для модификации сорбентов в жидкостной хроматографии [9].

В последнее время твердые и жидкие нанобъекты пытаются комбинировать, разрабатывать автоматизированные методики, сочетающие концентрирование, разделение и определение в одном аналитическом цикле с применением нанотехнологий, например нанофлюидных устройств [10, 11]. Во всех случаях для проведения сорбции и концентрирования неорганических, органических, биоорганических веществ требуются миллиграммы сорбента, обладающего удельной поверхностью в сотни и тысячи м<sup>2</sup>/г. Рассмотрены достоинства и недостатки применения жидких и твердых нанобъектов для разделения и концентрирования некоторых реальных объектов.

#### Литература

1. Shtykov S.N. Nanoanalytics: definitions, classification, history and primary advances // In: Nanoanalytics: Nanoobjects and Nanotechnologies in Analytical Chemistry. Chapter 1. De Gruyter. Berlin, Germany. 2018. P.3-52.
2. Hu B., He M., Chen B. Nanometer-sized materials for solid-phase extraction of trace elements // Anal. Bioanal. Chem. 2015. Vol.410. №10. P.2685-2710.
3. Ahmadi M., Elmongy H., Tayyebeh Madrakian T., Mohamed Abdel-Rehim M. Nanomaterials as sorbents for sample preparation in bioanalysis: A review // Anal. Chim. Acta. 2017. Vol.958. P.1-21.
4. Ferrera Z.S., Sanz C.P., Santana C.M., Rodriguez J.J.S. The use of micellar systems in the extraction and pre-concentration of organic pollutants in environmental samples // Trends Anal. Chem. 2004. Vol. 23. №7. P.469-479.
5. Castillo-García M.L., Aguilar-Caballos M.P., Gómez-Hens A. Nanomaterials as tools in chromatographic methods // Trends Anal. Chem. 2016. Vol.82. P.385-393.
6. Hu Y., Pan J., Zhang K., Lian H., Li G. Novel applications of molecularly imprinted polymers in sample preparation // Trends Anal. Chem. 2013. Vol.43. P.37-52.
7. Reyes-Gallardo E.M., Lucena R., Cárdenas S., Valcárcel M. Polymer–nanoparticles composites in bioanalytical sample preparation // Bioanalysis. 2015. Vol.7. №14. P.1723-1730.
8. Matczuk M., Legat J., Shtykov S.N., Jarosz M., Timerbaev A.R. Characterization of the protein corona of gold nanoparticles by an advanced treatment of CE-ICP-MS data // Electrophoresis. 2016. Vol.37. №15-16. P.2257-2259.
9. Nesterenko E.P., Nesterenko P.N., Connolly D., Xiaoyun He X., Patrick Floris P., Duffy E., Paull P. Nano-particle modified stationary phases for high-performance liquid chromatography // Analyst. 2013. Vol.138. P.4229-4254.
10. Passos M.L.C., Pinto P.C.A.G., Santos J.L.M., M. Saraiva L.M.F.S., Araujo A.R.T.S. Nanoparticle-based assays in automated flow systems: A review // Anal. Chim. Acta. 2015. Vol.889. P.22-34.
11. Piruska A., Gong M., Sweedler J.V., Bohn P.W. Nanofluidics in chemical analysis // Chem. Soc. Rev. 2010. Vol.39. P.1060-1072.

*Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 18-03-01029а).*

**Секция  
«Современная  
аналитическая химия  
биологически активных  
веществ»**

# Устные доклады

## ВЛИЯНИЕ СОСТАВА СМЕСИ ГИПРОМЕЛЛОЗ В ТАБЛЕТКАХ МЕТОПРОЛОЛА СУКЦИНАТА НА СКОРОСТЬ ЕГО ВЫСВОБОЖДЕНИЯ *IN VITRO*

М.В. Васильева<sup>1</sup>, Т.С. Капралова<sup>2</sup>, О.П. Осипова<sup>2</sup>, Л.В. Потапова<sup>1</sup>, Л.В. Потапова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ООО «ПРАНАФАРМ», г. Самара, wilinwen@mail.ru

<sup>2</sup>Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королева, г. Самара

В настоящее время важной и актуальной задачей для фармацевтики является технология производства пролонгированных лекарственных средств. Целью разработки этих технологий является создание таких систем доставки лекарств, которые обеспечивают равномерное поступление лекарственного средства в просвет пищеварительного тракта и, соответственно, приводят к поддержанию однородной концентрации лекарственного средства в крови. Такой фармакокинетический профиль, с одной стороны, приведет к повышению эффективности препарата, а с другой стороны, предотвратит развитие побочных эффектов на фоне быстрого всасывания препарата и создания его пиковых концентраций в крови. Продление терапевтического эффекта препарата достигается, как правило, с помощью вспомогательных веществ. С появлением дженериков тесно связана проблема определения их биоэквивалентности. Для подтверждения биоэквивалентности лекарственных препаратов используются испытания *in vivo* и испытания *in vitro* по тесту «Растворение». Однако, исследование *in vivo* требуют значительных денежных затрат, а также пациентов-добровольцев, которые по сути подвергаются определенному риску, участвуя в клинических испытаниях лекарственных препаратов. Альтернативным способом определения качества и эффективности препаратов-дженериков, является тест «Растворение», который характеризует скорость и степень высвобождения активного вещества из пероральных лекарственных форм в модельных условиях. Одним из самых распространенных в мире препаратов является кардиоселективный  $\beta$ -адреноблокатор метопролол, выпускающийся в форме таблеток как с обычным, так и с модифицированным (пролонгированным) высвобождением.

Целью данной работы являлось изучение профилей растворения высвобождения метопролола сукцината из таблеток при варьировании состава пролонгаторов, представляющих собой производные гипромеллозы.

Для оценки растворения метопролола сукцината использовали прибор Тестер-растворения "PTW 120D" ("PharmaTest", Германия). Испытуемый образец (две таблетки дозировкой 25 мг) помещали в сухую корзинку, которую опускали в среду растворения объемом 900/1000 мл так, чтобы расстояние до дна сосуда было  $20 \pm 2$  мм. Сосуд закрывали крышкой, и запускали созданную и сохраненную в памяти тестора программу растворения. Через фиксированные промежутки времени отбирали по 10 мл раствора, фильтровали через мембранный фильтр с диаметром пор 0,45 мкм.

Количественное определение действующего вещества, перешедшего в раствор определяли методом УФ спектрофотометрии на спектрофотометре СФ-2000 (ООО «ОКБ Спектр», г. Санкт-Петербург, Россия). Оптическую плотность полученного испытуемого раствора и стандартного раствора метопролола измеряли при длине волны 275 нм. В качестве раствора сравнения использовали 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты (pH=1,2). Анализ проводили с использованием метода внешнего стандарта.



С помощью теста растворения с последующим УФ-спектрофотометрическим определением метопролола было изучено влияние двух пролонгаторов – этилцеллюлозы и гидроксипропилметилцеллюлозы – на профиль высвобождения метопролола сукцината из таблеток. Эти производные целлюлозы отличаются друг от друга растворимостью в воде: этилцеллюлоза практически нерастворима, а гидроксипропилметилцеллюлоза – малорастворима.

Предполагалось, что чем ниже растворимость модифицированной целлюлозы и чем больше в составе пролонгатора такой целлюлозы, тем медленнее будет высвобождаться действующее вещество. Однако, установлено, что при используемой технологии таблетирования этилцеллюлоза не препятствует высвобождению метопролола, в то время как таблетки, имеющие в составе гидроксипропилметилцеллюлозу, растворяются с образованием гелевого слоя, который снижает скорость высвобождению лекарственного вещества из таблетки. Таким образом, наблюдалось закономерное уменьшение скорости высвобождения метопролола при уменьшении доли этилцеллюлозы и увеличении доли гидроксипропилметилцеллюлозы в составе пролонгатора (рисунок 1).

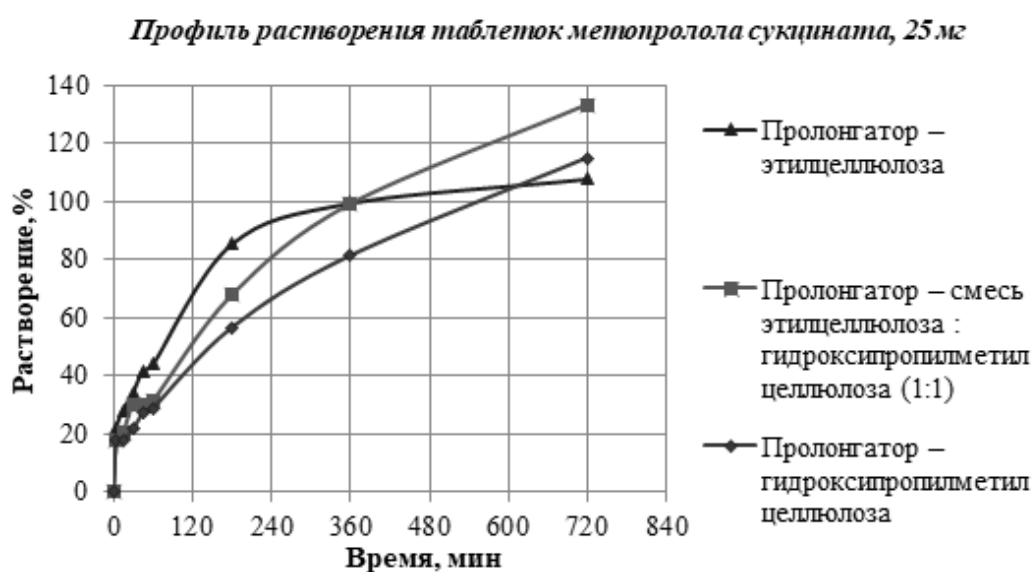


Рис. 1. Профили растворения таблеток метопролола сукцината дозировкой 25 мг, имеющих в составе различные пролонгаторы.

Показано, что при добавлении в качестве пролонгатора в состав таблеток гидроксипропилметилцеллюлозы удается отсрочить время высвобождения метопролола более чем на 12 часов, в то время как при использовании этилцеллюлозы в качестве пролонгатора уже через 2 часа метопролол высвобождался в раствор более чем на 85% от номинального содержания.

С использованием результатов, полученных при исследовании влияния состава пролонгатора на кинетику высвобождения метопролола из таблеток, полученных методом влажного гранулирования, были изготовлены таблетки метопролола сукцината с модифицированным высвобождением при использовании в качестве пролонгатора гидроксипропилметилцеллюлозы. Для них *in vitro* был проведен тест по изучению сравнительной кинетики растворения и подтверждена их биоэквивалентность с оригинальным препаратом «Беталок ЗОК».

Опытная партия таблеток нового дженерика метопролола сукцината, полученная с использованием разработанного состава была произведена в ООО «Пранафарм» (г. Самара) и отправлена для проведения дальнейших доклинических и клинических испытаний.

# ПРИМЕНЕНИЕ НАНОМАГНЕТИТА ДЛЯ СОРБЦИИ АЗОКРАСИТЕЛЕЙ

К.О. Казимилова, В.И. Аширова, С.Н. Штыков

Саратовский национальный исследовательский государственный университет  
имени Н. Г. Чернышевского  
г. Саратов, kazimirova-ks@mail.ru

Для решения актуальных проблем, связанных с контролем концентрации пищевых азокрасителей в продуктах питания, фармацевтических препаратах, сточных и природных водах, а также других объектах, используемых в жизнедеятельности человечества, все чаще применяют высокоэффективные сорбенты на основе современных материалов с заданными свойствами. Среди таких материалов особое внимание привлекают высокодисперсные сорбенты, обладающие магнитными свойствами, с размером частиц от 1 до 100 нм.

Наиболее широкое применение в аналитической химии в последние 10 лет нашли магнитные наночастицы (МНЧ) оксидов железа. Магнитные наночастицы в наноразмерном состоянии обладают рядом необычных свойств, связанных с проявлением квантово-размерных эффектов, основным из которых является суперпарамагнетизм. Кроме того они не токсичны, а их сорбционные свойства могут быть улучшены за счет модификации поверхности наночастиц. Направление, связанное с их применением в качестве высокоэффективных адсорбентов, получило название магнитной твердофазной экстракции (МТФЭ). МТФЭ является перспективным вариантом концентрирования следовых количеств веществ, благодаря простоте отделения сорбента от жидкой матрицы.

Главными требованиями к получению МНЧ являются экспрессность, простота, хорошая воспроизводимость и небольшая стоимость, поэтому наиболее распространенным методом получения МНЧ является метод химического соосаждения [1-3]. Данный метод синтеза магнетита был предложен Рене Массартом, который также исследовал стабильность коллоидного магнетита в водных растворах при различных значениях рН среды [4]. Известно, что для стабилизации коллоидного магнетита используют различные модификаторы поверхности наночастиц, например, поверхностно-активные вещества [5] и полимеры [6], неорганические соединения, органические молекулы [7], синтетические полимеры нейтрального [8], катионного [9, 10], анионного характера. Перспективными материалами для использования в качестве модификатора МНЧ являются хитозан и полиэтиленмин, обладающие биоразлагаемостью [11], биосовместимостью, гидрофильностью и нетоксичностью, а также хорошими пленкообразующими свойствами и адгезией, которые могут также действовать как хелатирующие агенты и способны образовывать полиэлектролитные комплексы [12, 13]. Оба модификатора были выбраны нами для модификации МНЧ и изучения последующей сорбции двух азокрасителей Бриллиантового Черного РН (E151) и синтетического пищевого красителя Аллюра красного АС (E129).

## Экспериментальная часть

Для синтеза магнетита использовали дистиллированную воду, соли железа  $\text{FeCl}_2 \times 4\text{H}_2\text{O}$  и  $\text{FeCl}_3 \times 6\text{H}_2\text{O}$  (99.8%, Aldrich, Germany), 1 М раствор гидроксида натрия (99.8%, Fluka, Germany). Магнетит получали по описанной ранее методике [7], растворяя 1.3 г  $\text{FeCl}_3 \times 6\text{H}_2\text{O}$  и 0.48 г  $\text{FeCl}_2 \times 4\text{H}_2\text{O}$  в 35 мл воды и обрабатывая ультразвуком в течение 10 минут при комнатной температуре. Синтез магнетита проводили в реакторе оригинальной конструкции, инертную среду в котором создавали пропуская азота (ГОСТ 9293-74). Для магнитной сепарации использовали постоянный Nd-Fe-B магнит с  $(BH)_{\text{макс}} = 40 \text{ МГсЭ}$ . Значения дзета-потенциала в растворах получали на анализаторе Zetasizer Nano-Z (Malvern Instruments Ltd, Великобритания). Размеры исходных и модифицированных МНЧ магнетита

определяли методом просвечивающей электронной микроскопии (ПЭМ) с использованием просвечивающего электронного микроскопа Zeiss Libra 120 (Германия). Для модификации МНЧ готовили 2%-ный исходный водный раствор хитозана (ХТЗ) со степенью деацетилирования 75-85%, средней молекулярной массой 90 кДа (производство ЗАО «Биопрогресс», г. Щелково), содержащий 2% уксусной кислоты, модификацию проводили согласно [9]. Вторым модификатором являлся катионный полиэлектролит полиэтиленимин (ПЭИ), 50 %-ный раствор (60 кДа, Aldrich), который перед модификацией разбавляли до концентрации 20 мг/мл. Водные растворы азокрасителей имели концентрацию 0.001 М.

### Результаты и обсуждение

Размер синтезированных МНЧ, согласно данным просвечивающей микроскопии, составил  $5 \pm 3$  нм. Микрофотографии МНЧ после модификации хитозаном и ПЭИ представлены на рис. 1. Из микрофотографий видно, что синтезированные МНЧ магнетита имеют сферическую форму.

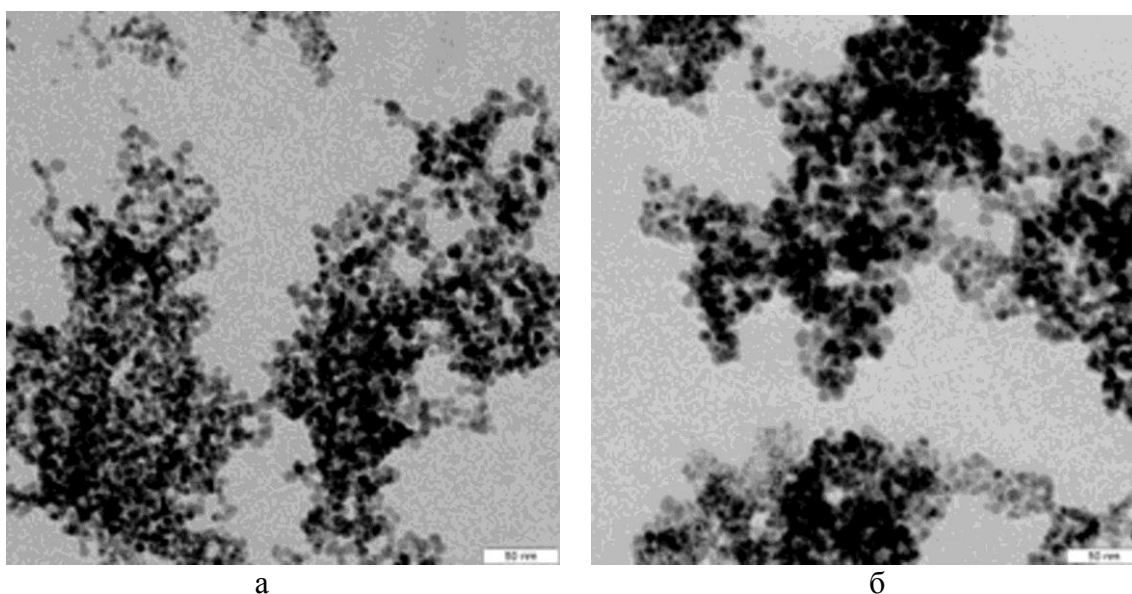


Рис.1. ПЭМ микрофотографии наночастиц магнетита, модифицированных ХТЗ (а) и ПЭИ (б), ( $t = 40^{\circ}\text{C}$ ,  $C_{\text{ХТЗ}} = 2,0$  мас. %,  $C_{\text{ПЭИ}} = 7,4$  мас. %), шкала 50 нм.

Исследуемые азокрасители применяют для окрашивания многих фармацевтических и косметических средств; они так же разрешены к использованию в пищевой промышленности в России.

Анализ данных, полученных при оценке влияния рН среды в диапазоне от 3.0 до 11.0, показывает, что для всех исследуемых красителей с увеличением рН раствора степень извлечения сначала растет, достигая своего максимума, а затем снижается. При этом наибольшая степень извлечения E129 и E151 наблюдается при значениях рН 6.2 и 7.1 на  $\text{Fe}_3\text{O}_4@X\text{TЗ}$  и 8.0 (E129, E151) на  $\text{Fe}_3\text{O}_4@ПЭИ$ . Установлено, что с практической точки зрения при сорбции обоих красителей модификация МНЧ с помощью ПЭИ более предпочтительна. Взаимодействие между красителями и поверхностью модифицированных МНЧ имеет в основном электростатический характер, определенное участие могут принимать водородная связь и гидрофобное взаимодействие.

Показано, что степень извлечения красителей 95-98% наблюдается при массе сорбента, модифицированного ПЭИ, не менее 4.5 мг. При оценке влияния концентрации пищевых азокрасителей на степень извлечения установлено, что при данной массе сорбента максимальная степень извлечения красителей достигается в интервале их концентраций от  $1.0 \cdot 10^{-5}$  до  $7.0 \cdot 10^{-7}$  М. Установлено, что для обоих

пищевых азокрасителей наибольшая степень десорбции наблюдается при использовании в качестве элюента водного раствора NaOH с концентрацией 0.1 М. Рассчитанная степень десорбции красителей достигает 97-99%. Сорбционная емкость уменьшается после трехкратной регенерации сорбента, по сравнению с её исходной величиной. Таким образом, сорбция и последующая десорбция могут быть основой концентрирования указанных красителей и понижения предела их обнаружения спектрофотометрическим методом.

#### Литература

1. Brito E.L., Gomes D.N., PlaCid C.C., de Araujo J.C.R., Bohn F., Streck L., Fonseca J.L.C. Superparamagnetic magnetite/IPEC particles // Colloids and Surf. A: Physicochem. Eng. Asp. 2019. Vol.560. P.376-383.
2. Klencsára Z., Ábrahám A., Szabóc L., Szabóc E.G., Stichleutner S., Kuzmann E., Homonnay Z., Tolnaie Klencsár G.Z. et al. The effect of preparation conditions on magnetite nanoparticles obtained via chemical co-precipitation // Mater. Chem. Phys. 2019. Vol.223. P.122-132.
3. Ngah W.S.W., Teong L.C., Hanafiah M.A.K.M. Adsorption of dyes and heavy metal ions by chitosan composites: A review // Carbohydr. polym. 2011. Vol.83. №4. P.1446-1456.
4. Massart R. Preparation of aqueous magnetic liquids in alkaline and acidic media // IEEE transactions on magnetics. 1981. Vol.17. №2. P.1247-1248.
5. Sun S., Zeng H. Size-controlled synthesis of magnetite nanoparticles // J. Am. Chem. Soc. 2002. Vol.124. №28. P.8204-8205.
6. Kim D.K., Mikhaylova M., Zhang Y., Muhammed M., Kim D.K. et al. Protective coating of superparamagnetic iron oxide nanoparticles // Chem. Mater. 2003. Vol.15. №8. P.1617-1627.
7. Казмирова К.О., Хабибуллин В.Р., Решетникова И.С., Егунова О.Р., Штыков С.Н. Концентрирование пищевых азокрасителей E110 и E124 на наночастицах магнетита, модифицированных ЦТАБ // Изв. Саратов. ун-та. Нов. сер. Сер. Химия. Биология. Экология. 2017. Т.17. №2. С.138-142.
8. Halder M., Das A.K., Meikap A.K. Effect of BiFeO<sub>3</sub> nanoparticle on electrical, thermal and magnetic properties of polyvinyl alcohol (PVA) composite film // Mater. Res. Bulletin. 2018. Vol.104. P.179-187.
9. Казмирова К.О., Штыков С.Н. Синтез и функционализация магнитных наночастиц магнетита хитозаном // Изв. Саратов. ун-та. Нов. сер. Сер. Химия. Биология. Экология. 2018. Т.18. №2. С.126-133.
10. Егунова О.Р., Решетникова И.С., Герман С.В., Казмирова К.О., Хабибуллин В.Р., Желобицкая Е.А., Штыков С.Н. Сорбционно-флуориметрическое определение энрофлоксацина с применением наночастиц магнетита, модифицированных полиэтиленгликолем // Изв. Саратов. ун-та. Нов. сер. Сер. Химия. Биология. Экология. 2016. Т.16. №1. С.48.
11. Rinaudo M. Chitin and chitosan: properties and applications // Prog. Polym. Sci. 2006. Vol.31. №7. P.603-632.
12. Pella M.C.G., Lima-Tenorio M.K., Tenorio-Neto E.T., Guilherme M.R., Muniz E.C., Rubira A.F., Pellá M.C.G. et al. Chitosan-based hydrogels: From preparation to biomedical applications // Carbohydr. Polym. 2018. Vol.196. P.233-245.
13. Wang X.H. et al. Crosslinked collagen/chitosan matrix for artificial livers // Biomater. 2003. Vol.24. №19. P.3213-3220.

*Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 18-03-01029а).*

# ТВЕРДОКОНТАКТНЫЕ ПОТЕНЦИОМЕТРИЧЕСКИЕ СЕНСОРЫ, СЕЛЕКТИВНЫЕ К АНТИБИОТИКАМ ЦЕФАЛОСПОРИНОВОГО РЯДА: СВОЙСТВА, ПРИМЕНЕНИЕ

Е.Г. Кулапина, А.Е. Дубасова

Саратовский национальный исследовательский государственный университет  
имени Н.Г. Чернышевского, г. Саратов, kularinaeg@mail.ru

В связи с возрастающим количеством новых лекарственных веществ актуальна проблема их идентификации и определения как в отдельных пробах, так и в живых организмах.

Одними из наиболее эффективных химиотерапевтических препаратов современной медицины являются антибиотики. Определение их содержания является достаточно трудоемкой задачей, степень сложности которой возрастает с увеличением числа активных соединений и продуктов их распада в биологических жидкостях и тканях организма.

Цефалоспориновые антибиотики ( $\beta$ -lac) цефазолин, цефуроксимцефотаксим, цефтриаксон обладают бактерицидным эффектом, широким спектром антибактериального действия. Для определения цефалоспориновых антибиотиков в различных объектах применяются спектроскопические, хроматографические, электрохимические, иммуноферментные и др. методы, которые требуют дорогостоящей аппаратуры и органических растворителей [1]. Потенциометрические сенсоры позволяют экспрессно детектировать цефалоспориновые антибиотики в малых объемах проб, без предварительной пробоподготовки.

В последнее время разрабатываются химически модифицированные сенсоры, обладающие лучшими характеристиками. Модифицирование проводят путем нанесения на поверхность электродного материала химических соединений: токопроводящих полимеров, полимерных пленок, различных оксидов, наноматериалов.

Для определения антибиотиков в фармацевтических препаратах и в биосредах применяются модифицированные вольтамперометрические, амперометрические биосенсоры, потенциометрические сенсоры [2].

Целью работы является создание немодифицированных и модифицированных твердоконтактных потенциометрических сенсоров (трубчатых и планарных) для определения некоторых цефалоспориновых антибиотиков в водных, биологических средах, фармацевтических препаратах. В качестве активных компонентов мембран использовали соединения тетрадециламмония (ТДА) с комплексом серебро (I) –  $\beta$ -lac ( $\text{Ag}(\beta\text{-lac})_2$ ); модификаторы полианилин, наночастицы оксида меди и  $\text{NiZnFeO}$ . Определены основные электроаналитические и операционные характеристики исследуемых сенсоров в водных растворах антибиотиков и на фоне жидкости ротовой полости (ЖРП).

Исследуемые сенсоры на основе  $\text{Ag}(\beta\text{-lac})_2$ ТДА характеризуются небольшим временем отклика: для модифицированных полианилином и наночастицами оксида меди в пределах 5 - 10 с, для немодифицированных – 10 - 20 с. Линейный диапазон электродных функций сенсоров в растворах антибиотиков составляет  $1 \cdot 10^{-4}$  –  $1 \cdot 10^{-1}$  М, предел обнаружения –  $7,4 \cdot 10^{-5}$  М для немодифицированных и  $6,3 \cdot 10^{-5}$  М для модифицированных сенсоров. Дрейф потенциала составляет 6-12 и 4-6 мВ/сут, срок службы 1,5 и 2 мес. для немодифицированных и модифицированных сенсоров соответственно. Модификаторы стабилизируют электродный потенциал и осуществляют функцию медиатора электронного переноса, что приводит к улучшению электроаналитических характеристик сенсоров.

На рис.1 в качестве примера представлены электродные функции немодифицированных и модифицированных сенсоров в растворе цефуросима.

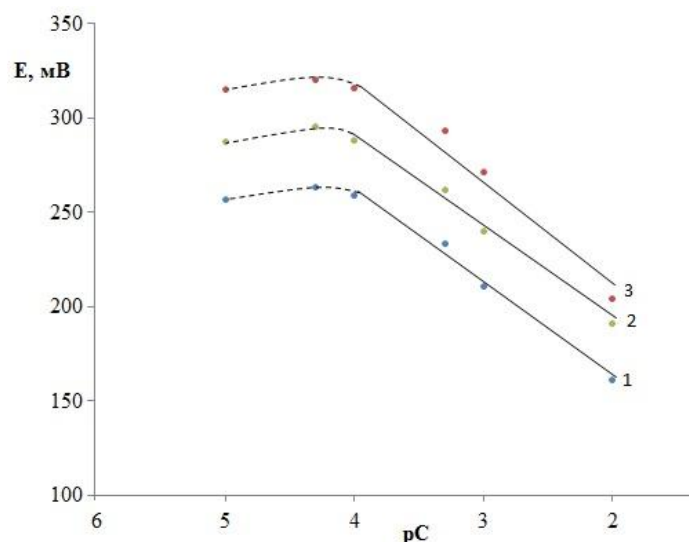


Рис. 1. Электродные функции сенсоров в водных растворах цефуроксима: немодифицированные (1), модифицированные ПАНи (2) и наночастицами CuO (3) ( $C_{ЭАК} = 2\%$ ).

Сравнение электроаналитических свойств сенсоров показывает, что модифицирование поверхности мембран приближает крутизну электродных функций к нернстовским значениям для однозарядных ионов исследуемых антибиотиков; сокращается время отклика, уменьшается предел обнаружения антибиотиков, а интервалы линейности электродных функций одинаковы для исследуемых немодифицированных и модифицированных сенсоров.

Процесс перехода от ионной проводимости мембраны к электронной в проводнике достаточно сложен. Модификаторы осуществляют функции медиатора электронного переноса, электрокатализатора, способствуют химической конверсии аналита, его физико-химическому концентрированию на поверхности электрода.[3].

Выявлено влияние окислительно-восстановительных агентов на свойства сенсоров:  $1 \cdot 10^{-3} - 1 \cdot 10^{-4}$  М растворы  $K_2Cr_2O_7$  и  $FeCl_3$  снижает интервалы линейности электродных функций, KI и соль Мора не влияют на характеристики сенсоров в растворах исследуемых антибиотиков.

Коэффициенты потенциометрической селективности модифицированных наночастицами CuO и  $\beta$ -лас-селективных сенсоров по отношению к цефазолину, цефотаксиму и цефалексину близки к единице;  $K_{ij}^{pot}$  по отношению к неорганическим анионам, входящим в состав ротовой жидкости ( $Cl^-$ ,  $Br^-$ ,  $I^-$ ,  $HCO_3^-$ ,  $H_2PO_4^-$ ,  $HPO_4^{2-}$ ) составляют  $n \cdot 10^{-2} - n \cdot 10^{-3}$ . Это свидетельствует о возможности применения сенсоров для детектирования индивидуальных цефалоспориновых антибиотиков или их суммарного содержания в присутствии 100-1000 кратных избытков неорганических ионов в лекарственных и биологических средах, малых объемах проб, что важно при исследовании фармакокинетики антибиотиков, определения максимальной терапевтической дозы, корректировки процесса лечения.

Созданы планарные немодифицированные и модифицированные полианилином и наночастицами планарные потенциометрические сенсоры на основе ассоциатовтетрадециламмония с комплексом серебро (I) –  $\beta$ -лас. Установлены оптимальные соотношения компонентов в углеродсодержащих чернилах: 30-32% порошка углерода, 16-18% поливинилхлорид, 48-50%- дибутилфталата, 1-3% электродноактивного соединения (ЭАС).

Исследованы планарные сенсоры двух типов: электродноактивные компоненты, или ЭАС и модификаторы вносились в углеродсодержащие чернила. В качестве модификаторов использовали полианилин (0,3-1,0%), наночастицы NiZnFeO и их бинарные смеси.

Оценены электроаналитические и операционные характеристики немодифицированных и модифицированных планарных сенсоров в растворах цефалоспориновых антибиотиков. Наиболее эффективным модификатором оказались наночастицы NiZnFeO. Показано, что введение наночастиц NiZnFeO в углеродсодержащие чернила приводит к увеличению угловых коэффициентов электродных функций (с  $48 \pm 4$  до  $57 \pm 3$ ), уменьшению времени отклика (с 20-25 до 5-10 с.), снижению дрейфа потенциала (с 6-9 до 3-4 мВ./сут.). При этом интервалы линейности электродных функций и пределы обнаружения антибиотиков идентичны для немодифицированных и модифицированных (ПАНИ, наночастицами) сенсоров.

Сенсоры применены для определения основного вещества в лекарственных препаратах «Зиннат» и «Цефалексин», а также в модельных водных растворах и ротовой жидкости с внесенными добавками антибиотиков, в мультисенсорных системах типа «электронный язык» для раздельного определения цефалоспориновых антибиотиков в двухкомпонентных смесях.

#### Литература

1. Кулапина О.И., Кулапина Е.Г. Антибактериальная терапия. Современные методы определения антибиотиков в биологических и лекарственных средах // Саратов: Изд-во «Саратовский источник». 2015. 91 с.
2. Kulapina E.G., Tyutlikova M.S., Kulapina O.I., Dubacova A.E. Solid-contact potentiometric sensors for the determination of some cephalosporin antibiotics in pharmaceuticals and oral fluid // J. Analyt. Chem. 2019. Vol.74. №7. P.780-786.
3. Будников Г.К., Евтюгин Г.А., Майстренко В.Н. Модифицированные электроды для вольтамперометрии в химии, биологии и медицине. М.: Бином. 2009. 331 с.

# ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПРЕДЕЛА ВИЗУАЛЬНОГО ОБНАРУЖЕНИЯ ПРИ ТЕСТ-ОПРЕДЕЛЕНИИ АМОКСИЦИЛЛИНА

А.В. Маракеева, И.А. Демешко, А.С. Карякина, И.В. Косырева

Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского, г. Саратов, marakaeva\_anastasiya@mail.ru

Активно развивающиеся в настоящее время тест-методы позволяют решать различные задачи качественного и количественного анализа. Во многих случаях тест-методы используют для скрининговой оценки наличия и содержания компонентов. Такой анализ возможно осуществлять в режиме реального времени даже вне лаборатории [1].

Качественными характеристиками при определении предела обнаружения аналитов

с использованием тест-систем являются: интервал ненадежности, относительная ширина интервала ненадежности, предел обнаружения ( $c_{min}$ ) – наименьшее содержание аналита, которое может быть количественно определено с помощью данной методики анализа с заданными значениями характеристик погрешности.

Цель настоящей работы – определение метрологических характеристик тест-методики определения  $\beta$ -лактамного антибиотика амоксициллина на основе индикаторных бумаг, индикаторных пластин и порошков.

В настоящей работе применяли фильтр марки «Синяя лента» с минимальной пористостью, обеспечивающей равномерную окраску ИБ при тест-определении. В качестве твердой подложки также предложены силикагель марки КСК и силикагель на пластинах для проведения тонкослойной хроматографии марки Sorbfil. Тест-средства получали обработкой соответствующего носителя раствором реактива Фелинга и высушивали при комнатной температуре. Исходный раствор амоксициллина с концентрацией 32 мг/мл готовили путем растворения навески препарата в дистиллированной воде. Рабочие растворы готовили в день проведения эксперимента путем последовательного разбавления исходного.

При тест-определении каплю анализируемого раствора, содержащего амоксициллин, в диапазоне концентраций 1 - 32 мг/мл наносили на индикаторную бумагу, пластину либо индикаторный порошок, нагревали при 95-100°C. Наблюдали изменение окраски тест-средства с синей на коричневую. Полученные тест-средства помещали в бокс и фотографировали с помощью камеры смартфона Lenovo A319.

Полученные изображения обрабатывали с помощью программы Adobe Photoshop CS5®. Для этого часть изображения усредняли с помощью фильтра «Average», определяли интенсивность цветовых параметров моделей RGB, CMYK, HSB. Далее строили зависимости цветовых каналов от концентрации ( $\log C$ ) и выбирали оптимальный канал по чувствительности ( $tg\alpha$ ) и коэффициенту регрессии (рис 1).

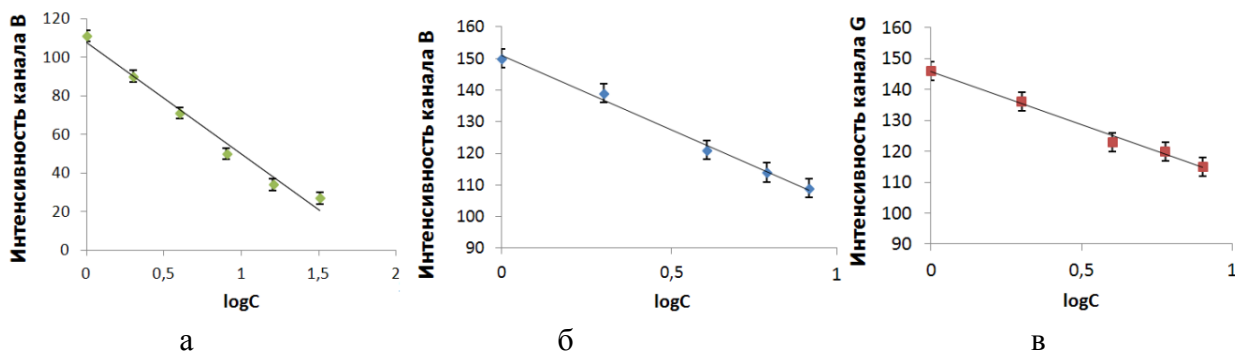


Рис. 1. Зависимость интенсивности цветового канала от концентрации амоксициллина, а – индикаторная бумага, б – индикаторные пластины, в – индикаторный порошок.



Как видно из рис. 1 оптимальным каналом для индикаторных бумаг и пластин является канал Blue из модели RGB с коэффициентом регрессии 0,981 и 0,993 соответственно. Для индикаторных порошков оптимальным каналом был выбран канал Green с коэффициентом регрессии равным 0,991.

Оценку интервала ненадежности и предела визуально-колориметрического определения амоксициллина проводили по методике [2].

Вероятность обнаружения (P) определяемого компонента зависит от его концентрации (с). Определяли интервал ненадежности (область концентраций, в которых доля положительных и отрицательных ответов наблюдения изменения окраски тест-образца по сравнению с контрольным ответом меняется от 1 до 0). На рисунке 2 представлена кривая эффективности – зависимость частоты обнаружения амоксициллина от образца сравнения, с заданной вероятностью 95%.

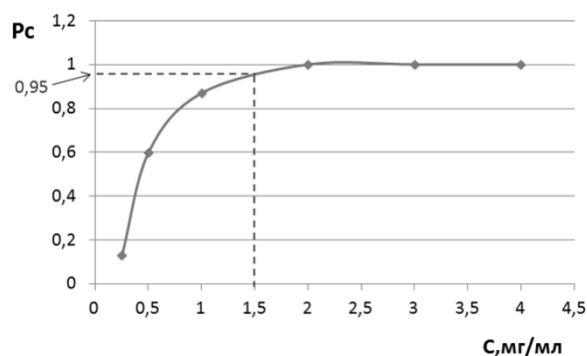


Рис. 2. Кривая эффективности при определении амоксициллина с помощью индикаторных бумаг.

Получена цветовая шкала, содержащая один образец с заданной концентрацией аналита ( $c_{зад}$ ). По полученной цветовой шкале 16 наблюдателей оценивали содержание аналита в растворе, отвечая на вопрос «Видите ли вы различие в окраске от образца сравнения?» - часть наблюдателей отвечало «Да», а часть «Нет». Было выполнено условие  $0 < P(c) > 1$ . Из полученных 48 результатов определений вычисляли стандартное отклонение искомой концентрации ( $S_c$ ) и предел определения ( $c_{lim}$ ) равный  $3S_c$ . В таблице 1 приведены результаты оценки  $S_c$  и  $c_{lim}$ .

Таблица 1.

Результаты экспериментальной оценки предела визуального определения амоксициллина с использованием тест-средств, n=48

Концентрация, мг/мл	Индикаторная бумага					Индикаторные пластины					Индикаторный порошок				
Цветовая шкала	5; 2; 0					8; 4; 0					8; 4; 0				
Задано	4,0					7,0					7,5				
Варианты	5	3,5	2	1	0	8	6	4	2	0	8	6	4	2	0
Число ответов	10	38	-	-	-	35	13	-	-	-	31	17	-	-	-
$S_c$ , мг/мл	0,64					1,01					0,98				
$c_{lim}$ , мг/мл	1,92					3,03					2,90				

Как видно из таблицы предел визуального обнаружения амоксициллина составил: 1,92 мг/мл для индикаторных бумаг; 3,03 мг/мл для индикаторных пластин; 2,90 мг/мл для индикаторных порошков.

#### Литература

1. Золотов Ю.А., Иванов В.М., Амелин В.Г. // Химические тест-методы анализа. М.: Едиториал УРСС. 2002. 304 с.
2. Решетняк Е.А. // Тестовые методы анализа. М.: ХНУ. 2011. 88 с.



красно-коричневой окраски. Аналитический сигнал регистрировали с помощью камеры смартфона Lenovo A319, помещая тест-средства в бокс для фотографирования.

Полученные изображения обрабатывали в программе Adobe Photoshop CS5®. Для этого часть изображения усредняли с помощью фильтра «Average» и определяли интенсивность цветовых параметров RGB. Далее строили линейные зависимости оптимальных (по чувствительности ( $t_{\alpha}$ ) и яркости) цветовых каналов от концентрации (рис. 3). Как видно из рис. 3 оптимальным для цефотаксима является канал В ( $y = -39,958x + 166,27$ ;  $r^2 = 0,996$ ).

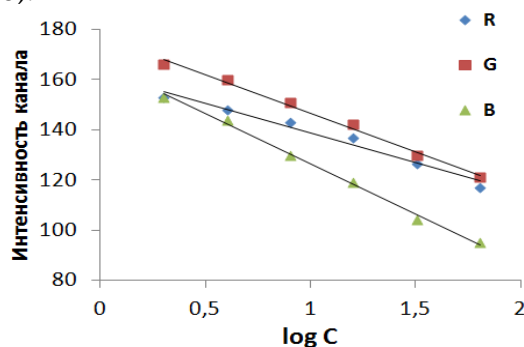


Рис. 3. Зависимость интенсивности цветовых каналов RGB от концентрации цефотаксима,  $t_{\text{нагрева}} 95-100^{\circ}\text{C}$ , 7 мин.

Для проверки правильности методик тест-определения антибиотиков применяли метод «введено-найдено». На полученные индикаторные бумаги наносили каплю модельного раствора, содержащего амоксициллин, цефуросим либо цефотаксим, далее индикаторные бумаги нагревали и после проводили цветометрическую оценку содержания антибиотика (табл. 1).

Таблица 1.

Результаты проверки правильности тест-методики методом «введено-найдено» ( $n=3$ ,  $P=0,95$ )

Антибиотик	Введено, мг/мл	Найдено, мг/мл	Sr
Амоксициллин	10	$10 \pm 1$	0,05
Цефуросим	10	$10 \pm 2$	0,10
Цефотаксим	35	$37 \pm 6$	0,06

По результатам определения цветовых параметров в программе Microsoft Office Excel строили лепестковые диаграммы в координатах цветовых моделей RGB, CMYK, HSV.

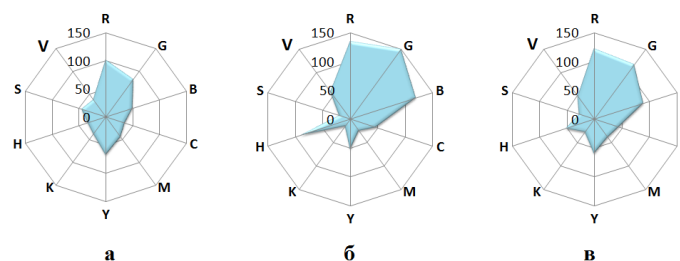


Рис. 4. Профили Лепестковые диаграммы исследуемых систем (а – амоксициллин, б – цефуросим, в –цефотаксим),  $C_{\text{антибиотика}} = 32 \text{ мг/мл}$ ;  $t_{\text{нагрева}} 95-100^{\circ}\text{C}$ , 3 мин.

Как видно из рис. 4, каждому антибиотику соответствует свой индивидуальный «отпечаток». Так наибольшее значение площади профиля лепестковой диаграммы характерно для цефуросима, а наименьшее для амоксициллина.

#### Литература

1. Cháfer-Pericás C., Maquieira A., Puchades R. // Trends in Analytical Chemistry. 2010. Vol.29. P.1038-1049.
2. Кулапина О.И., Кулапина Е.Г. // Антибактериальная терапия. 2013. С.91.
3. Золотов Ю.А., Иванов В.М., Амелин В.Г. // Химические тест-методы анализа. М.: Едиториал УРСС. 2002. 304 с.

# ОПРЕДЕЛЕНИЕ СИНТЕТИЧЕСКИХ ПИЩЕВЫХ КРАСИТЕЛЕЙ АЗОРУБИНА И ЖЕЛТОГО «СОЛНЕЧНОЗАКАТНОГО» ПРИ СОВМЕСТНОМ ПРИСУТСТВИИ В МОДЕЛЬНЫХ РАСТВОРАХ И ЛЕКАРСТВЕННОМ ПРЕПАРАТЕ «ТРАВИСИЛ»

Д.В. Силаев<sup>1,2</sup>, Н.Б. Шестопалова<sup>2</sup>, Ю.А. Фомина<sup>2</sup>, Т.Ю. Русанова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского, г. Саратов

<sup>2</sup>Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского Минздрава России, г. Саратов, sil\_diman@mail.ru

Современные лекарственные препараты представляют собой сложные многокомпонентные системы, в которых помимо действующих веществ присутствуют различные вспомогательные вещества, в том числе, синтетические пищевые красители (СПК). Применение СПК связано с их технологическими преимуществами, так как при добавлении их в различную продукцию, даже в очень малом количестве, создаются яркие, легко воспроизводимые цвета, устойчивые к свету и кислотности среды [1].

Добавление в фармацевтическую продукцию СПК в качестве корригентов цвета обусловлено рядом других причин. Так, СПК добавляют в лекарственные препараты, чтобы избежать возможных ошибок при применении одинаковых лекарственных форм, но относящихся к разным фармакотерапевтическим группам лекарств. Также возможно применение СПК для маскировки цвета некоторых лекарственных препаратов и они чаще добавляются в лекарственные формы для внутреннего применения (сиропы, микстуры, желатиновые капсулы, драже, таблетки) [2].

К фармацевтической продукции предъявляются высокие требования безопасности, распространяющиеся не только на действующие вещества, но и на вспомогательные, к которым относятся СПК. Однако соответствующих требований по содержанию СПК в лекарственных формах до настоящего времени не разработано, в Государственной Фармакопее РФ отсутствуют единые, утвержденные методики определения красителей в лекарственных формах [3]. Для определения синтетических красителей в БАДах предложены спектрофотометрические и хроматографические методы с предварительной твердофазной экстракцией, которые характеризуются достаточной трудоемкостью и применением токсичных органических растворителей [4].

Целью данной работы явилось определение СПК Азорубина (E122) и Желтого «солнечнозакатного» (E110) при совместном присутствии в модельных растворах и лекарственном препарате «Трависил».

Исследуемые СПК относятся к сульфированным производным моноазосоединений, в молекулах которых бензольное и нафталиновое кольца связаны азогруппой.

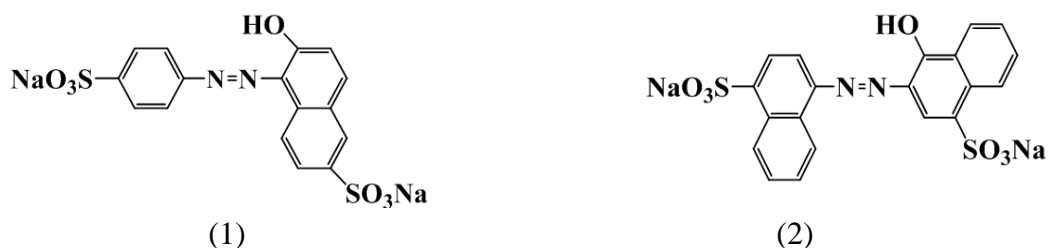


Рис. 1. Структурные формулы E110 (1) и E122 (2).

Рабочие растворы E110 и E122 (0.1 г/л) готовили растворением в дистиллированной воде точной навески СПК с известной массовой долей в мерной колбе вместимостью 100 мл. Электронные спектры поглощения водных растворов СПК, полученные на спектрофотометре SHIMADZU UV-1800 (Япония), имеют широкие

полосы с характеристическими максимумами при  $481.6 \pm 0.2$  нм и  $515.9 \pm 0.2$  нм для E110 и E122 соответственно (рис. 2, кривая 1,2). В модельных смесях наблюдается сильное перекрытие полос поглощения в диапазоне 350-750 нм (рис. 2, кривая 3).

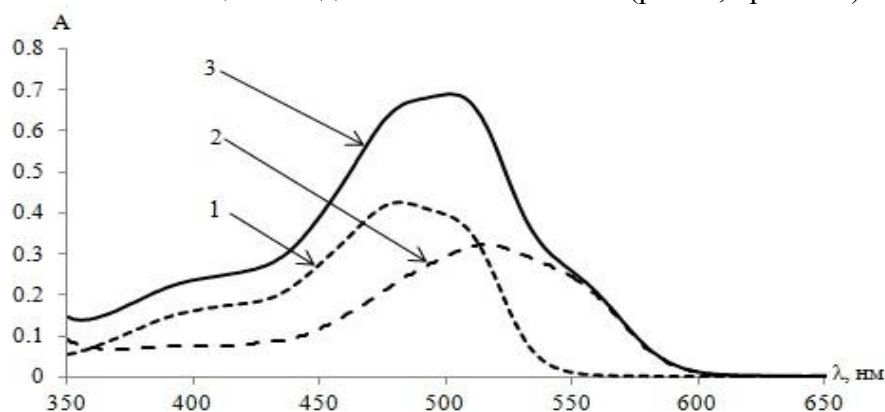


Рис. 2. Электронные спектры поглощения индивидуальных красителей E110 (1), E122 (2) и их смеси (3) ( $C_{E110} = 8$  мг/л,  $C_{E124} = 8$  мг/л).

Одним из подходов, применяемых для определения содержания красителей при перекрытии полос поглощения, является метод первой производной при «нулевом пересечении». Однако в литературе отсутствуют сведения о применении данного метода для определения исследуемых красителей. Предварительно была установлена линейная зависимость оптической плотности водных растворов СПК от концентрации индивидуального красителя в диапазоне 2.0 – 20.0 мг/л и проведена проверка соблюдения закона аддитивности оптических плотностей.

Далее проведено определение содержания красителей в 12 модельных смесях. Состав смесей подбирали с учетом значений оптических плотностей полученных растворов в диапазоне 0.2-1.5. Производные электронных спектров поглощения первого порядка получали при помощи программного обеспечения спектрофотометра UV-Probe 2.31 с шагом дифференцирования  $\Delta\lambda$  2 нм, масштабирующий фактор – 100. Определены длины волн, соответствующие «нулевому пересечению» первых производных спектров с осью абсцисс, которые составили 481.7 нм и 516.1 нм для E110 и E122 соответственно. Построены градуировочные зависимости для определения E110 по значениям первых производных при 516.1 нм; уравнение имело вид  $A'_{516.1} = (-0.1476 \pm 0.0012) \cdot C_{E110}$ ;  $R^2 = 1.0000$ . Для определения E122 – при длине волны 481.7 нм; уравнение имело вид  $A'_{481.7} = (0.0491 \pm 0.0007) \cdot C_{E122}$ ;  $R^2 = 1.0000$ . Определены относительные погрешности определения индивидуальных компонентов в модельных смесях (рис. 3).

Проведенные исследования по применению производной спектрофотометрии при «нулевом пересечении» для определения E110 и E122 при совместном присутствии позволили разработать простую и экспрессную методику определения этих красителей в таблетках для рассасывания «Трависил» (производитель «Плетхико Фармасьютикалз Лтд», Индия). В инструкции по применению таблеток указано наличие в составе E110 и E122, но отсутствует содержание данных веществ. Определение содержания красителей проводили по следующей методике: две таблетки помещали в стакан объемом 50 мл, добавляли 25 мл дистиллированной воды и перемешивали до полного растворения. Полученный раствор количественно переносили в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводили водой до метки, перемешивали и регистрировали спектры поглощения. Содержание красителей рассчитывали, как описано выше для модельных растворов. Результаты представлены в таблице. Правильность определения проверяли методом «введено-найдено».

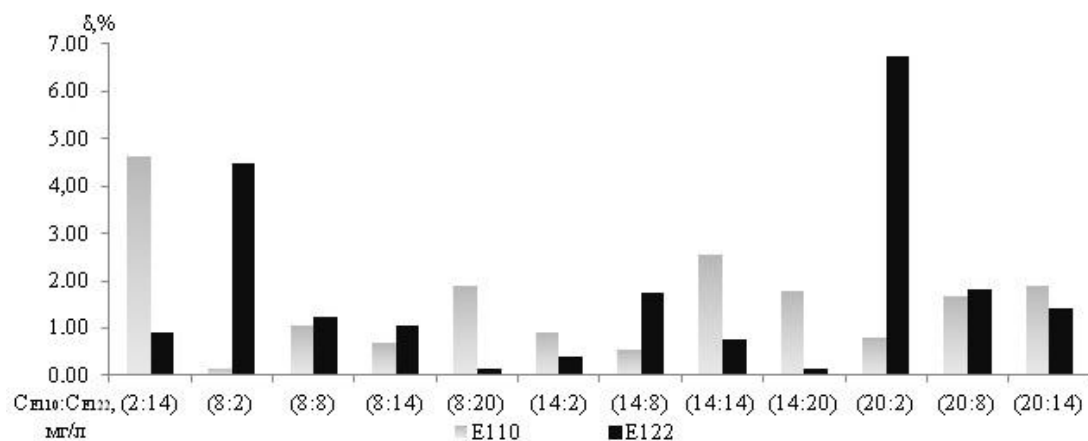


Рис. 3. Относительные погрешности определения E110 и E122 в модельных смесях методом первой производной при «нулевом пересечении».

Таблица

Результаты определения красителей E110 и E122 в таблетках «Трависил» (мг в 1 таблетке) и проверки правильности методом «введено-найдено» (n = 3, P = 0.95)

№ опыта	E110				E122			
	Введено, мг	Найдено всего, мг	Найдено в добавке, мг	Sr, %	Введено, мг	Найдено всего, мг	Найдено в добавке, мг	Sr, %
1	–	0.380±0.003	–	4.2	–	0.058±0.002	–	3.7
2	–	0.380±0.003	–	–	0.060	0.117±0.006	0.059	2.2
3	0.380	0.758±0.005	0.378	0.65	–	0.058±0.002	–	–
4	0.380	0.762±0.005	0.382	4.7	0.060	0.119±0.004	0.061	3.0

Таким образом, показано, что метод первой производной при «нулевом пересечении» может быть применен для определения E110 и E122 в модельных растворах и в таблетках для рассасывания «Трависил». Установлено, что относительная ошибка определения в исследованных модельных растворах не превышает 5% для E110 и 7% для E122. Найдено содержание СПК в таблетках для рассасывания «Трависил»: E110 – 0.380±0.003 мг и E122 – 0.058±0.002 мг в одной таблетке. Правильность определения подтверждена методом «введено-найдено».

#### Литература

1. Сарафанова Л.А. Пищевые добавки: Энциклопедия. СПб.: ГИОРД. 2004. 808 с.
2. Грудько В.А., Георгиянц В.А., Материенко А.С. Изучение образования ионных ассоциатов пищевого азокрасителя кармуазина (E122) с лекарственными веществами // Вестник КазНМУ. 2013. №5(3). С.27-31.
3. Государственная фармакопея РФ. 14-е изд. М. 2018. Т.2. 1450 с.
4. Руководство по методам контроля качества и безопасности биологически активных добавок к пище. М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России. 2004. 240 с.

# КЛАСТЕРНЫЙ АНАЛИЗ ОБРАЗЦОВ ГЕПАРИНА НА ОСНОВЕ ДАННЫХ ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ СПЕКТРОСКОПИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДА К– СРЕДНИХ

Ц.М. Соболева, О.О. Кривец, Н.А. Бурмистрова, Ю.Б. Монахова

Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского, г. Саратов, sobpolina@yandex.ru

Гепарин – полисахарид животного происхождения, который широкоприменяется в медицине в качестве антикоагулянтного препарата. Серьезные побочные эффекты действия фальсифицированных препаратов гепарина на здоровье человека [1, 2] ставят задачу постоянного контроля качества исходного сырья и препаратов на его основе. Спектроскопия ядерно-магнитного резонанса (ЯМР) в сочетании с различными хемометрическими алгоритмами успешно использована для классификации образцов гепарина [3, 4]. В тоже время для скринингового анализа образцов гепарина определен интерес представляет применение широкодоступных методов электронной спектроскопии в сочетании с хемометрической обработкой данных. При этом применение алгоритмов обучения с учителем (SIMCA, PLS) предполагает наличие предварительных знаний о принадлежности образцов обучающей выборки к определенному классу, что в ряде случаев затрудняет их использование. В то же время метод k – средних является одним из наиболее доступных, широко используемых и простых алгоритмов для кластерного анализа данных [5]. Алгоритм k – средних основан на минимизировании суммарного среднеквадратичного отклонения положения образцов от центров кластеров, действие алгоритма заканчивается, когда внутрикластерное расстояние не изменяется. Такой подход позволяет сформировать кластеры таким образом, чтобы образцы одного кластера были максимально похожи между собой и отличались от образцов других групп. Метод k – средних не требует построения обучающей модели и может быть использован для анализа небольшого числа образцов. Для успешного анализа данных оператору необходимо задать число кластеров k, на которые алгоритм разделит образцы, и интерпретировать полученный результат.

Целью настоящей работы является кластерный анализ образцов гепарина по степени очистки и по происхождению на основе полученных спектральных данных с использованием метода k – средних.

В работе исследовали 35 образцов гепарина различной степени очистки и происхождения, предоставленные лабораторией контроля качества Spectral Service (Cologne, Germany) и предварительно классифицированные методом ЯМР-спектроскопии. Разделение образцов на группы представлено в табл. 1. Спектры флуоресценции водных растворов образцов гепарина (1 мг/мл) регистрировали на спектрофлуориметре ShimadzuRF-600 (Shimadzu, Kyōto, Japan),  $\lambda_{\text{возб}} = 330$  нм. Хемометрический анализ спектрометрических данных выполняли с помощью языка программирования Python (PythonSoftwareFoundation, <https://www.python.org/>).

Таблица 1.

Группы образцов гепарина исследованных в работе

Группа образцов	Степень очистки	Животное	Количество образцов в группе
Вр	Очищенный	Бык	9
Рр	Очищенный	Свинья	12
Рс	Неочищенный	Свинья	5
Ор	Очищенный	Овца	9

Спектры флуоресценции образцов гепарина изучены в диапазоне 350-600 нм. Установлено, что исследуемые образцы характеризуются максимумом флуоресценции в области 410 нм и имеют близкие спектральные характеристики (рис. 1), что затрудняет разделение образцов на группы.

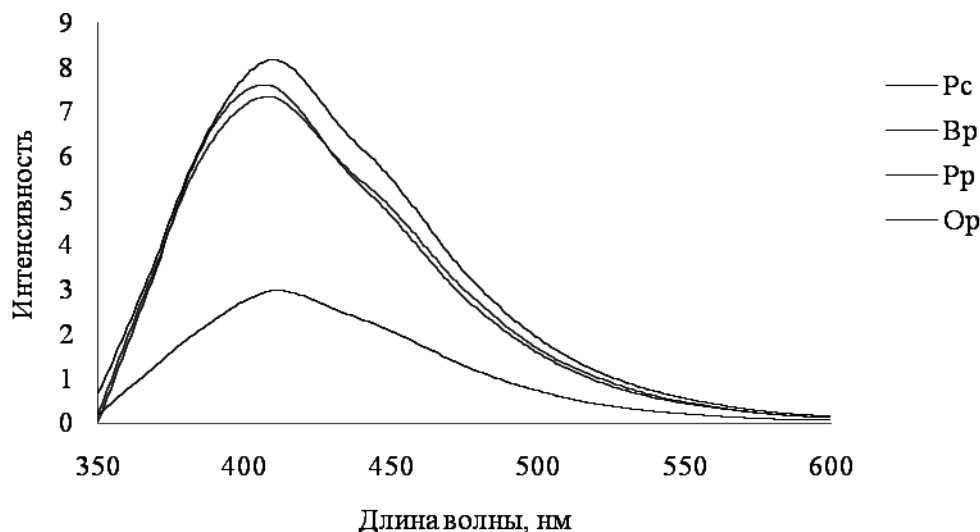


Рис. 1. Спектры флуоресценции образцов гепарина.

Предварительный анализ спектральных данных проводили методом главных компонент (МГК). Установлено, что использование МГК не позволяет провести кластеризацию образцов. Для дальнейшего кластерного анализа образцов гепарина по степени очистки и по происхождению использовали метод *k*-средних. Число кластеров задавали равными 2 для анализа образцов по степени очистки и 3 для анализа образцов по происхождению. В результате кластерного анализа образцы гепарина были разделены на соответствующие кластеры, точность анализа составила 74% для разделения образцов по степени очистки и 100% для разделения по происхождению.

#### Литература

1. Guerrini M., Zhang Z., Shriver Z. et al. Orthogonal analytical approaches to detect potential contaminants in heparin // PNAS, Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2009. №40. P.16956-16961.
2. Beni S., Limtiaco J., Larive C. Analysis and characterization of heparin impurities // Anal. Bioanal. Chem. 2011. №2. P.527-539.
3. Monakhova Y.B., Diehl Bernd W.K., Fareed J. Authentication of animal origin of heparin and low molecular weight heparin including ovine, porcine and bovine species using 1D NMR spectroscopy and chemometric tools // J. Pharm. Biomed. Anal. 2018. №149. P.114-119.
4. Zang Q., Keire D., Wood R. et al. Combining 1H NMR spectroscopy and chemometrics to identify heparin samples that may possess dermatan sulfate (DS) impurities or oversulfated chondroitin sulfate (OSCS) contaminants // J. Pharm. Biomed. Anal. 2011. №5. P.1020-1029.
5. Yu S., Chu S., Wang C. et al. Two improved *k* – means algorithms // Applied Soft Computing. 2018. Vol.68. P. 747-755.
6. Померанцев А.Л. Хемометрика в Excel: учебное пособие /А. Померанцев – Томск: Изд-во Томского политехнического университета. 2014. 405 с.

*Работа выполнена при финансовой поддержке «грант РФФ № 18-73-10009».*



# ТЕСТ-СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ МИЦЕЛЛЯРНЫХ ФАЗ ПАВ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ФЕНОЛОВ

Э.И. Цыгулёва, И.В. Косырева, С.Ю. Доронин

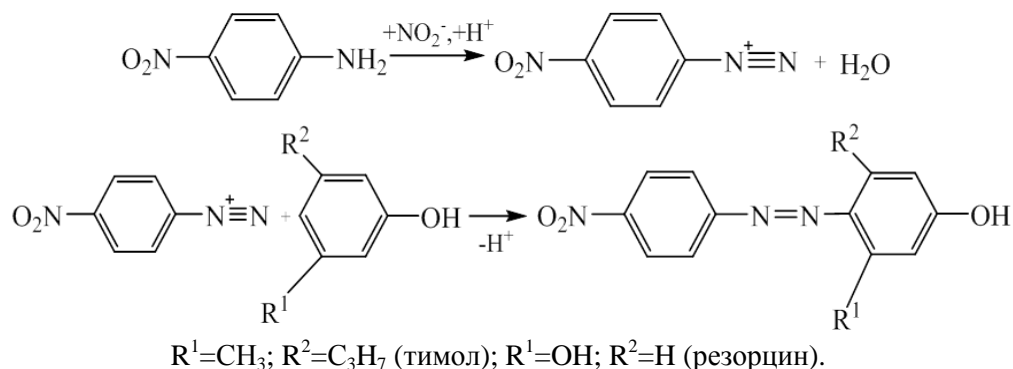
Институт химии Саратовского государственного университета  
имени Н.Г. Чернышевского, i\_kosyreva@mail.ru

Фенольные соединения – один из наиболее распространенных и многочисленных классов природных соединений, обладающих биологической активностью, отличительная особенность которых состоит в наличии свободного или связанного фенольного гидроксила. Существует множество фармацевтических препаратов, в которых фенолы (фенол, тимол, резорцин, 1,2-нафтол, амилметакрезол, салициловая кислота и т.п.) выступают в роли основного действующего компонента. Так, широкое применение в современной медицине находят антисептические средства, содержащие фенольные соединения. Их растворы оказывают также и бактерицидное действие по отношению к микроорганизмам (вегетативной форме) и грибам. Кроме того, взаимодействуя с белком клеток микроорганизмов, фенолы вызывают его денатурацию, повышают проницаемость мембран клеток, оказывают воздействие на окислительные процессы в клетке. Бактерицидный эффект при повышении температуры и в кислой среде усиливается.

Вышесказанное свидетельствует о необходимости контроля их содержания в различных объектах (фармацевтические препараты, биологические жидкости, сточные и природные воды) на уровне микрограммовых количеств. Поэтому разработка чувствительных, с одной стороны, и экспрессных (тест-варианты) – с другой, методов определения фенолов – актуальная аналитическая задача.

В качестве тест-средств определения фенолов применяют индикаторные бумаги и порошки, трубки с твердыми сорбентами на основе модифицированных силикагелей, различные таблетированные формы и др. В настоящей работе нами предложены в качестве тест-средств жидкие мицеллярно-насыщенные фазы неионных поверхностно-активных веществ (ПАВ), которые применяют для концентрирования различных по природе соединений (гидрофильных и гидрофобных) по методологии экстракции на основе «точки помутнения» (СР-экстракция) [1, 2].

Нами предложен способ СР-концентрирования и тест-определения резорцина и тимола, основанный на реакции их дериватизации с 4-нитрофенилдиазонием в присутствии мицеллярных сред неионных ПАВ.



Изучено влияние концентраций Тритона X-100, NaOH, этанола и 4-нитроанилина (4-НА) на характер фазового разделения в системе: аналит – 4-НА – NO<sub>2</sub><sup>-</sup> - Тритон X-100 – NaOH – этанол. Установлены оптимальные концентрации указанных реактантов, которые соответственно равны: 4-НА (3·10<sup>-4</sup> М) – NO<sub>2</sub><sup>-</sup> (3·10<sup>-4</sup> М) – Тритон X-100 (5 масс. %) – NaOH (2,8 М) – C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH (10 объем. %). После фазового разделения (5 – 10 минут) окрашенные мицеллярно-насыщенные фазы Тритона X-100 соответствующими

продуктами взаимодействия фенолов с 4-нитрофенилдиазонием (схема) оцифровывали. Для этого необходимую часть цветного изображения усредняли, применяя графический редактор AdobePhotoShop CS5, до одного пикселя с помощью фильтра «пикселизация». После усреднения цвета, у полученного изображения определяли яркость цветовых параметров R, G, B.

Разработаны методики визуально-колориметрического и цветометрического тест-определения резорцина и тимола. Уравнения градуировочных зависимостей и величины достоверности аппроксимации  $R^2$  для резорцина и тимола составили соответственно:  $y = 46,8x - 169$  ( $R^2 = 0,992$ );  $y = 54,2x - 267$  ( $R^2 = 0,994$ ).

Для оценки хромогенного эффекта реакции диазотирования 4-НА и последующего азосочетания с резорцином и тимолом полученные цветометрические данные представляли в виде лепестковых диаграмм с 5 осями, на которых отложены цветовые координаты параметров R, G, B, M, J, K (рис. 1).

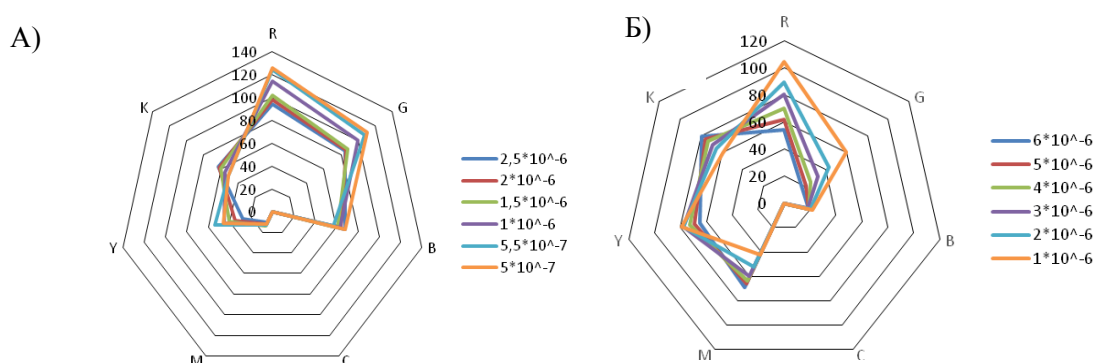


Рис. 1. Профили лепестковых диаграмм системы: аналит – 4-НА –  $\text{NO}_2^-$  - Тритон X-100 – NaOH – этанол.  $c_{4\text{-НА}} = 3 \cdot 10^{-4}$  М;  $c_{\text{NaOH}} = 2,8$  М;  $\omega_{\text{Тритон X100}} = 5\%$ ;  $\varphi_{\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}} = 10\%$ . А) - резорцин, Б) - тимол.

Как видно из рис. 1, каждый фенол имеет свой индивидуальный профиль, который характеризуется индивидуальной формой ЛД. Для количественной оценки содержания фенолов применяли как цветометрические (R, G, B), так и геометрические (площадь, S и периметр, P) параметры полученных ЛД. Линейность градуировочных зависимостей наблюдалась в пределах  $5,5 \times 10^{-7} - 1 \times 10^{-6}$  М для резорцина и  $6 \times 10^{-6} - 1 \times 10^{-6}$  М для тимола. Уравнения регрессии и величины достоверности аппроксимации имеют следующий вид: периметр -  $y = 135,23x - 325,13$ ,  $R^2 = 0,99$ ; площадь -  $y = 9445,3x - 26709$ ,  $R^2 = 0,99$  (для резорцина); периметр -  $y = 278x - 10,13$ ,  $R^2 = 0,97$ ; площадь -  $y = 20182x - 87649$ ,  $R^2 = 0,99$  (для тимола).

Таким образом, разработаны тест-методы визуально-колориметрического и цветометрического определения резорцина и тимола нижние границы определяемых содержаний которых соответственно равны  $5,5 \cdot 10^{-7}$  М и  $1 \cdot 10^{-6}$  М. Погрешность определения не превышает 10% и 5% соответственно. Разработанные методики могут быть рекомендованы для определения микрограммовых количеств указанных фенолов в таких фармацевтических препаратах как «Резорцинол», «Ингалипт».

#### Литература

1. Чернова Р.К., Доронин С.Ю. Определение органических аналитов в растворах ПАВ: ионные и мицеллярные эффекты. Саратов: Изд-во Саратов. ун-та. 2017. С.200.
2. Жестовская Е.С., Доронин С.Ю. Мицеллярная экстракция в «точке помутнения» - как способ концентрирования фенолов // Бутлеровские сообщения. 2016. Т.45. №2. С.66.

## ОСОБЕННОСТИ РАЗДЕЛЕНИЯ БЕНЗИМИДАЗОЛОВ МЕТОДОМ ВЭЖХ НА МОДИФИЦИРОВАННЫХ СИЛИКАГЕЛЯХ И СВЕРХСШИТОМ ПОЛИСТИРОЛЕ

А.А. Ядрова<sup>1</sup>, Р.В. Шафигулин<sup>1</sup>, А.В. Буланова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королева, г. Самара, yadrovaaa@mail.ru


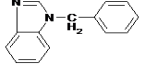
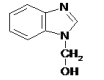
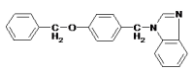
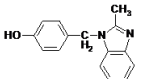
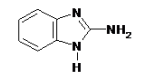
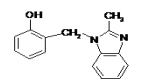
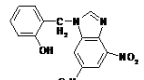
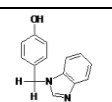
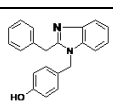
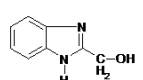
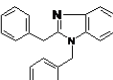
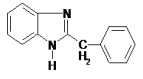
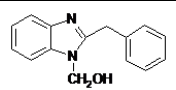
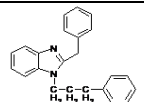
С развитием фармацевтической промышленности растет интерес к новым методикам анализа биологически активных соединений (БАС) и поиска сорбентов, селективных к тем или иным действующим веществам в составе лекарственных препаратов [1-4]. Важной задачей для современной науки является возможность разделения БАС и их приоритетное извлечение из жидких сред, в том числе биологических жидкостей [5-6]. Наиболее распространенным методом, применяемым для анализа лекарственных смесей, является обращенно-фазовая высокоэффективная жидкостная хроматография (ОФ ВЭЖХ). Этот метод позволяет проводить экспрессный анализ фармацевтических препаратов и не требует специальной подготовки исследуемых веществ [7]. Модифицированные силикагели и сверхсшитые полистиролы (СПС) зарекомендовали себя как эффективные, недорогие и химически инертные сорбенты для исследования лекарственных препаратов и их смесей методом ОФ ВЭЖХ [8-9].

Лекарственные средства на основе бензимидазола и его производных очень распространены в современной фармацевтике, так как проявляют различную фармакологическую активность [10]. В связи с этим целесообразно было изучить особенности разделения впервые синтезированных производных бензимидазола в условиях ОФ ВЭЖХ на модифицированных силикагелях и СПС, который является признанным энтеросорбентом в медицине [11]. Важным моментом при изучении сорбции различных классов соединений является исследование взаимосвязи "структура - свойство", в которой проявляется влияние структуры соединения на его сорбционные характеристики. Поэтому изучение взаимосвязи «структура» - свойство» для рассматриваемых производных бензимидазола позволяет устанавливать фармакокинетику и динамику их действия на организм; прогнозировать сорбцию и подбирать оптимальные условия для приоритетного извлечения исследуемых соединений из жидких растворов [12].

Объектами настоящего исследования являлись бензимидазол и 14 впервые синтезированных его производных. Чистота и структура рассматриваемых соединений были подтверждены ТСХ, ИК и <sup>13</sup>С ЯМР-спектроскопией.

Таблица 1.

## Структуры исследуемых биологически активных соединений

№	Сорбат	Структура	№	Сорбат	Структура
1	бензимидазол		8	1-Бензилбензимидазол	
2	1-Гидроксиметилбензимидазол		9	1-(4-Бензилоксибензил) бензимидазол	
3	[(2-Метил-1Н-бензимидазол-1-ил)метил]фенол		10	2-аминобензимидазол	
4	2-[(2-Метил-1Н-бензимидазол-1-ил)метил]фенол		11	2-[(4,6-динитробензимидазол-1-ил)метил]фенол	
5	4-[(1Н-Бензимидазол-1-ил)метил]фенол		12	4-[(2-бензил-бензимидазол-1-ил)метил]фенол	
6	2-Гидроксиметилбензимидазол		13	2-[(2-бензил-бензимидазол-1-ил)метил]фенол	
7	2-Бензилбензимидазол		14	1-гидроксиметил-2-фенилметил-1Н-бензимидазол	
			15	2-бензил-1-(3-фенилпропил)-1Н-бензимидазол	

Исследование проводили методом ОФ ВЭЖХ в линейной области изотермы сорбции, используя сильно разбавленные растворы бензимидазолов. В качестве неполярных сорбентов были использованы: октадецилсиликагель *ProntoSil 120-5-C18 AQ*(C<sub>18</sub>), удельная площадь поверхности сорбента - 300 м<sup>2</sup>/г; гексадецилсиликагель Диасфер (C<sub>16</sub>); монодисперсный сверхсшитый полистирол (СПС) со степенью сшивки 150%; размер частиц 3.2 мкм, удельная площадь поверхности -1000 м<sup>2</sup>/г.

Исследование проводили на микроколоночном жидкостном хроматографе «МилиХром А – 02» с УФ-спектрофотометрическим детектором. Детектирование осуществляли при длинах волн 210, 254 и 300 нм. В качестве элюентов были использованы водно-метанольные и водно-ацетонитрильные растворы различного количественного состава. Диапазон концентраций органического модификатора в подвижной фазе подбирался для каждого из исследуемых сорбентов, в соответствии с особенностью их взаимодействия с сорбатами. Температуру колонок варьировали от 35 до 75 °С (±0.3 °С), с шагом в 10 °С. Элюирование осуществляли в изократическом режиме; перед каждым анализом колонки регенерировали в течение 15 минут и термостатировали в твердотельном электрическом термостате.

Для выявления роли различных молекулярных дескрипторов в удерживание исследуемых сорбатов рассмотрены линейные регрессионные модели, связывающие факторы удерживания с некоторыми физико-химическими характеристиками молекул производных бензимидазола. Подобные модели позволяют прогнозировать характеристики удерживания исследуемых бензимидазолов. В ходе исследования проведен линейный регрессионный анализ и получены одно- и многопараметрические уравнения для следующих систем: «октадецилсиликагель – водно-метанольный элюент», «октадецилсиликагель – водно-ацетонитрильный элюент», «гексадецилсиликагель – водно-метанольный элюент», «гексадецилсиликагель – водно-ацетонитрильный элюент», «СПС – водно-метанольный элюент» и «СПС – водно-ацетонитрильный элюент». Однопараметрические уравнения характеризуются низкими

коэффициентами детерминированности для всей изучаемой выборки экспериментальных данных. Увеличение числа независимых параметров приводит к росту коэффициента детерминированности и повышению прогностических возможностей линейных уравнений в оценке факторов удерживания. В таблице 2 приведены трехпараметрические уравнения, описывающие удерживание бензимидазола и его 14 впервые синтезированных производных.

Таблица 2.

Трехпараметрические регрессионные уравнения для исследуемых производных бензимидазола из водно-органических растворов на неполярных сорбентах

Элюент	Сорбент	Уравнение	R <sup>2</sup>
H <sub>2</sub> O/MeCN	C <sub>18</sub>	$\log k = -1,82332 - 0,01936V + 0,027408S + 7,57 \cdot 10^{-12} \cdot I_{xyz}$	0,842
	C <sub>16</sub>	$\lg k = -0,00638V + 0,009961S - 0,01218\mu - 0,59573$	0,731
	СПС	$\log k = -2,5578 - 0,00395V + 0,0216S - 0,0005342I_{zz}$	0,915
H <sub>2</sub> O/MeOH	C <sub>18</sub>	$\log k = 0,030 + 0,00211V + 0,0019S - 0,001925416I_{zz}$	0,912
	C <sub>16</sub>	$\lg k = -0,00039V + 0,001281S + 1,55 \cdot 10^{-12} \cdot I_{xyz} - 0,24335$	0,831
	СПС	$\log k = -3,4631 - 0,0129V + 0,0388S - 0,00114I_{yy}$	0,956

Анализируя таблицу 2 можно сделать вывод о том, что на разделение исследуемых бензимидазолов существенно влияет природа неподвижной фазы и элюента. Так, на фазе вода-ацетонитрил прогностическая способность регрессионных уравнений ниже, чем на фазе вода-метанол. Наибольшим коэффициентом детерминации характеризуется уравнения, описывающие разделение на сверхсшитом полистироле. Самой низкой прогностической способностью обладают уравнения, полученные при разделении исследуемых бензимидазолов на гексадецилсиликагеле.

#### Литература

1. Nazrul H.M., Iqbal F.K., Alanaziad I.A. AlsarraFaiyazShakeel // Arabian Journal of Chemistry. 2017. V.10. Sup.1. P.S777-S785.
2. Shashidhar M.G., Giridharb P., Manohar B. // Biochemical Engineering Journal. 2017. V.121. P.88-93.
3. Rakesh K.P., Vishal R.P., Madhavi G.P. // Journal of Pharmaceutical Analysis. 2012. V.2. Iss.5. P.366-371.
4. Щуревич Н.Н., Маркарян А.А. // Вестник РУДН. 2010. №4. С.516-518.
5. Попов А., Blinnikova Z.K., Tsyurupa M.P., Davankov V.A. // Journal of Separation Science. 2018. V.44. №16. P.3301-3309.
6. Andi D.P., Ismaiel A.T., Helen O.M., Ryan F.D. // Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. 2019. V.170. P.243-253.
7. Kazakevich Y., Lobrutto R. // New Jersey: John Wiley. 2007. 1135 p.
8. Steffen W., Stefan S., Christopher B., Lee K. S., Regina S. // International Journal of Pharmaceutics. 2018. V.547. Iss.1-2. P.602-610.
9. Попов А.Ю., Блинникова З.К., Цюрупа М.П., Даванков В.А // Сорбционные и хроматографические процессы. 2017. Т.17. №2. С.183-190.
10. Смирнова Л.А., Спасов А.А., Ращенко А.И., Сучков Е.А., Рябуха А.Ф., Кузнецов К.А. // Волгоградский научно-медицинский журнал. 2013. Т.2. С.9-15.
11. Морозов А.С., Копицына М.Н., Бессонов И.В., Карелина Н.В., Нуждина А.В., Саркисов И.Ю., Павлова Л.А., Цюрупа М.П., Блинникова З.К., Даванков В.А. // Журнал физической химии. 2016. Т.90. №12. С.1876-1882.
12. Ядрова А.А., Шафигулин Р.В., Буланова А.В., Голов А.А., Белоусова З.П. // Журнал Физической Химии. 2018. Т.92. №8. С.1296-1307.

*Работа выполнена при финансовой поддержке гранта №4.5883.2017/БЧ в рамках выполнения госзадания Министерства образования и науки РФ.*

# Стендовые доклады

## ПРОБОПОДГОТОВКА РАСТИТЕЛЬНЫХ ОБЪЕКТОВ И ОЦЕНКА ИХ АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ МЕТОДОМ ПОТЕНЦИОМЕТРИИ

М.А. Бухаринова, Е.И. Хамзина, Н.Ю. Стожко

Уральский государственный экономический университет, г. Екатеринбург,  
mbuharinova@mail.ru

Воздействие неблагоприятных факторов окружающей среды на человека может приводить к образованию активных форм кислорода (АФК) и патологическим изменениям в организме человека и, как следствие, преждевременному старению. Губительному действию АФК противостоит система антиоксидантной защиты, главными компонентами которой являются антиоксиданты (АО) – вещества, способные тормозить процессы свободнорадикального окисления. Растения, фрукты, овощи, орехи и ягоды являются источниками природных АО. Употребление в пищу растительных продуктов богатых АО и напитков на их основе благотворно влияет на здоровье человека. Доступность и разнообразие растительного сырья обеспечила их широкое применение в различных областях, прежде всего в пищевой промышленности, фармации и косметологии. В связи с чем, количественное определение АО представляет большую важность и интерес для оценки степени полезности растительных объектов и контроля качества продуктов.

С другой стороны содержание АО в растительных объектах может быть индикатором состояния окружающей среды. Установлено, что увеличение уровня загрязнения атмосферного воздуха токсичными выбросами сопровождается понижением антиоксидантной активности (АОА) растений [1], поэтому особенно важен мониторинг АОА растений, выращенных в экологически неблагополучных районах.

Для определения интегральной АОА наиболее часто используют спектрофотометрические и электрохимические методы анализа, основанные на окислительно-восстановительных реакциях [2]. Широкое применение получили спектрофотометрические методы (FRAP, ORAC), связанные с использованием радикалов  $ABTS^+$ , DPPH [3]. Электрохимические методы оценки АОА обладают рядом преимуществ по сравнению с другими методами: высокая чувствительность, быстрота анализа, простота аппаратного обеспечения и небольшой объем анализируемой пробы.

Оценивают АОА жидких образцов. В случае анализа твердофазных образцов, как правило, используют экстракцию. Для наиболее полного извлечения антиоксидантов проводят выбор оптимальных условий экстракции, учитывая ряд различных факторов, таких как степень дисперсности исходного растительного сырья, температуру экстракции, природу экстрагента. В современных технологиях экстракции применяют инфракрасное облучение и ультразвуковое излучение. Таким образом, анализ образцов, которые изначально находятся в твердом виде, требует дополнительных временных затрат.

Целью данной работы была разработка метода, позволяющего определить АОА твердых образцов, без длительной пробоподготовки. Для быстрой оценки АОА твердых образцов был использован потенциометрический метод количественного определения АО [4, 5]. В основе метода лежит химическое взаимодействие АО с компонентами медиаторной системы  $K_3[Fe(CN_6)]/K_4[Fe(CN_6)]$  и изменение ее окислительно-восстановительного потенциала при добавлении анализируемого образца, обладающего АОА. Стадии потенциометрического анализа, включающего стадии подготовки растительных образцов (1) и прямого анализа (2) твердых образцов, представлены на схеме.

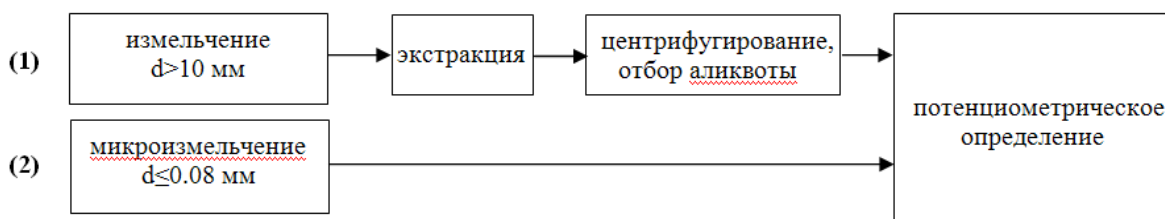


Схема анализа растительных объектов потенциметрическим методом

Рассмотренные в работе варианты подготовки образцов заключаются в получении растительного экстракта – многостадийный процесс (1), или микросуспензии – одностадийный процесс (2). Для обоих вариантов были установлены условия наиболее полного извлечения АО:  $T_{\text{экстр.}}=80^{\circ}\text{C}$ ,  $t_{\text{экстр.}}=20$  мин.(1) и измельчение до  $d\leq 0.08$  мм (2). Установлено, что АОА экстрактов и микросуспензий листьев растений при оптимальных условиях имеют близкие значения [6]. Доказано отсутствие систематической погрешности ( $t_{\text{кр}} < t_{\text{табл.}}$  и  $F_{\text{кр}} < F_{\text{табл.}}$ ) при сравнении результатов определения АОА микросуспензий черного и зеленого чая с результатами анализа экстрактов, приготовленных по ГОСТ 19885–74. Отмечены преимущества анализа микросуспензий перед экстрактами, состоящие в получении наиболее полной и объективной информации об антиоксидантных свойствах растения за счет вовлечения в зону сигналообразующей реакции АО, содержащихся как в жидкой, так и твёрдой фазах; исключения длительных процедур экстракции при повышенной температуре и разделении на фазы; сокращении продолжительности анализа в 2 раза.

#### Литература

1. Чупахина Г.Н., Масленников П.В., Скрыпник Л.Н., Бессережнова М.И. // Вестник Томского государственного университета. Биология. 2012. №2(18). С.171-185.
2. Pisoschi A.M., Negulescu G.P. // Biochemistry & Analytical biochemistry. 2011. Vol.1. №1. P.1-10.
3. Яшин А.Я., Яшин Я.И., Черноусова Н.И., Федина П.А., Немзер Б.В. // Мир измерений. 2012. №1. С.30-35.
4. Ivanova A.V., Gerasimova E.L., Brainina K.Z. // Critical Reviews in Analytical Chemistry. 2015. Vol.45. P.311-322.
5. Brainina Kh.Z., Ivanova A.V., Sharafutdinova E.N., Lozovskaya E.L., Shkarina E.I. // Talanta. 2007. Vol.71. №1. P.13-18.
6. Brainina K., Stozhko N., Bukharinova M., Khamzin E., Vidrevich M. // Food Chemistry. 2019. Vol.278. P.653-658.

*Работа выполнена при финансовой поддержке проекта РФФИ 17-03-00679 А.*

# КВАНТОВОХИМИЧЕСКИЙ ПРОГНОЗ ВАРИАНТОВ ХРОМАТОГРАФИЧЕСКОГО РАЗДЕЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ 4-БУТИРОБЕТАИНА, L-КАРНИТИНА И МЕЛЬДОНИЯ

К.А. Варнашова, А.Н. Панкратов, Е.Г. Сумина, С.Н. Штыков

Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского, г. Саратов, kvarnashova@mail.ru

Мельдоний [1, 2] широко применяется в клинической практике при лечении ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности, абстинентного алкогольного синдрома, острых нарушений мозгового кровообращения. Метаболические последствия приёма мельдония разнообразны и до настоящего времени исчерпывающим образом не изучены. При этом доказано, что к безусловным биологическим эффектам мельдония относится блокирование биосинтеза *L*-карнитина, его транспорта в ткани и реабсорбции почками. Установлено также, что снижение содержания *L*-карнитина в тканях и плазме крови приводит к повышению уровня биопредшественника *L*-карнитина – 4-бутиробетаина [1].

На уровне теории MPW1B95/6-311++G(3df,3pd) с анализом натуральных связевых орбиталей нами рассчитана пространственная и электронная структура молекул 4-бутиробетаина  $(\text{CH}_3)_3\text{N}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}^-$ , *L*-карнитина  $(\text{CH}_3)_3\text{N}^+\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{COO}^-$  и мельдония  $(\text{CH}_3)_3\text{N}^+\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{COO}^-$ , а также катионов их сопряжённых кислот. В протонированной молекуле 4-бутиробетаина присутствует плоская зигзагообразная цепь C–N–C–C–C–COOH. Остальные молекулярные системы существенно непланарны.

Для всех изученных электронейтральных цвиттер-ионных молекул характерна значительная степень разделения заряда, проявлением чего является высокий дипольный момент (таблица 1).

Таблица 1.

Дипольный момент молекул 4-бутиробетаина, *L*-карнитина и мельдония

Молекула	Дипольный момент, D*	
	в газовой фазе	в водной среде
4-Бутиробетаин	15.5	21.2
<i>L</i> -Карнитин	15.1	24.0
Мельдоний	10.6	20.3

\*1 D = 3.338·10<sup>-30</sup> Кл·м

Полярный растворитель – вода стабилизирует столь полярные структуры, повышая в них степень разделения заряда, вследствие чего в водной среде момент диполя по сравнению с газовой фазой сильно возрастает. В газовой фазе мельдоний имеет более низкий дипольный момент по сравнению с 4-бутиробетаином и *L*-карнитином. В водном растворе нивелируется различие в полярности между последними. Принципиально возможно дифференцировать характеристики хроматографического (ВЭЖХ, ТСХ) удерживания исследованных веществ варьированием как полярности неподвижной и подвижной фаз, так и содержания в них воды (включая вариант градиентного элюирования).

В молекулах *L*-карнитина и мельдония существует прочная внутримолекулярная водородная связь (ВВС) O··H. Межъядерные расстояния O··H, значения натурального индекса К.Б. Уайберга и результаты НВО-анализа показывают следующее: а) в молекуле *L*-карнитина ВВС прочнее, нежели в молекуле мельдония; б) в катионе сопряжённой кислоты *L*-карнитина ВВС прочнее по сравнению с протонированным по COO<sup>-</sup>-группе мельдонием; в) в молекулярных формах соединений *L*-карнитина и



мельдония ВВС – намного более прочная, чем в протонированных; г) в водной среде ВВС ослабляется по сравнению с газовой фазой, в катионе сопряжённой кислоты мельдония в водном растворе она отсутствует. Наличие сильных, но разных по прочности ВВС в *L*-карнитине и мельдонии, а также отсутствие таковых в 4-бутиробетаине служит основанием для дифференциального хроматографического удерживания веществ.

Для 4-бутиробетаина, *L*-карнитина и мельдония рассчитано газофазное сродство к протону (таблица 2).

Таблица 2.

Газофазное сродство к протону  $PA = \Delta H, \Delta G$  (ккал/моль)\*

Соединение	$\Delta H$	$\Delta G$
4-Бутиробетаин	263	265
<i>L</i> -Карнитин	260	261
Мельдоний	258	260

\*1 кал = 4.184 Дж

Показатель константы кислотности сопряжённой кислоты соединения  $pK_a$  – величина, измеряемая в растворе. Сродство к протону – индекс газофазный. Нелинейность зависимостей  $pK_a$  vs  $PA$  указывает на то, что водная среда вносит непостоянный вклад в протолитические свойства в ряду изученных веществ.

Корреляции подобного рода, включающие надёжно измеренные значения  $pK_a$  для более широкого круга структурно аналогичных химических объектов, возможно, будут носить количественный характер и обладать предсказательной силой в отношении новых направленно синтезируемых биологически активных веществ сходного строения с контролируруемыми кислотно-основными свойствами.

Сам факт наличия симбатности  $pK_a$  и  $PA$  свидетельствует о том, что для суждений о протолитических свойствах соединений изучаемого ряда, в том числе в связи с характеристиками хроматографического удерживания, пригодны приближённые оценочные значения  $pK_a$  и рассчитанные квантовохимическими методами величины сродства к протону  $PA$ .

Снижение основности веществ в ряду 4-бутиробетаин > *L*-карнитин > мельдоний даёт принципиальную возможность посредством варьирования pH подвижной фазы (в том числе в режиме градиентного элюирования), во-первых, регулировать условия хроматографического разделения этих веществ и, во-вторых, создавать условия для их селективного элюирования (выделения).

#### Литература

1. Сорокоумов П.Н., Савельева Е.И., Каракашев Г.И., Копейкин В.А., Радилов А.С. // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2016. №1(14). С.176-183. Электронный вариант: URL: <http://pharmjournal.ru/assets/files/february2016/22.pdf>.
2. Азарян А.А., Темердашев А.З., Дмитриева Е.В. // Журн. аналит. химии. 2017. Т.53. №10. С.885-889 [Azaryan A.A., Temerdashev A.Z., Dmitrieva E.V. // J. Analyt. Chem. 2017. Vol.53. Iss.10. P.1057-1060].

## ПРЕДПОСЫЛКИ ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ МЕЛЬДОНИЯ С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ КВАНТОВОЙ ХИМИИ

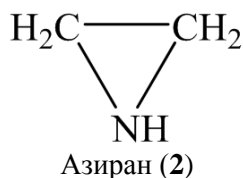
К.А. Варнашова, А.Н. Панкратов, Е.Г. Сумина, С.Н. Штыков

Саратовский национальный исследовательский государственный  
университет имени Н.Г. Чернышевского, г. Саратов, kvarnashova@mail.ru

Некоторые биологические жидкости человека имеют кислотный характер. В частности, желудочный сок по кислотности соответствует 0.1 М раствору хлороводородной (соляная) кислоты HCl. Поэтому для понимания вероятных направлений метаболизма мельдония  $(\text{CH}_3)_3\text{N}^+\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{COO}^-$  и его аналогов 4-бутиробетаина  $(\text{CH}_3)_3\text{N}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}^-$  и L-карнитина L- $(\text{CH}_3)_3\text{N}^+\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{COO}^-$  в организме важно изучить их поведение в кислых средах.

В молекулах всех названных соединений имеются два однотипных сайта протонирования – атомы кислорода карбоксилатной группы  $\text{COO}^-$ . Для мельдония можно предположить альтернативное направление протонирования по атому азота вторичной аминогруппы NH.

Однако попытка MPW1B95/6-311++G(3df,3pd)-моделирования N-протонированного мельдония  $(\text{CH}_3)_3\text{N}^+\text{NH}_2^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}^-$  привела к деструкции молекулярной системы с образованием супермолекулы (1-2-3), компонентами которой являются катион триметиламония (протонированный триметиламин, протонированный N-триметиламин, протонированный N,N-диметилметиламин, протонированный диметилметиламин, протонированный N,N-диметилметанамиин, протонированный диметилметанамиин)  $(\text{CH}_3)_3\text{NH}^+$  (1), азиран (азиридин, этиридин, дигидроазиридин, дигидро-1H-азиридин, дигидроазиридин, диметиленимин, этиленимин, этенимин, этилимин,  $\alpha,\beta$ -иминоэтан, аминоэтилен, аминоэтен, азацicloпропан, эверамин) (2) и оксид углерода(IV) (диоксид углерода, углекислота)  $\text{CO}_2$  (3).



При этом указанные составляющие не изолированы, а образуют комплекс.

Азиран – аварийно химически опасное вещество (АХОВ) первого класса опасности (относится к числу чрезвычайно опасных, в списке АХОВ значится под названием «этиленимин») [1, 2].

Триметиламин  $(\text{CH}_3)_3\text{N}$  – АХОВ третьего класса опасности (умеренноопасное) [1, 2].

Вещества 1-го и 2-го классов опасности способны образовывать опасные для жизни концентрации даже при незначительных утечках.

Цель настоящей работы – квантовохимическое обоснование потенциальной токсичности мельдония.

В супермолекуле, формирующейся при попытке моделирования на уровне теории MPW1B95/6-311++G(3df,3pd) мельдония, протонированного по атому азота вторичной аминогруппы NH, составные части не изолированы, а составляют комплекс, о чём свидетельствует сопоставление зарядового распределения в системе 1-2-3 и её составных частях (рисунки 1-5).

Субъединицы комплекса – протонированный триметиламин и азиран – в газовой фазе объединены прочной водородной связью  $\text{N}^+\cdots\text{H}$ , что подтверждается межъядерным

расстоянием, значением угла N–H...N и энергией возмущения второго порядка для переноса электронной плотности  $LP\ N \rightarrow BD^*(\sigma)\ N-H$ .

Энтальпия и свободная энергия Дж.У. Гиббса комплексообразования между катионом триметиламмония и азираном, служащая мерой водородного связывания, свидетельствуют о том, что при переходе от газовой фазы к водной среде водородная связь существенно ослабляется, несмотря на благоприятствующий энтальпийный фактор.

Возможно, что токсический эффект триметиламина  $(CH_3)_3N$  и азирана **2** снижается при протонировании  $(CH_3)_3N$  и водородном связывании катиона  $(CH_3)_3NH^+$  (**1**) с азираном. Однако, если в кислой среде желудочного сока часть мельдония протонируется по вторичной аминогруппе, то ввиду влияния водной среды устойчивость возникающего при этом комплекса минимальна. Следовательно, препятствия токсическому действию «осколков» мельдония – триметиламина и азирана – отсутствуют.

В то же время считается, что метаболиты – продукты распада мельдония не оказывают существенного токсического воздействия на организм человека. Можно предположить следующие причины этого.

1. После приёма мельдоний быстро всасывается в плазму крови из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Возможно, время пребывания препарата в ЖКТ слишком мало для того, чтобы он успел разложиться.

2. Основность аминного атома азота мельдония понижена вследствие наличия по соседству с ним сильного электроноакцептора – электроотрицательной триметиламмониевой группы  $(CH_3)_3N^+$ . Это делает протонирование мельдония по названному N-атому менее предпочтительным по сравнению с  $COO^-$ -протонированием.

3. С учётом п. 2 вполне вероятно, что кислотности желудочного сока недостаточно для протонирования мельдония по аминному атому азота.

Так или иначе, с учётом уже известных видов побочного действия мельдония, прогнозируемая способность этого препарата генерировать при распаде в достаточно мягких условиях аварийно химически опасные вещества (АХОВ) делает мельдоний потенциально опасным.

Полученные нами результаты должны побудить медиков с большей осторожностью назначать мельдоний или полностью отказаться от него. Тем более, многолетний опыт лечения острого инфаркта миокарда и нестабильной стенокардии в кардиологических отделениях показывает, что мельдоний не является средством первого ряда при остром коронарном синдроме.

#### Литература

1. Белов С.В. Безопасность жизнедеятельности и защита окружающей среды (техносферная безопасность). М.: Издательство Юрайт. 2016. 702 с. (Серия: Бакалавр. Академический курс).
2. Сильнодействующие ядовитые вещества // Википедия. Свободная энциклопедия. [Электронный ресурс]. URL: [http://ru.wikipedia.org/wiki/Сильнодействующие\\_ядовитые\\_вещества](http://ru.wikipedia.org/wiki/Сильнодействующие_ядовитые_вещества).

# ПРИМЕНЕНИЕ УНИФИЦИРОВАННЫХ ПОДВИЖНЫХ ФАЗ ПРИ ОПРЕДЕЛЕНИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ МЕТОДОМ НОРМАЛЬНО-ФАЗОВОЙ И ОБРАЩЕННО-ФАЗОВОЙ ТСХ

М.В. Васильева<sup>1</sup>, Л.А. Онучак<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ООО «ПРАНАФАРМ», г. Самара, wilinwen@mail.ru

<sup>2</sup>Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королева, г. Самара

Сердечно-сосудистые заболевания уже много лет являются самыми распространенными и, вероятно, самыми опасными заболеваниями во всем мире. В связи с этим широкое применение в терапевтических целях находят сердечно-сосудистые лекарственные средства. Разработка новых способов анализа сердечно-сосудистых лекарственных средств является актуальной задачей.

Для определения подлинности, и в ряде случаев, и родственных примесей в составе сердечно-сосудистых лекарственных средств использовался доступный и экспрессный метод тонкослойной хроматографии в нормально-фазовом (НФ) и обращенно-фазовом (ОФ) вариантах с денситометрическим детектированием зон анализов. При этом целью данной работы было оценить возможности применения НФ и ОФ ТСХ для определения сердечно-сосудистых лекарственных веществ с применением унифицированных подвижных фаз.

Объектами исследования служили стандартные образцы и субстанции 11 сердечно-сосудистых лекарственных веществ разных классов: ингибиторы АПФ (каптоприл, лизиноприл, периндоприл), адrenoблокаторы (атенолол, бисопролол, карведилол и метопролол), антагонисты рецепторов ангиотензина II (валсартан и лозартан), блокатор кальциевых каналов (амлодипин), антиагрегант (клопидогрел).

В фармакопее США [1] для определения подлинности каптоприла в условиях НФ ТСХ предлагается использовать в качестве подвижной фазы систему «толуол – ледяная уксусная кислота – метанол» состава (по объему при смешении) 75:25:1 (элюент №1), а для бисопролола – систему «дихлорметан – метанол – гидроксид аммония» состава 70:10:0,8 (элюент №2). Для других рассматриваемых сердечно-сосудистых ЛС литературные данные по применению нормально-фазовой ТСХ для их определения в субстанциях и готовых лекарственных формах отсутствуют. Представляло интерес разработать условия определения исследованных нами сердечно-сосудистых ЛС, используя метод нормально-фазовой ТСХ и элюенты, близкие по составу к элюентам, предложенным в фармакопее США для каптоприла и бисопролола. Нами в условиях НФ ТСХ исследовано хроматографическое поведение лекарственных веществ с использованием трехкомпонентных элюентов «толуол – уксусная кислота – метанол» (элюент №1) и «дихлорметан – метанол – гидроксид аммония» (элюент №2). На основе полученных данных для каждого из них были выбраны элюенты, обеспечивающие оптимальные значения фактора задержки  $R_f$  ( $0,2 < R_f < 0,8$ ), асимметрии зоны анализа на пластине ( $A < 2,5$ ) и числа теоретических тарелок  $N$  (таблица 1).

Установлено, что элюент №1 является оптимальным элюентом для тестирования подлинности действующих веществ в субстанциях и лекарственных формах ингибиторов АПФ (каптоприла, лизиноприла, периндоприла) и клопидогрела, а элюент №2 – для тестирования адrenoблокаторов (атенолола, бисопролола, карведилола, метопролола), лозартана и валсартана.

Таблица 1.

Составы элюентов, факторы задержки  $R_f$ , асимметрия пиков  $A$  и число теоретических тарелок  $N$  для исследованных соединений, полученные в условиях НФ ТСХс использованием пластин Sorbfil ПТСХ-П-В-УФ

Элюент	Состав	Соединение	$R_f$	$A$	$N$
толуол : ледяная уксусная кислота : метанол (элюент №1)	(75:25:1)	Каптоприл	0,46	1,16	335
		Лизиноприл	0,29	1,57	259
		Периндоприл	0,27	1,23	261
	(75:25:5)	Клопидогрел	0,78	1,66	215
дихлорметан : метанол : гидроксид аммония (элюент №2)	(70:10:0,8)	Бисопролол	0,45	1,86	499
		Карведилол	0,27	1,19	415
		Метопролол	0,67	1,79	349
		Амлодипин	0,27	2,00	411
	(70:15:0,8)	Валсартан	0,43	1,56	408
		Лозартан	0,38	1,88	356
	(70:50:1,6)	Атенолол	0,73	1,93	317

\*) В таблице представлены объемные соотношения компонентов при смешении

Впервые была изучена возможность применения ОФ ТСХ для определения подлинности действующих веществ в сердечно-сосудистых лекарственных. Установлено, что система «фосфатный буфер – ацетонитрил» состава 60:40 % об. является оптимальным и универсальным элюентом для определения девяти сердечно-сосудистых лекарственных веществ (атенолол, бисопролол, карведилол, метопролол, лизиноприл, амлодипин, валсартан, лозартан и клопидогрел) в субстанциях и таблетках. Изучено влияние pH фосфатного буфера на удерживание исследуемых лекарственных веществ и выбраны оптимальные значения pH для проведения анализа (таблица 2).

Таблица 2.

Значения pH фосфатного буфера, факторы задержки  $R_f$  и асимметрия пиков (ОФ ТСХ, пластины Merck TLS aluminium sheets RP-18 F254, элюент «фосфатный буфер–ацетонитрил» состава 60 :40 % об. \*)

Соединение	pH исходного буфера	$R_f$	$A$	$N$
Атенолол	2,30	0,56	1,93	370
Бисопролол	2,30	0,55	1,88	452
Карведилол	2,30	0,68	1,52	610
Метопролол	2,30	0,31	1,69	373
Лизиноприл	2,30	0,75	1,77	365
Амлодипин	2,30	0,70	1,42	470
Валсартан	3,60	0,84	1,87	520
Лозартан	3,60	0,28	1,95	395
Клопидогрел	3,60	0,45	1,56	390

Для шести соединений наиболее подходящим является элюент «фосфатный буфер – ацетонитрил (60:40)» с pH = 2,30, при этом близкие значения  $R_f$  наблюдаются только для атенолола и бисопролола (0,56 и 0,55 соответственно). Использование того же элюента, но с pH = 3,60, позволяет получить различающиеся значения  $R_f$  для лозартана, валсартана, и клопидогрела. При этом эффективность хроматографического процесса, характеризующаяся числом теоретических тарелок, намного выше, чем в случае нормально-фазовой ТСХ.

#### Литература

1. Фармакопея США. Национальный формуляр. 2 тома. М.: GEOTAP-Медиа. 2009. 1720 с.

*Работа выполнена при поддержке гранта № 4.5883.2017/8.9 в рамках выполнения госзадания Министерства образования и науки РФ.*

## ГЛАУКОНИТ КАК СОРБЕНТ ДЛЯ ОРГАНИЧЕСКИХ ПОЛЛЮТАНТОВ

С.Б. Вениг, Р.К. Чернова, Т.Ю. Русанова, В.Г. Сержантов,  
Е.И. Селифонова, Л.В. Першина

Саратовский национальный исследовательский государственный университет  
имени Н.Г. Чернышевского, г. Саратов, lyuba5556@mail.ru

Согласно решению Международного номенклатурного комитета, глауконитом принято называть железистую октаэдрическую неразбухающую слюду, с условной химической формулой  $(K, H_2O)(Fe^{3+}, Al, Fe^{2+}, Mg)_2[Si_3AlO_{10}](OH)_2 \times nH_2O$  [1]. В природе глауконит встречается практически во всех типах осадочных пород. Он образуется в морях и океанах в виде маленьких, округленных зерен зеленоватого цвета, и формируется в последнюю стадию седиментогенеза в процессе коагуляции гелей железа, алюминия и кремния в результате их последующего контакта с морской и иловой водой, содержащей калий и магний. Глауконит – минерал из группы гидрослюд, подкласса слоистых силикатов. Структура минерала относится к типу 2:1 и представляет собой однотипные алюмосиликатные слои, разделенные межслоевыми прослойками из катионов  $K^+$  (как в слюдах) и из молекул воды и обменных катионов (аналогия с монтмориллонитом). Сочленение тетраэдрической и октаэдрической сеток в трехслойном пакете осуществляется через общие атомы кислорода, находящиеся в вершинах тетраэдров и октаэдров. Ионы кремния в тетраэдрах способны замещаться на ионы алюминия, что приводит к возникновению положительного заряда [2]. Белоозерское месторождение глауконитовых песков находится в Саратовской области 1,5 км восточнее с. Белое Озеро, в 35 км на юго-восток от пос. Лысые Горы. Оно характеризуется большими запасами (5,5 млн. тонн по категории А+В+С) и высокой концентрацией глауконита в породе (более 30 %). Для лабораторных исследований отобраны пробы с нарушенной или ненарушенной (монолиты) структурой. При этом применялись два метода отбора проб: бороздовой и валовой. При бороздовом методе по всему опробуемому пласту по диагонали простирания делают борозды, из которых отбирают грунт для пробы. Валовой метод состоит в исследовании всего извлеченного из выработки грунта. В данной работе проводились исследования различных проб глауконитового песка, отобранных из разных скважин различной глубины (от 3 до 25 м), расположенных на территории Белоозёрского месторождения. Валовой минеральный состав глауконитового песка включает 41,0% – глауконита, 55,9 % кварца и 3,1 % - полевых шпатов, в пробах глауконита преобладают зерна с размером частиц 0,5-0,25 мм, масса которых составляет 62 %.

Глаукониты различных месторождений имеют неодинаковый химический состав и различные структурные характеристики, представленные в таблице 1.

Таблица 1.

Состав и структура глауконитов разных месторождений

№, п/п	Месторождение (область)	Содержание основных оксидов, %					Основные адсорбционные характеристики	
		$SiO_2$	$Al_2O_3$	$Fe_2O_3$	$MgO$	$K_2O$	$S_{уд}, м^2/г$	$V_{нар}, см^3/г$
1	Белоозерское (Саратовская)	63,6	9,3	8,5	1,0	3,5	22,8	0,044
2	Бондарское (Тамбовская)	71,3	7,8	9,4	1,3	2,0	20,6	0,033
4	Багарякское (Челябинская)	75,0	4,5	10,4	1,8	3,8	-	-
5	Каринское (Челябинская)	52,9	11,8	11,2	2,3	4,6	30,6	0,056
6	Альб-сеноманский (Воронежская)	68,3	12,1	8,3	1,6	2,2	-	-
7	Копорское (Ленинградская)	61,4	10,7	11,5	1,7	2,1	-	-
8	Бакчарское (Томская)	63,2	9,5	12,2	1,1	7,7	19,7	0,031
9	«Карповцы» (Гомельская)	82,7	4,7	4,8	1,2	1,9	-	-
10	«Добруш» (Гродненская)	76,4	8,2	6,2	1,4	3,6	-	-

Представляет интерес сорбционные свойства глауконита к широкому ряду органических веществ. При однократной сорбции фенола глауконитом Бондарского месторождения Тамбовской области степень извлечения составляет 61 %, в то время как при проведении каскадной очистки водного раствора от фенола глубина сорбции достигает 96-99% (продолжительность сорбции на каждом каскаде составляла 250 мин) [3]. Определено также, что для активации сорбционной способности глауконита его следует подвергать прокаливанию при 400°С в течение 25 мин. Важным фактором при проведении сорбции является варьирование размера исходной фракции, установлено, что наилучшую сорбционную способность имеет самая мелкая фракция с размером частиц  $\leq 45$  мкм. Эффективным оказывается защелачивание рабочих растворов до pH = 10, при очистке водных растворов от фенола, при этом эффективность сорбции фенола на фракциях глауконита увеличивается до 99,9%. Этот факт, возможно, объясняется наибольшей сорбцией фенолят-ионов, чем его молекулярной формы [4]. При сорбции в динамических условиях с варьированием скорости потока раствора фенола через адсорбер с глауконитом установлено, что при понижении линейной скорости потока с 2,0 до 0,02 м/ч остаточное содержание фенола уменьшается в 3 раза [4]. Глауконитовые сорбенты могут использоваться для очистки сточных вод пищевых производств. Сточная вода мясоперерабатывающих производств после очистки содержала на 16% меньше жиров [5]. Перспективы использования природных цеолит-глауконитовых пород при очистке хозяйственно-бытовых сточных вод от различных органических загрязнителей представлены в таблице 2.

Таблица 2.

Степень очистки загрязнённой воды от органических соединений цеолит-глауконитовым адсорбентом [5]

Определяемый показатель	Содержание в мг/дм <sup>3</sup>		Эффективность очистки, %
	До сорбции	После сорбции	
Дизельное топливо	5,0±0,1	0,01±0,005	99,8
Мазут	5,0±0,1	0,01±0,005	99,8
Бензапирен	0,25±0,05	0,00025	99,9
Фенол	1,0±0,01	0,001±0,0005	99,9
<i>o, m, p</i> -Хлорфенолы	1,0±0,01	0,001±0,0005	99,9
2,4 - Дихлорфенолы	0,5±0,01	0,0005±0,0001	99,9
2,4 - Динитрофенол	0,5±0,01	0,0005±0,0001	99,9
Диоксины	0,0005	Не обнаружено	99,9

Актуальным является применение глауконитовых адсорбентов при очистке водных объектов и почв от нефтепродуктов. Так при исходной концентрации загрязняющих веществ органической природы в пробе (мг/кг) от 15000-45000 остаточные концентрации загрязняющих веществ снизились до 600-1000 при допустимых уровнях ПДК (1000 мг/кг) [6]. Глауконитовый концентрат имеет высокую ёмкость к парафину, фенолу, бензолу и нафтеновым кислотам, что дает возможность применять его в качестве селективного сорбента в процессе очистки нефтепродуктов от вредных примесей, отработанных минеральных и синтетических масел представлен в работе [7]. Эффективны глауконитовые фракции с размером зерен 0,5 мм при очистке вод от бензина, дизельного масла и машинного масла, масса поглощенного нефтепродукта оказалась равна 5,2; 4,3 и 2,9 кг на 1 кг адсорбента соответственно [8]. Перспективным направлением в сельском хозяйстве является обезвреживания почвы, загрязнённой нефтепродуктами, при использовании глауконита с иммобилизованными клетками нефтетрансформирующих биопрепаратов. Установлено, что для проведения более эффективной очистки почвы микроорганизмы необходимо наносить на предварительно прокаленный глауконит [9]. Данные о сорбции глауконитом различных месторождений органических веществ обобщены в табл. 3.

Выявлено, что сорбционная емкость обогащенной фракции глауконита по отношению к фармацевтическим препаратам, таким как тетрациклин, амброксол, доксициклин, метиленовый синий и др. составляет от 87-98% [10-12].

Таким образом, глауконит, являющийся натуральным экологически безвредным природным минералом, обладающий слоистой структурой, высокими ионообменными, буферными и сорбционными свойствами, а также достаточно большой распространённостью в природе, имеющий низкую стоимость, является перспективным сорбентом и применяется в различных сферах деятельности, в том числе в очистке от органических поллютантов вод и почв.

Таблица 3.

Значения степени извлечения органических загрязнителей глауконитом

№ п/п	Месторождение	Сорбат	R, %
1	Бондарское (Тамбовская обл.)	Фенол	99,9
2	Белоозёрское (Саратовская обл.)	Жиры (содержащиеся в сточной воде мясоперерабатывающих производств)	84,0
3	Камышинское (Волгоградская обл.)	Дизельное топливо	99,8
		Мазут	99,8
		Бензапирен	99,9
		Фенол	99,9
		<i>o, m, p</i> -Хлорфенолы	99,9
		2,4-Дихлорфенолы	99,9
		2,4-Динитрофенол	99,9
	Диоксины	99,9	

#### Литература

1. Бетехтин А.Г. Курс минералогии. М.: Гос. изд-во по геологии и охране недр. 1956. С.558.
2. Бельчинская Л.И., Ходосова Н.А., Новикова Л.А., Стрельникова О.Ю., Ресснер Ф., Петухова Г.А., Жабин А.В. // Физикохимия поверхности и защита материалов. 2016. Т.52. №4. С.363.
3. Вигдорович В.И., Циганкова Л.Е., Акулов А.И. // Сорбционные и хроматографические процессы. 2010. Т.10. №4. С.500-505.
4. Вигдорович В.И., Циганкова Л.Е., Акулов А.И. // Сорбционные и хроматографические процессы. 2011. Т.11. №2. С.256-262.
5. Горельникова Е.А., Ковалёва С.В., Карпунина Л.В. // Аграрный научный журнал. Сер. Естественные науки. 2016. №11. С.18-21.
6. Ламскова Е.И., Новиков А.Е. // Известия Волг. ГТУ. 2014. Т.7. №1. С.77-80.
7. Корнев А.Ю. // Наука в центральной России. 2014. Вып.2. С.48-53.
8. Левченко М.Л., Губайдулина А.М. // Бурение и нефть. 2009. №4. С.56-57.
9. Бахирева О.И., Басов А.В., Кондратьева Т.В. // Научно-технический вестник Поволжья. Сер.: Технические науки. 2013. №2. С.79-81.
10. Наумова Г.Н., Селифонова Е.И., Чернова Р.К., Вениг С.Б., Сержантов В.Г., Захаревич А.М. // Сорбционные и хроматографические процессы. 2017. Т.17. №1. С.141-147.
11. Вениг С.Б., Чернова Р.К., Сержантов В.Г., Селифонов А.А., Шаповал О.Г., Нечаева О.В., Сплюхин В.П., Селифонова Е.И., Наумова Г.Н., Щербакова Н.Н. // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2. Химия. 2018. Т.59. №3. С.223-229.
12. Вениг С.Б., Чернова Р.К., Сержантов В.Г., Сплюхин В.П., Переспелова М.А., Селифонова Е.И., Наумова Г.Н., Захаревич А.М., Селифонов А.А., Кожевников И.О., Щербакова Н.Н. // Вест. Воронежского гос. ун-та. Сер. Химия. Биология. Фармация. 2016. Вып.4. С.11-18.



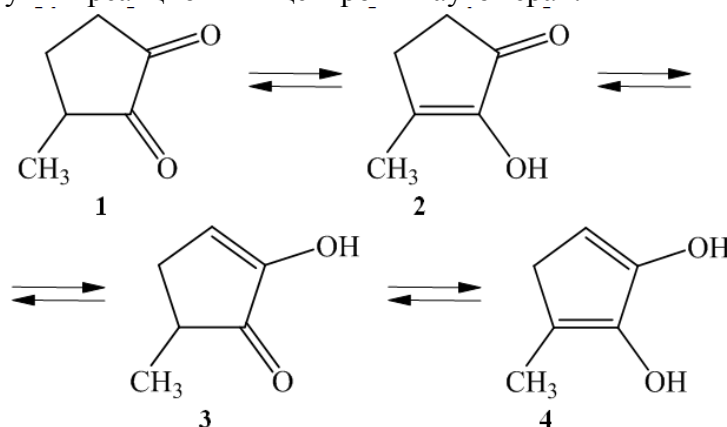
# АТТРАКТИВНОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ O<sup>••</sup>H В МОЛЕКУЛАХ ГИДРОКСОТАУТОМЕРОВ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНОГО СОЕДИНЕНИЯ – ПОТЕНЦИАЛЬНОГО ХЕЛАТООБРАЗУЮЩЕГО АНАЛИТИЧЕСКОГО РЕАГЕНТА КОРИЛОНА

С.Е. Головлёва, А.Н. Панкратов

Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского, г. Саратов, svetlana.golovlyova96@gmail.com

Корилон [1] – важное вкусовое, парфюмерное, биологически активное вещество, эффективный противовоспалительный агент нового поколения, потенциальный хелатообразующий аналитический реагент.

Свойства корилона обусловлены структурной вариативностью фрагментов, функциональных групп и реакционных центров в таутомерах:



На уровне теории B3LYP/6-311++G(3df,3pd) с привлечением NBO-анализа нами установлено, что одним из факторов стабилизации таутомеров **2** и **3**. является наличие в молекулах указанных моноенольных форм внутримолекулярного взаимодействия – притяжения O<sup>••</sup>H и пространственно достаточно благоприятного пятичленного планарного квазицикла.

В соответствии с критерием межатомного расстояния взаимодействие O<sup>••</sup>H недостойно называться внутримолекулярной водородной связью (ВВС).

О непрочности связывания O<sup>••</sup>H даже в газовой фазе говорят также результаты NBO-анализа – низкие значения натурального индекса К.Б. Уайберга (0.005-0.015) и заселённости антисвязывающей орбитали связи O–H (0.008-0.016), а также небольшой энергетический эффект соответствующего электронного перераспределения (энергия возмущения второго порядка для электронного переноса LP(2)O(карбонил.) → BD\*(σ)(O–H) составляет 1.02 ккал/моль в случае таутомера **2** и 0.99 ккал/моль для формы **3**).

В таутомере **4** вообще отсутствуют энергетические вклады, отвечающие переносу электронной плотности с орбитали неподелённой электронной пары гидроксильного атома кислорода на разрыхляющую орбиталь связи O–H другой гидроксильной группы.

Однако имеются и другие соображения. В качестве приближённой меры энергии ВВС в молекулах используется разность термодинамических характеристик конформера с ВВС и ротамера, в котором ВВС отсутствует [2-9].

Нами рассчитаны значения  $\Delta H$  и  $\Delta G$ , а также межъядерное расстояние O<sup>••</sup>H в газовой фазе и в различных средах. Зависимости названных свойств от обратной диэлектрической проницаемости оказались квадратичными (пример – на рисунке).

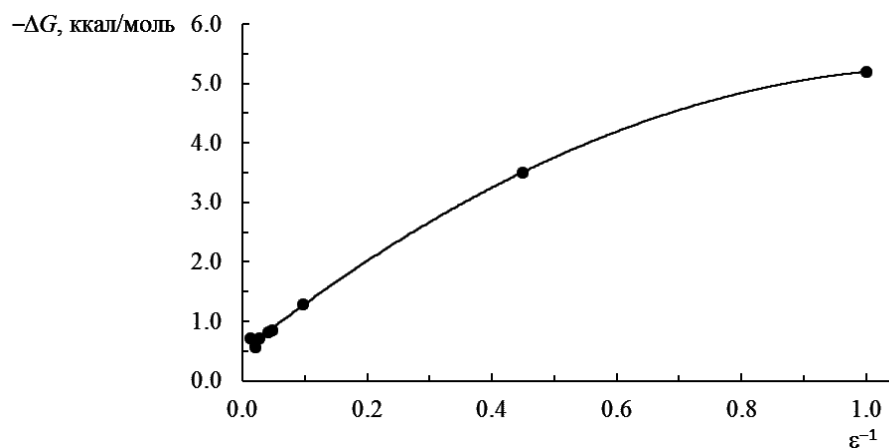


Рис. Зависимость величины  $\Delta G$  от обратной относительной диэлектрической проницаемости среды ( $\epsilon^{-1}$ ) для таутомера 2.  $r = 0.978$ ;  $R^2 = 0.995$ .

В изолированных молекулах 2 и 3 энергетические характеристики взаимодействия O $\cdots$ H не противоречат трактовке его как ВВС. По мере увеличения полярности растворителя в целом возрастает межъядерное расстояние O $\cdots$ H и снижается энергетический эффект взаимодействия O $\cdots$ H. Для соединения 3 в полярных средах величины  $\Delta H$  и  $\Delta G$  – практически на уровне теплового движения. В этих случаях говорить о ВВС неправомерно.

Таким образом, межъядерное расстояние O $\cdots$ H и НВО-анализ не подтверждают наличия ВВС в молекулах 2, 3 и 4. Однако наличие ВВС или качественно аналогичного ей аттрактивного взаимодействия (по крайней мере в газовой фазе и в среде не слишком полярных растворителей) подтверждается прямой энергетической оценкой, а также характерным для ВВС локальным, хотя и небольшим, перераспределением электронной плотности.

#### Литература

1. Елизарова А.Н. Химия циклопентенонов / Отв. ред. А.А. Ахрем. М.: Наука. 1966. 288 с.
2. Голубев Н.С., Денисов Г.С., Шрайбер В.М. Поверхности потенциальной энергии и переход протона в системах с водородными связями // Водородная связь / Отв. ред. Н.Д. Соколов. М.: Наука. 1981. С.212-254.
3. El-Nahas A.M., Hirao K.A. // J. Mol. Struct.: THEOCHEM. 1999. Vol.459. P.229-237.
4. Shchavlev A.E., Pankratov A.N., Shalabay A.V. // J. Phys. Chem. A. 2005. Vol.109. Iss.18. P.4137-4148.
5. Shchavlev A.E., Pankratov A.N., Borodulin V.B., Chaplygina O.A. // J. Phys. Chem. A. 2005. Vol.109. Iss.48. P.10982-10996.
6. Shchavlev A.E., Pankratov A.N., Shalabay A.V. // Int. J. Quantum Chem. 2006. Vol.106. Iss.4. P.876-886.
7. Shchavlev A.E., Pankratov A.N., Enchev V. // J. Phys. Chem. A. 2007. Vol.111. Iss.30. P.7112-7123.
8. Pankratov A.N. Electronic Structure and Reactivity of Inorganic, Organic, Organoelement and Coordination Compounds: An Experience in the Area of Applied Quantum Chemistry // Quantum Chemistry Research Trends / Editor: M.P. Kaisas. New York: Nova Science Publishers Inc. 2007. P.57-125.
9. Fedorov E.E., Makarov O.E., Pankratov A.N., Grinev V.S. // J. Chromatogr. A. 2012. Vol.1241. P.76-83.

# ГЕОМЕТРИЯ И ДЕЛОКАЛИЗАЦИЯ ЭЛЕКТРОННОЙ ПЛОТНОСТИ В МОЛЕКУЛЕ 3-МЕТИЛЦИКЛОПЕНТАН-1,2-ДИОНА – ДИОКСОТАУТОМЕРА КОРИЛОНА

С.Е. Головлёва, А.Н. Панкратов

Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского, г. Саратов, svetlana.golovlyova96@gmail.com

Нами осуществлено квантовохимическое  $V3LYP/6-311++G(3df,3pd)$ -рассмотрение (с привлечением NBO-анализа) пространственной и электронной структуры молекулы 3-метилциклопентан-1,2-диона (**1**) – диоксоатаутомера корилона [1].

Установлено, что молекула имеет неплоское строение (конформация, промежуточная между формами «полукресло» и «конверт»).

Обсудим геометрические параметры изолированной молекулы, растворитель влияет на них незначительно. Валентные углы в цикле изменяются в интервале от 104.25 до 107.79°, их сумма – 530.35°, в то время как для планарного пятичленного кольца она имеет величину точно 540°.

Однако фрагмент  $O=C-C=O$  практически планарен, что создаёт наилучшие условия для сопряжения  $\pi$ -связей двух карбонильных групп.

Длина связей  $C=O$  – 1.199 и 1.198 Å (первым приведено значение для карбонильной группы  $C=O$ , ближайшей к метильной  $CH_3$ ), связи  $C(O)-C(O)$  – 1.564 Å.

Изолированные связи  $C=O$  и  $C-C$  имеют типичную длину  $1.215 \pm 0.005$  Å (в альдегидах и кетонах) и 1.537 Å (в алканах) соответственно [2].

Каждая обсуждённая здесь величина из [2] является средним значением, основанное на определении длины подобных связей во многих родственных молекулах.

Для связей  $C=O$  натуральный порядок (натуральный индекс К.Б. Уайберга) составляет 1.874 и 1.872, для связи  $C(O)-C(O)$  он равен 0.893.

Длина и натуральный порядок связей в молекуле 3-метилциклопентан-1,2-диона **1** свидетельствуют о невысокой степени делокализации  $\pi$ -электронной плотности в фрагменте  $O=C-C=O$ , несмотря на благоприятные конформационные условия для сопряжения.

Это подтверждается (таблица) результатами наших расчётов на том же уровне  $V3LYP/6-311++G(3df,3pd)$  для модельных молекул этана  $CH_3CH_3$  и ацетона  $(CH_3)_2C=O$ , в которых сопряжение отсутствует.

Таблица

Длина и натуральный порядок некоторых связей

Молекула	Длина связи, Å		Натуральный порядок	
	$C-C^*$	$C=O$	$C-C^*$	$C=O$
3-Метилциклопентан-1,2-дион	1.564	1.199; 1.198**	0.893	1.874; 1.872**
Этан	1.526	–	1.047	–
Ацетон	1.514	1.208	1.010	1.817

\*В молекуле 3-метилциклопентан-1,2-диона **1** – связь  $C(O)-C(O)$

\*\*Первым приведено значение для карбонильной группы, ближайшей к метильной

Корректность результатов квантовохимического исследования подтверждается воспроизведением равновесных конформаций модельных молекул (трансоидная форма с точечной группой симметрии  $D_{3D}$  для этана, ротамер с заслонённым взаимодействием  $H-C-C=O$  и симметрией  $C_{2V}$  для ацетона), а также согласием между экспериментальными и рассчитанными значениями геометрических параметров и дипольного момента модельных систем.

Рассчитанные значения длины связей и (в скобках) натурального индекса К.Б. Уайберга оказались следующими: C=O в ацетоне 1.208 Å (1.817), C–C в ацетоне 1.514 Å (1.010), C–C в этане 1.526 Å (1.047), то есть близкими к аналогичным в таутомере **1** корилона.

В случае эффективной делокализации связь C=O в молекуле 3-метилциклопентан-1,2-диона **1** должна была бы удлиняться, а натуральный порядок уменьшаться по сравнению с ацетоном; обсуждаемая здесь связь C–C в корилоне укорачивалась бы, а натуральный индекс К.Б. Уайберга возрастал бы в сопоставлении с этаном и ацетоном. Между тем при переходе от ацетона к таутомеру **1** длина и натуральный порядок связей C=O и C–C изменяется незначительно и даже в направлении, противоположном отмеченному.

Достаточно малая эффективность сопряжения следует также из NBO-анализа: отсутствует перенос электронной плотности со связывающих молекулярных орбиталей связи C=O на антисвязывающую (разрыхляющую) молекулярную  $\sigma$ -орбиталь связи C(O)–C(O).

В то же время донорно-акцепторные взаимодействия с переносом электронной плотности с несвязывающей (неподелённой) электронной пары (*lone pair*, LP) каждого из атомов кислорода, имеющей почти чистый *p*-характер (обозначаемой далее как LP(2)), на названную разрыхляющую орбиталь, характеризуются энергией возмущения второго порядка 26.55 и 26.36 ккал/моль, что несколько выше по сравнению с энергетическим эффектом (20.88 и 21.61 ккал/моль) электронного переноса с LP(2) на антисвязывающую  $\sigma$ -орбиталь связи C–C, смежной с C(O)–C(O) (первыми приведены значения для карбонильной группы, ближайшей к метильной).

Указанный факт, а также более низкие абсолютные величины натурального заряда на атомах углерода и кислорода карбонильной группы C=O в 3-метилциклопентан-1,2-дионе **1** по сравнению с ацетоном служат доводом в пользу наличия в фрагменте O=C–C=O некоторого рассредоточения  $\pi$ -электронной плотности.

Впрочем, отмеченное различие в зарядовом распределении для молекул 3-метилциклопентан-1,2-диона **1** и ацетона может иметь причиной существенно разную степень стерического напряжения. Так, в напряжённом цикле молекулы **1** валентные углы C–C(O)–C равны 107.79 и 107.02° (первыми приведены значения для карбонильной группы, ближайшей к метильной), в то время как в стерически менее нагруженной молекуле ацетона названный угол составляет 116.52°.

#### Литература

1. Елизарова А.Н. Химия циклопентенонов / Отв. ред. А.А. Ахрем. М.: Наука. 1966. 288 с.
2. Гордон А., Форд Р. Спутник химика. Физико-химические свойства, методики, библиография. Пер. с англ. Е.Л. Розенберга, С.И. Коппель. М.: Мир. 1976. 543 с. [Gordon A.J., Ford R.A. The Chemist's Companion. A Handbook of Practical Data, Techniques, and References. New York; London; Sydney; Toronto: A Wiley-Interscience Publication, John Wiley and Sons. 1973. 560 p.]

# ГИБРИДНОЕ СОСТОЯНИЕ ОРБИТАЛЕЙ НЕПОДЕЛЁННЫХ ЭЛЕКТРОННЫХ ПАР АТОМОВ КИСЛОРОДА ТАУТОМЕРОВ КОРИЛОНА

С.Е. Головлёва, А.Н. Панкратов

Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского, г. Саратов, svetlana.golovlyova96@gmail.com

Важным для понимания реакционной способности, биологической активности, других важных свойств веществ является гибридное состояние орбиталей реакционных центров и связей их молекул. В молекулах таутомеров **1-4** корилона [1-5] ключевыми элементами электронной структуры, в значительной степени обуславливающими химическое поведение и физиологическую активность, являются неподелённые (несвязывающие) электронные пары атомов кислорода.

Как показал анализ натуральных связевых орбиталей (NBO-анализ) на уровне теории B3LYP/6-311++G(3df,3pd), в молекулах всех четырёх таутомеров корилона одна из неподелённых пар электронов обоих атомов кислорода носит заметный и *s*-, и *p*-характер. Другая несвязывающая электронная пара каждого из кислородных атомов имеет почти чистый *p*-характер, с примесью *d*-составляющей. Вклад *f*-компоненты во всех случаях практически отсутствует (таблица).

Таблица

Заселённость и гибридное состояние орбиталей несвязывающих электронных пар атома кислорода – электронодонора внутримолекулярной водородной связи таутомеров корилона\* по данным NBO-анализа 3-Метилциклопентан-1,2-дион (**1**)

Орбиталь**	Заселённость	Характер гибридизации, %			
		<i>s</i>	<i>p</i>	<i>d</i>	<i>f</i>
LP(1) O1	1.98	56.04	43.82	0.13	0.00
LP(2) O1	1.87	0.00	99.65	0.34	0.01
LP(1) O2	1.98	56.26	43.61	0.13	0.00
LP(2) O2	1.87	0.01	99.63	0.35	0.01

2-Гидрокси-3-метилциклопент-2-ен-1-он (**2**)

Орбиталь	Заселённость	Характер гибридизации, %			
		<i>s</i>	<i>p</i>	<i>d</i>	<i>f</i>
LP(1)O(карбонил.)	1.98	57.07	42.80	0.13	0.00
LP(2)O(карбонил.)	1.87	0.17	99.50	0.32	0.01

2-Гидрокси-5-метилциклопент-2-ен-1-он (**3**)

Орбиталь	Заселённость	Характер гибридизации, %			
		<i>s</i>	<i>p</i>	<i>d</i>	<i>f</i>
LP(1)O(карбонил.)	1.98	56.81	43.05	0.14	0.00
LP(2)O(карбонил.)	1.88	0.09	99.58	0.32	0.01

3-Метилциклопента-2,5-диен-1,2-диол (**4**)<sup>+</sup>

Орбиталь	Заселённость	Характер гибридизации, %			
		<i>s</i>	<i>p</i>	<i>d</i>	<i>f</i>
LP(1)O(гидроксил.)	1.98	43.47	56.39	0.14	0.00
LP(2)O(гидроксил.)	1.89	0.00	99.78	0.21	0.01

3-Метилциклопента-2,5-диен-1,2-диол (**4**)<sup>++</sup>

Орбиталь	Заселённость	Характер гибридизации, %			
		<i>s</i>	<i>p</i>	<i>d</i>	<i>f</i>
LP(1)O(гидроксил.)	1.98	43.66	56.20	0.14	0.00
LP(2)O(гидроксил.)	1.89	0.00	99.79	0.20	0.01

\*Для гидроксилсодержащих таутомеров **2-4** – в конформациях с включённым взаимодействием O<sup>⋯</sup>H

\*\*Цифры 1 и 2 в скобках – индексы для нумерации молекулярных орбиталей. В диоксотаутомере **1** цифрой 1 обозначен атом кислорода карбонильной группы, ближайшей к метильной

+Электронодонорный атом кислорода дальше от метильной группы

++Электронодонорный атом кислорода ближе к метильной группе

В связи с тем, что одна из несвязывающих пар электронов имеет существенно смешанный характер, обусловленный вкладами атомных *s*- и *p*-орбиталей, то эту молекулярную орбиталь можно отождествить с *sp*-гибридизованной.

Гибридная атомная *sp*-орбиталь в силу своей асимметрии характеризуется меньшей диффузностью пространственного распределения электронного заряда, то есть большей концентрацией электронной плотности в выделенном направлении по сравнению с чистыми атомными орбиталями, включая *p*-орбиталь.

Поэтому именно *sp*-гибридизованная орбиталь LP(1) предпочтительно задействована в протонировании (в частности, в процессе таутомеризации), взаимодействии с жёсткими (прежде всего заряженными) электрофилами и координации с ионами металлов – жёсткими кислотами Дж.Н. Льюиса [6-10].

#### Литература

1. Елизарова А.Н. Химия циклопентенонов / Отв. ред. А.А. Ахрем. М.: Наука. 1966. 288 с.
2. 3-Метилциклопентен-2-ол-1-она моногидрат (циклотен, корилон) // Химический энциклопедический словарь / Ред. коллегия: Е.В. Вонский (зам. гл. ред), А.А. Гусев, Н.М. Жаворонков, Ю.А. Золотов, В.А. Кабанов, И.В. Калечиц, Я.М. Колотыркин, Л.А. Костандов, В.А. Малюсов, А.С. Спирин, В.Л. Тальрозе, Н.М. Эмануэль, Г.А. Ягодин; Гл. ред. И.Л. Кнунянц. М.: Советская энциклопедия. 1983. С.338.
3. Choi S.Y., Chung J.H., Kim D.H., Chung S.W., Kim J.Y., Yu B.P., Chung H.Y. // *Biochimica et Biophysica Acta – General Subjects*. 2007. Vol.1770. Iss.12. P.1612-1619.
4. Chung J.H., Choi S.Y., Kim J.Y., Kim D.H., Lee J.W., Choi J.S., Chung H.Y. // *J. Agric. Food Chem.* 2007. Vol.55. Iss.16. P.6787-6792.
5. Баширова Р.М., Шпирная И.А., Галкин Е.Г., Ибрагимов Р.И., Цветков В.О. // *Вестник Башкирск. ун-та*. 2014. Т.19. №4. С.1219-1222.
6. Klorman G. // *J. Amer. Chem. Soc.* 1968. Vol.90. Iss.2. P.223-234.
7. Хьюи Дж. Неорганическая химия. Строение вещества и реакционная способность / Пер. с англ. Л.Ю. Аликберовой, Н.И. Козловой, Н.С. Рукк, Е.В. Савинкиной, А.А. Цветкова; Под общ. ред. Б.Д. Стёпина, Р.А. Лидина. М.: Химия. 1987. 696 с. [Huheey J.E. *Inorganic Chemistry: Principles of Structure and Reactivity*. New York; Cambridge; Philadelphia; San Francisco; London; Mexico City; São Paulo; Sydney: Harper & Row, Publishers. 1983. Более позднее издание: Huheey J.E., Keiter E.A., Keiter R.L. *Inorganic Chemistry: Principles of Structure and Reactivity*. Prentice Hall. 1997. 964 p.].
8. Днепровский А.С., Темникова Т.И. Теоретические основы органической химии. Строение, реакционная способность и механизмы реакций органических соединений // Л.: Химия. Ленинградск. отд-ние, 1991. 560 с.
9. Горелик М.В., Эфрос Л.С. Основы химии и технологии ароматических соединений // М.: Химия. 1992. 640 с.
10. Панкратов А.Н. Кислоты и основания в химии // Саратов: Изд-во Саратовск. ун-та. 2006. 196 с.

# ТЕРМОДИНАМИЧЕСКАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ ТАУТОМЕРОВ КОРИЛОНА В РАЗЛИЧНЫХ СРЕДАХ

С.Е. Головлёва, А.Н. Панкратов

Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского, г. Саратов, svetlana.golovlyova96@gmail.com

Нами установлено, что взаимосвязи свойств всех таутомеров корилона **1-4**, рассчитанных на уровне теории B3LYP/6-311++G(3df,3pd), с обратной относительной диэлектрической проницаемостью ( $\epsilon^{-1}$ ) среды (рассмотрены газовая фаза и растворители: тетрагидрофуран, 1,2-дихлорэтан, ацетон, этанол, ацетонитрил, диметилсульфоксид, вода) хорошо аппроксимируются квадратичной функцией:  $P = a + b\epsilon^{-1} + c\epsilon^{-2}$ . Здесь  $H$  – сумма электронной и термической энтальпии;  $G$  – сумма электронной и термической свободной энергии Дж.У. Гиббса;  $E_s$  – энергия взаимодействия поляризованного растворённого вещества с континуумом растворителя;  $\mu$  – электрический дипольный момент молекулы. Величины  $H$  и  $G$  получены с учётом энергии нулевых колебаний. Пример показан на рисунке.

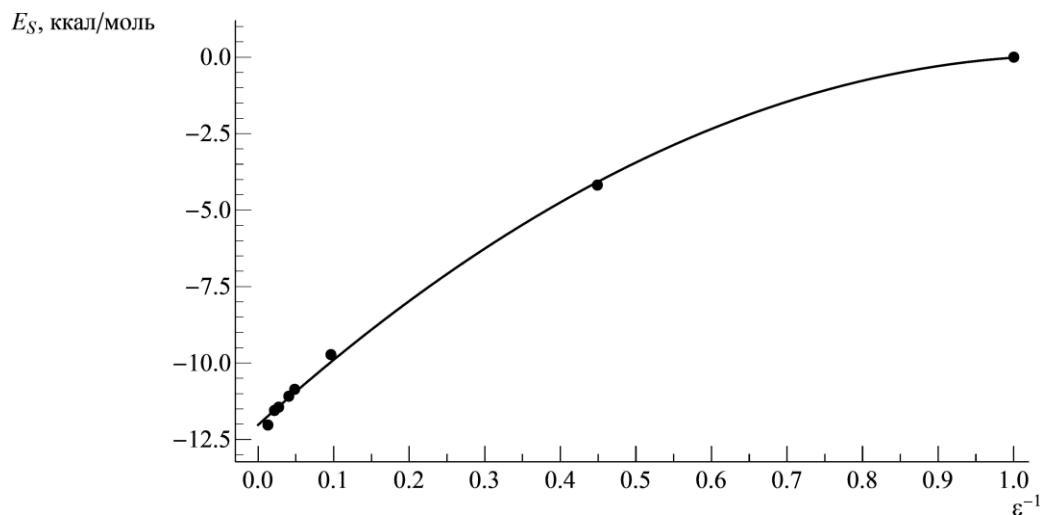


Рис. Зависимость  $E_s$  от  $\epsilon^{-1}$  для 3-метилциклопентан-1,2-диона (**1**).  $r = 0.982$ ;  $R^2 = 0.999$ .

С увеличением диэлектрической проницаемости растворителя происходит стабилизация молекул, то есть закономерно уменьшаются их энергетические характеристики.

Момент диполя закономерно возрастает с увеличением относительной диэлектрической проницаемости среды. Под действием полярных растворителей молекула существенно поляризуется. Все таутомеры достаточно полярны (дипольный момент молекул превышает 2 D. Наиболее высок он у диоксоттаутомера **1**. По мере увеличения полярности среды значительно возрастает момент диполя наиболее полярной диоксоформы **1** и в меньшей степени других таутомеров. Чем полярнее растворитель, тем в большей степени он стабилизирует молекулу каждого из таутомеров. Энергия взаимодействия поляризованного растворённого вещества с континуумом растворителя ( $E_s$ ) с ростом полярности среды в целом увеличивается.

Нами получен ряд термодинамической устойчивости таутомеров в газовой фазе и в среде всех изученных растворителей: **2** > **3** > **1** > **4**. Преобладание енольной формы **2** во всех средах открывает перспективы использования корилона в качестве маскирующего агента и хелатообразующего аналитического реагента для определения ионов металлов в виде летучих хелатов в газовой хроматографии, аналогично ацетилацетонатам и их фторзамещённым. Существование корилона по крайней мере в

инертных растворителях в виде одного из моноенольных таутомеров **2** было ранее подтверждено методом ЯМР на ядрах  $^1\text{H}$  [1].

И.Б. Бреденберг с помощью метода ЯМР  $^1\text{H}$  исследовал вопрос о существовании в растворе той или иной моноенольной формы корилонна – **2** или **3**. Зарегистрирован спектр ЯМР  $^1\text{H}$  корилонна в дейтерохлороформе  $\text{CDCl}_3$  с тетраметилсилианом  $(\text{CH}_3)_4\text{Si}$  в качестве внутреннего стандарта [1].

Протоны метильной группы  $\text{CH}_3$  дают сигнал при  $\delta$  2.03 млн $^{-1}$ . Две метиленовые группы  $\text{CH}_2$  почти эквивалентны; их протоны резонируют при  $\delta$  2.43 млн $^{-1}$ . С учётом известного [2, 3] влияния кетогруппы  $\text{C}=\text{O}$  и двойной углерод-углеродной связи  $\text{C}=\text{C}$  в  $\alpha$ -положении к метиленовым группировкам эквивалентность последних вполне естественна. Синглет при  $\delta$  6.75 млн $^{-1}$  принадлежит енольному протону. Соотношение площадей названных сигналов 3 : 4 : 1 также согласуется со структурой **2**. Структура **3** давала бы более сложный спектр, включала бы, среди прочего, дублет от протонов метильных групп. Регистрация спектра в пиридине не привела к смещению равновесия для енола. Однако эффект растворителя привёл к небольшой неэквивалентности метиленовых групп и к проявлению спин-спинового взаимодействия между их протонами, так что появилась серия слабых пиков-спутников. Варьирование температуры между точками замерзания и кипения дейтерохлороформа  $\text{CDCl}_3$  не показало наличия иных форм, кроме енольной [1].

Приведённые результаты, а также данные исследования методами ИК и УФ спектроскопии, показывают, что корилон не существует в виде равновесной смеси таутомеров. Подтверждением сказанному служит отсутствие в ИК спектрах раствора корилонна в тетрахлориде углерода (тетрахлорметан)  $\text{CCl}_4$  полос, характерных для валентных колебаний связи  $\text{C}-\text{H}$  в алкенах [1]. Енольная структура **2**, по мнению автора статьи [1], стерически предпочтительна, так как связь  $\text{C}-\text{CH}_3$  в ней скошена по отношению к связям  $\text{C}-\text{H}$  соседнего атома углерода, в противоположность структуре **3**, в которой связь  $\text{C}-\text{CH}_3$  ориентирована противоположно одной из связей  $\text{C}-\text{H}$ .

И.Б. Бреденберг полагает [1], что структуре **2** также благоприятствует гиперконъюгация. Индуктивный эффект метильной группы  $\text{CH}_3$  проявляется в диссоциации енола. Для незамещённого соединения, 2-гидроксициклопент-2-ен-1-она, константа кислотности  $pK_a$  равна 9.14, а для соединения **2**  $pK_a = 9.60$ . Такие значения соответствуют структуре **2**. Для сравнения: фенолу отвечает  $pK_a = 9.94$ , 2-метилфенолу –  $pK_a = 10.28$ . В структуре **3** метильная группа не могла бы столь сильно влиять на константу кислотности. Аналогичная разница значений  $pK_a$  было найдено для циклогекс-2-ен-2-ол-2-она и его 3-метильного гомолога (соответственно 10.30 и 10.23), что свидетельствует в пользу их енольного характера. 2-Гидрокси-3-метилциклопент-2-ен-1-он (**2**) в кристаллическом состоянии межмолекулярно ассоциирован, полоса валентного колебания связи  $\text{O}-\text{H}$  имеет частоту 3350  $\text{cm}^{-1}$ . Эта полоса обнаруживается также в растворах корилонна в хлороформе  $\text{CHCl}_3$  и тетрахлориде углерода  $\text{CCl}_4$ . В этих растворах появляется дополнительная полоса при 3530  $\text{cm}^{-1}$ , хотя и с пониженной интенсивностью. Полоса при 3530  $\text{cm}^{-1}$  относится к хелату, который, представляя собой пятичленный квазицикл с водородным мостиком, является довольно неустойчивым. В 1,4-диоксане корилон демонстрирует только полосу при 3280  $\text{cm}^{-1}$  [1].

#### Литература

1. Bredenberg J.B., Son. // Acta Chem. Scand. 1959. Vol.13. Iss.9. P.1733-1736.
2. Казицына Л.А., Куплетская Н.Б. Применение УФ-, ИК-, ЯМР- и масс-спектроскопии в органической химии // М.: Изд-во Московск. ун-та. 1979. 240 с.
3. Панкратов А.Н., Остроумов И.Г. Установление строения молекул физическими методами // Саратов: Изд-во Саратовск. ун-та. 1995. 132 с.



# ВОЛЬТАМПЕРОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРОСТРАНСТВЕННО-ЗАТРУДНЕННЫХ ФЕНОЛОВ НА ЭЛЕКТРОДЕ С ПЛЕНКОЙ ПОЛИ(КАРМИНОВОЙ КИСЛОТЫ)

Е.В. Гусс, Г.К. Зиятдинова, Г.К. Будников

Казанский федеральный университет, г. Казань, kozlova.ekaterina1992@mail.ru

Увеличение сроков хранения продуктов питания, а также сроков службы полимеров, топлива, технических масел и других органических материалов, является в настоящее время актуальной задачей. В условиях хранения и эксплуатации их потребительские свойства ухудшаются вследствие химических изменений под влиянием кислорода воздуха, повышенной температуры, света, озона, ионизирующих излучений, термоокислительной деструкции [1]. Основным способом борьбы с этими явлениями состоит в применении стабилизаторов-антиоксидантов. Основой таких стабилизирующих композиций являются замещенные фенолы, ароматические амины и другие соединения, эффективно взаимодействующие с пероксильными радикалами [2]. Наиболее широко используются как антиоксиданты замещенные фенолы, прежде всего алкилированные. Это обусловлено как сравнительной простотой их производства, так и комплексом ценных свойств: высокой эффективностью, малой токсичностью (что позволяет применять их для стабилизации пищевых продуктов, материалов бытового назначения, а также в биомедицинских объектах) и универсальностью действия [3]. Среди пространственно-затрудненных фенолов наиболее часто применяются *трет*-бутилгидроксианизол (ТБГА) и *трет*-бутилгидрохинон (ТБГХ) (Рис. 1).

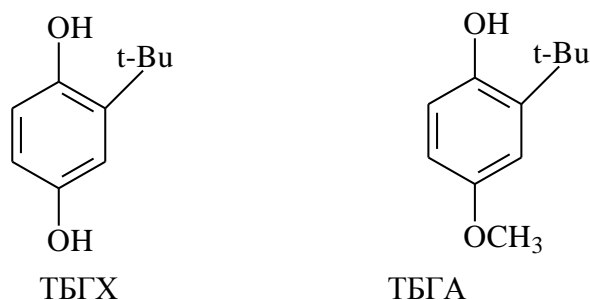


Рис. 1. Структурные формулы ТБГХ и ТБГА.

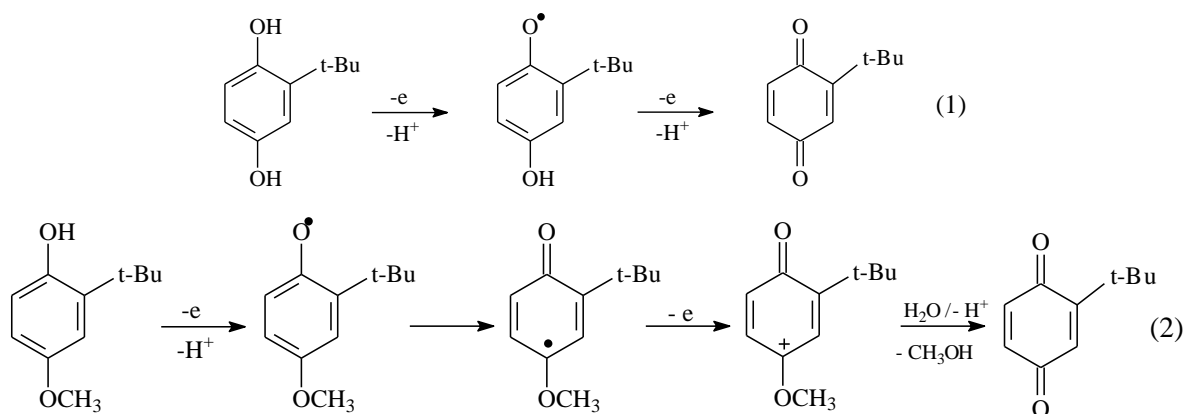
Пространственно-затрудненные фенолы способны окисляться на электродах, что позволяет использовать электрохимические методы для их количественного определения. Одним из путей реализации этого подхода является использование химически модифицированных электродов, в том числе электрополимеризованными материалами, которые могут оказывать влияние на скорость электродных реакций и на аналитический сигнал, а, следовательно, могут изменять чувствительность и селективность отклика на целевые аналиты, а также в ряде случаев позволяют проводить определение структурно родственных соединений при совместном присутствии.

Для одновременного определения ТБГХ и ТБГА предложен стеклоуглеродный электрод (СУЭ), модифицированный многостенными углеродными нанотрубками (МУНТ) и электрополимеризованной карминовой кислотой. Найдены рабочие условия получения полимерного покрытия на основе карминовой кислоты в условиях потенциодинамического электролиза, обеспечивающие максимальную разность потенциалов окисления ТБГХ и ТБГА. Оценено влияние числа циклов полимеризации, фонового электролита, концентрации мономера, окна и скорости поляризации электрода. Показано, что электрополимеризацию карминовой кислоты следует проводить из ее 50 мкМ раствора 7-кратным циклированием потенциала от 0.3 до 0.8 В при скорости развертки 50 мВ/с на фоне буферного раствора Бриттона-Робинсона pH

2.0. При этом на дифференциально-импульсных вольтамперограммах смеси ТБГХ и ТБГА наблюдаются четкие пики окисления, разность потенциалов которых составляет 170 мВ, а токи окисления увеличиваются в 2.1 и 1.8 раза для ТБГХ и ТБГА, соответственно, по сравнению с МУНТ/СУЭ.

Электроды охарактеризованы с помощью сканирующей электронной микроскопии и электрохимических методов. Покрытие на основе поли(карминовой кислоты) представляет собой пористую структуру из сферических частиц диаметром 150-300 нм, которые равномерно распределены по электродной поверхности, что приводит к увеличению ее эффективной площади ( $4.2 \pm 0.1$  для СУЭ,  $120 \pm 10$  мм<sup>2</sup> для МУНТ/СУЭ и  $33 \pm 2$  мм<sup>2</sup> для поли(карминовая кислота)/МУНТ/СУЭ по данным циклической вольтамперометрии и хроноамперометрии).

Установлено, что электроокисление ТБГХ и ТБГА протекает необратимо (коэффициенты анодного переноса равны 0.49 и 0.48, соответственно) с участием двух электронов и двух протонов (Схемы 1 и 2, соответственно) и контролируется диффузией электроактивных частиц. Рассчитанные коэффициенты диффузии составляют  $(1.19 \pm 0.05) \times 10^{-5}$  и  $(6.97 \pm 0.03) \times 10^{-6}$  см<sup>2</sup>/с для ТБГХ и ТБГА, соответственно.



Разработан вольтамперометрический способ одновременного определения ТБГХ и ТБГА на поли(карминовая кислота)/МУНТ/СУЭ в среде буферного раствора Бриттона-Робинсона pH 5.0. Диапазоны определяемых содержаний составляют 0.50-75 мкМ для ТБГХ и 0.25-75 мкМ для ТБГА с пределами обнаружения 0.84 и 0.23 мкМ, соответственно. Полученные аналитические характеристики превосходят описанные в литературе для других модифицированных электродов. Показана селективность отклика электрода на ТБГХ и ТБГА в присутствии неорганических ионов, аскорбиновой кислоты и  $\alpha$ -токоферола.

Метод апробирован на экстракте льняного масла. Показано отсутствие матричных эффектов при определении аналитов. Предложенный подход характеризуется простотой и надежностью получаемых результатов, что позволяет применять его в анализе реальных объектов.

#### Литература

1. Рогинский В.А. Фенольные антиоксиданты. Реакционная способность и эффективность // М.: Наука. 1988. 247 с.
2. Запретов М.Н. Фенольные соединения // М.: Наука. 1993. 272 с.
3. Германов Ф.Б., Гильмутдинов Г.З., Скипина И.Н., Хамитов Б.Р., Чесноковский В.Н. Тонарол // Медико-биологические характеристики. Казань: изд-во КГУ. 2001. 180 с.

*Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект 18-33-00220-мол\_a).*

## ПЬЕЗОЭЛЕКТРИЧЕСКИЙ ИММУНОСЕНСОР ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЗЕАРАЛЕНОНА

Д.С. Доронин, Т.Ю. Русанова

Саратовский национальный исследовательский государственный университет  
имени Н.Г. Чернышевского, г. Саратов  
tatyanaly@yandex.ru

Зеараленон (ЗЕА) – микотоксин, продуцируемый преимущественно *Fusarium graminearum* и *Fusarium culmorum*. Являясь аналогом эстрогенов, ЗЕА приводит к гиперэстрогенному синдрому и другим репродуктивным расстройствам домашних животных. Основным методом определения ЗЕА является жидкостная хроматография в сочетании с флуориметрическим и масс-спектрометрическим детектированием [1]. Однако этот метод требует дорогостоящего оборудования и квалифицированного персонала. Поэтому актуальным является разработка высокочувствительных, простых и экспрессных сенсорных устройств для определения ЗЕА. Таким требованиям отвечают сенсоры на основе пьезокварцевых резонаторов (ПКР), модифицированных селективным чувствительным слоем, например, на основе антител [2]. Аналитические характеристики полученного сенсора определяются как природой наносимого модификатора, так и методом получения чувствительного слоя, поэтому целью данной работы явилось сравнительное изучение методов иммобилизации антител, специфичных к ЗЕА, на поверхность ПКР и разработка сенсора на их основе.

Для иммобилизации антител использовали их ковалентное связывание со слоями полиэлектролитов (ПЭ), нанесенных на поверхность сенсоров методом полиионного наслаивания. Конъюгирование антител с ПЭ изучали методом пьезокварцевого микровзвешивания (регистрируя изменение частоты ПКР при нанесении слоев ПЭ и антител, которое согласно уравнению Зауэрбрея пропорционально массе нанесенного вещества, установка Q-Sense E4).

С целью модификации ПКР исследованы следующие системы:

- полистиролсульфонат натрия – хитозан (так как хитозан содержит аминогруппы для последующей привязки антител);
- гиалуроновая кислота – хитозан (в данном случае пришивка антител возможна как за счет аминогрупп хитозана, так и за счет карбоксигрупп гиалуроновой кислоты);
- полиэтиленимин (ПЭИ) – гиалуроновая кислота.

Растворы полиэлектролитов пропускали в течение 15 мин над поверхностью ПКР в проточном модуле, регистрируя резонансную частоту для определения массы сорбированного слоя. Концентрация ПЭИ составляла 0,5 мг/мл. Массы нанесенных трех бислоев ПЭ и конъюгированных далее антител (использовали специфические антитела на ЗЕА, 0.01 мг/мл) представлены в таблице.

Таблица

Массы нанесенных слоев полиэлектролитов (ПЭ) и антител (Ab)

Система	Масса 3-х бислоев ПЭ, мкг	Масса Ab, мкг
Хитозан/гиалуроновая кислота	5 ± 2	
Полистиролсульфонат/хитозан	30 ± 9	1.1 ± 0.5
ПЭИ/гиалуроновая кислота	6.2 ± 0.7	4.7 ± 1.3

Как видно из данных таблицы наибольшая воспроизводимость нанесения бислоев ПЭ и масса конъюгированных антител наблюдается для системы ПЭИ/гиалуроновая кислота. Данное покрытие было использовано для получения иммуносенсора для определения ЗЕА в водных средах. Для иммобилизации антител через ячейку над

поверхностью ПКР пропускали буферный раствор смеси N-гидроксисукцинимид и 1-этил-3-(3-иметиламинопропил)карбодиимида в течение 10 минут, а затем раствор анти-ЗЕА антител в фосфатно-солевом буфере (PBS) в течение 60 минут. Затем проводили оценку реакционной способности иммобилизованных антител путем обработки ПКР растворами конъюгата ЗЕА с бычьим сывороточным альбумином (ЗЕА-БСА) в PBS различного разведения. Регенерацию слоя проводили 0,001M раствором HCl.

На рисунке отображена динамика отклика иммунного слоя на раствор конъюгата. Зависимость падения резонансной частоты колебаний от концентрации конъюгата ЗЕА-БСА носит линейный характер, что свидетельствует о возможности использования системы в качестве иммуносенсора.

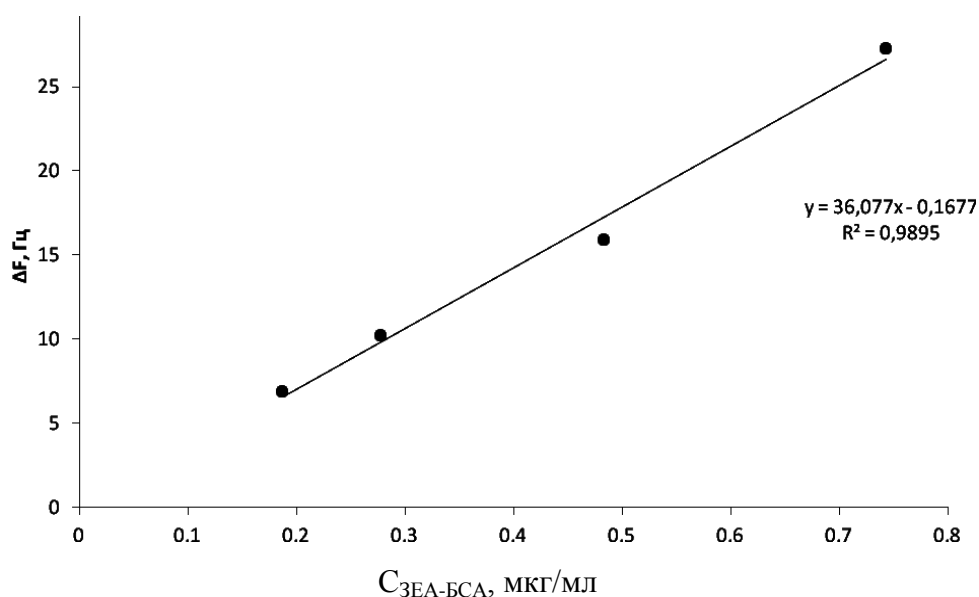


Рис. Изменение резонансной частоты ПКР от концентрации конъюгата зеараленона с бычьим сывороточным альбумином.

Таким образом, получены модифицирующие покрытия пьезоэлектрических сенсоров на основе иммобилизованных антител. В качестве оптимального сенсорного покрытия выбраны слои полиэлектролитов на основе системы полиэтиленимин – гиалуроновая кислота. Оценена способность к иммунохимическому взаимодействию иммобилизованных на поверхность сенсора антител, специфичных к зеараленону, с его конъюгатом. Показана линейная зависимость сигнала сенсора от концентрации зеараленона в пробе. Преимуществом чувствительных слоев сенсоров на основе полиэлектролитов является возможность их удаления с поверхности сенсора, что обеспечивает его регенерацию и возможность многократного использования.

#### Литература

1. David K. Immunospecific sensors based on nanoparticles and nanostructures: Ph.D. Dissertation of Biochemistry. Brno. 2015. 218 p.
2. Горячева И.Ю., Русанова Т.Ю., Бурмистрова Н.А., Де Сагер С. Иммунохимические методы определения микотоксинов (обзор) // Журн. аналит. химии. 2009. №8. С.788-806.

## КАПИЛЛЯРНЫЙ ЭЛЕКТРОФОРЕЗ В АНАЛИЗЕ НЕКОТОРЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

А.И. Каменская, Ю.Г. Кураева, Л.А. Онучак

Самарский национальный исследовательский университет им. академика С.П. Королева, г. Самара, onuchakla@mail.ru

Метод капиллярного электрофореза в настоящее время все больше входит в практику фармацевтического анализа. Метод основан на различии в скорости движения ионов в электрическом поле, которая зависит от величины заряда и ионного радиуса. Данный метод уже вошел в фармакопею РФ, а также входит во все иностранные фармакопеи. Поэтому разработка электрофоретического определения лекарственных средств представляет большой интерес.

В связи с этим целью работы явилось изучение возможностей метода капиллярного электрофореза для качественного и количественного определения сердечно-сосудистых препаратов гидрохлортиазида и лозартана в готовых лекарственных формах.

Объектами исследования являлись субстанции гидрохлортиазида и лозартана и изготовленные на их основе лекарственные твердые формы (таблетки) (рис. 1).

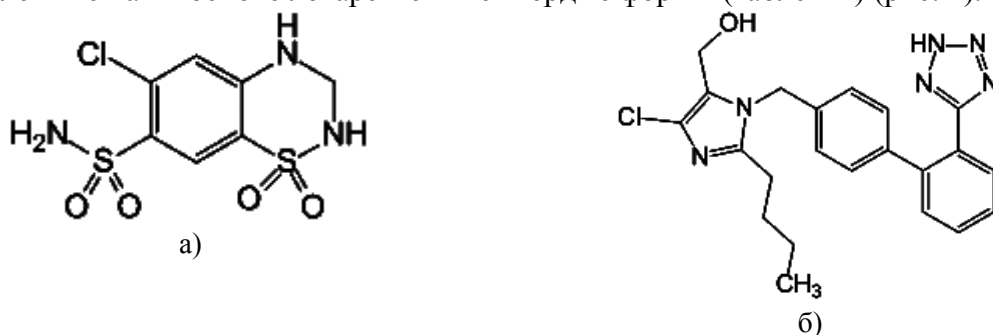


Рис. 1. Структурные формулы гидрохлортиазида (а) и лозартана (б).

Исследование проводили на отечественной системе капиллярного электрофореза «Капель-105М» («Люмэкс», Россия), который оснащен спектрофотометрическим детектором ( $\lambda = 190\text{--}380$  нм) и жидкостным охлаждением капилляра. Для анализа использовался немодифицированный кварцевый капилляр, внутренний диаметр которого – 75 мкм. Регистрацию и обработку данных выполняли с помощью программного обеспечения «Эльфوران».

Одним из основных параметров, влияющих на проведение электрофоретического эксперимента, является величина pH. От значения pH зависит образование двойного электрического слоя (ДЭС) и, как следствие, скорость электроосмотического потока. Кроме того, величина pH определяет форму аналита, в которой он присутствует в растворе. Лекарственные средства, большей частью, представляют собой полифункциональные соединения, способные ионизироваться. На основании зависимостей процентного содержания различных форм исследуемых веществ в водных растворах от величины pH было установлено, что в щелочной среде оба исследуемых аналита присутствуют в растворе в виде анионов, что позволяет использовать вариант капиллярного зонного электрофореза с применением боратного буферного раствора. Для проведения электрофоретического эксперимента в случае обоих анализируемых препаратов использовались одинаковые условия, для создания универсальной методики, позволяющей анализировать не только индивидуальные, но и комбинированные препараты.

На рисунке 2 представлены электрофореграммы проб, полученных из субстанций гидрохлортиазида и лозартана.

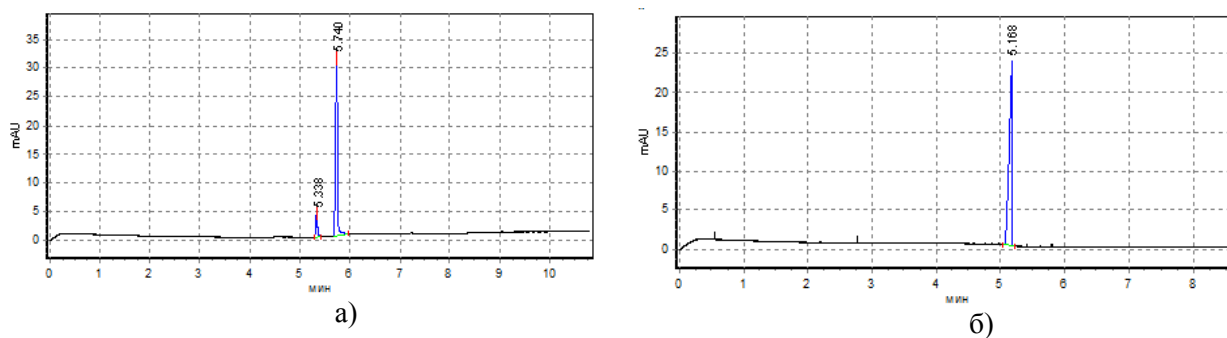


Рис. 2. Электрофореграммы растворов субстанций а) гидрохлоротиазида; б) лозартана; кварцевый капилляр 75 мкм, 60/50 см; боратный буферный раствор (рН=9.18, 0,05 М); 20 кВ; 20°С; 220 нМ.

Линейность методики определения исследуемых препаратов характеризовали по результатам анализа серии стандартных растворов гидрохлоротиазида и 1 мг/мл. Линейность полученных зависимостей в исследованном концентрационном диапазоне с высокими значениями коэффициентов корреляции ( $R^2 \geq 0,99$ ) свидетельствует о приемлемости линейности разрабатываемой методики, и она может быть использована для количественного определения гидрохлоротиазида и лозартана.

Методом внешнего стандарта было определено содержание действующих веществ в таблетированных лекарственных формах индивидуальных и комбинированных препаратов. Результаты количественного определения представлены в таблице.

Таблица

Содержание гидрохлоротиазида и лозартана в таблетированных лекарственных формах

Лекарственный препарат	Действующее вещество и дозировка	Площадь пика S, мА	Количество содержания мг/табл.	$\Delta$ , %
Гипотиазид «ХИНОИН», Венгрия	Гидрохлоротиазид 100мг	873,4	108,8	8,0
Гидрохлоротиазид «ПРАНАФАРМ» Самара	Гидрохлоротиазид 25мг	1215	25,5	2,0
Лозартан «Озон», Жигулевск	Лозартан 100мг	1330	95,3	4,9
ЛозапПЛЮС «Санофи Россия», Москва	Лозартан + гидрохлоротиазид 50мг + 12,5	665 + 175	55,5 + 10,9	9,9 + 14,7

Найденные количества действующих веществ в таблетках индивидуальных препаратов согласуются с данными, заявленными фирмами-производителями, а также соответствуют требованиям РФ. В случае комбинированного препарата обнаружено заниженное содержание гидрохлоротиазида на 15%.

Таким образом, проведенные исследования показали, что метод капиллярного зонного электрофореза с применением боратного буфера успешно применим, наряду с другими методами контроля качества фармацевтической продукции, для подтверждения подлинности индивидуальных и комбинированных препаратов гидрохлоротиазида и лозартана и количественного определения действующих веществ.

*Работа выполнена при поддержке гранта № 4.5883.2017/8.9 в рамках выполнения госзадания Министерства образования и науки РФ.*

# ОПЫТ ОПРЕДЕЛЕНИЯ КОБАЛЬТА В РАСТВОРЕ ЦИАНОКОБАЛАМИНА МЕТОДОМ ИНВЕРСИОННОЙ ВОЛЬТАМПЕРОМЕТРИИ

В.Н. Кулаков<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Вятский государственный университет, г. Киров, noijberr@yandex.ru

Для количественного определения кобальта в растворе цианокобаламина (витамин В<sub>12</sub>) используют спектрофотометрию и хроматографию [1]. Метод инверсионной вольтамперометрии является перспективным, благодаря своей экономичности и чувствительности. Поэтому целью данной работы было усовершенствовать и адаптировать стандартную методику определения кобальта методом инверсионной вольтамперометрии для раствора цианокобаламина.

Измерения проводили с использованием электрохимического датчика «Модуль ЕМ-04» с вращающимся дисковым рабочим углеситалловым электродом. За основу взята методика, регламентированная для указанного прибора. Появление аналитического сигнала в виде пиков на вольтамперограмме обусловлено адсорбционным концентрированием диметилглиоксиматных комплексов кобальта на поверхности рабочего электрода [2]. Катодный ток, регистрируемый при  $E_{\max} = (-1,1) - (-1,2) В$ , соответствует каталитическому току электрохимического восстановления водорода из адсорбированного диметилглиоксимата кобальта и является аналитическим сигналом определяемого иона, в данном случае – кобальта. Высота (площадь) пика пропорциональна концентрации иона металла в растворе (рис. 1).

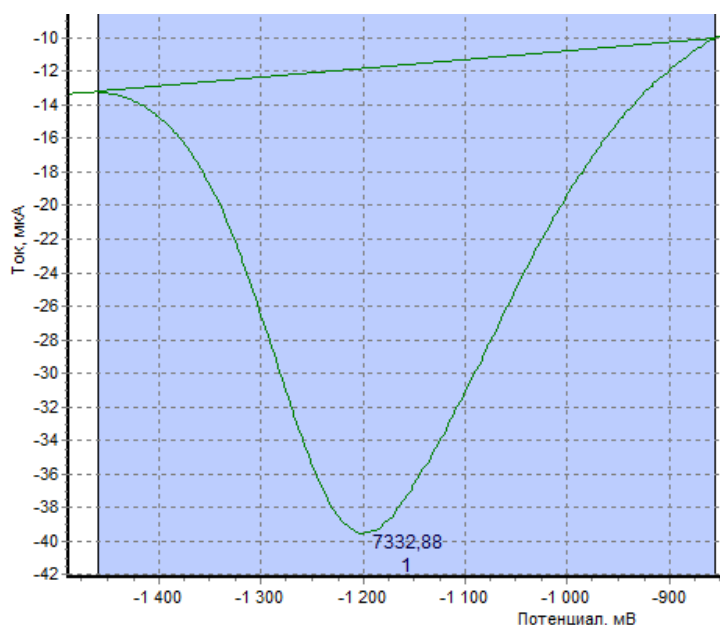


Рис. 1. Вид пика на вольтамперограмме, обусловленного присутствием  $Co^{3+}$  в растворе.

## Результаты и их обсуждение

Определение кобальта вели из раствора, в котором кобальт находится в виде иона  $Co^{3+}$ , поэтому  $Co^{2+}$  в стандартном растворе, используемом для добавок, предварительно окисляли раствором пероксида водорода при кипячении в течение 2–3 минут.

Перед определением кобальта в растворе цианокобаламина проводили пробоподготовку препарата, так как кобальт в данном препарате находится в связанном, недоступном для вольтамперометрического определения, состоянии. Для этого содержимое ампулы ( $1\text{ см}^3$ ) количественно переносили в кварцевую пробирку и приливали  $20\text{ см}^3$  дистиллированной воды. Добавляли  $0,1\text{ см}^3$  концентрированного раствора пероксида водорода и  $0,2\text{ см}^3$  1 М соляной кислоты, тщательно перемешивали. Пробу помещали в фотолизную камеру «ФК-12М» и облучали в течение 60 минут. Ультрафиолетовое излучение является крайне вредным для сетчатки глаз, поэтому

открытие и закрытие крышки прибора проводится в строго отключенном состоянии. По истечении времени пробу из камеры извлекали и после полного остывания раствор количественно переносили в мерную колбу вместимостью 100 см<sup>3</sup>, добавляли 20 см<sup>3</sup> концентрированного фонового электролита и доводили до метки дистиллированной водой. Значение рН в растворе устанавливали равное  $9.4 \pm 0.1$  концентрированным раствором аммиака на рН-метре. После пробоподготовки цианокобаламина и стандартного раствора ионов кобальта производили измерение массовой концентрации ионов кобальта в пробе методом добавок.

По разработанной методике провели определение кобальта в лекарственном препарате «Цианокобаламин». Анализ проводили в трех повторностях. Обработку результатов производили по формулам, заложенным в программное обеспечение анализатора. Правильность определения проверяли способом «введено-найдено». Полученные данные приведены в таблице 1.

Таблица 1

Проверка правильности определения концентрации кобальта в препарате «Цианокобаламин» с помощью способа «введено-найдено»

С, мкг/дм <sup>3</sup> (введено)	С, мкг/дм <sup>3</sup> (найдено)	С <sub>ср.</sub> , мкг/дм <sup>3</sup> (найдено)	σ	t <sub>экс.</sub>	t <sub>теор.</sub>
217,40	211,20	206,80	4,30	4,19	4,3
	206,00				
	208,80				
	201,20				

По результатам, представленным в таблице, видно, что использование усовершенствованной методики позволяет правильно определить массовую концентрацию кобальта в водном растворе препарата «Цианокобаламин».

#### Выводы

1. Усовершенствована и адаптирована методика для определения кобальта в препарате «Цианокобаламин» методом инверсионной вольтамперометрии с дисковым вращающимся электродом на приборе марки «Экотест-ВА» с модулем «ЕМ-04».

2. Для реализации методики анализа необходимо проведение пробоподготовки препарата и раствора, предназначенного для добавок:

- препарат – выдерживание в фотолизной камере с добавлением пероксида водорода с целью перевода кобальта в раствор в виде  $Co^{3+}$ ;

- раствор, предназначенный для добавок – кипячение с пероксидом водорода для перевода ионов кобальта из двухвалентного состояния в трехвалентное.

#### Литература

- ОФС.1.2.3.0017.15 Методы количественного определения витаминов.
- Сборник методик измерений концентрации ионов меди, кадмия, цинка, висмута, марганца и никеля методом вольтамперометрии на вольтамперометрическом анализаторе «Экотест-ВА». М.: ООО «Эконикс-Эксперт». 2004. 61 с.



## ВЫСОКОЭФФЕКТИВНАЯ ЖИДКОСТНАЯ ХРОМАТОГРАФИЯ ПРОИЗВОДНЫХ 1,2,4-ТРИАЗОЛА

Ю.П. Курнышева, С.А. Рыжкин, С.В. Курбатова

Самарский национальный исследовательский университет имени академика  
С.П. Королева, г. Самара, curbatsv@gmail.com

Исследование особенностей хроматографического поведения биологически активных соединений, к числу которых относятся производные 1,2,4-триазола позволяет решать разнообразные практические задачи, связанные с разработкой методов синтеза, технологии очистки и контроля качества фармацевтических препаратов. С этой целью определяют взаимосвязь между строением биологически активных веществ и их хроматографическим удерживанием, а также различными физико-химическими свойствами.

Нами исследовано удерживание некоторых производных 1,2,4-триазола в условиях обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (ОФ ВЭЖХ). Эксперимент выполняли на жидкостном хроматографе Agilent 1200 Series с УФ-спектрофотометрическом детекторе при длине волны 254 нм. В качестве сорбента использовали пористый графитированный углерод гиперкарб (Hypercarb Termo Scientific), размеры колонки 2,1 × 100 мм, диаметр частиц 3 мкм. Элюирование осуществляли в изократическом режиме. Объемная скорость потока элюента составляла 500 мкл/мин. В качестве подвижных фаз использовали смеси ацетонитрил – вода с концентрацией органического компонента от 30 до 80% (по объему). Подготовку подвижных фаз и их дегазацию осуществляли при автоматическом задании соотношения реагентов с помощью программного обеспечения и встроенным в систему прибора вакуумным дегазатором G1322A. Растворы сорбатов готовили растворением индивидуальных образцов в подвижной фазе соответствующего состава; пробу вводили в объеме 20 мкл. В качестве несорбирующегося вещества использовали нитрит натрия. Регистрацию хроматограмм и их дальнейшую обработку осуществляли с помощью программы хроматографического анализа Chemstation Software. Значения фактора удерживания рассчитывали по известным формулам. Выборку анализируемых веществ составили 17 впервые синтезированных алкил-, арил- и гидроксипроизводных 1,2,4-триазола.

Как известно, обладающие основными свойствами N-гетероциклы характеризуются высокой адсорбционной способностью по отношению к сорбентам, содержащим электронодонорные группы. Причем проявляемое этими соединениями сродство к подобным сорбентам обусловлено наличием свободной электронной пары у атома азота и существенно затрудняет разделение этих веществ вследствие медленной десорбции. В случае ОФ варианта ВЭЖХ энергия взаимодействия молекул сорбата с неполярной гидрофобной поверхностью неподвижной фазы определяется, главным образом, дисперсионными силами и связана вследствие этого с такими физико-химическими характеристиками, как поляризуемость, объем, молярная рефракция и липофильность (гидрофобность). Перечисленные и некоторые другие характеристики были рассчитаны нами при помощи компьютерных программ Gaussian 09, Crystal Explorer и MarvinSketch. Оптимизацию геометрии молекул проводили методом функционала плотности (ТФП, DFT) с использованием обменно-корреляционного функционала B3LYP и базисного набора 6-31G в программе Gaussian 09. По оптимизированным молекулам в Gaussian 09 методом ТФП в базисном наборе 6-31G (d) с рассмотрением растворителя в неявном виде с использованием показателя преломления и диэлектрической проницаемости растворителя согласно модели поляризуемого континуума (Polarizable Continuum Model, PCM) рассчитывали дипольный момент, поляризуемость и энергию сольватации, в программе Crystal

Explorer – объем и площадь поверхности, в MarvinSketch – площадь проекции на плоскость и липофильность. Сопоставление рассчитанных таким образом характеристик показало, что в ряду исследованных соединений эти величины изменяются в широких пределах. Поскольку именно они являются ответственными за дисперсионные взаимодействия весьма различной оказывается и хроматографическое удерживание исследованных веществ, изменяющееся симбатно с изменением этих параметров. Однако, строгой пропорциональности в их изменении при этом не наблюдается.

Причин отклонений от линейной зависимости фактора удерживания от параметров, определяющих дисперсионные взаимодействия с сорбентом, как минимум две. С одной стороны, сказывается конкурирующее взаимодействие молекул сорбатов с полярными компонентами подвижной фазы, определяемое строением и полярностью молекул сорбируемых веществ, существенно снижающее удерживание. При этом, как показано нами ранее [1], влияние элюента может быть настолько велико, что оказывается возможным изменение пространственной конфигурации молекулы или ее положения относительно поверхности сорбента, что может существенно изменить удерживание.

С другой стороны, помимо дисперсионных взаимодействий усилению сорбции способствует возможное проявление эффекта полярного удерживания, характерного для пористого графитированного углерода, также определяемое строением молекул сорбата. Полученные нами ранее результаты проводимых в течение ряда лет исследований хроматографического поведения азолов другого строения показали, что пористый графитированный углерод (гиперкарб) благодаря указанному эффекту, а также плоской сорбирующей поверхности оказывается весьма чувствительным даже к незначительным изменениям структуры подобных веществ [2, 3]. Тем более, что в N-гетероциклических системах вклад атомов азота в энергию адсорбции изменяется в зависимости от типа заместителя, особенно если он находится в  $\alpha$ -положении к атому азота. Наличие заместителей в непосредственной близости к атому азота приводит к понижению энергии адсорбции, что, вероятно, связано со стерическими препятствиями. В основном это касается алкильных заместителей, которые, находясь в  $\alpha$ -положении к основному атому азота препятствуют образованию водородной связи, причем влияние на удерживание зависит от различных характеристик заместителей. В этом случае безусловной оказывается роль стереохимии молекул, способствующая контакту молекул сорбата с поверхностью или уменьшающая этот контакт. Так, например, для изомеров *para*- и *ortho*-1-[4-(бензилокси)этил]-1H-триазола при практически одинаковых значениях объема молекулы, полярности и липофильности значения фактора удерживания отличаются почти в 5 раз (3.80 и 17.04). В целом данный сорбент селективен по отношению к изомерам 1,2,4-триазола различного строения, а варьирование состава элюента и температуры увеличивает селективность в еще большей степени.

#### Литература

1. Nekrasova N. A, Kurbatova S.V. // Journ. Chromatogr. Science. 2019. Vol. 57. No. 4. P. 369–380.
2. Джабиева С.А., Курбатова С.В. // Журн. физич. химии. 2015. Т.89. №10. С.1644-1650.
3. Джабиева С.А., Курбатова С.В., Колосова Е.А. // Журн. структ. химии. 2017. Т.58. №3. С.484-493.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации в рамках государственного задания по гранту №4.5883.2017/8.9.*

# ЭЛЕКТРОД НА ОСНОВЕ УГЛЕРОДНЫХ НАНОТРУБОК И ЭЛЕКТРОПОЛИМЕРИЗОВАННОГО ЖЕЛТОГО «СОЛНЕЧНОГО ЗАКАТА» ДЛЯ ОДНОВРЕМЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ФЕНОЛЬНЫХ КИСЛОТ

Е.В. Морозова, Е.В. Гусс, Г.К. Зиятдинова, Г.К. Будников

Казанский федеральный университет, г. Казань, [evgeniya\\_morozova97@mail.ru](mailto:evgeniya_morozova97@mail.ru)

Фенольные кислоты относятся к большой группе природных полифенольных соединений [1]. Они широко распространены в различных продуктах растительного происхождения, включая кофе [1, 2]. Среди них можно выделить группу гидроксикоричных кислот. Исследования показывают, что частое потребление продуктов, богатых гидроксикоричными кислотами, оказывает благотворное влияние на здоровье человека. Они проявляют антиоксидантные и антибактериальные свойства [3].

Среди гидроксикоричных кислот следует выделить хлорогеновую (5-кофеилхинную) и феруловую (3-метокси-4-гидроксикоричную) кислоты (Рис. 1), рассматриваемые как одни из основных представителей фенольных антиоксидантов кофе. Представляет интерес их количественное определение в продуктах питания при совместном присутствии.

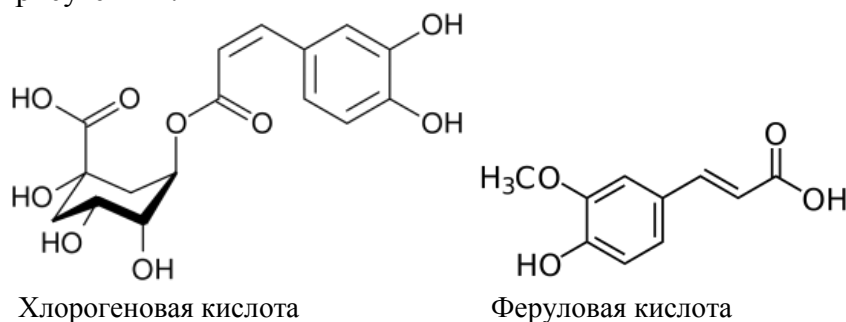


Рис. 1. Структурные формулы хлорогеновой и феруловой кислот.

Для этих целей обычно применяют электрофоретические и хроматографические методы анализа. Из литературы следует, что электрохимические методы в классическом варианте не нашли широкого применения для одновременного определения хлорогеновой и феруловой кислот из-за их близкого строения электрофорных фрагментов, что приводит к окислению кислот при близких потенциалах. Поэтому разработка новых селективных и чувствительных методов определения структурно родственных фенольных кислот на основе химически модифицированных электродов является актуальной задачей. В современной вольтамперометрии хорошо зарекомендовали себя в качестве модификаторов электродной поверхности углеродные наноматериалы и электрополимеризованные покрытия на основе широкого круга органических соединений различной природы [4-7]. В настоящей работе для одновременного определения хлорогеновой и феруловой кислот предложен электрод на основе послойно нанесенных многостенных углеродных нанотрубок и электрополимеризованного желтого «солнечного заката».

Оценено влияние концентрации нанотрубок на вольтамперометрический отклик хлорогеновой и феруловой кислот. Показано, что максимальные токи наблюдаются при концентрации 0.5 мг/мл. Электрополимеризацию желтого «солнечного заката» проводили потенциостатически в условиях хроноамперометрии. Варьирование pH фонового электролита, времени и потенциала электролиза показало, что наилучшие вольтамперные характеристики рассматриваемых кислот наблюдаются при полимеризации «солнечного заката» в щелочной среде из 50 мкМ раствора мономера при 1.1 В течение 30 с. В этом случае достигается разность потенциалов окисления хлорогеновой и феруловой кислот 190 мВ, а токи окисления статистически достоверно

увеличиваются по сравнению с электродом, модифицированным многостенными углеродными нанотрубками (Рис. 2).

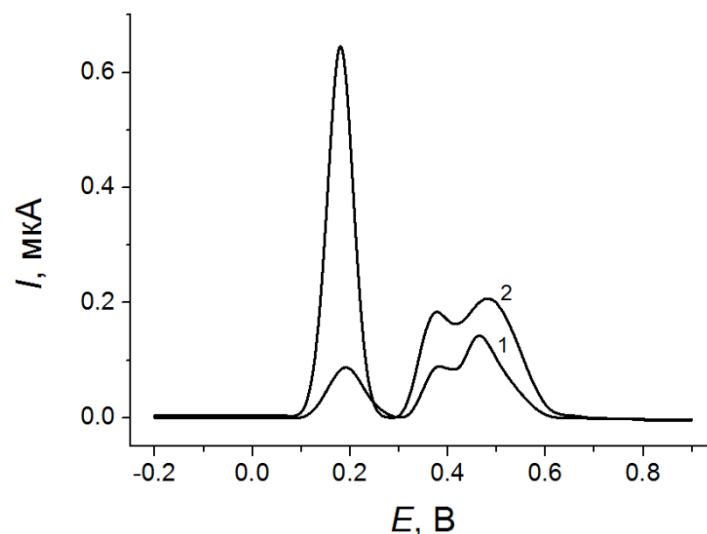


Рис. 2. Дифференциально-импульсные вольтамперограммы с коррекцией базовой линии 10 мкМ смеси хлорогеновой и феруловой кислот на электродах, модифицированных многостенными углеродными нанотрубками (кривая 1) и поли(солнечным закатом) (кривая 2) на фоне фосфатного буферного раствора pH 7.0. Амплитуда импульса 50 мВ, время импульса 50 мс, скорость изменения потенциала 10 мВ/с.

На основе полученных данных разработан способ определения хлорогеновой и феруловой кислот при совместном присутствии, который характеризуется простотой, экспрессностью, экономичностью и надежностью получаемых результатов.

#### Литература

1. Зиятдинова Г.К., Будников Г.К. // Успехи химии. 2015. Т.84. №2. С.194-224.
2. Прокофьева В.И., Арзамасцев А.П., Медведев Ю.В., Эллер К.И., Передеряев О.И. // Вопр. биол. мед. фарм. химии. 2010. №3. С.25-31.
3. Goleniowski M., Bonfill M., Cusido R., Palazón J. Phenolic acids // Natural Products (Ed. K.G. Ramawat, J.-M. Mérillon). Berlin, Heidelberg: Springer. 2013. P.1951-1973.
4. Yue W., Zheng D., Hu C., Hu S. // J. Nanosci. Nanotechnol. 2010. Vol.10. №10. P.6586-6593.
5. Reddaiah K., Reddy T.M., Ramana D.K.V., Rao Y.S. // Mater. Sci. Eng. C. 2016. Vol.62. P.506-517.
6. ErçarıkcıE., DağcıK., TopçuE., AlanyalıoğluM. // Mater. Res. Bull. 2014. Vol.55. P.95-101.
7. Ganesh P.S., Swamy B.E.K. // Anal. Bioanal.Tech. 2015. Vol.6. №6. P.285.

*Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект 18-33-00220-мол\_а).*

# ПРИРОДНЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА – ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ХЕЛАТООБРАЗУЮЩИЕ АНАЛИТИЧЕСКИЕ РЕАГЕНТЫ РЯДА ТРОПОЛОНА

А.Н. Панкратов

Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского, г. Саратов, PankratovAN@info.sgu.ru

Трополон и его производные – небензоидные ароматические соединения.

Среди систем с тропоновым или сходным фрагментом много природных веществ ([1-5] и др., библиография работ [6, 7]).

*Терпеноидные трополонны.*  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -Туйяплицины (соответственно 3-, 4- и 5-изопропилтрополонны) выделены из древесины западного красного кедра (*Thuja plicata* D. Don.). Названные и другие терпеновые трополонны: 7-гидрокси- $\beta$ -туйяплицин,  $\beta$ -долабрин (4-изопропенилтрополон), нуткатин содержатся в древесине и эфирных маслах семейства кипарисовых (*Cupressaceae*) – деревянистых (кустарники и деревья) голосеменных хвойных растений.  $\beta$ -Туйяплицин (хинокитиол) выделен из душистого масла тайваньского кедра (*Chamaecyparis taiwanensis* Mas. et Suz.).

*Гидрокситрополонкарбоновые кислоты.* Стипитатовая, стипитатоновая, пуберуловая, пуберулоновая кислоты являются метаболитами различных видов плесени.

*Бензотрополонны.* Пурпурогаллин был найден в некоторых чернильных орешках и в коре дуба в виде глюкозида.

*Алкалоиды тропонового ряда.* Колхицин (рисунок 1) впервые был выделен в 1833 г. из луковиц и семян осеннего крокуса (зимовника) (*Colchicum autumnale* L.). Колхицин и другие тропоидные алкалоиды были найдены в луковицах, семенах, цветочных лепестках и в кожуре плодов различных растений отдела Покрытосемянные (*Magnoliophyta*), класса Однодольные (*Liliopsida*), подкласса Лилииды (*Liliidae*), порядка Лилейные (Лилиецветные) (*Liliales*), семейства Мелантиевые (*Melanthiaceae*), подсемейства Безвременниковые (*Colchicaceae*), таких, как роды *Colchicum* (безвременник, или осенник), *Gloriosa* (глорियोла), *Androcymbium* (андроцимбиум), *Merendera* (мерендера) и *Littonia* (литтония; в настоящее время включается в состав рода *Gloriosa*).

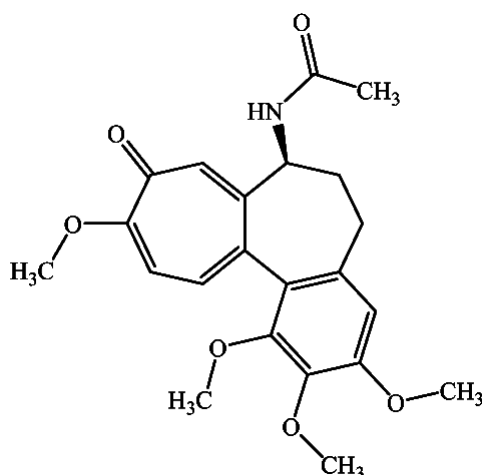


Рис. 1. Колхицин

Для обозначения всех соединений, содержащих тропоновый цикл (молекула тропона (2,4,6-циклогептатриен-1-он, 2,4,6-циклогептатриенон, циклогепта-2,4,6-триен-1-он, циклогепта-2,4,6-триенон) аналогична молекуле трополона, с той лишь разницей, что не имеет в своём составе гидроксильной группы), японский химик Тэцуо Нодзoe

(Tetsuo Nozoe) (Университет Тохоку, Сендай; Tohoku University, Sendai) предложил термин «тропоноиды», а для всех веществ, содержащих семичленную ароматическую систему (включая тропоноиды, катион тропилия и азулен, или бицикло[5.3.0]декапентаен), название «тропоиды» [1, 2].

Тропоноиды обнаруживают антимитотический эффект, обладают бактериостатической, бактерицидной, фунгистатической, фунгицидной активностью, применяются как антибиотики. Тропоиды обладают цитотоксической, антибактериальной, противогрибковой и другой активностью ([1-3] и др., библиография работ [6, 7]).

В ряде случаев структура молекул соединений, представленная в книгах [1, 2], уточнена по новым данным [4, 5].

Трополон и его производные образуют хелаты, различающиеся по устойчивости, растворимости, окраске, с ионами бериллия, магния, кальция, марганца(II), железа(III), кобальта(II), никеля(II), меди(II), цинка, свинца(II) и др. Это открывает перспективы применения трополонов как хелатирующих аналитических реагентов различного назначения ([1-3] и др., библиография работ [6, 7]).

Посредством методов теории DFT (B3LYP) и метатеории HMDFT (MPW1B95, MPWB1K) функционала плотности с базисным набором 6-311++G(3df,3pd), анализа натуральных связевых орбиталей (NBO-анализ) нами проведено квантовохимическое рассмотрение пространственной и электронной структуры, полярности молекулы трополона (рисунок 2), внутримолекулярной водородной связи (ВВС), кинетики процессов вращения связи O–H вокруг связи C–O и вырожденного протонного переноса в газовой фазе и в водной среде.

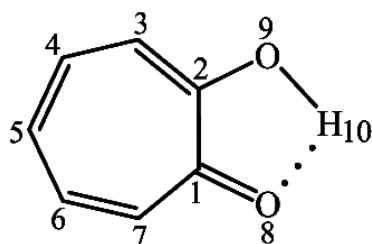


Рис. 2. Трополон (2-гидрокситропон, 2-гидрокси-2,4,6-циклогептатриен-1-он, 2-гидрокси-2,4,6-циклогептатриенон, 2-гидроксициклогепта-2,4,6-триен-1-он, 2-гидроксициклогепта-2,4,6-триенон, пурпурокатехин). Нумерация атомов.

Переходные состояния изучены нами на уровне теории MPWB1K/6-311++G(3df,3pd) с помощью «алгоритма Берни» (Berny), разработанного профессором химического факультета Государственного университета Уэйн, Детройт, Мичиган (Department of Chemistry, Wayne State University, Detroit, Michigan) Х. Бернхардом Шлегелем (H. Bernhard Schlegel), посредством созданного профессором того же факультета Чуньянь Пенем (Chunyang Peng) и Х.Б. Шлегелем квазиньютоновского метода синхронного транзита (*Synchronous Transit-Guided Quasi-Newton (STQN) Method*) в разновидности QST3 (QST – *Quadratic Synchronous Transit*), а также с применением метода внутренней координаты реакции (*Intrinsic Reaction Coordinate, IRC*).

Влияние водной среды оценивали методом самосогласованного реактивного поля (*Self-Consistent Reaction Field, SCRF*) в рамках модели поляризуемого континуума (*Polarizable Continuum Model, PCM*) проводникового типа (*Conductor-Like PCM, C-PCM*).

Использованные расчётные методы B3LYP, MPW1B95 и MPWB1K адекватно передают длину связей, валентные углы и дипольный момент молекулы трополона **1**. Все молекулярные системы (конформеры, переходные состояния процессов вращения

и внутримолекулярного переноса протона) существенно планарны. Лишь в переходном состоянии вращения **1**  $\rightleftharpoons$  **2** связь 9-10 (O–H) выведена из плоскости.

Для каждой из конформаций **1** (с ВВС, рисунок 2) и **2** (с поворотом связи O–H вокруг связи C–H на 180°) применительно к химическим связям 1-2, 2-3, 3-4, 4-5, 5-6, 6-7, 1-7, 1-8, 2-9 и 9-10, воспроизводимая длина связи незначительно уменьшается в последовательности методов B3LYP  $\approx$  MPW1B95  $\approx$  MPWB1K.

При переходе от конформера **1** к ротамеру **2** в ряду связей от 1-2 до 9-10 малые по величине эффекты удлинения и укорочения связей чередуются.

Степень разделения натурального заряда в молекулах **1** и **2** достаточно велика, особенно между семичленным циклом и карбонильным атомом кислорода. Это находит отражение в высоких значениях дипольного момента  $\mu$ .

Зарядовое распределение в молекуле трополона служит дореакционной предпосылкой направлений (региоселективности) электрофильной атаки в реакциях ароматического замещения (амино- и гидроксиметилирование, азосочетание, нитрозирование, нитрование, сульфирование (действием сульфаминовой кислоты (аминосульфоновая кислота, моноамид серной кислоты, амидосерная кислота)  $\text{H}_2\text{NSO}_2\text{OH} \rightleftharpoons \text{H}_3\text{N}^+\text{SO}_3^-$ , но не серной кислоты и оксида серы(VI) (триоксид серы)), галогенирование). Наибольший отрицательный натуральный заряд имеет место на атомах углерода в положениях 3, 5 и 7 кольца.

С длиной связи (от 1-2 до 9-10) между каждой парой атомов-партнёров (в данном случае углерод-углерод, углерод-кислород) антибатно связан натуральный порядок связи (натуральный индекс К.Б. Уайберга).

Кеннет Берл Уайберг (Kenneth Berle Wiberg) – Почётный профессор химии (Professor Emeritus of Chemistry) химического факультета Йельского университета, Нью-Хейвен, Коннектикут (Yale Department of Chemistry, Yale University, New Haven, Connecticut).

Длина и натуральный порядок связей в сопоставлении с названными характеристиками для модельных соединений (этан, этилен, метанол, формальдегид) показывают:

1. В молекулах ротамеров **1** и **2** трополона, а также в переходных состояниях имеет место эффективная делокализация связей  $\text{C}^{\bullet\bullet\bullet}\text{C}$  и  $\text{C}^{\bullet\bullet\bullet}\text{O}$ .

2. В системах **1**, **2** и в переходном состоянии внутреннего вращения степень двоевязанности наиболее высока в случае формально двойных углерод-углеродных связей и формально двойной связи углерод-кислород. Для формально одинарных связей углерод-углерод и углерод-кислород делокализация менее выражена. В переходном состоянии переноса протона делокализация приводит к более равномерному распределению электронной плотности по связям кольца и экзоциклическим углерод-кислородным связям. Связь 1-2 во всех четырёх молекулярных системах – практически одинарная.

3. Связь кислород-водород во всех молекулярных системах ослаблена, что служит предпосылкой проявления кислотных свойств. В особенности названная связь разрыхлена (по сути является «половинной», а не одинарной) в переходном состоянии внутримолекулярного протонного переноса.

Полярность и абсолютная величина энергии взаимодействия поляризованного растворённого вещества с континуумом растворителя ( $E_s$ ) конформера **2** без водородной связи выше по сравнению с водородносвязанным ротамером **1**.

Полярный растворитель – вода поляризует и стабилизирует оба конформера **1**, **2** и оба переходные состояния.

Переходное состояние процесса внутримолекулярного вращения связи 9-10 (кислород-водород) вокруг связи 2-9 (углерод-кислород) по значениям  $\mu$  и  $E_s$  занимает промежуточное положение между ротамерами **1** и **2**, ближе к последнему.

Дипольный момент переходного состояния вырожденного протонного переноса немного выше такового для молекулы **1**.

Средствами NBO-анализа нами исследовано гибридное состояние орбиталей несвязывающих (неподелённых) электронных пар (*lone pairs*, LP) атома кислорода карбонильной группы. В частности, в молекуле **1** одна из LP, обозначим её LP(1), носит заметный и *s*-, и *p*-характер, с преобладанием первого (по сути *sp*-гибридизована), а другая, LP(2), имеет почти чистый *p*-характер.

О большой прочности ВВС, имеющейся в конформере **1**, который является формой существования трополона в кристалле и растворах, свидетельствуют:

1. Межъядерное расстояние O...H, существенно меньшее граничного между универсальным и специфическим.

2. Характерные изменения натурального заряда на атомах и делокализации электронной плотности в молекулах при формировании ВВС, то есть при переходе от ротамера **2** к конформеру **1**.

3. Высокие значения газofазных энтальпии и свободной энергии Джозайи Уилларда Гиббса (Josiah Willard Gibbs) образования ВВС (по данным методов V3LYP, MPW1B95 и MPWB1K от  $-11.7$  до  $-11.9$  ккал/моль), заметно снижающиеся при переходе к водной среде (от  $-3.4$  до  $-5.5$  ккал/моль).

4. Значительная энергия возмущения второго порядка, сопровождающая перенос электронной плотности с орбитали несвязывающей (неподелённой) электронной пары LP(2) карбонильного атома кислорода на антисвязывающую (разрыхляющую) орбиталь связи O–H, и заметная заселённость последней (по данным NBO-анализа).

5. Некоторое понижение заселённости орбитали LP(2) по сравнению с **2**.

По данным наших MPWB1K/6-311++G(3df,3pd)-расчётов, активационный барьер конформационного перехода **1** → **2** составляет в газовой фазе (водной среде)  $\Delta H = 16.5$  (10.5) ккал/моль,  $\Delta G = 16.0$  (12.1) ккал/моль, для обратного перехода **2** → **1**  $\Delta H = 3.92$  (6.79) ккал/моль,  $\Delta G = 4.07$  (7.75) ккал/моль. Наблюдаемые тенденции изменения энергии образования ВВС и энергии активации обусловлены в основном более высокой полярностью и намного большей стабилизацией формы **2** ( $E_s = -22.2$  ккал/моль) и переходного состояния ( $E_s = -19.9$  ккал/моль) по сравнению с **1** ( $E_s = -10.1$  ккал/моль) водной средой.

Для переходного состояния превращений **1** ↔ **2** двугранный (торсионный) угол 1-2-9-10 (ССОН) равен  $\pm 107.78^\circ$  в изолированной молекулярной системе и  $\pm 99.79^\circ$  в водном растворе.

Геометрия, натуральный заряд на атомах, значения натурального индекса К.Б. Уайберга связей, дипольный момент, энергия ( $H$  и  $G$ ), величина  $E_s$  переходного состояния ротационного процесса ближе к конформеру **2** трополона, чем к ротамеру **1**. Соответственно барьер вращения **1** → **2** выше такового для процесса **2** → **1**. Отмеченное согласуется с постулатом (принципом) Джорджа Симмса Хэммонда (George Simms Hammond) (Калифорнийский технологический институт (Калтех), Пасадина, Калифорния; California Institute of Technology (Caltech), Pasadena, California), в соответствии с которым если два состояния образуются последовательно в реакции и близки по энергии, их взаимопревращения будут включать только небольшие изменения молекулярной структуры. В сильноэкзотермичной реакции с малой энергией активации переходное состояние близко по строению к исходным соединениям. В сильноэндотермичной реакции переходное состояние близко по строению к продуктам.

Газофазный барьер вырожденного переноса протона в молекуле **1** ( $\Delta H = 3.49$  ккал/моль,  $\Delta G = 4.00$  ккал/моль), оценённый нами на уровне теории MPWB1K/6-311++G(3df,3pd), сравнительно низок и несколько возрастает при переходе к полярному растворителю – воде ( $\Delta H = 6.10$  ккал/моль,  $\Delta G = 5.53$  ккал/моль).



Невысокий классический барьер протонного переноса в молекуле **1** в значительной степени предопределяет возможность реализации квантовой подбарьерной траектории перемещения протона (туннельный эффект) ([8-12] и др.).

#### Литература

1. Nozoe T. Chemistry of the Tropoids. New York: Elsevier Publishing Company. 1962. 600 p.
2. Нозое Т. Тропоны и трополонны // Небензоидные ароматические соединения / У. Бейкер, Э.Д. Бергман, Д.П. Крэг, Е. Хельброннер, У. Келлер-Ширлейн, Дж.Ф.У. Мак-Оми, Т. Нозое, П.Л. Посон, Р.А. Рафаель; Под ред. Д. Гинсбурга; Пер. с англ. М.Е. Вольпина, Н.П. Гамбаряна, В.Г. Дулова, З.Н. Парнес, Э.Г. Переваловой, Ю.Д. Корешкова; Под ред. А.Н. Несмеянова. М.: ИЛ. 1963. Глава VII. С.334-451 [Nozoe T. Tropones and Tropolones // Non-Benzenoid Aromatic Compounds / W. Baker, E.D. Bergmann, D.P. Craig, E. Heilbronner, W. Keller-Schierlein, J.P.W. McOmie, T. Nozoe, P.L. Pauson, P.A. Raphael; Edited by D. Ginsburg. New York: Interscience Publishers, Inc.; London: Interscience Publishers Ltd. 1959. P.339-363].
3. Википедия, Свободная энциклопедия. [Электронный ресурс]. URL: [https://ru.wikipedia.org/wiki/Заглавная\\_страница](https://ru.wikipedia.org/wiki/Заглавная_страница).
4. PubChem. [Электронный ресурс]. URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>.
5. NIST Chemistry WebBook // National Institute of Standards and Technology. [Электронный ресурс]. URL: [webbook.nist.gov/chemistry](http://webbook.nist.gov/chemistry).
6. Pankratov A.N. // J. Serb. Chem. Soc. 2000. Vol.65. №1. P.1-13.
7. Панкратов А.Н. // Химия природ. соедин. 2003. №6. С.457-464. [Pankratov A.N. // Chemistry of Natural Compounds. 2003. Vol.39. №6. P.553-562].
8. Hydrogen-Transfer Reactions / Editors: J.T. Hynes, J.P. Klinman, H.-H. Limbach, R.L. Schowen; Foreword by A. Zewail. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. 2007. Vol.4. 1603 p.
9. Волохов В.М., Товстун С.А. // Хим. физика. 2007. Т.26. №6. С.23-28. [Volokhov V.M., Tovstun S.A. // Russ. J. Phys. Chem. B: Focus on Physics. 2007. Vol.1. №3. P.208-212].
10. Трахтенберг Л.И., Надточенко В.А. // Докл. Акад. наук (Россия). 2012. Т.442. №1. С.124-126 [Trakhtenberg L.I., Nadtochenko V.A. // Doklady Biochemistry and Biophysics. 2012. Vol.442. Iss.1. P.4-6].
11. Трахтенберг Л.И., Надточенко В.А. // Журн. физич. химии. 2012. Т.86. №9. С.1509-1517 [Trakhtenberg L.I., Nadtochenko V.A. // Russ. J. Phys. Chem. 2012. Vol.86. №9. P.1399-1406].
12. Трахтенберг Л.И. // Журн. физич. химии. 2014. Т.88. №11. С.1660-1672 [Trakhtenberg L.I. // Russ. J. Phys. Chem. 2014. Vol.88. №11. P.1837-1848].

## КВАНТОВОХИМИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ В ГКР-СПЕКТРОСКОПИИ

А.Н. Панкратов, Т.Ю. Русанова

Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского, г. Саратов, PankratovAN@info.sgu.ru

Спектроскопия КР – это метод спектроскопического анализа и исследования веществ, основанный на явлении комбинационного рассеяния монохроматического света. Гигантское КР (ГКР) света возникает при адсорбции химических соединений (платформ) на наноструктурированных поверхностях металлов (чаще всего серебра, золота) и позволяет значительно повысить чувствительность аналитического определения веществ. Предел обнаружения может достигать уровня единичных молекул [1]. Интенсивность сигнала ГКР сопоставима с интенсивностью сигнала флуоресценции, но позволяет не только количественно определять содержание химических соединений, но и идентифицировать их с помощью анализа спектров КР. Благодаря своим особым свойствам эффект ГКР света интенсивно используется для решения задач аналитической химии, прежде всего для определения биологически активных веществ [2].

Направленное конструирование ГКР-платформ, разработка способов и методик ГКР-анализа требуют квантовохимического моделирования.

Примеры применения методов квантовой химии в спектроскопии ГКР и основные результаты, полученные авторами обзораемых работ [3-7], приведены в таблице.

Таблица

Примеры применения квантовохимических методов в ГКР-спектроскопии

Соединение / ГКР-платформа	Результаты	Метод	Лит.
Аденин и его три дейтерозамещённых / Коллоиды, шероховатые электроды и осаждённые в вакууме островковые плёнки серебра	Проведено отнесение полос к нормальным модам, установлены ориентация молекулы и группы, ответственные за адсорбцию	V3LYP/6-31++G(d,p)	[3]
Пиридин / Медь, серебро, платина, золото	Представлен анализ влияния эффектов химического усиления на сигналы ГКР. Показано, что относительные интенсивности полос КР-спектров зависят от силы взаимодействия между пиридином и ГКР-платформой, электронных свойств металлов и длины волны падающего света	V3LYP с различными базисными наборами для разных фрагментов комплексов	[4]
Поливинилпирролидон (на модельных примерах мономеров – 2-пирролидона и N-метил-2-пирролидона) / Коллоиды серебра и золота	Выяснено, что адсорбция 2-пирролидона и N-метил-2-пирролидона на поверхности коллоидов серебра и золота происходит через хемосорбцию атома азота или карбонильной группы пирролидильного кольца	V3LYP/LANL2DZ	[5]

Соединение / ГКР-платформа	Результаты	Метод	Лит.
3-Тиофенкарбоновая кислота / Коллоидное серебро	Оптимизированы структурные параметры и расчётные колебательные волновые числа электронейтральной и анионной форм молекулы. На основе распределения потенциальной энергии сделано отнесение сигналов в ГКР-спектрах	B3LYP/aug-cc-PVTZ	[6]
Производные пиридина / Кластеры серебра Ag <sub>20</sub>	Найдено, что механизм усиления в ГКР, обусловленный связыванием молекулы с поверхностью, в значительной степени регулируется различием в энергии между ВЗМО металла и НСМО молекулы. Обоснована важность корректного описания возбуждений с переносом заряда при расчёте химического связывания в ГКР с использованием время-зависимой теории функционала плотности (TDDFT). Известно, что TDDFT с традиционными функционалами недооценивает положение возбуждений с переносом заряда. Авторы продемонстрировали, что это ведёт к значительной переоценке роли механизма химического связывания в ГКР. По сравнению с традиционным приближением обобщённого градиента (GGA) и гибридными функционалами, намного меньшие усиления обнаружены с использованием функционалов с исправленным дальнедействием (LC). Факторы усиления оказались меньше 530 и обычно ниже 50. Для предсказания химического усиления в ГКР естественным является корректное описание возбуждений с переносом заряда	TDDFT в варианте LC-PBE с базисными наборами LANL2DZ ECP для атомов серебра и 6-311G(d) для остальных атомов	[7]

#### Литература

1. Fan M., Brolo A.G. // *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2009. Vol.11. Iss.34. P.7381-7389.
2. Inscore F., Shende Ch., Sengupta A., Huang H., Farquharson S. // *Appl. Spectrosc.* 2011. Vol.65. Iss.9. P.1004-1008.
3. Giese B., McNaughton D. // *J. Phys. Chem. B.* 2002. Vol.106. Iss.1. P.101-112.
4. Wu D.-Y., Liu X.-M., Duan S., Xu X., Ren B., Lin S.-H., Tian Z.-Q. // *J. Phys. Chem. C.* 2008. Vol.112. Iss.11. P.4195-4204.
5. Mdluli Ph.S., Sosibo N.M., Revaprasadu N., Karamanis P., Leszczynski J. // *J. Mol. Struct.* 2009. Vol.935. Iss.1-3. P.32-38.
6. Chandra S., Chowdhury J., Ghosh M., Talapatra G.B. // *J. Phys. Chem. C.* 2011. Vol.115. Iss.29. P.14309-14324.
7. Moore J.E., Morton S.M., Jensen L. // *J. Phys. Chem. Lett.* 2012. Vol.3. Iss.17. P.2470-2475.

## 4-НИТРОТИОФЕНОЛ – МОДЕЛЬНОЕ СОЕДИНЕНИЕ ДЛЯ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ГКР-ПЛАТФОРМ

А.Н. Панкратов, Т.Ю. Русанова

Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского, г. Саратов, PankratovAN@info.sgu.ru

Для оценки эффективности ГКР-платформ одним из часто используемых модельных соединений является 4-нитротиофенол (*para*-нитротиофенол, 4-нитробензолтиол, *para*-нитробензолтиол, 4-нитробензол-1-тиол, 4-нитрофенилтиол, *para*-нитрофенилтиол, 4-нитрофенилмеркаптан, *para*-нитрофенилмеркаптан, 4-нитрофенилгидросульфид, *para*-нитрофенилгидросульфид, 4-нитрофенилсульфан, *para*-нитрофенилсульфан, 4-меркаптонитробензол, *para*-меркаптонитробензол, 4-сульфгидрилнитробензол, *para*-сульфгидрилнитробензол, 4-сульфанилнитробензол, *para*-сульфанилнитробензол)  $4-O_2NC_6H_4SH$ .

4-Нитротиофенол (НТФ) применяется как биохимический препарат для протеомики [1].

Поиск в научной базе данных *Scopus* работ по ГКР НТФ (ключевые слова «SERS» и «4-nitrothiophenol») даёт 55 источников. Представим ссылки на некоторые из них [2-12].

Обсуждается явление плазмонного катализа [7, 10]. Показано, в частности, что поверхностные плазмоны на изолированных димерах золота способны инициировать реакции одиночных адсорбированных молекул НТФ [7].

Осуществлены исследования [2, 6] электрохимического профиля.

Имеются работы, в которых эффект ГКР с участием НТФ изучается методами квантовой химии.

Сообщается [3] об интерпретации ГКР-спектров твёрдого НТФ. С помощью красных линий лазера зарегистрированы идентичные и воспроизводимые ГКР-спектры НТФ на серебряных островковых плёнках (полученных в результате вакуумного испарения) и на коллоидном серебре. Для прямого сравнения с ГКР НТФ, хемосорбированного на серебре, получены колебательные спектры серебряной соли НТФ. Хемосорбция НТФ посредством S–Ag-связывания косвенно подтверждена исчезновением моды валентного колебания связи S–H. Спектр КР серебряной соли хорошо согласуется с ГКР-спектром поверхностного комплекса серебра. Спектральная интерпретация подкреплена DFT-расчётами молекулярных спектров НТФ (BLYP/6-31G) и комплекса Ag-НТФ (SVWN/LANL2DZ). Сделано заключение, что Ag-НТФ представляет собой поверхностный комплекс. Уникальный паттерн относительных интенсивностей, полученный при 514.5-нанометровом возбуждении как для соли, так и для ГКР-спектра, служит характерным признаком пре-резонанса КР, поскольку в спектре соли присутствует абсорбционная линия переноса заряда. Однако линия валентного колебания S–Ag не наблюдается.

Спектроскопия ГКР и теория функционала плотности (DFT) на уровнях теории B3LYP/6-311(*d,p*) и B3LYP/6-311+G(*d,p*) были использованы для изучения природы процесса переноса заряда между изомерными нитротиофенолами и оксидом титана(IV)  $TiO_2$  – полупроводником *n*-типа – в нанокристаллической форме. Сигналы КР *meta*- и *para*-изомеров значительно усиливаются в сопоставлении с соответствующими индивидуальными соединениями. В частности, фактор усиления  $10^2$ - $10^3$  наблюдается для *meta*- и *para*-нитротиофенолов, причём в наибольшей степени – в случае *meta*-изомера. Сигнал КР *ortho*-нитротиофенола на  $TiO_2$  не детектируется вследствие влияния флуоресцентных эмиссий. Механизм переноса заряда с молекулы на  $TiO_2$  ответствен за усиление сигналов КР *meta*- и *para*-нитротиофенолов. Этот перенос имеет место благодаря сильному связыванию между адсорбатом и оксидом металла,

что приводит к оптически управляемому переносу заряда с высшей занятой молекулярной орбитали (ВЗМО) нитротиофенола на зону проводимости  $\text{TiO}_2$ . Ввиду мезомерного эффекта нитрогруппа  $\text{NO}_2$ , расположенная в *para*-положении к тиольной группе  $\text{SH}$ , обладает более сильной электроакцепторной способностью по сравнению с нитрогруппой в *meta*-позиции, и поэтому *meta*-нитротиофенол – более выраженный электронодонор. Менее эффективный перенос заряда с *para*-нитротиофенола на  $\text{TiO}_2$  в поверхностном комплексе, приводит к более слабому усилению сигнала КР *para*-изомера относительно *meta*-нитротиофенола. DFT-Расчёты показали, что ВЗМО и низшая свободная молекулярная орбиталь (НСМО) нитротиофенолов, связанных с  $\text{TiO}_2$ , полностью локализованы на адсорбате и полупроводнике соответственно; тем самым подтверждаются экспериментальные данные, в соответствии с которыми механизм переноса заряда с молекулы на  $\text{TiO}_2$  является движущей силой наблюдаемого эффекта ГКР [4].

Обсуждается [3, 4] квантовохимически моделируемое взаимодействие с ГКР-платформами лишь формы  $4\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{SH}$  с участием её атома серы.

Между тем потенциально НТФ способен к нитро-*аци*-нитроптаутомерии, что обуславливает структурную вариативность реакционных центров, фрагментов и функциональных групп как предпосылку проявления разнообразной биологической активности и реализации различных вариантов хемосорбции и формирования сигналов ГКР:

#### Литература

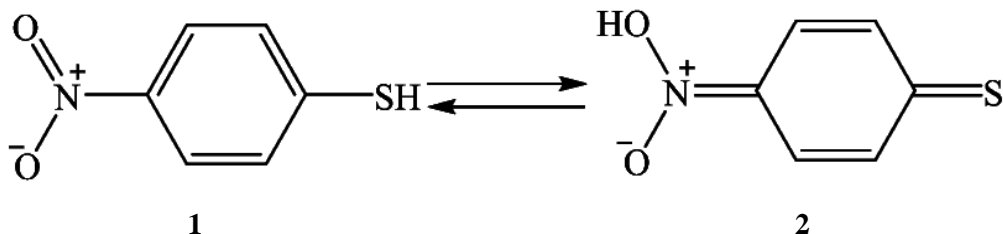
1. Li L., Liao M., Chen Y., Shan B., Li M. // J. Mater. Chem. B. 2019. Vol.7. Iss.5. P.815-822.
2. Matsuda N., Sawaguchi T., Osawa M., Uchida I. // Chemistry Letters. 1995. Vol.24. №2. P.145-146.
3. Skadtchenko B.O., Aroca R. // Spectrochim. Acta Part A: Mol. and Biomol. Spectrosc. 2001. Vol.57. Iss.5. P.1009-1016.
4. Teguh J.S., Liu F., Xing B., Yeow E.K.L. // Chemistry – An Asian Journal. 2012. Vol.7. Iss.5. P.975-981.
5. Funke S., Wackerbarth H. // J. Raman Spectrosc. 2013. Vol.44. Iss.7. P.1010-1013.
6. Zhao L.-B., Chen J.-L., Zhang M., Wu D.-Y., Tian Z.-Q. // J. Phys. Chem. C. 2015. Vol.119. Iss.9. P.4949-4958.
7. Zhang Z., Deckert-Gaudig T., Singh P., Deckert V. // Chem. Commun. 2015. Vol.51. Iss.15. P.3069-3072.
8. Van Schrojenstein Lantman E.M., de Peinder P., Mank A.J.G., Weckhuysen B.M. // Chem. Phys. Chem. 2015. Vol.16. Iss.3. P.547-554.
9. Huang W., Jing Q., Du Yu., Zhang B., Meng X., Sun M., Schanze K.S., Gao K., Xu P. // J. Mater. Chem. C. 2015. Vol.3. Iss.20. P.5285-5291.
10. Li P., Ma B., Yang L., Liu J. // Chem. Commun. 2015. Vol.51. Iss.57. P.11394-11397.
11. Zhang M.-Y., Qian W.-P. // 2017 Intern. Confer. on Medicine Sciences and Bioengineering (ICMSB 2017). November 17-19, 2017. Chengdu, Sichuan, China: DEStech Transactions on Biology and Health – DPI Proceedings. 2017. P.260-266.
12. Tang S., Liu H., Wang M., Wang S., Wang Ch., Gu Ch., Zhao Z., Jiang T., Zhou J. // Materials Chemistry and Physics. 2019. Vol.225. P.60-63.

## ТАУТОМЕРИЯ 4-НИТРОТИОФЕНОЛА В ГАЗОВОЙ ФАЗЕ И В ВОДНОМ РАСТВОРЕ

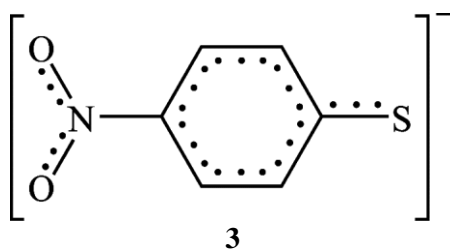
А.Н. Панкратов, Т.Ю. Русанова

Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского, г. Саратов, PankratovAN@info.sgu.ru

Для 4-нитротиофенола принципиально возможна нитро-*аци*-нитротаутомерия:



При депротонировании каждого из таутомеров **1** и **2** возникает общий для них амбидентный анион **3** с выравненным распределением электронной плотности:



Цель настоящей работы – квантовохимическое рассмотрение электронной структуры, полярности, кислотных свойств, обоснование сравнительной термодинамической устойчивости таутомеров 4-нитротиофенола в газовой фазе и в водной среде для последующего обсуждения в свете адсорбции 4-нитротиофенола на поверхности наночастиц серебра и золота, а также формирования сигнала ГКР с участием названного соединения.

На уровнях теории B3LYP/6-311++G(3df,3pd), MPW1B95/6-311++G(3df,3pd) и MPWB1K/6-311++G(3df,3pd) с анализом натуральных связевых орбиталей (NBO-анализ) нами рассчитана пространственная и электронная структура молекул таутомеров (**1**, **2**) 4-нитротиофенола и их амбидентного аниона **3** в газовой фазе и в водной среде.

Все названные молекулярные системы планарны.

Длина связей и валентные углы согласуются с данными литературы для соединений-аналогов и подтверждают корректность проведенных расчётов.

Длина и натуральный порядок (натуральный индекс К.Б. Уайберга) связей показывают:

1. В кольце молекулы нитроформы **1** имеет место типичная ароматическая делокализация связей C $\cdots$ C. В нитрогруппе NO<sub>2</sub> обе связи N $\cdots$ O семиполярные («полуполарные»). То же самое справедливо для аниона **3**, однако две равноценные связи N $\cdots$ O несколько ближе к одинарным.

2. В молекуле *аци*-таутомера **2** и аниона **3** электронная структура цикла имеет черты хиноидной, причём в большей степени в **2**, нежели в **3**. Степень двоевязанности связи углерод-сера также выше в **2**, чем в **3**. Связь углерод-азот в молекуле **2** заметно участвует в хиноидной делокализации, в то время как в анионе **3** связь C–N одинарная.

3. В молекуле *аци*-таутомера **2** наличествуют связи N $\cdots$ O и N–O.

Делокализация электронной плотности благоприятствует переносу заряда с орбиталей различных донорных атомов и электроноизбыточных фрагментов молекулярных систем **1-3** на ГКР-платформы (Ag, Au и др.), то есть служит предпосылкой формирования ГКР-сигнала.

Как в газовой фазе, так и в водном растворе из двух таутомеров термодинамически более устойчиво нитросоединение **1**. Водная среда в большей степени стабилизирует *аци*-форму **2** (таблица).

Таблица

Энергия взаимодействия поляризованного растворённого вещества с континуумом растворителя ( $E_s$ )

Система	$E_s$ , ккал/моль
ВЗЛҮР	
<b>1</b>	-14.4
<b>2</b>	-21.0
<b>3</b>	-53.7
MPW1B95	
<b>1</b>	-13.5
<b>2</b>	-20.6
<b>3</b>	-52.1
MPWB1K	
<b>1</b>	-13.1
<b>2</b>	-20.5
<b>3</b>	-52.4

Электронная делокализация и дифференциальная стабилизация таутомеров континуумом растворителя способствуют вариативности адсорбции 4-нитроотиофенола из водных растворов на ГКР-платформах.

Как в газовой фазе, так и в водном растворе сродство амбидентного аниона **3** к протону выше при протонировании по атому серы (сопряжённая кислота – соединение **1**), нежели по атому азота (сопряжённая кислота – вещество **2**).

Атом серы является более основным центром по сравнению с атомом кислорода нитрогруппы  $\text{NO}_2$ , несмотря на то, что протон  $\text{H}^+$  – жёсткая кислота Дж.Н. Льюиса, атом азота – электронодонорный центр жёсткого основания Дж.Н. Льюиса, а атом серы – донорный центр мягкого основания.

Предпочтительность некомплементарного (несимбиотического) жёстко-мягкого взаимодействия  $\text{H}^+\cdots\text{S}$  по сравнению с благоприятным жёстко-жёстким  $\text{H}^+\cdots\text{O}$  связано с поляризацией связи  $\text{O}-\text{N}$  в молекуле **2** под действием сильно положительно заряженного (электроотрицательного) атома азота.

Более высокая  $\text{OH}$ -кислотность таутомера **2** в сопоставлении с  $\text{SH}$ -кислотностью формы **1** способствует смещению таутомерного равновесия в сторону образования нитросоединения **1** и предопределяется тем, что, несмотря на меньшую длину связи  $\text{O}-\text{N}$  по сравнению с  $\text{S}-\text{H}$ , натуральный порядок (натуральный индекс К.Б. Уайберга) связи  $\text{O}-\text{N}$  выше.

# РАЗДЕЛЕНИЕ, КОНЦЕНТРИРОВАНИЕ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФЛАВОНОИДОВ С ПРИМЕНЕНИЕМ НАНОЧАСТИЦ МАГНЕТИТА

И.С. Решетникова, Н.А. Юрасов, С.Н. Штыков

Саратовский национальный исследовательский государственный университет  
имени Н.Г. Чернышевского, г. Саратов, Irkasar@ya.ru

Флавоноиды представляют собой гетерогенную группу молекул, которые дифференцируются в зависимости от их химической структуры. Основной причиной интереса ученых к полифенолам является признание их мощных антиоксидантных свойств, большого изобилия в рационе питания и их роли в профилактике различных заболеваний, связанных с окислительным стрессом, таких как рак, сердечно-сосудистые и нейродегенеративные заболевания[1]. На сегодняшний день с 1990 г представлено более 40 000 научных работ о содержании, механизме действий, а также *in vitro* и *in vivo* биологической активности.

Выбор метода извлечения и концентрирования основан на максимальном извлечении целевого соединения, сохранении требуемых свойств соединения и простоте применения метода экстракции. Магнитная твердофазная экстракция (МТФЭ) с использованием магнитных наночастиц (МНЧ) в качестве сорбента является перспективным методом концентрирования. Основным преимуществом такого метода перед традиционными методами твердофазной экстракции является возможность быстрого отделения сорбента от среды с помощью внешнего магнитного поля вместо традиционного центрифугирования и фильтрования, что значительно упрощает и ускоряет процесс [2]. Однако МНЧ на основе железа не обладают высокой селективностью, неустойчивы во внешней среде и могут быстро подвергаться окислению и самоагрегации, в связи с чем их поверхность модифицируют органическими и неорганическими реагентами [3]. Полиэтиленимин (ПЭИ) имеет в своем составе первичные, вторичные и третичные аминные группы, которые позволяют полимеру эффективно сорбироваться на отрицательно заряженной поверхности магнетита и селективно сорбировать отрицательно заряженные аналиты.

Цель настоящей работы состояла в разработке оптимальной методики концентрирования и десорбции кверцетина, рутина, морина, мирицетина и нарингенина методом МТФЭ на МНЧ магнетита, модифицированных полиэтиленимином (ПЭИ), относящимся к группе катионных полиэлектролитов и последующим разделением их из фруктовых соков методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

## Реагенты и оборудование

Объектами исследования служили флавоноиды: кверцетиндигидрат «AlfaAesar» (США), 97% и рутин тригидрат «AlfaAesar», 97% (CAS 153-18-4, Бельгия), морин 97% «Люминекс» (Россия), мирицетин «SigmaAldrich» (США) >96% (CAS 529-44-2), нарингенин «Aldrich» (США), >95% (CAS 67604-48-2). Для синтеза наночастиц Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> использовали FeCl<sub>2</sub>·4H<sub>2</sub>O, FeCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O «Aldrich», (Германия) 99,8%; NaOH «Fluka» (Япония) 99,8%. Для создания инертной среды через раствор пропускали азот (ГОСТ 9293-74). Для модификации поверхности магнетита использовали ПЭИ «AlfaAesar» (США), 50% в воде; Деионизованная вода была получена на приборе «Водолей» (1-ая степень чистота по ГОСТ Р 52501-2005), удельная проводимость воду не более 0.10 мкС/см.

Электронные спектры поглощения исследуемых растворов регистрировали на двухлучевом сканирующем спектрофотометре Shimadzu UV-1800 (Япония). Измерение ζ-потенциала частиц гидрозоля магнетита проводили на анализаторе ZetasizerNano-Z (MalvernInstrumentsLtd, Великобритания). Для определения фазового состава образцов магнетита, покрытых полиэтиленимином, использовали дифрактометр Xcalibur/Gemini



(Oxforddiffraction, Великобритания). Фотографирование наночастиц проводилось на просвечивающем электронном микроскопе Libra 120 CarlZeiss (Германия) с встроенным ОМЕГА-фильтром в диапазоне увеличений 4кХ-125кХ при ускоряющем напряжении 120 кВ. Для определения состава поверхности образцов магнетита, использовали ИК-Фурье спектрометра Shimadzu FTIR – 8400S. Использовали ультразвуковую ванну 1.3л ТТЦ («Сапфир», Москва), а для магнитной сепарации постоянный магнит Nd–Fe–В с (ВН)макс = 40 МГсЭ. Разделение и определение исследуемых компонентов проводили на жидкостном хроматографе Prominence LC (Shimadzu, Япония) с диодно-матричным детектором UV-SPD-M20A. (Shimadzu, Япония), насос высокого давления LC-20AD Prominence (Shimadzu, Япония). Разделение проводили в обращенно-фазовом варианте ВЭЖХ. Использовали хроматографическую колонку SUPELCO-C18 5 мкм, 150x4.6 мм. В качестве подвижной фазы использовали водно-ацетатную смесь с добавлением фосфорной кислоты. Объем пробы составлял 20 мкл, ввод осуществляли с помощью автосемплера SIL-20A/20AC (Shimadzu, Япония). Скорость потока составляла 1 мл/мин.

Синтез и модификацию МНЧ@ПЭИ проводили на установке оригинальной конструкции.

### Результаты и обсуждение

Синтез и модификацию МНЧ@ПЭИ проводили согласно ранее разработанной методике [4]. Состав и свойства полученных наночастиц характеризовали методами просвечивающей электронной микроскопии, ИК-Фурье спектроскопии, рентген-дифрактометрически и путем измерения  $\zeta$ -потенциала частиц. Оптимизацию сорбции и десорбции КВ, РУ, МО, МИ и НАР проводили в объеме 4 мл варьируя рН среды в интервале 3-11, массу сорбента в интервале 2.6 – 18.2 мг, время установления равновесия и влияние воздействия ультразвука (УЗ) на степень извлечения. Эффективность сорбции ФЛ оценивали спектрофотометрическим методом по остаточной концентрации полифенолов в надосадочной жидкости. В оптимальных условиях она составляла 96-99%.

Оптимизацию концентрирования из объемов 25, 50 и 100 мл проводили варьируя массу сорбента в интервале 13.0 – 39.1 мг, время установления равновесия и влияния УЗ на степень извлечения. Показано, что для количественного извлечения ФЛ из объемов 25 – 100 мл необходимо 23.4 мг МНЧ и 10 мин обработки УЗ. При этом степени сорбции составили 80 – 99%, а коэффициенты концентрирования 1778 – 7461.

Для десорбции ФЛ с поверхности МНЧ@ПЭИ варьировали природу элюента, время контакта фаз и оптимальный объем. Концентрацию полифенолов в надосадочной жидкости после десорбции фиксировали спектрофотометрическим способом. Показано, что использование 0.1М NaOH позволяет количественно извлечь все изучаемые ФЛ, однако из-за сильного окисления полифенолов в сильно щелочной среде, дальнейшее разделение методом ВЭЖХ затруднено. Десорбция смесью этанол:1%уксусная кислота в течение 30 мин при воздействии УЗ позволяет количественно десорбировать нарингенин из смеси флавоноидов до 75% в оптимальных условиях.

Разработанная методика в сочетании с методом ВЭЖХ была применена для анализа количества нарингенина в цитрусовых соках. Разделение проводили в следующих условиях: колонка - SUPELCO-C<sub>18</sub>. ПФ - AcN:0.5% Н<sub>3</sub>РО<sub>4</sub> = 25:75; скорость потока подвижной фазы – 1 мл/мин; элюент – ацетонитрил:0.5% водный раствор Н<sub>3</sub>РО<sub>4</sub> (25:75); диодно-матричный детектор ( $\lambda_1=360$  нм,  $\lambda_2 = 290$  нм). Проверку правильности метода проводили методом «введено-найдено». Показано, что применение метода МТФЭ из 25 мл с последующей десорбцией смесью этанола с 1% уксусной кислотой позволяет добиться селективного извлечения нарингенина из смеси полифенолов. Проведено определение КВ, РУ, МО и НАР в грейпфрутовом соке. Предлагаемый метод позволяет определять микрограммовые количества флавоноидов.

#### Литература

1. Тараховский Ю.С., Ким Ю.А., Абдрасилов Б.С., Музафаров Е.Н. Флавоноиды: биохимия, биофизика, медицина // Пушино: Synchronobook. 2013. 310 с.
2. Beveridge J.S., Stephens J.R., Williams M.E. The use of magnetic nanoparticles in analytical chemistry // *Ann. Rev. Anal. Chem.* 2011. Vol.4. P.251-273.
3. Егунова О.Р., Константинова Т.А., Штыков С.Н. Магнитные наночастицы магнетита в разделении и концентрировании // *Изв. Саратов. ун-та. Нов.сер. Сер. Химия. Биология. Экология.* 2014. Т.14. №4. С.27-34.
4. Егунова О.Р., Решетникова И.С., Герман С.В., Казимирова К.О., Хабибуллин В.Р., Желобицкая Е.А., Штыков С.Н. Сорбционно-флуориметрическое определение энрофлоксацина с применением наночастиц магнетита, модифицированных полиэтиленгликолем // *Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия Химия. Биология. Экология.* 2016. Т.16. №1. С.48-52.

## ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО-СКАНИРУЮЩАЯ КАЛОРИМЕТРИЯ В КОНТРОЛЕ ПАЛЬМОВОГО МАСЛА В МОЛОЧНОМ ЖИРЕ

И.А. Саранов<sup>1</sup>, О.Б. Рудаков<sup>2</sup>, К.К. Полянский<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Воронежский государственный университет инженерных технологий

<sup>2</sup>Воронежский государственный технический университет

<sup>3</sup>Воронежский филиал Российского экономического университета им. Г.В. Плеханова

В пищевой химии метод дифференциально-сканирующей калориметрии (ДСК) давно нашел эффективное применение в исследовании теплофизических свойств жиров и масел и их связи от состава жировой фазы, но еще не стал рутинным методом аналитического контроля качества масложировой продукции [1–4], не смотря на его высокий потенциал. В отечественной лабораторной практике контроля качества пищевой продукции применение ДСК сдерживается высокой стоимостью оборудования, отсутствием нормативных документов и аттестованных методик. Вместе с тем, как показали наши исследования [3-4] и данные из зарубежных публикаций, метод ДСК отличается высокой чувствительностью, правильностью и воспроизводимостью результатов определения тепловых эффектов, которые могут служить интегральными аналитическими сигналами содержания триглицеридов той или иной структуры. По метрологическим характеристикам метод ДСК не уступает многим инструментальным методам лабораторных исследований жировой фазы продукции. В частности этот метод чувствительнее метода ИК-спектроскопии, импульсной ЯМР-спектроскопии, газовой хроматографии и ВЭЖХ по порогу обнаружения нехарактерных для молочного жира добавок жиров растительного или немолочного происхождения.

Пальмовое масло – актуальный объект пищевой химии [5]. В средствах массовой информации, в социальных сетях, в научных изданиях активно обсуждаются вред и польза всё возрастающего применения пальмового масла как компонента в рецептуре самого широкого ассортимента продуктов питания. Пальмовое масло (ПМ), отдельные его фракции, частично гидрогенизированное ПМ по комплексу технологических свойств оптимально подходит для производства кулинарных изделий, продуктов переработки молока с частичным или полным замещением в них молочного жира. При этом даже пищевое ПМ высшего сорта и жирозаменители на его основе существенно дешевле натурального молочного жира. Технологические и экономические аспекты подталкивают производителей пищевой продукции незаконно замещать молочный жир на ПМ и выпускать под видом сравнительно дорогой натуральной продукции удешевленный фальсификат. На рис.1 представлены термограммы ДСК молочного жира и его смесей с ПМ. Было установлено, что применение метода ДСК позволяет надежно идентифицировать наличие ПМ в молочном жире по кривым плавления в диапазоне температур от -40 до +40 °С и количественно определять его содержание при концентрациях от 5 до 50%. В качестве аналитического сигнала могут служить тепловые эффекты – температуры максимумов и площади пиков, наблюдаемые для образцов жира в областях температур -22.0 ÷ -16.5; -12.0 ÷ -5.9; +6.4 ÷ +8.8; +13.2 ÷ +17.0 °С. В качестве аналитического сигнала успешно апробированы также соотношения температур экстремумов на кривых плавления ДСК и площадей пиков эндотермических эффектов. Установлено, что с увеличением доли ПМ в смеси с молочным жиром температура минимума в области +9.1 ÷ +11.0 °С смещается в сторону более высоких температур при добавлении в молочный жир вплоть до 50% ПМ, в то время как температура максимума в области +13.2 ÷ +17.0 °С падает.

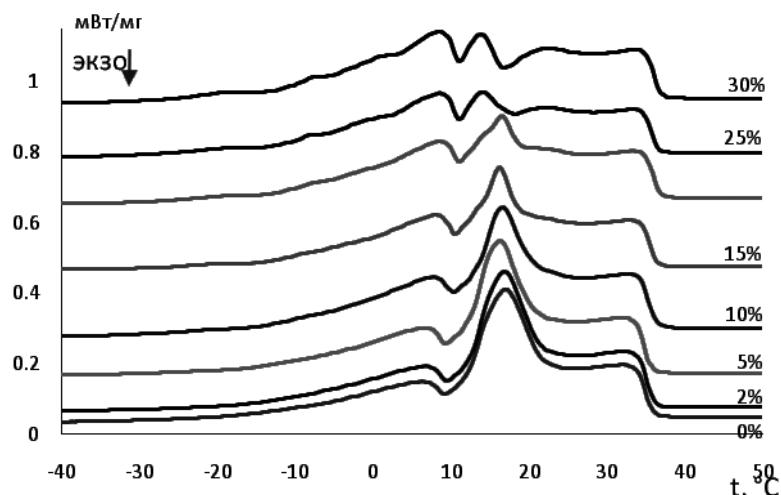


Рис. 1. Термограммы ДСК плавления молочного жира и его смесей, содержащих от 2 до 30% пальмового масла.

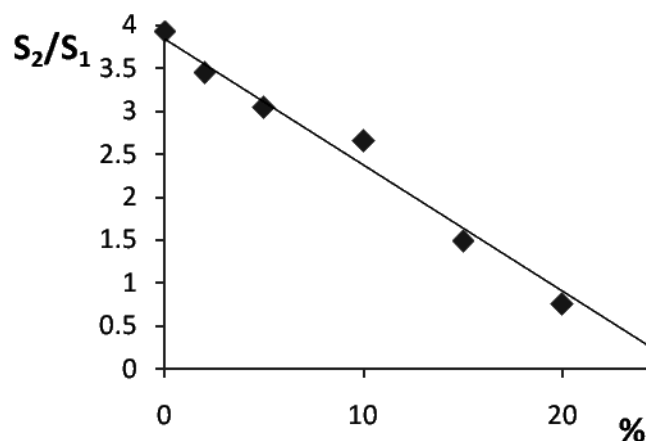


Рис. 2. Зависимость отношения площадей пиков кривой плавления ДСК  $S_2$ ; ( $T_{\max}=+13.2 \div +17.0$  °С) к  $S_1$  ( $T_{\max}=+6.4 \div +8.8$  °С) от содержания ПМ (%) в жировой фазе сливочного масла. NETZSCH STA 449 F3 Jupiter.

Данные ДСК хорошо согласуются с данными импульсной ЯМР-спектроскопии, ГЖХ по жирно-кислотному составу, результатами анализа триглицеридов методом ВЭЖХ. Таким образом, метод ДСК перспективен для разработки методик количественного определения ПМ и заменителей молочного жира на его основе в продуктах переработки молока.

#### Литература

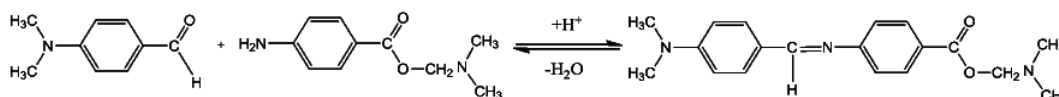
1. Рудаков О.Б., Саранов И.А., Полянский К.К. // Молочная промышленность. 2018. №11. С.38-40.
2. Рудаков О.Б., Саранов И.А., Полянский К.К. // Переработка молока. 2018. №11. С.46-48.
3. Рудаков О.Б., Саранов И.А., Полянский К.К. // Аналитика и контроль. 2019. Т.23. №1. С.127-135.
4. Рудаков О.Б., Саранов И.А., Полянский К.К. // Сыроделие и маслоделие. 2019. №3. С.51-53.
5. Рудаков О.Б., Полянский К.К., Рудакова Л.В. // Переработка молока. 2017. №8. С.32-33.

# МИЦЕЛЛЯРНО-ЭКСТРАКЦИОННОЕ КОНЦЕНТРИРОВАНИЕ И ФОТОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ НЕКОТОРЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ *n*-АМИНОБЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ

Т.А. Соколова, С.Ю. Доронин

Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского, г. Саратов, tata.sokolova-95@yandex.ru

Фотометрический анализ органических соединений осложнен незначительным выходом аналитических форм, обусловленный низкой скоростью протекания и сложностью механизмов соответствующих реакций. Они, преимущественно, имеют неспецифический характер, осложнены побочными продуктами, а также сильно зависят от условий их проведения: pH, температуры, природы растворителя, способа приготовления растворов, концентрации реагентов и т.п. [1]. Известные методики определения ароматических аминов, к которым относится и новокаин, как правило, базируются на реакции их конденсации с ароматическими альдегидами (*n*-диметиламинобензальдегид (ДМАБА), *n*-диметиламинокоричный альдегид) с образованием окрашенных аналитических форм – оснований Шиффа (схема).



Обратимость этой реакции в водной среде не позволяет определять новокаин с концентрацией менее 0,1 мкг/мл, что не соответствует современным требованиям аналитического контроля местноанестезирующих веществ в биологических средах и объектах окружающей среды.

Для снижения предела обнаружения новокаина нами предложен способ, основанный на проведении реакции его взаимодействия с ДМАБА в водно-мицеллярных растворах смесей анионного и неионного ПАВ. Последние являются альтернативой классическим растворителям и имеют ряд преимуществ: нелетучи, малотоксичны, солюбилизуют как гидрофобные, так и гидрофильные органические соединения. Этот способ базируется на двойном эффекте «псевдофазного» (мицеллы анионных ПАВ) и «cloud point» (мицеллярно-насыщенные фазы неионных ПАВ) концентрирования аналитических форм оснований Шиффа (ОШ), который позволил на ~3 порядка снизить предел обнаружения новокаина до уровня сотых долей ПДК.

Для установления роли каждого из применяемых ПАВ предварительно исследована кинетика реакции новокаина с ДМАБА в водно-мицеллярных средах индивидуальных ПАВ и их смесей. Установлены порядки реакции по реагентам, для этого интерпретировали соответствующие кинетические зависимости  $A - c$  (реагента) по уравнениям нулевого  $A_t = kt$  (1), первого  $\ln(A_\infty - A_t) = \ln(A_\infty - A_0) - kt$  (2) и второго  $1/(A_\infty - A_t) = 1/(A_\infty - A_0) + kt$  (3) порядков. Зависимости  $A_t$ ,  $\ln(A_\infty - A_t)$ ,  $1/(A_\infty - A_t)$  от времени приведены на рисунке 1.

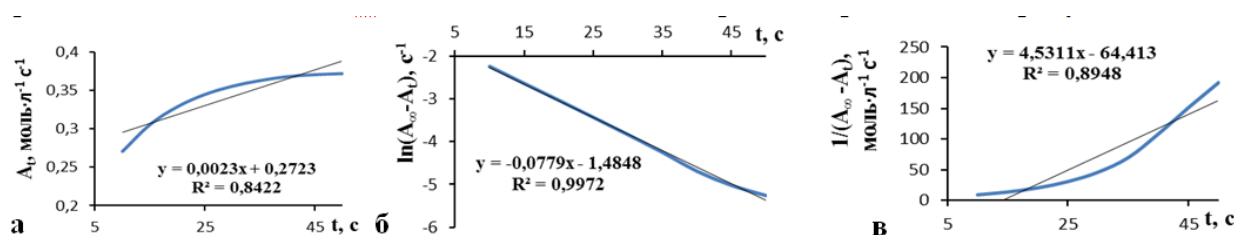


Рис. 1. Кинетические зависимости в координатах уравнений (1) – (3). Порядок реакции: а) нулевой; б) первый; в) второй;  $c_{\text{ДМАБА}} = 1 \cdot 10^{-3}$  М;  $c_{\text{ДДС}} = 1,2 \cdot 10^{-3}$  М;  $pH = 3$ .

Как видно из рис. 1б исследуемая реакция имеет первый порядок по новокаину как в отсутствие ПАВ, так и в их присутствии. По тангенсам наклона зависимостей в координатах уравнения (2) рассчитаны соответствующие значения констант скоростей реакции новокаина с ДМАБА (табл. 1).

Таблица 1.

Значения констант скорости при варьировании концентрации аналита в присутствии ДДС ( $1,2 \cdot 10^{-3}$  М) и его смеси с Тритоном X-114 ( $c = 4 \cdot 10^{-3}$  М)

$C_{\text{новокаина}}, \text{M} \cdot 10^5$	$k_{\text{скр. (ДДС)}}, \text{c}^{-1}$	$k \pm \Delta k$
1,0	0,0267	0,030 $\pm$ 0,006
1,2	0,0315	
1,4	0,0305	
$C_{\text{новокаина}}, \text{M} \cdot 10^5$	$k_{\text{скр. (ДДС + Тритон X-114)}}, \text{c}^{-1}$	$k \pm \Delta k$
1,0	0,0165	0,020 $\pm$ 0,003
1,2	0,0149	
1,4	0,0172	

Установлено, что при введении в систему *новокаин – ДМАБА – ДДС* неионного ПАВ отмечалось снижение констант скоростей реакции при увеличении мицеллярной концентрации Тритона X-114 (рис. 2-а, б).

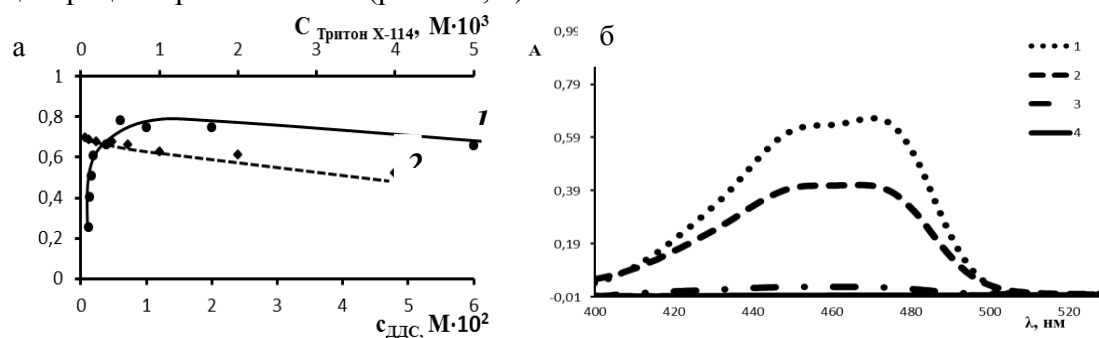


Рис. 2. а) Зависимость оптической плотности ( $\lambda = 469$  нм) системы *новокаин – ДМАБА – ДДС* от: 1) концентрации ДДС; 2) концентрации Тритона X-114 при постоянной  $c_{\text{ДДС}} = 6 \cdot 10^{-3}$  М;  $c_{\text{новокаина}} = 1 \cdot 10^{-5}$  М;  $c_{\text{ДМАБА}} = 1 \cdot 10^{-3}$  М; б) Спектры поглощения системы *новокаин – ДМАБА* в присутствии: 1) ДДС ( $C = 7 \cdot 10^{-3}$  М); 2) ДДС и Тритона X-114; 3) Тритона X-114 ( $c = 4 \cdot 10^{-3}$  М); 4) система без ПАВ

Как видно из рис. 2-б, в мицеллярной среде ДДС регистрируется интенсивная полоса поглощения при длине волны 470 нм, что обусловлено образованием продукта реакции конденсации – основания Шиффа. Концентрация этой аналитической формы снижается в присутствии смешанных мицелл анионного (катализ реакции) и неионного (ингибирующее действие, «cloud point» концентрирование) ПАВ.

Диапазон определяемых содержаний новокаина при его фотометрическом определении с предварительной мицеллярной экстракцией в смешанные мицеллы анионного и неионного ПАВ составил (38–4800) нг/мл. Градуировочная характеристика  $A = f(c)$  имеет вид:  $A = 0,7401 \cdot 10^5 c - 0,01$  ( $r = 0,9988$ ). Разработанная методика может быть реализована для фотометрического и цветометрического определения некоторых лекарственных производных *n*-аминобензойной кислоты (новокаин, новокаинамид, анестезин).

#### Литература

1. Чернова Р.К., Доронин С.Ю. Определение органических аналитов в растворах ПАВ: ионные и мицеллярные эффекты // Изд-во Сарат. ун-та. 2017. 200 с.

## НОРМАЛЬНО-ФАЗОВАЯ ТСХ ХЕДЕРАКОЗИДА В НЕКОТОРЫХ ВОДНО-ОРГАНИЧЕСКИХ ПОДВИЖНЫХ ФАЗАХ

Е.Г. Сумина<sup>1</sup>, А.О. Устюгова<sup>1</sup>, В.З. Угланова<sup>1</sup>, О.Н. Новожилова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского, г. Саратов, SuminaEG@mail.ru

<sup>2</sup>Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского  
Министерства здравоохранения, г. Саратов, Sorokina-O-N@yandex.ru

Обширный класс сапонинов – биологически активных веществ – используется при лечении легочных, желудочно-кишечных, аллергических, вирусных, онкологических заболеваний и т.д. В частности, хедеракозид и его производные в составе лекарственных препаратов растительного происхождения, благодаря наличию у них спазмолитического, отхаркивающего и антиобструктивного действия, широко используется при заболеваниях дыхательных путей. В связи с этим, разработка простых и экспрессных методов его разделения с другими компонентами лекарственных препаратов, идентификации и количественного определения, является важной задачей. К таким методам относится тонкослойная хроматография (ТСХ). Известно, что в составе подвижных фаз (ПФ) в ТСХ традиционно применяют органические растворители или их смеси. ТСХ-определения хедеракозида часто проводят на полярных неподвижных фазах (НФ) разной природы и разной эффективности. В связи с этим настоящая работа посвящена выбору оптимальных НФ и условий их применения с водно-органическими элюентами для хроматографирования хедеракозида в нормально-фазовом режиме.

Объектом исследования служил хедеракозид (Хд). Стандартный раствор хедеракозида в этаноле (2,0 мг/мл) готовили по точной навеске. Рабочие этанольные растворы получали разбавлением стандартных и хранили в холодильной камере не более 7 дней. Исследования проводили методом восходящей ТСХ на коммерческих пластинах с полярной (Сорбфил на алюминиевой (Al) и полимерной (П) подложках, “Сорбполимер”, Россия) и слабополярной (Полиамид-6, Германия) НФ. Детектирование и количественные измерения хроматограмм в ТСХ проводили с помощью видеоденситометра Сорбфил (АО «Сорбполимер», Россия). Исследовали водно-органические ПФ, содержащие ацетонитрил, бутанол-1 и уксусную кислоту (все квалификации х.ч.). Для сравнения эффективности определения Хд разных в водно-органических ПФ использовали число теоретических тарелок ( $N$ ), высоту, эквивалентную теоретической тарелке (ВЭТТ).

*Влияние природы неподвижной фазы* на хроматографирование исследуемого сапонины изучали в ПФ бутанол-1 – уксусная кислота – вода (5,0:1,0:34,0). Установлено, что лучшей НФ является Сорбфил (Al), позволившая получить компактную хроматографическую зону Хд. На пластинах Сорбфил (П) и Полиамид-6 хроматографические зоны Хд имели размытый вид, что затруднило разделение смеси сапонинов. Поэтому дальнейшие исследования выполняли на НФ – Сорбфил (Al).

*Влияние природы и концентрации органического растворителя.* На выбранных пластинах изучено хроматографическое поведение Хд в водно-органических ПФ на основе ацетонитрила и бутанола-1. Концентрацию  $\text{CH}_3\text{CN}$  варьировали в интервале 5÷80 об. %. Установлено, что в водной ПФ, содержащей ацетонитрил (<60 об. %) подвижность ( $R_f$ ) Хд равна 0. При концентрации растворителя равной 60 об. %, подвижность Хд увеличивалась и составила 0,59, однако зоны имели размытый вид, что позволило заключить, что следует проводить дальнейший выбор оптимальных условий ТСХ.

При определении оптимальной концентрации бутанола-1 в ПФ, было выявлено расслоение подвижных фаз, содержащих воду и этот органический растворитель при

концентрации, большей 10 об. %. В связи с этим, в качестве гомогенизатора смеси экспериментально была выбрана ледяная уксусная кислота (18 об. %), которая, кроме того, переводит исследуемый сапонин в молекулярную форму, что позволяет более надежно оценить его хроматографическое поведение в выбранных системах.

Установлено, что хроматографическое поведение хедеракозида в бутаноле-1 на Сорбфиле (Al) имеет свои особенности. Уже в водных ПФ (содержание бутанола-1 до 20 об. %) подвижность  $X_d$  достаточно высока ( $R_f \approx 0,65$ ). С увеличением концентрации органического растворителя подвижность хедеракозида уменьшается. Это, вероятно, связано с образованием более прочных водородных связей с молекулами спирта в фазе сорбента и, таким образом, преобладанием процесса сорбции над ассоциацией в растворе [1-6].

Сравнение эффективности определения  $X_d$  методом ТСХ в различных водно-органической ПФ свидетельствует о том, что наибольшая компактность зон наблюдается для бутанола-1 при соотношении компонентов бутанол-1 – уксусная кислота – вода = 20:18:62. Значения  $N$   $X_d$  составляет  $18 \cdot 10^3$ , а ВЭТТ –  $0,5 \cdot 10^{-2}$  мм. Значения воспроизводимости подвижности и площадей хроматографических зон также улучшаются, что не только важно для идентификации, но и количественного определения.

#### Литература

1. Шатц В.Д., Сахартова О.В. Высокоэффективная жидкостная хроматография // Рига. 1988. 160 с.
2. Голяк Ю.А., Хишова О.М., Дубашинская Н.В. // Вестник фармации. 2008. Т.39. №1. С.4-8.
3. Сумина Е.Г. // Сорбционные и хроматографические процессы. 2010. Т.10. №1. С.150-160.
4. Сумина Е.Г., Атаян В.З., Штыков С.Н. // Сорбционные и хроматографические процессы. 2008. Т.8. №1. С.83-93.
5. Атаян В.З., Сумина Е.Г., Штыков С.Н. // Сорбционные и хроматографические процессы. 2003. Т.3. №4. С.392-398.
6. Сумина Е.Г., Данчук А.И., Угланова В.З., Сорокина О.Н. // Бутлеровские сообщения. 2015. Т.44. №12. С.94-100.



## ТСХ ХЕДЕРАКОЗИДА НА НОРМАЛЬНОЙ ФАЗЕ В МОДИФИЦИРОВАННЫХ МИЦЕЛЛЯРНЫХ ПОДВИЖНЫХ ФАЗАХ

Е.Г. Сумина<sup>1</sup>, А.О. Устюгова<sup>1</sup>, В.З. Угланова<sup>1</sup>, О.Н. Новожилова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского, г. Саратов, SuminaEG@mail.ru

<sup>2</sup>Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского Министерства здравоохранения, г. Саратов, Sorokina-O-N@yandex.ru

Хедеракозид (Хд) является одним из самых распространенных тритерпеновых сапонинов, используемых при лечении заболеваний дыхательных путей. Они входят в состав многих широко известных лекарственных препаратов, созданных на основе листьев плюща обыкновенного *Hedera helix* L, как для взрослых, так и для детей.

Анализ отдельных литературных данных показал, что для определения хедеракозида используют современные варианты аналитических методов: спектрофотометрические, электрохимические, хроматографические, хромато-спектральные. В составе подвижных фаз (ПФ) в жидкостной хроматографии традиционно применяют органические растворители или их смеси. Известны несколько работ, включая собственные, в которых для определения сапонинов вместо смесей токсичных и канцерогенных органических растворителей используют мицеллярные (МПФ) или циклодекстриновые (ЦД) ПФ на водной основе [1-6]. Для определения Хд такие подвижные фазы ранее не использовали. В связи с этим, цель данной работы состояла в применении мицеллярных ПФ для определения хедеракозида методом тонкослойной (ТСХ) на дешевой полярной неподвижной фазе.

Хроматографирование проводили методом восходящей ТСХ на пластинах Сорбфил на алюминиевой подложке (Сорбфил (Al), «Сорбполимер», Россия) с полярным слоем сорбента. Зоны сапонины идентифицировали на видеоденситометре Сорбфил (254 нм) по собственной флуоресценции в УФ-свете, а также в видимом свете при опрыскивании свежеприготовленным раствором, содержащим 20% Fe<sub>2</sub>(SO<sub>4</sub>)<sub>3</sub> и 25% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. В качестве ПФ применяли водные мицеллярные растворы, содержащие поверхностно-активные вещества (ПАВ): додецилсульфат натрия (ДДС, аПАВ), Тритон X-100 (ТХ-100, нПАВ) и цетилпиридиний хлорид (ЦПХ, кПАВ) и мицеллярные растворы, модифицированные органическим растворителем – бутанолом-1, выбранным по результатам предшествующих исследований.

Предварительные исследования показали, что, независимо от природы и концентрации ПАВ при использовании *водно-мицеллярных* ПФ (МПФ) хроматографическая зона Хд имеет размытый вид в системах ЦПХ – вода и ТХ-100 – вода, а в системе ДДС – вода хроматографическая зона двигается с фронтом элюента. Полученные результаты свидетельствуют о непригодности данных ПФ для хроматографирования исследуемых систем. В связи с этим была использована возможность улучшения хроматографических свойств этого типа МПФ путем дополнительного введения в их состав органического растворителя. Для повышения селективности определения и увеличения подвижности ( $R_f$ ) Хд в систему вода – ПАВ вводили бутанол-1 (5-20 об.%). Установлено, что независимо от содержания бутанола-1 в ПФ значения  $R_f$  Хд возрастают с увеличением концентрации растворителя. Такое поведение отличается от хроматографирования в водно-бутанольных системах в отсутствие ПАВ. Этот факт может быть объяснен усилением связывания реагента (R) с мицеллами ПАВ в ПФ вследствие модификации неполярной поверхности сорбента молекулами органического растворителя и ПАВ и смещения вправо равновесия солюбилизации в мицеллы ПАВ в ПФ, усиливающего десорбцию реагентов с поверхности и их перенос ПФ:  $M + R \leftrightarrow M(R)$ , где M – мицелла, M(R) – мицелла ПАВ с солюбилизированным реагентом.

На основании проведенного исследования установлено, что хроматографические зоны Хд с повышением концентрации ЦПХ в ПФ становятся более компактными, чем в случае ДДС и ТХ-100. Поэтому ЦПХ выбран в качестве оптимального (0,05 М) для

дальнейших исследований. Результаты расчетов параметров эффективности определения Хд показывают, что значения  $H$  в растворе, содержащем кПАВ, для Хд составляет  $0,2 \cdot 10^{-2}$  мм, что в 2,5 раза меньше, чем в водно-органической ПФ: Хд –  $0,5 \cdot 10^{-2}$  мм.

Таким образом, методом ТСХ проведено сравнение хроматографического поведения Хд в мицеллярных ПФ при варьировании природы и концентрации ПАВ, а также в присутствии модификатора МПФ – бутанола-1.

В выбранных оптимальных условиях проведено количественное определение хедеракозида в пищевых продуктах – грибах и сравнение полученных результатов с хроматографированием в водно-органических элюентах. Установлено, что применение модифицированных МПФ улучшило метрологические характеристики определения хедеракозида методом ТСХ (табл. 1).

Таблица 1.

Характеристики градуировочного графика определения хедеракозида.  
НФ: Сорбфил (А1).

ПФ	Уравнение	$R^2$	Линейный диапазон, мг/мл
Водно-органическая: бутанол (20%) – уксусная кислота (15%) – вода	$y = 107230x + 29259$	0,99	0,06-2,0
Модифицированная мицеллярная: бутанол (20%) – уксусная кислота (15%) – ЦПХ ( $5 \cdot 10^{-2}$ моль/л) – вода	$y = 49855x + 9172,5$	0,98	0,06-2,0

Результаты количественного определения хедеракозида в объектах приведены в табл. 2. Установлено, что величины подвижности хедеракозида в индивидуальных препаратах, искусственной смеси и объектах совпадают, что является основой надежной идентификации и определения Хд. В методе ТСХ значения  $S_r$  не превышают 0,03.

Таблица 2.

Результаты определения хедеракозида в объектах методами модифицированной мицеллярной ТСХ ( $n = 3, P = 0.95$ )

Анализируемый образец	Найдено хедеракозида, мг/мл $X_{cp} \pm \Delta X$	$S_r$	$\Delta x/x_{cp}, \%$
Gcatt IBorm	$0,02 \pm 0,004$	0,06	3,5
GneoB6M IBPPM	$0,04 \pm 0,003$	0,09	2,9
Gcolos IBPPM	$0,23 \pm 0,07$	0,02	9,2
Gvales IBPPMM	$0,14 \pm 0,03$	0,07	7,4
Gluc Our	$0,05 \pm 0,002$	0,04	8,6
Gapp SIE	$0,17 \pm 0,08$	0,02	4,5
Gneo Bidoup	$0,13 \pm 0,06$	0,01	4,3

#### Литература

1. Armstrong D.W., Nome F. // Anal. Chem. 1981. Vol.53. №14. P.1662-1666.
2. Куликов А.Ю., Логинова Л.П., Самохина Л.В. // Фармаком. 2004. Т.4. №1. С.22-52.
3. Сумина Е.Г. // Сорбционные и хроматографические процессы. 2010. Т.10. №1. С.150-160.
4. Сумина Е.Г., Атаян В.З., Штыков С.Н. // Сорбционные и хроматографические процессы. 2008. Т.8. №1. С.83-93.
5. Атаян В.З., Сумина Е.Г., Штыков С.Н. // Сорбционные и хроматографические процессы. 2003. Т.3. №4. С.392-398.
6. Сумина Е.Г., Данчук А.И., Угланова В.З., Сорокина О.Н. // Бутлеровские сообщения. 2015. Т.44. №12. С.94-100.

# ИССЛЕДОВАНИЕ СОСТАВА И СВОЙСТВ ВЕЩЕСТВ КУЛЬТУРАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ ПОЧВЕННОЙ ЦИАНОБАКТЕРИИ NOSTOC PALUDOSUM

П.А. Грушников

Вятский государственный университет, г. Киров, dragon\_coffee@mail.ru

Многие авторы отмечают, что цианобактерии (ЦБ), вырабатывая токсины, отрицательно влияют на состояние окружающих их живых организмов [1–3]. Однако у некоторых видов почвенных ЦБ рода *Nostoc* установлено свойство оптимизировать местообитание растений за счёт проявления стимулирующего действия на рост и развитие растений, антагонистического действия на фитопатогенные микроорганизмы, в частности микромицеты рода *Fusarium*. Случаи проявления данных свойств отмечены для ЦБ *Nostoc paludosum* [4–7]. При этом данные о химическом составе веществ, проявляющих указанные свойства, достоверно не установлены. Кроме того, отсутствуют сведения о степени влияния метаболитов ЦБ в отсутствие микроорганизмов. Поэтому целью работы было установление биологической активности культуральной жидкости и вытяжек из неё.

Использовали культуральную жидкость (КЖ) ЦБ *N. paludosum* 18, которую выращивали в течение двух месяцев в среде Громова № 6 без азота. Титр культуры составил  $3 \cdot 10^7$  кл./см<sup>3</sup>. Из КЖ готовили вытяжки с помощью гексана (C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>) и четырёххлористого углерода (CCl<sub>4</sub>). Методом высокоэффективной жидкостной хроматографии определили состав органических веществ в вытяжках из КЖ. Исследовали влияние веществ КЖ, вытяжек из КЖ и суспензии ЦБ на развитие растений ячменя сорта Изумруд селекции ВГСХА. Для этого фильтровальную бумагу пропитали исследуемыми субстанциями, высушили до постоянной массы при 37 °С, поместили в чашки Петри, увлажнили стерильной дистиллированной водой. На увлажнённые фильтры разложили зерновки ячменя. Опыт проведен в трехкратной повторности, по 20 зерновок на чашку Петри для каждого варианта. На третьи и пятые сутки определяли высоту проростков, длину и количество корней, на пятые сутки дополнительно определяли массу сухих проростков. Для изучения антифунгальной активности пропитанную растворами и высушенную фильтровальную бумагу раскладывали на поверхность агаризованной среды Чапека в чашках Петри, на которую предварительно был посеян *F. culmorum*. Исследовали влияние метаболитов на развитие микромицета в присутствии и без присутствия CuSO<sub>4</sub> (55 мг Cu/кг среды).

Третьи сутки. Наибольшую энергию прорастания семян наблюдали в вариантах, выращиваемых на вытяжке C<sub>6</sub>H<sub>14</sub> (95,0±3,3%), вытяжке CCl<sub>4</sub> (90,0±3,3%) и ЦБ (85±10%). Слабые ростовые процессы семян наблюдали в вариантах с использованием чистого C<sub>6</sub>H<sub>14</sub> и CCl<sub>4</sub>, где энергия прорастания зерновок составила 60% и 35% соответственно (рис. 1). Установили достоверное увеличение значений максимальной длины корней у проростков во всех вариантах, где фильтровальная бумага пропитана испытуемыми растворами метаболитов и суспензией ЦБ, по сравнению с контролем. Наибольшее стимулирующее действие на рост проростков оказала суспензия ЦБ. Наблюдали ингибирование роста корней растений, растущих на фильтровальной бумаге, пропитанной органическими растворителями без метаболитов.

Пятые сутки. Наибольший ростостимулирующий эффект по отношению к высоте проростков и длине корней установлен в варианте, в котором для проращивания семян использовали *N. paludosum*. Затем, в порядке убывания эффекта, следуют вытяжки C<sub>6</sub>H<sub>14</sub> и CCl<sub>4</sub>, КЖ. Как и через трое суток, наибольшее угнетение ростовых процессов наблюдали при проращивании семян на фильтрах, обработанных CCl<sub>4</sub> и C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>. Полученные результаты указывают на фитотоксическое действие фильтров, обработанных растворителями несмотря на то, что после их обработки они были высушены до постоянной массы.

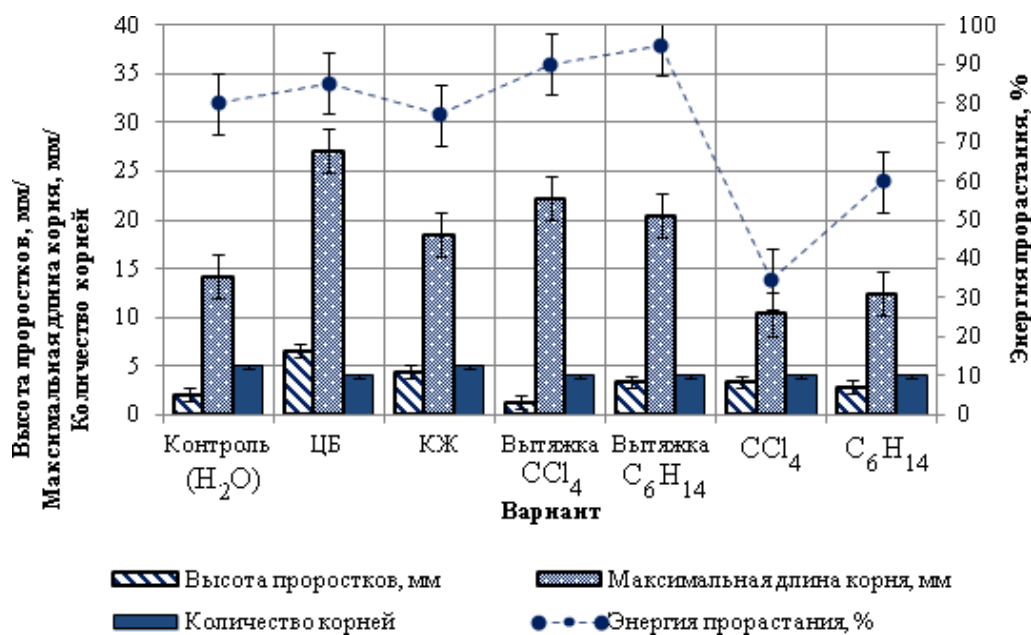


Рис. 1. Влияние цианобактерии *N. paludosum18* и её метаболитов на развитие ячменя сорта Изумруд (3-е сутки).

Эффект стимуляции объясняется результатами проведенного нами химического анализа. Установлено, что вытяжки и, соответственно КЖ, содержат кроме веществ – компонентов структурных элементов клеток ЦБ, такие соединения, как гормоны, предшественники гиббереллинов, витамины. Большой стимулирующий эффект ЦБ обусловлен наличием большого спектра и количества веществ, чем в КЖ и вытяжках из КЖ. Кроме того, установлено, что пропитка фильтровальной бумаги растворителями приводит к появлению фитотоксического эффекта, который мог снизить эффективность воздействия вытяжек данными растворителями.

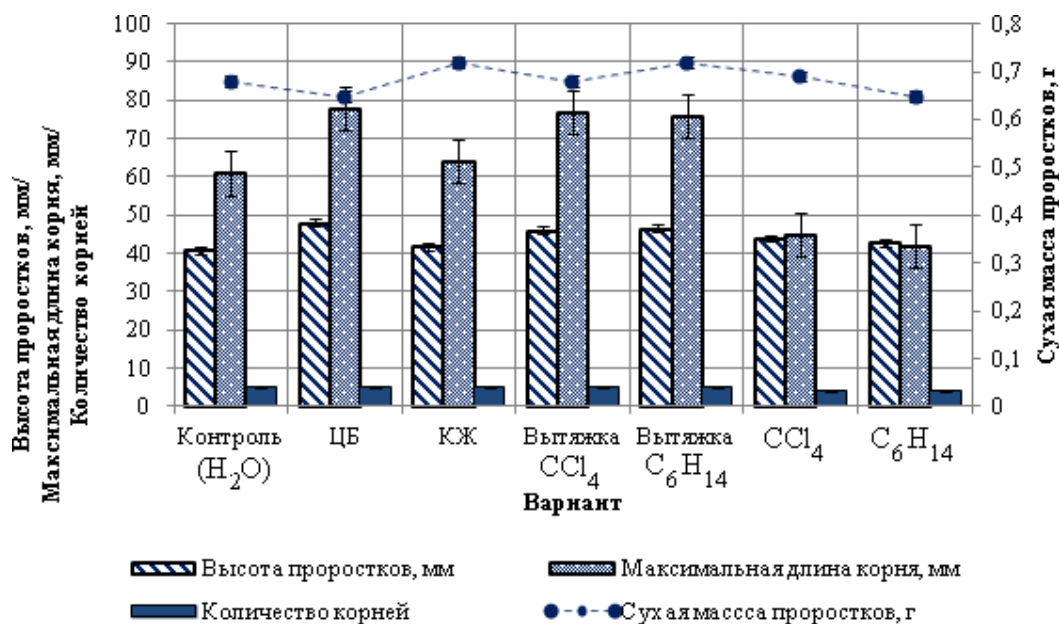


Рис. 2. Влияние цианобактерии *N. paludosum18* и её метаболитов на развитие ячменя сорта Изумруд (5-е сутки).

Таким образом, установлено, что суспензия ЦБ, КЖ и вытяжки из КЖ оказывают стимулирующее действие на рост ячменя сорта Изумруд. Выявить существенное антифунгальное действие метаболитов ЦБ с помощью аппликации фильтровальной бумаги на плотную питательную среду Чапека, зараженную микроскопическими грибами *F. culmorum* не удалось.

#### Литература

1. Řezanka T., Dembitsky V. M. Metabolites produced by cyanobacteria belonging to several species of the family Nostocaceae // *Folia Microbiologica*. 2006. Vol.51. №1. P.159-182.
2. Ekebergh A., Borje A., Martensson J. Total synthesis of nostodione a, a cyanobacterial metabolite // *Organic letters*. 2012. Vol.14. №24. P.6274-6277.
3. Lewis John R. Amaryllidaceae, muscarine, imidazole, oxazole, thiazole and peptide alkaloids, and other miscellaneous alkaloids // *Natural product reports*. 2000. №1. P.57-84.
4. Зыкова Ю.Н. Свойства цианобактерий как объектов биотехнологий // Развитие научной творческой и инновационной деятельности молодежи: Материалы VIII Всерос. науч. практ. конф. молодых ученых. Лесниково: Курганская государственная сельскохозяйственная академия им. Т. С. Мальцева. 2016. С.10-14.
5. Коваль Е.В., Селезнева А.В., Огородникова С.Ю. Действие цианобактерий *Nostocpaludosum* и гербицида глифосата на жизнедеятельность растений пшеницы (модельные опыты) // Экология родного края: проблемы и пути их решения: Материалы XII Всерос. науч. практ. конф. с междунар. участием. ВятГУ. 2017. С.262-267.
6. Зяблых Р.Л., Панкратова Е.М., Трефилова Л.В., Устюжанин И.А. Цианобактерии *Nostocpaludosum* как основа для создания агрономически полезных микробных ассоциаций на примере бактерий рода *Rhizobium* // *Микробиология*. 2008. №2. С.266-272.
7. Домрачева Л.И., Фокина А.И., Трефилова Л.В. Фузариоз: биологический контроль, сорбционные возможности LAP LAMBERT AcademicPublishing. Германия. 2013. 182 с.

## ПРИМЕНЕНИЕ НАНОЧАСТИЦ МАГНЕТИТА ДЛЯ КОНЦЕНТРИРОВАНИЯ И ФЛУОРИМЕТРИЧЕСКОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ МОРИНА

И.С. Решетникова, К.С. Касимцева, С.Н. Штыков

Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского, г. Саратов, shtykovsn@mail.ru

Морин (3,5,7,2',4'-пентагидроксифлавоон) (рис. 1) является представителем природных флавоноидов, которые входят в состав многих лекарственных препаратов растительного происхождения [1-2]. Антиоксидантные свойства морина, связанные с полифенольным характером молекулы, обуславливают его противовоспалительное, противоопухолевое, антигистаминное, антихолестериновое, противоязвенное и другие лечебные действия [3]. Морин содержит гидроксильные группы в положениях 3, 2', 4', 5, 7, позволяющие эффективно хелатировать такие катионы металлов как Al (III), Fe (III), Cu (I), которые играют важную роль в метаболизме кислорода и образования свободных радикалов [4-6]. Образование комплексов приводит к многократному усилению собственного сигнала флуоресценции, что активно применяется в флуориметрических методах количественного определения металлов и самого морина. Разносторонняя биологическая активность и разнообразие объектов, содержащих морин, требуют разработки простых и высокочувствительных методов определения малых концентраций, в которых важную роль играет стадия концентрирования.

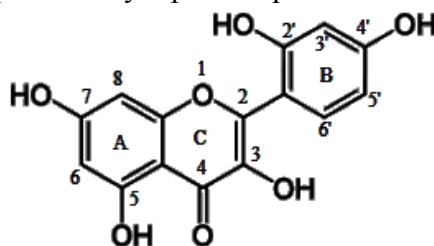


Рис. 1. Структурная формула морина.

Перспективным вариантом концентрирования и выделения является магнитная твердофазная экстракция (МТФЭ), с использованием в качестве сорбента магнитных наночастиц (МНЧ). Они выполняют две основные функции: сорбционное концентрирование и последующее быстрое отделение сорбента от матрицы, основанное на использовании внешнего магнитного поля и явления суперпарамагнетизма. Также основным отличием МНЧ от других сорбентов является высокая эффективность сорбции за счет большого отношения поверхности частиц к объему раствора [7-9]. Стоит также отметить, что актуальность и новизна данной работы заключаются в том, что магнитные наночастицы ранее для выделения морина не применялись.

Таким образом, целью настоящей работы являлась оценка возможности применения НЧ магнетита, модифицированных полиэтиленгликолем (ПЭИ), для концентрирования морина с последующим его определением в винных напитках методом ВЭЖХ с УФ детектором, а также разработка флуориметрической методики определения малых концентраций морина.

Нами были оптимизированы условия сорбции и десорбции морина с применением МНЧ@ПЭИ. При сорбции оптимизировали следующие параметры:

- pH среды в интервале 3-11,
- массусорбента в интервале 2.6 – 18.2 мг,
- время сорбции,
- влияние воздействия ультразвука (УЗ) на степень извлечения.

Эффективность сорбции оценивали по степени извлечения морина; в оптимальных условиях она изменялась в интервале 95-98%. Количественное концентрирование морина наночастицами МНЧ@ПЭИ проводили из растворов объемом 25-100 мл при 10-минутном действии ультразвука при 30°C. Представлена зависимость степени сорбции от массы сорбента для разных объемов, а также рассмотрено влияние времени и воздействия УЗ на данные растворы. Остаточную концентрацию морина в надосадочной жидкости после сорбции определяли флуориметрическим методом, по разработанной методике.

Для десорбции морина с поверхности магнитных наночастиц были оптимизированы следующие параметры: природа элюента, его оптимальный объем, время десорбции и влияние УЗ. Концентрацию морина в надосадочной жидкости после десорбции детектировали спектрофотометрическим методом (спектрофотометр Shimadzu UV-1800). Расчет производили методом градуировочного графика.

В целях разработки флуориметрической методики определения морина нами был проведен анализ и подбор оптимальных условий флуоресценции его комплекса с алюминием. Цель эксперимента заключалась в снижении предела обнаружения флуоресцентной методики количественного определения морина в виде его хелата с  $Al^{3+}$  в присутствии мицелл ПАВ.

При оптимизации данной методики изучали следующие параметры:

- влияние различных видов ПАВ (катионные (ЦТАБ), анионные (ДДС) и неионные (Тритон X-100)) на интенсивность флуоресценции хелата алюминия с моринном;
- влияние концентрации  $Al^{3+}$  в интервале  $1.5 \cdot 10^{-5} - 4.5 \cdot 10^{-4}$  М;
- влияние концентрации ДДС в интервале  $4 \cdot 10^{-4} - 3 \cdot 10^{-2}$  М;
- влияние времени перемешивания.

Интенсивность флуоресценции измеряли на спектрофлуориметре Shimadzu-RF-5301 (Япония) в условиях  $\lambda_{ex} = 418$  нм,  $\lambda_{max} = 490$  нм,  $\Delta\lambda = 440-600$  нм, ширине щелей 10 нм.

Также на основе нормированных спектров поглощения и флуоресценции рассчитан квантовый выход флуоресценции, величина которого составила 0.32.

Все экспериментальные данные табулированы, закономерности отражены графически.

#### Литература

1. Тараховский Ю.С., Ким Ю.А., Абдрасилов Б.С., Музафаров Е.Н. Флавоноиды: биохимия, биофизика, медицина. Пушино: Synchronbook. 2013. 310 с.
2. Brown J., O'Prey J., Harrison P.R. Enhanced sensitivity of human oral tumours to the flavonol, morin, during cancer progression: involvement of the act and stress kinase pathways // Carcinogenesis. 2003. Vol.24. №2. P.171-177.
3. Venu Gopal J. Morin Hydrate: Botanical origin, pharmacological activity and its applications: A mini-review // Pharmacognosy J. 2013. Vol.5. P.123-126.
4. Плотникова А.С. Влияние ионов Fe(III), Zn(II), Al(III) на люминесценцию морина // Сб. тр. молодых ученых. Ч.III: СПб: СПбГУ НиПТ. 2011. С.14-20.
5. Long X. et al. // Anal. Chim. acta. 2004. Vol.501. №1. С.89-97.
6. Абраменкова О.И., Амелин В.Г., Алешин Н.С., Королев Д.С. // Журн. аналит. химии. 2011. Т.66. №12. С.1330-1334
7. Kharisov B.I., Rasika Dias H.V., Kharissova O.V., Vazquez A., Pena Y., Gomez I. // RSC Adv. 2014. Vol.4. P.45354-45381.
8. Lee C.S., Lee H., Westervelt R.M. // Appl. Phys. Lett. 2001. Vol.79. P.3308-3310.
9. Rios A., Zougagh M., Bouri M. // Anal. Methods. 2013. Vol.15. P.23-32.

*Работа выполнена при поддержке РФФИ, проект №18-03-01029а.*

## О СОСТОЯНИИ ДИСПЕРСНЫХ СИСТЕМ: СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПИЩЕВЫЕ КРАСИТЕЛИ – кПАВ

Р.К. Чернова, О.В. Варыгина

Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского, г. Саратов, varigini@mail.ru

В растворах синтетических пищевых красителей в которых присутствуют катионные поверхностно-активные вещества наблюдается образование твердой фазы. В водных растворах СПК, имеющие, как правило, в составе группу  $SO^{3-}$  существуют в виде анионов, а в растворах кПАВ – в виде катионов. Таким образом, между разноименными заряженными ионами имеет место электростатическое взаимодействие.

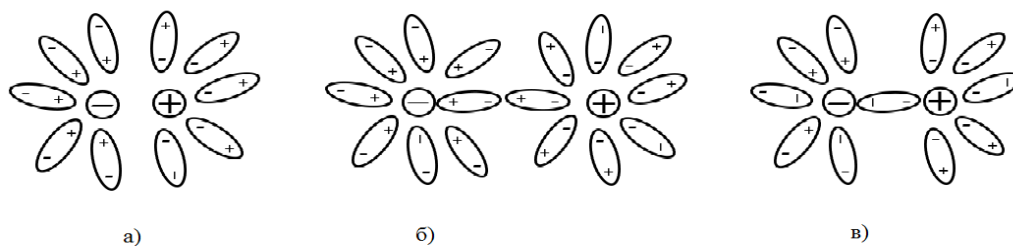
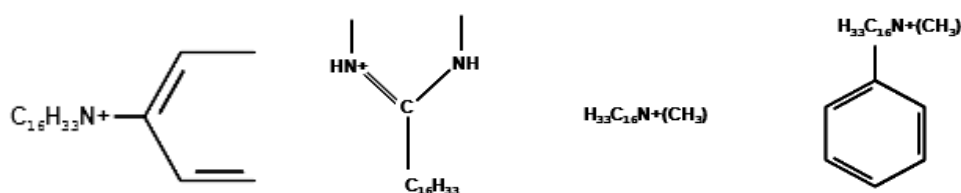


Рис. 1. Строение ИП в растворе: а) – контактная ИП, первичная сольватная оболочка общая для обоих ионов; б) – рыхлая ИП, каждый ион имеет свою первичную сольватную оболочку; в) – ИП с частичным участием растворителя.

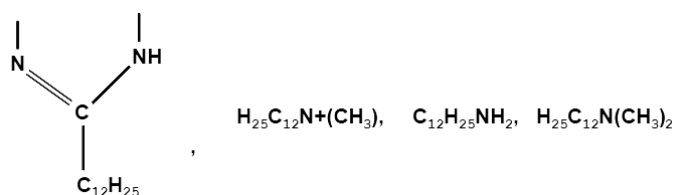
Возможность образования и устойчивость ионных ассоциатов (ИА) в растворах оценивается соотношением между энергией связи ионов в ассоциате и энергией их сольватации: плохая сольватация способствует ассоциации ионов. В водных средах и в растворителях с высокой диэлектрической постоянной энергия гидратации преобладает над энергией связи гидрофильных ионов в ионных ассоциатах и они распадаются на ионы. В органических растворителях, имеющих значительно меньшие величины диэлектрической постоянной, такие ионные пары устойчивы. На этом основаны экстракционно-фотометрические методы определения многих органических аналитов. Ионизированные органические соединения экстрагируют из водных растворов в виде ИА. При экстракции органического аниона в водный раствор вводят соль органического основания с большой молекулярной массой или кислотный краситель. При экстракции органического катиона в экстракционную систему добавляют соль органической кислоты или основные красители. Для экстракции используют растворители с низкой диэлектрической проницаемостью (2.38-6.4), в которых практически отсутствует диссоциация ИА. Такие экстракционно-фотометрические определения органических аналитов (анионов и катионов) в виде ИА широко распространены. Макроциклические соединения (краун-эфиры) экстрагируют первичные амины, аминокислоты, катехоламины, мочевины, гуанидин и др. Ионные ассоциаты органических аналитов с крупными гидрофобными ионами, например, с тетрафенилборатанионом, применяются для получения ионофоров в потенциометрии. На возможность образования ионных ассоциатов, устойчивых в водных растворах, было указано в работе Даймонда: «большая энергия образования полости в воде, обладающей высокой когезией, достигает минимального значения в растворах соединений, состоящих из двух гидрофобно-гидратированных ионов, или одного гидрофобно-, а другого отрицательно-гидратированных ионов, если одна полость одновременно занята двумя ионами». Такое явление было названо ионной ассоциацией, усиленной структурированием воды. Этот аспект образования ионных ассоциатов ярко иллюстрирован на примерах ассоциатов ионных ПАВ с противоионами различных органических реагентов. Изучение взаимодействия кПАВ при концентрации до ККМ с



органическими реагентами разных классов в интервале рН 1-14 методами фотометрии, амперометрии, электрофореза, ЯМР, кондуктометрии и электропроводности позволило установить, что во всех случаях имеет место образование устойчивых в водных растворах ИА стехиометрического состава. В области концентраций ОР и ПАВ ( $\sim 10^{-4}$ - $10^{-5}$  М) ассоциаты устойчивы, однако они во времени могут агрегировать с образованием твердой фазы. Образование ИА может происходить как по сульфогруппам реагентов, что не отражается на их электронных спектрах поглощения, так и по хромофорным и ауксохромным группам. Так, на примере ассоциатов 4-нитро-фенолазопиразолона (ФАП) и 5-нитро-ФАП доказано образование ассоциатов не только по сульфо-, но и по оксигруппам, входящим в сопряженную  $\pi$ -электронную систему реагентов. Для выяснения основного фактора, определяющего стабилизацию и свойства исследуемых ионных ассоциатов в водных растворах, изучались кПАВ разной природы: варьировалась как гидрофильная часть иона ПАВ при неизменной длине углеводородного радикала, так и гидрофобная часть при неизменной гидрофильной группе. В ряду ПАВ при неизменном углеводородном радикале- $C_{16}$  гидрофильная группа, содержащая четвертичный атом азота, изменялась следующим образом:

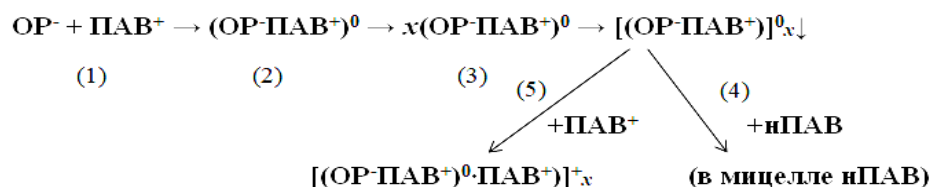


Другой ряд ПАВ был подобран так, что гидрофильные группы наряду с четвертичным атомом азота содержали также первичный и третичный атомы азота при неизменной длине углеводородного радикала- $C_{12}$ :



Изучались электронные спектры поглощения всех реагентов в присутствии разных ПАВ-противоионов в интервале рН 1-14 при концентрациях меньших ККМ. Во всех системах в присутствии указанных ПАВ-противоионов наблюдалось появление новых длинноволновых полос поглощения ассоциатов. При варьировании гидрофильной составляющей и неизменной гидрофобной компоненте молярные соотношения компонентов в ассоциатах не изменялись. Способность ПАВ образовывать труднорастворимые в воде ИА с реагентами различного типа (исходными реагентами, интермедиатами, аналитами, аналитическими формами) лежит в основе смещения многих ионных равновесий (протолитических, таутомерных) в растворах в сторону наиболее полного протекания важных в аналитическом плане реакций. Важно также отметить, что диполи ионных пар могут взаимодействовать также со свободными ионами, образуя отрицательно или положительно заряженные ионные тройники:  $OP(ПАВ)^{+2}$ , и  $OP(ПАВ)^{-2}$ , причем они образуются при достаточно низких концентрациях компонентов (0.001 М). Ионные тройники обнаруживаются кондуктометрически: их появление приводит к росту электропроводности. Равновесие: ионная пара + свободный ион  $\rightleftharpoons$  ионный тройник создает новые носители заряда при сохранении прежних, т.к. равновесная концентрации свободных ионов в большой степени поддерживается за счет ионных пар: Гидрофобные взаимодействия ПАВ с ассоциатами способствуют такой агрегации. Поэтому многочисленные наблюдения, связанные с тем, что на растворимость рассматриваемых ионных ассоциатов

существенно влияет концентрация ПАВ, а превышение ее в 3-5 раз по отношению к стехиометрическим соотношениям компонентов в ассоциате предотвращает выпадение твердой фазы, могут быть объяснены образованием таких тройников (или агрегатов более высокого порядка), придающих частицам ассоциата заряд, и, таким образом, препятствующих их агрегации. Схематически совокупность таких процессов, приводящих к образованию и растворения осадков ассоциатов, может быть представлена схемой:



Изначально в растворе присутствуют: носитель отрицательного заряда органический реагент ОР- или СПК, отрицательно заряженные вследствие диссоциации сульф- или других кислотных групп, и катион ПАВ (1); далее образуется гидрофобно-гидратированная ионная пара (2), имеющая нулевой заряд; затем  $x$  таких ионных пар с нулевым зарядом агрегируют (3) и выпадают в осадок (4); далее при небольшом избытке одноименного заряженного ПАВ<sup>+</sup> (5) образуется за счет гидрофобного взаимодействия «смешанная мицелла» или «субстехиометрический комплекс» «ионный тройник» (6), или при добавлении неионных ПАВ происходит солюбилизация и растворение в псевдофазах  $n$ ПАВ (7). Таким образом, труднорастворимые или агрегирующие во времени аналитические формы ионных ассоциатов с ПАВ легко растворяются, образуют стабильные гомогенные растворы и определяются фотометрически. Характер процессов образования, агрегации и солюбилизации ИА существенным образом зависит от гидрофобных свойств ПАВ и способности красителя к самоассоциации. При наличии ассоциированных красителей и умеренно гидрофобных аПАВ ( $N = 10, 12$ ) агрегированные ИА не образуются.

#### Литература

1. Гордон Дж. Ионы и ионные пары в органических реакциях / пер. с англ. Гордон Дж. – М., 1975.
2. Коренман И.М. Экстракция в анализе органических веществ / Коренман И.М. – М. 1977.
3. Блюм И.А. Экстракционно-фотометрические методы анализа. – М. 1970.
4. Прикладной химический анализ: практическое руководство / под ред. Т. Н. Шховцовой, О. А. Шпигуна, М.В. Попика. – М. 2010.
5. Кулапина Е.Г. Потенциометрические сенсоры для определения синтетических поверхностно-активных веществ / Чернова Р.К., Кулапин А.И. / Саратов. 2008.
6. Dimond R.M. The aqueous solution behaviour of lardge univalent ions. A news type of ion-pairing / J. Fhis / Chem. 1963. Vol.67, №12, P.2513-2517.
7. Штыков С.Н. Исследование влияния поверхностно-активных веществ на химико-аналитические свойства хромофорных органических реагентов в водных растворах: дис. ... д-ра хим. наук. – М. 1980.
8. Чернова Р.К. Эффекты гидрофобных взаимодействий в системах органические реагенты – поверхностно-активные вещества – ионы металлов и значение их для анализа: дис. ... д-ра хим. наук. – М. 1981.
9. Чернова Р.К. Доронин С.Ю. Определение органических аналитов в растворах ПАВ : ионные и мицеллярные эффекты // Саратов: Изд-во Саратов. ун-та. 2007. 200 с.
10. Саввин С.Б. Ассоциаты некоторых азосоединений с длинноцепочечными четвертичными аммониевыми солями и применение их в анализе органических реагентов / Чернова Р.К., Штыков С.Н./ Журнал аналит. химии. 1978. Т.33. № 5. С.865-870.
11. Штыков С.Н. Ассоциаты хромофорных органических реагентов с поверхностно-активными веществами и их применение в анализе // Органические реактивы в анализе. Саратов. 1979. Вып.3/5. С.36-45.

## ПРИМЕНЕНИЕ В АНАЛИЗЕ ИОННЫХ АССОЦИАТОВ ОСНОВНЫХ $\alpha$ -АМИНОКИСЛОТ С АНИОНОМ ФОСФОРНОМОЛИБДЕНОВОЙ КИСЛОТЫ

Р.К. Чернова, О.В. Варыгина, Е.Н. Чердакова  
Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени  
Н.Г. Чернышевского, г. Саратов, varigini@mail.ru

Определение отдельных  $\alpha$ -аминокислот в их смешанных растворах и сложных объектах в настоящее время в основном проводят хроматографическими, спектроскопическими и электрофоретическими методами, которые непригодны для скрининговых испытаний продукции вследствие их дороговизны и трудоемкости. Этим недостатком лишена ионометрия, основанная на применении соответствующих сенсоров. Обзор таких сенсоров на  $\alpha$ -аминокислоты представлен в работе [1]. Из обзора следует, что далеко не для всех  $\alpha$ -аминокислот получены сенсоры и, в частности, не описаны сенсоры на основе ионных ассоциатов (преимущественно трудно растворимых) - наиболее простой и распространенной формы ионофоров, часто применяемой в ионометрии многих органических соединений [2]. Для этого имеются объективные основания: фактически не известны труднорастворимые соединения для сильногидратированных  $\alpha$ -аминокислот. Кроме того, ситуация с  $\alpha$ -аминокислотами осложняется тем, что они в зависимости от рН и других факторов, могут существовать в растворе в формах катионов, анионов, цвиттерионов (рис.1).

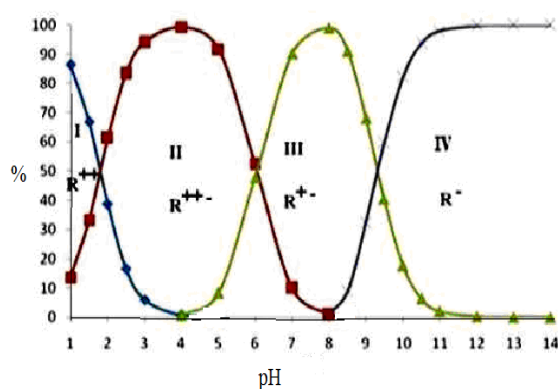
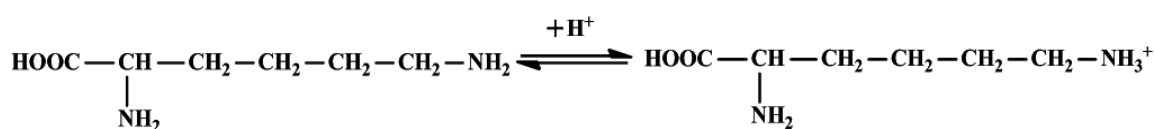


Рис. 1. Типичная для основных  $\alpha$ -аминокислот диаграмма распределения ионизированных форм (I-IV) в зависимости от рН(на примере лизина).

Как видно из рисунка 1, в катионной протонированной форме лизин существует при рН 2 и в более кислых средах.



Для исследования выбрана мало изученная в ионометрии как лиганд-противоион фосфорномолибденовая кислота (ФМК), содержащая сложный гидрофобный анион - фосфоромолибдат. ФМК относится к гетерополисоединениям общей формулы  $[\text{XxMmO}_y]$ , причем  $x \ll m$ . М-атом металла в самой высокой степени окисления (здесь - молибден; гетероатом X - атом фосфора. Согласно [3] брутто-формулу ФМК обозначали как  $\text{H}_7[\text{P}(\text{Mo}_2\text{O}_7)_6]_x\text{H}_2\text{O}$ . Ряд авторов изображал брутто-формулу ФМК как  $\text{H}_3\text{H}_4[\text{P}(\text{Mo}_2\text{O}_7)_6]_x\text{H}_2\text{O}$ , подчеркивая, что семь атомов водорода в брутто-формуле неравноценны, и первые 3 атома водорода легко диссоциируют в водном растворе, в результате чего рН водного раствора ФМК имеет кислую реакцию (рН=2,24), причем отщепляются все 3 протона одновременно с образованием трехзарядного аниона. Следующие 4 атома водорода не влияют на кислотность и по своей природе сходны с атомами водорода группы ОН органических кислот [3]. Как уже указывалось, значение рН водного раствора ФМК составляет 2,24, а это значит, что в такой среде основные  $\alpha$ -аминокислоты протонированы по атому азота и являются катионами. Нами исследовалась возможность образования твердой фазы в ряду всех 20  $\alpha$ -аминокислот при разных значениях рН. Было установлено, что из всех исследованных аминокислот

только четыре (Arg, His, Lys, Try) образуют труднорастворимые соединения с ФМК, разные при разных рН. Было установлено, что в щелочной среде (рН >7) образуются студнеобразные осадки не являющиеся ионофорами и лишь при рН 2 образуется обильный мелкокристаллический желтый осадок, проявляющий свойства ионофора. Методом потенциометрического титрования лизина раствором ФМК (рис.4), было показано, что молярные соотношения компонентов в ассоциате составляют  $[Lys H]^+ : ФМК^{3-} = 3:1$ . Таким образом, образующийся трудно растворимый ассоциат можно представить общей формулой:  $[3Lys H]^+ [ФМК]^{3-}$

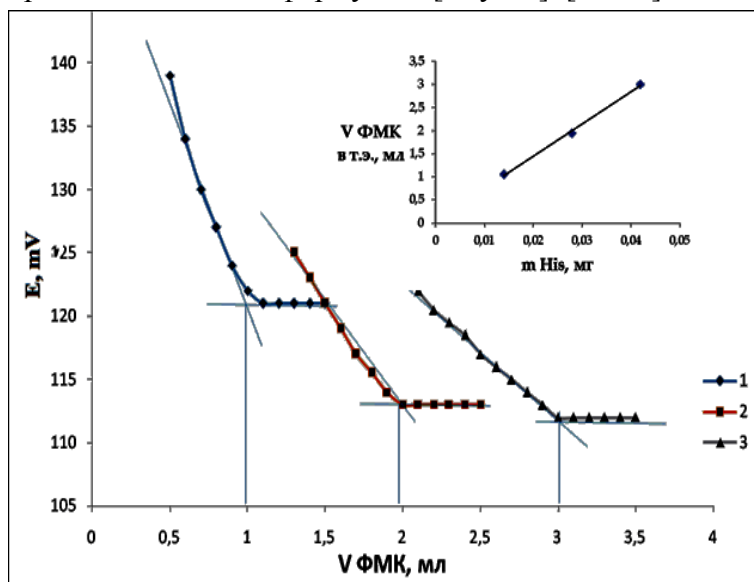


Рис. 2. Кривые потенциометрического титрования лизина  $C=0,09M$  раствором фосфорномолибденовой кислотой  $C=0,03M$ , 1) объем лизина для титрования 1 мл; 2) объем лизина для титрования 2 мл; 3) объем лизина для титрования 3 мл.

Проведенное ИК спектроскопическое исследование ассоциата показало, что ассоциат содержит характерные фрагменты как ФМК (связь -

Mo-O с характеристической частотой  $\nu=1090-500 \text{ см}^{-1}$ ), так и лизина (характеристическая для группы  $-NH_3^+$  частота  $\nu=3300-3650 \text{ см}^{-1}$ ), что подтверждает ионный характер связи.

Методом сканирующей электронной микроскопии исследован ассоциат  $[Lys H]^+ : ФМК^{3-} = 3:1$ . Получены микрофотографии поверхности твердой фазы с помощью автоэмиссионного сканирующего электронного микроскопа (MIRA 2 LMU). Определено процентное содержание молибдена, фосфора и кислорода в ассоциате. Расхождение с теоретическим содержанием Mo – не превышает 3%, P – 4%, O – 1% (рис.3).

Рисунок 3. Микроструктура ассоциата  $[Lys H]^+ : ФМК^{3-} = 3:1$  (сканирующая электронная микроскопия, увеличение  $200\mu m$ ).

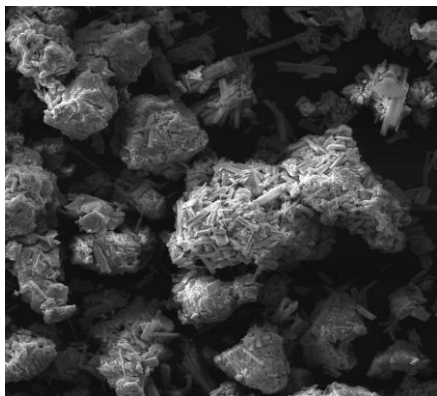


Рис. 3. Микроструктура ассоциата  $[Lys H]^+ : ФМК^{3-} = 3:1$  (увеличение  $200\mu m$  MIRA 2 LMU).

Ионные ассоциаты получены со всеми основными аминокислотами при разных значениях рН, однако как ионофор может работать только ассоциат, полученный при рН 2, т.к. при более высоких значениях рН начинают преобладать соединения другого состава с продуктами гидролиза ФМК (осадок носит белесый оттенок), который свойствами ионофора не обладает. Пленочные селективные мембраны с поливинилхлоридной матрицей на основе ассоциата лизина с ФМК изготавливали по известной методике: к навеске 0,0050 г высушенного ассоциата, добавляли, 8 мл циклогексанона и 0,4316 г дибутилфталата, нагревали до

60°C и при перемешивании небольшими порциями прибавляли 0,2522 г поливинилхлорида (ПВХ). После полного растворения ПВХ, готовую прозрачную субстанцию помещали в чашку Петри (d=61мм) и оставляли высыхать на воздухе. Твердоконтактный сенсор получали методом «наклеенной пленки». Для этого к тщательно отшлифованному торцу графитового стержня приклеивали ионоселективный мембранный диск, полученный по вышеизложенной методике, диаметр которого соответствовал диаметру трубки (6-8 мм). После высыхания электроды перед работой кондиционировали в течение 24 часов в  $1 \times 10^{-3}$  М раствора лизина. Электродная функция ион-селективного электрода на лизин линейна в интервале концентраций  $10^{-5}$ - $10^{-1}$ М (рис.3).

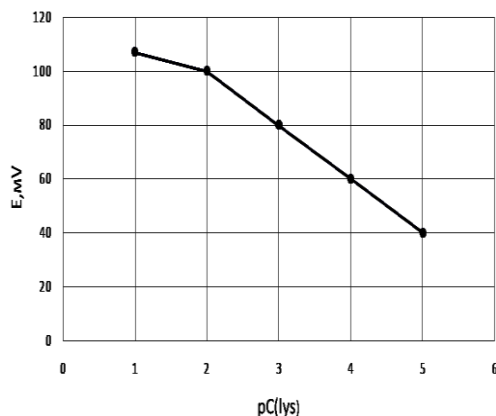


Рис. 3. Электродная функция ион-селективного электрода на лизин.

Таблица 1.

Средние значения основных электрохимических характеристик ион-селективного электрода на  $\alpha$ -аминокислоте на примере лизин

Т установ. стационарного потенциала, мин.	Рабочий диапазон С, М	S, мВ/рС	Время отклика мин.	Стабильность, рН, t °С	Дрейф потенциала, мВ/сут.	Угловой коэф. наклона прямой	Срок службы, месяцы
3,0	$1 \times 10^{-5}$ $1 \times 10^{-1}$	$19,1 \pm 0,2$	0,5	5-8, 15-30	$2 \pm 1$	$\approx 20$	3,5

#### Литература

1. Варыгина О.В., Селифонова Е.И., Чернова Р.К. Сенсорные системы для определения  $\alpha$ -аминокислот (обзор) // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия химия. Биология. Экология. Саратов: Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н. Г. Чернышевского. Т.18. С.261-268.
2. Бобрешова О.В. Новые потенциометрические сенсоры для определения аминокислот, витаминов и лекарственных веществ в водных растворах // Аналитическая химия – новые методы и возможности: Материалы Съезда аналитиков России, 26-30 апреля 2010 г. М., Изд-во ГЕОХИ РАН. 2010. С.45-46.
3. Агупова М.В., Паршина А.В., Бобрешова О.В. Потенциометрическое определение лизина моногидрохлорида в индивидуальных и смешанных водных растворах // Аналитическая химия – новые методы и возможности: Материалы Съезда аналитиков России, 26-30 апреля 2010 г. М., Изд-во ГЕОХИ РАН. 2010. С.22.
4. Бобрешова О.В., Паршина А.В., Тимофеев С.В., Полуместная К.А. Потенциометрический измерительный комплекс для определения органических электролитов в водных растворах, содержащих хлориды калия и натрия: Пат 87260 РФ. № 2009115481; заявл. 23.04.2009; опубл. 27.09.2009; бюл. №27.

# МЕТОД ФРАГМЕНТНЫХ ДЕСКРИПТОРОВ, КАК ИНСТРУМЕНТ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ-АКТИВНЫХ СВОЙСТВ АРОМАТИЧЕСКИХ АМИНОВ

Ю.А. Яковенко, Н.А. Бурмистрова

Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского, г. Саратов, yakovenkojuliaa@gmail.com

В настоящее время объекты окружающей среды загрязнены различными органическими соединениями антропогенного и природного происхождения, многие из которых проявляют высокую токсичность. Они характеризуются устойчивостью к химическому и биологическому разложению, а также способностью к накоплению в живых организмах [1]. Одними из загрязняющих окружающую среду соединений являются ароматические амины (АА).

АА широко используются в различных областях науки и техники. Основными источниками поступления АА в атмосферу и природные воды являются выбросы промышленных предприятий из-за нарушения технологических процессов и аварий, сбросы сточных вод химических предприятий, выбросы автотранспорта, а также продукты восстановления нитроароматических взрывчатых веществ, пестицидов, азосоединений и агрохимикатов [2, 3].

По степени воздействия АА на окружающую среду и здоровье человека их относят к группе приоритетных загрязнителей окружающей среды, содержание которых в атмосфере, водах различных типов и рабочей зоне регламентировано [2]. В тоже время, сведения о биологической активности АА, их воздействии на здоровье человека и состоянии окружающей среды являются не полными, например, в ряде случаев отсутствуют значения уровней предельно допустимых концентрации и полуметаллов доз.

Использование статистических методов позволяет на основании химического строения успешно моделировать и в дальнейшем прогнозировать различные свойства химических соединений [4].

Одним из подходов к установлению функциональной связи между свойствами молекул и параметрами, характеризующими ее структуру, является метод фрагментных дескрипторов [5]. Фрагментные дескрипторы позволяют непосредственно связывать свойства химических объектов с наличием тех или иных фрагментов химической структуры.

Целью данной работы являлось предсказание некоторых свойств ароматических аминов (предельно допустимых концентраций в рабочей зоне – ПДК<sub>р.з.</sub> и полуметаллов доз – ЛД<sub>50</sub>) характеризующих их биологическую активность методом фрагментных дескрипторов.

Для построения моделей «структура АА-ПДК<sub>р.з.</sub>» и «структура АА-ЛД<sub>50</sub>» были выбраны 26 соединений производных анилина с различными вариантами замещения. Значения ПДК<sub>р.з.</sub> АА соответствуют требованиям ГН 2.2.5.686-98 [6], ЛД<sub>50</sub> – реестру токсических воздействий химических веществ [7].

Изучены возможности построения моделей двух подходов. Первый подход основан на кодировании структуры в виде отдельных групповых фрагментов – бензольных колец и функциональных групп, реализованных в Microsoft Excel. Второй подход основан на кодировании структуры в виде субструктурных молекулярных фрагментов двух классов, реализованный с использованием программного комплекса ISIDA/QSPR [8].

На рисунке 1 представлены корреляционные диаграммы рассчитанных и экспериментальных значений свойств проверочной выборки в координатах ПДК<sub>р.з.</sub> расч. – ПДК<sub>р.з.</sub> эксп. и ЛД<sub>50</sub> расч. – ЛД<sub>50</sub> эксп., реализованные с использованием отдельных групповых фрагментов. Представленные данные показывают существенное отличие

между предсказанными экспериментальными данными ( $R^2$  (ПДК<sub>р.з.</sub>) = 0,75;  $R^2$  (ЛД<sub>50</sub>) = 0,68), что свидетельствует о недостаточном качестве регрессионных моделей.

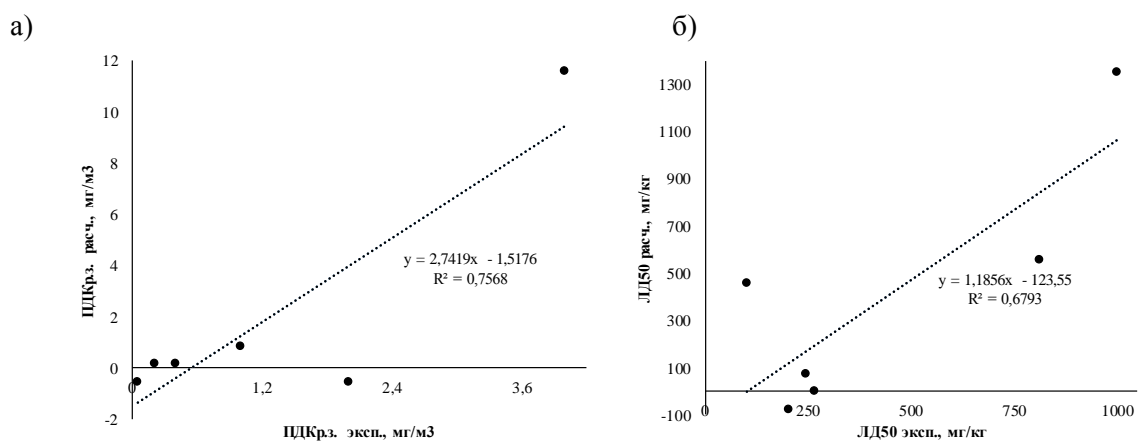


Рис. 1. Корреляционная диаграмма экспериментальных и расчетных значений АА при использовании отдельных групповых фрагментов: а) ПДК<sub>р.з.</sub>; б) ЛД<sub>50</sub>.

Корреляционные диаграммы экспериментальных и расчетных значений ПДК<sub>р.з.</sub> и ЛД<sub>50</sub>, реализованные с использованием субструктурных молекулярных фрагментов, представлены на рисунке 2. Результаты расчета показали высокое качество моделирования ( $R^2$  (ПДК<sub>р.з.</sub>) = 0,89;  $R^2$  (ЛД<sub>50</sub>) = 0,89) и предсказания для тест-выборки ( $R^2$  (ПДК<sub>р.з.</sub>) = 0,88;  $R^2$  (ЛД<sub>50</sub>) = 0,87).

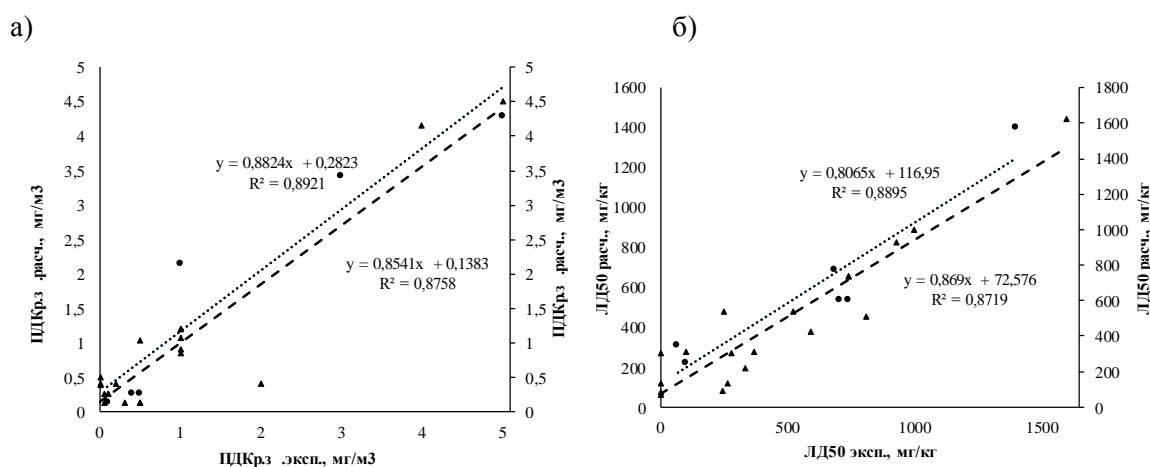


Рис. 2. Корреляционная диаграмма экспериментальных и расчетных значений АА при использовании субструктурных молекулярных фрагментов: а) ПДК<sub>р.з.</sub>; б) ЛД<sub>50</sub>.

Достаточно высокое качество моделей, полученных с использованием субструктурных молекулярных фрагментов, позволяет рекомендовать их для предсказания свойств соединений. Нами проведена оценка ПДК<sub>р.з.</sub> и ЛД<sub>50</sub>, а также присвоены классы опасности для шести АА, для которых эти свойства неизвестны (таблица 1).

Таблица 1.

Значения ПДК<sub>р.з.</sub> и ЛД<sub>50</sub> для ароматических аминов предсказанные на основе модели структура-свойство с использованием субструктурных молекулярных фрагментов

Название АА	ПДК <sub>р.з.</sub> расч., мг/м <sup>3</sup>	ЛД <sub>50</sub> расч., мг/кг	Класс опасности
метилдифениламин	0,51	72,89	2
трифениламин	0,41	-	2
4-аминодифениламин	0,39	-	2
динитроанилин	-	84,78	2
2,2-метилендианилин	-	132,44	2
N-метиланилин	-	300,57	3

Таким образом, метод фрагментных дескрипторов позволяет на основании структурного строения соединений моделировать и прогнозировать неизвестные значения физико-химических свойств ароматических аминов.

#### Литература

1. Poste A.E. Amines and amine-related compounds in surface waters: A review of sources, concentrations and aquatic toxicity / A.E. Poste, M. Grung, R.F.Wright // *Science of The Total Environment*. 2014. P.274-279.
2. Нгуен К.З. Методы определения ароматических аминов в окружающей среде // *Геоэкология* 2011. С.190-198.
3. Travis E.S. The Chemistry of Anilines. Part 1 / E.S. Travis, G.M. Vojcik, S.W. Slayden // Jerusalem: Hebrew University press. 2007. P.1180.
4. Иваненков Я.А. Моделирование биологической активности низкомолекулярных органических соединений с применением компьютерных методов анализа мультипараметрических данных: автореф. дис. канд. биол. наук / Я.А. Иваненков – Уфа. 2010. С.15-17.
5. Baskin I. Fragment Descriptors in SAR/QSAR/QSPR Studies. Molecular Similarity Analysis and in Virtual Screening / I. Baskin, A. Varnek // Royal Society of Chemistry. Moscow. 2008. P.43.
6. ГН 2.2.5.3532-01 Предельно допустимые концентрации (ПДК) вредных веществ в воздухе рабочей зоны. Гигиенические нормативы // Помощь по ГОСТам [Электронный ресурс]. URL: <http://www.gosthelp.ru/text/GN22568698Predelnodopusti.html>. (дата обращения 13.10.2018). – Загл. с экрана. – Яз. рус.
7. Национальный институт охраны труда и здоровья человека – Реестр токсических воздействий химических веществ. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.cdc.gov/niosh/> (дата обращения 05.04.2019). – Загл. с экрана. – Яз. англ.
8. Solov'ev V.P., Varnek A.A. ISIDA (In silico design and data analysis) program. 2008-2013 [Электронный ресурс]. URL: <http://infochim.u-strasbg.fr/spip.php?rubrique5orhttp://vpsolovev.ru/programs/> (дата обращения 16.03.2019). – Загл. с экрана. – Яз. англ.



**Секция**  
**«Органическая химия и**  
**каталитические**  
**превращения**  
**синтетических и**  
**природных веществ»**

# Устные доклады

## СИНТЕЗ НОВЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СИСТЕМ НА ОСНОВЕ ЗАМЕЩЕННЫХ 3-АЗИДОТИЕНО[2,3-*b*]ПИРИДИНОВ

В.К. Василин<sup>1</sup>, Т.А. Строганова<sup>1</sup>, Е.А. Канищева<sup>1</sup>, П.М. Васильев<sup>2</sup>, Г.Д. Крапивин<sup>1</sup>

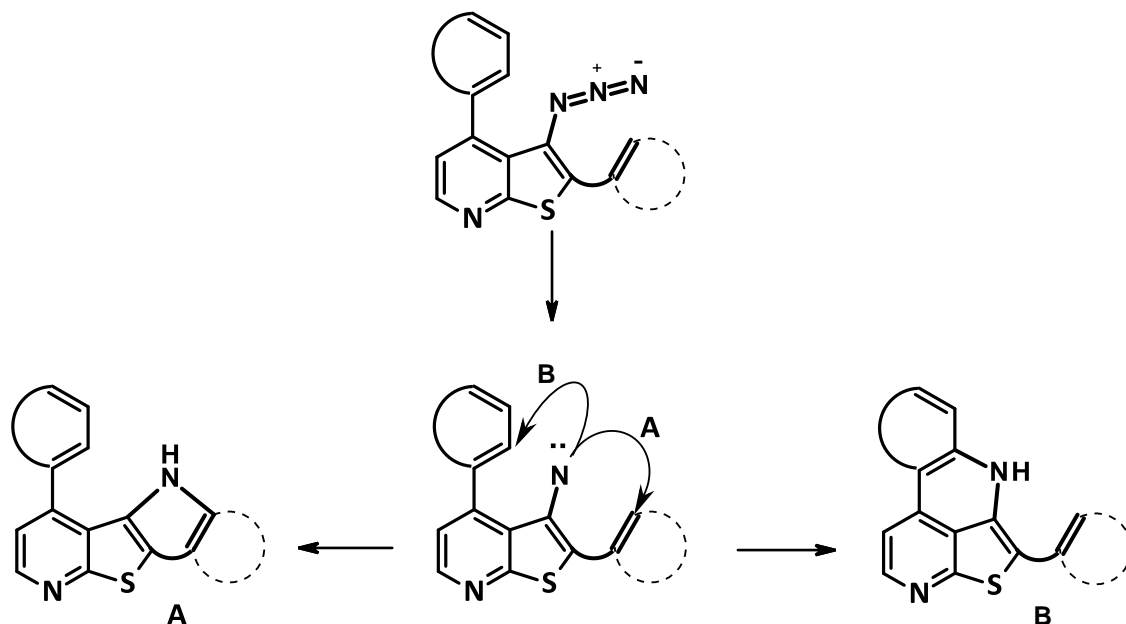
<sup>1</sup>Кубанский государственный технологический университет, г. Краснодар, asvk@mail.ru

<sup>2</sup>Волгоградский государственный медицинский университет, г. Волгоград

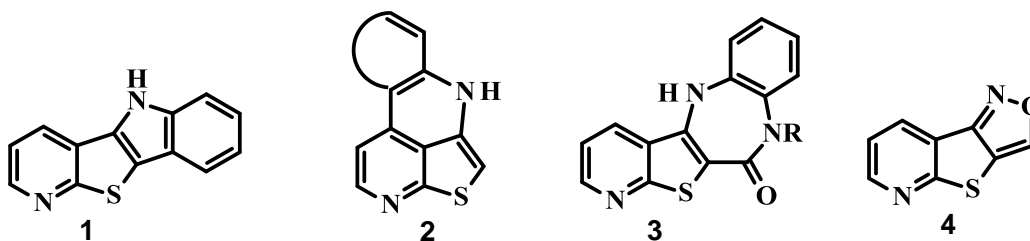
На протяжении последних десятилетий не снижается интерес исследователей к синтезу новых конденсированных гетероциклических систем. Считается, что именно это направление гетероциклической химии способно, в значительной мере, удовлетворить потребность фарминдустрии в новых биологически активных субстратах.

В Кубанском государственном технологическом университете ведутся исследования, посвященные разработке методов синтеза три-, тетра-, пента- и гептациклических конденсированных систем на основе внутри- и межмолекулярных гетероциклизаций производных 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридина[1,2].

В ходе выполнения настоящей работы нами проведено исследование реакций внутримолекулярной циклизации 3-азидотиено[2,3-*b*]пиридинов с различными заместителями в положениях 2 и 4 тиенопиридинового ядра. Грамотный подбор «соседей» азидной группы в указанных соединениях позволяет проводить целенаправленный синтез как конденсированных структур линейного строения (А), так и перианнелированных (В).



Первоначально, в реакции разложения 3-азидотиенопиридинов нами были использованы субстраты, структура которых предполагала одно возможное направление гетероциклизации. Так были получены конденсированные индолы **1** [3], пери-аннелированные 2,7-нафтиридины **2** [4], тетрациклические diaзепины **3** [5] и изоксазолотиенопиридины **4** [6].



Для ряда полученных соединений проведен предварительный анализ потенциальной биологической активности с использованием оригинальной QSAR-базы «MicrocosmBioS», Согласно полученным данным наиболее перспективными для изучения биологической активности оказались соединения 2. Представители этой группы веществ проявили себя как перспективные ингибиторы бета-лактамазы и препараты для лечения посттравматического стрессового расстройства (ПТСР).

На следующем этапе исследований термическому разложению подвергались азидотиенопиридины, в которых, благодаря заместителям в положениях 2 и 4 тиенопиридинового каркаса, возможны два альтернативных направления гетероциклизации, приводящие к линейным (А) и/илиперианнелированным (В) конденсированным структурам.

Серией экспериментов продемонстрировано влияние природы заместителя в указанных положениях на направленность реакции. Установлено, что во всех случаях наиболее предпочтительным, является формирование пиридопиридиноидной системы 1, как располагающей наиболее протяженной ароматической системой сопряжения среди всех рассмотренных вариантов. Если образование индола невозможно (во втором положении нет арильного заместителя), то формируется нафтиридиновая система 2.

Установлено, что производное нафтиридина проигрывает конкуренцию и изоксазолотиенопиридину 4, что косвенно доказывает отсутствие общей ароматической системы сопряжения в рассматриваемом тетрацикле. Неароматический диазепиновый цикл (соединения 3) формируется обычно в тех случаях, когда отсутствует альтернатива этому направлению.

Направление циклизации однозначно доказано результатами экспериментов по гетероядерной корреляции ( $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC и HMBC).

#### Литература

1. Косулина Д.Ю., Василин В.К., Строганова Т.А., Сбитнева Е.А., Бутин А.В., Крапивин Г.Д. // ХГС. 2009. №9. С.1380-1394.
2. Stroganova T.A., Vasilin V.K., Krapivin G.D. // Synlett. 2016. Vol.27. Iss.10. P.1569-1571.
3. Kanishcheva E.A., Vasilin V.K., Stroganova T.A., Krapivin G.D. // Chem. Heterocycl. Comp. 2013. Vol.49. P.1378-1390.
4. Vasilin V.K., Kanishcheva E.A., Stroganova T.A., Krapivin G.D. // Synlett. 2015. Vol.26. Iss.6. P.755-758.
5. Kanishcheva E.A., Vasilin V.K., Kasimova D.R., Stroganova T.A., Krapivin G.D. // Chem. Heterocycl. Comp. 2013. Vol.48. P.1883-1885.
6. Василин В.К., Кайгородова Е.А., Крапивин Г.Д. // ХГС. 2000. №4. С.565-566.

*Исследования выполнены при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации, соглашение 4.6087.2017/БЧ.*

# АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ ПЕРГИДРОПИРРОЛО[1,2-*a*][1,3]ДИАЗОЦИНОНА И ЕГО N-ТРИФТОРАЦЕТИЛПРОИЗВОДНОГО

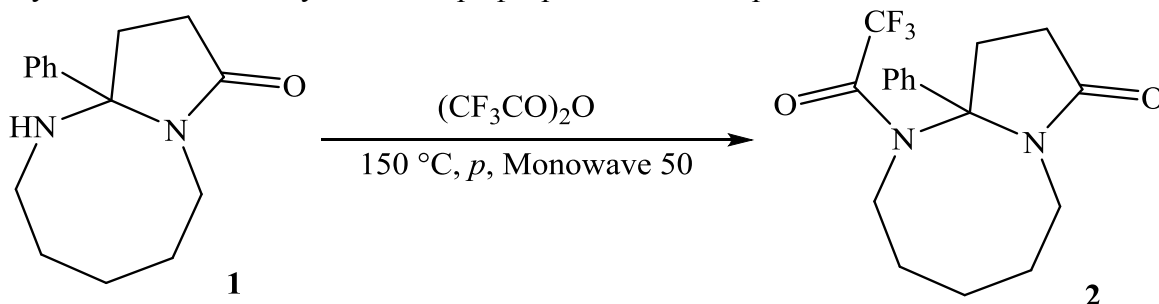
В.С. Гринёв<sup>1,2</sup>, Н.А. Барабанов<sup>1</sup>, С.С. Евстигнеева<sup>2</sup>, А.Ю. Егорова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского, г.Саратов, nek\_bar@hotmail.com

<sup>2</sup>Институт биохимии и физиологии растений и микроорганизмов РАН, г. Саратов, grinev@ibppm.ru

Интерес к молекулам со среднеразмерными циклами в последнее время существенно возрос из-за проявляемой ими биологической активности, по всей видимости, не в последнюю очередь за счёт значительной конформационной подвижности [1]. Введение трифторацетильной группы в структуру гетероциклических соединений чаще всего меняет физико-химические свойства и, как правило, приводит к увеличению биологической активности, в том числе за счёт увеличения липофильности[2,3]. В настоящее время активно ведутся исследования, направленные на увеличение эффективности различных реакций, позволяющих получать биологические активные молекулы с более высоким выходом в более мягких условиях. Использование реактора Monowave50 (AntonPaar, Австрия), работающего с герметично закрытыми сосудами, позволяет добиться эффективности синтезов близкой к микроволновой активации [4].

С целью увеличения биологической активности нами была проведена реакция трифторацелирования 10а-фенилоктагидропирроло[1,2-*a*][1,3]дiazоцин-8(2*H*)-она (**1**) с получением соответствующего 1-трифторацетильного производного **2**:



Реакция проводилась в реакторе Monowave 50 при температуре 150 °С, что в условиях герметичных сосудов приводило к некоторому избыточному давлению, увеличивая эффективность реакции.

Структуры полученного соединения **2** были установлены с помощью совокупности данных элементного анализа, ИК и ЯМР спектроскопии.

Для оценки антимикробной активности синтезированных и исходных соединений нами был использован диско-диффузионный метод, поскольку он относится к старейшим и наиболее распространенным методам определения чувствительности бактерий к антимикробным препаратам различной природы. Данный подход основан на способности исследуемого вещества диффундировать из пропитанного им бумажного диска в плотную питательную среду, подавляя рост микроорганизмов, посеянных по поверхности агаризованной среды. Регистрация результатов ведется по измерению диаметра зон ингибирования (задержки) бактериального роста.

Для оценки антимикробной активности соединений **1** и **2** были выбраны непатогенные штаммы грамотрицательных *Escherichiacoli*K-12 и грамположительных *Bacillus subtilis* 26D бактерий. Для выращивания данных штаммов использовали среду LB следующего состава (г/л): триптон – 10.0, дрожжевой экстракт – 5.0, NaCl – 5.0 [5]. Накопительные культуры получали при росте бактерий в течение 18 ч в жидкой среде LB на термостатированной качалке при температуре 37°С. Перед посевом данных

штаммов на плотную среду разбавляли их исходные культуры до плотности 0.5 по стандарту мутности МакФарланда, что приблизительно соответствует  $1.5 \times 10^8$  КОЕ/мл. Бактериальные суспензии вносили на плотную питательную среду LB, содержащую 2% агар-агара, в количестве 500 мкл и распределяли по поверхности с помощью шпателя. Чашки Петри с культурами выдерживали в термостате ( $T = 37^\circ\text{C}$ ) на протяжении 18 ч.

Для установления антимикробной активности исследуемых соединений **1** и **2** были использованы их растворы в ДМСО в двух концентрациях 0.1% и 1.0%. Бумажные диски выдержали в растворах данных веществ не более 30 с и помещали на поверхность питательной среды с выросшими бактериальными культурами (по 4 диска на одной чашке Петри, по 2 чашки Петри для каждого варианта концентраций). В качестве отрицательного контроля использовали раствор ДМСО, а в качестве положительного контроля – раствор антибиотика канамицина в воде (100 мг/мл). Непосредственно после аппликации бумажных дисков чашки Петри помещали в термостат ( $T = 37^\circ\text{C}$ ). Измерение диаметра зон ингибирования проводили спустя 24, 72 и 120 ч инкубации бактериальных культур с исследуемыми веществами.

Таблица 1.

Результаты экспериментов по изучению антимикробной активности веществ **1** и **2**.

В-во	Конц-я в ДМСО, %	<i>Bacillus subtilis</i> 26 D	<i>Escherichiacoli</i> K-12
		Зона ингибирования, мм	
ДМСО	–	0	0
Km	–	$40 \pm 2$	$48 \pm 3$
<b>1</b>	1.0	$7 \pm 1$	0
<b>2</b>	1.0	$13 \pm 1$	0
<b>1</b>	0.1	$10 \pm 1$	0
<b>2</b>	0.1	$12 \pm 1$	0

Наблюдаемые зоны ингибирования устанавливались в течение первых суток и далее в течение всего остального времени наблюдения оставались постоянными по величине.

На основании экспериментальных данных можно сделать вывод о том, что исследуемые соединения проявляют активность в отношении грамположительных бактерий рода *Bacillus* не оказывают заметного влияния на грамотрицательных бактерий. Введение трифторацильного фрагмента увеличивает антимикробную активность исходного соединения **1**. Причём, 10а-фенил-1-(2,2,2-трифторацетил)октагидропирроло[1,2-*a*][1,3]диазоцин-8(2*H*)-он **2** проявлял более высокую активность при всех изученных концентрациях, по сравнению со своим предшественником **1**.

#### Литература

1. Ashok D., Devulapally M.G., Gundu S., Aamate V.K., Chintalapally S. // Chem. Het. Compd. 2016. Vol.52. Iss.8. P.609-614.
2. Bassetto M., Ferla S., Pertusati F. // Future Med. Chem. 2015. Vol.7. P.527-546.
3. Shmatova O.I., Shevchenko N.E., Balenkova E.S. // Mendeleev Commun. 2013. Vol.23. P.92-93.
4. Quereshi S., Ahmad E., Pant K.K., Dutta S. // Catalysis Today. 2017. Vol.291. P.187-194.
5. Bertani G. // J. Bacteriol. 1951. Vol.62. P.293-300.

## ТРЕХКОМПОНЕНТНЫЙ СИНТЕЗ НОВЫХ АМИНОЦИАНОВ РЯДА ПИРИДОПИРИМИДИНА

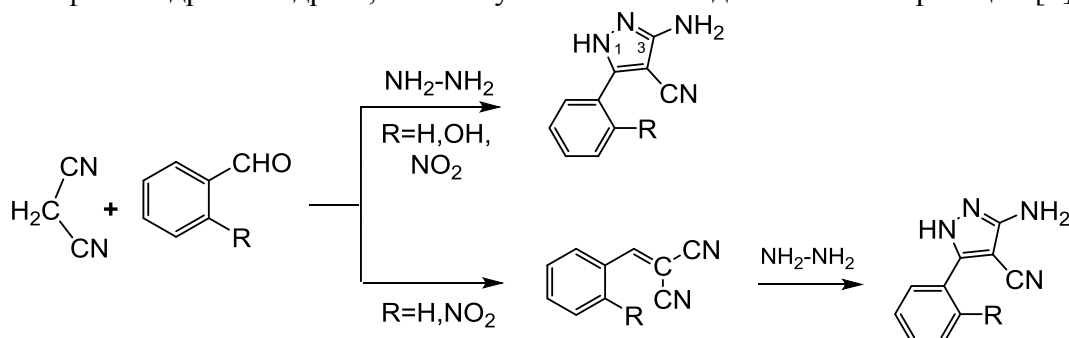
<sup>1</sup>М.А. Ивонин<sup>1</sup>, И.Р. Тюлькина<sup>1</sup>, А.А. Мещерякова<sup>2</sup>, Г.Л. Бурьгин<sup>1</sup>, В.В. Сорокин

Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского, г. Саратов, ivonin.m@list.ru

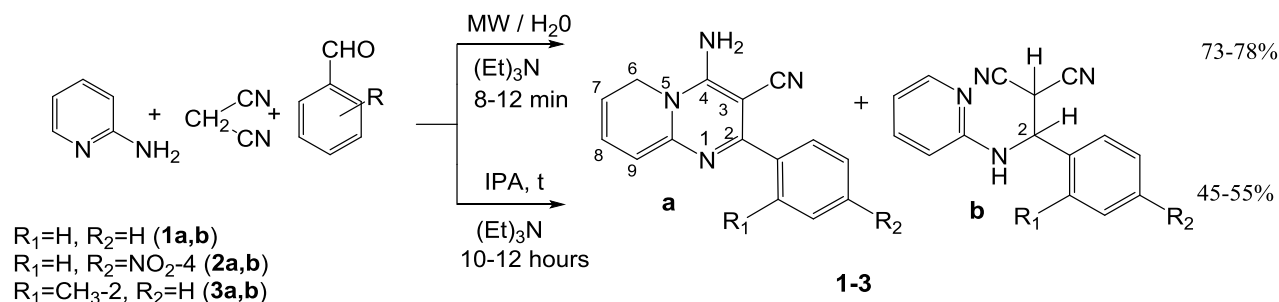
<sup>2</sup>ИБФРМ РАН

Трехкомпонентная конденсация малононитрила бинуклеофилов и карбонильных соединений в последние несколько лет активно изучается, поскольку является удобным и экологичным методом получения новых биологически активных соединений [1-4].

Ранее нами были получены аминоназиролы путём трёхкомпонентной конденсации малононитрила, ароматических альдегидов и неорганического бинуклеофила гидразингидрата, а также установлена стадийность этих реакций [5].



Подобная конденсация с 2-аминопиридином в качестве бинуклеофила мало исследовано. В связи с этим нами изучена возможность синтеза пиридо[1,2-а]пиримидинкарбонитрилов путём одностадийной трехкомпонентной конденсации 2-аминопиридина, динитрила малоновой кислоты и ароматических альдегидов (бензальдегид, п-нитробензальдегид, о-метилбензальдегид) в присутствии каталитических количеств триэтиламина в условиях микроволновой либо термической активации. Показано, что продуктом является смесь изомерных 4-амино-2-арил-6Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-3-карбонитрилов **1a-3a** и их незациклованных форм 2-(арил(пиридин-2-иламино)метил)малононитрилов **1b-3b** (Таблица).



Таблица

Условия реакции и характеристики полученной смеси 4-амино-2-арил-6Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-3-карбонитрилов **1a-3a** и 2-(арил(пиридин-2-иламино)метил)малононитрилов **1b-3b**

Продукт	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Метод синтеза	Время (мин)	T <sub>пл</sub> , °C	Выход %
<b>1a,b</b>	H	H	Δ	600	>250	47
			MW	8		73
<b>2a,b</b>	H	NO <sub>2</sub>	Δ	720	253-255	55
			MW	12		78
<b>3a,b</b>	CH <sub>3</sub>	H	Δ	660	>250	45
			MW	8		75

Строение изомерных смесей **1-3** установлено ИК, одномерными ЯМР  $^1\text{H}$  и двумерными COSY, HSQC спектрами.

В ИК спектре смеси **1a,b** ключевыми являются полосы валентных колебаний связей N-H (3352, 3313, 3211  $\text{cm}^{-1}$ ), Ar-H (3109, 3078  $\text{cm}^{-1}$ ),  $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$  (2927, 2854  $\text{cm}^{-1}$ ),  $\text{C}\equiv\text{N}$  (2208  $\text{cm}^{-1}$ ).

Ключевыми сигналами в ЯМР  $^1\text{H}$  спектрах бициклических изомеров «**a**» являются синглеты протонов первичной аминогруппы (10.16-9.14 м.д.), дублеты и триплеты протонов  $\text{H}_7$  (6.65-6.50 м.д.),  $\text{H}_8$  (6.70-6.78 м.д.),  $\text{H}_9$  (6.56-6.59 м.д.), мультиплеты сигнала  $\text{H}^6$  (3.30-4.03 м.д.), а для изомеров «**b**» - синглеты протона NH (10.02-8.76 м.д.) и дублет дублетов вицинальных протонов (6.26-5.12 м.д.). В двумерном спектре COSY ( $^1\text{H}/^1\text{H}$ ) смеси **1a,b**, для изомера «**b**» также найдены характерные корреляции между дублетами вицинальных протонов (6.03/5.17 м.д.). В HSQC ( $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ ) спектре **1a,b** присутствуют следующие корреляции:  $\text{H}_7/\text{C}_7$  (6.51/108.78 м.д.),  $\text{H}_8/\text{C}_8$  (6.70/115.30 м.д.),  $\text{H}_9/\text{C}_9$  (6.56/109.60 м.д.),  $\text{H}_{6a}\text{-H}_{6b}/\text{C}_6$  (3.32-3.36/41.85 м.д.).

Присутствие в продуктах реакции изомерных незациклизованных продуктов **1b-3b** вероятно вызвано слабой нуклеофильностью эндоциклического атома азота пиридина. Также стоит отметить, что после этапа циклизации (соед. **1a-3a**) образуется редкий и менее выгодный (чем полностью ароматическая система) гидропиридиновый фрагмент.

Нами также проведено исследование цитотоксической активности смеси **1a,b** в сравнении с исходным амином - 2-аминопиридином *in vitro* на линии клеток Vero – культуре клеток почки Африканской зеленой марышки. Влияние испытуемого вещества на жизнеспособность клеток проверяли с помощью МТТ-теста, который является стандартным методом проверки цитотоксичности различных соединений и основывается на способности бесцветной соли тетразолия (3-[4,5-диметилтиазол-2-ил]-2,5-дифенилтетразолия бромид, МТТ) восстанавливаться до окрашенного формазана в присутствии митохондриальных ферментов живых клеток.

Исходный 2-аминопиридин не оказывал существенного влияния на изменение метаболической активности клеток, относительно контрольного препарата, даже при высокой (100 мкг/мл) концентрации и длительном выдерживании (72 ч). Показатель полуингибирования ( $\text{IC}_{50}$ ) для данного соединения не выявлен. При этом полученная смесь **1a,b** напротив показала относительно высокую цитотоксичность уже спустя 24 часа инкубации ( $\text{IC}_{50} = 50$  мкг/мл).

#### Литература

1. Niknam K., Jamali A., Tajaddod M., Deris A. // Chin. Jour. of Catalysis. 2012. Vol.33. P.1312-1317.
2. Mekheimer R.A., Al-Sheikh M.A., Medrasi H.Y., Alsofyani N.H.H. // Molecules. 2018. V.23. P.619.
3. Risley V.A., Henry S., Kosyrikhina M.V., Manzanares M.R., Payan I., Downer C.D., Hellmann C.C., Van Slambrouck S., Frolova L.V. // Chemistry of Heterocyclic Compounds. 2014. Vol.50. №2. P.185-194.
4. Gladkov E.S., Sirko S.M., Musatov V.I. et al. // Chemistry of Heterocyclic Compounds. 2019. Vol.52. №12. P.1139-1144.
5. Ивонин М.А., Бычок О.Ю., Сафарова Н.В., Сорокин В.В. // ЖОХ. 2017. Т.87. №10. С.1728-1731.

# ГЕТЕРОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ КАРБАЛЬДЕГИДЫ В СИНТЕЗЕ ГИБРИДНЫХ СИСТЕМ

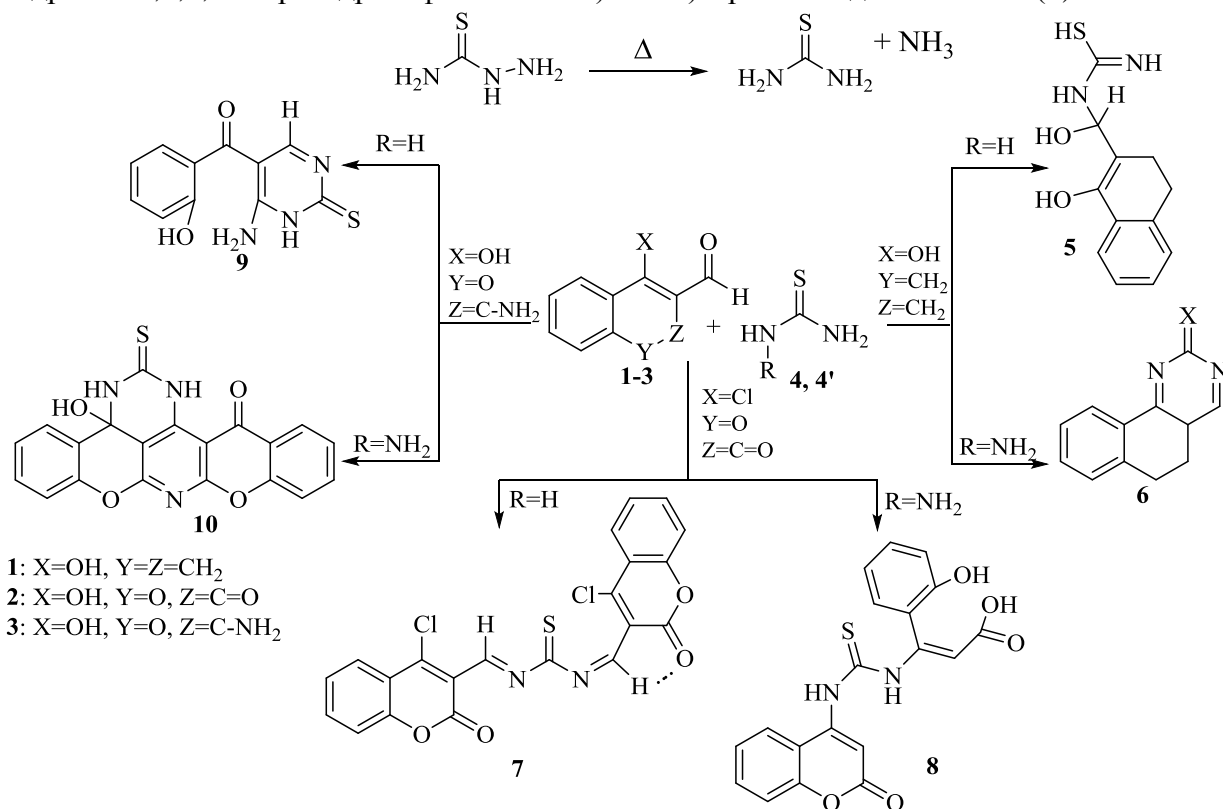
И.В. Каневская, А.Л. Иванова, О.В. Федотова

<sup>1</sup>Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского, г. Саратов, irinastrashilina@mail.ru

Анализ данных периодической печати показывает, что N,N-бинуклеофильные соединения, вступая во взаимодействие с карбонильными системами, в том числе содержащими формильную группу, приводят к формированию новых поли(аза)гетероциклических структур, включающих пиримидиновый [1-3] и другие фармакофорные фрагменты. Их присутствие в сложнопостроенных гибридных системах может значительно расширить границы практического применения вновь синтезированных веществ.

В связи с этим, нами проведено комплексное исследование поведения формил- и карбонилсодержащих (гетеро)циклических систем в реакциях с тиокарбамидом.

Нами впервые установлено, что взаимодействие 1-оксо-1,2,3,4-тетрагидронафта-лен-2-карбальдегида (1) с тиомочевинной (4) останавливается на стадии присоединения нуклеофила по карбонильной группе с образованием N-(гидрокси(1-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидронафта-лен-2-ил)метил)карбамимидтиокислоты (5).



Тиокарбамид может также генерироваться *in situ* при введении в превращения тиосемикарбазида (4'). Нами выявлено, что введение последнего в реакцию с тетрагидро-нафта-ленкарбальдегидом (1), действительно сопровождается образованием тиомочевинной 4 с присоединением азакомпоненты по альдегидной группе и последующим замыканием за счет второй аминогруппы по карбонильному фрагменту, формируя тем самым пиримидин-тионовый цикл - 5,6-дигидробензо[h]хиназолин-2(4aH)-тион (6).

Замена субстрата на хлорзамещенный гетероциклический аналог тетрагидронафта-ленкарбальдегида - 4-хлор-2-оксо-2H-хромен-3-карбальдегид (2)



позволила выявить как закономерности поведения субстратов в изучаемой реакции, так и особенности. Установлено, что в реакции с тиомочевинной хроменкарбальдегид (**2**), как и его карбоаналог, не приводит к образованию циклической пиримидиновой системы. В рассматриваемом превращении происходит лишь взаимодействие нуклеофила с альдегидной группой субстрата. Однако, в данном случае, образующийся интермедиат взаимодействует с еще одной молекулой 4-хлор-2-оксо-2*H*-хромен-3-карбальдегида (**2**) по свободной тиоамидной группе, в результате чего образуется димерная система – 1,3-бис((*E*)-(4-хлор-2-оксо-2*H*-хромен-3-ил)метил)тиомочевина (**7**).

Образование димерной молекулы путем сшивки двух фрагментов субстрата наблюдается и при введении в реакцию тиосемикарбазида. Однако, в этом случае генерируемая тиомочевина атакует другой электрофильный центр субстрата – атом углерода в положении C<sub>4</sub> хромен-2-онового кольца, что, вероятно, может быть обусловлено повышением основности среды реакции за счет выделения в процессе термолитического распада тиосемикарбазида аммиака, приводящим к снижению активности альдегидной группы. Также, в этих условиях [4] наблюдаются деформирование субстрата и раскрытие лактонных колец, что в конечном итоге приводит к формированию сложнопостроенной системы - (*E*)-3-(2-гидроксифеноил)-3-(3-(2-оксо-2*H*-хромен-4-ил)-тиоуреидо)акриловой кислоты (**8**).

Дополнительная функционализация субстрата аминогруппой сохраняет общую тенденцию поведения рассматриваемых соединений под действием тиомочевин, а именно образование пиримидинтионовых и димерных гибридных систем. Так, нами обнаружено, что при взаимодействии 2-амино-4-оксо-4*H*-хромен-3-карбальдегида (**3**) и тиомочевин (**4**) возникает 2-гидроксифенил(6-имино-2-меркапто-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метанон (**9**) через образование имина с последующей термической дециклизацией пиранонового фрагмента и далее циклизацией в конечный продукт.

При действии на 2-амино-4-оксо-4*H*-хромен-3-карбальдегид тиосемикарбазида (**4'**) образуется сложнопостроенная гибридная димерная система - 3-гидрокси-2-тиоксо-1,2,3,3а-тетрагидро-15*H*-8,10-диокса-1,3,9-триазабензо[fg]пентацен-15-он (**10**). Превращение протекает, согласно [5] через частичное деформирование субстрата, его димеризацию и присоединение тиомочевин по оксогруппе и α,β – непредельному фрагменту молекулы. Дополнительно наблюдается внутримолекулярная N-гетероциклизация.

Строение вновь синтезированных соединений установлено на основании комплексной оценки данных элементного анализа, ИК, ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, HSQC, HMBC спектроскопии.

#### Литература

1. Ryabukhin S.V., Plaskon A.S., Volochnyuk D.M. // Heterocycles. 2008. Т.75. №3. С.583-597.
2. Мажукина О.А., Платонова А.Г., Федотова О.В., Васин В.А. // ЖОрХ. 2015. Т.51. №5. С.709.
3. Страшила И.В. Мажукина О.А., Федотова О.В. // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия Химия. Биология. Экология. 2014. Т.14. Вып.3. С.30-37.
4. Elkhateeb A., Alshehri A.S., Kirsch G., Abdel-Hafez S. H. // Oriental Journal of Chemistry. 2016. Т.32. №1. С.379-384.
5. Dusemund J., Schurreit T. Säurekatalysierte // Archiv der Pharmazie. 1984. Т.317. №4. С.377-379.

## ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ФОРМИРОВАНИЯ СТРУКТУРЫ ГИПСОВЫХ ВЯЖУЩИХ МАТЕРИАЛОВ

Р.И. Кузьмина<sup>1</sup>, Н.С. Ержанова<sup>2</sup>, З.Х. Кунашева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского, г. Саратов

<sup>2</sup>Западно-Казахстанский государственный университет им. М.Утемисова г. Уральск, nurgul.yerzhanova@mail.ru

Важнейшей задачей промышленности строительных материалов является развитие эффективных, современных по дизайну строительных материалов и изделий, способных обеспечить комфортность жилья, экологическую безопасность, энергосбережение при эксплуатации, снижение стоимости строительных работ. Одним из путей решения данной задачи является расширение производства гипсовых материалов и изделий. Это обусловлено широким распространением гипсового сырья и гипсосодержащих отходов, простотой и экологичностью технологии производства гипсовых вяжущих и гипсовых материалов, изделий при более низких расходах топлива и энергии по сравнению с материалами и изделиями на других минеральных вяжущих [1].

В данной исследовательской работе были получены результаты синтеза гипсовых композиционных материалов на основе низкомарочного гипса и отходов производства. Исследования показали что в результате твердения полугидрата сульфата кальция происходит гидратация материала до двухгидрата. Это приводит к объединению раствора ионами  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{SO}_4^{2-}$ , благодаря чему появляется возможность растворения новых порции полугидрата опять до образования перенасыщенного раствора и последующего выделения из него дигидрата сульфата кальция.

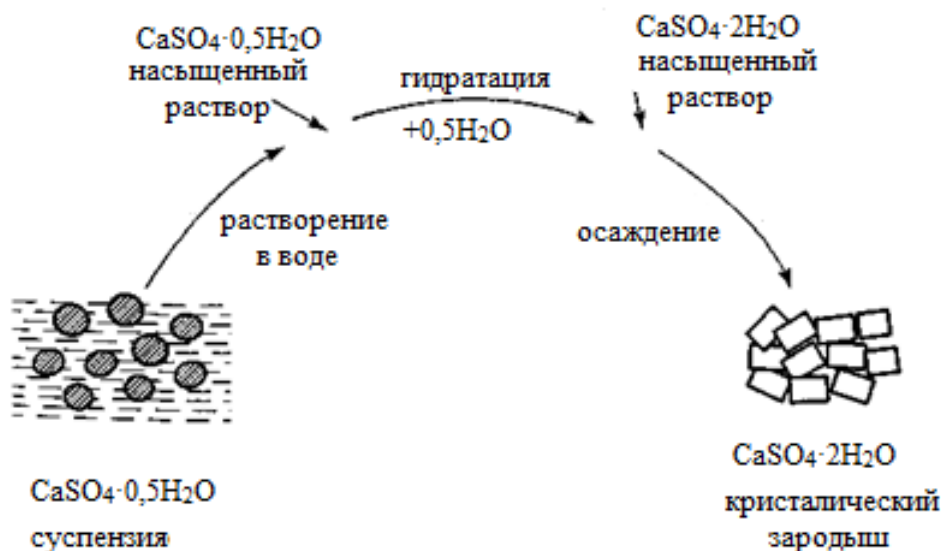


Рис. 1. Схема твердения гипсовой смеси.

На рисунке 1 показана схема твердения и гидратация двухводного гипса.

Для того, чтобы в системе образовались контакты, необходимо создать контактные зародыши. Их появление происходит в активных поверхностных центрах. При гипсовой дисперсии образование контактов происходит по следующей схеме:



где АЦ – активный центр, КЗ – контактный зародыш, К- контакт.

Гипсовые вяжущие содержат частицы с различной степенью энергетической неоднородности, обусловленной наличием разного рода дефектов структуры при твердении. Физико-химическая природа реакционной поверхности вяжущего делает ее способной связывать молекулы воды в образование гидроксид-ионов. Под влиянием поверхностных сил образуется упорядоченная структура межмолекулярных водородных связей. Термодинамическим анализом доказано, что на гидрофильной поверхности воды адсорбируются локализовано. Следовательно, и центры кристаллизации дигидрата возникают локально. Переход полугидрата в дигидрат осуществляется в области капиллярной конденсации при относительной влажности [2,3].

По данным Ребиндера и Сегаловой [4], гидратация полуводного гипса идет по схеме Ле-Шателье с образованием кристаллизационной структуры. При этом рост прочности системы обычно заканчивается несколько раньше полного перехода полуводного гипса в двухводный. Прекращение роста прочности или даже понижение ее в конечной стадии гидратации гипса объясняется частичным разрушением структуры под влиянием внутренних напряжений, возникающих в процессе направленного роста кристалликов, спаянных между собой контактами срастания и образующих сплошную кристаллизационную структуру затвердевшего гипса.

При твердении гипсового вяжущего материала, подвергнутого искусственному истощению, в качестве поверхностно-активного центра можно рассматривать поверхностные дефекты в деталях полугидрата, центры кристаллизации. Поскольку в формировании контактов присутствуют частицы двухкратного гипса, целесообразно появление контактных зародышей в центрах кристаллизации. Количество центров кристаллизации зависит от условий процесса старения [5]. Уравнение материального баланса для вышеприведенного чертежа выражено следующим образом:

$$\frac{dA}{d\tau} = J_A + J_k \cdot N_{кз} \quad (1)$$

$$\frac{dN_{кз}}{d\tau} = \mu \cdot J_k \cdot N_{кз} - m \cdot N_{кз}$$

где, A – количество активных центров;

$J_A$  – скорость обновления активных центров;

$J_k$  – скорость превращения активных центров в зародышей;

$N_{кз}$  – количество контактных зародышей;

$\mu$  – КПД;

m – коэффициент формирования контактов.

В связи с поставленной задачей изготовлены образцы композиционных материалов на основе гипса. Для синтеза были взяты следующие компоненты: основным составляющим служил гипс строительный, в качестве техногенного наполнителя - активированный карбонатный буровой шлам Карачаганакского нефтегазоконденсатного месторождения и химическая добавка – борная кислота [6]. Количество данных компонентом рассчитывались исходя от всей массы материала. Борная кислота играет роль замедлителя схватывания. Полученные образцы были подвергнуты испытаниям согласно ГОСТ 23789-79 «Вяжущие гипсовые. Методы испытаний».

Модифицированием низкомарочного строительного гипса Г4-Г6 активированным карбонатным буровым шламом и борной кислотой были получены 10 проб и исследованы физико-механические свойства созданных образцов композиционных гипсовых материалов. Было установлено, что композиционный материал состава 82 % гипс, 15 % шлам и 3 % борная кислота (82:15:3) является наиболее оптимальным для

дальнейшего использования в строительстве. Основные свойства материала зависят от варьирования состава борной кислоты и бурового шлама. С повышением карбонатного бурового шлама от 5 % до 20 % пористость гипсовых вяжущих материалов уменьшилась на 6,5 %, а плотность возросла на 40 %, так как с повышением количества карбонатного шлама возрастает возможность его проникания в гипсовую систему и построить прочный каркас. Увеличение концентрации борной кислоты показало следующее: объемное расширение уменьшилось на 1 %, пористость на 9,8 %; плотность повысилась на 0,18 г/см<sup>3</sup>, влажность на 1,4 %, прочность на 1,5 кгс/см<sup>2</sup>, коэффициент размягчения с 0,85 на 0,88, адгезия на 4,22 МПа[7]. Таким образом, были изучены физико-механические и эксплуатационные свойства композиции. А так же определена степень применения гипсовых вяжущих материалов в строительстве. Синтезированные материалы могут быть применены в двух направлениях: 1) в качестве сухой смеси для внешних и внутренних отделок; 2) для создания декоративного изделия. Степень применимости определена в соответствии с государственными стандартами и техническими требованиями к гипсосодержащим материалам.

Таким образом, на основе результатов исследования был разработан оптимальный состав композиционного материала с повышенной водостойкостью и прочностью.

#### Литература

1. Кузьмина Р.И., Широков И.П., Ромаденкина С.Б., Павлов И.С. Физико-химические свойства минеральных вяжущих на основе твердых отходов // XX Менделеевский съезд по общей и прикладной химии. Екатеринбург. 2016. С.395.
2. Талипов Н.Х. Улучшение свойства композиционных материалов на основе гипсовых вяжущих // Композиционные материалы. 2004. №2. С.147-149.
3. Строкова В.В., Череватова А.В., Жерновский И.В., Войтович Е.В. Особенности фазообразования в композиционном наноструктурированном гипсовом вяжущем // Строительные материалы. №7. 2012. С.9-13.
4. Бальзанников М.И., Каршыгаев Р.О. Техногенді шикізаттарды гипсті және гипстіцемент-пуццоланды байланыстырғыш заттарды өндіру үшін пайдалану // Қорқыт ата хабаршыс. 2016. №1. С.19-22.
5. Еремин А.В., Пустовгар А.П. Современные подходы к рентгенофазовому анализу гипсовых вяжущих // Строительные материалы. №7. 2017. С.60-62.
6. Маркелов Н.В., Кунашева З.Х., Кузьмина Р.И., Ромаденкина С.Б. Физико-химические основы переработки бурового шлама на нефтяной основе. XIII Всероссийская конференция молодых ученых с международным участием: Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии. Саратов. 2018. С. 228-230.
7. Потапова Е.Н., Исаева И.В. Строительные материалы. Повышение водостойкости гипсового вяжущего // Научно-технический и производственный журнал. 2012. С.20-23.

# ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА МИНЕРАЛЬНО-БИТУМНОГО КОМПОЗИЦИОННОГО МАТЕРИАЛА НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДСТВЕННОГО ОТХОДА НЕФТЕГАЗОКОНДЕНСАТНОГО МЕСТОРОЖДЕНИЯ ЗАПАДНОГО КАЗАХСТАНА

З.Х. Кунашева<sup>1</sup>, Р.И. Кузьмина<sup>2</sup>, С.Б. Ромаденкина<sup>2</sup>, А.Ж. Мусаева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Западно-Казахстанский государственный университет им. М.Утемисова, г. Уральск

<sup>2</sup>Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского, г. Саратов, kunasheva@mail.ru

За последние десятилетия на нефтегазовых отраслях производства остро стоит проблема переработки и утилизации отходов добычи и переработки углеводородного сырья. Экологический Кодекс РК (гл.42, статья 288) предъявляет все большие требования для соответствия нормам и разработке методов утилизации отходов и наилучших доступных технологий для обращения с буровыми отходами, буровыми и нефтяными шламами и другими видами отходов. Предварительный анализ литературных данных соответствующей отрасли показали, что стратегия по переработке и хранению буровых отходов многих месторождений газонефтедобывающих стран во временных чеках не соответствуют требованиям наилучших доступных технологий, требованиям проекта месторождений или действующему законодательству. Основным методом утилизации твердых отходов (ТО) является сжигание. Термический метод обезвреживания ТО сопровождается образованием большого количества вторичных отходов – шлаков и летучей золы, состав которых зависит от исходного состава ТО. Кроме шлака и летучей золы присутствуют продукты реакции, образующиеся в результате взаимодействия специальных реагентов (СаО, Са(ОН)<sub>2</sub> и др.), используемых на мусоросжигательных заводах для нейтрализации содержащихся в бытовых отходах и в дымовых газах вредных веществ (сера, диоксид серы, хлороводород, фтороводород) [1-2]. Золы и шлаки от сжигания твердых бытовых отходов занимают одно из первых мест по объемам накопления среди прочих промышленных отходов [3]. Необходимость полезного использования золошлаковых отходов обуславливается не только экономическими причинами, но и требованиями экологической безопасности. Использование золы и шлаков в качестве промышленного сырья, инертного материала в строительстве, компонента строительных материалов в целом во всех странах невелико, причем в последнее время наблюдается спад ранее достигнутых показателей. Так, годовое полезное потребление золы и шлаков в последние годы составляет ~ 4% от количества образующихся отходов, а в развитых странах этот показатель достигает 50 – 90% [4-5].

Целью работы являлось изучение возможности получения минерального вяжущего на основе отходов установки утилизации твердых производственных отходов нефтегазоконденсатного месторождения Карачаганак, включая ТБО и буровой шлам.

Объектом исследования стали обезвоженный буровой шлам и зола, полученная с установки утилизации твердых отходов, включая ТБО и буровой шлам. Сжигание проводилось при атмосферном давлении в диапазоне температур 1600 – 2000 °С, в зависимости от типа поступающих на установку отходов. Для определения фазового состава образца золы ТБО проведен рентгенофазовый анализ.

Исследование величины удельной поверхности проводилось по методу низкотемпературной адсорбции азота. Введением 15% масс. воды в навеску золы ТБО получена однородная паста, из которой приготовлено 5 образцов размерами 40x40x160 мм для испытания на предел прочности при сжатии согласно ГОСТ125-79 для гипсовых вяжущих. Формирование образцов проведено при постоянном давлении 8 МПа, температуре 25°С, время до проведения испытания составило 2 ч. Методом

рентгенофазового анализа установлены фазовые составы обезвоженного бурового шлама (рентгенограмма приведена на рис. 1) и образцов золы ТБО (рис. 2). Идентификация фаз проводилась в соответствии с картотекой по Дифракционному Анализ Порошков Международного Центра по Дифракционным Данным (ICSD).

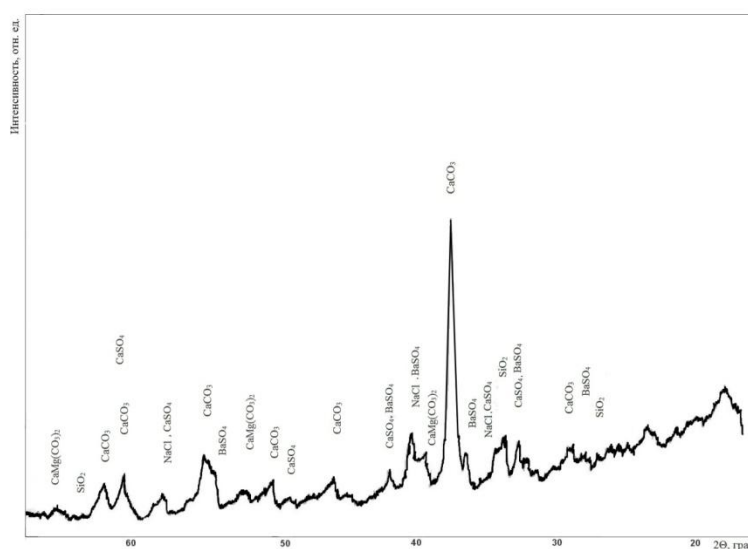


Рис. 1. Рентгенограмма образца обезвоженного бурового шлама.

Установлено наличие сигналов соответствующих следующим соединениям:  $\text{CaCO}_3$  – кальцит,  $\text{NaCl}$  – галит,  $\text{BaSO}_4$  – барит,  $\text{CaMg}(\text{CO}_3)_2$  – доломит. Анализ элементного состава показал наличие цинка, хрома, меди, никеля, и отсутствие ртути, мышьяка, кадмия, свинца [6]. Изученный химический состав свидетельствует об экологической безопасности исследованного твердого отхода и отсутствии ограничений по его вторичному использованию.

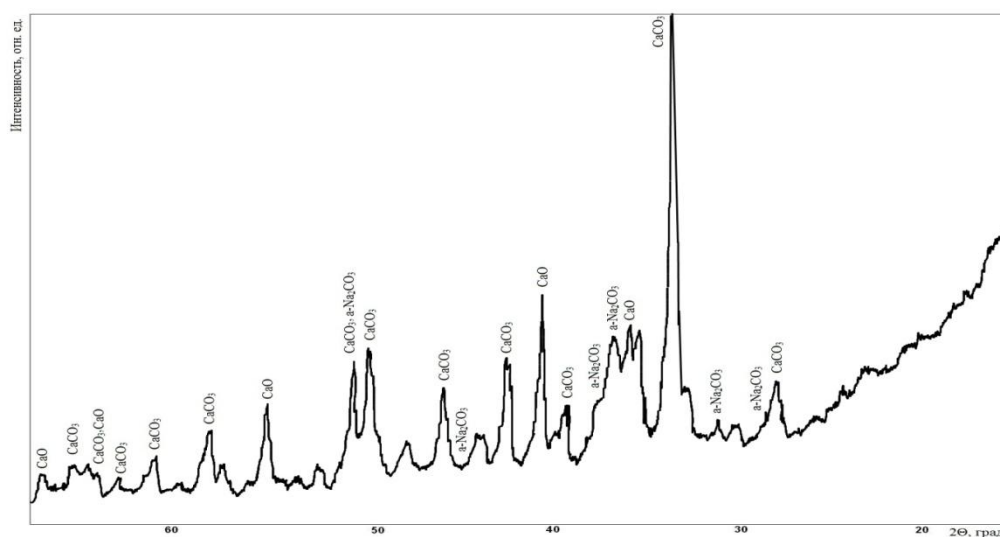


Рис. 2. Рентгенограмма образца золы ТБО.

Наличие в составе как золы ТБО так и обезвоженного бурового шлама большой доли кальцита  $\text{CaCO}_3$ , играющего роль инертного наполнителя, уменьшает эффект усадки при затвердевании системы, которая может иметь негативное влияние на качество материала (растрескивание штукатурного слоя на твердой поверхности). Это также позволит использовать осушенный буровой шлам в качестве добавки к минеральному вяжущему.

Удельная поверхность исследуемого образца многократно превышает значения данного показателя для используемых в промышленности золошлаковых отходов. Данная характеристика обуславливается тем, что термообработка исследуемых образцов проводилась в два этапа с использованием вращающейся печи. Это позволяет получить в итоге более однородную минеральную смесь, с улучшенными вяжущими свойствами.

Эксплуатационные свойства образцов вяжущего, полученного из золы ТБО, сопоставлены с эксплуатационными свойствами гипсовых вяжущих, обладающих широким спектром применения в промышленности.

Таблица 2.

Значения предела прочности при сжатии образцов минерального вяжущего

№	Зола ТБО, мас. %	Вода, мас. %	Предел прочности при сжатии при температуре 20°С <sub>CR20</sub>	
			кг/см <sup>2</sup>	МПа
1	85	15	92	9,2
2	85	15	84	8,4
3	85	15	87	8,7
4	85	15	89	8,9
5	85	15	90	9,0
Гипс Г-7 по ГОСТ 125-79	-	15	≥70	≥7,0

Из табл. 2 видно, что среднее значение предела прочности составляет 88 кг/см<sup>2</sup>, что соответствует гипсовым вяжущим марки Г-7. Соответственно, зола ТБО может применяться для изготовления строительных изделий, штукатурных работ, затирки швов и изготовления форм и моделей в различных областях промышленности.

#### Литература

1. Гонопольский А.М., Дыган М.М., Тимофеева А.А. Некоторые физико-химические свойства золошлаковых отходов мусоросжигательных заводов // Экология и промышленность России. 2008. №.7. С.36-39.
2. Кузьмина Р.И., Широков И.П., Ромаденкина С.Б., Павлов И.С. Физико-химические свойства минеральных вяжущих на основе твердых отходов. XX Менделеевский съезд по общей и прикладной химии. Екатеринбург. 2016. С.395.
3. Попов Н.Н. Строительные материалы и изделия // Москва: Высшая школа. 2005. 438с.
4. Кунашева З.Х., Кузьмина Р.И., Ромаденкина С.Б., Ерошев О.Ж. Минерально-битумный композиционный материал на основе бурового шлама // Управление муниципальными отходами как важный фактор устойчивого развития мегаполиса. 2018. №1. С.124-126.
5. Коваленко Н.Е., Калиниченко А.Ю. Утилизация золошлаковых отходов от сжигания ТБО в качестве компонентов строительных материалов. Вестник Северо-Кавказского государственного технического университета. 2011. №3(28). С.65-69.
6. Кунашева З.Х., Ержанова Н.С. Водостойкие модифицированные композиционные материалы на основе местных сырьевых ресурсов // Материалы научно-практической конференций «Ивановские чтения». – Уральск. 2017. С.202-207.

# ХИМИЧЕСКОЕ СТРОЕНИЕ – БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ: БИОТЕСТИРОВАНИЕ КАРБО- И N-ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

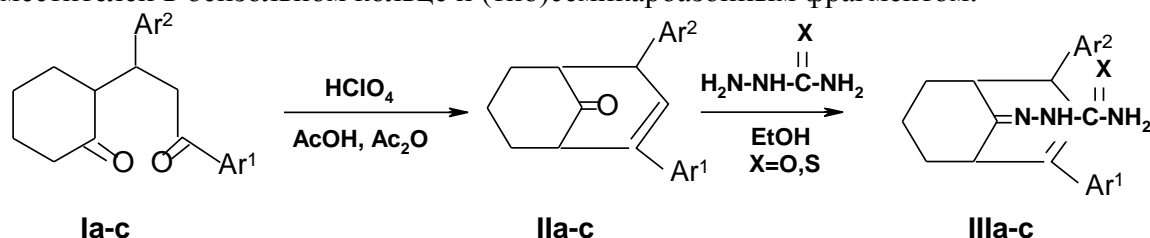
Н.В. Пчелинцева, Я.Г. Крылатова, С.Д. Баталин, В.В. Коробко, Н.В. Миронова

<sup>1</sup>Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского, г. Саратов, PchelinzevaNV555@mail.ru

К настоящему времени выявлен ряд функциональных групп и целых фрагментов, введение которых в молекулу потенциального биологически активного вещества придает ему нужную биоактивность. Например, бициклононеновый и пиридиновый фрагменты, часто встречающиеся в природных БАВ, способствуют проявлению рострегулирующего или фунгицидного действия [1-3]. Введение атомов галогена, гидроксильной или азотсодержащей группы в структуру карбо- или гетероцикла позволяет усилить биодействие. В разработке целевых структур и методов их получения участвуют специалисты по органической, биоорганической химии, химии природных и биологически активных соединений, биологи, физиологи, технологи. Работа синтетиков заключается в лабораторной разработке путей и методов синтеза целевого вещества и его близких структурных аналогов, их отборе по устойчивости, простоте получения, выходу, растворимости и технико-экономическим показателям. Биологи осуществляют биотестирование синтезированных соединений и предлагают для продолжения углубленных испытаний наиболее перспективные вещества, обладающие высокой физиологической активностью и не проявляющие при этом токсичности и других побочных эффектов. Таким образом, вместе химики и биологи изучают взаимосвязь «химическое строение-свойство» в варианте «структура-биодействие».

Следует признать, что известные методы получения 2,4-диарилбицикло[3.3.1]нон-2-ен-9-онов и триарилпиридинов нельзя признать эффективными. Поэтому поиск новых методов получения функционально замещенных бициклононенов и пиридинов имеет большое значение как с точки зрения развития фундаментальной химии карбо- и гетероциклов, так и с точки зрения препаративной органической химии, органического синтеза практически полезных соединений.

Выявление биологической активности проводилось в рядах соединений, синтезированных нами на основе 2-пентен-, пентан-1,5-дионов и их конденсированных аналогов. Так, при нагревании 2-(3-оксо-1,3-диарилпропил)-1-циклогексанонов Ia-c с хлорной кислотой в смеси уксусной кислоты и уксусного ангидрида выделены продукты карбоциклизации - 2,4-диарилбицикло[3.3.1]нон-2-ен-9-оны IIa-c [4]. Впервые при кипячении кетонов IIa-c в абсолютном этаноле с добавлением ацетата натрия с семикарбазидом или его тиоизоологом с выходами 70-86% получены семикарбазон 2,4-дифенилбицикло[3.3.1]нон-2-ен-9-она IIIa, тиосемикарбазон 2-(4'-хлорфенил)-4-фенилбицикло[3.3.1]нон-2-ен-9-она IIIб и тиосемикарбазон 2-фенил-4-(4'-метоксифенил)-бицикло[3.3.1]нон-2-ен-9-она IIIс, отличающиеся характером заместителей в бензольном кольце и (тио)семикарбазонным фрагментом.

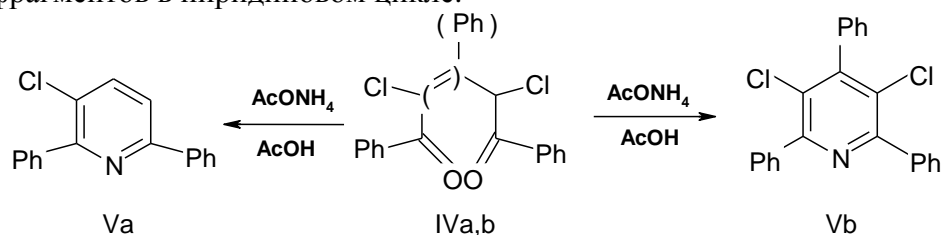


a Ar<sup>1</sup>=Ar<sup>2</sup>=Ph, X=O; b Ar<sup>1</sup>=4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Ar<sup>2</sup>=Ph, X=O; c Ar<sup>1</sup>=4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Ar<sup>2</sup>=Ph, X=S

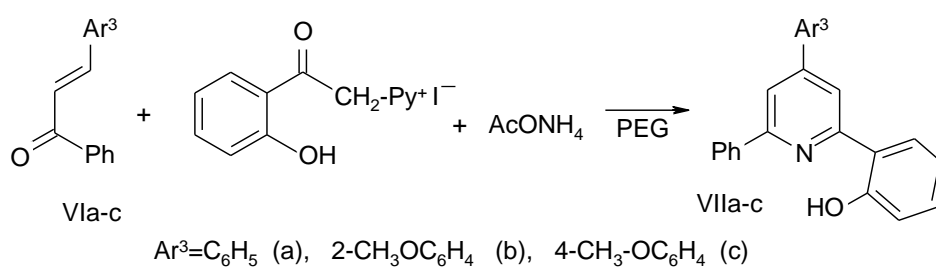
На основе 2,4-дихлорпентан- и 2,4-дихлор-2-пентен-1,5-дионов IVa,b впервые получены в условиях реакции Чичибабина [5] 2,6-дифенил-3-хлорпиридин Va и 2,4,6-



трифенил-3,5-дихлорпиридин Vb, отличающиеся количеством атомов галогена и фенильных фрагментов в пиридиновом цикле.



В ряду триарилзамещенных особый интерес представляют гидроксидарилпиридины VIIa-c, впервые полученные нами в модифицированных условиях реакции Крёнке [6] – многокомпонентным превращением при нагревании халкона VIa-c, соли 2-гидрокси-фенацилпиридиния и ацетата аммония в среде полиэтиленгликоля, что соответствует положениям концепции «зеленой химии».



Введение гидроксильных групп в состав бензольного или пиридинового цикла составляет часть принятой нами стратегии при дизайне биологически активных веществ в целях дальнейшего их биотестирования. Известно, что 2-(2-гидроксифенил)-4,6-диарилпиридины находят использование в качестве пестицидных агрохимикатов [7].

Объектом исследования служили проростки яровой мягкой пшеницы *Triticum aestivum* L. сорта Саратовская 36. Для изучения влияния испытуемых соединений на рост растений неповрежденные, выровненные по размеру семена, характеризующиеся всхожестью  $\geq 95\%$ , проращивали в воде в течение 48 часов, затем переносили на водные растворы испытуемых веществ в концентрациях  $10^{-6}$ ,  $10^{-9}$  и  $10^{-12}$  М. Контролем служили растения, выращенные на дистиллированной воде.

Для оценки физиологической активности испытуемых соединений использовали сравнительный анализ морфометрических показателей роста корневой системы и побега семидневных опытных и контрольных растений. Определение количественного содержания фотосинтетических пигментов в пластинке первого листа десятидневных проростков проводили спектрофотометрическим методом.

Исследование физиологической активности (тио)семикарбазонов 2,4-диарилбицикло[3.3.1]нон-2-ен-9-онов (IIIa-c) показало, что испытуемые соединения оказывают положительное влияние на рост корневой системы (за исключением IIIb в концентрации  $10^{-12}$  М и IIIa в концентрации  $10^{-6}$  М). Стимулирующим рост побега эффектом обладают IIIa в концентрации  $10^{-9}$  М и IIIc в концентрации  $10^{-12}$  М. Показатель корнеобеспеченности, характеризующий устойчивость проростка к неблагоприятным условиям окружающей среды [8], во всех вариантах опыта превышал контрольные значения.

Установлено, что растворы (тио)семикарбазонов 2,4-диарилбицикло[3.3.1]нон-2-ен-9-онов (IIIa-c) в концентрации  $10^{-6}$  М способствуют повышению содержания хлорофилла b и снижению соотношения хлорофиллов a/b, что свидетельствует о повышении светособирающей способности листа в области дальнего красного света, определяя адаптационную способность к изменениям освещенности [9].

Сравнительный анализ результатов биотестирования позволяет заключить, что монохлорпиридин Va и дихлорпиридин Vb обладают физиологической активностью в отношении растительных организмов. Различный характер влияния тестируемых соединений на показатели роста и развития первичной корневой системы, связан с концентрацией действующего вещества и обусловлен количеством атомов галогена и фенильных фрагментов в пиридиновом кольце. Так установлено, что в большей степени стимулирующее действие на рост корневой системы в длину испытываемые растворы проявляют в концентрации  $10^{-6}$  М. Сравнение их действия показало, что максимальным положительным эффектом обладает монохлорпиридин Va, в пиридиновом кольце которого на один атом хлора и одну фенильную группировку меньше, по сравнению с дихлорпиридином Vb. Линейной зависимости «доза-эффект» не наблюдается.

Установлена возможность использования (тио)семикарбазонов 2,4-диарилбицикло[3.3.1]нон-2-ен-9-онов IIIa-c и хлорпиридинов Va,b в качестве регуляторов роста растений. С введением гидроксильных и метоксильных групп в структуру бензольных колец триарилпиридинов VIIa-c, не содержащих атомов хлора открывается перспектива проведения новых биоиспытаний.

#### Литература

1. Spessard S.J., Stoltz B.M. // *Organic Letters*. 2002. Vol.4. №11. P.1943-1946.
2. Whitehead T.P., Havel C., Metayer C., Benowitz N.L., Jacob P. // *Chem. Res. Toxicol.* 2015. Vol.90. №28. С.1007.
3. Коробко В.В., Пчелинцева Н.В., Лунёва М.А., Самсонова Е.А. *Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Химия. Биология. Экология.* 2017. Т.17. №1. С.83-90.
4. Пчелинцева Н.В., Колеватова Я.Г., Маркова Л.И., Федотова О.В., Решетов П.В. // *ЖОрХ.* 2008. Т.44. №9. С.1283-1286.
5. Пчелинцева Н.В., Харченко В.Г., Маркова Л.И., Федотова О.В. // *ХГС* 2003. №9. С.1283-1304.
6. Kröhnke F., Zecher W. // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1962. №1. P.626.
7. Kang S., Song B., Wu J., Zeng S., Yang S. // *European journal of medicinal chemistry.* 2013. №67. С.14-18.
8. Коробко В.В., Степанов С.А. // *Вопросы биологии, экологии, химии и методики обучения: Сборник научных статей. Вып. 19. Саратов.* 2017. С.3-6.
9. Мокронос А.Т., Гавриленко В.Ф., Жигалова Т.В. *Фотосинтез: Физиолого-экологические и биохимические аспекты* // *M.ACADEMIA.* 2006. 448 с.

## НЕОБЫЧНЫЕ ОКИСЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ ВИЦИНАЛЬНЫХ АМИНОАМИДОВ РЯДА ТИЕНО[2,3-*b*]ПИРИДИНА

Т.А. Строганова, В.К. Василин, Б.К. Гариева, Г.Д. Крапивин

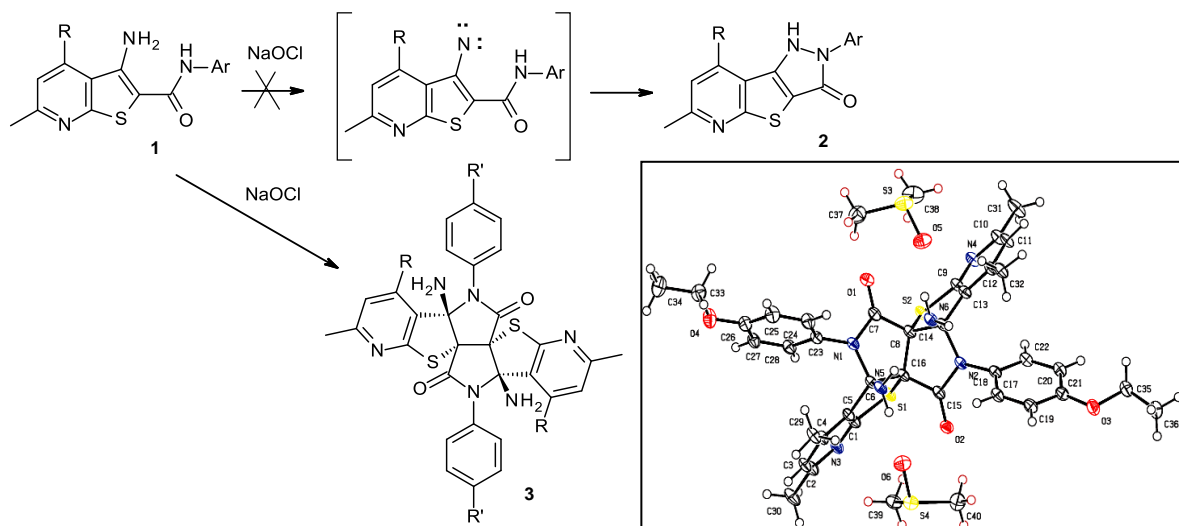
Кубанский государственный технологический университет, г. Краснодар,  
tatka\_s@mail.ru

В продолжение исследований внутримолекулярных циклизаций в ряду 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамидов, приводящих к образованию полиядерных конденсированных систем [1-4], нами изучено взаимодействие вторичных 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамидов с водным раствором гипохлорита натрия.

Выбор в качестве реагента гипохлорита натрия объясняется, с одной стороны, возможностью его применения для генерации нитрена из аминогруппы [5,6], с другой стороны, его использованием в качестве хлорирующего агента [7,8] или окислителя [9,10].

Установлено, что реакция аминамидов **1** с водным раствором NaOCl гладко протекает при комнатной температуре, приводя к образованию димеров **3** (9 примеров), структура которых была установлена методом РСА (Схема 1).

Схема 1

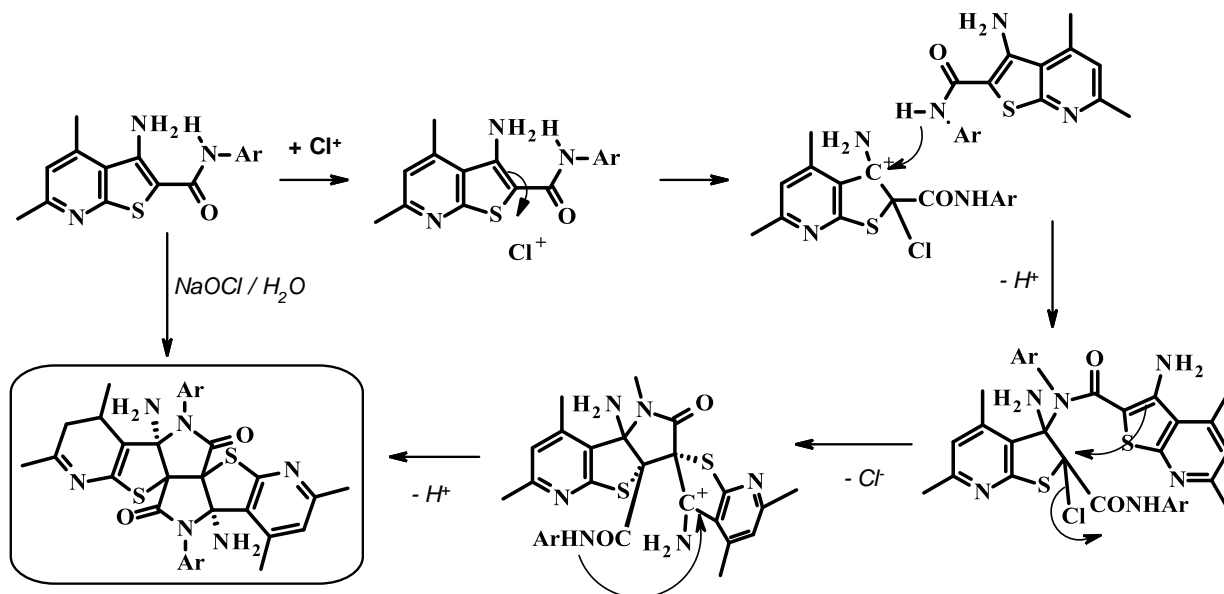


По данным РСА система имеет четыре ангулярноконденсированных пятичленных цикла, включающих четыре асимметрических атома углерода.

Аминогруппы располагаются практически параллельно друг другу по одну сторону волнообразного тетрациклического кора и связаны в кристалле внутримолекулярной водородной связью. Расстояние между атомами азота аминогрупп составляет 3 Å, в результате соединения приобретают свойства протонных губок.

По нашему мнению, гипохлорит натрия играет роль источника Cl<sup>+</sup>, а начальной стадией данной реакции является атака электрофила – катиона Cl<sup>+</sup> по α-положению π-избыточного тиофенового кольца (Схема 2).

Схема 2



Для синтезированных соединений осуществлен прогноз спектра целевой биологической активности с использованием QSAR-базы «Microcosm BioS», разработанной во ФГБОУ ВО "Волгоградский государственный медицинский университет" Минздрава России [11].

#### Литература

1. Stroganova T.A., Vasilin V.K., Krapivin G.D. // Synlett. 2016. Vol.27. Iss.10. P.1569-1571.
2. Vasilin V.K., Kanishcheva E.A., Stroganova T.A., Krapivin G.D. // Synlett. 2015. Vol.26. Iss.6. P.755-758.
3. Kanishcheva E.A., Vasilin V.K., Kasimova D.R., Stroganova T.A., Krapivin G.D. // Chem. Heterocycl. Comp. 2013. Vol.48. P.1883-1885.
4. Kanishcheva E.A., Vasilin V.K., Stroganova T.A., Krapivin G.D. // Chem. Heterocycl. Comp. 2013. Vol.49. P.1378-1390.
5. Zey R.L. J. // Heterocyclic Chem. 1988. Vol.25. P.847.
6. Dyall L.K. Aust. J. // Chem. 1984. Vol.37, P.2013.
7. Blacker A.J., Jolley K.E. // Beilstein J. Org. Chem. 2015. Vol.11. P.2408-2417.
8. Hopkins C.Y., Chisholm M.J. // Can. J. Res. 1954. Vol.24. Sec.B. P.208-210.
9. Bijudas K., Bashpa P., Bibin V.P., Nair L., Priya A.P., Aswathy M., Krishnendu C., Lisha P. // Bull. Chem. React. Eng.& Catal. 2015. Vol.10. Iss.1. P.38-42.
10. Bright Z.R., Luyeye C.R., Morton A.Ste.M., Sedenko M., Landolt R.G., Bronzi M.J., Bohovic K.M., Gonser M.W.A., Lapainis Th.E., Hendrickson W.H. // J. Org. Chem. 2005. Vol.70. P.684-687.
11. Vassiliev P.M., Spasov A.A., Kosolapov V.A., Kucheryavenko A.F., Gurova N.A., Anisimova V.A. // Application of Computational Techniques in Pharmacy and Medicine / Eds. L. Gorb, V. Kuz'min, E. Muratov / Challenges and Advances in Computational Chemistry and Physics / Ed. J. Leszczynski. Vol.17. Dordrecht (Netherlands): Springer Science + Business Media. 2014. P. 369-431.

*Исследования выполнены при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации, соглашение 4.6087.2017/БЧ.*

# Стендовые доклады

## EFFICIENT SYNTHESIS OF HEXAHYDRO-1,3,5-TRIAZINES ON THE BASIS OF N-ALKYL-1,5,3-DIOXAZEPANES

A.V. Kletskov<sup>1</sup>, F.I. Zubkov<sup>1</sup>, M.V. Grudova<sup>1</sup>, Ju.S. Sokolova<sup>1</sup>, E.V. Nikitina<sup>1</sup>,  
A.A. Sinelshchikova<sup>2</sup>, M.S. Grigoriev<sup>2</sup>, V.P. Zaytsev<sup>1</sup>

<sup>1</sup>RUDN University, Moscow, avkletskov@gmail.com

<sup>2</sup> IPCE RAS, Moscow

Symmetrical N-substituted hexahydro-1,3,5-triazines were shown to be useful intermediates in organic synthesis, serving as synthons for corresponding aldimines, which could be generated on their basis in situ 1-4. Sufficiently low amount of information is available for approaches to the synthesis of N-unsymmetrical substituted hexahydro-1,3,5-triazines. Corresponding starting materials should be water-soluble 5, or the use of relatively harsh conditions is required 6.

Herein we report a mild procedure for the synthesis of various 1,3,5-triazines through water-stable metal-containing Lewis acids catalyzed transformation of N-alkyl-1,5,3-dioxazepanes (Figure 1).

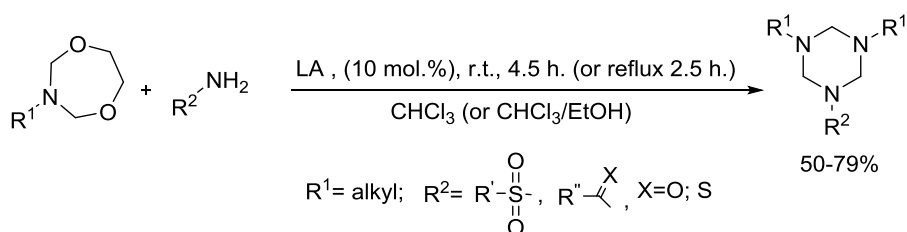


Figure 1. Synthesis of triazines on the basis of N-alkyl-1,5,3-dioxazepanes.

Reported procedure tolerates a sufficiently wide range of substituents and allows to obtain desired compounds with yields from satisfactory to good. Representatives of synthesized compounds were submitted for bioscreening.

### References

1. Ha H.-J., Koo L.W. // *Heterocycles*. 2002. Vol.57. P.1525-1538.
2. Ji D., Sun J. // *Org. Lett.* 2018. Vol.20. P.2745-2748.
3. Ji D., Wang C., Sun J. // *Org. Lett.* 2018. Vol.20. P.3710-3713.
4. Chen L., Liu K., Sun J. // *RSC Adv.* 2018. Vol.8. P.5532-5535.
5. Tartakovsky V.A. et al. // *Russ. Chem. Bull.* 2000. Vol.49. P.1082-1085.
6. Ziegler E., Ruf W. // *Zeitschrift für Naturforsch. B.* 1975. Vol.30. P.951-953.

*This work was supported by the Russian Foundation for Basic Research (project No 19-03-00807 A) and RUDN University Program 5–100.*

# АРИЛМЕТИЛЕНБИС-4-ГИДРОКСИ-6-МЕТИЛ-2*H*-ПИРАН-2-ОНЫ В РЕАКЦИИ КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЯ С АЦЕТАТОМ МЕДИ(II)

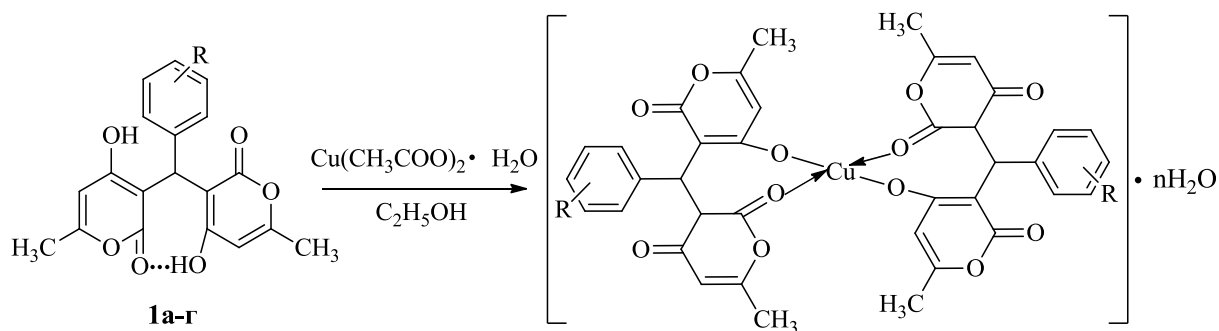
Е.М. Арзямова, И.В. Каневская, О.В. Федотова

Саратовский национальный исследовательский государственный университет им. Н.Г.Чернышевского, г. Саратов, katerina285@yandex.ru

Широкое применение комплексов переходных металлов в биохимии делает актуальными исследования, направленные на получение и изучение свойств новых гетеросистем лиганд-металл. При этом синтез органических комплексных соединений переходных металлов, имеющих в своем составе кислород и азот, вызывает интерес благодаря широкому спектру биологической активности лигандов, в том числе включающих в координационную сферу 2*H*-пиран-2-оны. Чрезвычайно обширна возможность их применения в фармакологии и медицине [1]. Комплексы 2*H*-пиран-2-онов с такими металлами как железо(III), никель(II), кобальт(II), медь(II), палладий(II) обладают антимикробной, противоопухолевой, противогрибковой активностями.

В настоящей работе изучена возможность арилметилденбис-4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-онов выступать в качестве лигандов при комплексообразовании с ацетатом меди(II).

Нами впервые получены комплексы для арилметилденбис-4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-онов **1а-г** методом изменения лигандного окружения моногидрата ацетата меди(II) в этаноле.



$n=4$  R= H (а), 3- $\text{NO}_2$  (г)

$n=3$  R= 4- $\text{OCH}_3$  (б), 4- $\text{Cl}$  (в)

Установлено, что при взаимодействии метилденбиспиран-2-онов **1а-г** с моногидратом ацетата меди(II) с учетом установленного для них строения в виде диенольных форм образуются бидентатные комплексные соединения **2а-г** с включением во внешнюю сферу трех или четырех молекул кристаллизационной воды, что подтверждается эндотермическим эффектом и соответствующей убылью массы на термогравиметрической кривой. Согласно данным термогравиметрического анализа (ТГА) для комплексов **2а-г** их термическое разложение начинается с эндотермических эффектов при 130 (**2а**), 140 (**2б**), 110 (**2в**), 120°C (**2г**), свидетельствующих о потере кристаллизационных молекул воды. В случае комплексов **2а,г** потеря массы составила 8.5 и 9.0%, в то время, как для комплексов **2б,в** потеря массы равна 6.0 и 6.2%, что отвечает наличию четырех и трех молекул кристаллизационной воды в их структуре соответственно. При дальнейшем нагревании происходит ступенчатое плавление с разложением при 220 и 490 (**2а**), 220 и 470 (**2б**), 200 и 500 (**2в**), 180 и 420 °C (**2г**) с последующим выгоранием органической части молекулы. Конечным продуктом термораспада комплексов **2а-г** является оксид меди(II), что согласуется с убылью массы на кривой термогравиметрии.

Согласно данным ИК спектроскопии можно полагать, что образование комплексов **2а-г** происходит при участии двух молекул лигандов **1а-г** за счет депротонированных енольных групп пиран-2-оновых фрагментов и лактонных карбонильных групп в каждой из задействованных молекул. При этом в кристаллическом состоянии происходит разрушение хелатной диенольной формы субстрата и переход каждого из её гетерофрагментов в таутомерную диоксоформу, о чем свидетельствует уширенная полоса поглощения при  $1700-1690\text{ см}^{-1}$ , соответствующая карбонильным и лактонным функциональным группам. Интенсивность колебаний  $\nu_{\text{C=O}}$  лактонных групп падает по сравнению с таковой в спектрах исходных соединений, вероятно, из-за связывания координационными связями с медью. Вместо интенсивной полосы поглощения в спектре лиганда при  $3420\text{ см}^{-1}$  ( $\nu_{\text{OH}}$ ) появляется гипсохромно смещенная полоса при  $3429\text{ см}^{-1}$ , что соответствует наличию кристаллизационной воды в комплексах.

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  (ацетон- $d_6$ ) комплексов **2а-г** набор сигналов винильных и метиновых протонов, протонов ароматических колец и метильных групп идентичен таковым для лигандов **1а-г** с характерным уширением всех сигналов диенольной таутомерной формы и смещением метиновых протонов в сильное поле на  $0.2-0.3$  м.д., что характерно для хелатных комплексов с медью [2,3].

В УФ спектрах комплексов меди(II) обнаружена характеристическая полоса при  $298\text{ нм}$ , претерпевающая батохромное смещение по сравнению с таковой в исходном лиганде и относящаяся к запрещенным по симметрии  $\pi-\pi^*$  переходам ароматических колец. Полоса с  $\lambda_{\text{max}}$   $247\text{ нм}$  соответствует  $n-\pi^*$  переходу в  $\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{-O-}$  фрагменте комплекса.

Таблица 1.

Данные УФ спектроскопии для комплексов меди(II) **2а-г** и их лигандов **1а-г** в ацетонитриле

№ лиганда	$\lambda_{\text{max}}$ , нм (А)	№ комплекса	$\lambda_{\text{max}}$ , нм (А)
<b>1а</b>	293.5 (2.181)	<b>2а</b>	247.0 (1.36)
			298.0 (2.24)
<b>1б</b>	292.5 (1.79)	<b>2б</b>	246.5 (1.90)
			298.5 (2.84)
<b>1в</b>	295.5 (1.82)	<b>2в</b>	246.5 (0.78)
			298.5 (1.18)
<b>1г</b>	285.5 (1.95)	<b>2г</b>	246.0 (1.53)
			296.5 (2.26)

Таким образом, комплексообразование арилметиленис-4-гидрокси-6-метил-2Н-пиран-2-онов с ацетатом меди(II) завершается формированием бидентатных комплексов за счет оксогрупп лиганда.

#### Литература

1. Jadhav S.M., Shelke V.A., Munde A.S., Shankarwar S.G., Patharkar V.R., Chondhekar T.K. // J. Coord. Chem. 2010. Vol.63. №23. P.4153-4164.
2. Ахметова В.Р., Ахмадиев Н.С., Нуртдинова Г.М., Яныбин В.М., Глазырин А.Б., Ибрагимов А.Б. // ЖОХ. 2018. Т.88. №7. С.1126-1132.
3. Бабашкина М.Г. Автореф. Дис. ... канд. хим. наук. М. 2006. 19 с.

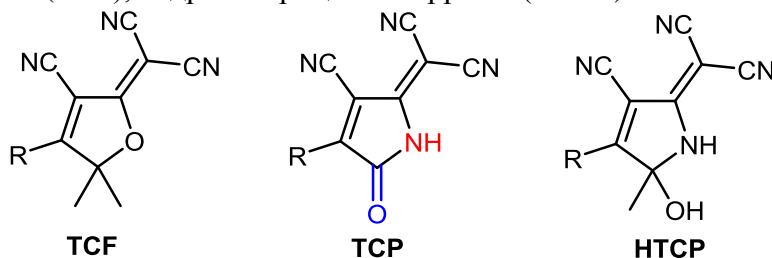
# НАПРАВЛЕННЫЙ СИНТЕЗ НОВЫХ 4-ЦИАНОЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРРОЛА, СОДЕРЖАЩИХ 2-ОКСО-3-ИЛИДЕНМАЛОНОНИТРИЛЬНЫЙ ФРАГМЕНТ

М.Ю. Беликов, А.Г. Миловидова

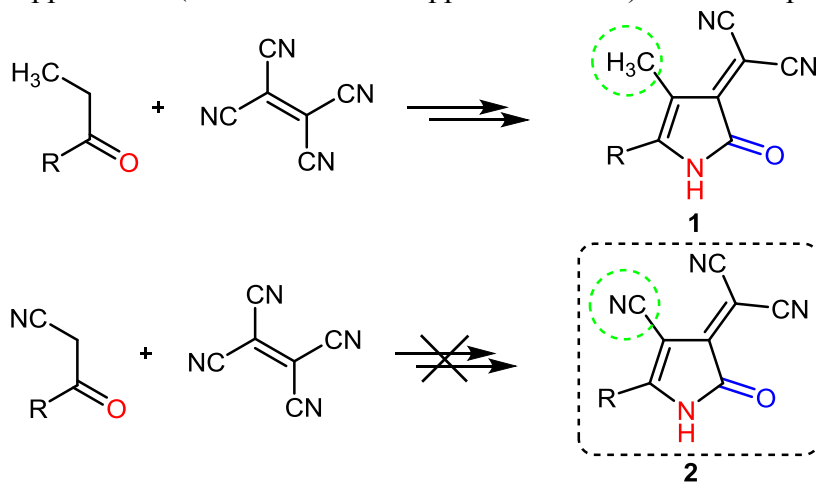
Чувашский государственный университет им. И. Н. Ульянова, г. Чебоксары, belikovmil@mail.ru

Интенсивно исследуемой группой органических соединений являются гетероциклические структуры с акцепторным бутадиентрикарбонитрильным (BDTC) фрагментом. Актуальность исследований в данной области обусловлена возможностью использования структур с данным фрагментом в различных областях, например, в качестве компонентов люминесцентных сенсоров [1], нелинейно-оптических материалов [2], солнечных батарей [3], твердотельных флуоресцентных красителей [4,5].

Среди соединений с BDTC фрагментом к наиболее изученным относятся производные трицианофурана (TCF). Менее распространенными являются замещенные трицианопирролы (TCP), гидрокситрицианопирролы (HTCP).



Проводя поиск новых соединений, перспективных для включения в их структуру BDTC фрагмента, мы обратили внимание на описанные относительно недавно производные пиррола – 2-(4-метил-2-оксопиррол-3-илиден)малонитрилы **1** [6].

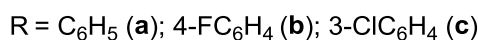
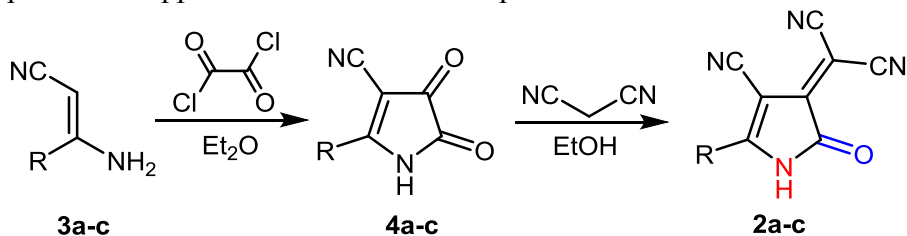


Синтез данных соединений основан на начальном взаимодействии замещенных пропиофенонов с тетрацианоэтиленом [6]. В соединениях **1** имеется илиденмалонитрильный фрагмент, а также метильная группа в четвертом положении пиррольного цикла. Мы задались целью разработать подход к синтезу аналогов соединений **1**, а именно пирролов типа **2**, в которых в четвертом положении вместо метильного заместителя будет находиться акцепторная цианогруппа. В структурах **2**, как и в соединениях рядов TCF, TCP и HTCP, имеется BDTC фрагмент. Стоит особо отметить структурное сходство соединений **2** с производными трицианопиррола TCP. Отличие состоит лишь во взаиморасположении NH-фрагмента и лактамного карбонила в составе пиррольного цикла. В случае одинакового заместителя R структуры TCP и **2** будут являться изомерами. Как нам удалось выяснить, описанный в работе [6] подход к синтезу пирролов типа **1**, а именно использование начального взаимодействия



соответствующего кетона и тетрацианоэтилена, не может быть применен для направленного получения трицианозамещенных пирролов **2**. В связи с этим нами были рассмотрены альтернативные варианты для получения соединений **2**.

В результате проведенных исследований обнаружено, что пирролы **2** могут быть синтезированы на основе превращений 3-амино-3-арилакрилонитрилов **3a-c**. При действии на данные соединения оксалилхлоридом были получены 2-арил-4,5-диоксо-4,5-дигидро-1*H*-пиррол-3-карбонитрилы **4a-c**. В данных соединениях в четвертом положении имеется активная кетонная группа, что позволило далее синтезировать целевые 2-(5-арил-2-оксо-4-циано-1,2-дигидро-3*H*-пиррол-3-илиден)малоннитрилы **2a-c** путем реакции пирролов **4a-c** с малоннитрилом.



Строение соединений **2,4** доказано с использованием данных ИК, ЯМР <sup>1</sup>H, ЯМР <sup>13</sup>C-спектроскопии и масс-спектрометрии.

Таким образом, разработан подход к синтезу новой группы производных пиррола, имеющих в структуре практически значимый бутадиецентрикарбонитрильный фрагмент. Разработанный подход позволяет варьировать природу ароматического заместителя в пятом положении, а также в перспективе вводить различные группы по NH-фрагменту пиррольного цикла.

#### Литература

1. Kim S.-H., Lee S.-Y., Gwon S.-Y., Bae J.-S., Son Y.-A. // J. Photochem. Photobiol. A: Chem. 2011. Vol.217. Iss.1. P.224-227.
2. Cho M.J., Seo J., Oh H.S., Jee H., Kim W.J., Kim K.H., Hoang M.H., Choi D.H., Prasad P.N. // Sol. Energy Mater. Sol. Cells. 2012. Vol.98. P.71-77.
3. Hao Y., Wood C.J., Clark C.A., Calladine J.A., Horvath R., Hanson-Heine M.W.D., Sun X.-Z., Clark I.P., Towrie M., George M.W., Yang X., Sunaf L., Gibson E.A. // Dalton Trans. 2016. Vol.45. P.7708-7719.
4. Ipuu M., Liao, Y.-Y., Jeanneau E., Baldeck P.L., Bretonnière Y., Andraud C. // J. Mater. Chem. C. 2016. Iss.4. P.766-779.
5. Fedoseev S.V., Belikov M.Yu., Ievlev M.Yu., Ershov O.V., Tafeenko V.A. // Dyes and Pigments. 2019. Vol.165. P.451-457.
6. Беликов М.Ю., Иевлев М.Ю., Миловидова А.Г., Ершов О.В. // ЖОрХ. 2017. Т.53. Вып.9. С.1565-1567.

*Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-33-20268 мол\_а\_вед.*

### 3-ФОРМИЛ-2Н-ХРОМЕНОН В РЕАКЦИЯХ С С-НУКЛЕОФИЛАМИ

А.С. Бондарцова, А.Л. Иванова, И.В. Каневская, О.В. Федотова

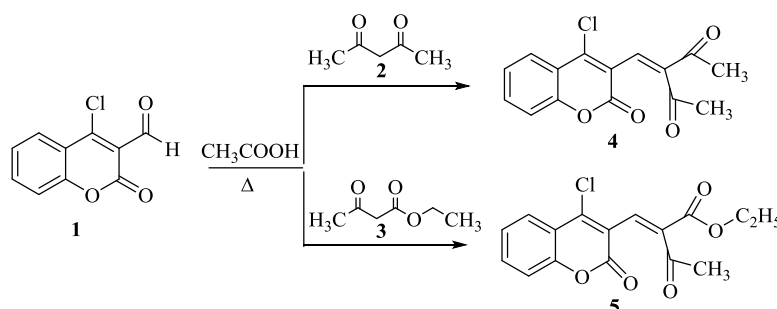
Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского, г. Саратов, bondartsova.alexandra@yandex.ru

В настоящее время замещенные 3-формил-2Н-хроменоны находятся в центре внимания исследователей, что обусловлено их разнообразной биологической активностью. В частности, эти соединения проявляют противораковое действие [1], являются противовирусными [2], антиоксидантными [3], антикоагулянтными [4] препаратами. Данные системы представляют интерес в качестве субстратов, продукты химических превращений которых могут проявлять выраженное фармакологическое действие, что делает **актуальным** разработку методик, направленных на их функционализацию с целью получения новых структур с практически значимыми свойствами.

В связи с этим, **целью** настоящей работы являлось проведение реакций 3-формил-2Н-хроменона с различными С-нуклеофилами.

Нами впервые осуществлена двухкомпонентная *one-pot* реакция с участием 4-хлор-2-оксо-2Н-хромен-3-карбальдегида (**1**) и ацетилацетона (**2**) при кипячении в ледяной уксусной кислоте. Данное превращение протекает через конденсацию Кневенагеля и сопровождается образованием 3-((4-хлоро-2-оксо-2Н-хромен-3-ил)метил)пентен-2,4-диона (**4**).

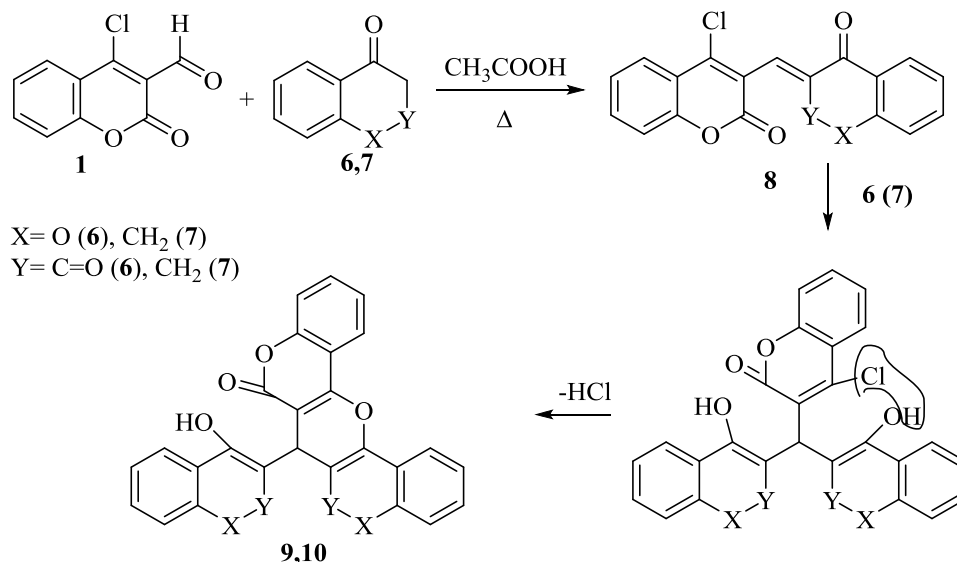
Использование этилацетоацетата (**3**) в реакции с 4-хлор-2-оксо-2Н-хромен-3-карбальдегидом сопровождается формированием этил-(Е)-2-((4-хлоро-2-оксо-2Н-хромен-3-ил)метил)-3-оксобутаноата (**5**) по механизму аналогичному (**4**).



Строение полученных соединений (**4,5**) установлено на основании ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  спектроскопии. Так, о протекании конденсации с формированием указанных структур свидетельствуют присутствие в ЯМР  $^1\text{H}$  спектрах синглетов винильного протона  $\alpha, \beta$  – непредельного фрагмента при 6.88 м.д. и 6.61 м.д. по данным HSQC спектров коррелирующих с  $sp^2$ -гибридными атомами углерода в виде кросс-пиков 6.88/134.0 м.д. и 6.61/133.2 м.д. для систем (**4**) и (**5**) соответственно. Также в ЯМР  $^1\text{H}$  спектре соединения (**4**) обнаружен синглет шести протонов метильных групп при 1.89 м.д. Мультиплет четырех ароматических протонов находится в области 7.29-8.36 м.д. Алифатическая часть молекулы (**5**) представлена сильнополярными синглетом при 1.45 м.д. (метильная группа) и двумя мультиплетами при 2.68 м.д. и 3.32 м.д., характеризующими этильную группу. Дополнительным подтверждением предложенных структур может служить наличие в ЯМР  $^{13}\text{C}$  спектрах сигналов атомов углерода лактонной (область 160-165 м.д.) и двух кетонных (интервал 170-175 м.д.) функций.

При использовании в качестве метиленовой компоненты конденсированных структур- 4-гидрокси-2Н-хромен-2-она (**6**) и его карбоаналога - 3,4-дигидронафтален-1(2Н)-она (**7**) формируются пирановые структуры-7-(4-гидрокси-2-оксо-2Н-хромен-3-

ил)-6Н,7Н,8Н-пирано[3,2-с:5,6-с']дихромен-6,8-дион (9) и 7-(1-гидрокси-3,4-дигидро-нафтален-2-ил)8,9-дигидро-6Н,7Н-бензо[h]хромено[4,3-b]хромен-6-он (10), соответственно. Предполагаемый механизм образования данных соединений, вероятно, предполагает протекание реакции конденсации Кневенагеля с формированием  $\alpha,\beta$ -непредельного интермедиата (8), который затем вступает в реакцию Михаэля со второй молекулой метиленовой компоненты с последующей O-гетероциклизацией в соответствующие продукты (9, 10).



Строение полученных соединений (9,10) установлено на основании ЯМР спектроскопии. В ЯМР  $^1H$  спектре соединения (9) отмечен синглет третичного протона при 5.27 м.д., синглет гидроксильной группы при 9.71 м.д. и мультиплет двенадцати ароматических протонов в области 7.21-8.17 м.д. Спектральная картина соединения (9) аналогична таковой для системы (10).

Таким образом, установлено, что двухкомпонентные реакции с участием 4-хлор-2-оксо-2Н-хромен-3-карбальдегида и алициклических 1,3-дикетонных – ацетилацетона и этилацетоацетона протекают с образованием продуктов конденсации с участием альдегидной группы при третьем положении гетерокольца. В случае использования конденсированных структур – 4-гидрокси-2Н-хромен-2-она и его карбоаналога 3,4-дигидронафтален-1(2Н)-она в качестве С-нуклеофилов возникают неизвестные ранее сложностроенные гибридные молекулы, включающие (бензо)хроменные и хроменоновые фрагменты.

#### Литература

1. Grazul M., Budzisz E. // *Coord. Chem. Rev.* 2009. Vol.253. P.2588.
2. Bansal Y., Sethi P., Bansal G. // *Med. Chem. Res.* 2012. Vol.7. №22. P.3049-3060.
3. Zhang Y., Zou B., Chen Z., Pan Y. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2011. №21. Vol.22. P.6811-6815
4. Ибрагимова Д.Н., Федотова О.В., Озерова А.Г., Кофтин О.В., Бородулин В.Б., Самохвалов В.А. // *Хим.-фарм. журн.* 2017. Vol.51. №12. С.7-10.

## МОДИФИКАЦИЯ МОЛЕКУЛ ПРИРОДНЫХ ФЛАВОНОИДОВ

В.М. Болотов, П.Н. Саввин, Е.В. Комарова

Воронежский государственный университет инженерных технологий,  
г. Воронеж, za.bolotova@mail.ru

Широко распространенные в растительном мире молекулы природных флавоноидов (флавонолов и антоцианов) состоят из полифенольного фрагмента (агликона) и соединенного гликозидной связью одного или двух углеводных остатков в виде моно- или дисахарида.

Наличие в молекуле высокополярного углеводного фрагмента с гидроксильными группами обеспечивает флавоноидам высокие гидрофильные свойства и хорошую растворимость в воде и водных растворах.

Присутствие в структуре флавонолов и антоцианов хромофорной группы и фенольных гидроксильных групп придает этим соединениям свойства природных красителей с антиоксидантными свойствами.

Флавоноиды широко используются в пищевой промышленности в качестве натуральных красителей при производстве кондитерских изделий, безалкогольных и ликеро-водочных напитков, а также других продуктов питания [1].

Предыдущими исследованиями нами разработаны различные способы получения природных гидрофильных антоциановых и композиционных каротиноидно-антоциановых красителей из отечественного растительного сырья. Исследованиями показано, что добавление этих красящих веществ в продукты питания позволяет не только окрашивать пищевые изделия, но и повысить их антиоксидантную активность [2, 3].

Высокие гидрофильные свойства природных флавоноидов не позволяют использовать эти соединения в качестве добавок к гидрофобным синтетическим полимерам для антиоксидантной защиты вместо синтетических «пространственно-затрудненных» фенолов.

Выполненный расчет гидрофильно-гидрофобных свойств молекул флавоноидов для гликозидированной структуры, агликона и его алкилзамещенных по величине расчетного коэффициента межфазного распределения (ClogP) указанных полифенолов в системе бутанол-вода показывает на значительно более высокие гидрофобные свойства флавоноид-агликонов и их алкилзамещенных по сравнению с гликозидированной структурой (табл.1).

Нами предложено увеличение гидрофобных свойств природных флавоноидов реакцией гидролиза гликозидной связи между агликоном и углеводным остатком.

Алкилирование флавоноид-агликона по бензольному кольцу еще в большей степени повышает гидрофобные свойства молекулы и улучшает совместимость алкилфлавоноидов с макромолекулами полимера (табл.1).

Природные флавоноиды выделяли из различного растительного сырья (флавонолы – из шелухи лука, антоцианы – из кожицы ягод темных сортов винограда, ягод аронии черноплодной или лепестков красных цветов) экстрагированием горячей водой для флавонолов или подкисленной водой для антоцианов. Экстракты концентрировали и проводили гидролиз гликозидной связи. Образующийся агликон отделяли от реакционной массы фильтрованием и высушивали на воздухе при комнатной температуре.

Таблица 1.

Значения расчетных коэффициентов межфазного распределения (ClogP) флавоноидов различного строения в системе бутанол–вода

п/п	Название флавоноида	ClogP
1	Цианидин - 3 - глюкозид	- 0.01
2	Кверцетин - 3 - глюкозид	- 1.36
3	Цианидин	1.76
4	Кверцетин	1.5
5	8-Изопропилцианидин	2.99
6	8-трет-Бутилцианидин	3.49
7	8-трет-Бутилкверцетин	3.23

Для проведения алкилирования бензольного кольца агликон флавоноида обрабатывали соответствующим алифатическим спиртом в разрабатываемых условиях.

Результаты ИК–исследований подтверждают различную химическую структуру молекул природного гликозидированного флавоноида, агликона и его алкилированной формы.

По внешнему виду флавоноид-агликоны и их алкилированные производные представляют собой порошки от шоколадно-коричневого (для антоцианидинов) до темно-коричневого (для флавонолов) цвета, нерастворимые в воде, хорошо растворяются в низших спиртах (этиловом и изопропиловом спирте), ацетоне, плохо растворяются в сложных эфирах (этил- и бутилацетате) и других малополярных растворителях.

В табл. 2 представлены результаты исследований по влиянию гидрофобных флавоноидов на сохранность пленки полистирола в условиях ее окисления кислородом воздуха в присутствии ультрафиолетового освещения. Относительное содержание образовавшихся при окислении полимера карбонильных групп определяли спектрофотометрическим методом отношением величины оптической абсорбции  $n-\pi^*$  поглощения карбонила ( $A_{n-\pi^*}$ ) к величине абсорбции  $\pi-\pi^*$  поглощения ( $A_{\pi-\pi^*}$ ) образовавшихся при деструкции полистирола сопряженных  $\pi$ -связей полимера.

Таблица 2.

Влияние флавоноидных добавок на интенсивность накопления карбонильных групп в пленке полистирола при ультрафиолетовом облучении в присутствии кислорода воздуха (время облучения –10 час.)

Наименование добавки	Интенсивность накопления C = O - группы ( $A_{300nm}/A_{350nm}$ ) в пленке полистирола				Эффект стабилизации
	необлученная без добавки	необлученная с добавкой	облученная без добавки	облученная с добавкой	
Кверцетин	1.78/1.48=1.20	2.72/2.20=1.20	2.95/1.75=1.69	2.90/2.80=1.04	1.69/1.04=1.62
Антоцианидин	1.78/1.48=1.20	3.12/1.15=2.71	2.14/0.67=3.19	1.86/0.84=2.21	3.19/2.21=1.44
8-трет-Бутил-антоцианидин	1.78/1.48=1.20	3.81/2.35=1.68	0.14/0.67=3.19	2.86/3.07=0.93	3.19/0.93=3.43

Анализ представленных в табл. 2 результатов показывает, что в присутствии флавоноидов увеличение концентрации карбонильной группы в пленке полистирола происходит в меньшей степени, а поэтому эти соединения обладают антиоксидантной

активностью. Алкилирование флавоноидных агликонов позволяет приблизить структуру полифенольного фрагмента молекулы к «пространственно-затрудненным» фенолам и увеличить антиоксидантную активность.

Более высокие антиоксидантные свойства флавонолов по отношению к антоцианам в присутствии кислорода воздуха и ультрафиолетового облучения обусловлены химической структурой молекулы флавонола, содержащей рядом расположенные карбоксильную группу и фенольный гидроксил. Образование внутримолекулярной водородной связи с изомеризацией при УФ-облучении карбонильной группы в гидроксильную, а гидроксильной в карбонильную позволяет рассеивать жесткую энергию ультрафиолета в виде тепловой, что придает флавонолам свойства фотостабилизаторов.

#### Литература

1. Болотов В.М., Нечаев А.П., Сарафанова Л.А. Пищевые красители: классификация, свойства, анализ, применение // СПб.: ГИОРД. 2008. 240 с.
2. Болотов В.М., Комарова Е.В., Саввин П.Н., Парашкин М.Ю. Композиционные каротиноидно-антоциановые красители в технологии ликероводочных изделий // Пиво и напитки. 2017. №1. С.48-51.
3. Болотов В.М. Саввин П.Н. Черносмородиновый краситель – источник антиоксидантов при производстве кондитерских изделий // Пищевая промышленность. 2010. №8. С.26-27.

## СИНТЕЗ АЗАКРАУН-ЭФИРОВ – МОДИФИКАТОРОВ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

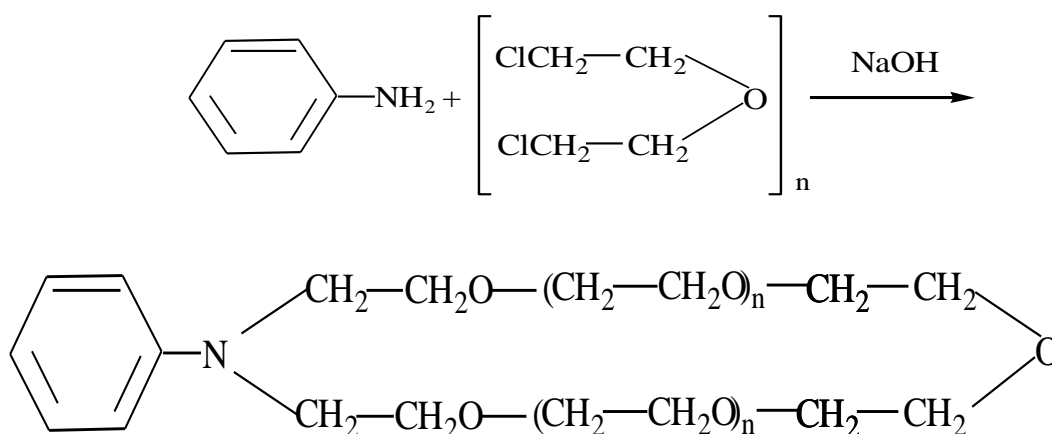
Р.Н. Будагова<sup>1</sup>, С.Б. Зейналов<sup>1</sup>, И.А. Талыблы<sup>1</sup>, Г.Х. Ходжаев<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Институт Катализа и Неорганической Химии им. акад. М. Нагиева  
Национальной Академии Наук Азербайджана,  
г.Баку, rahila.budaqova@mail.ru

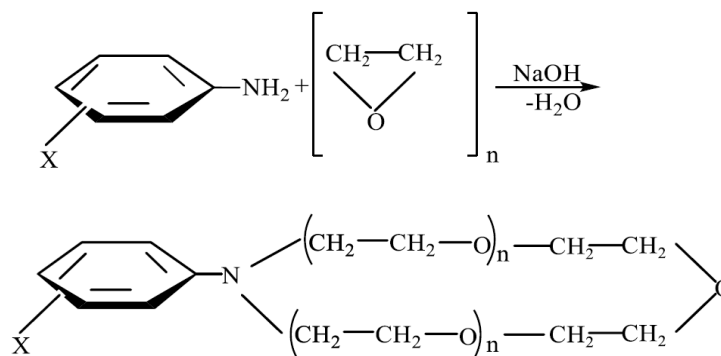
<sup>2</sup>Азербайджанский Государственный Университет Нефти и Промышленности

В настоящее время синтез новых гетероциклических структур с потенциальной биологической активностью является одним из важнейших направлений в органической химии. Создание новых азотсодержащих гетероциклов, обладающих биологической активностью, тесно связано с разработкой новых методов синтеза функционализированных, способных к дальнейшим модификациям соединений, содержащих фармакофорные группы и фрагменты.

Ранее нами был разработан способ получения различных азотсодержащих краун-эфиров на основе алициклических, алифатических диоксимов и спиртов [1-3]. Продолжая исследования в этом направлении, с целью получения азотсодержащих гетероциклов нами был осуществлен целенаправленный синтез макроциклических полиэфиров реакцией поликонденсации анилина и толуидинов с этиленоксидом и дихлордиалкиловым эфиром (хлорексом) в присутствии щелочи по схеме:



Синтез краун-эфиров на основе толуидинов осуществлялся в среде n-ксилола при температуре 120-130 °С при продолжительности 18-20 часов в присутствии щелочи по следующей схеме:



где X-CH<sub>3</sub>, n=6÷24

Реакцию проводили в среде бензола при температуре 30-35<sup>0</sup>С и постоянном добавлении избытка хлорекса в течение 10-12 ч с последующей дегидратацией промежуточных диолов с получением полиэфиров олигомерного типа.

Состав и строение полученных азакраун-эфиров были установлены <sup>1</sup>Н и <sup>13</sup>С ЯМР, ИК-спектроскопией, а также элементным анализом.

Полученные азакраун-эфиры перспективны для дальнейшей модификации соединений-биологически активных веществ.

#### Литература

1. Будагова Р.Н., Зейналов С.Б., Касумова Н.А. Синтез краун-эфиров-экстрагентов металлов //XIX Менделеевский съезд по общей и прикладной химии, Волгоград. 2011. с.484.
2. Будагова Р.Н., Зейналов С.Б. Синтез краун-эфиров на основе диметилглиоксима.// Материалы XXV международ. Чугаевской конфер. по координационной химии, Сздаль. 2011. с.180-181.
3. Будагова Р.Н., Зейналов С.Б. Способ получения краун-эфиров // Патент Азерб. І 2014 0052 20.08.2018.
4. Будагова Р.Н., Зейналов С.Б., Ходжаев Г.Х. Способ получения краун-эфиров // Патент Азерб. І 2016.



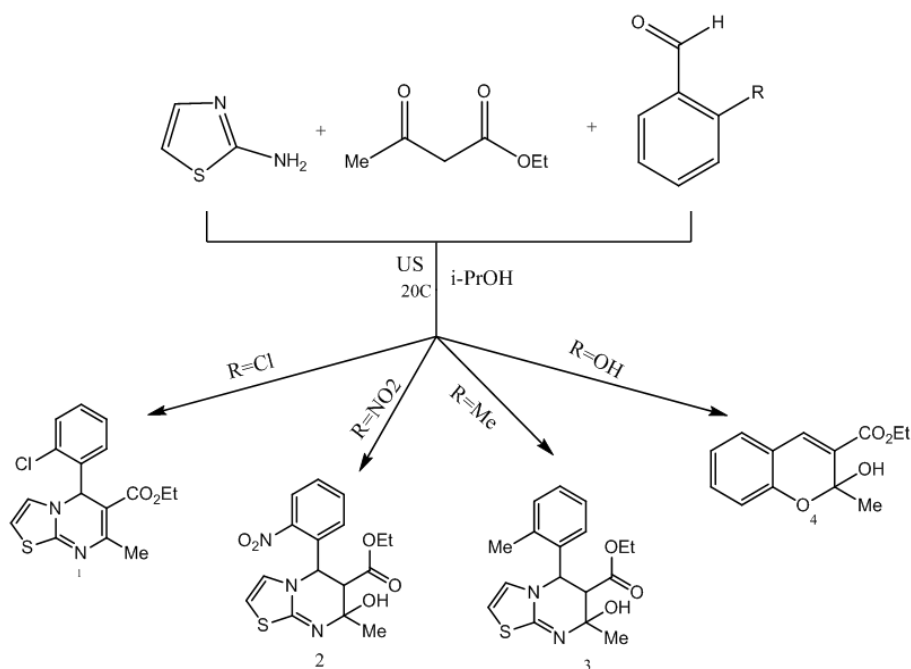
# ОРТО-R-БЕНЗАЛЬДЕГИДЫ В СОНОХИИЧЕСКИХ РЕАКЦИЯХ С АЦЕТОУКСУСНЫМ ЭФИРОМ И 1,3-ТИАЗОЛ-2-АМИНОМ

Е.С. Васильева, Н.О. Василькова, Кривенько А.П.

ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г.Чернышевского»,  
г. Саратов, vasilevaekaterina414@gmail.com

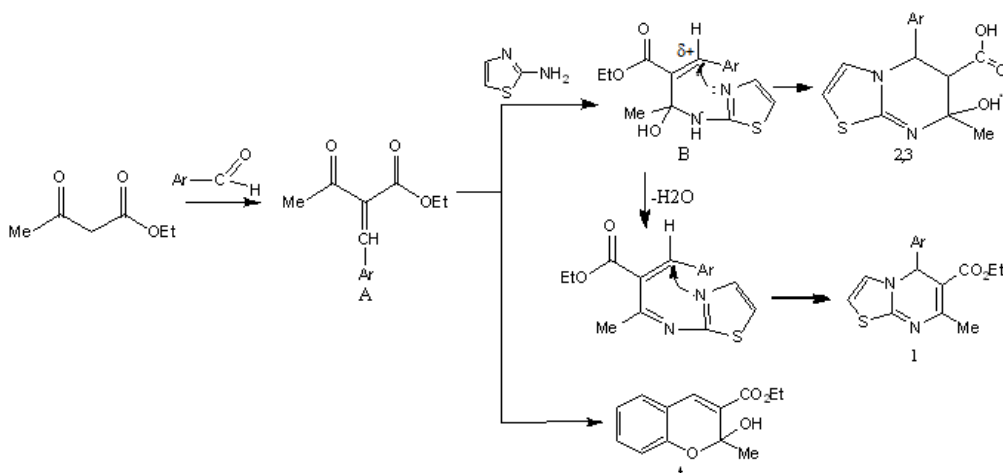
Тиазолпиримидины являются гетероаналогами пуринов, сочетают в своей структуре фармакофорные фрагменты, что привлекает внимание химиков-органиков в направлении их синтеза и выявления путей возможного практического применения. Среди соединений указанного типа выявлены вещества, обладающие разнообразной биологической активностью (антибактериальной, антиоксидантной, цитотоксической) [1].

Для построения тиазолпиримидинов широко используется методология мультикомпонентных реакций. С целью синтеза функциональнозамещенных тиазолпиримидинов и выявления влияния строения альдегидной компоненты на направление реакции нами осуществлена трехкомпонентная конденсация 1,3-тиазол-2-амин, ацетоуксусного эфира и орто-замещенных бензальдегидов, содержащих электроноакцепторные ( $\text{NO}_2$ ,  $\text{Cl}$ ) и электронодонорные ( $\text{OH}$ ,  $\text{CH}_3$ ) группы. При кипячении эквимольных количеств реагентов в растворе изопропилового спирта наблюдалось сильное осмоление. Успешное протекание реакций оказалось возможным только в мягких условиях ( $20^\circ\text{C}$ , *i*-PrOH) при ультразвуковой активации (УЗ-ванна УЗВ-2.8 с ультразвуковой мощностью 230 Вт, мощностью нагрева 130 Вт, частотой ультразвукового сигнала 35 кГц). При этом в зависимости от строения альдегидной компоненты реакция протекает с образованием продуктов О-, N-гетероциклизации. Так, при использовании о-хлорбензальдегида был получен этил 5-(2-хлорфенил)-7-метил-5Н-тиазоло[3,2-а]пиримидин-6-карбоксилат (**1**), а при использовании о-нитробензальдегида и о-толуилового альдегида его гидроксильные аналоги - этил 5-(2-нитро(метил)фенил)-7-метил-7-гидрокси-5Н-6Н-тиазоло[3,2-а]пиримидин-6-карбоксилаты (**2**, **3**). При введении в реакцию салицилового альдегида выделено безазотистое соединение - этил 2-гидрокси-2-метил-2Н-хромен-3-карбоксилат (**4**).



Состав и строение полученных соединений установлены на основе элементного анализа, данных ЯМР  $^1\text{H}$  и ИК-спектров. В ЯМР  $^1\text{H}$  спектре соединения **1** присутствуют сигналы протонов Н-5 (с, 5.20 м.д.),  $\text{CH}_2\text{CH}_3$  (м, 3.80-4.10 м.д.),  $\text{CH}_2\text{CH}_3$  (м, 1.20 м.д.), метильной группы (с, 2.92 м.д.), тиазольного (с, 6.78-7.30 м.д.) и бензольного (м, 7.27-7.34 м.д.) циклов. В спектре гидрокситиазолопиримидинкарбоксилата **2** наблюдается удвоение сигналов протонов Н-5 (д, J 16, 6.27 м.д.; д, J 16, 6.41 м.д.) и Н-6 (д, J 8, 4.35 м.д.; д, J 8, 4.49 м.д.), гидроксильной (с, 2.15 м.д.; с, 2.83 м.д.),  $\text{CH}_2\text{CH}_3$  (м, 3.95-4.06; м, 4.08-4.18 м.д.),  $\text{CH}_2\text{CH}_3$  (т, J 12, 1.03 м.д.; т, J 12, 1.13 м.д.), метильной (с, 2.27 м.д.) групп, тиазольного и бензольного (м, 6.57-8.05 м.д.) колец. В ЯМР  $^{13}\text{C}$  спектре присутствуют два сигнала карбонильного атома углерода (199 м.д., 205 м.д.), что свидетельствует о существовании соединения **2** в форме двух диастереомеров. В ИК-спектре выделены полосы валентных колебаний связей  $\text{C}=\text{C}$  ( $1654\text{ см}^{-1}$ ),  $\text{C}=\text{N}$  ( $1500\text{ см}^{-1}$ ),  $\text{C}-\text{H}_{\text{тиаз.цикла}}$  ( $1710\text{ см}^{-1}$ ), ароматического кольца ( $1590-1610\text{ см}^{-1}$ ),  $\text{OH}$  ( $3100\text{ см}^{-1}$ ),  $\text{CH}_3$  ( $3089\text{ см}^{-1}$ ),  $\text{as NO}_2$  ( $1550-1575\text{ см}^{-1}$ ),  $\text{s NO}_2$  ( $1237-1290\text{ см}^{-1}$ ) групп. В спектре гидрокситиазолопиримидинкарбоксилата **3** присутствуют сигналы Н-5 (д, J 8, 4.04 м.д.) и Н-6 (д, J 8, 2.47 м.д.), гидроксильной (с, 1.98 м.д.),  $\text{CH}_2\text{CH}_3$  (м, 3.82-3.88 м.д.),  $\text{CH}_2\text{CH}_3$  (т, J 20, 0.90 м.д.), метильной (с, 2.25 м.д.) и  $\text{CH}_3-\text{C}_6\text{H}_4$  (с, 3.68 м.д.) групп, тиазольного и бензольного (м, 6.57-8.05 м.д.) колец. Кросс-пики в HSQC  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  спектре позволили однозначно отнести атомы водорода к  $\text{sp}^3$  гибридным атомам углерода:  $\text{CH}_2\text{CH}_3/\text{CH}_2\text{CH}_3$  (0.90 м.д./13.80 м.д.),  $\text{CH}_2\text{CH}_3/\text{CH}_2\text{CH}_3$  (3.85 м.д./ 61.25 м.д.),  $\text{CH}_3/\text{CH}_3$  (2.25 м.д./29.74 м.д.),  $\text{CH}_3-\text{C}_6\text{H}_4/\text{CH}_3-\text{C}_6\text{H}_4$  (3.68 м.д./ 55.34 м.д.), Н-6/С-6 (2.47 м.д./39.93 м.д.), Н-5/С-5 (4.04 м.д./65.61 м.д.). В ИК-спектре хроменкарбоксилата **4** отмечены полосы валентных колебаний связей  $\text{C}=\text{C}$  ( $1613\text{ см}^{-1}$ ),  $\text{C}=\text{O}$  ( $1715\text{ см}^{-1}$ ),  $\text{C}-\text{O}-\text{C}-\text{O}$  ( $1148\text{ см}^{-1}$ ) и  $\text{OH}$  ( $2289\text{ см}^{-1}$ ) группы.

Вероятную схему образования продуктов реакции можно представить через первоначальную конденсацию альдегида и этилацетоацетата с образованием  $\alpha$ ,  $\beta$ -непредельного кетона **A**, его дальнейшее взаимодействие с аминотиазолом с образованием гемаминолата типа **B**. Последний претерпевает внутримолекулярную азоциклизацию (соед. 2, 3) чему способствует повышение положительного заряда на атоме углерода бензилиденового фрагмента за счет орто-эффекта – эффекта поля со стороны нитрогруппы и пространственного эффекта метильного заместителя. Наличие в бензольном кольце атома хлора, меньшего по объему, чем метильный заместитель, менее электроноакцепторного по сравнению с нитрогруппой предполагает первоначальную дегидратацию интермедиата **B** с последующей азоциклизацией. При использовании в качестве альдегидной компоненты салицилового альдегида из-за пространственной близости гидроксильной группы в орто-положении бензольного кольца и карбонильной группы ацетильного фрагмента в кетоне **A** протекает  $\text{O}$ -гетероциклизация (образование хроменарбоксилата **4**).



Таким образом, орто-заместитель в бензольном кольце оказывает определяющее влияние на направление трехкомпонентной конденсации ароматический альдегид - ацетоуксусный эфир- 1,3-тиазол-2-амин. Среди ранее полученных и вновь синтезированных тиазолопиримидинов выявлены соединения, обладающие цитотоксической активностью [2].

#### Литература

1. Samia G., Abdel M., Mostafa A.H., Salah A. Abdel Aziz Mahrous. Design and synthesis of some substituted thiazolo[3,2-a]pyrimidine derivatives of potential biological activities // Saudi Pharmaceutical Journal. 2016. №24. P. 119-132.
2. Васильева Е.С., Бурьгин Г.Л., Кривенько А.П. Цитотоксическая активность замещенных тиазолопиримидинкарбокилатов // Материалы III Всероссийской молодежной конференции. Уфа. 2018. С.25-27.

# ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА 7-АМИНО-3-*трет*-БУТИЛ-8-*R*-ПИРАЗОЛО[5,1-*c*][1,2,4]ТРИАЗИН-4(6*H*)-ОНОВ

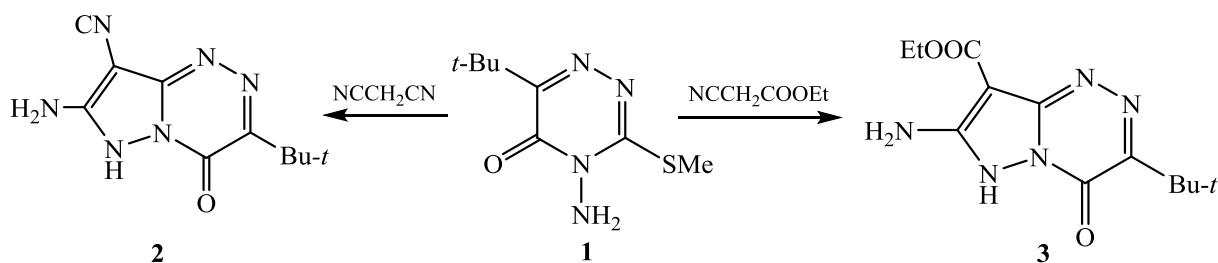
Е.В. Григорьева, А.Н. Федянин, А.С. Есенков

Юго-Западный государственный университет, г. Курск, grigorieva511@yandex.ru

Среди многообразия органических соединений производные гетероциклического ряда занимают лидирующее положение. На их основе создано основное количество применяемых медицинских препаратов, в том числе препаратов, имеющих в своем составе 1,2,4-триазиновый цикл (цефтриаксон, ламотриджин), пестицидов (сенкор, метрибузин) и других полезных веществ. Химия 1,2,4-триазинов весьма разнообразна и перспективна. Развитие химии 1,2,4-триазинов связано, в первую очередь, с высокой химической активностью соединений, имеющих высокофункциональные и реакционноспособные группы. На основе пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов получены новые производные их функционализацией [1,2]. В последнее время наметилась тенденция к получению новых гетероконденсированных систем, имеющих в своем составе пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазиновый фрагмент [3,4]. В связи с этим изучение химических превращений ряда 1,2,4-триазинов является перспективным направлением в химии гетероциклических соединений.

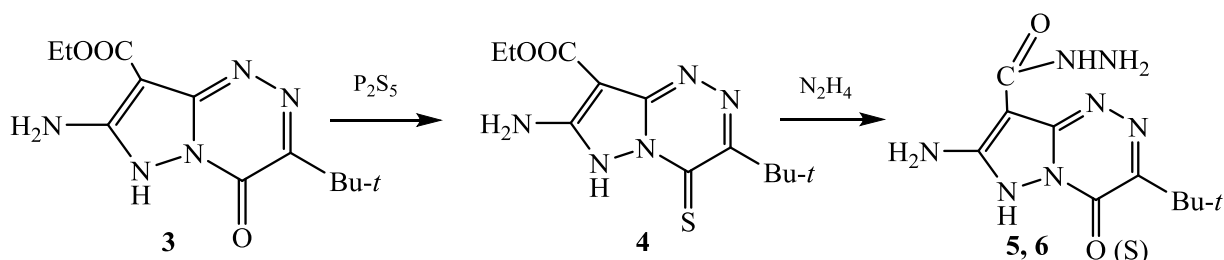
7-Амино-3-*трет*-бутил-4-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]-триазин-8-карбонитрил получен в результате реакции межмолекулярной конденсации 4-амино-6-*трет*-бутил-3-метилмеркапто-1,2,4-триазин-5(4*H*)-она (**1**) с малонодинитрилом в апротонном растворителе при кипячении (схема 1). Соединение **2** представляет собой кристаллическое вещество белого цвета с  $T_{пл} > 300\text{ }^{\circ}\text{C}$ . В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  сигнал атомов углерода *трет*-бутильной группы находится при 27,89 м.д. ( $\text{C}-(\text{CH}_3)_3$ ) и 37,11 ( $\text{C}-(\text{CH}_3)_3$ ), а сигнал атома углерода цианогруппы расположен при 112,59 м.д.

Схема 1

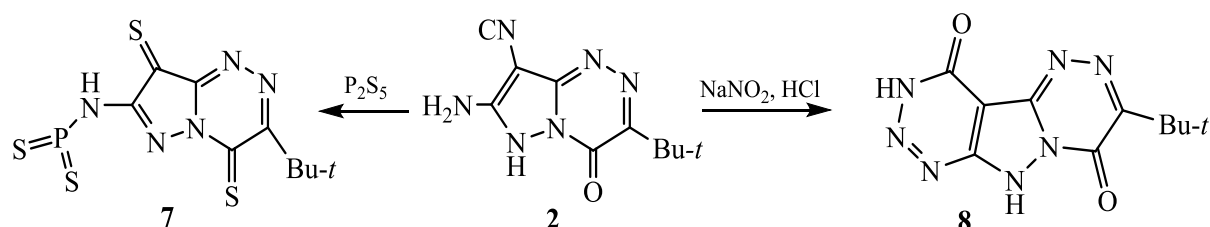


Этиловый эфир 7-амино-3-*трет*-бутил-4-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазина-8-карбоновой кислоты (**3**) получали аналогично из соединения **1**, но в качестве метиленактивной компоненты брали цианоуксусный эфир. Реакцию проводили при кипячении в пиридине. Продукт реакции выпадает в осадок, который после отделения очищали перекристаллизацией в диоксане. Соединение **3** представляет собой белое кристаллическое вещество, с температурой плавления 242-244 $^{\circ}\text{C}$ . Строение соединения подтверждено данными ЯМР  $^1\text{H}$ , ИК спектроскопией. В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  синглет аминогруппы находится при 6.25 м.д., триплет метильной группы этильного заместителя – 1,27 м.д., квадруплет метиленовой группы расположен 4.27 м.д. Масс-спектры соединений **2,3** подтверждают их строение: 279 [ $\text{M}^+$ ] (**3**); 232 [ $\text{M}^+$ ] (**2**).

Кипячение соединения **3** в пиридине с избытком пентасульфида фосфора приводит к замещению оксогруппы в положении 4 гетероцикла на тиоксогруппу с выделением этил 7-амино-3-*трет*-бутил-4-тиоксо-4,6-дигидропиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбоновой кислоты (**4**) (схема 2). Получены желтые кристаллы с температурой плавления 140-150 $^{\circ}\text{C}$ .



Наличие тиоксо-группы бициклической системы не оказывает влияния на реакционную способность соединения. При кипячении соединений **3,4** с избытком 100% гидразина в метаноле происходит замещение этоксигруппы на гидразиновую с выделением гидразидов 7-амино-3-*трет*-бутил-4-Х-4,6-дигидропиразоло[5,1-с][1,2,4]триазина-8-карбоновой кислоты (**5,6**). Строение полученных соединений подтверждено данными ИК-, УФ- и ЯМР<sup>1</sup>H-спектроскопии.



Ранее нами при диазотировании нитритом натрия в солянокислой среде при 0 – 5°C соединения **2**, содержащего нитрильную группу в соседнем положении с аминогруппой выделен 7-*трет*-бутил- [1,2,4]триазин[4',3':1,5]пиразоло[3,4-d][1,2,3]триазин-4,8(3*H*,10*H*)-дион (**8**) (схема 3) [5]. Вместо ожидаемого диазотирования по аминогруппе в условиях эксперимента наблюдалось закрытие кольца с участием соседних карбонильной и аминогрупп соединения **2**. В ИК-спектре соединения не наблюдалось полосы поглощения нитрильной группы при  $2223\text{ см}^{-1}$ ; характерной для исходного соединения **2**.

Попытки ввести тиоксогруппу в положение 4 карбонитрила **2** не увенчались успехом. Выделено кристаллическое вещество с  $T_{пл} = 267-274^\circ\text{C}$  (разл.), которое нами было идентифицировано как N-(3-*трет*-бутил-4,8-дитиоксопиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-7-ил)амид метадитиофосфорной кислоты (**7**). Происходит одновременная замена оксо- и цианогрупп на тиоксогруппы. Кроме того одновременно происходит фосфорилирование аминогруппы с образованием амида **7** (схема 3). В ИК спектре соединения **7** появляются валентные колебания тиоксогрупп при  $1200\text{ см}^{-1}$  и  $1100\text{ см}^{-1}$  ( $C=S$ ),  $750\text{ см}^{-1}$  и  $727\text{ см}^{-1}$  ( $P=S$ ). Масс-спектр подтверждает строение:  $348\text{ [M}^+]$ .

#### Литература

1. Миронович Л.М., Иванов С.М., Даева Е.Д. // ЖОрХ. 2018. Т.54. Вып.12. С.1-6.
2. Mironovich L.M., Ivanov S.M., Chizhov A.O., Daeva E.D. // Russian Journal of Organic Chemistry. 2017. Vol.53, №4. P.577-581.
3. Иванов С.М., Миронович Л.М., Родиновская Л.А., Шестопалов А.М. // Известия Академии наук. Серия химическая. 2018. №8. С.1487-1491.
4. Иванов С.М., Миронович Л.М., Родиновская Л.А., Шестопалов А.М. // Известия Академии наук. Серия химическая. 2018. №8. С.1482-1486.
5. Mironovich L.M., Shcherbinin D.V. // Russian Journal of Organic Chemistry. 2014. Vol.50, №12. P.1876-1878.

# ОЦЕНКА АФФИННОСТИ(БЕНЗО)ПЕРГИДРОПИРРОЛОДИАЗААЛКАНОНОВ И ИХ ТРИФТОРАЦЕТИЛ-ПРОИЗВОДНЫХ К ЦИКЛИН-ЗАВИСИМОЙ КИНАЗЕ 2 (PDB: 1DM2) МЕТОДОМ МОЛЕКУЛЯРНОГО ДОКИНГА

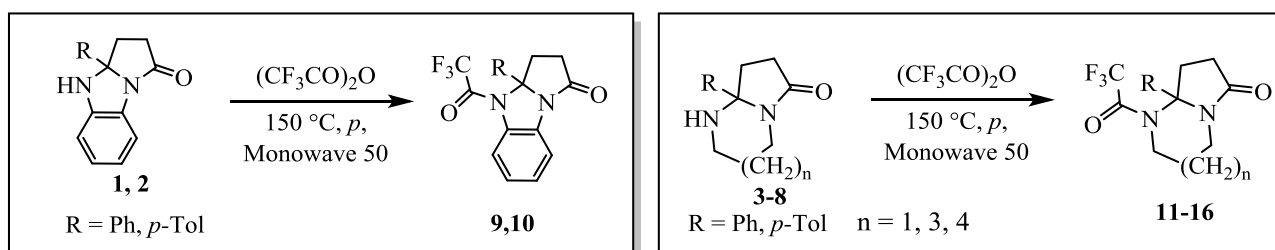
В.С. Гринёв<sup>1,2</sup>, А.С. Борисова<sup>1</sup>, А.А. Прокопчук<sup>1</sup>,  
М.О. Сапатов<sup>1</sup>, К.С. Чернобровка<sup>1</sup>, А.Ю. Егорова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского, г. Саратов,

<sup>2</sup>Институт биохимии и физиологии растений и микроорганизмов РАН, г. Саратов, grinev@ibppm.ru

Интерес к среднеразмерным гетероциклам в последнее время существенно возрос из-за проявляемой ими биологической активности благодаря их значительным конформационным возможностям [1]. Введение трифторацетильного заместителя в структуру конденсированных гетероциклических соединений, как правило, меняет физико-химические свойства и часто приводит к увеличению биологической активности, в том числе за счёт увеличения липофильности, позволяя проникать через биологические мембраны [2,3]. Помимо этого, в настоящее время химики активно проводят исследования, направленные на увеличение эффективности реакций, позволяющих получать библиотеки биологически активных соединений за минимально возможное время и с более высоким выходом. Использование реактора герметичных сосудов Monowave 50 (AntonPaar, Австрия) позволяет добиться эффективности синтезов близкой к микроволновой активации [4].

С целью увеличения биологической активности посредством увеличения липофильных свойств субстратов нами были проведены реакции трифторацетилирования 3а-R-2,3,3а,4-тетрагидро-1H-бензо[*d*]пирроло[1,2-*a*]имидазол-1-онов (**1,2**) и 8а-R-гексагидропирроло[1,2-*a*]пиримидин-6(2H)-онов (**3,4**), 11а-R-декагидро-9H-пирроло[1,2-*a*][1,3]дiazонин-9-онов (**5,6**), а также 9а-R-октагидро-7H-пирроло[1,2-*a*][1,3]дiazепин-7-онов (**7,8**) с получением соответствующих трифторацетильных производных **9-16**:



Реакция проводилась в реакторе Monowave 50 при температуре 150 °С в герметичных виалах, что приводило к некоторому избыточному давлению, увеличивая эффективность реакции и открывая возможность получения среднеразмерных бигетероциклов на основе терминальных диаминоалканов с различной длиной углеводородной цепи.

С целью оценки степени аффинности синтезируемых соединений **1-16** к мишеням, структура которых известна из данных PCA и депонирована в базе данных структур белков (PDB), доступной онлайн по адресу [www.rcsb.org](http://www.rcsb.org) нами были проведены эксперименты по моделированию комплекса рецептор-лиганд методом молекулярного докинга с помощью программы Hex 8.0.0. Одним из наиболее перспективных рецепторов для оценки степени аффинности к нему лигандов **1-16** оказался фермент циклин-зависимая киназа 2, PCA данные для которой депонированы в PDB под кодом 1DM2. Строение некоторых комплексов с увеличением области, в которой расположен

лиганд, представлено на рисунке 1. Полученные оценочные величины энергий комплексов рецептора циклин-зависимой киназы 2 и лигандов **1-16** представлены в табл. 1.

Как следует из полученных данных, все исследованные лиганды имеют достаточно высокое сродство к ферменту циклин-зависимой киназе 2. Можно видеть, что введение трифторацетильного заместителя в молекулу лиганда, как правило, понижает энергию комплекса, а учёт дополнительных взаимодействий, чаще всего, позволяет получать комплексы с ещё более низкой общей энергией. Наименьшую энергию комплекса наблюдали при взаимодействии соединения **10** с учётом всех рассматриваемых взаимодействий. На рисунке 6 представлены изображения комплексов с лигандами **8** и **10**.

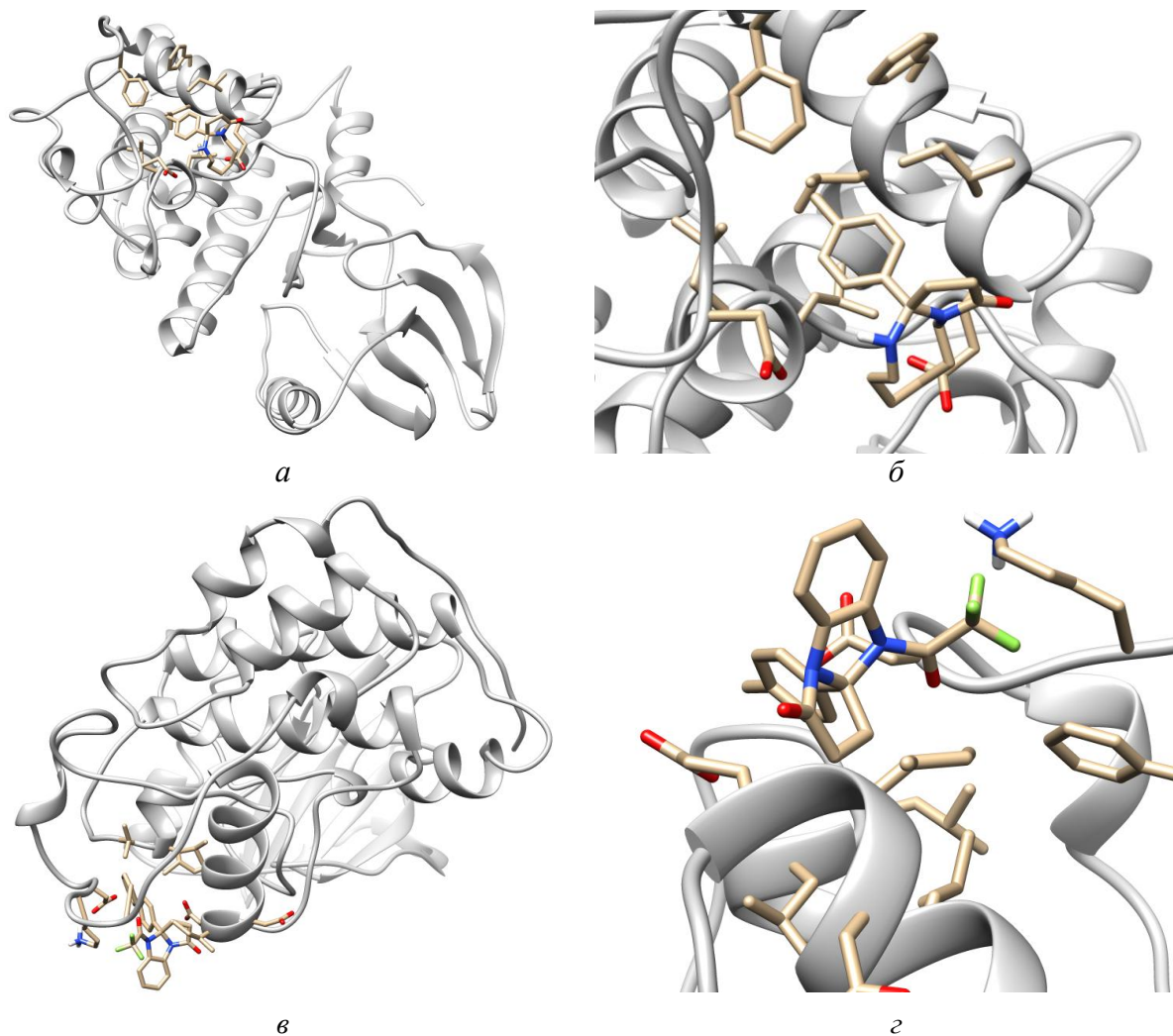


Рис. 1. Структуры энергетически наиболее выгодных комплексов с циклин-зависимой киназой 2: общий вид комплекса с лигандом **8** (а), увеличенная область, показывающая координацию лиганда **8** (б), общий вид комплекса с лигандом **10** (в), увеличенная область, показывающая координацию лиганда **10** (г).

Конформационная подвижность молекул со средним размером сочленённого цикла позволила гибко подстраиваться под размеры карманов фермента, что в целом находится в согласии с данными авторов, исследующих биологическую активность систем, содержащих среднеразмерные циклы. Так, фенил и толил-замещённые пергидропирроло[1,2-а][1,3]дiazонин-9-оны в отсутствие трифторацетильного заместителя демонстрируют минимальные энергии при взаимодействии с рецептором 1DM2. Введение трифторацетильного заместителя по вторичной аминогруппе выводит

в лидеры трициклические бензо[*d*]пирроло[1,2-*a*]имидазол-1-оны, которые способны дополнительно задействовать  $\pi$ - $\pi$ -стэкинговые взаимодействия с ароматическими боковыми заместителями остатков аминокислот рецептора.

Таблица 1.

Результаты молекулярного докинга. Энергия представлена во внутренних единицах программы Hex 8.0.0. Жирным выделены энергетически наиболее выгодные комплексы

В-во	Общая энергия		В-во	Общая энергия		Разница энергий*	
	1	2		1	2	1	2
<b>1</b>	-205.03	-334.69	<b>9</b>	<b>-243.45</b>	-403.55	<b>38.42</b>	68.86
<b>2</b>	-210.49	-361.45	<b>10</b>	-232.61	<b>-425.97</b>	22.12	64.52
<b>3</b>	-183.71	-270.29	<b>11</b>	-210.79	-412.10	27.08	<b>141.81</b>
<b>4</b>	-195.37	-307.75	<b>12</b>	-204.05	-419.33	8.68	111.58
<b>5</b>	-203.61	-309.52	<b>13</b>	-199.58	-371.49	-4.03	61.97
<b>6</b>	-170.37	-347.52	<b>14</b>	-190.86	-398.84	20.49	51.32
<b>7</b>	<b>-223.91</b>	-363.65	<b>15</b>	-234.97	-383.54	11.06	19.89
<b>8</b>	-192.89	<b>-391.39</b>	<b>16</b>	-220.98	-315.06	28.09	-76.33

Разница энергий\* - между комплексами с трифторацетилованным и исходным лигандом;  
 1 – энергия с учётом только стерического объёма лиганда;  
 2 – энергия с учётом как стерического объёма лиганда, так и электростатических взаимодействий, а также подхода DARS.

Суперпозиция полученных комплексов в случае интактных и модифицированных лигандов, позволяет констатировать, что молекулы всех субстратов занимают разные положения при взаимодействии с рецептором. Сравнение комплексов, полученных с учётом разного количества взаимодействий, приводит к такому же выводу – исходные параметры эксперимента существенно влияют на позицию лиганда в комплексе с рецептором.

Таким образом, результаты молекулярного докинга в отношении циклин-зависимой киназы 2 показывают потенциальную возможность связывания исследованных лигандов, как модифицированных, так и исходных, имеющих разную конформационную подвижность и стерический объём.

#### Литература

1. Ashok D., Devulapally M.G., Gundu S., Aamate V.K., Chintalapally S. // Chem. Het. Compd. 2016. Vol.52. Iss.8. P.609-614.
2. Bassetto M., Ferla S., Pertusati F. // Future Med. Chem. 2015. Vol.7. P.527-546.
3. Shmatova O.I., Shevchenko N.E., Balenkova E.S. // Mendeleev Commun. 2013. Vol.23. P.92-93.
4. Quereshi S., Ahmad E., Pant K.K., Dutta S. // Catalysis Today. 2017. Vol.291. P.187-194.

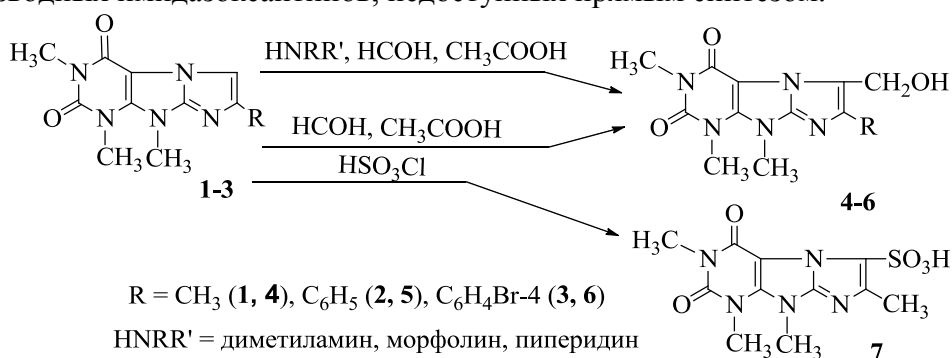


## ЭЛЕКТРОФИЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ В РЯДУ 6,8,9-ТРИМЕТИЛ-2-ЗАМЕЩЕННЫХ ИМИДАЗО[2,1-*f*]КСАНТИНОВ

В. М. Дианов

Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, dianov@inbox.ru

Электрофильное замещение в ряду 1*N*-замещенных 6,8-диметилимидазо[2,1-*f*]ксантинов изучено в работе [1], в которой показано, что реакции аминометилирования, оксиметилирования, бромирования и нитрования идут по положению 3 внешнего имидазольного кольца. В связи с этим представлялось интересным изучить поведение родственной структуры - 6,8,9-триметилимидазо[2,1-*f*]ксантина в реакциях с электрофильными агентами, как возможность получения новых функциональных производных имидазоксантинов, недоступных прямым синтезом.



В качестве исходных соединений использовали 2-замещенные 6,8,9-триметилимидазо[2,1-*f*]ксантины (**1-3**), которые получали реакцией алкилирования диметилсульфатом в условиях синтеза 9-триметил-2-фенилимидазо[2,1-*f*]ксантинов [2].

Как показали исследования, при нагревании 2-фенил- (**2**) и 2-(4-бромфенилзамещенных 6,8,9-триметилимидазо[2,1-*f*]ксантинов (**3**) с эквимолярным количеством формалина и вторичными аминами (диметиламин, морфолин, пиперидин) в уксуснокислой среде не удалось получить аминометильные производные, а были выделены 3-гидроксиметилпроизводные (**4-6**) с выходом 63-75%. Фактом, подтверждающим образование гидроксиметильных производных, является реакция непосредственного введения спиртовой группы в вышеуказанные соединения **1-3** с помощью параформальдегида в ледяной уксусной кислоте. На идентичность продуктов синтеза указывала смешанная проба, которая не дала депрессии температуры.

Попытка проведения реакции сульфирования соединений **1-3** серной кислотой не увенчалась успехом. Эффективным сульфорирующим агентом для соединения **1** оказалась хлорсульфоновая кислота, действие которой привело к 2,6,8,9-тетраметилимидазо[2,1-*f*]ксантин-3-илсульфоновой кислоте (**7**) с выходом 57%. Для предотвращения образования в реакции сульфохлорида был использован 4-5-кратный избыток хлорсульфоновой кислоты.

Попытки проведения реакции нитрозирования и формилирования по Вильсмайеру 6,8,9-триметилимидазо[2,1-*f*]ксантинов (**1-3**) не достигли желаемых результатов.

Синтезированные соединения **4-7** представляют собой белые или с сероватым оттенком аморфные порошки с высокой температурой плавления (около и более  $300^\circ\text{C}$ ), не растворимые в воде, спиртах, ацетоне, уксусной кислоте, растворимые в ДМСО и ДМФА при нагревании. Индивидуальность полученных веществ подтверждена методом тонкослойной хроматографии и элементным анализом. Структуры синтезированных соединений доказаны спектральными методами анализа.

Наличие гидроксиметильной и сульфогруппы в соединениях (4-7) подтверждены с помощью ИК-спектров, записанных в дисках с калия бромидом. ИК спектр сульфокислоты **7** характеризуется наличием полосы поглощения SO<sub>3</sub>H-группы в области 1610-1160 и 1200-1150 см<sup>-1</sup>.

Спектр соединения **4** характеризуется наличием широкой полосы валентных колебаний ОН-связи в области 3200-3600 см<sup>-1</sup> (рис. 1).

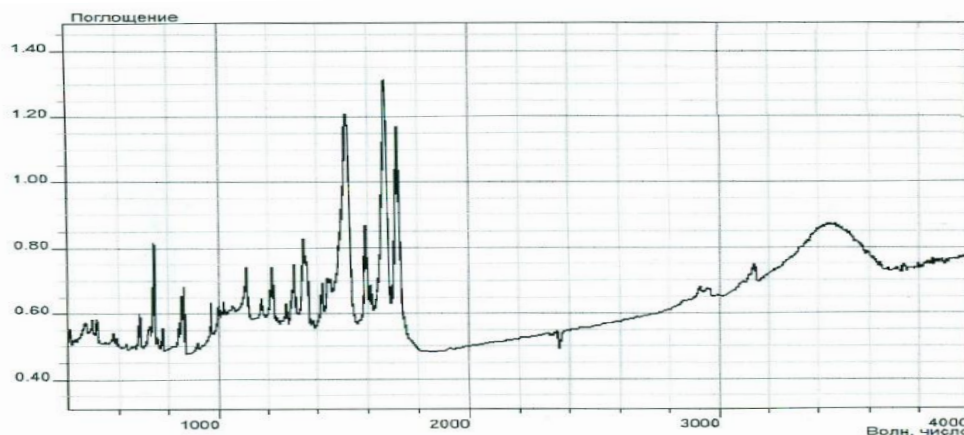


Рис. 1. ИК спектр соединения **4**.

Положение гидроксиметильной группы в соединениях 2-метил- (**4**), 2-фенил- (**5**) и 2-(4-бромфенил)замещенных 6,8,9-триметилимидазо[2,1-*f*]ксантина (**6**) установлено с помощью ЯМР <sup>1</sup>H-спектроскопии, записанных в ДМСО d<sub>6</sub> при 500 МГц, внутренний стандарт – ТМС. Протонам N<sup>6</sup>-, N<sup>8</sup>-, N<sup>9</sup>-метильных радикалов отвечают три резонансных сигнала в области 3,10-3,99 м.д. Сигналы протонов 3-гидроксиметиленовых групп наблюдаются в виде синглетов в области 4,88-5,09 м.д. Мультиплеты в области слабых полей следует отнести к ароматическим протонам фенильных колец. Например, в спектре соединения **6** наблюдаются два дублета АА'ВВ'-системы, а также синглеты трех N-метильных групп и гидроксиметильной группы с ожидаемыми величинами химическими сдвигов (рис. 2).

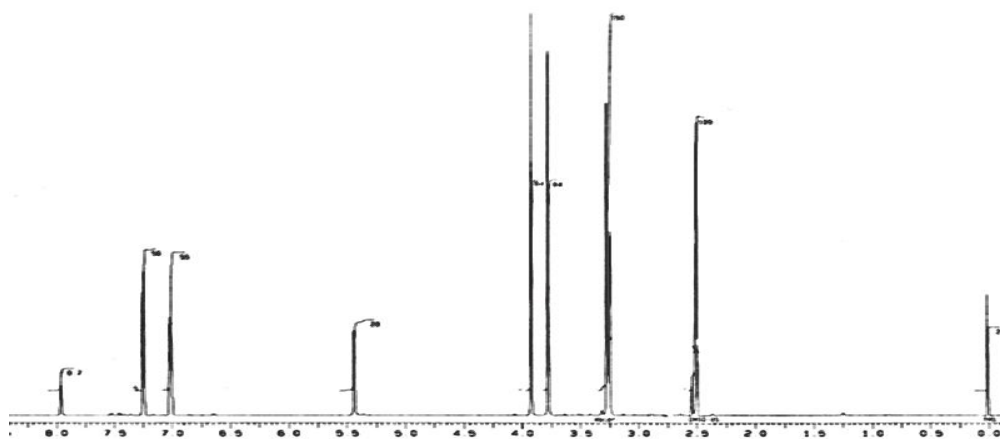


Рис. 2. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H соединения **6**.

#### Литература

1. Строкин Ю.В., Прийменко Б.А., Шейнкман А.К., Клюев Н.А. // ХГС. 1979. №10. С.1404-1410.
2. Строкин Ю.В. Автореф. дис. ... канд. хим. наук. – Запорожье. 1979. 171 с.

## ОЦЕНКА РОЛИ РАСТВОРИТЕЛЯ ЖИДКОЙ ФАЗЫ НА ПРОЦЕСС РАЗРУШЕНИЯ МЕТАЛЛИЧЕСКОЙ МЕДИ

А.Ю. Елисеев, Л.М. Миронович, А.Ю. Елисеева

ФГБОУ ВО Юго-Западный государственный университет (ЮЗГУ), г. Курск,  
eay-29@rambler.ru

Известно [1, 2], что в подкисленных водных растворах основных и средних солей меди (II) наблюдается интенсивное развитие процессов разрушения изделий из меди и медных сплавов, что абсолютно недопустимо в производственной практике.

В настоящей работе представлены некоторые результаты исследования коррозионного поведения меди при её контакте с  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2$  в кислых органических средах.

В качестве объекта исследования выбрали медь марки М1р в виде пластинок линейных размеров 10x5x1 мм.

С целью эффективного взаимодействия металла с жидкой фазой эксперимент проводили в турбулентном режиме ( $\text{Re}_m > 100$ ), создаваемом с помощью лопостной мешалки с частотой вращения 1560 об/мин. Для избегания оседания частиц металла, а также с целью разрушения образующихся в ходе протекания окислительно-восстановительного процесса поверхностных отложений использовали стеклянный бисер промышленного производства.

Влияние природы растворителя жидкой фазы на характеристики процесса взаимодействия уксусной кислоты с медью марки М1р и  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2$  (0,5 моль/кг) в присутствии добавки NaCl (0,25 моль/кг) в бисерной мельнице при температуре  $21 \pm 1^\circ\text{C}$  и скорости вращения мешалки 1560 об/мин представлено в таблице. Масса загрузки (кроме металлической меди) 100 г. Соотношение масс загрузки и стеклянного бисера – 1:1. Длительность процесса 120 мин.

Таблица

Объёмная фаза		Степень расходования меди, %	Фазовое состояние конечной реакционной смеси
Растворитель жидкой фазы	$[\text{CH}_3\text{COOH}]$ , моль/кг		
Изопропиловый спирт	0,5	33	суспензия
Циклогексанол	0,5	16	паста
Этилцеллозольв	0,5	27	суспензия
Изобутиловый спирт	0,5	29	суспензия
Бутилацетат	0,5	19	паста
Этиленгликоль	0,5	34	суспензия
Уайт-спирит	0,5	39	паста

Из представленных данных видно, что растворитель жидкой фазы является немаловажным компонентом изучаемой системы и может рассматриваться как один из важнейших факторов управления окислительно-восстановительных процессов, протекающих на поверхности металлической меди.

Результаты, представленные в таблице, свидетельствует о том, что процесс разрушения металлической меди протекает во всех используемых средах, но с различной интенсивностью.

Главным отличием используемых в процессе окисления меди органических растворителей друг от друга является их способность растворять образующийся в ходе процесса основной продукт реакции -  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 3\text{Cu}(\text{OH})_2$ , а, следовательно, и предотвращать накопление поверхностных отложений, разрушения последних и очистки поверхности металла от них. Это подтверждено результатами проведения

оценки растворимости  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 3\text{Cu}(\text{OH})_2$  в чистых растворителях и кислых растворах.

По совокупности накопленных на текущий момент времени экспериментальных данных их можно расположить в следующий ряд:

Уайт-спирит > изопропиловый спирт  $\geq$  этиленгликоль > изобутиловый спирт  $\geq$  этилцеллозольв > бутилацетат  $\geq$  циклогексанол.

Различно и влияние стеклянного бисера, как механического агента, в обозначенных растворителях.

В частности, высокая степень растворимости  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 3\text{Cu}(\text{OH})_2$  в уайт – спирите, изопропиловом спирте, этиленгликоле предопределила доминирующее значение растворения как способа деблокировки поверхности меди. В этой связи, в среде обозначенных растворителей использование стеклянного бисера малоэффективно. Однако при переходе к изобутиловому спирту и этилцеллозольву присутствие в системе стеклянного бисера приводит к ярко выраженной интенсификации процесса разрушения металлической меди, хотя в этих средах растворимость продукта значительна по величине. Здесь следует говорить о том, что на поверхности, а именно в плёнке поверхностных отложений процессу «сдираания» последних предшествует стадия «разжижения».

Наиболее эффективно использование стеклянного бисера в среде бутилацетата и циклогексанола, где степень растворимости  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 3\text{Cu}(\text{OH})_2$  стремится к нулю. В данном случае единственным способом деблокировки рабочей поверхности является соскабливание, накопившихся на поверхности металла продуктов взаимодействия. Однако даже в таком варианте исполнения процесс протекает крайне медленно. Это связано с тем, что рабочая поверхность металла существенно меньше его физической поверхности (рисунок 1).

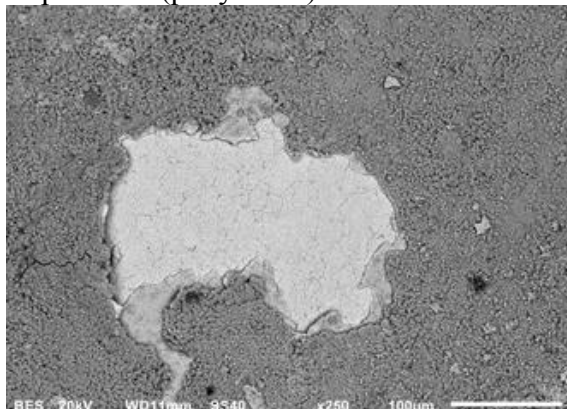


Рис. 1. Элемент поверхности медной пластины марки М1р под увеличением сканирующего электронного микроскопа EOL 6610LV после взаимодействия в течение 120 мин. с уксусной кислотой и  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2$  (0,5 моль/кг) в присутствии добавки NaCl (0,25 моль/кг) в среде бутилацетата

Из вышесказанного следует, что растворитель жидкой фазы играет значительную роль и должен рассматриваться как один из факторов управления коррозионным процессом меди. Установлено, что существует два явно выраженных способа интенсификации процесса разрушения металла, и оба они связаны с деблокировкой поверхности металла.

#### Литература

1. Елисеева А.Ю., Сотникова Д.А., Пожидаева С.Д. // Тезисы докладов VI Всероссийской конференции молодых ученых, аспирантов и студентов с международным участием «Менделеев-2012.Физическая химия». СПб.: Соло, 2012. С.91- 293.
2. Пожидаева С.Д., Иванов А.М., Елисеева А.Ю., Сотникова Д.А. // Materialy VIII mezinarodni vedecko-prakticka conference «Chemie a chemicka technologie. Zemepris a geologie.Veda a: krok do budoucnosti-2012». Praha: «Education and science». 2012. Dil.31. P.45-48.

## ИЗУЧЕНИЕ НЕКОТОРЫХ ПРЕВРАЩЕНИЙ 5-АЦЕТИЛ-4-ГИДРОКСИ-2*H*-1,3-ТИАЗИН-2,6(3*H*)-ДИОНА

А.С. Зухайраева<sup>1</sup>, А.В. Великородов, М.А. Половинкина<sup>2</sup>, В.П. Осипова<sup>3</sup>

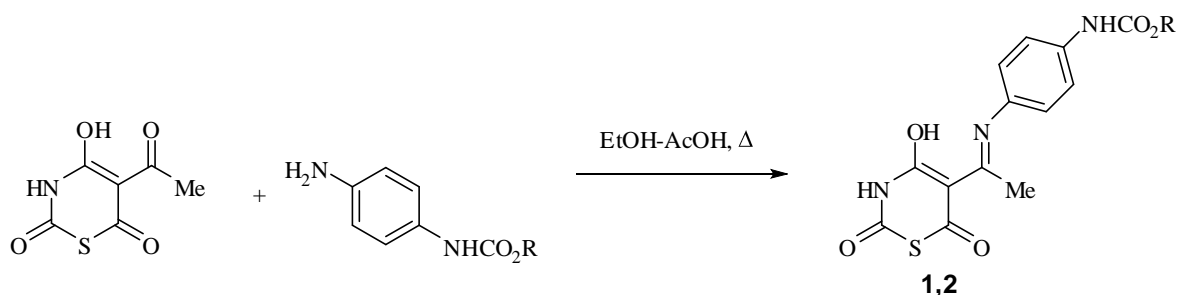
<sup>1</sup>Астраханский государственный университет, г. Астрахань, duet.da@list.ru

<sup>2</sup>Астраханский государственный технический университет, г. Астрахань,  
polovinkina.ast@gmail.com

<sup>3</sup>Южный научный центр РАН, г. Ростов-на-Дону, vrosipova@rambler.ru

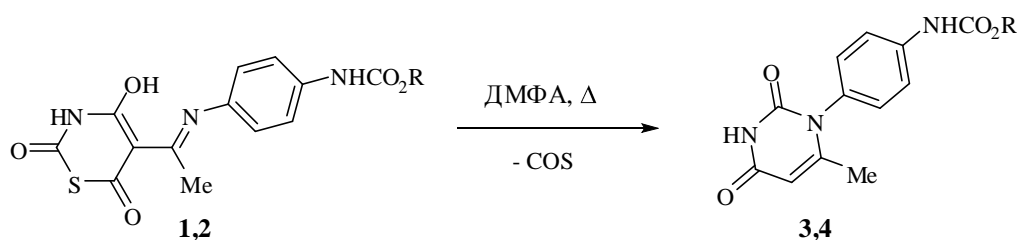
Известно, что 5-ацетил-4-гидрокси-2*H*-1,3-тиазин-2,6(3*H*)-дион способен взаимодействовать с различными азотсодержащими нуклеофилами с образованием оснований Шиффа, проявляющих широкий спектр биологической активности [1,2].

Взаимодействием 5-ацетил-4-гидрокси-2*H*-1,3-тиазин-2,6(3*H*)-диона [3] с циклогексил- и бензил- *N*-(4-аминофенил)карбаматами [4] при кипячении в этаноле в присутствии каталитического количества ледяной уксусной кислоты получены соответствующие циклогексил (бензил) *N*-(4-[[*E*]-1-(4-гидрокси-2,6-диоксо-3,6-дигидро-2*H*-1,3-тиазин-5-ил)этилиден]амино}фенил)карбаматы (**1,2**) с выходами 94-95%.



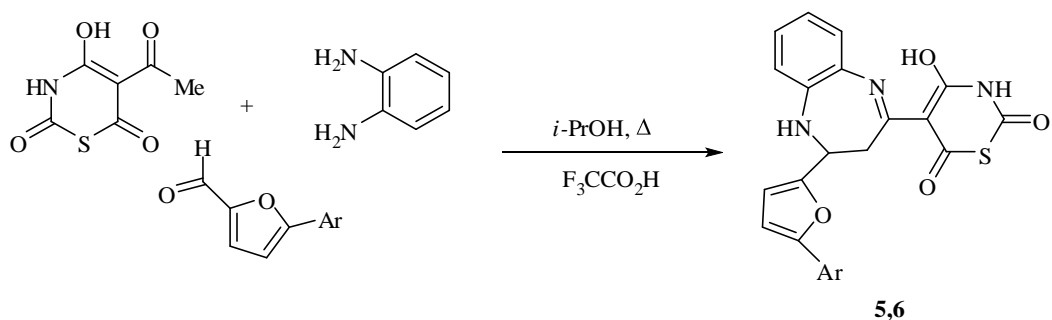
R=PhCH<sub>2</sub> (**1**), цикло-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub> (**2**).

Кипячение полученных оснований Шиффа (**1,2**) в диметилформамиде в течение двух часов сопровождается выделением COS и образованием бензил (циклогексил) *N*-{4-[6-метил-2,4-диоксо-3,4-дигидро-1(2*H*)-пиримидинил]фенил} карбаматов (**3,4**) с выходом 89-90%.



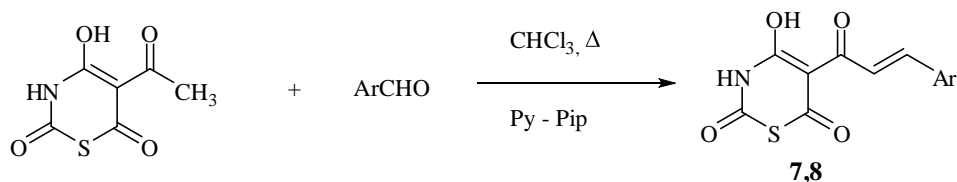
R= PhCH<sub>2</sub> (**1,3**), цикло-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub> (**2,4**).

Конденсация 5-ацетил-4-гидрокси-2*H*-1,3-тиазин-2,6(3*H*)-диона с 1,2-фенилендиамином в 2-пропанол с последующим добавлением 5-(4-бром(нитро)-фенил)-2-фуранкарбальдегидов и трифторуксусной кислоты приводит к получению 5-{2-[5-(4-бром(нитро)фенил)-2-фурил]-2,3-дигидро-1*H*-1,5-бензодиазепин-4-ил}-4-гидрокси-2*H*-1,3-тиазин-2,6(3*H*)-дионов (**5,6**) с выходом 85-86%.



Ar=4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**5**), 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**6**).

Конденсацией в течение двух часов 5-ацетил-4-гидрокси-2H-1,3-тиазин-2,6(3H)-диона с 5-(4-бром(нитро)фенил)-2-фуранкарбальдегидами [5] в хлороформе в присутствии каталитических количеств пиридина и пиперидина получены 5-{(E)-3-[5-(4-бром (нитро)фенил)-2-фурил]-2-пропеноил}-4-гидрокси-2H-1,3-тиазин-2,6(3H)-дионы (**7,8**). Выход халконоидов составил 87-90%.



Ar=4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**7**), 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**8**), 4-Cl (**9**).

Строение новых соединений (**1-9**) подтверждено методами ИК, ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C спектроскопии и масс-спектрометрии, а их состав – данными элементного анализа.

#### Литература

1. Юсковец В.Н., Москвин А.В., Михайлов Л.Е., Ивин Б.А. // ЖОХ. 2005. Т.75. Вып.1. С.146-158.
2. Юсковец В.Н., Берже У., Ивин Б.А. // ЖОХ. 2006. Т.76. Вып.5. С.839-849.
3. Юсковец В.Н. Дисс. канд. хим. наук. С.Петербург. 2008.174 с.
4. Великородов А.В., Ионова В.А., Темирбулатова С.И., Суворова М.А. // ЖОрХ. 2013. Т.49. Вып.7. С.1020-1025.
5. Aslam S., Nazeer A., Khan M.N., Parveen N., Khan M.A., Munawar M.A. // Asian J. Chem. 2013. Vol.25. №17. P.9595-9600.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ, грант № 4.9288.2017БЧ и гранта РФФИ № 19-03-00006 А.*

## РЕАКЦИИ ХЛОРИРОВАНИЯ ДИАРИЛПРОПАНОНИЛ-4-ГИДРОКСИ-2Н-ХРОМЕН-2-ОНОВ

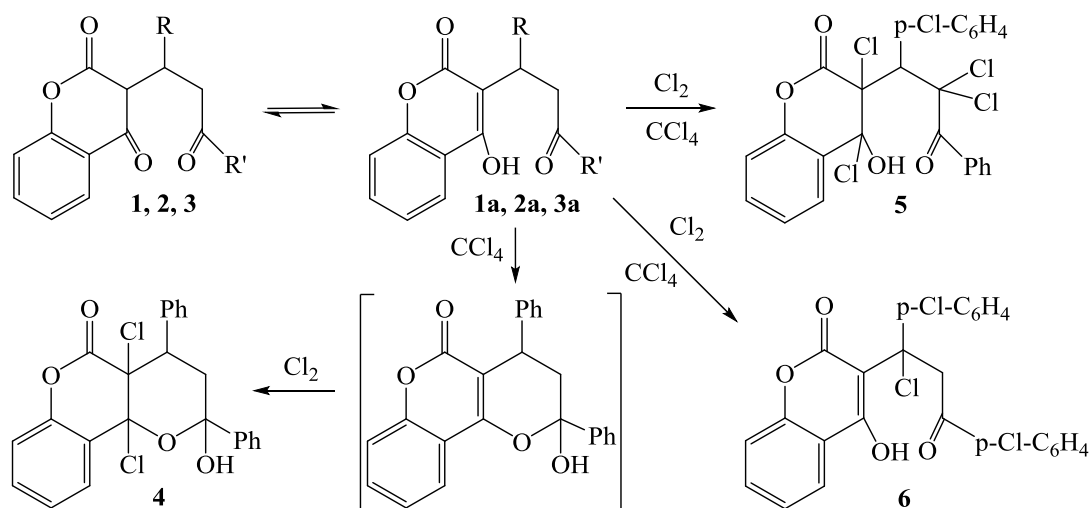
Д.Н. Ибрагимова, А.Ю. Кострицкий, О.В. Федотова

Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г.Чернышевского, г. Саратов, kumargalieva.diana@yandex.ru

На кафедре органической и биоорганической химии Института химии СГУ проведены обширные исследования реакций хлорирования 1,5-дикетонов различных рядов. В продолжение этих работ нами осуществлено хлорирование диарилпропанонил-4-гидрокси-2Н-хромен-2-онов **1а-3а**, ранее не вводившихся в превращения этого типа. Галогенирование проводили газообразным хлором в среде четыреххлористого углерода, так как используемые ранее [1] при бромировании растворители (изопропанол и уксусная кислота) хлорируются и дают побочные продукты.

Обнаружено, что хлорирование 4-гидрокси-3-(3-оксо-1,3-дифенилпропил)-2Н-хромен-2-она (**1а**), стабилизированного в четыреххлористом углероде в енольной форме, протекает аналогично бромированию данного субстрата в уксусной кислоте [1]. Реакция сопровождается О-гетероциклизацией субстрата **1а** с последующим присоединением хлора по двойной связи интермедиата и образованием 2-гидрокси-2,4-дифенил-5,6-дихлор-2,3,4,4а-тетрагидропиано[3,2-с]хромен-5(10bH)она (**4**) с выходом 53 %.

В ИК спектре соединения **4** присутствует полоса валентных колебаний ОН-группы при  $3210\text{ см}^{-1}$ . Наличие атома хлора в  $\alpha$ -положении к лактонной карбонильной группе подтверждается смещением ее сигнала ( $1723\text{ см}^{-1}$ ) в область меньших длин волн, по сравнению с аналогичной полосой в спектре субстрата **1а**. Колебания эфирной связи проявляются в виде полосы поглощения при  $1079\text{ см}^{-1}$ , ароматического кольца - в интервале  $1611-1462\text{ см}^{-1}$ . Валентным колебаниям связи С-Н в  $\text{CH}_2$ -группе соответствуют сигналы  $2921\text{ см}^{-1}$  и  $2849\text{ см}^{-1}$ , а метиновому атому сигнал при  $2883\text{ см}^{-1}$ . Характеристичные полосы поглощения связей С-Н<sub>аром</sub> найдены при  $3030\text{ см}^{-1}$ , связей С-Cl при  $557\text{ см}^{-1}$ .



Введение в положение С<sup>1</sup> алифатической цепи пропанонилхромен-2-она **1а** хлорфенильного заместителя и переход к 4-гидрокси-3-(3-оксо-1-(4-хлорфенил)-3-фенилпропил)-2Н-хромен-2-ону (**2а**) в тех же условиях приводит к тетрахлорзамещенному 3,4-дихлор-3-(2,2-дихлор-1-(4-хлорфенил)-3-оксо-3-

фенилпропил)-4-гидроксихроман-2-ону (**5**) (58 %). Вероятная схема превращений включает стадии электрофильного присоединения хлора по кратной связи енольного фрагмента и гем-замещение по метиленовому звену в алифатической цепи молекулы интермедиата. Хлорфенильный заместитель при С<sup>1</sup>пропионильного фрагмента активирует кратную связь к электрофильной атаке хлором. Гем-замещение облегчается наличием двух электронодонорных заместителей у соседних атомов углерода.

В ИК спектре продукта **5** лактонная и кетонная карбонильные функции, сигналы которых смещены в высокочастотную область за счет влияния вицинально находящихся по отношению к ним атомов хлора, проявляются поглощением при 1731 см<sup>-1</sup> и 1698 см<sup>-1</sup>, соответственно. Полосы при 1161-1078 и 3217 см<sup>-1</sup> относятся к валентным колебаниям простой эфирной связи и гидроксильной группы. Колебания ароматического кольца проявляются в области 1624-1450 см<sup>-1</sup>. Валентным колебаниям связей С-Н при третичном атоме углерода соответствуют полосы поглощения в интервале 2949-2875 см<sup>-1</sup>, связей С-Cl – 551 см<sup>-1</sup>.

При использовании в качестве субстрата 4-гидрокси-3-(3-оксо-1,3-ди(4-хлорфенил)-пропил)-2Н-хромен-2-она (**3a**) получен монохлорзамещенный продукт - 3-(1-хлор-1,3-ди(4-хлорфенил)-3-оксопропил)-4-гидрокси-2Н-хромен-2-он (**6**) с выходом 58%.

В ИК спектре соединения **6** присутствует полоса, относящаяся к колебаниям лактонного фрагмента при 1701 см<sup>-1</sup> и карбонильной группы при 1670 см<sup>-1</sup>. Полоса при 1093 см<sup>-1</sup> соответствует валентным колебаниям простой эфирной связи, а в области 3477-3405 см<sup>-1</sup> – ОН-группе. Колебания ароматического кольца проявляются в области 1629-1446 см<sup>-1</sup>. Валентным колебаниям связей С-Н метиленовой группы соответствует сигнал при 2940, 2869 см<sup>-1</sup>. Колебания группы С-Cl обнаружены при 621 см<sup>-1</sup>. Полученные результаты свидетельствуют о наличии в молекуле незамещенного метиленового звена и енольного гидроксила, более вероятного по хроменоному фрагменту синтезированного соединения.

Таблица 1.

Данные ЯМР <sup>1</sup>Н спектроскопии для соединений **4-6**

№	ЯМР <sup>1</sup> Н, м.д.
4	3.95 (кв., 2Н, CH <sub>2</sub> , J(H <sub>a</sub> <sup>3</sup> H <sub>b</sub> <sup>3</sup> ) = 8.0 Гц, J(H <sup>3</sup> H <sup>4</sup> ) = 7.0 Гц); 4.62 (т., 1Н, CH, J(H <sup>4</sup> H <sub>a</sub> <sup>3</sup> ) = J(H <sup>4</sup> H <sub>b</sub> <sup>3</sup> ) = 7.0 Гц); 9.32 (с., 1Н, ОН)
5	4.93 (с., 1Н, CH); 3.68 (с., 1Н, ОН)
6	3.52 (д., 1Н, CH <sub>2</sub> , J = 6.2 Гц); 3.68 (д., 1Н, CH <sub>2</sub> , J = 6.2 Гц); 10.08 (с., 1Н, ОН)

\*Сигналы ароматических протонов опущены.

Таким образом, реакции хлорирования диарилпропанонил-4-гидрокси-2Н-хромен-2-онов **1a** -**3a** протекают по различным механизмам: как электрофильное присоединение галогена по кратной связи образующегося полукетала, электрофильное присоединение и присоединение-отщепление по двойной связи енольных фрагментов субстрата и, вероятно, радикальное замещение при sp<sup>3</sup>-гибридном атоме углерода, соответственно.

#### Литература

1. Кумаргалиева Д.Н., Мажукина О.А., Платонова А.Г., Колесникова С.С., Федотова О.В. Превращения 3-(1-(4-диметиламинофенил)-3-гидрокси-3-фенилаллил)-3Н-хромен-2,4-диона под действием брома в различных условиях // Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии: межвузовский сб. научн. тр. VII Всерос. интерактивной конф. молодых ученых. Саратов. 2011. С.92-94.



# НИЗКОТЕМПЕРАТУРНЫЙ СИНТЕЗ 2-(6-*tert*-БУТИЛ-5-ОКСО-4,5-ДИГИДРО-1,2,4-

## ТРИАЗИН-3(2*H*)-ИЛИДЕН)АЦЕТОНИТРИЛОВ

С.М. Иванов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук, г. Москва, sergey13iv1@mail.ru

Металлированные гетероциклические соединения небольшого размера представляют собой ценный класс интермедиатов, незаменимых в синтезе широкого спектра органических и металлоорганических соединений [1]. Стабильность литированных пятичленных гетероциклов в существенной степени зависит от природы и количества гетероатомов, а также их взаимного расположения [2]. В частности, литированные производные полициклических азолов часто подвержены раскрытию цикла [3].

Направленный синтез высоко функционализированных 1,2,4-триазинов, обладающих биологической активностью, по-прежнему остаётся актуальной задачей [4,5]. Недавно, нами были изучены реакции 3-*tert*-бутил-4-оксо-4*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-1-идов магния и 1-бензил-3-*tert*-бутил-7-диметиламино-4-оксо-1,4-дигидропиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбонитрила с реактивами Гриньяра, приводящие к образованию продуктов присоединения в ядре или боковой цепи гетероциклической системы [6,7]. Кроме того, по реакции обмена галогена на металл успешно генерированы 8-лито-3-*tert*-бутил-4-оксопиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазины, стабильные в диапазоне температур  $-97^{\circ} \div -84^{\circ}\text{C}$  [8]. В настоящей работе, впервые проведено введение атома металла в положение С(7) каркаса пиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазина, и исследованы химические свойства новых 7-лито-3-*tert*-бутил-4-оксопиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов [9].

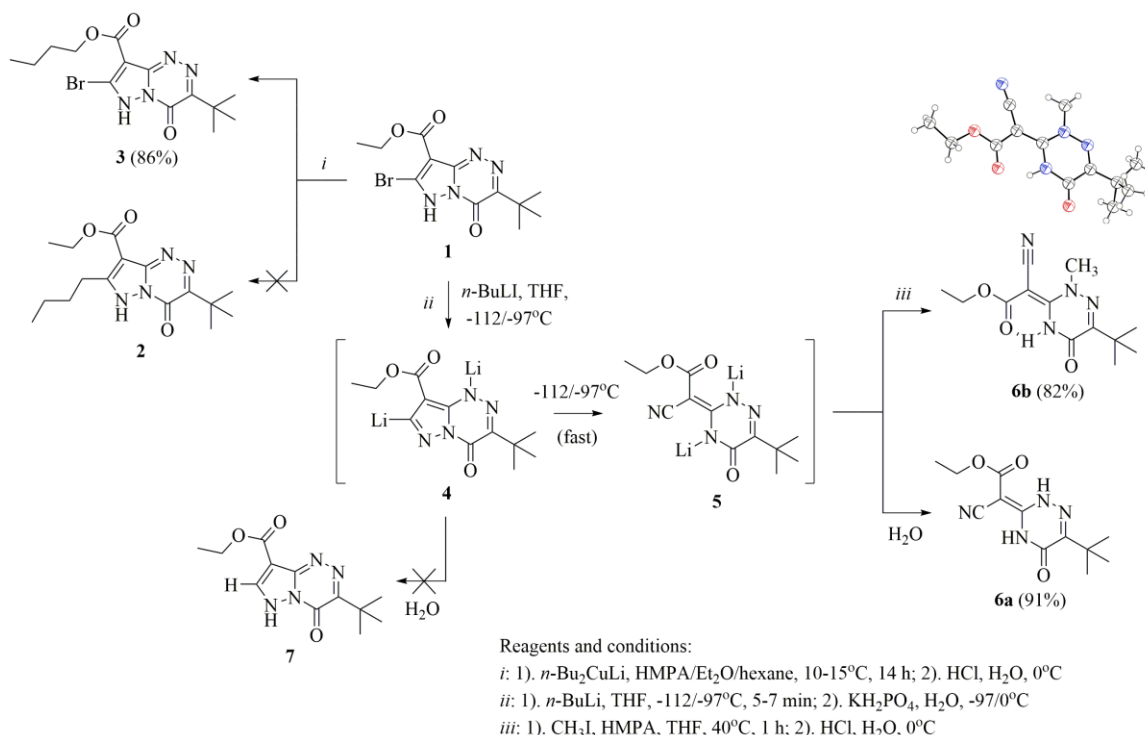


Схема 1. Реакции этил 7-бром-3-*tert*-бутил-4-оксо-4,6-дигидропиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбоксилата (1).

Этил 7-бром-3-*tert*-бутил-4-оксо-4,6-дигидропиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-8-карбоксилат (1) синтезирован из соответствующего 7-аминозамещённого предшественника по реакции галоген-дезаминирования [10]. Введение соединения 1 в реакцию сочетания с ди-*n*-бутилкупратом лития в смеси ГМФТА/ $\text{Et}_2\text{O}$ /гексан при 10–

15°C не приводило к ожидаемому 7-алкиламещённому производному **2**, вместо этого наблюдалась медленная переэтерификация сложноэфирной группы с выделением соединения **3**. Добавление избытка *n*-бутиллития к реакционной смеси привело к образованию нового продукта – этил (*E/Z*)-2-(6-*трет*-бутил-5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-3(2*H*)-илиден)-2-цианоацетата **6a** (Схема 1). Предполагаемый механизм образования последнего включает распад промежуточного 7-литопроизводного **4**, которое образуется в результате NH-депротонирования и реакции обмена Br→Li. Подкисление образующейся соли моноциклического 1,2,4-триазина **5** ведёт к соединению **6a** [9].

Лучшие выходы продукта **6a** были достигнуты при обработке **1** избытком *n*-бутиллития в среде ТГФ при пониженной температуре (–97°C, охлаждение CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/жидкий N<sub>2</sub>). Реакция протекает быстро (5-7 мин) и с высоким выходом. Стоит отметить, что нам не удалось перехватить ожидаемый 7-литопиразоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин **4** в реакциях с различными электрофилами (H<sub>2</sub>O, ДМФА или PhCHO) даже при –112°C (охлаждение *n*-BuBr/жидкий N<sub>2</sub>), что может быть связано с крайне высокой скоростью раскрытия пиразольного цикла в соединении **4**. Так, образование ранее описанного продукта протонирования **7** [10] не зафиксировано. Алкилирование дилитиевой соли **5** метилиодидом в смеси ГМФТА/ТГФ при 40°C привело к селективному образованию соединения **6b**, в результате атаки по положению N(2) ядра 1,2,4-триазина (Схема 1).

Строение продуктов реакций **3**, **6a,b** доказано данными УФ, ИК, <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C ЯМР спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения, а также порошкового рентгеноструктурного анализа. В частности, установлено, что циано- и сложноэфирная группы лежат в плоскости цикла 1,2,4-триазина **6b**, а образование внутримолекулярной водородной связи между N(4)–H и атомом кислорода карбонильной группы боковой цепи способствовало исключительной стабилизации *E*-конфигурационного изомера по двойной связи. Соединения **6a,b** представляют практический интерес как новые перспективные гербициды [11] – аналоги 4-амино-6-*трет*-бутил-3-метилсульфанил-1,2,4-триазин-5-она [12].

#### Литература

1. El-Hiti G.A., Smith K., Hegazy A.S., Alshammari M.B., Masmali A.M. // ARKIVOC. 2014. Vol.2015. №4. P.19-47.
2. Wakefield B.J. // The Chemistry of Organolithium Compounds, 1st Ed.; Pergamon Press, Elsevier: Oxford. 1974. P.44-48,57-65.
3. Gilchrist T.L. // Advances in Heterocyclic Chemistry; Katritzky, A. R., Ed.; Academic Press, Elsevier: London. 1987. Vol.41. P.41-74.
4. Русинов В.Л., Чарушин В.Н., Чупахин О.Н. // Изв. АН Сер. Хим. 2018. Т.67. Вып.4. С.573-599.
5. Леденёва И.В., Фалалеев А.В., Шихалиев Х.С., Рыжкова Е.А., Зубков Ф.И. // ЖОХ. 2018. Т.88. Вып.1. С.77-83.
6. Ivanov S.M., Shestopalov A.M. // J. Heterocycl. Chem. 2018. V.55. №8. P.1966-1972.
7. Иванов С.М., Миронович Л.М., Родиновская Л.А., Шестопалов А.М. // Изв. АН Сер. Хим. 2018. Т.67. Вып.8. С.1487-1491.
8. Иванов С.М., Миронович Л.М., Колотыркина Н.Г., Шестопалов А.М. // Изв. АН Сер. Хим. 2019. Т.68. Вып.3. С.614-622.
9. Ivanov S.M., Shestopalov A.M. // J. Heterocycl. Chem. 2019. (in press).
10. Иванов С.М., Миронович Л.М., Родиновская Л.А., Шестопалов А.М. // Изв. АН Сер. Хим. 2017. Т.66. Вып.4. С.727-731.
11. Draber W., Dickore K., Timmler H. // Патент ФРГ 2138031. 1973; Chem Abstr 1973, 124639.
12. Hamama W.S., El-Bana G.G., Shaaban S., Habib O.M.O., Zoorob H.H. // RSC Adv. 2016. Vol.6. №29. P.24010-24049.

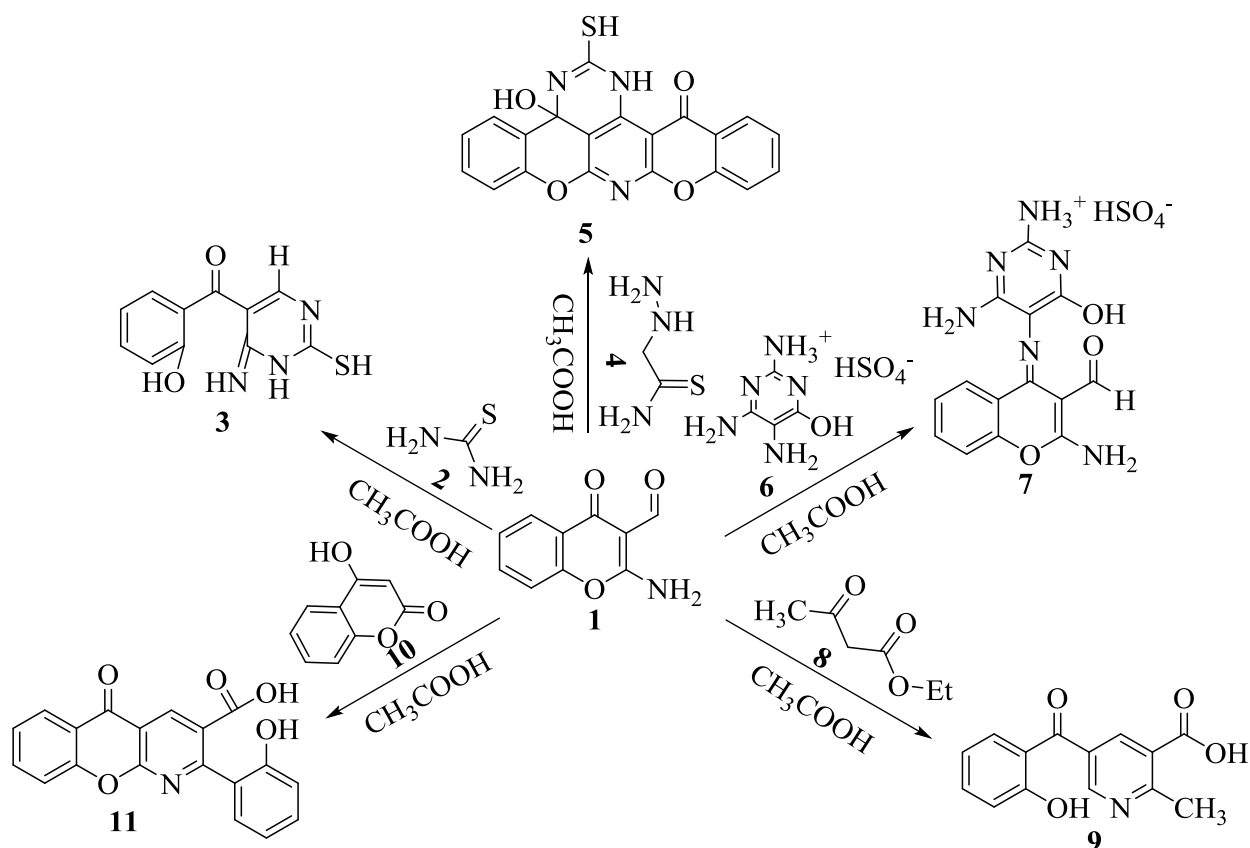
Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ, грант №18-33-00019 мол\_а.

# ИЗУЧЕНИЕ РЕАКЦИОННОЙ СПОСОБНОСТИ 2-АМИНО-4-ОКСО-4*H*-ХРОМЕН-3-КАРБАЛЬДЕГИДА

А.Л. Иванова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского», г. Саратов, aleksandrleonodovna@gmail.com

Хромен-4-оны, функционализированные электроноакцепторной альдегидной группой в третьем положении, являются перспективными прекурсорами в синтезе биологически активных соединений. С целью получения гибридных структур, имеющих в своем строении помимо хроменолового, пиридиновый, пиримидиновый и пирановый циклы нами был проведен ряд синтезов на основе 2-амино-4-оксо-4*H*-хромен-3-карбальдегида с N- и C-нуклеофилами.



Обнаружено, что при взаимодействии 2-амино-4-оксо-4*H*-хромен-3-карбальдегида **1** и тиомочевин **2** при кипячении в ледяной уксусной кислоте, имеет место образование 2-гидроксифенил(6-имино-2-меркапто-1,6-дигидропиримидин-5-ил)метанона **3**, которое возникает вследствие нуклеофильного присоединения тиомочевин **2** по карбонилу альдегидной функции с образованием имина с последующей термической дециклизацией пиранового фрагмента и, далее, циклизацией в (6-амино-2-тиоксо-1,2-дигидропиримидин-5-ил)(2-гидроксифенил)метанон **3**. При использовании в качестве азаконформента тиосемикарбазида **4**, наблюдается его термическое разложение до тиомочевин **3** и аммиака, вследствие чего происходит повышение основности среды и дезактивация формильной группы с последующим деформилированием и конденсацией Кневенагеля с исходным 2-амино-4-оксо-4*H*-хромен-3-карбальдегидом **1**. На последнем этапе происходит присоединение тиомочевин с образованием 3а-гидрокси-2-тиоксо-3,3а-дигидро-1*H*-8,10-диокса-1,3,9-триазабензо[fg]-пентацен-15(2*H*)-она **5**.

Замена бинуклеофильных тиомочевины, тиосемикарбазида на гетероароматический триаминогидроксисодержащий 2,5,6-триаминопиримидин-4-ол **6** позволяет задействовать альтернативный реакционный центр 2-амино-4-оксо-4*H*-хромен-3-карбальдегида и провести реакцию как нуклеофильное замещение по кетонной функции с образованием гидросульфата 4-амино-5-((2-амино-3-формил-4*H*-хромен-4-илиден)-амино)-6-гидрокси-пиримидин-2-аммония **7**.

При изучении реакции с *C*-нуклеофильным реагентом – ацетоуксусным эфиром **8** выявлены особенности, связанные с гетерофрагментом субстрата, его лактонной формой. Показано, что в реакции 2-амино-4-оксо-4*H*-хромен-3-карбальдегида **1** с ацетоуксусным эфиром **8** при кипячении в ледяной уксусной кислоте имеет место образование 5-(2-гидроксибензоил)-2-метилникотиновой кислоты **9**. Можно предположить два равновероятных механизма образования **9**. В первом случае 2-амино-4-оксо-4*H*-хромен-3-карбальдегид **1** и ацетоуксусный эфир **8** реагируют с образованием альдольного аддукта, который теряет воду в реакции элиминирования и образует ненасыщенное карбонильное соединение, которое дегидратируется с образованием пиридинового кольца. По второму механизму первой стадией является образование основания Шиффа, за которой следует альдольная конденсация и дегидратация. Под действием температуры и уксуснокислой среды происходит ацидолиз сложноэфирной группы, а также раскрытие пиранонового фрагмента до 5-(2-гидроксибензоил)-2-метилникотиновой кислоты **9**. Учитывая, что в рассмотренных выше превращениях 2-амино-4-оксо-4*H*-хромен-3-карбальдегид **1** преимущественно вступал во взаимодействие по альдегидной функции, можно полагать, первый путь наиболее вероятным.

Использование в качестве метиленактивной компоненты 4-гидрокси-2*H*-хромен-2-она **10** приводит к образованию 2-(2-гидроксифенил)-5-оксо-5*H*-хромено[2,3-*b*]-пиридинкарбоновой кислоты **11**. Вероятно, образование соединения **11** протекает через конденсацию Кневенагеля с формированием халконового  $\alpha,\beta$ -непредельного интермедиата с последующей *N*-гетероциклизацией и формированием пиридинового цикла. Под действием слабоосновной среды, обусловленной наличием свободной аминогруппы в субстрате **1**, происходит раскрытие  $\gamma$ -лактонного цикла.

Строение полученных соединений подтверждено спектральными данными: ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , HSQC, HMBC.

Таким образом, в зависимости от выбранного реагента 2-амино-4-оксо-4*H*-хромен-3-карбальдегид **1** способен реагировать как по формильной группе в случае тиомочевины, по альдегидной и кетонной функциям в случае тиосемикарбазида и по кетонной группе в реакции с полизамещенным нуклеофильным реагентом 2,5,6-триаминопиримидин-4-олом. Установлено, что слабоосновная среда способствует дезактивации альдегидной функции с последующим деформированием. Отмечено раскрытие  $\gamma$ -лактонового фрагмента в кислой среде и  $\alpha$ -лактонного – в слабоосновной.

Полученные гибридные соединения являются перспективными противоопухолевыми [1], противовирусными и антибактериальными препаратами [2].

#### Литература

1. Pendergast W. et al. Benzoquinazoline inhibitors of thymidylate synthase: enzyme inhibitory activity and cytotoxicity of some 3-amino- and 3-methylbenzo[*f*]quinazolin-1 (2*H*)-ones // Journal of medicinal chemistry. 1993. Т.36. №.16. С.2279-2291.
2. Mobinikhaledi A. et al. Synthesis of some novel chromenopyrimidine derivatives and evaluation of their biological activities // Iranian journal of pharmaceutical research: IJPR. 2014. Т.13. №.3. С.873.

# СИНТЕЗ МОНОЭТАНОЛАМИДОВ ПАЛЬМИТИНОВОЙ И СТЕАРИНОВОЙ КИСЛОТ

К.В. Илюшина<sup>1</sup>, А.С. Шестаков<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Воронежский государственный университет, г. Воронеж, ilyushina.ksyu@yandex.ru

Моноэтаноламиды жирных кислот относятся к классу амфифильных соединений, в структуру которых входит гидрофобный углеводородный радикал и гидрофильный этаноламидный фрагмент. Эта особенность моноэтаноламидов обуславливает их практическое использование. Они являются мицеллообразующими неионогенными поверхностно-активными веществами, которые могут использоваться в композициях косметических и моющих средств, в которых проявляют свойства загустителей [1]. Сходство с природными поверхностно-активными и физиологически активными соединениями обусловило интерес к этим соединениям со стороны биохимиков и физиологов [2]. Этаноламид пальмитиновой кислоты подавляет аллергические реакции, проявляет противовоспалительную активность и ослабляет чувство боли [3,4]. Противовоспалительную активность проявляет и моноэтаноламид стеариновой кислоты, кроме того он способен вызывать анорексию [5].

Широкий спектр практического применения этих веществ диктует необходимость разработки и совершенствования методов их синтеза. В последнее десятилетие появился ряд работ, в которых предлагаются новые каталитические системы, в том числе ферментативные, повышающие эффективность получения этих соединений.

Синтез моноэтаноламидов пальмитиновой и стеариновых кислот проводили с использованием метиловых и виниловых эфиров данных кислот следующим образом (схема 1). 0,057 г металлического натрия добавляли к 1,14 мл моноэтаноламина, после окончания выделения водорода охлаждали полученный раствор алкоголята в моноэтанолаmine. 5 г метилового эфира жирной кислоты и 1,14 мл моноэтаноламина, содержащего 5% алкоголята натрия вносили в двугорлую колбу. Смесь медленно нагревали до окончания выделения метанола после чего кипятили при температуре 139-150°C в течение 3-х часов. Такой способ исключает присутствие воды в реакционной массе и способствует образованию амида, сводя к минимуму возможную побочную реакцию образования эфира. В результате с выходом 80-90% были получены соответствующие моноэтаноламиды жирных кислот.

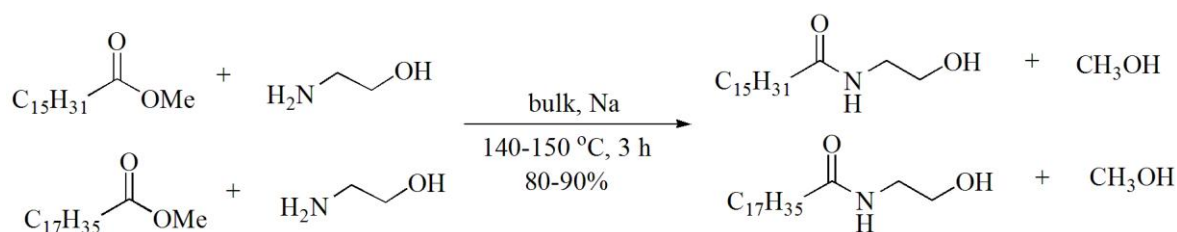


Схема 1. Синтез моноэтаноламидов пальмитиновой и стеариновой кислот из метиловых эфиров данных кислот.

Проблемой при использовании метиловых эфиров является сдвиг равновесия в сторону образования эфира, так как при кипячении с обратным холодильником выделяющийся метанол остается в реакционной смеси и участвует в алкоголизе образующегося амида. С этой точки зрения использование виниловых эфиров представляется гораздо более перспективным, так как выделяющийся виниловый спирт превращается в ацетальдегид, немедленно удаляющийся из реакционной массы.

Из виниловых эфиров данные моноэтаноламиды были получены следующим образом (схема 2). 1,84 г металлического натрия добавляли к 61,2 мл моноэтаноламина, после окончания выделения водорода охлаждали полученный раствор алкоголята в

моноэтаноламина. 61,2 мл моноэтаноламина содержащего 3% алкоголята натрия смешивали с 13,45 г винилового эфира, поставили нагреваться при 60°C в течение 1,5 часов. Далее промывали холодной водой 3 раза, выпадал осадок, который отфильтровывали. Осадок промывали изопропанолом, моноэтаноламид растворялся в изопропанол. На ротормном испарителе отгоняли изопропанол.

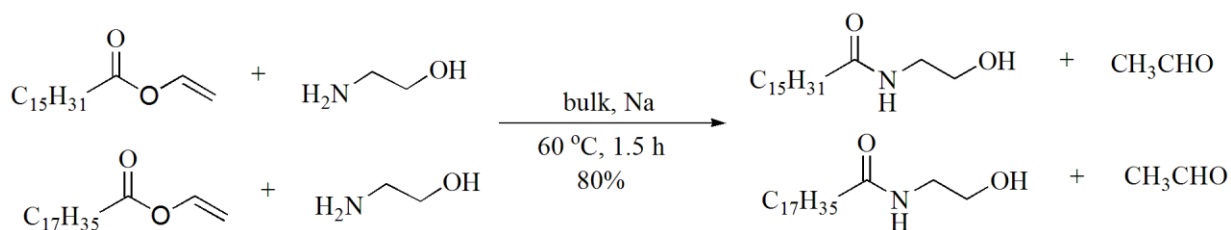


Схема 2. Синтез моноэтаноламидов пальмитиновой и стеариновой кислот из виниловых эфиров данных кислот.

Для получения моноэтаноламида пальмитиновой кислоты помимо химических методов использовался ферментативный (схема 3). Использование эффективных и высокоактивных катализаторов, которыми являются ферменты, представляется перспективным при получении моноэтаноламидов. Мы использовали иммобилизованную липазу *Candida Antarctica* в форме товарного продукта Novozym 435. Фермент иммобилизован на полимерном носителе в виде гранул. 0,061 г моноэтаноламина, 0,256 г олеиновой кислоты, 0,48 г Novozym 435 (30% по массе), 7,5 мл гептана, 0,05 мл воды загружали в плоскодонную колбу. Смесь выдерживали в течение 10 – 12 ч. при температуре 60°C и постоянном перемешивании. После завершения реакции смесь отфильтровывали от фермента. Получившийся осадок промыли диоксаном и выпаривали. Выход составил 53%.

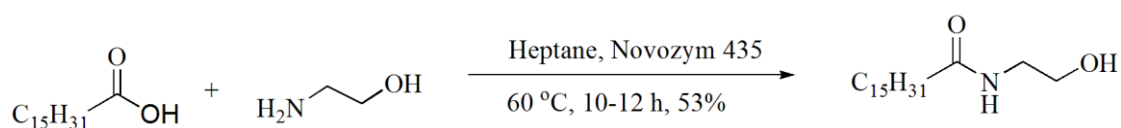


Схема 3. Синтез моноэтаноламида пальмитиновой кислоты с использованием фермента.

#### Литература

1. Способ получения эфиров оксикислот и моноэтаноламидов жирных кислот растительных масел: пат. RU 2619118 Россия: МПК C07C233/46; C07C231/12; C07C231/02/ Шихалиев Х.С. [и др.]; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Воронежский государственный университет" (ФГБОУ ВО "ВГУ"). 2016.
2. Didier M. Lambert et al. The Palmitoylethanolamide Family: A New Class of Anti-Inflammatory Agents? // *Current Medicinal Chemistry*. 2002. Vol.9. №6. P.663-674.
3. Aloe L., Leon A., Levi-Montalcini R. A proposed autacoid mechanism controllindmastocyte behavior // *Inflamm. Res*. 1993. Vol.39. P.145-147.
4. Re G. et al. Palmitoylethanolamide, endocannabinoids and related cannabimimetic compounds in protection against tissue inflammation and pain: potential use in companion animals // *Vet. J*. 2007. Vol.173. P.21-30.
5. Okamoto Y. et al. Biosynthetic pathway of the endocannabinoid anandamide // *Chem. Biodivers*. 2007. Vol.4. P.1842-1857.

# СТРУКТУРА И ФАКТОРЫ СТАБИЛИЗАЦИИ АССОЦИАТА КАТИОНА 2-АМИНОБЕНЗИМИДАЗОЛИЯ С АНИОНОМ 3,3'-(ФЕНИЛМЕТИЛЕН)БИС(4-ГИДРОКСИ-2H-ХРОМЕН-2-ОНА)

И.В. Каневская, А.Г. Озерова, О.А. Мажукина, А.Н. Панкратов, О.В. Федотова

Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского, г. Саратов, chem\_dreamer@mail.ru

Методом рентгеноструктурного анализа нами установлена молекулярная и кристаллическая структура ионного ассоциата катиона 2-аминобензимидазолия, моносольтватированного диметилсульфоксидом, с анионом 3,3'-(фенилметилден)бис(4-гидрокси-2H-хромен-2-она), возникающего в результате конкурентной кротоновой конденсации в реакционной *one-pot* системе 4-гидрокси-2H-хромен-2-он – бензимидазол-2-амин – бензальдегид наряду с региоизомерными дигидрохроменопиримидобензимидазолонами, образующимися по классическому механизму реакции П. Биджинелли.

На уровне теории B3LYP/6-311++G(d,p) с привлечением NBO-анализа рассчитано пространственное и электронное строение катиона и аниона.

На примере названной ионной пары развита методология рассмотрения факторов стабилизации ионных ассоциатов (включая значимые для аналитической химии), связанных с катионной и анионной частями, аттрактивным взаимодействием катиона с анионом, с эффектами стабилизации ионной пары в целом и её составных частей кристаллическим полем.

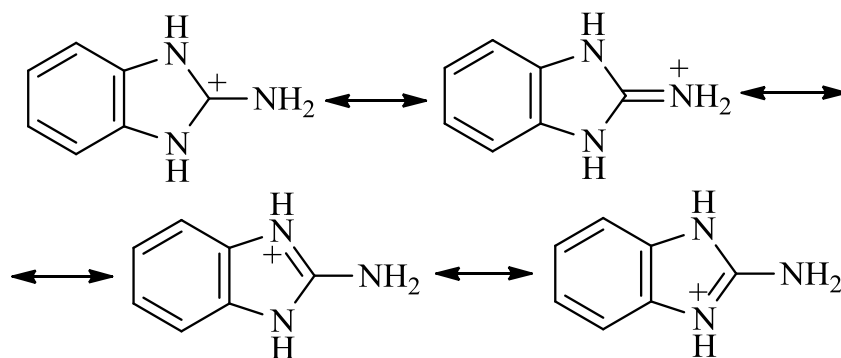
Согласно данным рентгеноструктурного анализа, 3,3'-(фенилметилден)бис(4-гидрокси-2H-хромен-2-он) (**A**) в кристалле существует в виде моносольтватированного диметилсульфоксидом (ДМСО) ионного ассоциата (соли **B**) аниона (**C**) – депротонированного соединения **A** – с катионом 2-аминобензимидазолия, образованным при протонировании основания бензимидазол-2-амина **2** по  $sp^2$ -атому азота гетероцикла.

Причины, определяющие устойчивость ассоциата **B**, можно разделить на четыре группы.

1. Факторы, связанные с катионной частью.

а. Стабилизация катиона 2-аминобензимидазолия вследствие делокализации электронной плотности.

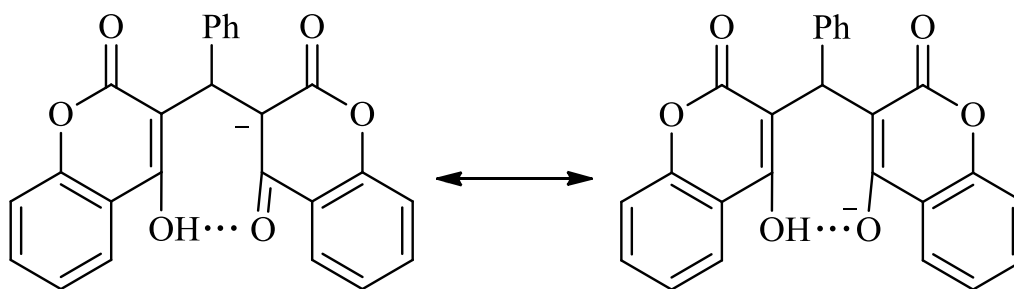
Если на основе нашего расчёта методом молекулярных орбиталей перейти к наглядной качественной трактовке с использованием метода валентных связей, то катион 2-аминобензимидазолия можно представить, рассматривая делокализацию только в гетероцикле, как гибрид четырёх резонансных структур:



б. Сольватация катиона 2-аминобензимидазолия молекулой ДМСО посредством прочной межмолекулярной водородной связи N–H $\cdots$ O.

2. Факторы, связанные с анионной частью.

а. Делокализация отрицательного заряда в анионе **C**:



б. Вовлечение протона OH-группы в прочную внутримолекулярную водородную связь  $O-H\cdots O$ , стабилизирующую конформацию аниона **C**.

3. Аттрактивное взаимодействие (притяжение) между катионом и анионом.

4. Стабилизация кристаллической структуры.

Все активные атомы водорода (гидроксильной группы и первичной аминогруппы, а также при атомах азота имидазольного гетероцикла) образуют водородные связи.

Межмолекулярные водородные связи (внутримолекулярную формирует группа OH) стабилизируют кристалл соединения **B**. Связи  $C-H\cdots O$  и  $C-H\cdots \pi$ , а также  $\pi-\pi$  взаимодействия [1-4] представляют собой более слабые вторичные эффекты стабилизации кристаллической структуры.

Водородные связи, объединяющие катион 2-аминобензимидазолия и анион **C**, служат проявлением не только фактора стабилизации кристаллической структуры, но также фактора стабилизации ионного ассоциата. Водородная связь между катионом 2-аминобензимидазолия и молекулой ДМСО наряду с фактором стабилизации кристаллической структуры демонстрирует, как уже указывалось, фактор сольватации катиона 2-аминобензимидазолия молекулой ДМСО.

#### Литература

1. Castellano R.K., Diederich F., Meyer E.A. // *Angew. Chem. Intern. Ed.* 2003. Vol.42. Iss.11. P.1210-1250.
2. Чумаков Ю.М., Цапков В.И., Бочелли Г., Антосяк Б.Я., Паломарес-Санчес С.А., Орtiz Р.С., Гуля А.П. // *Журн. структур. химии.* 2006. Т.47. №5. С.933-939 [Chumakov Yu.M., Tsapkov V.I., Bocelli G., Antosyak B.Ya., Palomares-Sánchez S.A., Ortiz R.S., Gulya A.P. // *J. Struct. Chem.* 2006. Vol.47. Iss.5. P.923-929].
3. Hunter Ch.A., Kevin R.L., Perkins J., Urch Ch.J. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. Part 2.* 2001. №5. P.651-669.
4. Hunter C.A., Sanders J.-K.M. // *J. Amer. Chem. Soc.* 1990. Vol.112. Iss.14. P.5525-5534.



## ОСОБЕННОСТИ ТЕРМИЧЕСКОГО РАЗЛОЖЕНИЯ 3-АЗИДО-4-АРИЛ(ГЕТАРИЛ)ТИЕНО[2,3-*b*]ПИРИДИН-2-КАРБОКСАМИДОВ

Е.А. Канищева, В.О. Бедарева, В.К. Василин, Т.А. Строганова, Г.Д. Крапивин

Кубанский государственный технологический университет,  
г. Краснодар, evelika25@mail.ru

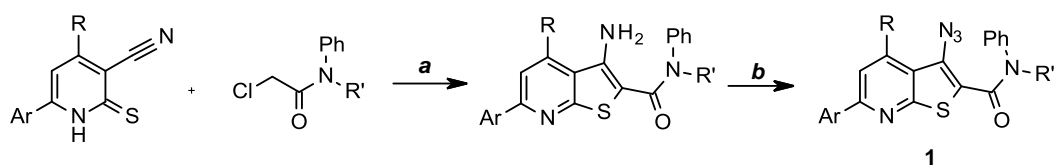
3-Аминотиено[2,3-*b*]пиридины представляют собой удобные предшественники для получения соответствующих азидов. Азидогруппа в тиенопиридинах может быть использована для генерации нитрена, последующая внутримолекулярная циклизация с участием которого приводит к различным конденсированным системам – изоксазоло[3',4':4,5]тиено[2,3-*b*]пиридинам [1], 5*H*-пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*b*]индолам [2], 7,12-дигидро-6*H*-пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*b*][1,5]бензодиазепин-6-онам [3].

В приведенных примерах объектом внутримолекулярной атаки нитрена является заместитель, находящийся в положении 2 тиенопиридинового фрагмента. Позже нами обнаружена интересная циклизация с участием ароматического заместителя в положении 4 тиенопиридинового фрагмента, приводящая к формированию производных новой *пери*-аннелированной гетероциклической системы с 17π-электронным контуром - бензотиено[2,3,4-*ij*]-2,7-нафтиридина [4].

Данная циклизация представляет несомненный интерес, поскольку позволяет получать конденсированную гетероциклическую систему, содержащую 2,7-нафтиридиновый каркас, который входит в состав известных алкалоидов пиридоакридинового ряда [5-8].

Исследованные ранее варианты термолитиза 2-замещенных 3-азидотиенопиридинов предполагали региоселективное протекание внутримолекулярной циклизации либо с участием заместителя в положении 2 [1-3] либо в положении 4 [4]. Для создания альтернативных путей гетероциклолизации и изучения влияния природы заместителей на направление циклизации синтезирован ряд 3-азидо-тиенопиридинов, содержащих в положениях 2 и 4 пригодные для атаки нитрена заместители.

Выбранные в качестве исходных соединений 3-азидо-4,6-диарил(гетарил)тиено[2,3-*b*]пиридины **1** получены в результате последовательности превращений, приведенных на Схеме 1.



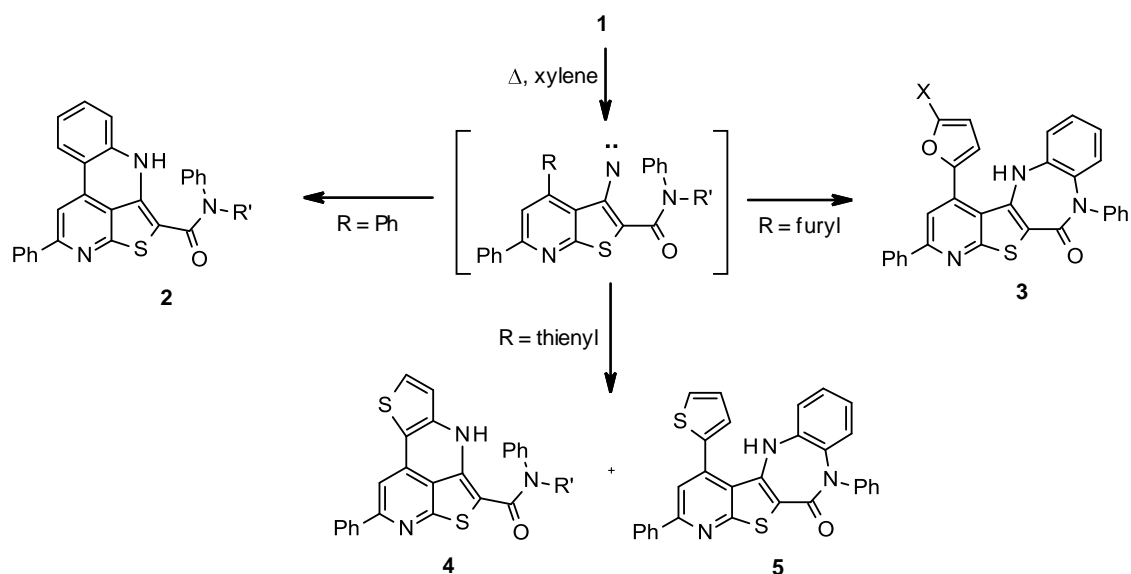
*a* KOH, DMFA; *b* NaNO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, AcOH, 5 °C; NaN<sub>3</sub>

Схема 1

Термическое разложение азидов **1** проводили при нагревании в *o*-ксилоле в течение 15-45 минут до полной конверсии исходного соединения (контроль ТСХ) (схема 2).

В результате установлено, что внутримолекулярная циклизация азидов **1** (R = Ph) протекает региоселективно и, несмотря на возможность альтернативного направления циклизации, основными продуктами являются ожидаемые производные нафтиридина **2**, структура которых доказана методами ЯМР спектроскопии.

При термическом разложении азидов с R = фурил и 5-метилфурил в аналогичных условиях атака нитрена направлена по фенильному заместителю карбоксамидного фрагмента и приводит к диазепинам **3**.



Внутримолекулярная гетероциклизация с участием нитрена, генерируемого при термическом разложении азида **1** (R = тиенил), протекает по обоим возможным направлениям. В результате выделены производные 2,7-нафттриидина **4** и диазепина **5** соотношении 60:40 и суммарным выходом 45%.

В докладе будет обсуждаться влияние природы заместителя в 4 положении 3-азидотиено[2,3-*b*]пиридина на направление гетероциклизации при термическом разложении азидогруппы.

#### Литература

1. Vasilin V.K., Kaigorodova E.A., Firgang S.I., Krapivin G.D. // Chem. Heterocyclic Comp. 2004. Vol.40. P.377.
2. Kanishcheva E.A., Vasilin V.K., Kasimova D.R., Stroganova T.A., Krapivin G.D. // Chem. Heterocycl. Comp. 2013. №48. P.1883.
3. Kanishcheva E.A., Vasilin V.K., Stroganova T.A., Krapivin G.D. // Chem. Heterocycl. Comp. 2013. Vol.49. P.1387.
4. Vasilin V.K., Kanishcheva E.A., Stroganova T.A., Krapivin G.D. // Synlett. 2015. Vol.26. P.755.
5. Ali Sh.N.M., Chattopadhyay K., McKillop A., Perret-Gentil R.M., Ozturk T., Rebelo R.A. // Chem. Soc. Chem. Commun. 1992. P.1453.
6. Ciufolini M.A., Shen Y.-C. // Tetrahedron Lett. 1995. Vol.36. P.4709.
7. Dunn S.H., McKillop A. // J. Chem. Soc. Perkin Trans 1. 1993. Vol.8. P.879.
8. Gellerman G., Rudi A., Kashman Y. // Tetrahedron Lett. 1992. Vol.33. P.5577.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский Фонд фундаментальных исследований» (РФФИ), договор №18-33-00184/18.*

# МАКРОКИНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОЛУЧЕНИЯ ПАРА-НИТРОБЕНЗОАТОВ МЕДИ В УАЙТ-СПИРИТЕ С ПОСТРОЕНИЕМ МОДЕЛЕЙ ДАННЫХ ПРОЦЕССОВ РЕНТГЕНОФАЗОВЫЙ АНАЛИЗ КОНЕЧНОГО ПРОДУКТА

Е.Г. Кликин<sup>1</sup>, А.П. Кузьменко<sup>1</sup>, Мьо Мин Тан<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Юго-Западный государственный университет, г. Курск, klikin.zhenya@yandex.ru

Получение пара-нитробензоатов меди проводилось в бисерной мельнице вертикального типа с высокооборотной (1560 об/мин) механической мешалкой, с использованием перетирающих агентов различных типов (раздробленные металлы и сплавы до размеров частиц с максимальным линейным размером 5 мм, раздробленные до таких же размеров и отсеянные по фракциям битые кварц, фаянс и фарфор, стеклянный бисер промышленного производства и т.д.) Жидкой фазой служил уайт-спирит.

Процесс заключался во взаимодействии эквивалентных количеств порошкообразного мелкодисперсного оксида меди (II) и пара-нитробензойной кислоты в реакторе, в среде уайт-спирита, в присутствии и отсутствии тиомочевины как катализатора, перетирающего агента при интенсивном перемешивании. В процессе работы реактора периодически отбирались пробы для определения концентраций получаемых карбоксилатов. Было установлено, что помимо основных реакций получения солей меди (II), в случае с использованием тиомочевины как катализатора, протекают и окислительно-восстановительные реакции, что свидетельствует о появлении солей меди (I). Была установлена роль аминогрупп тиомочевины в качестве восстановителей в данных реакциях. Окислители - основные соли меди (II) [1].

Была детально изучена кинетика процесса расходования реагента CuO без использования катализаторов. Построены кинетические кривые изменения концентрации данного реагента и анаморфозы кинетических кривых для нахождения констант скоростей и порядков химической реакции. Результаты графически приведены на рис. 1.

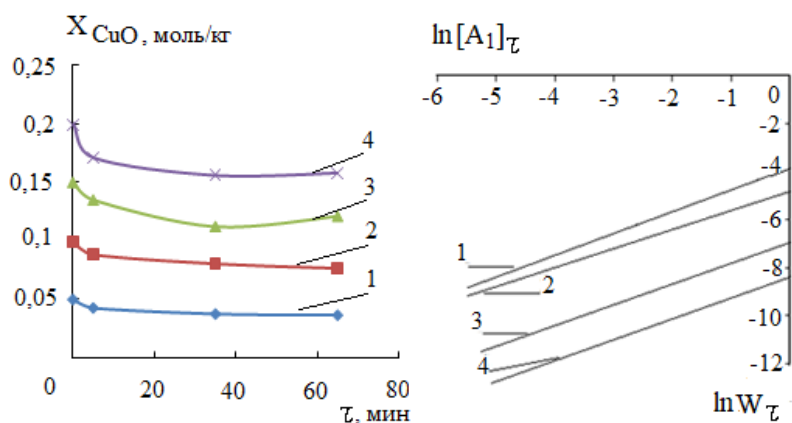


Рис. 1. Кинетические кривые расходования реагента CuO (рис. слева), анаморфозы данных кинетических кривых (рис. справа) при ведении процесса в среде уайт-спирита с пара-нитробензойной кислотой в качестве второго реагента, при ее постоянной начальной концентрации 0,55 моль/кг, без катализатора, с использованием стеклянного бисера как перетирающего агента. Исходные начальные концентрации реагента CuO составляли: 1- 0,05 моль/кг, 2 – 0,1 моль/кг, 3- 0,15 моль/кг, 4- 0,2 моль/кг [2].

Полученные кинетические кривые были математически обработаны (рассчитаны скорости расходования реагента в разные моменты времени от начала процесса путем проведения касательных к выбранным участкам кривых и нахождения тангенса угла

наклона касательных, равного скорости процесса). Рассчитаны натуральные логарифмы скоростей и соответствующих им концентраций исходного реагента. По этим данным построены анаморфозы кинетических кривых, позволяющие рассчитать порядок и константу скорости химической реакции (порядок равен тангенсу угла наклона анаморфозы, константа скорости рассчитана из значений точки пересечения анаморфозы с осью ординат). Полученные данные приведены ниже.

I. В самый начальный момент времени.

Порядок реакции  $n = 0,93$ . По рисунку 1  $\ln k = -3,78$

$$k = e^{-3,78} = 0,023 \text{ кг}^{-0,07}/\text{моль}^{-0,07} \cdot \text{мин.}$$

Кинетическое уравнение для данного случая будет иметь вид:  $W_0 = 0,023[\text{CuO}]^{0,93}$

II. Через 5 мин. от начала протекания реакции.

Порядок реакции  $n = 0,69$ . По рисунку 1  $\ln k = -4,8$

$$k = e^{-4,8} = 0,0082 \text{ кг}^{-0,31}/\text{моль}^{-0,31} \cdot \text{мин.}$$

Кинетическое уравнение для данного случая будет иметь вид:  $W_0 = 0,0082[\text{CuO}]^{0,69}$

III. Через 35 мин. от начала протекания реакции.

Порядок реакции  $n = 0,72$ . По рисунку 1  $\ln k = -7,2$

$$k = e^{-7,2} = 0,000746 \text{ кг}^{-0,28}/\text{моль}^{-0,28} \cdot \text{мин.}$$

Кинетическое уравнение для данного случая будет иметь вид:  $W_0 = 0,000746[\text{CuO}]^{0,72}$

IV. Через 65 мин. от начала протекания реакции.

Порядок реакции  $n = 0,714$ . По рисунку 1  $\ln k = -8,5$

$$k = e^{-8,5} = 0,000203 \text{ кг}^{-0,286}/\text{моль}^{-0,286} \cdot \text{мин.}$$

Кинетическое уравнение для данного случая будет иметь вид:  $W_0 = 0,000203[\text{CuO}]^{0,714}$

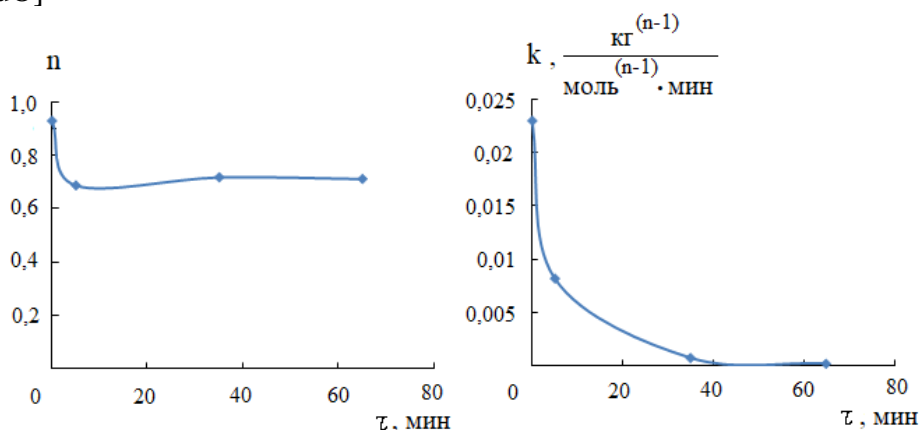


Рис. 2. Кривые зависимости порядка химической реакции  $n$  расходования реагента  $\text{CuO}$  (рисунок слева) и константы скорости данной химической реакции  $k$  (рисунок справа) во времени. Условия ведения процесса – см. рисунок 1.

Таким образом, по рисунку 2 можно определить порядок и константу скорости химической реакции расходования оксида меди (II) в любой момент времени - от начала процесса и до 40 мин. Это позволяет построить приближенные к данному эксперименту математические модели в виде кинетических уравнений и рассчитать близкие к реальным условиям скорости химической реакции при любой концентрации оксида меди (II) в диапазоне от 0 до 0,2 моль/кг и в любой момент времени от 0 до 40 мин.

Также проводился эксперимент и в другом диапазоне концентраций реагента  $\text{CuO}$  (а именно – выше 0,2 моль/кг) По полученным результатам не удалось выявить функциональную зависимость скорости реакции от концентрации реагента  $\text{CuO}$ , что не позволило построить анаморфозы кинетических кривых и составить кинетические уравнения для моделирования изучаемых процессов в данных условиях [3].

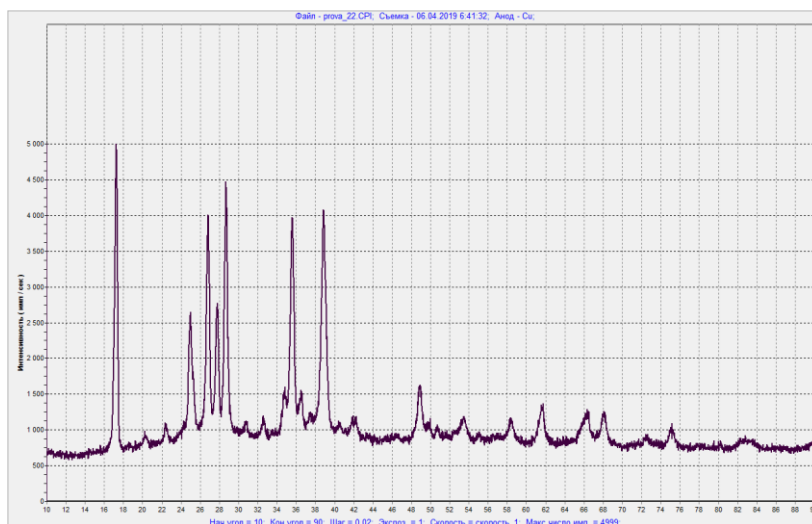


Рис. 3. Рентгенодифрактограмма конечного продукта, представляющего смесь паранитробензоатов меди (I) и меди (II). Процесс проводился в присутствии тиомочевины в качестве катализатора. Перетирающий агент – стеклянный бисер. Время ведения процесса – 4,5 часа.

Продукт был получен на фильтре при фильтровании конечной реакционной смеси после высушивания осадка. По органолептическим свойствам - однородный серый порошок, очень плохо растворим в воде. Был проведен рентгенофазовый анализ данного продукта на рентгеновском дифрактометре в наноцентре ЮЗГУ. Данный спектр представлен на рисунке 3.

Рентгенограмма была обработана и проанализирована. Установлено наличие как аморфной, так и кристаллической фазы. Кристаллическая фаза представлена фазой А (ее содержание 80,8%), состоящей из органических соединений с нитрогруппой, фазой В (ее содержание соответственно 19,2%), состоящей из соединений меди (II). Не было обнаружено соединений меди (I), которые изначально присутствовали в продукте, что объяснимо окислительными процессами, имеющими место при длительном хранении данного продукта [4].

Хочу выразить благодарность доктору физико-математических наук, профессору Кузьменко Александру Павловичу, отдельно - кандидату физико-математических наук, стажеру-исследователю Мью Мин Тану за помощь в проведении спектрального анализа.

#### Литература

1. Иванов А.М., Кликин Е.Г., Пожидаева С.Д. Скоростные характеристики и медьсодержащие продукты взаимодействия оксида меди (II) с карбоновыми кислотами в органических средах // Известия Юго-Западного государственного университета. 2018. №1(26). С.142-152.
2. Иванов А.М., Пожидаева С.Д. Введение в кинетику сложных химических реакций // Курск: Курский государственный технический университет. 2002. 222 с.
3. Ушева Н.В., Мойзес О.Е., Митянина О.Е., Кузьменко Е.А. Математическое моделирование химико-технологических процессов: учебное пособие // Томский политехнический университет. Томск: Изд-во Томского политехнического университет. 2014. 135 с.
4. Лобанов М.Л., Юровских А.С., Кардолина Н.И., Русаков Г.М. Методы исследования текстур в материалах : учебно-методическое пособие // Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б. Н. Ельцина. Екатеринбург: Изд-во Уральского университета. 2014. 117 с.

# ПОИСК СОЕДИНЕНИЯ-ЛИДЕРА В РЯДУ ЭФИРОВ (4-АРИЛСУЛЬФАМОИЛ)ФЕНИЛКАРБАМИНОВОЙ КИСЛОТЫ

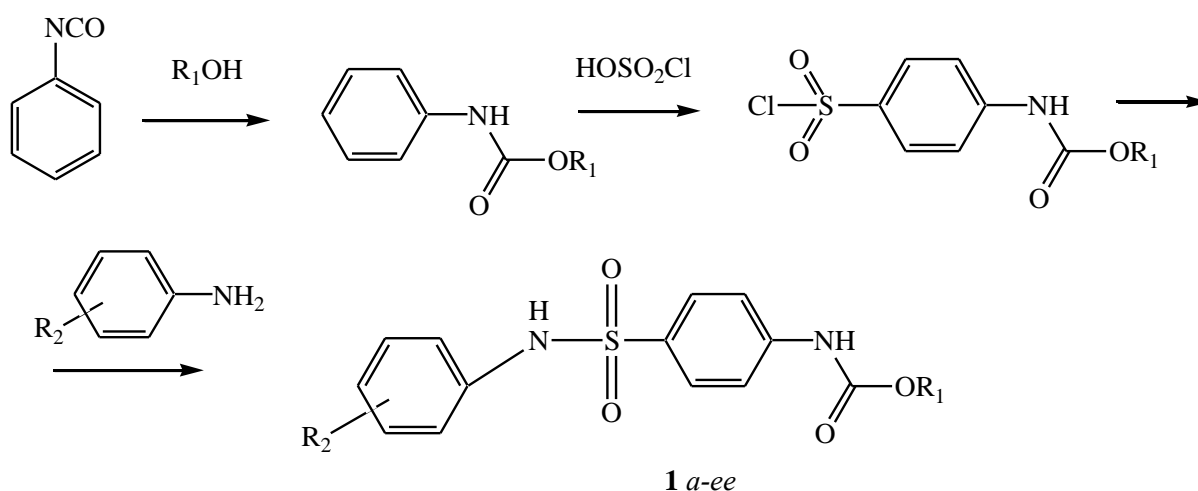
В.И. Крутиков, А.В. Еркин

Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет), Санкт-Петербург, kruerk@yandex.ru

Уменьшение количества ежегодно появляющихся на рынке принципиально новых лекарственных препаратов объясняется, прежде всего, повышением уровня терапевтических стандартов. Кроме того, наблюдается дефицит новых структур-лидеров, которые могут быть оптимизированы в терапевтически пригодные средства [1]. Многообразие подходов к поиску соединений-лидеров пока, к сожалению, не решило все его проблемы: высокопроизводительный скрининг и комбинаторная химия не привели к ожидаемому прорыву, виртуальный скрининг и фрагментно-ориентированные подходы только в будущем смогут стать наиболее мощными методами поиска перспективных лекарственных препаратов.

Несмотря на совершенствование современных компьютерных программ 3D-моделирования, классические методы оценки связи структуры органических соединений с их биологической активностью остаются важным инструментом в конструировании новых потенциальных лекарственных препаратов.

Результаты тестирования на биологическую активность 34 соединений общей формулы 1, полученных нами по представленной ниже схеме, показали, что большинство из них обладают выраженными ингибирующими свойствами по отношению к вирусам герпеса HSV-1 и HSV-2 [2].



$R_1 = \text{Me, Et, Bu, Pent, Hex, Hept}; R_2 = \text{H, Me, OH, OMe, C(O)Me, Br, Cl, F, I, NO}_2$ .

В настоящей работе при оптимизации уровня биологической активности в ряду эфиров (4-арилсульфамойл)фенилкарбаминової кислоты мы остановили свой выбор на следующих характеристиках:

1. Параметр липофильности  $\lg P$  – величина, характеризующая относительную растворимость соединения в липидах и воде. Эта величина может характеризовать способность органического соединения проникать через биологические мембраны, что важно для попадания вещества в клетку и проявления им противовирусной активности;

2.  $E_{\text{гидр}}$  – энергия гидратации органических молекул. Этот параметр очень важен для моделирования реакций, протекающих в биологических средах, а его

величина должна количественно оценить способность эфиров 1 к взаимодействию с молекулами воды;

3. В качестве величины, характеризующей *invitro* противогерпесную активность, выбрана величина  $\lg 1/C_{50}$ , где  $C_{50}$  – минимальная концентрация вещества, вызывающая 50%-ное угнетение роста неклеточных организмов.

Величины  $\lg 1/C_{50}$  составили  $2.8 \div 4.19$ ,  $\lg P$   $1.7 \div 5.91$  и  $E_{\text{гидр}}$   $-(13.8 \div -55.5)$  кДж/моль.

На рис. 1 представлены классические зависимости Ганча  $\lg 1/C_{50} - \lg P$ . Параболический характер кривых  $\lg 1/C_{50} - \lg P$  позволяет оценить оптимальное значение параметра  $\lg P$  в ряду алкиловых эфиров 1 при проявлении ими противогерпесной активности. Оптимальное значение параметра  $\lg P$  составляет  $4.5 \div 5.3$ . Такое значение характерно для пентиловых эфиров арилкарбаминовой кислоты (1*m*-э). Дальнейшее увеличение длины карбоксамидного радикала не приводит к повышению противогерпесной активности. Таким образом, существенно сужается диапазон поиска соединения-лидера. Такой промежуточный вывод подтверждается тем обстоятельством, что величина  $E_{\text{гидр}}$  для большей части наиболее активных соединений находится в пределах  $-(15 \div 30)$  кДж/моль, что присуще эфирам 1 с  $R_1 = C_4-C_5$ .

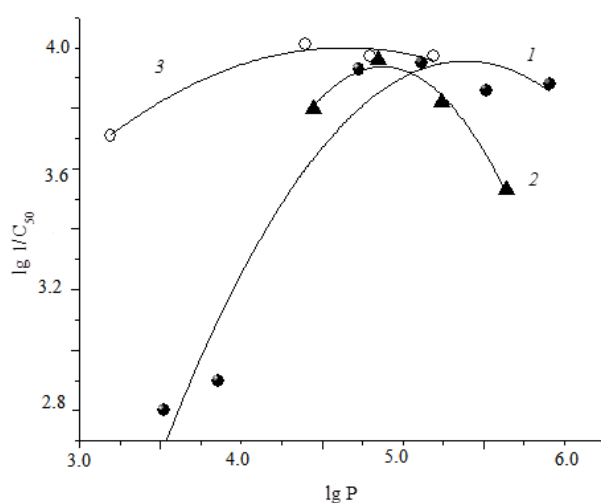


Рис. 1. Зависимость уровня противовирусной активности *invitro* алкиловых эфиров 1 от параметра липофильности. 1-  $R_2 = 4\text{-Br}$ , 2-  $R_2 = 2\text{-Cl}$ , 3 –  $R_2 = 2\text{-Me}$

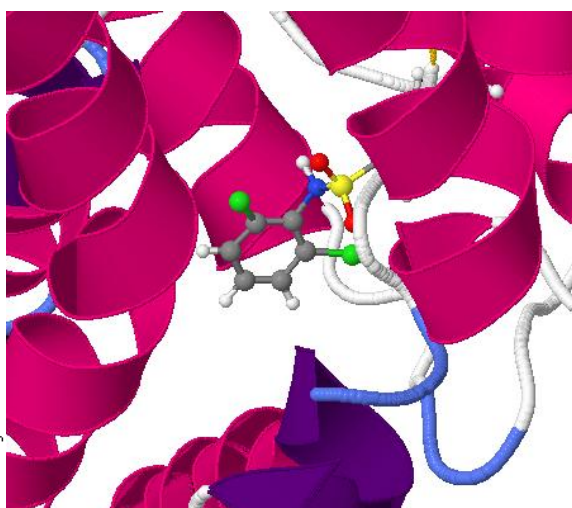


Рис. 2. Визуализация взаимодействия соединения 1*m* с *Thymidinekinase* ((pdb 1e2n))

Анализ биоактивности соединений 1 *in vitro* показал, что уровень противогерпесного действия существенно зависит от ароматического радикала в «сульфамидной» части молекулы. Отсутствие *apriori* каких-либо физико-химических характеристик для такого радикала позволяет сделать выбор в пользу метода Фри-Вильсона для оптимизации биологических свойств эфиров 1. Любое соединение из ряда синтезированных нами веществ 1 можно представить в виде постоянного для всех остова («анилинового» кольца и бензольного кольца с карбоксамидным радикалом, связанных между собой сульфамидным фрагментом) и конкретного для каждого соединения набора заместителей  $R_1$  и  $R_2$ .

После проведения процедуры регрессионного анализа получены результаты вкладов в уровень биологической активности различных заместителей и остова. Для остова эта величина оказалась равной 3.88. Аддитивные вклады различных заместителей  $R_1$  и  $R_2$  равны  $-0.66 \div 0.145$  и  $-0.162 \div 0.100$  соответственно.

Результаты оптимизации биологических свойств ряду эфиров 1 с использованием методов Ганча и Фри-Вильсона, показали, что наиболее приемлемым

соединением-лидером в исследуемой серии веществ является пентиловый эфир [4-(2,6-дихлорофенилсульфамоил)фенил]карбаминовой кислоты (*1m*).

Стратегия поиска соединения-лидера предусматривает оптимизацию условий его синтеза. В настоящей работе было изучено влияние различных факторов на выход эфира *1m*. Использование 7-кратного мольного избытка хлорсульфоново́й кислоты на второй стадии синтеза эфиров *1*, а также 30%-ного избытка сульфони́лхлорида на третьей стадии позволили получить целевое соединение *1m* с общим выходом 60%, что вполне приемлемо для получения потенциального лекарственного препарата.

Основным недостатком соединения-лидера является большая величина IgP, что нарушает одно из «правил пяти» Липински и может существенно повлиять на биодоступность потенциального лекарственного препарата при тестировании *in vivo*. С целью повышения растворимости в воде в настоящей работе синтезированы натриевые, калиевые и аммониевые соли соединения *1m*.

Соединение *1m* проявляет противогерпесную активность *in vivo*, сравнимую с таковой у ацикловира только при очень высоких концентрациях (100 мкг/мл). Синтез солей эфиров *1* позволил получить препараты более активные: титр вируса в легких мышей на 3 сутки после инфицирования (IgCTD<sub>50</sub>) для ацикловира составил 1.4±0.34, для солей *1m* – 1.0±0.11.

Известно, что при лечении вирусных заболеваний используются препараты – индукторы эндогенного интерферона. Выбранное нами соединение-лидер *1m* проявляет иммуностимулирующую активность на уровне известных препаратов: циклоферон 6.8 IU/3x10<sup>4</sup> лимф/мл, неовир 7.4IU/3x10<sup>4</sup> лимф/мл, *1m* – 7.0IU/3x10<sup>4</sup> лимф/мл.

Существенным недостатком сульфаниламидных препаратов часто считается их относительно высокая токсичность. В результате исследования токсичности солей соединения *1m* на непородистых белых мышах массой 18-20 г было показано, что при введении упомянутых соединений перорально (доза 300 мг/кг), внутрибрюшинно или через желудочный зонд (доза 100 мг/кг) летального исхода или характерных токсических эффектов не наблюдалось. Биологические эксперименты проведены в полном соответствии с Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных или других научных целей [3].

С целью выявления объекта биологического действия целевого соединения методом молекулярного докинга (<https://mcule.com/apps/1-click-docking>) нами была визуализирована относительная ориентация соединения-лидера *1m* и *Thymidinekinase* (pdb 1e2n) вируса простого герпеса (рис. 2). При этом степень аффинности лиганда и биомишени оказалась достаточно высокой (dockingscore 9.4). При этом необходимо отметить, что сродство к ферменту *Dihydropteroat synthase* (pdb 1ad4), ингибирование которого обеспечивает «традиционное» антибактериальное действие сульфаниламидов, существенно ниже (dockingscore 5.9).

Настоящее исследование проведено в рамках задания Минобрнауки России «Разработка научных основ дизайна физиологически активных и диагностических средств» (рег. № заявки 4.9747.2017/БЧ).

#### Литература

1. Кубиньи Г. // Рос. хим. ж. 2006. Т.50. №2. С.5.
2. Krutikov V.I., Erkin A.V., Tets V.V., Shmarov A.A. // Russian Journal of General Chemistry. 2016. V.86. №7. P.1567. DOI: 10.1134/S1070363216070069.
3. ЕТС № 123, Страсбург, 18.03.1986 г.): European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes. Strasbourg (France). European Treaty Series. №123. 18.03.1986.p 11.



## ДИЦИКЛОПЕНТАДИЕНИЛТРИКАРБОНИЛ МАРГАНЦЕВЫЙ МОДИФИКАТОР ГОРЕНИЕ ТОПЛИВА

Р.И. Кузьмина<sup>1</sup>, Е.И. Коваленко<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского», г. Саратов, kuzminaraisa@mail.ru

<sup>2</sup>ООО «Открытый инжиниринг», г. Москва

Интенсивное развитие энергетики и катастрофическое загрязнение атмосферы, приводящее к глобальному изменению климата на Земле, требуют создания новых технологий для получения энергии из углеродного и углеводородных топлив.

Наиболее перспективным является каталитический процесс горения топлива в присутствии веществ, позволяющих увеличить теплоотдачу топлива и снизить токсичность дымовых газов тепло-, и электростанций.

В основе процесса горения топлив лежат окислительно-восстановительные реакции, протекающие с разным тепловым эффектом, который определяется механизмом химической реакции или последовательностью молекулярных превращений, происходящих в пламени.

Высокую активность в гомогенном и гетерогенном катализе проявляют переходные металлы, что связано с их электронным состоянием и способностью образовывать промежуточные соединения с компонентами топлив и полупродуктами их окисления [1].

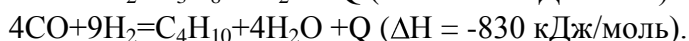
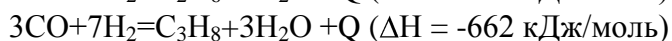
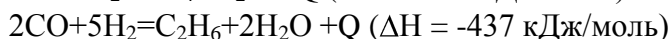
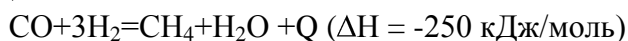
Переходные металлы являются переносчиками кислорода с первых стадий горения, на которых кислород находится в избытке, на последние стадии, где испытывается его недостаток:



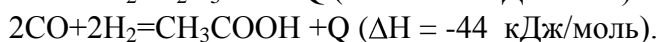
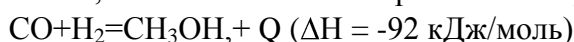
Щелочные и щелочноземельные металлы повышают концентрацию в пламени гидроксид-ионов, которые являясь окислителями, также ускоряют горение сажистых частиц, уменьшая недожог и снижая содержание токсичных веществ в отходящих газах [2].

Изучение химизма реакций горения топлива показало, что в результате окисления углерода образуется целый ряд промежуточных соединений, основным из которых является генераторный газ, включающий CO, H<sub>2</sub>, CH<sub>4</sub>, CO<sub>2</sub>, NO<sub>x</sub>.

В присутствии катализатора, происходит взаимодействие компонентов генераторного газа с образованием новых органических соединения разных классов. Протекает синтез Фишера-Тропша, взаимодействие оксида углерода и водорода с образованием углеводородов, наличие которых зафиксировано хроматографическим методом анализа газа в зоне каталитического окисления углерода и природного газа:



Реакции процесса Фишера-Тропша экзотермичны и энтальпия реакции зависит от образующегося углеводорода (метан, этан, пропан, бутан и др.). Взаимодействие оксида углерода(II) и водорода может протекать с образованием кислородсодержащих соединений, но с меньшим экзотермическим эффектом:



Образовавшиеся промежуточные углеводороды и органические кислородсодержащие соединения окисляются кислородом воздуха с образованием дополнительного количества теплоты по реакциям:

$C_2H_6 + 3,5O_2 = 2CO_2 + 3H_2O + Q$  ( $\Delta H = -1990$  кДж/моль) в избытке кислорода;

$C_2H_6 + O_2 = 2CO + 3H_2 + Q$  ( $\Delta H = -993$  кДж/моль)

$C_3H_8 + 5O_2 = 3CO_2 + 4H_2O + Q$  ( $\Delta H = -2313$  кДж/моль)

$C_3H_8 + 1,5O_2 = 3CO + 4H_2 + Q$  ( $\Delta H = -286$  кДж/моль)

$C_4H_{10} + 6,5O_2 = 4CO_2 + 5H_2O + Q$  ( $\Delta H = -2590$  кДж/моль)

$C_4H_{10} + 2O_2 = 6CO + 5H_2 + Q$  ( $\Delta H = -314$  кДж/моль).

Пары воды, которые образуются в результате протекания синтеза Фишера-Тропша, осуществляют процесс паровой конверсии углерода и метана. Эти реакции эндотермичны, но они позволяют опять получить углекислый газ и водород, которые служат исходными соединениями для синтеза энергоёмких веществ:

$C_{ТВ} + H_2O = CO + H_2 - Q$  ( $\Delta H = +176$  кДж/моль)

$CH_4 + H_2O = CO + 3H_2 - Q$  ( $\Delta H = +250$  кДж/моль)

Реакция паровой конверсии углекислого газа  $CO + H_2O = CO_2 + H_2$  протекает с небольшим тепловым эффектом.

В целом количество теплоты, выделившейся в результате каталитического окисления исходного топлива, зависит от вклада каждой из приведенных реакций и количества образовавшихся промежуточных соединений.

Роль катализатора заключается в перераспределении направлений превращения исходных и промежуточных соединений процесса окисления углеродного топлива с образованием новых энергоёмких углеводородных и кислородсодержащих молекул, окисление которых вносит дополнительный вклад в теплоотдачу процесса горения угля, раскрывая скрытый потенциал исходного топлива.

Известны работы [3] по модифицированию процесса окисления углеродного топлива за счет введения в зону горения смеси веществ, включающей органические и неорганические соединения металлов.

В России проводятся работы по каталитическому превращению компонентов топлив, но они носят чисто научный характер и не позволяют оценить вклад катализатора в промышленный процесс горения топлив в котлоагрегатах ТЭС и ГРЭС. Основной проблемой, сдерживающей реализацию каталитического сжигания топлив, является отсутствие подходящих катализаторов, способных работать в камерах сгорания котлоагрегатов.

В данной работе исследовано влияние жидкого модификатора на процесс горения твердого и газообразного топлива.

Модификатор горения топлива, включающий катализатор горения и органический растворитель, содержит 5-20 мас. % дициклопентадиенилтрикарбонила марганца, а в качестве органического растворителя – метилбензол.

Дициклопентадиенилтрикарбонил марганца представляет собой "сэндвич" с атомом переходного металла - марганца, расположенным между двумя циклопентадиенильными кольцами, который в условиях горения топлива разлагается в присутствии кислорода воздуха с образованием оксида марганца.

Наилучшего результата удалось достигнуть при содержании 10-15 мас. % дициклопентадиенилтрикарбонил марганца в органическом растворителе за счет увеличения глубины использования энергетического потенциала топлива путем каталитического превращения промежуточных компонентов генераторного газа [4].

Использование модификатора позволило повысить температуру в зоне горения угля до 1670°C (табл. 1).

Предлагаемый катализатор обеспечивает высокую теплоотдачу топлива, сокращает в 2 раза количество подсветки (природного газа) и одновременно позволяет осуществить эффективную очистку дымовых газов от оксидов азота и углерода (II).

Анализ состава дымовых газов горения угля показал, что содержание углеводов, оксидов азота и углерода удовлетворяет требованиям предельно-допустимых концентраций.

Таблица 1.

Влияние состава модификатора на температуру в зоне горения угля

№ опыта	Содержание дициклопентадиенил-трикарбонила марганца, мас. %	Содержание метилбензола, мас. %	Температура в зоне горения угля, °С
1	4.0	96.0	1500
2	5.0	95.0	1620
3	7.0	93.0	1640
4	10.0	90.0	1670
5	15.0	85.0	1670
6	18.0	82.0	1650
7	19.0	81.0	1650
8	20.0	80.0	1630
9	21.0	79.0	1440

Таким образом, марганецсодержащий органический модификатор позволяет увеличить полноту выгорания твердого топлива и сократить расход природного газа на подсветку, а также снизить содержание токсичных оксидов азота и углерода в отходящих газах до уровня предельно-допустимых концентраций, обеспечивая экологическую чистоту процесса горения органических и неорганических веществ.

#### Литература

1. Крылов О.В., Киселев В.Ф. Адсорбция и катализ на переходных металлах и их оксидах. М.: Химия. 1981. 288 с.
2. Кузьмина Р.И., Кожахина А.В., Голосман Е.З., Иванова Ю.В., Ливенцев П.В. // Известия Вузов. Химия и химическая технология. 2008. Т.51. №7. С.106.
3. Ефимов Н.Н., Савостьянов А.П., Паршуков В.И., Скубиенко С.В., Федорова Н.В., Шафорост Д.А., Ощепков А.С., Хахалев Г.Н. Способ сжигания пылеугольной смеси // Патент России 2008139658. Б.И. 2010. №5. С.21.
4. Коваленко Е.И., Муллабаев Р.Ф., Кузьмина Р.И. Модификатор горения топлив // Патент России № 674011. Б.И. 2018. №34. С.17.

## КАТАЛИТИЧЕСКАЯ ГИДРОГЕНИЗАЦИЯ ДИЗЕЛЬНОЙ ФРАКЦИИ НЕФТИ

Р.И. Кузьмина<sup>1</sup>, Р.К. Мукангалиев<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского, г. Саратов, kuzminaraisa@mail.ru

<sup>2</sup>Карачаганак Петролиум Оперейтинг, г. Уральск

Большинство нефтеперерабатывающих комплексов, в настоящее время, сталкиваются с проблемами, связанными с внедрением все более строгих стандартов на производство моторных топлив и сырья для нефтехимии, вследствие ужесточения экологических требований. Особенно быстро меняются спецификации на бензин и дизельное топливо как в государствах Евросоюза, так и в других странах с высоким уровнем экономического развития.

В связи с необходимостью переработки углеводородного сырья с высоким содержанием соединений серы и необходимостью соответствия продуктов нефтепереработки жестким экологическим требованиям растет значимость процесса каталитической гидроочистки углеводородов разных фракций.

Нефтяные фракции гидроочищают с целью удаления гетероорганических соединений серы, азота, кислорода, а так же галогенов, металлов.

Глубокую гидроочистку бензиновых фракций проводят для защиты платиновых катализаторов риформинга от отравления не углеводородными соединениями. В результате гидрообессеривания вакуумных газойлей - сырья каталитического крекинга, повышается выход и качество продуктов крекинга и значительно сокращается загрязнение атмосферы окислами серы [1].

Веской причиной интенсивного развития гидрокаталитических процессов в нефтепереработке нашей страны и мира явилось непрерывное увеличение в общем, балансе доли сернистых и высокосернистых нефтей при одновременном ужесточении экологических требования к качеству товарных нефтепродуктов. Указанная цель также может быть достигнута подбором новых, более эффективных катализаторов.

В связи с тем, что большая часть нефти и газоконденсата, добываемых в России, Казахстане и других странах Азии, содержит значительное количество серы разработка новых катализаторов является актуальной и приоритетной задачей.

Целью исследования являлось создание катализаторов гидроочистки бензиновой фракции нефти, которые могут обеспечить высокую степень десульфидирования.

Для приготовления катализаторов использован метод пропитки носителя. Недостатком приготовления трехслойных катализаторов является то, что при нанесении каждый последующий компонент может не адсорбироваться в достаточном количестве на поверхность носителя, так как его поверхность занята предыдущим слоем. Для того чтобы минимизировать этот фактор активные компоненты наносились на  $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$  в трех разных последовательностях. В результате в готовом катализаторе каждый из компонентов находится «сверху» носителя, что обеспечивает наиболее полный контакт сырья с тремя компонентами [2, 3].

Для приготовления катализаторов на  $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$  в разной последовательности были нанесены оксиды металлов: меди, никеля и молибдена. Для этого использовались их соли:  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \times \text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$ ,  $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24} \times 4\text{H}_2\text{O}$ .

Для приготовления однокомпонентных катализаторов на равные части  $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$  наносилось по одному компоненту, после чего полученные однослойные катализаторы смешивались в один так, что конечный катализатор – это смесь из трех равных частей однокомпонентных катализаторов.

В подтверждение того, что на носитель  $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$  нанесено нужное количество активного компонента, перед пропиткой приготовлены растворы солей с различной концентрацией. Фотоколориметрическим методом определены оптические плотности

для каждого раствора солей и по зависимости концентрации от оптической плотности (D) построены калибровочные. После пропитки носителя, остаток раствора помещали в фотоколориметр и измеряли его оптическую плотность. По построенным графикам, зная оптическую раствора, определяли его концентрацию. По разнице двух концентраций определены степень осаждения солей, которые приведены на рис.1 и табл. 1.

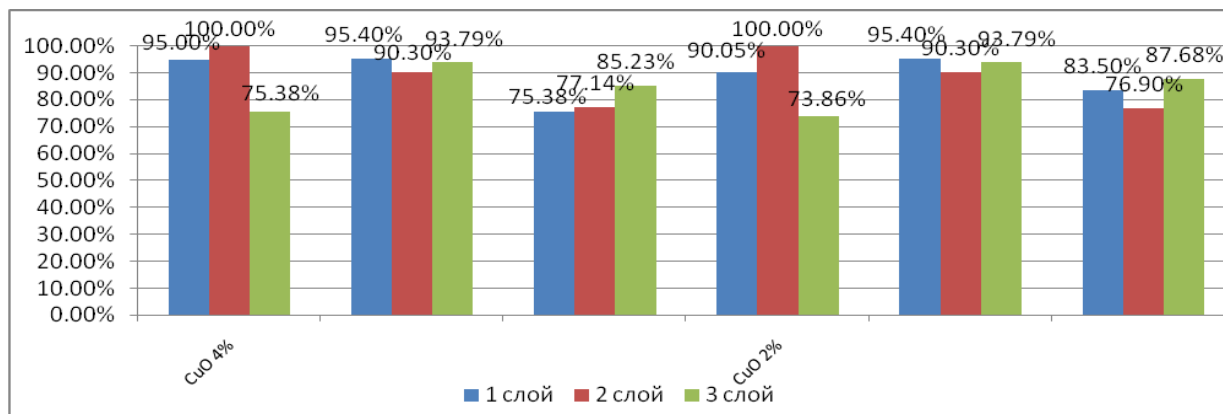


Рис. 1. Процент осаждения оксидов металлов на  $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ .

Таблица 1.

Состав медноникельмолибденовых катализаторов

	CuO на носителе		NiO на носителе		MoO <sub>3</sub> на носителе	
	% осаждения на Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	% в составе кат-ра	% осаждения на Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	% в составе кат-ра	% осаждения на Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	% в составе кат-ра
Cu(2%)NiMo/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (CuO-2%)	87,7	1,8	93,2	2,8	82,7	8,3
Cu(2%)NiMo/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (CuO-4%)	90,2	3,6	93,1	2,8	84,4	8,4
Cu(2%)NiMo/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> OC (CuO-2%)	90,1	1,8	95,4	2,9	83,5	8,4
Cu(2%)NiMo/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> OC (CuO-4%)	95,0	3,8	95,4	2,9	90,8	9,1

На лабораторной установке проточного типа исследована активность медноникельмолибденовых катализаторов в процессе гидроочистки дизельной фракции нефти с содержанием соединений серы 0,2709 % масс. Гидроочистку проводили на катализаторе, загруженном объемом 10 мл в реактор [3].

Условия проведения процесса гидроочистки: Температура 320-360°C; Давление водорода 2 МПа; Отношение H<sub>2</sub>:сырьё = 750:1; Скорость подачи водорода 6 л/ч; Объемная скорость подачи сырья 8 мл/ч.

Наилучшую гидродесульфидирующую способность катализатор Cu(2%)NiMo/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> достиг при температуре 360°C. Степень очистки составила 99,0%. Остаточное содержание серы в бензине соответствует стандарту Евро – 5. Стоит отметить, что серия опытов, которая проводилась при давлении 2 МПа, всеми точками попадает под стандарт Евро – 4 (максимальное содержание серы 50 ppm).

Точка полученная при температуре 320°C и 2 МПа наиболее оптимальна, поскольку концентрация серы в ней попадает в диапазон стандарта при относительно небольшой температуре. Благодаря этому можно проводить гидроочистку в более мягких условиях и снизить энергозатраты.

Полученные результаты по катализаторам  $\text{Cu}(4\%)\text{NiMo}/\text{Al}_2\text{O}_3$  ОС,  $\text{Cu}(4\%)\text{NiMo}/\text{Al}_2\text{O}_3$ ,  $\text{Cu}(2\%)\text{NiMo}/\text{Al}_2\text{O}_3$  ОС и  $\text{Cu}(2\%)\text{NiMo}/\text{Al}_2\text{O}_3$  выявили высокую степень гидрообессеривания при температуре  $360^\circ\text{C}$ . Максимальная степень очистки составила 98.3%, 97.7%, 99,0% и 99.4% соответственно.

Данные по активности  $\text{Cu}(2\%)\text{NiMo}/\text{Al}_2\text{O}_3$  показывают, что разработанный катализатор проявил наибольшую гидродесульфидирующую способность, максимальная степень очистки которого при температуре  $360^\circ\text{C}$  и давлении 2 МПа составила 99.4% при остаточном содержании серосодержащих компонентов 3.2 ppm, что соответствует требованиям EN 228-2004.

Увеличение давления позволяет значительно снизить концентрацию серы и позволяет получать бензин ЕВРО – 4 и ЕВРО – 5.

## ВЫВОДЫ

Проведены систематические исследования активности катализаторов гидроочистки и влияние оксида меди на степень гидродесульфидирования.

Исследовано влияние давления на степень гидродесульфидирования и показано активность катализаторов в зависимости от изменения давления. В результате проведения гидроочистки в относительно мягких условиях удалось значительно снизить содержание серы.

Показано, что полученные катализаторы проявили высокую активность в реакциях гидрообессеривания. Лучший результат гидродесульфидирования достигнут на  $\text{Cu}(2\%)\text{NiMo}/\text{Al}_2\text{O}_3$ . Остаточное содержание общей серы в продукте 3,2 ppm.

Установлено что, катализаторы с содержанием оксида меди 2% проявляют большую гидродесульфидирующую активность, чем катализаторы, имеющие в своём составе 4% оксида меди. Исследование способа нанесения активных компонентов на носитель показало, что активность катализаторов с послойным нанесением активных компонентов практически не отличается от катализаторов с нанесением активных компонентов в один слой.

Разработанные каталитические системы пригодны для промышленного использования в качестве катализаторов глубокой гидроочистки бензиновых фракций для защиты платиновых катализаторов риформинга от отравления неуглеводородными соединениями.

## Литература

1. Пимерзин А.А., Томина Н.Н., Моисе И.К. Сульфидные катализаторы гидроочистки нефтяных фракций // Российский химический журнал. 2008. Т.12. №4. С.41-52.
2. Зимин А.А., Карелов Д.С., Кузьмина Р.И. Приготовление и исследование катализаторов гидроочистки дизельной и бензиновой фракций // Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии: Межвузовский сборник научных трудов октябрь 2017 года: Изд-во «Саратовский источник». 2017. С.215-221.
3. Зимин А.А., Карелов Д.С., Кудряшова В.А., Кузьмина Р.И. Исследование активности сульфидированного алюмомедноникелевого катализатора // Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии: Межвузовский сборник научных трудов октябрь 2017 года: Изд-во «Саратовский источник». 2017. С.211-214.

# СИНТЕЗ И АМИНОМЕТИЛИРОВАНИЕ 2-АМИНО-4-(ДИЦИАНОМЕТИЛ)-3-АЗАСПИРО[5.5]УНДЕКА-1,4-ДИЕН-1,5-ДИКАРБОНИТРИЛАНА ОСНОВЕ РЕАКЦИИ МАННИХА

А.О. Курскова<sup>1</sup>, К.А. Фролов<sup>1,2</sup>, В.В. Доценко<sup>3,4</sup>, С.Г. Кривоколыско<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Луганский национальный университет имени Владимира Даля, г. Луганск, kursanna120293@gmail.com

<sup>2</sup>Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки, г. Луганск,

<sup>3</sup>Кубанский государственный университет, г. Краснодар,

<sup>4</sup>Северо-Кавказский Федеральный университет, г. Ставрополь

В настоящее время человечество постоянно ощущает потребность в более совершенных материалах, лекарственных препаратах, средствах защиты растений и других практически значимых органических веществах. Это предопределяет ориентацию и задачи органического синтеза, которые предполагают разработку принципиально новых, удобных, экономически и технологически выгодных, более безопасных методов синтеза, а также получение ранее неизвестных инновационных химических соединений с высокой добавленной стоимостью.

За свою более чем столетнюю историю реакция Манниха зарекомендовала себя эффективным инструментом в арсенале химика-синтетика и широко используется во многих известных синтезах лекарственных препаратов [1].

Реакция аминометилирования с гетероатомными субстратами является весьма популярным подходом к построению самых разнообразных гетероциклических систем. В соответствии с фокусом наших научных интересов ранее в качестве основных исходных субстратов для аминометилирования нами были выбраны производные малонитрила - цианотиоацетамид, цианоацетамид, цианоселеноацетамид [2].

Димермалонитрила и его производные имеют широкое применение в органической химии [3].

Нами изучено взаимодействие циклогексилиденмалонитрила **1** с димером малонитрила **2** в присутствии этилата натрия или гидроксида калия в этаноле. Показано, что в условиях основного катализа и последующего подкисления соляной кислотой данная реакция приводит к образованию соединения **3** с выходом 25% (в случае EtONa); при взаимодействии циклогексанона **4**, малонитрила **5** и димера **2** продукт **3** получен с выходами 67% и 73% в зависимости от используемых оснований.

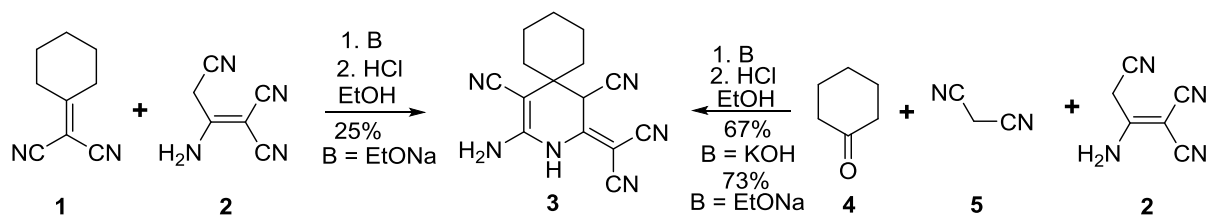


Рис. 1. Получение 2-амино-4-(дицианометил)-3-азаспиро[5.5]ундека-1,4-диен-1,5-дикарбонитрила.

Дальнейшее взаимодействие соединения **3** в условиях реакции Манниха - с избытком формальдегида и 2.3 кратным избытком различных первичных аминов при непродолжительном кипячении (2-3 мин.) в EtOH, приводит к образованию не ожидаемых триазиновых производных **6**, а к соединениям **7** с выходами 25-90% в виде мелкокристаллических порошков желтоватых оттенков.

Строение соединений **3** и **7** подтверждено данными ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C спектроскопии, ИК-спектрофотометрии, а также элементного анализа. Соединения **7** по данным РСА в

кристаллической форме находятся в виде таутомеров **A**, а в растворах ДМСО- $D_6$  в смеси с таутомерной формой **B**.

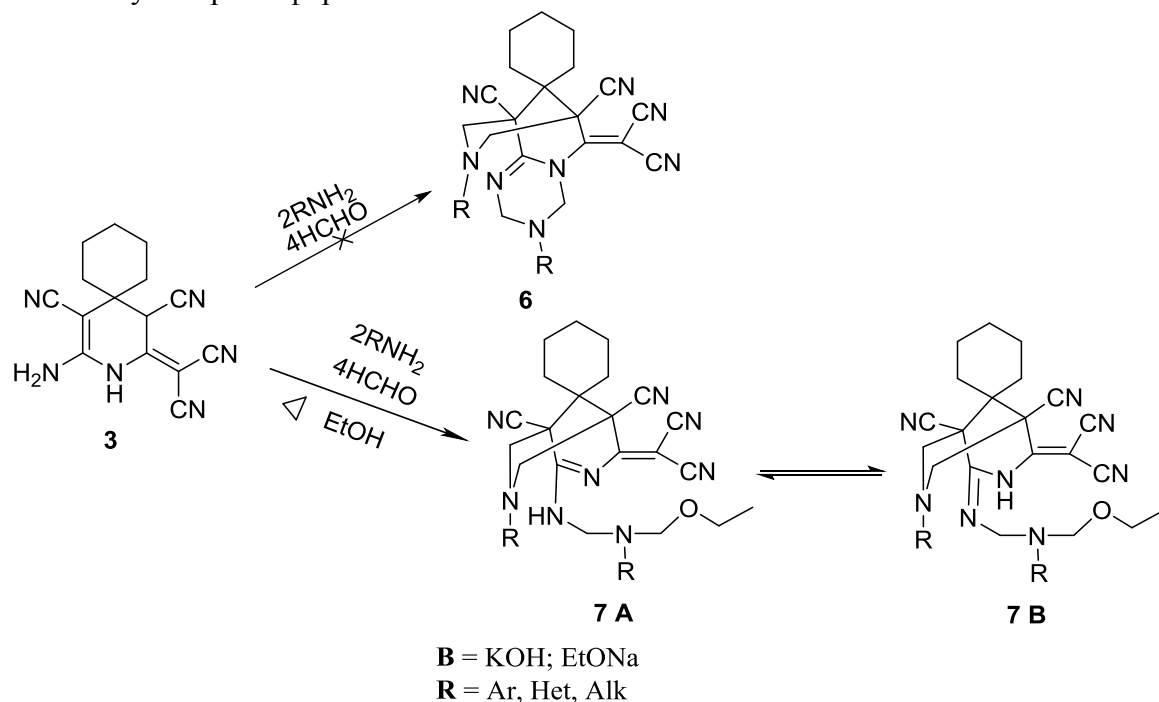


Рис. 2. Аминотетилирование 2-амино-4-дицианометилден-3-азаспиро[5.5]ундек-1-ен-1,5-дикарбонитрила.

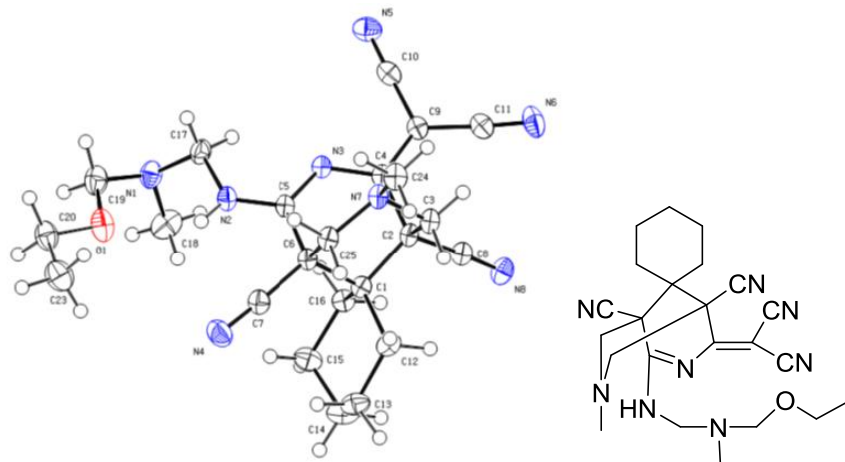


Рис. 3. РСА 4-(дицианометилден)-2-(((этоксиметил)(метил)амино)метил)амино)-7-метил-3,7-дiazаспиро[бицикло[3.3.1]нонан-9,1'-циклогексан]-2-ен-1,5-дикарбонитрил.

#### Литература:

1. Mannich C. Eine Synthese von  $\beta$ -Ketonbasen. // Archiv Der Pharmazie. 1917. Vol.255(2-4). P.261-276.
2. Доценко В.В., Фролов К.А., Чигорина Е.А. и др. Новые возможности реакции Манниха в синтезе N-, S,N- и Se,N-гетероциклов // Известия Академии наук. Сехимическая. 2019. №4. С.691-707.
3. Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Semenova A.M. Heterocyclization reactions using malononitrile dimer(2-aminopropene-1,1,3-tricarbonitrile) // Chemistry of Heterocyclic Compounds. 2018. Vol.54. №11. P.989-1019.



## ОПТИМАЛЬНЫЙ МЕТОД СИНТЕЗА ЗАМЕЩЕННЫХ ТЕТРАГИДРОПИРРОЛОТИАЗОЛОНОВ

Е.И. Линькова<sup>1</sup>, Д.С. Васильченко<sup>1</sup>, В.С. Гринёв<sup>1,2</sup>, А.Ю. Егорова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Саратовский национальный исследовательский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского, г. Саратов, alenaji2006@mail.ru

<sup>2</sup>Институт биохимии и физиологии растений и микроорганизмов РАН, г. Саратов, grinev@ibppm.ru

Соединения, имеющие в своем составе сочлененные пирролидоновое, бензимидазольное и бензотиазольное кольца, вызывают интерес благодаря своей биологической активности. Имидазольный цикл входит в состав незаменимой аминокислоты гистидина, структурный фрагмент гистамина, пуриновых оснований, ряда лекарственных средств (дибазол, метапрот и др.). Производные бензимидазола применяются в качестве антигельминтных препаратов (мебендазол, альбендазол). Среди производных пирролидина существует два ряда биологически активных веществ, обладающих психотропными и антигипертензивными действиями (группа пирацетама, поли-N-винилпирролидон, каптоприл и др.). Структура тиазола встречается в составе важных биологически активных веществ таких как тиамин (витамина В1) и также в составе ряда сульфаниламидных препаратов, например, противомикробного средства фталазола. Также есть исследования и попытки получить гетероциклические соединения, которые проявляли бы себя как противосудорожные препараты [1,2].

Целью работы явилась разработка нового способа получения бициклов с использованием герметичных сосудов (реактор Anton Paar Monowave 50), а также вероятный механизм, изучение строения продуктов реакции 4-замещённых-4-оксобутановых кислот с N,S- и S,S-бинуклеофилами.

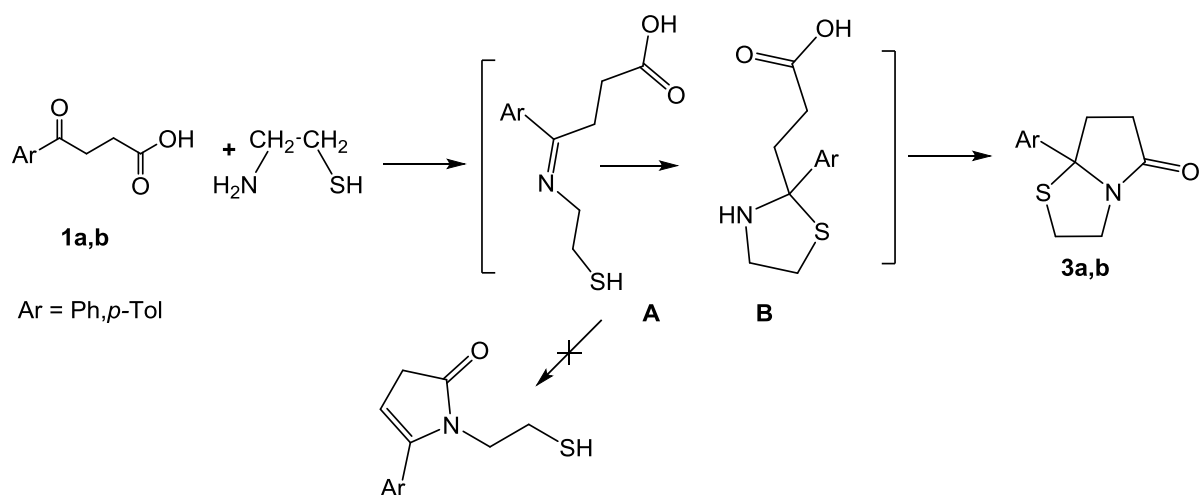
Нами был осуществлен синтез 7a-(*n*-толил)фенилтетрагидропирроло[2,1-*b*]тиазол-5(6*H*)-онов (**3a,b**) на основе взаимодействия оксокислот с гидрохлоридом аминоксантиола. Реакция проводилась в водно-этанольном растворе в присутствии поташа при атмосферном давлении и в реакторе закрытого типа Monowave 50.

Таблица 1.

Условия проведения синтеза 7a-(*n*-толил)фенилтетрагидропирроло[2,1-*b*]тиазол-5(6*H*)-онов **3a,3b**

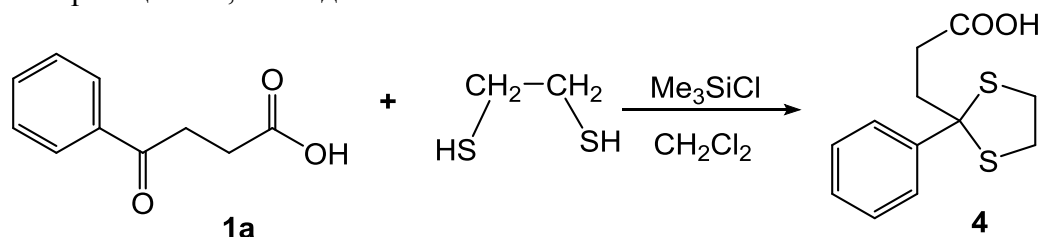
Соединение	Нагрев при атмосферном давлении (Метод А)			Нагрев в реакторе Monowave 50 (Метод Б)				
	Среда	t, мин	Выход, %	Среда	T, °C	p, бар	t, мин	Выход, %
<b>3a</b> (Ar=Ph)	этанол +H <sub>2</sub> O	180-200	60	этанол +H <sub>2</sub> O	120	15-20	15	72
<b>3b</b> (Ar=Tol)	этанол +H <sub>2</sub> O	180-200	55	этанол +H <sub>2</sub> O	120	15-20	10	70

Взаимодействие 4-арил-4-оксобутановой кислоты с бинуклеофилом проходит вероятно за счет последовательной атаки атома азота на атом углерода карбонильной группы, далее происходит атака серы на иминный атом углерода. Внутримолекулярное ацилирование приводит к бициклической структуре. Возможное образование N-замещенного пирролона не наблюдается. Отсутствие в ЯМР <sup>1</sup>H спектре сигналов винильного протона и протона тиольной группы позволяет исключить образование этой структуры.



В ИК спектре отмечена характеристическая полоса поглощения NH  $3500\text{--}3400\text{см}^{-1}$ . В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  соединения **3** отмечены мультиплеты тиазольного цикла (3.16–3.37 м.д.; 4H) и мультиплеты протонов пирролидинового кольца (2.59–2.85 м.д.; 4H) в сильном поле. В слабом поле отмечены мультиплеты протонов ароматического заместителя (7.18–7.52 м.д.; 5H).

Для дополнительного доказательства того, что атом углерода карбонильной группы оксокислоты является преимущественным местом атаки бинуклеофила, нами осуществлена реакция с 1,2-этандитиолом.



В ЯМР  $^1\text{H}$  спектре содержится синглет протона карбоксильной группы в слабом поле (12.01 м.д.; 1H). Мультиплет метиленовых протонов гетероцикла (1.20–1.98 м.д.; 4H) и синглет протонов метиленовой группы (3.25 м.д.; 2H) в сильном поле, мультиплет протонов ароматического кольца в слабом поле (7.30–7.40 м.д.; 5H) также отмечены в спектре.

Таким образом показано, что при разработке метода синтеза 7а-(*n*-толил)фенилтетрагидропирроло[2,1-*b*]тиазолов-5(6H)-онов на основе реакции 4-оксоалкановых кислот с аминотиолом в водно-этанольном растворе в присутствии поташа, лучший результат показал способ с использованием герметичных сосудов (реактора Monowave 50). Применение реактора позволило сократить время процесса в 10 раз и увеличить выход продукта.

#### Литература

- Шагун В.А., Шатрова А.А., Паперная Л.К., Левковская Г.Г. Квантово-химическое исследование механизмов взаимодействия 1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-карбальдегида с 2-меркаптоэтанолом // Журнал органической химии. 2013. Т.49. Вып.2. С.284–289.
- Csende F., Stájer G. 4- and 5-oxocarboxylic acids as versatile synthons for the preparation of heterocycles // Heterocycles. 2000. Vol.53. №6. P.1379–1419.

# СИНТЕЗ N-(5,6,6-ТРИМЕТИЛ-6Н-1,3,4-ТИАДИАЗИН-2-ИЛ) АЦЕТАМИДА

Б.Г. Мавлонов<sup>1</sup>, Э.Х. Пулатов<sup>1</sup>, С.Г. Бандаев<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Институт химии им. В. И. Никитина АН Республики Таджикистан  
г. Душанбе, bogon-0589@mail.ru.

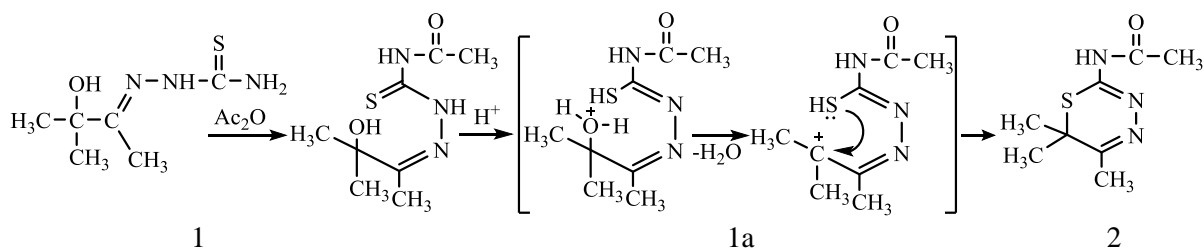
<sup>2</sup>Таджикский государственный педагогический университет им. С. Айни,  
734063, Таджикистан, г.Душанбе, улица Айни, 121

В работе [1], показано что  $\alpha$ -гидроксикетоны реагируют с тиосемикарбазидом (ТСК) в кислых средах с образованием 2-аминотиазинов,  $\alpha$ -бромпроизводные ацетиленовых спиртов в аналогичных условиях приводят к образованию новых веществ к 5-алкоксизамещённым 1,3,4-тиадиазинов.

Как известно [2,3] производные аминотиадиазинового ряда обладают антиагрегационной активностью тромбоцитов крови.

Ранее [4] нами было показано, что гидроксипроизводные ацетиленовых соединений реагируют с тиокарбогидразидом (ТКГ) и гидразиниевой солью дитиокарбаминовой кислоты (ДТКК) с образованием 2-тиола - и 5-алкоксизамещённых производных 1,3,4-тиадиазина.

В продолжение данных работ нами проведено исследование возможности протекания реакции циклизации в присутствии уксусного ангидрида, который за счёт ацилирования аминогруппы тиосемикарбазона может привести к активации тионной группы. Такая ситуация возникает в условиях образования амидатиосемикарбазона, способствующего смещению тион-тиольного равновесия в сторону тиольного таутомера в переходном состоянии, как это показано на схеме 1.



Амидная группа у тиосемикарбазона (1a) выделен и охарактеризован по ИК- и ЯМР спектрам. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H соединения 1a (Рис1) обнаружены сигналы в области 5.0 и 5.5  $\delta$ , м.д. интегральной интенсивностью, соответствующей одному протону каждый, которые отнесены к протонам ОН группы и ННцикла, соответственно.

Сигналы протонов ацетильной группы обнаружены при 2.25  $\delta$ , м.д, а алкильных СН<sub>3</sub> групп в области 1.4-2.0 $\delta$ , м.д. Сигнал в слабом поле при 10.6  $\delta$ , м.д. отнесён к амидному протону. В ИК- спектрах соединения 1a наблюдается появление новой полосы поглощения при 1710 см<sup>-1</sup>, характерной для колебания карбонильной группы, которая отсутствует в ИК-спектре исходного соединения 1. Полосы поглощения, отвечающие NHгрупп, наблюдаются в области 3000 см<sup>-1</sup>.

Под действием каталитических количеств трифторуксусной кислоты соединение 1a претерпевает циклизацию с образованием N-(5,6,6-триметил-6Н-1,3,4-тиадиазин-2-ил) ацетамида (2) с экзоциклической N- ацильной группой (схема 1).

В спектре ЯМР <sup>1</sup>H соединения 2 проявляется сигнал при 3.75  $\delta$ , м. д., который отнесён к протонам ацетильной группы. Протоны СН<sub>3</sub> групп при С-5 и С-6 атомах углерода цикла проявляются в области 1.5-2.0  $\delta$ , м. д. Сигнал при 9.5  $\delta$ , м. д. отнесён к амидной NH группе. В ИК- спектрах 2 наблюдаются полосы поглощения в области, 1670-1610 см<sup>-1</sup> и 1575-1560 см<sup>-1</sup>, соответствующие эндоциклическим N=Cи N-Nсвязям.

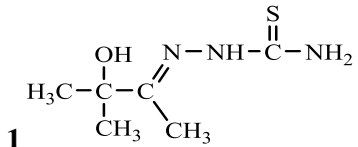
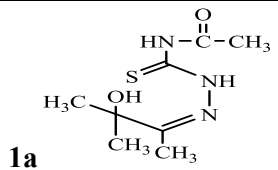
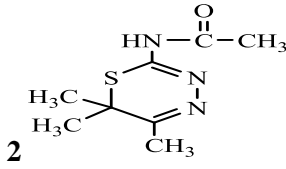
По-видимому, каталитическое действие трифторуксусной кислоты связано генерацией карбокатиона, образующегося за счет протонирования гидроксильной группы и последующего отщепления молекулы воды в интермедиате **1a** по аналогии с выводами, сделанными в работах [5]. Далее посредством атаки тиольной группы по атому углерода, образовавшегося карбокатиона завершается образование шестичленного гетероцикла N-(5,6,6-триметил-6Н-1,3,4-тиадиазин-2-ил) ацетамид (**2**). Физико-химические константы, ИК- и ПМР спектры синтезированных соединений независимыми способами совпадают.

С целью изучения степени влияния природы экзоциклического заместителя тиадиазина на характер распределения электронной плотности в цикле проведен квантово-химический расчет минимума энергии молекул **1**, **1a** и **2** использованием гибридного метода теории функционала плотности DFT / B3LYP (базис 3-21G) программы квантово-химических расчетов «Gaussian» [6, 7].

В качестве индикатора стабильности тиадиазинового цикла принят минимум энергии, данные о котором представлены в табл. 1.

Таблица 1

Квантов химический расчеты в соединения 1 **1a** и **2**.

Соединение	Расчетный минимум энергии
 <p><b>1</b></p>	$E_{\min} = -54,2242$ кДж/моль
 <p><b>1a</b></p>	$E_{\min} = -266,9623$ кДж/моль
 <p><b>2</b></p>	$E_{\min} = -62,4099$ кДж/моль

Наименьший показатель минимума энергии соответствует тиадиазину, имеющему в качестве заместителя аминогруппу. Такое состояние благоприятно для сопряжения не поделенной электронной пары атома азота с  $\pi$ -электронами цикла. В противоположность этому наибольшее значение минимума энергии соответствует соединению **1a** практически исключая конъюгацию. При введении заместителя к атому азота аминогруппы, можно отметить в целом нарушение стабильности цикла, а также больший эффект такого влияния в случае сульфамидов.

#### Экспериментальная часть.

Температура плавления определена на столике «Boethius» с температурным шагом  $4^\circ\text{C}/\text{мин}^{-1}$ .

Спектры ПМР получены на спектрометре «VARIANMR-400» с рабочей частотой 400 МГц  $^1\text{H}$ . Концентрация исследуемых образцов в растворе ДМСО составляла 5%, химические сдвиги определены относительно ТМС (внутренний стандарт).

ИК-спектры сняты на приборе «Perkin-Elmer Spectrum-65». Чистоту полученных соединений контролировали тонкослойной хроматографией на стандартных пластинках

«SilufoUV-254» в системах этанол и гексан-этанол (1:1). Элементный состав определена на приборе «Perkin-Elmer- 2400».

Колоночную и тонкослойную хроматографию проводили на нейтральном  $Al_2O_3$ , элюент: гексан-этанол 1:1.

**Синтез N(4)-ацетил-N(1)-(3-гидрокси-3-метилбутан-2-илиден) тиогидразонокарбаминовой кислоты (1a).** Растворяли 1.75 г (0.01 моль) тиосемикарбазона 3-гидрокси-3-метилбутан-2-она (**1**) в 30 мл ледяной уксусной кислоте, затем прибавили 1.12 г (0.011 моль) ангидрида уксусной кислоты и нагревали при 80-90°C в течение 6 ч. Растворитель удаляли под пониженным давлением, остаток растворяли в этаноле и пропускали через хромато графическую колонку с  $Al_2O_3$ . Получено 1.78 г (82%), т. пл. 186°C.

Найдено (%): C 44.15, H 6.88, N 19.26, S 14.67.  $C_8H_{15}N_3O_2S$  (217.27).

Вычислено (%): C 44.22, H 6.95, N 19.33, S 14.75.

ИК -спектры:  $\nu$ ,  $cm^{-1}$  1320, 1165 (C-C), 1420 (C-N), 1515 (N-N), 1640 (C=N), 1700 (C=O), 750 (C-S), 3230-3050 (NH).

Спектры ПМР (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. 1.40 (с. 6H,  $(CH_3)_2$  от C(6)), 2.25 (с. 3H,  $CH_3$  от C(5)), 1.90 (с. 3H,  $CH_3$  от Ac), 5.07 (с. 1H, OH), 5.27 (с. 1H, NH), 10.6 (с. 1H, SH).

**Синтез N-(5,6,6-триметил-6H-1,3,4-тиадиазин-2-ил) ацетамида(2).**

Получены аналогично соединению **1a** из 1.75 г (0.01 моль) 3-гидрокси-3-метилбутан-2-он тиосемикарбазона(**1**) в присутствии ТФУК. Получено 1.55 г (78%), т. пл. 196°C.

Найдено (%): C 48.19, H 6.45, N 25.02, S 16.01.  $C_8H_{13}N_3OS$  (199.07).

Вычислено (%): C 48.26, H 6.53, N 21.09, S 16.07.

ИК -спектры:  $\nu$ ,  $cm^{-1}$  1325, 1170 (C-C), 1425 (C-N), 1520 (N-N), 1650 (C=N), 1705 (C=O), 750 (C-S), 3240-3060 (NH).

ПМР (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. 1.48 (с. 6H,  $(CH_3)_2$  от C(6)), 3.75 (с. 3H,  $CH_3$  от C(5)), 2.12 (с. 3H,  $CH_3$  от Ac) 9.45 (с. 1H, NH).

#### Литература

1. Пулатов Э.Х., Исобаев М.Д., Мавлонов Б.Г. // Гидроксикетоны в реакциях образования тиадиазинового цикла // Известия АН Сер. хим. 2016. №12. с.2475-2478.
2. Васильева Т.М., Макаров В.А., Чупахин О.Н., Сидорова Л.П., Перова Н.М., Русинов В.Л. Антиагрегационные свойства соединений класса 1,3,4-тиадиазина. -Гематология и трансфузиология. 2008. №4. Т.53. С.12-15.
3. Abdelwahed R.S., Synthesis of 1,3,4-thiadiazines, bis-1,3,4-thiadiazoles, [1,2,4]triazino[3,4-b][1,3,4]thiadiazine, thiazolines from carbonothioicdihydrazide // Tetrahedron. 2012. Vol.68. Issue13. P.2784-2789.
4. Пулатов Э.Х., Исобаев М.Д., Мавлонов Б.Г. Сравнительная реакционная способность оксикетонов и их производных с N, S-нуклеофилами // Изв. РАН. Серия хим. 2018. №6. С.1106-1109.
5. Михалев А.П. Поведение ацилоинов в кислотных средах. Синтез 1,2-дигетарилэтенон, автореф. дисс. канд. хим. наук // Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН Москва. 2006.
6. Бутырская Е.В. Компьютерная химия: основы теории и работа с программами Gaussian и GaussView, Солонпресс. // Москва. 2011. 224 с.
7. Gaussian A.1, Revision M.J., Frisch G.W., Trucks H.B. et al. // Gaussian. Inc. Pittsburgh (PA). 2003.

# СИНТЕЗ N-ЗАМЕЩЁННЫХ МОРФОЛИН НУКЛЕОЗИДОВ С ОРТОГОНАЛЬНЫМИ ЗАЩИТНЫМИ ГРУППАМИ

М.Д. Некрасов<sup>1</sup>, Е.Р. Лукьяненко<sup>1</sup>, А.В. Куркин<sup>1</sup>

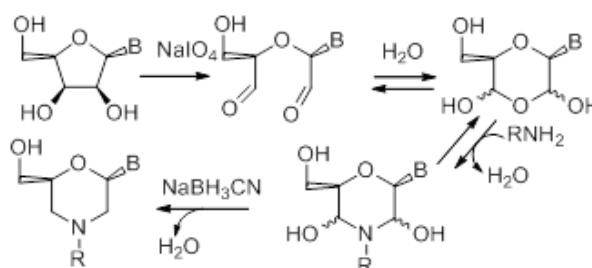
<sup>1</sup>

г. Москва, shuenja@gmail.com

Одним из важных направлений современной медицинской и органической химии является разработка новых, надежных, универсальных, высокоэффективных синтетических методологий, позволяющих эффективно получать производные морфолиновых нуклеозидов. В рамках нашего исследования мы предприняли попытку синтеза целевых нуклеозидов, которые в дальнейшем можно будет использовать в качестве строительных блоков для синтеза ДНК-миметиков на основе морфолино - диметиламидофосфатные морфолиновые модификации (Phosphorodiaminoamidate morpholino modifications, РМО) – соединения, в которых проводится двойная замена – пентозы на остаток морфолина и немостикового кислорода на диметиламиногруппу, такие полимеры электронейтральны, показывают хорошее связывание с ДНК и РНК, полностью устойчивы к действиям нуклеаз, имеют меньшую токсичность и большую специфичность, чем олигомеры с тиофосфатной модификацией. Производные морфолиновых нуклеозидов широко используются в молекулярной биологии для контроля экспрессии генов (нокдаун генов, пропуск экзона), увеличения точности генетических исследований (праймеры для определения точечных мутаций), совсем недавно появились интересные данные по их использованию в медицинской практике, например, для лечения генетических нарушений (мышечная дистрофия Дюшена), вирусных инфекций [1].

Реакции стереоспецифичного синтеза 2',6'- замещённых морфолинов с использованием многостадийной схемы превращений известны в литературе и основаны на замене рибозного кольца на морфолиновое в результате окисления 2',3'-вицинальных гидроксильных групп рибозы, замыкания диоксиморфолинового цикла и последующего восстановления. Как правило, превращение проводят или в присутствии бибората аммония, или со свободными аминами, или используют различные комбинации перечисленных выше подходов. Во всех случаях реакция протекает с крайне низкими выходами и осложняется трудоемкостью выделения продуктов реакций, что сильно ограничивает возможности метода [2].

Для высокоэффективного синтеза N-замещённых производных морфолиновых нуклеозидов – строительных блоков в синтезе ДНК-миметиков [3] - нами был предложен подход, основанный на использовании в качестве аминирующих реагентов нуклеофилов, содержащих при атоме азота ортогональную защитную группу. Использование защитных групп позволило существенно увеличить выход продуктов, упростить процесс их выделения из реакционной среды, предотвратить осомление. Для синтеза морфолинов были выбраны N-защищённые нуклеозиды. Нами было изучено влияние различных по своей природе недеактивирующих защитных групп (аллильная, бензильная, дифенилметильная, тритильная и 2,4,6-триметоксибензильная) на выходы морфолиновых производных, исследовали условия проведения реакции, проведена оценка эффективности использования той или иной ортогональной защитной группы. Нами было установлено, что использование в качестве защитной группы бензильной или аллильной группы позволяет получать целевые соединения с высоким выходом (от 80 до 90% для тимина, N6-бензоиладенозина, N4-бензоилцитидина, N2-изобутирилгуанозина).



Выходы реакций синтеза N-замещённого морфолинового цикла

B↓, R→, Выход % ↘	Аллил	Бензил	Дифенилметил
Тимин	77	95	54
N6-Бензоиладенозин	66	84	55
N4-Бензоилцитидин	80	70	54
N2-Изобутирилгуанозин	60	80	60

Важно отметить, что при удалении данных защитных групп в стандартных условиях наблюдался разрыв связи между морфолиновым циклом и нуклеиновым основанием, вероятно, причина в использовании палладиевого катализатора, который необходим для удаления аллильной, бензильной и дифенилметильной защитных групп. Попытка каким-то образом оптимизировать эту стадию превращения оказалась безуспешной. Наши попытки проводить реакцию в присутствии минимальных количеств катализатора, использовать охлаждение или различные растворители не позволили нам существенно увеличить выход реакции, за исключением тиминового производного, однако в этом случае в качестве побочного продукта по данным ЯМР-спектроскопии присутствовал продукт восстановления цикла. Для N-аллильных морфолиновых нуклеозидов нам удалось найти оптимальные условия удаления защитной группы, в этом случае обязательным условием было в ведение к атому кислорода (7'-О положение) гидрофобной защитной группы [4], это позволило практически полностью исключить побочные процессы, связанные с разрушением системы морфолин – азотистое основание. Аллильная защита легко удаляется в мягких условиях удаляется под действием N,N'-диметилбарбитуровой кислоты (DMBA) в присутствии каталитических количеств Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (или Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>). Необходимо отметить, что при наличии у атома кислорода *трет*-бутилдифенилсилильной защитной группы позволило нам получить целевой продукт дезаллилирования с выходом 90%, мы установили, что использование *трет*-бутилдифенилсилильной защиты более эффективно, чем использование триизопропилсилильной и *трет*-бутилдиметилсилильной защит.

Таким образом, нам удалось оптимизировать синтез производных N-замещённых морфолинов и определить ряд ключевых параметров процесса. Реакции синтеза N-замещённых морфолинов эффективно проходят со стабильными радикалами без сильной стерической напряжённости. Синтез бензильных производных проходит с наибольшим выходом, однако реакция удаления защитной группы проходит только на тиминовом производном. Наиболее эффективна последовательность на основе введения и удаления аллильной защитной группы, при предварительном введении гидрофобной алкилсилильной защитной группы в 7'-О положение нуклеозида, в противном случае выход реакции значительно падает.

#### Литература

1. Summerton J., Weller D. // Morpholino Antisense Oligomers: Design, Preparation, and Properties Antisense and Nucleic Acid Drug Development. 2009. Vol.7(3). P.187-195. <http://doi.org/10.1089/oli.1.1997.7.187>.
2. Summerton J., Weller D. // Morpholino Antisense Oligomers: Design, Preparation, and Properties Antisense and Nucleic Acid Drug Development. 2009. Vol.7(3). P.187-195. <http://doi.org/10.1089/oli.1.1997.7.187>.
3. Tarasenko Y.V., Abramova T.V., Mamatuk V.I., Silnikov V.N. Effective Synthesis of Fluorescently Labeled Morpholino Nucleoside Triphosphate Derivatives // NUCLEOSIDES, NUCLEOTIDES AND NUCLEIC ACIDS. 2016. Vol.35(1). P.32-42. <http://dx.doi.org/10.1080/15257770.2015.1114125>.
4. Pattanayak S., Paul S., Nandi B., Sinha S. Improved Protocol for the Synthesis of Flexibly Protected Morpholino Monomers from Unprotected Ribonucleosides, Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids. 2012. Vol.31(11). P.763-782. <http://doi.org/10.1080/15257770.2012.724491>.

# НАПРАВЛЕННЫЙ СИНТЕЗ И СТРОЕНИЕ ГИДРОХИНОЛИН(ГИДРОХРОМЕН) КАРБОНИТРИЛОВ

А.В. Никулин, А.П. Кривенько

Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени  
Н.Г. Чернышевского, г. Саратов, aleksander.ni2013@yandex.ru

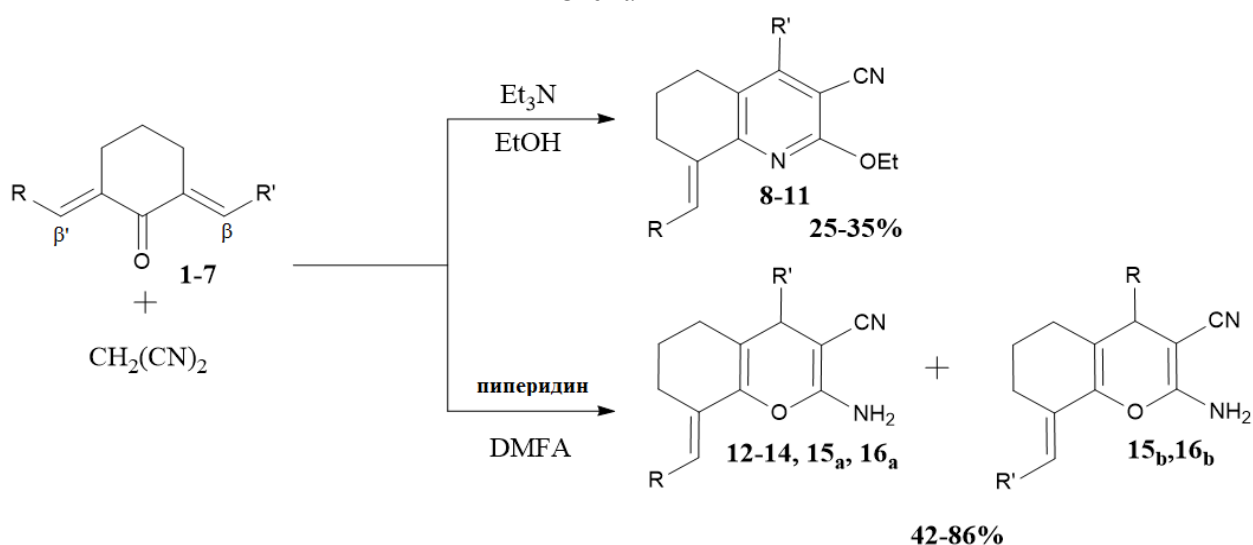
Из многочисленных реакций кросс-сопряженных диеновых производных циклогексана наиболее изучены реакции с азотсодержащими нуклеофильными реагентами, приводящие к формированию азатетероциклов. Значительно меньше и главным образом на примере субстратов симметричного строения представлены их реакции с С-нуклеофилами, которые в частности при использовании малондинитрила и варьировании условий протекают с образованием азот-, или кислородсодержащих гетеросистем.

Нам впервые изучены в реакциях с малондинитрилом (доступный реагент с высокой СН-кислотностью) кросс-сопряженные циклогексадиеноны 1-7, содержащие электронодонорные и электроноакцепторные терминальные заместители (3-нитрофенил, 4-нитрофенил, 5-метилфуран-2-ил, 4-метоксифенил, фенил, фурил). При варьировании условий осуществлен направленный синтез кислород- (гидрохромен), либо азотсодержащих (гидрохинолин) гетероциклов и выявлена селективность реакций. Так, при кипячении реагентов в этиловом спирте в условиях основного катализа ( $\text{Et}_3\text{N}$ ) продуктами реакций являются 4-арил-8-арил(гетарил)метилиден-2-этокси-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-3-карбонитрилы 13-16 с выходами 25-35%.

Наличие акцепторного 3-нитрофенилметилиденового фрагмента обеспечивает полную селективность нуклеофильной атаки с участием наиболее электроноакцепторного реакционного  $\beta$ -центра субстрата.

Направленный синтез кислородсодержащих гетероциклов осуществлен при использовании полярного апротонного растворителя (ДМФА, пиперидин). В этих условиях получены 2-амино-4-арил(гетарил)-8-арил(гетарил)метилиден-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрилы в виде индивидуальных соединений 8-10 или смеси изомеров 11<sub>a,b</sub>, 12<sub>a,b</sub> в зависимости от природы терминальных заместителей. Близкие по электронным эффектам донорные заместители определяют возможность нуклеофильной атаки по обоим реакционным центрам ( $\beta$ ,  $\beta'$ ).

Схема 1



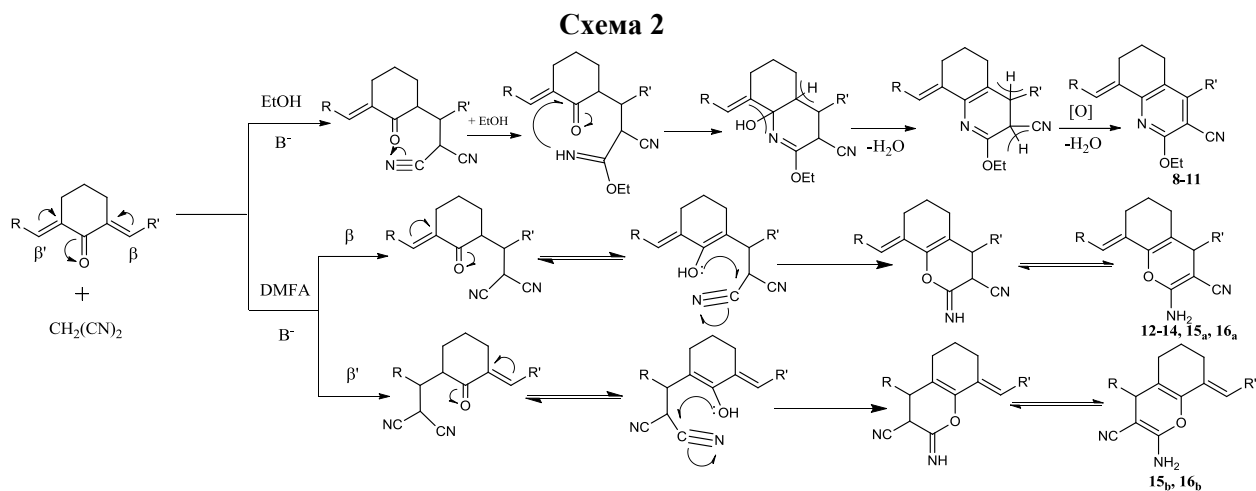
R=Ph, R'=3-NO<sub>2</sub> C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (1, 8, 12); R=4-MeO C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R'=3-NO<sub>2</sub> C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (2, 9, 13); R=фурил, R'=3-NO<sub>2</sub> C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (3, 10);  
R=5-метил-фуран-2-ил, R'=3-NO<sub>2</sub> C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (4, 11); R=Ph, R'=4-NO<sub>2</sub> C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (5, 14); R=Ph, R'=5-метил-фуран-2-ил (6, 15<sub>a</sub>, 15<sub>b</sub>);  
R=Ph, R'=4-MeO C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (7, 16<sub>a</sub>, 16<sub>b</sub>)



Состав и строение синтезированных соединений установлены с помощью элементного анализа, ИК- и ЯМР  $^1\text{H}$  спектров. В ИК-спектрах гидрохинолинов 13-16 присутствуют полосы валентных колебаний цианогруппы ( $2187\text{-}2197\text{ см}^{-1}$ ),  $\text{C}=\text{C}$  связи ( $1670\text{-}1639\text{ см}^{-1}$ ), этокси группы ( $2941\text{-}2905\text{ см}^{-1}$ ), набор частот, характерный для пиридинового кольца ( $1605, 1570, 1500\text{ см}^{-1}$ ), а также алицикла и арильных (гетарильных) заместителей. Наличие полос внеплоскостных деформационных колебаний связи  $=\text{CH}$  ( $945\text{-}927\text{ см}^{-1}$ ) свидетельствует о транс-конфигурации. В ЯМР  $^1\text{H}$  спектрах характеристичными являются сигналы протонов этокси группы ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$  т.,  $1.98\text{-}2.09$  м.д.;  $\text{CH}_2\text{CH}_3$  кв.,  $3.79\text{-}4.32$  м.д.), винильного протона (с.,  $6.10\text{-}7.07$  м.д.), положение которого зависит от природы заместителя при  $\beta'$ -центре, что является критерием для определения направления азоциклизации с участием 3-нитрофенилметилиденового фрагмента.

В ИК-спектрах гидрохромонов 8-10,  $11_{a,b}$ ,  $12_{a,b}$  присутствуют полосы валентных колебаний первичной амино группы ( $3430, 3330\text{ см}^{-1}$ ), цианогруппы ( $2195\text{ см}^{-1}$ ),  $\text{C}=\text{C}$  ( $1643\text{ см}^{-1}$ ), сопряженной эфирной  $\text{C}-\text{O}-\text{C}$  ( $1250\text{-}1260\text{ см}^{-1}$ ) связей и внеплоскостных деформационных колебаний  $=\text{CH}$  ( $921\text{-}926\text{ см}^{-1}$ ). В ЯМР  $^1\text{H}$  спектрах имеются сигналы протонов амино группы (с.,  $7.59\text{-}8.19$  м.д.),  $\text{H}^4$  (с.,  $3.79\text{-}4.27$  м.д.) и винильного протона (с.,  $6.11\text{-}6.99$  м.д.). По интегральной интенсивности винильного и  $\text{H}^4$  протонов соотношения изомеров  $11_a:11_b$  и  $12_a:12_b$  составили  $12:1$  и  $1.3:1$  соответственно.

Схему формирования продуктов N- и O-гетероциклизации можно представить через образование Михаэлевского аддукта А, который в зависимости от выбранных условий присоединяет этанол по цианогруппе, претерпевает азоциклизацию, дегидратацию, окислительное дегидрирование с образованием гидрохинолинов 13-16, либо енолизуется (чему способствует полярный апротонный растворитель и наличие электронодонорных заместителей) с дальнейшей O-циклизацией, амино-енаминной таутомерией, что приводит к гидрохромонам 8-10,  $11_{a,b}$ ,  $12_{a,b}$ .



Таким образом, на основе доступных реагентов – диеновых производных циклогексана и малонодинитрила, осуществлен направленный синтез ранее неизвестных замещенных гидрохромонов, гидрохинолинов, содержащих функциональные группы и фрагменты, представляющие широкие возможности для их модификации и изучения биоактивности.

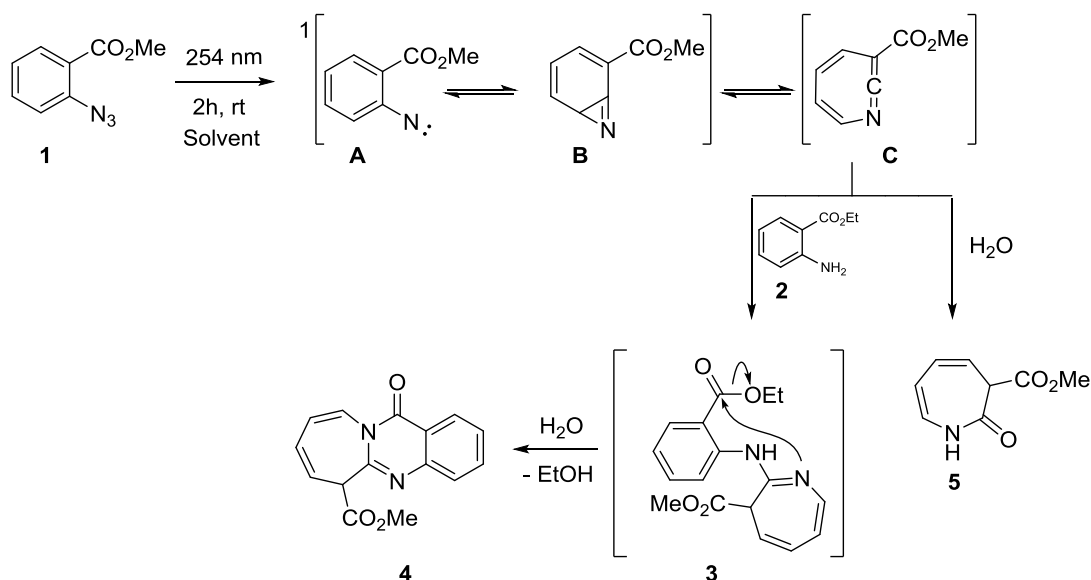
# ВЛИЯНИЕ ВОДЫ НА ВЫХОДЫ 3Н-АЗЕПИН-2(1Н)-ОНА И 12-ОКСО-6,12-ДИГИДРОАЗЕПИНО[2,1-*b*]ХИНАЗОЛИНА В ОРГАНО-ВОДНЫХ СМЕСЯХ

А.Л. Пронина, А.В. Будруев

Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского,  
г. Н.Новгород, nastenkapronina@bk.ru

Гетероциклы составляют основу многих фармацевтических препаратов. Например, хиназолины представляют интерес из-за седативной, противосудорожной, противовоспалительной активностей в других случаях. Одними из этих соединений являются замещенные дигидроазепино[2,1-*b*]хиназолины.

В литературе описан синтез этих гетероциклов фотохимической активацией 2-замещенных арилазидов с эфирами антраниловой кислоты в смеси ТГФ/вода или диоксан/вода в соотношении 1/1. Но до сих пор не удавалось достичь высоких выходов этих соединений из-за побочных продуктов фотолиза, поэтому целью данной работы является разработка эффективного метода синтеза азепино[2,1-*b*]хиназолинов.



Solvent=THF, 1,4-dioxane, MeCN, EtOH

Схема 1. Схема синтеза 3Н-азепин-2(1Н)-она (5) и 12-оксо-6,12-дигидроазепино[2,1-*b*]хиназолина (4).

Синтез гетероцикла 4 проводили фотолизом метилового эфира 2-азидобензойной кислоты 1 с этиловым эфиром антраниловой кислоты 2. При фотолизе арилазида идет последовательное образование ряда интермедиатов, вступающих в реакции присоединения, внедрения и другие. Так, 1,2-дидегидроазепин C вступает в реакции нуклеофильного присоединения с образованием 2-антранило-3Н-азепина 3. Этот 3Н-азепин в ходе реакции внутримолекулярной конденсации замыкает пиримидиновый цикл с получением азепино[2,1-*b*]хиназолина 4.

Таким образом, реакция проходит в две последовательные стадии. Так как в работах по синтезу азепино[2,1-*b*]хиназолинов использовали органо-водную смесь, то при поиске оптимальных методов синтеза этого гетероцикла, мы отталкивались от необходимости использования воды в реакционной смеси. Однако вода в системе создает еще и конкуренцию с амином 2 за циклический кетенимин, что ведет к образованию 3Н-азепин-2-она 5 – продукта нуклеофильного присоединения воды к интермедиату C, тем самым понижая селективность образования азепино[2,1-*b*]хиназолина 4. Поэтому при разработке эффективного метода синтеза, подбирали

соотношение воды к растворителю в массовых процентах от 0% до 80%, т.е. до пределов растворимости реагентов в растворе. Из растворителей брали тетрагидрофуран, диоксан, ацетонитрил и этанол.

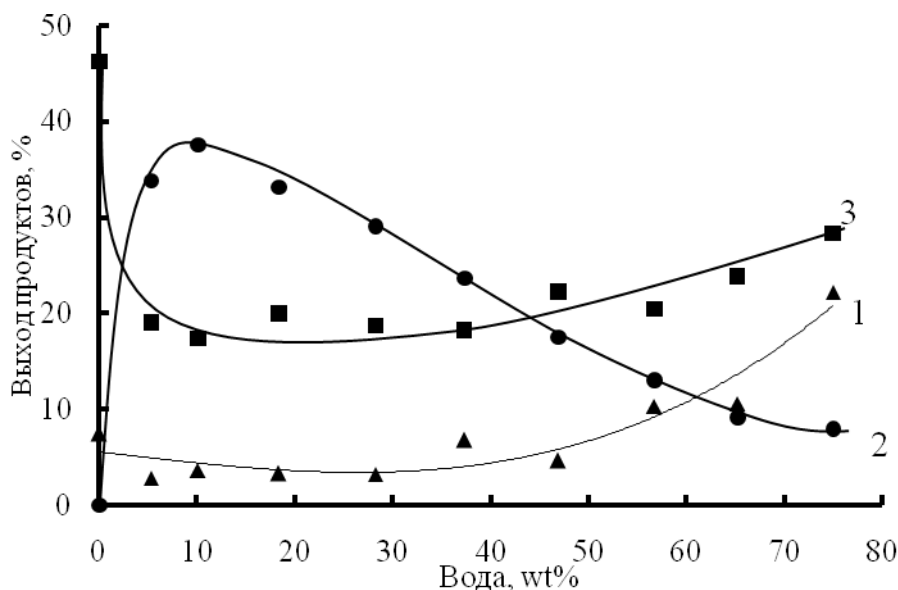


Рис. 1. График зависимости выходов продуктов от содержания воды в ТГФ.

В смеси ТГФ - вода (Рис.1.) изменение выходов азепино[2,1-*b*]хиназолина после проведения фотохимической стадии реакции от содержания воды в смеси показано кривой 1. Как видно, с возрастанием воды в системе, выходы увеличиваются и достигают высоких значений при 75% воды, в этом случае выходы конкурирующего продукта 5 минимальны (кривая 2), а максимальны всего при 10%.

Однако, в дальнейшем было обнаружено, что добавление воды в реакционную смесь сразу после завершения фотохимической стадии реакции приводило к существенному увеличению выхода азепино[2,1-*b*]хиназолина. Максимальные выходы продукта оказались при первоначальном отсутствии воды в системе и составляли 46%. (Рис.1., кривая 3)

Таким образом, вода значительно ускоряет стадию формирования азепино[2,1-*b*]хиназолинового цикла. Из представленных данных можно сделать вывод: реакция образования цикла проходит в две независимые стадии – нуклеофильного присоединения с образованием продукта 3 и нуклеофильного замещения с образованием азепино[2,1-*b*]хиназолина 4.

Аналогичная зависимость в диоксане. Максимальные выходы азепино[2,1-*b*]хиназолина приходятся также при первоначальном отсутствии воды и составляют 47%. Выходы 3Н-азепин-2-она 5 меньше чем в ТГФ и достигают максимума при 9% воды.

В ацетонитриле выходы основного продукта меньше. В среднем достигают 31%. Выходы 3Н-азепин-2-она незначительны и максимальных значений достигают при 20-40% воды.

В этаноле выходы продукта значительно не меняются после добавления воды в раствор и растут сразу после завершения фотохимической стадии реакции.

Таким образом, с использованием в качестве растворителей ТГФ или диоксана максимальные выходы азепино[2,1-*b*]хиназолина приходятся при первоначальном отсутствии воды в растворе и при этом отсутствует конкурентный продукт 5. В основном эти растворители близки по свойствам и влиянием на выходы азепино[2,1-*b*]хиназолина. Единственное отличие между ними состоит в увеличении выхода 3Н-азепин-2-она в случае ТГФ.

В случае использования ацетонитрила в отсутствие воды не наблюдается роста выходов азепино[2,1-*b*]хиназолина, что по всей видимости связано с химической реакцией ацетонитрила и интермедиатов фотолиза арилазидов. Однако, при хроматографическом разделении реакционной смеси, никаких дополнительных неиндефицированных пиков не обнаружено, что свидетельствует о низкой селективности этой реакции или образовании смолистых нехроматографируемых в наших условиях продуктов.

Этанол – это единственный используемый нами протонный нуклеофильный растворитель, который наряду с амином и водой участвует в реакции нуклеофильного присоединения, уменьшая выходы азепино[2,1-*b*]хиназолина. И хотя во многих случаях использование аминов в качестве нуклеофилов и этанола в качестве растворителя, не приводит к уменьшению выходов продуктов фотохимической реакции ароматических азидов, в данном случае использование этанола не оптимально.

При большом содержании воды в системе (больше 70%) выходы азепино[2,1-*b*]хиназолина увеличиваются во всех случаях, при этом значительно уменьшаются выходы продукта нуклеофильного присоединения воды – 3Н-азепин-2-она**5**, что противоречит нашим ожиданиям, т.к. при большом содержании воды и выходы 3Н-азепин-2-она должны быть больше. Возможно дело в присутствии конкурирующего нуклеофила – амина**2**. Для проверки этого предположения, проводили ту же реакцию с содержанием воды, но при отсутствии нуклеофила **2** в тех же растворителях, исключая этанол.

Сравнивали зависимости выходов 3Н-азепин-2-она**5** от содержания воды в тетрагидрофуране, диоксане и ацетонитриле. Выходы продукта**5** растут с увеличением воды в растворе, достигают максимума примерно при 20% - 25% воды и дальше остаются постоянными. Зависимости в разных растворителях между собой почти не отличаются. Таким образом, в отсутствие конкурирующего нуклеофила, выходы 3Н-азепин-2-онана уменьшаются с ростом воды в смеси и не зависят от растворителя.

Для наглядного представления сравнивали зависимости выходов 3Н-азепин-2-онадо и после добавления замещенного анилина **2** в тех же растворителях. Только в присутствии конкурирующего нуклеофила **2** выходы 3Н-азепин-2-она с ростом воды уменьшаются.

Одно из объяснений положительного влияния воды на выходы азепино[2,1-*b*]хиназолина – активация субстрата **С** путем образования водородных связей с карбоксильной группой и увеличением положительного заряда по срединному атому углерода связи N=C=C, что делает нуклеофильную атаку более доступной.

Таким образом, в ходе работы удалось разработать эффективный метод синтеза замещенных азепино[2,1-*b*]хиназолинов.

#### Литература

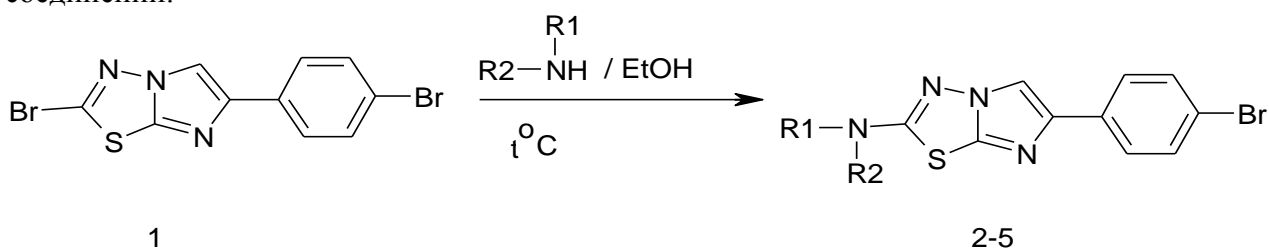
1. Lamara K., Smalley R.K. // Tetrahedron 1991. Vol.47. P.2277-2290.
2. Будруев А.В., Джонс Д.Ю. // ХГС 2016. Т.52(9). С.694-699.

## СИНТЕЗ И СПЕКТРАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА 2-АМИНОПРОИЗВОДНЫХ 6-п-БРОМФЕНИЛИМИДАЗО-[2,1-*b*]-1,3,4-ТИАДИАЗОЛА

Р.О. Рахмонов<sup>1</sup>, Ю. Ходжибоев<sup>1</sup>, М.Т. Зоидова<sup>1</sup>, Б.Ф. Сафаров<sup>2</sup>, М.С. Холиков<sup>3</sup>,  
Ш.С. Шарипов<sup>1</sup>, М.М. Одилзода<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт химии им. В.И. Никитина АН Республики Таджикистан, r-rahmonov@mail.ru

Одним из удобных методов синтеза разнообразных функциональных производных имидазо-[2,1-*b*]-1,3,4-тиадиазолов является взаимодействие нуклеофильных агентов с модификациями этого класса [1-5], представляющих интерес в качестве потенциальных биологически активных веществ. В связи с этим нами исследована реакция 2-бром-6-*p*-бромфенилимидазо-[2,1-*b*]-1,3,4-тиадиазола с доступными нуклеофилами: этиламин, диметиламин, диэтиламин, а также с морфолинами, проведено сравнение физико-химических свойств полученных соединений.



$R_1 = H, R_2 = C_2H_5$  (2);  $R_1 = R_2 = CH_3$  (3);  $R_1 = R_2 = C_2H_5$  (4);  $R_1R_2 = -N(CH_2CH_2)O$  (5).

При взаимодействии соединения 1 со спиртовым раствором этиламина, в течение 4 ч. получается 2-этиламин-6-*p*-бромфенилимидазо-[2,1-*b*]-1,3,4-тиадиазол (2) с выходом 73%. Реакция (1) с диметил-, диэтиламино и морфолином в аналогичных условиях, протекает быстрее (3 ч.), в результате образуется 2-аминозамещенный-6-*p*-бромфенилимидазо-[2,1-*b*]-1,3,4-тиадиазол (3-5) с выходом 75-78%. Выявлено, что реакция нуклеофильного замещения атома брома соединения 1 на амины протекает легче со вторичными аминами по сравнению с первичными, что соответствует литературным данным.

В ИК-спектре соединения 2 в кристаллическом состоянии наблюдается полоса поглощения в области  $1659\text{ cm}^{-1}$  для C=N-фрагмента тиадиазольного цикла, а полоса поглощения для C=N-фрагмента имидазольного кольца проявляется в области  $1561\text{ cm}^{-1}$ . Полоса поглощения в области  $1488\text{ cm}^{-1}$  соответствует валентным колебаниям двойной связи C=C-фрагмента имидазольного кольца. Полоса поглощения C-S-C-тиадиазольного кольца была обнаружена в области  $681\text{ cm}^{-1}$ . Характерная полоса поглощения в области  $3142\text{ cm}^{-1}$  соответствует валентным колебаниям NH-группы. Полоса поглощения в области  $1450\text{ cm}^{-1}$  соответствует валентным колебаниям для группы  $-CH_2-CH_3$ , полоса поглощения в области  $1389\text{ cm}^{-1}$  характерна для  $CH_3$  групп.

Для соединения 3 характерная полоса поглощения в области  $1682\text{ cm}^{-1}$  соответствует валентным колебаниям двойной связи C=N-фрагмента тиадиазольного кольца. Полоса поглощения C-S-C-тиадиазольного кольца была обнаружена в области  $679\text{ cm}^{-1}$ . Полоса поглощения в области  $1468\text{ cm}^{-1}$  соответствует валентным колебаниям двойной связи C=C-фрагмента имидазольного кольца. Характерная полоса поглощения в области  $1527\text{ cm}^{-1}$  соответствует валентным колебаниям C=N-фрагмента имидазольного кольца.

В ИК-спектре соединения 4 полоса поглощения в области  $1678\text{ cm}^{-1}$  соответствует валентным колебаниям C=N-фрагмента тиадиазольного цикла, а полоса поглощения для C=N-фрагмента имидазольного кольца проявляется в области  $1681\text{ cm}^{-1}$ . Полоса

поглощения в области  $1468\text{ см}^{-1}$  соответствует валентным колебаниям двойной связи C=C-фрагмента имидазольного кольца. Полоса поглощения C-S-C-тиадиазольного кольца была обнаружена в области  $679\text{ см}^{-1}$ .

ИК-спектры, полученных соединений 2-5, соответствуют литературным данным [6-10].

В одном из предыдущих сообщений этой серии [11] нами была установлена структура соединения 1 методом ИК-спектроскопии. В настоящей работе с целью подтверждения структуры 2-бром-6-п-бромфенилимидазо-[2,1-b]-1,3,4-тиадиазола нами была исследована структура данного гетероцикла методом  $^1\text{H}$ - и  $^{13}\text{C}$ -ЯМР-спектроскопии.

В  $^1\text{H}$  ЯМР- спектре:  $\delta = 7.8$  м. д. (1H, s, C<sub>5</sub>-H), 7.73 – 7.6 м. д. (d, 2H<sub>o</sub>, 2H<sub>m</sub>). В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединения 1 наблюдаются соответственно сигналы углеродов в области 163.6 (для C<sub>2</sub>), 136.7 (C<sub>7a</sub>), 122.4 (C<sub>5</sub>) и 141.1 м. д. (C<sub>6</sub>). Для п-бромфенильной группы сигналы углеродов наблюдаются в области 129.9 (C<sub>o</sub>), 124.9 (C<sub>m</sub>), 131.4 (C<sub>i</sub>) и 122.4 м. д. (C<sub>p</sub>).

В спектрах  $^1\text{H}$ -ЯМР соединения 2 (в CDCl<sub>3</sub>)наблюдаются сигналы при 7.55 и 7.93 м. д.(d, 2H<sub>o</sub>, 2H<sub>m</sub>), соответствующие четырем протонам фенильного кольца, а сигнал протона гетероцикла в положении 5 наблюдается в области 7.99 м.д. (1H, s, C<sub>5</sub>-H). Для протонов этиламинной группы химические сдвиги появляются в области 1.12-1.33 м.д. (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.11-3.24 м.д. (q, 2H, CH<sub>2</sub>), для протона аминной группы сигнал водорода обнаружен в области 4.05 м.д. (br.S, 1H, NH). Для соединения 3 сигналы диметиламиновых протонов наблюдаются в виде дублета соответственно в области 2.69 м.д. Для протонов фенильных групп сигналы наблюдаются соответственно в области 7.6 и 7.39 м.д. (для 2H<sub>o</sub> и 2H<sub>m</sub>, d, 4H). Сигнал протона 5-го положения имидазольного фрагмента наблюдается в области 7.72 м.д. (s, 1H, C<sub>5</sub>-H).

В спектре  $^1\text{H}$ -ЯМР соединения 4 (в CDCl<sub>3</sub>) наблюдаются характерные триплеты протонов 2CH<sub>3</sub>-диэтиламинной группы в области 1.06-1.24 м.д., а сигналы протонов группы 2CH<sub>2</sub>, связанной с атомом азота, обнаружены в виде квартетов в области 2.75-2.91 м.д. Сигнал протона 5-го положения имидазольного фрагмента наблюдается в области 7.62 м.д. (s, 1H, C<sub>5</sub>-H). Сигнал протонов фенильной группы обнаружен в области 7.50 м. д. (d, 2H, 2C<sub>o</sub>-H) и 7.55 м. д. (d, 2H, 2C<sub>m</sub>-H).

В  $^1\text{H}$  ЯМР-спектре соединения 5 сигнал протонов морфолинного фрагмента обнаружен в виде синлетов в области 2.32 м. д. для -CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>- и 4.10 м. д. для -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-.

Строения соединений 2-5 установлены также методом ЯМР- $^{13}\text{C}$ . Так, сигналы углерода этиламинного фрагмента соединения 2 наблюдаются, соответственно, при 15.59 и 38.57 м. д. Сигналы углеродов п-бромфенильной группы наблюдаются в области 129.9 (C<sub>o</sub>), 131.1 (C<sub>i</sub>), 133.2 (C<sub>m</sub>) и 123.2 (C<sub>p</sub>) м. д. Присутствие в спектрах  $^{13}\text{C}$  ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) соединения 2 сигналов в области 164.2 (для C<sub>2</sub>), 136.3 (для C<sub>7a</sub>), 121.3 (для C<sub>5</sub>) и 141.4 м.д. (для C<sub>6</sub>) также свидетельствует о строении 2.

В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединения 3 наблюдаются соответственно сигналы углеродов в области 42.6 (для 2CH<sub>3</sub>), 164.4 (для C<sub>2</sub>), 136.29 (C<sub>7a</sub>), 116.5 (C<sub>5</sub>) и 142.8 м. д. (C<sub>6</sub>). Для п-бромфенильной группы сигналы углеродов наблюдаются в области 128.5 (C<sub>o</sub>), 126.6 (C<sub>m</sub>), 131.6 (C<sub>i</sub>) и 118.6 м. д. (C<sub>p</sub>).

Таким образом, в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединения 4 сигналы углеродов обнаружены в области 13.4, 41.5 м. д. для 2CH<sub>3</sub> и 2CH<sub>2</sub>-диэтиламинной группы. Для п-бромфенильной группы сигналы углеродов наблюдаются в области 129.3 (C<sub>o</sub>), 132.3 (C<sub>m</sub>), 132.2 (C<sub>i</sub>) и 124.4 м. д. (C<sub>p</sub>). Сигналы углеродов имидазотиадиазольного цикла наблюдаются в области 122.2 (C<sub>5</sub>), 141.6 (C<sub>6</sub>), 136.2 (C<sub>7a</sub>) и для C<sub>2</sub> сигнал углерода обнаружен в области 164.8 м. д.

#### Литература

1. Ходжибаев Ю., Рахмонов Р.О., и др. // Изв. АН РТ. Отд. Физ.-мат., хим. геол. и техн. Н. 2013. №152. С.59-64.
2. Рахмонов Р.О., Ходжибаев Ю., Зоидова М.Т., Акбарова М.М., Одилзода М.М. // Вестник ТНУ, серия естественных наук. Душанбе. «Сино». №1. 2018. С.169-177.
3. Худойбердизода С.У., Саидов Д.К., Рахмонов Р.О. и др. // Вестник ТНУ, серия Естественных наук. 2016. №1/2 (196) С.67-173.
4. Рахмонов Р.О., Лангариева Д.С., Кобилзода А.М., Косимзода М.Ф. и др. // Вестник ТНУ, серия естественных наук, Душанбе, «Сино». 2017. С.185-190.
5. Рахмонов Р.О., Ходжибаев Ю., Мухидинов З.К., Акбарова М.М., Раджабалиева М.А. // Международный научно-исследовательский журнал Евразийский Союз Ученых (ЕСУ) 2018. Т.49. №4. Ч.3. С.69-72.
6. Бранд Дж., Эглинтон Г. Применение спектроскопии в органической химии // Изд-во «Мир», Москва. 1967. 277 с.
7. Наканиси К. Инфракрасные спектры и строение органических соединений // М.; Мир. 1965. С.31-69.
8. Зоидова М.Т., Саидов Д.К., Рахмонов Р.О., Бандаев С.Г. // The USA Journal of Applied Sciences. 2016. №1. P.56-60.
9. Рахмонов Р.О., Розиков У.А., Шарипов Ш.С. и др. // Международный польский научный журнал Colloquium-journal. Warszawa, Polska. 2018. №5(16). С.55-61.
10. Рахмонов Р.О., Ходжибаев Ю., Мирзобеков Д.Ш. и др. // Spirit time. Berlin. 2018. №5. С.41-46.
11. Ходжибаев Ю., Рахмонов Р.О. и др. // ДАН РТ. 2012. Т.55. №10, С.817-821.

## ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ИЗОЛИРУЮЩИХ ФОСФОГИПСОВЫХ СОСТАВОВ

Р.А. Сайпиев<sup>1</sup>, В.Н. Никифоров<sup>1</sup>, Е.В. Виноградов<sup>1</sup>, Р.И. Кузьмина<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ООО «НТЦ Геотехнокин», г. Бузулук, rafaelsaipiev@mail.ru

<sup>2</sup>Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского, г. Саратов

Двухкомпонентный состав на основе силиката натрия и суспензии гипсового вяжущего материала (фосфогипс), образует при смешении устойчивую коллоидную блокирующую систему. Состав обладает контролируемым временем структурообразования, увеличенными прочностными характеристиками на воздействие переменных нагрузок, применим до 90 °С, удельный вес от 1,05 до 1,30 г/см<sup>3</sup>. Применение технологии направлено на снижение приемистости в условиях катастрофических поглощений интервалов перфораций, подвергавшихся воздействию ГРП. Состав эффективно разрушается воздействием кислоты. Применение технологии позволяет сократить производственные затраты в связи с уменьшением объема закачки в сравнении с традиционно применяемыми составами (жидкое стекло, ВУС и др.).

Способ приготовления состава «ФГСН:силикат натрия» (ФГСН) с исходной плотностью 1,425 г/см<sup>3</sup> разбавляется пресной водой до плотности 1,100 г/см<sup>3</sup>. К полученному раствору прибавляется 50%-ная суспензия фосфогипса в пресной воде.

Технология приготовления состава ФГСН на устье скважины предполагает применение тройника: компоненты состава смешиваются в потоке, полученная смесь закачивается в скважину. Регулировкой расхода того или иного компонента можно добиваться различного соотношения их в составе.

Физико-химическое и фильтрационное тестирование состава ФГСН проведено для условий месторождений ОАО «Оренбургнефть».

В таблице 1 представлены исследованные рецептуры состава ФГСН.

Таблица 1.

Исследованные рецептуры состава ФГСН

№ рецептуры	Соотношение между компонентами состава ФГСН	
	силикат натрия	суспензия фосфогипса
1	1	1
2	3	1
3	5	1
4	1	3
5	1	5

Начальную вязкость компонентов состава ФГСН определяли на ротационном вискозиметре Нааке VT-550 при температуре 20 °С. Полученные результаты представлены на рис. 1.

Раствор силиката натрия (высокомодульный силикат) является ньютоновской жидкостью с вязкостью 0,0026 Па·с. Кривая вязкости 50%-ной суспензии фосфогипса имеет сложный характер и не поддается однозначной интерпретации ввиду влияния взвешенных частиц. Оба компонента состава представляют собой маловязкие легкопрокачиваемые жидкости.

Время структурообразования состава ФГСН определяли следующим образом: к известному количеству 50%-ной суспензии фосфогипса приливали расчетное количество силиката натрия. Независимо от соотношения и температуры компонентов наблюдалось практически мгновенное образование вязкой массы.



Вязкость структур, сформированных по рецептурам 2 и 3, оказалась выше предела измерения вискозиметра, т.е. составила более 2000 Па·с при скорости сдвига  $0,1 \text{ с}^{-1}$ . По сравнению с исходными компонентами вязкость образующейся изолирующей массы возрастает в 5-20 раз при высоких скоростях сдвига и в 100-300 раз при низких скоростях сдвига, что позволяет ожидать высокой изолирующей способности состава. Следует отметить, что температура на вязкость изолирующей массы существенного влияния не оказывает.

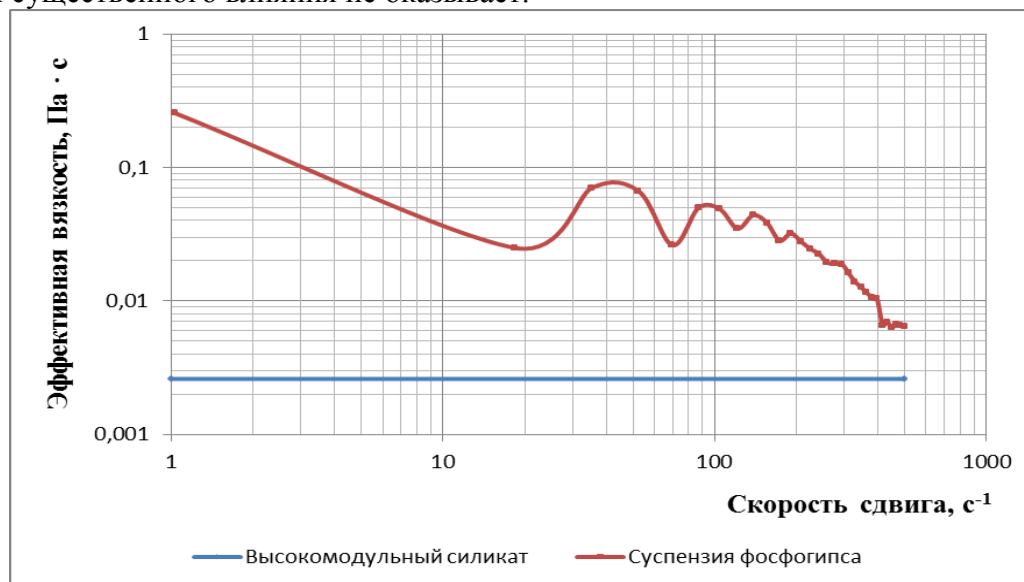


Рис. 1. Кривые вязкости компонентов состава ФГСН при 20 °С.

Кривые течения (зависимости напряжения сдвига от скорости сдвига) состава ФГСН имеют сложный характер и не описываются известными реологическими моделями.

Анализ возможности растворения изолирующей массы в соляной кислоте показал, что изолирующая масса состава ФГСН в 15%-ном растворе соляной кислоты не растворяется. Составы, полученные по рецептурам 1, 4 и 5, теряют структуру, и несвязанные частицы оседают на дно стакана. Такой рыхлый осадок может быть легко удален из ствола скважины промывкой, однако удаление состава из пористой среды (если возникнет такая необходимость) будет весьма затруднительным. Более плотные составы, полученные по рецептурам 2 и 3, связанную структуру в кислоте не теряют.

Фильтрационное тестирование на насыпной модели показало принципиальную возможность применения состава ФГСН для снижения приемистости. В ходе эксперимента на насыпной модели проницаемость ее после закачки состава ФГСН снизилась примерно в 2 раза по сравнению с начальной [табл. 2].

Таблица 2.

Значения основных параметров до и после тампонирувания насыпной модели

Расход воды, мл/мин	Градиент давления, МПа/м	Проницаемость, Д	R <sub>ост</sub>
15,0	0,047	34,0	—
Закачка состава, выдержка в статике 18 часов			
0,5	0,003	17,6	1,9
1,0	0,006	16,8	2,0
5,0	0,028	19,0	1,8
10,0	0,054	19,5	1,7
15,0	0,081	19,5	1,7

### Выводы

1. Состав ФГСН представляет собой двухкомпонентный состав на основе раствора силиката натрия и суспензии гипсового вяжущего материала (фосфогипс) в воде. Оба компонента состава представляют собой маловязкие легкопрокачиваемые жидкости.

2. Структурообразование состава ФГСН начинается практически мгновенно после смешения исходных компонентов состава. В процессе структурообразования вязкость состава ФГСН по сравнению с вязкостью исходных компонентов возрастает в 5-20 раз при высоких скоростях сдвига и 100-300 раз при низких скоростях сдвига, что позволяет ожидать высокой изолирующей способности состава. Температура на вязкость образующейся изолирующей массы существенного влияния не оказывает.

3. Изолирующая масса состава ФГСН в 15%-ном растворе соляной кислоты не растворяется, но теряет структуру. Образующийся рыхлый осадок может быть легко удален из ствола скважины промывкой, однако удаление состава из пористой среды в случае такой необходимости будет весьма затруднительным.

4. Проведенное фильтрационное исследование показало принципиальную возможность применения состава ФГСН для снижения приемистости. В ходе эксперимента на насыпной модели проницаемость ее после закачки состава ФГСН снизилась примерно в 2 раза по сравнению с начальной.

### Литература

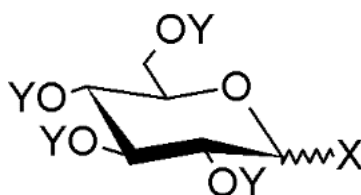
1. Патент России. 2573651. Тампонажный состав для проведения ремонтно-изоляционных работ нефтяных и газовых скважин. Зарегистрирован 22.12.2015.
2. Никифоров В.Н., Сайпиев Р.А., Виноградов Е.В. Тампонажный состав «Sprut» для проведения ремонтно-изоляционных работ нефтяных и газовых скважин // I Международная научно-практическая конференция «Буровые растворы и химические реагенты для строительства скважин». Пермь. 2016. С.53-56.

# СИНТЕЗ $\alpha$ -D-ПЕРАЦИЛГЛЮКОГАЛОГЕНОЗЫ И $\beta$ -D-ТЕТРААЦИЛГЛЮКОЗЫ КАК ГЛИКОЗИЛИРУЮЩИХ АГЕНТОВ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОЛЕКАРСТВ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ

А.В. Спиридонова, Н.В. Красникова

Ярославский государственный технический университет,  
г. Ярославль, spiridonova\_sashulya@mail.ru

Гликозилирующие агенты, молекулы моносахарида с активированным гликозидным центром (рисунок 1), имеют широкое применение как полупродукты для синтеза биологически активных веществ, обладающих новыми видами биологической активности, низкой токсичностью и повышенной гидрофильностью.



X – группа, активирующая гликозидный центр; Y = Ac, Bn, и др.

Рис. 1. Общая химическая структура гликозилирующих агентов.

Так, гликозилирующие агенты используют в синтезе инсектицидов [1], косметических средств [2], вакцин против бруцеллеза [3], микобактериоза [4], менингита [5], а также биологически-активных добавок к пище [6] и др.

В литературе встречаются данные о гликозилированных фармацевтических субстанциях нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), обладающих пониженной токсичностью на желудочно-кишечный тракт (ульцерогенностью) по сравнению с их негликозилированными субстанциями. Снижение ульцерогенности в данном случае достигается за счет модификации кислотной группы, присутствие которой обуславливает наличие токсичного действия НПВС, в сложноэфирную [7]. Такие видоизмененные лекарственные молекулы называют пролекарства. Достоинством таких молекул является то, что в результате метаболизма, наряду с лекарственным средством, в организме человека высвобождается моносахарид, например, глюкоза, у которой отсутствует токсическое действие. Например, ульцерогенность гликозида ибупрофена (рисунок 2), в 3 раза ниже, чем у исходного лекарственного средства [8]. Так же аналогичный эффект наблюдался и у гликозида кетопрофена (рисунок 2) [9].

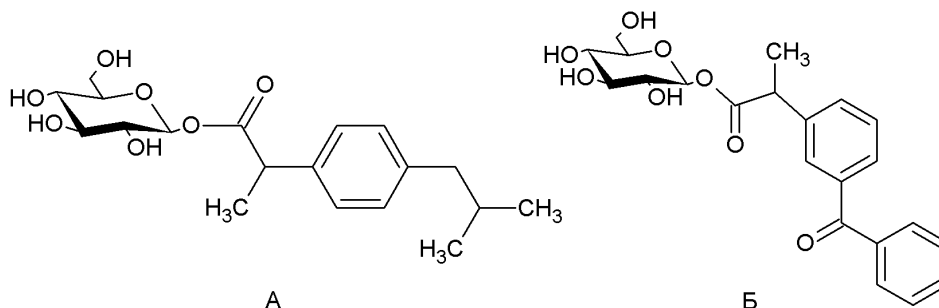


Рис. 2. Гликозилированные ибупрофен (А) и кетопрофен (Б).

Таким образом, целью работы являлся синтез  $\alpha$ -D-перацилглюкогалогенозы и  $\beta$ -D-2,3,4,6-тетраацилглюкозы для получения гликозидов НПВС серии аминокислотных производных 4-(1-адамантил)бензойной кислоты.

Аминокислотные производные 4-(1-адамантил)бензойной кислоты, как показали доклинические испытания *in vivo*, являются потенциальными НПВС и обладают низкой язвобогенностью по сравнению с известными аналогами [10, 11]. Введение углеводного фрагмента, вероятно, приведет к отсутствию язвобогенного действия (рисунок 3).

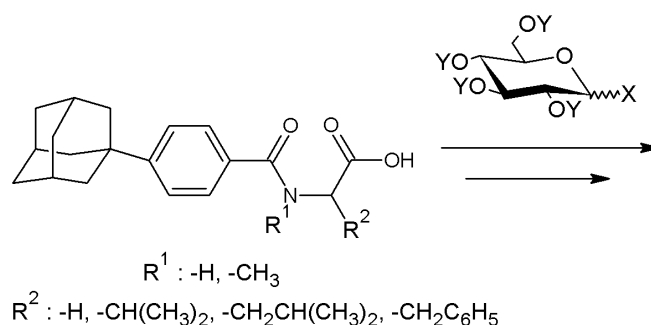


Рис. 3. О-гликозилирование аминокислотных производных 4-(1-адамантил)бензойной кислоты.

Осуществлялся поиск рационального и эффективного метода синтеза интересующих гликозилирующих агентов. Было рассмотрено три возможных метода их получения, представленных на схеме 1.

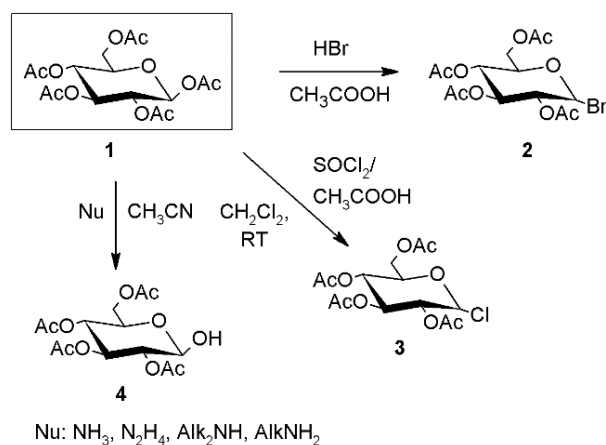


Схема 1 – Возможные пути синтеза гликозилирующих агентов.

Ранее был рассмотрен синтез  $\beta$ -D-перацетилглюкобромиды (**2**) [12]. Однако, данный метод в экспериментальном плане являлся трудоемким и экономически невыгодным, так как для генерации участвующего в реакции бромоводорода требовалась затрата вспомогательных реагентов. Таким, было рассмотрен синтез соединений **3** и **4**.

2,3,4,6-Тетра-О-ацетил- $\alpha$ -D-глюкопиранозилхлорид (**3**) был получен из 1,2,3,4,6- $\beta$ -D-пентаацетата глюкозы (**1**) в хлористом метиле при добавлении смеси хлористого тионила и уксусной кислоты при охлаждении. Было показано, что полная конверсия исходного соединения **1** происходила при соотношении 1,2,3,4,6- $\beta$ -D-пентаацетат глюкозы (**1**) /  $SOCl_2$  /  $CH_3COOH$ , равном 1 / 16,2 / 3,4 и при дальнейшем протекании реакции при комнатной температуре в течении 6 часов. Выделение продукта осуществлялось отгонкой растворителя под вакуумом, образовавшуюся массу перекристаллизовывали в диизопропиловом эфире. Выход продукта **3** составил 80,3%. Чистоту и строение подтверждали методами ТСХ, ИК- и  $^1H$  ЯМР-спектроскопии. На ИК-спектре продукта **3** присутствовала полоса, соответствующая валентным колебаниям связи C-Cl, равная  $768,56\text{ см}^{-1}$ . В  $^1H$  ЯМР- спектре в области слабого поля присутствовал сигнал химического сдвига 6,2 м.д. типа синглет, относящийся к протону при гликозидном центре.

Получение  $\beta$ -D-2,3,4,6-тетраацетилглюкозы **4** заключалось в реакции аммонолиза исходного 1,2,3,4,6- $\beta$ -D-пентаацетат глюкозы (**1**) с избытком диэтиламина в ацетонитриле при нагревании до 37-39 °С. Выделение продукта осуществляли отгонкой растворителя под вакуумом, образующуюся массу растворяли в хлористом метиле, затем дважды промывали 1н. HCl и водой. Выход продукта составил 60,5%. В ИК спектре полученного соединения присутствовали полосы валентных колебаний связи OH, равной 3470,66 см<sup>-1</sup> и связи C-OH, относящейся к вторичной спиртовой группе, равной 1039,31 см<sup>-1</sup>.

#### Литература

1. Schramm S., Dettnerb K., Unverzagta C. Chemical and enzymatic synthesis of buprestin A and B—bitter acylglucosides from Australian jewel beetles // *Tetrahedron Letters*. 2006. Vol.47. P.7741-7743.
2. Huang S., Zhu Y., Pan Y., Wu S. Science Letters: Synthesis of arbutin by two-step reaction from glucose // *J. Zhejiang Univ. Sci.* 2004. T.5. №12. P.1509-1511.
3. Bundle D.R., Gerken M., Peter T. Synthesis of antigenic determinants of the Brucella a antigen, utilizing methyl 4-azido-4,6-dideoxy- $\alpha$ -D-mannopyranoside efficiently derived from D-mannose // *Carbohydr. Res.* 1988. T.174. P.239-251.
4. Aspinall G.O., Khare N.K., Sood R.K., Chatterjee D., Rivoire B. and Brennan P.J. Structure of the glycopeptidolipid antigen of serovar 20 of the Mycobacterium avium serocomplex, synthesis of allyl glycosides of the outer di- and tri-saccharide units of the antigens of serovars 14 and 20, and serology of the derived neoglycoproteins // *Carbohydr. Res.* 1991. T. 216. P.357-373.
5. Уткина Н.С., Елисеева Г.И., Николаев А.В., Шибяев В.Н. Фрагменты биополимеров, содержащих остатки гликозилфосфатов // *Биоорганическая химия*. 1993. Т.19. № 2.
6. Cao Z., Qu Y., Zhou J., Liu W., Yao G. Stereoselective Synthesis of Quercetin 3-O-Glycosides of 2-Amino-2- Deoxy-d-Glucose Under Phase Transfer Catalytic Conditions // *J. Carbohydr. Chem.* 2015. T.34. P.28-40.
7. Halen P.K., Murumkar P.R., Giridhar R., Yadav M.R. Prodrug Designing of NSAIDs // *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*. 200. T.9. №1. P.124-139.
8. Khan M.S.Y., Khan. R.M. Synthesis of the prodrug ibuprofen - D-glucopyranoside and its biological evaluation as a better moiety than the parent drug // *Ind. J. Chem.* 2002. T.41B. P.1052-1055.
9. Sahu J.K., Kaushik A., Banerjee L. Anti-inflammatory, analgesic and ulcerogenic activity of ketoprofen glucopyranoside conjugates // *IJPSR*. 2010. T.1. P.96-101.
10. Красников С.В., Иванова Е.А., Обухова Т.А., Балакин К.В. Фармацевтически приемлемые соли (S)-N-[4-(1-адамантил)бензоил]- $\alpha$ -аминокислот и способы их получения // Пат. 2417988 С2 Российская Федерация. Бюл. №13. МПК51 С 07 D 233/66, С 07 D 233/64. /.
11. Никитченко Е.А., Федоров В.Н., Красников С.В., Обухова Т.А. Изучение фармакологических свойств производных адамантилбензоиламинокислоты // *Фармация*. 2007. Т.8. P.37-38.
12. Ушаков В.А. Синтез потенциальных пролекарств различного строения на основе  $\beta$ -D-глюкозы / М.С. Сорокина, С.В. Красников // тезисы докладов юбилейной семидесятой всероссийской научно-технической конференции студентов, магистрантов и аспирантов высших учебных заведений с международным участием Ч. 1. Ярославль. С.268-269.

# РЕАКЦИИ 1,3-ДИПОЛЯРНОГО ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЯ В СИНТЕЗЕ ПОЛИЯДЕРНЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

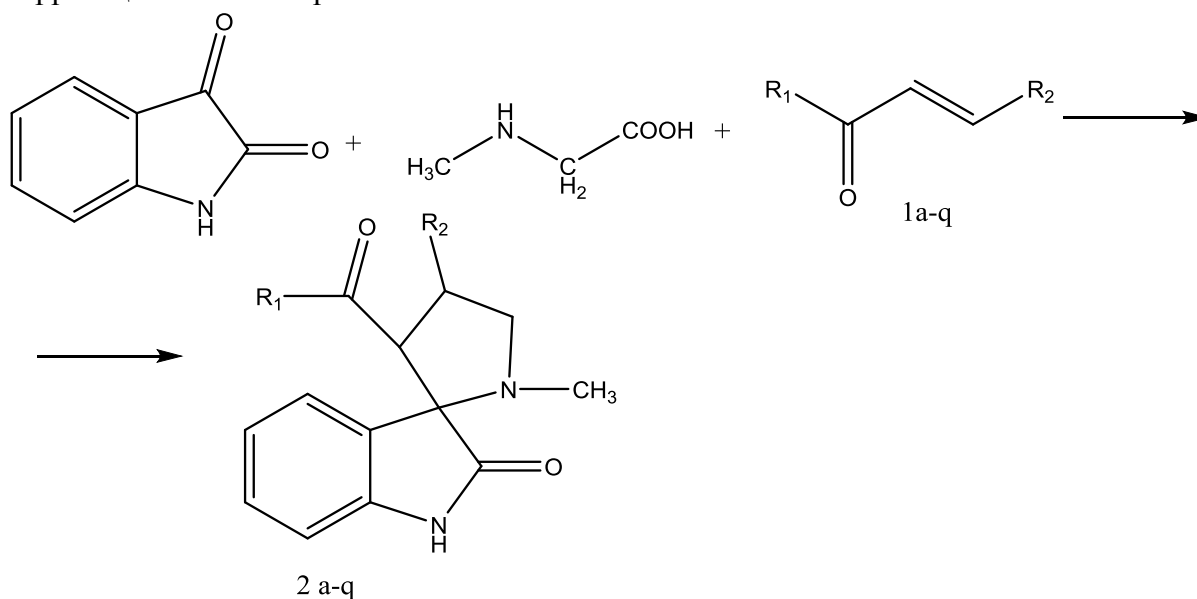
Р.С. Тумский, С.В. Борисова, Е.А. Бирюкова, Е.Н. Устинова,  
А.В. Голованова, И.Н. Клочкова

Саратовский национальный исследовательский государственный университет  
имени Н.Г. Чернышевского, г. Саратов, katena.biryukova.96@mail.ru

Полизамещенные пирролидины в том числе спиросочленённые пирролидины обладают широким спектром биологической активности, включающей антимикробное, противовирусное и цитотоксическое действие[1], что обуславливает интерес к синтезу родственных соединений. Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения в синтезе полициклических структур характеризуются хорошими выходами, высокой регио- и стереоселективностью[2].

В данной работе была рассмотрена возможность использования халконов с гетероциклическими заместителями в качестве диполярофилов в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения с диполями на основе изатина и саркозина, приводящих к получению спиропирролидинов.

Реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения с саркозиновыми илидами протекает как трехкомпонентное взаимодействие эквимольных количеств изатина, саркозина и халконов, содержащих различные гетероциклические заместители, путем кипячения в изопропиловом спирте. Контроль реакции проводили по ТСХ. В результате были получены 3'-R<sub>1</sub>-1'-метил-4'-R<sub>2</sub>-спиро[индолил-3,2'-пирролидин]-2-оны с выходами до 75%. Состав и строение синтезированных соединений подтверждено данными элементного анализа, спектроскопией ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C и двумерной корреляционной спектроскопией.

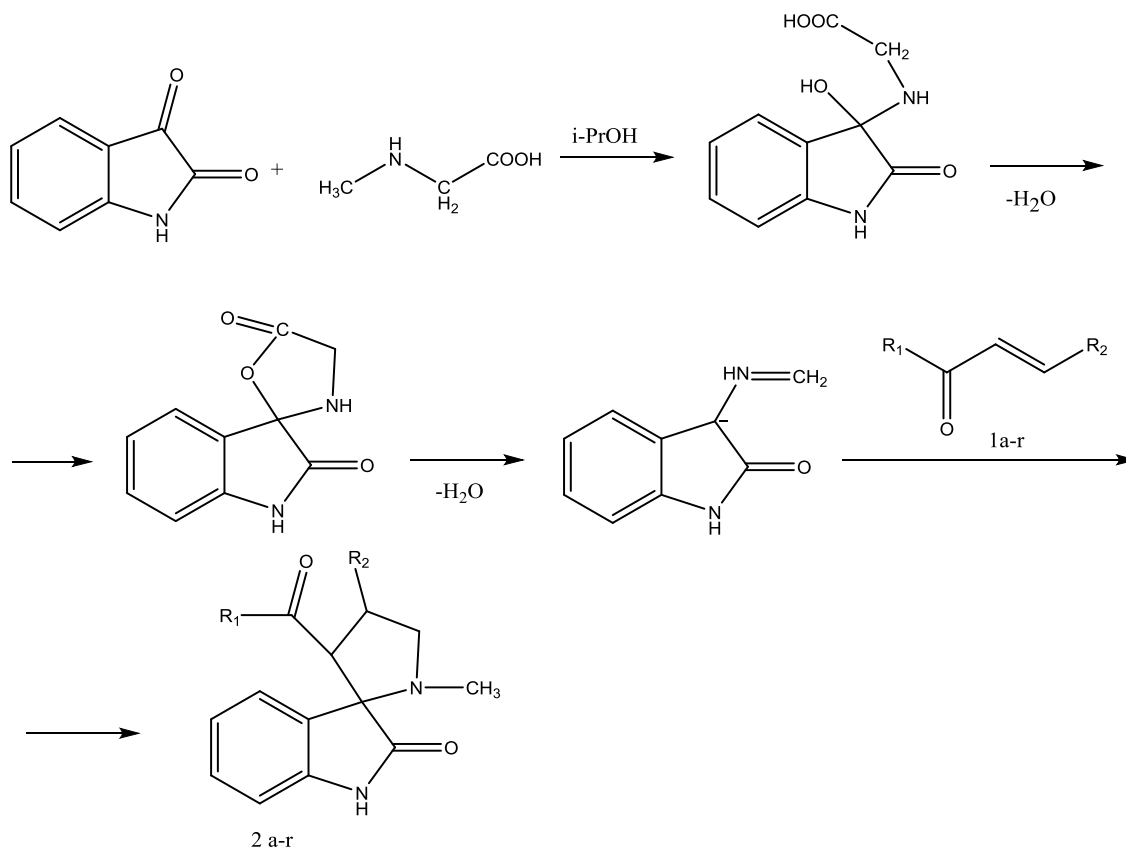


a:R<sub>1</sub>=2Pyr R<sub>2</sub>=4Cl, b:R<sub>1</sub>=2Pyr R<sub>2</sub>=4NO<sub>2</sub>, c:R<sub>1</sub>=2Pyr R<sub>2</sub>=OMe d:R<sub>1</sub>=2Pyr R<sub>2</sub>=2Cl, e: R<sub>1</sub>=2Fur R<sub>2</sub>=3-OH,  
f:R<sub>1</sub>=2Fyr R<sub>2</sub>=2Cl, g:R<sub>1</sub>=2T R<sub>2</sub>=4Cl, h:R<sub>1</sub>=2Py R<sub>2</sub>=4Tio, i:R<sub>1</sub>=2Py R<sub>2</sub>=3Py j:R<sub>1</sub>=2Py R<sub>2</sub>=Ph, k:R<sub>1</sub>=3Py R<sub>2</sub>=2-NO<sub>2</sub>,  
l:R<sub>1</sub>=3Pyr R<sub>2</sub>=4OMe, m:R<sub>1</sub>=3Py R<sub>2</sub>=4N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, n: R<sub>1</sub>=4Py R<sub>2</sub>=4N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, o:R<sub>1</sub>=4Py R<sub>2</sub>=2OCH<sub>3</sub>, p: R<sub>1</sub>=4Py R<sub>2</sub>=4-OCH<sub>3</sub>,  
q:R<sub>1</sub>=4Py R<sub>2</sub>=4-Br

В спектре ЯМР <sup>1</sup>H полученных соединений присутствуют ключевые сигналы пирролидинового цикла. Так в соединении **1a** протону в третьем положении соответствует дублет с химическим сдвигом 4.3 м.д., протону в четвертом - квартет при 4.6 м.д., диастереотопные протоны в пятом положении резонируют двойным триплетом при 3.7 м.д. и 3.5 м.д.. Протонам метильной группы соответствует синглет в области 2.23 м.д.

В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  наблюдаются сигналы спироциклического атома углерода пирролидинового кольца при 73.84 м.д., углеродных атомов карбонильных групп амидного при 179.49 м.д. и кетонного при 188.79 м.д. фрагментов. Протекание циклоприсоединения с образованием единственного региоизомера также подтвердилось на основании данных корреляционных спектров HMBC и HSQC.

В рассматриваемых условиях образование 1,3-диполя происходит *in situ* в ходе трехстадийного процесса: нуклеофильной атаки атомом азота саркозина на карбонильный атом углерода изатина с последующей дегидратацией и декарбоксилированием. Затем происходит присоединения образованного азометинида к двойной связи диполярофила.



Пространственная архитектура синтезированного спироиндолилпирролидина была однозначно определена с помощью NOESY 2D эксперимента. Так, селективное насыщение протонов в четвертом положении приводит к NOE-усилению сигнала одного из протонов в пятом положении. Отсутствие коррелиции между протонами при С-3 и С-4 пирролидинового цикла говорит об их трансoidalном расположении, соответствующем исходным халконам, что подтверждает синхронность процесса 1,3-диполярного циклоприсоединения.

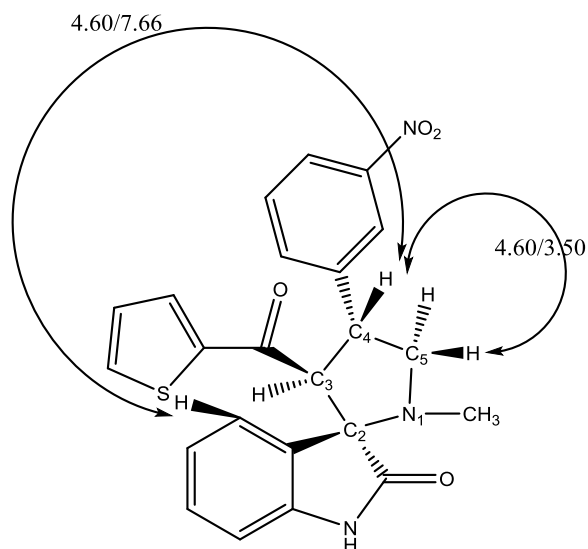


Рис. 1. Ключевые NOE-контакты соединения **1a**.

Полученные соединения были протестированы на антимикробную активность относительно штамма *E. Coli* K-12 (грамотрицательная бактерия, кишечная палочка). Найденные значения MIC (150 мкг/мл) для соединений **2i** и **2j** свидетельствуют о перспективности дальнейшей возможности применения этих веществ в качестве антимикробных агентов.

Таким образом, были разработаны теоретические и синтетические аспекты реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения на основе азометин-илидов и халконов с гетероциклическими заместителями в качестве диполярофилов. Установлено, что некоторые из представителей синтезированных соединений проявляют умеренную антимикробную активность.

#### Литература

1. Tumskiy R.S, Burygin G.L., Anis'kov A.A., Klochkova I.N. Synthesis of novel spirooxindole-pyrrolidines and evaluation of their cytotoxic activity // *Pharmacological Reports*. 2018. doi:10.1016/j.pharep.2018.12.004.
2. Синтез спиро-пирролидинов и спиро-пирролизидинов на основе азометинилидов // *Химия гетероциклических соединений*. 2014. Т.50. №4. С.527.



# СИНТЕЗ 3-ТРЕТ-БУТИЛ-7,8-ДИМЕТИЛ-9Н-ИМИДАЗО[1',2':2,3]ПИРАЗОЛО[5,1-С][1,2,4]ТРИАЗИН-4(6Н)-ОНА И КИНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

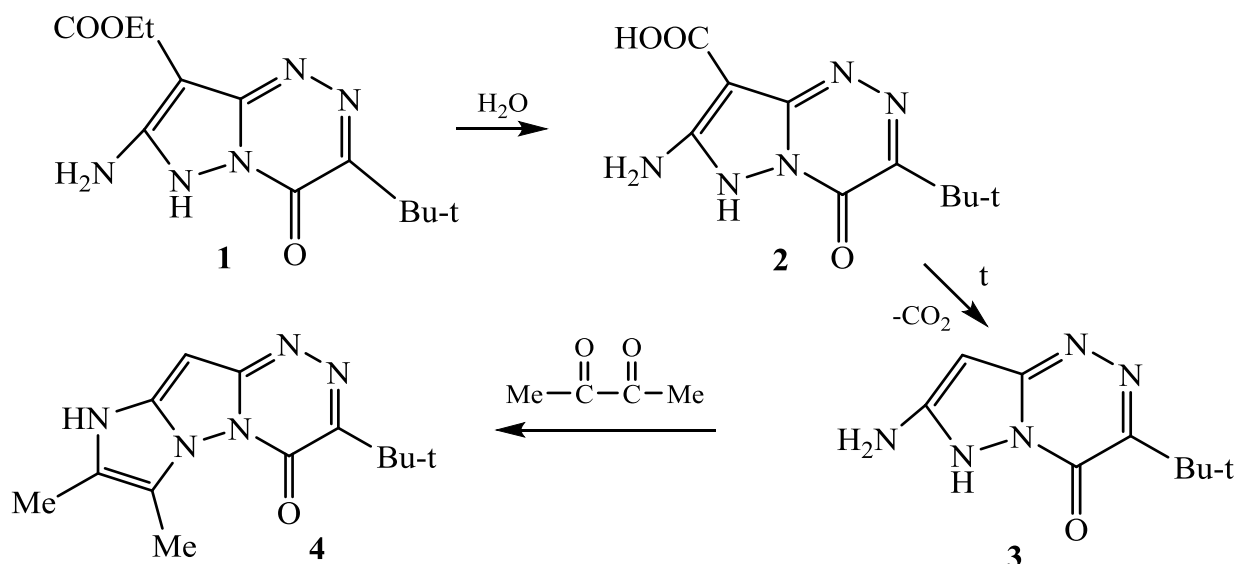
В.С.Федяев, Е.В. Григорьева, Л.М. Миронович

Юго-Западный государственный университет, г. Курск, fedyaev\_92@mail.ru

В органической химии особая важность принадлежит химии гетероциклических соединений, в частности, производным 1,2,4-триазинов. Химия 1,2,4-триазинов разнообразна и богата. Развитие химии 1,2,4-триазинов связано, в первую очередь, с высокой химической активностью соединений, их огромными синтетическими возможностями, большим применением в промышленности, сельском хозяйстве, медицине, органическом синтезе, аналитической химии. Многообразие химических превращений пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазинов обсуждаются в работах [1-4]. В последнее время наметилась тенденция к возможности получения новых гетероконденсированных систем, имеющих в своем составе 1,2,4-триазиновое кольцо. Исследование реакций межмолекулярной конденсации в ряду производных пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазинов является перспективным в плане поиска новых соединений, могущих найти применение в быту и промышленности, поэтому разработка новых методов синтеза является актуальной задачей..

Этиловый эфир 7-амино-3-трет-бутил-4-оксо-6Н-пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазина-8-карбоновой кислоты (**1**) получали конденсацией 4-амино-6-трет-бутил-5-оксо-3-метилмеркапто-4Н-1,2,4-триазина с цианукусным эфиром в среде пиридина при кипячении в течение 4 ч. Проводили гидролиз соединения **2** в щелочной среде и выделили 7-амино-3-трет-бутил-4-оксо-6Н-пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазина-8-карбоновую кислоту (**2**), которая при термической обработке отщепляет CO<sub>2</sub>, превращаясь в 7-амино-3-трет-бутил-4-оксо-6Н-пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин (**3**) (схема 1).

Схема 1



3-трет-Бутил-7,8-диметил-9Н-имидазо[1',2':2,3]пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4(6Н)-он (**4**) получали внутримолекулярной конденсацией соединения **3** с диацетиллом в присутствии ацетата аммония в ледяной уксусной кислоте при перемешивании и температуре 45-50°C 15 ч. Для уменьшения времени прохождения процесса нами

проведено получение соединения **4** в условиях микроволнового излучения в системе МАРС (Microwave Acceleration Reaction System, мощность 400W) в течение 1 ч при 40°C и 60°C. Считают, что скорость реакции в условиях МВ (идет нагрев «изнутри» одновременно по всему объему образца) увеличивается по сравнению с термическим способом, который лимитируется низким теплопереносом. Для реакции циклоконденсации в условиях термического и микроволнового излучения определены константы скорости реакций, которые оказались соответственно равными при температуре 40°C, мин<sup>-1</sup>: 27,3 (термический метод); 24,8 (микроволновое излучение).

Ранее нами проведены кинетические исследования реакций циклоконденсации 7-амино-3-*трет*-бутил-5-оксо-6*H*-пиразоло[5,1-с][1,2,4]-триазин-8-карбонитрила с муравьиной кислотой и хлористым бензоилом [5] и 7-амино-3-*трет*-бутил-4-оксо-4*H*,6*H*-пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-8-карбоновой кислоты с бензальацетоном [6] и установлено, что выход продукта и время реакции зависит от температуры реакции и растворителя.

Кинетические исследования проводили с использованием видеоденситометра «Сорбфил», обработку хроматограмм проводили по программе «Сорбфил 1.8». Для анализа применяли высокоэффективные пластины «Сорбфил» ПТСХ-П-В-УФ. В качестве элюента использовали предварительно подобранный состав подвижной фазы. Хроматограммы обрабатывали на видеоденситометре «Сорбфил» при длине волны 254 нм. Энергию активации в условиях термического и микроволнового нагрева рассчитывали по формуле:

$$E_{\text{акт}} = \frac{R \ln \frac{k_2}{k_1}}{\frac{1}{T_1} - \frac{1}{T_2}}$$

где,  $k_1$  и  $k_2$  – константы скорости при температурах  $T_1$  и  $T_2$ ;  $R$  – газовая постоянная 8,314 Дж/(моль·К).

В условиях микроволнового излучения она составила 39,183 кДж/моль.

Установлено, что скорость реакции в условиях микроволнового нагрева на порядок больше скорости реакции при термическом нагреве. Проведение реакции циклоконденсации в условиях микроволнового излучения приводит к резкому уменьшению времени прохождения реакции по сравнению с термическим методом, примерно в 20-22 раза.

Выхода продукта реакции циклоконденсации увеличиваются в случае микроволнового излучения. Так, при термическом нагреве выход продукта циклоконденсации составил 38 %, а при проведении реакции в условиях микроволнового излучения при температуре 40°C – 62%, и при температуре 50°C – 67%.

#### Литература

1. Иванов С.М., Миронович Л.М., Колотыркина Н.Г., Шестопалов А.М. // Известия Академии наук. Серия химическая. 2019. №3. С.614-622.
2. Ivanov S.M., Voronina J.K., Fakhrutdinov A.N., Shestopalov A.M. // Journal of Fluorine Chemistry. 2019. №220. P.16-23.
3. Иванов С.М., Миронович Л.М., Родиновская Л.А., Шестопалов А.М. // Известия Академии наук. Серия химическая. 2018. №8. С.1482-1486.
4. Миронович Л.М., Иванов С.М., Даева Е.Д. // ЖОрХ. 2018. Т.54. Вып.12. С.1-6.
5. Миронович Л.М., Афанасьев П.В., Подольникова А.Ю. // Известия ВУЗ. Химия и химическая технология. 2016. Т.59. №3. С.74-79.
6. Миронович Л.М., Федяев В.С. // Известия ЮЗГУ. Серия Техника и технологии. 2018. Т.8. №1(26). С.134-141.

# СИНТЕТИЧЕСКИЙ ДИЗАЙН И ОЦЕНКА ЦИТОТОКСИЧНОСТИ ФТОРБЕНЗОАТОВ БРОМФЕНАЦИЛЬНОГО ПРОИЗВОДНОГО 1,2,4-ТРИГИДРОКСИАНТРАХИНОНА

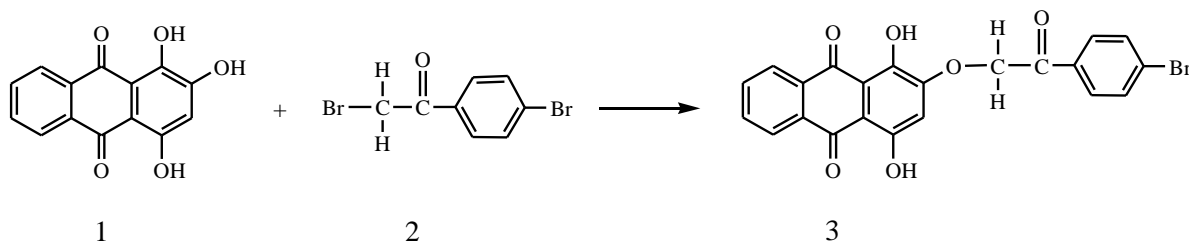
Т.В. Харламова<sup>1</sup>, Р.Б. Сейдахметова<sup>2</sup>, К.Д. Пралиев<sup>1</sup>

<sup>1</sup>АО «Институт химических наук им. А.Б. Бектуров», Республика Казахстан, г. Алматы, kharlamovatv@mail.ru

<sup>2</sup>Международный научно-производственный холдинг «Фитохимия», Республика Казахстан, г. Караганда

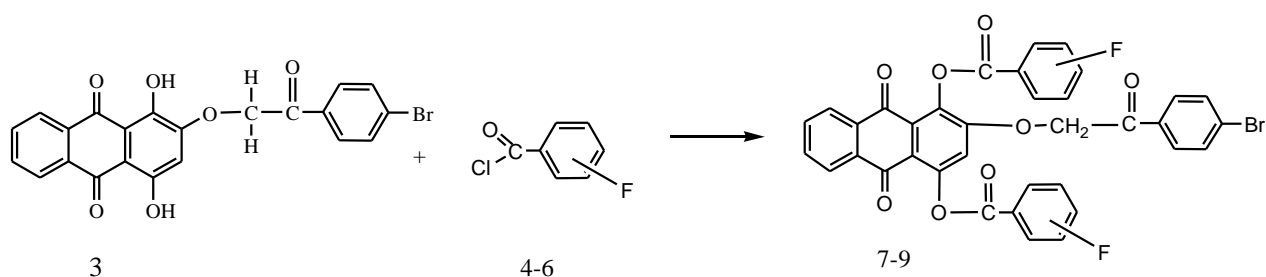
Производные 9,10-антрахинона представляют собой большую группу натуральных и синтетических хинонов имеющих большое структурное разнообразие и широкий спектр областей из практического применения [1,2]. Согласно литературным данным имеются сведения о противомикробном действии природных и синтетических антрахинонов, а также о антибактериальных, противовирусных, противогрибковых, антиоксидантных, противовоспалительных и цитотоксических свойствах [2–4]. Исследования биологической активности и других практически значимых свойств производных антрахинона позволили широко использовать их в различных отраслях промышленности и медицине [5–7].

В настоящей работе в качестве базовой структуры для химических превращений был использован 1,2,4-тригидроксиантрахинон (пурпурин) (1), который встречается в природе в растениях семейства *Rubia* [8]. На его основе было синтезировано бромфенацильное производное (3), содержащее заместитель в β-положении:



Наличие фенацильного заместителя в структуре 2-О-(4'-бромфенацил)-1,4-дигидрокси-9,10-антрахинона (3) подтверждается в ИК-спектре наличием дополнительной полосы валентных колебаний карбонильной группы введенного заместителя при  $1695\text{ см}^{-1}$ . С=О антрахиноновой системы проявляются в виде одной полосы смещенной в низкочастотную область –  $1614\text{ см}^{-1}$ . В спектре ПМР отсутствует сигнал протона β-гидроксильной группы, а слабopольные сигналы протонов α-гидроксильных групп идентифицируются при 13,20 и 13,33 м.д.. Сигнал с химическим сдвигом 7,07 м.д. можно отнести к незамещенному протону Н-3 кольца С. Эквивалентные протоны Н-6,7 и Н-5,8 антрахиноновой системы резонируют при 7,92 и 8,25 м.д., соответственно, а эквивалентные протоны бромфенацильного фрагмента резонируют при 7,77 и 7,92 м.д.

С целью выяснения реакционной способности гидроксильных групп в α-положении и влияния фторсодержащего заместителя на биологическую активность был осуществлен синтез производных (7-9) путем взаимодействия 2-О-(4'-бромфенацил)-1,4-дигидрокси-9,10-антрахинона (3) о-, м- и п-фторбензоилхлоридами (4-6). Для синтеза сложных эфиров реакции проводили в хлороформе или пиридине, при непродолжительном нагревании реакционной смеси. Наилучшими условиями синтеза является использование пиридина в качестве растворителя, применение избытка хлорангидрида при нагревании реакционной смеси до  $50\text{--}60\text{ }^\circ\text{C}$ , с хроматографическим контролем за ходом реакции с помощью ТСХ.



Синтезированные соединения являются кристаллическими веществами желтого цвета. Структура полученных соединений установлена на основании данных ИК-спектроскопии и спектров ЯМР. Выход фторбензоильных производных (7-9) пурпурина составил 88-94%.

В ИК-спектрах соединений (7-9) введение фторбензоильного фрагмента в структуру подтверждается наличием дополнительной полосы поглощения валентных колебаний карбонильной группы введенного заместителя в области при  $1736-1755\text{ см}^{-1}$ , а в спектрах ПМР - по отсутствию сигналов протонов  $\alpha$ -гидроксильных групп и наличию дополнительных сигналов ароматических протонов, которые наряду с протонами антрахиноновой системы и бромфенацильного заместителя идентифицируются в области 6,60-8,62 м.д. Так, ИК-спектр 2-О-(4'-бромфенацил)-1,4-ди(4'-фторбензоил)-9,10-антрахинона (9) характеризуется наличием пяти полос валентных колебаний карбонильных групп. Валентным колебаниям карбонильных групп 4-фторбензоильного фрагмента соответствуют полосы при  $1755\text{ см}^{-1}$  и  $1740\text{ см}^{-1}$ , бромфенацильному заместителю - при  $1692\text{ см}^{-1}$ , а полосы валентных колебаний  $\text{C}=\text{O}$  антрахиноновой системы проявляются в виде двух полос при  $1676\text{ см}^{-1}$  и  $1663\text{ см}^{-1}$ .

Для синтезированных производных получены данные по их цитотоксичности, которую оценивали в тесте выживаемости личинок морских рачков *Artemia salina* (Leach) 2-х дневного возраста в условиях культивирования *in vitro* (методика Brine shrimp toxicity bioassay) [9-11]. Анализ проводили по методике предложенной Meyer et al. [10] и McLaughlin J.L et al. [11] с незначительной модификацией.

Изучение цитотоксической активности соединений методом brine shrimp toxicity bioassay - это простой и распространенный метод скрининга веществ и экстрактов на цитотоксичность, который недорог и позволяет проводить тестировать в относительно короткие сроки, а также сводит к минимуму необходимость проведения обширных противоопухолевых тестов в условиях *in vivo* [12].

Тест проводили в трех повторностях с использованием готовых образцов исследуемых соединений (7-9) в концентрации 100 мкг/мл, 10 мкг/мл и 1 мкг/мл. Личинки выращены погружением яиц морских рачков *Artemia salina* (Leach) в искусственную морскую воду, которую готовили путем растворения 3,8 г морской соли в 100 мл воды и последующей фильтрацией раствора. Инкубирование личинок проводилось в течение 48 ч при температуре  $37^{\circ}\text{C}$ . Каждый испытуемый образец и контрольные образцы переносили в различные промаркированные пробирки, в которые было выпущено 10 активно плавающих креветок. Пробирки хранились при комнатной температуре при  $22^{\circ}\text{C}$ . Статистическая обработка результатов проводилась с использованием компьютерной программы FNI. Летальность оценивалась после 24 ч воздействия, а средне-летальная доза - медиана смертельной концентрации ( $\text{LD}_{50}$ ) с 95% доверительными интервалами определена с использованием Probit Analysis. Результаты тестирования образцов в приведены в таблице.

Цитотоксическая активность образцов

Образцы	LD <sub>50</sub> , мкг/мл
7	42,18
8	23,59
9	32,56

В результате исследования установлено, что тестируемые соединения (7-9) обладают цитотоксической активностью в отношении личинок морских рачков *Artemia salina* (Leach). Анализ влияния наличия о-, м- или п-фторсодержащего заместителя в  $\alpha$ -положениях антрахиноновой системы показал, что наибольшей активностью обладает соединение (8) имеющее м-фторбензоильный фрагмент. Значение LD<sub>50</sub> (мкг/мл) образца (8) несколько уступает данным препарата сравнения – гидрохлориду 13-диметиламино-1,10 $\beta$ -эпокси-5,7 $\alpha$ ,6,11 $\beta$ (H)-гвай-3,4-ен-6,12-олида (препарат «Арглабин») (LD<sub>50</sub>=20,6 мкг/мл), который представляет собой биологически активный сесквитерпеновый лактон, выделенный из полыни гладкой *Artemisia glabella* и обладающий противоопухолевым действием [13]. Далее следует производное (9), полученное взаимодействием с п-фторбензоилхлоридом.

## Литература

1. Thomson R.H. // Naturally Occurring Quinones III. Chapman and Hall. New York. 1987. P.345-526.
2. Файн В.Я. 9,10-Антрахиноны и их применение // Москва. 1999. 92 с.
3. Nam W., Kim S.P., Nam S.H., Friedman M. // Molecules. 2017. Т.22. №2. P.265.
4. Degirmenci N.S., Alpsyoy L., Aktumsek A. // Hum. Exp. Toxicol. 2016. Т.35. №5. PC.544.
5. Lee H.W., Ryu H.W., Kang M.-G., Park D., Oh S.-R., Kim H. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2017. Т.27. №5. P.1136.
6. Горелик М.В. Химия антрахинона и его производных // Москва. 1983. 295 с.
7. Энциклопедия Лекарств 2017. РЛС. Выпуск 25. / Под ред. Г.Л. Вышковского. Веданта, Москва. 2016. 1288 с.
8. Singh R., Geetanjali C., Chauhan S.M.S. // Chemistry and biodiversity. 2004. Vol.1. P.1241-1264.
9. Nunes B.S., Carvalho F.D., Guilhermino L.M., Stappen G. // Environmental Pollution. 2006. Т.144. P.453.
10. Meyer B.N., Ferrigini R.N., Putnam J.E., Jacobsen L.B., Nichols D.E., McLaughlin J.L. // Planta Med. 1982. Т.45. №31.
11. McLaughlin J.L., Chang C.J., Smith D.L. “Bench-top” bioassays for the discovery of bioactive natural products: an update // In: Rahman A (ed). Studies in natural product chemistry. Elsevier, Amsterdam. 1991. Vol.9. P.383-409.
12. Karchesy Y.M., Kelsey R.G., Constantine G., Karchesy J.J. // Springer Plus. 2016. Т.5. P.510.
13. Vidal. Справочник лекарственных веществ. (<https://www.vidal.ru/drugs/products/>)

Работа выполнена при финансовой поддержке КН Министерства образования и науки Республики Казахстан по проекту: «Поиск новых лекарственных веществ на основе доступных синтетических аналогов природных производных антрахинона» (договор № 83 (прил. 1.7) от 02 марта 2018 г.) (ИРН проекта AP05131788).

# ПРОЦЕССЫ ЩЕЛОЧНОЙ ТЕРМОДЕСТРУКЦИИ *D*-ЛАКТОЗЫ В СВОБОДНО-АЭРИРУЕМОЙ ВОДНО-ЭТАНОЛЬНОЙ СРЕДЕ

И.С. Черепанов, О.С. Красноперова

Удмуртский государственный университет, г. Ижевск, cherchem@mail.ru

Процессы термообработки углеводов в щелочных средах, имеющие важное значение для целлюлозно-бумажной и пищевой промышленности, представляют собой сложную совокупность процессов, протекание которых в существенной степени зависит от природы углеводов и растворителей, характера среды и температурных условий. Ранее нами сообщалось о синтезе продуктов термодеструкции *D*-мальтозы в щелочных водно-этанольных средах и изучении механизмов их образования [1]. Дополнительно было показано, что основами структурными составляющими являются алифатические (гликозидные и ациклические) и непредельные (полиенкарбонильные) фрагменты, взаимосвязь содержания которых в составе органических веществ и материалов с их характеристиками, такими как хромофорные, гидрофобные и антиоксидантные свойства [2] представляется практически значимой. В настоящей работе представлены результаты исследований по изучению процессов образования продуктов щелочной термодеструкции *D*-лактозы, а также возможности комплексной оценки их параметров их строения методом ИК-Фурье спектроскопии.

Целевые процессы проводились по методикам [1], по окончании синтеза растворитель (62% EtOH) удалялся, при этом часть раствора подвергалась диализу. Высушенные продукты полной реакционной системы, а также недиазируемые продукты исследовались методом ИК-Фурье спектроскопии, спектры обрабатывались с использованием программных пакетов FSPEC и PeakFit. Наиболее информативными для структурного анализа являются средне- и высокочастотные спектральные области (Рис.), в частности полосы в интервале  $1590-1720\text{ см}^{-1}$ , относимые к  $\nu_{\text{C}=\text{C}}$  и  $\nu_{\text{C}=\text{O}}$  (карбонилы, дикарбонилы, карбоксилы), и сигналы в области  $2850-2930\text{ см}^{-1}$ , отвечающие валентным колебаниям С-Н-связей метиленового фрагмента [1].

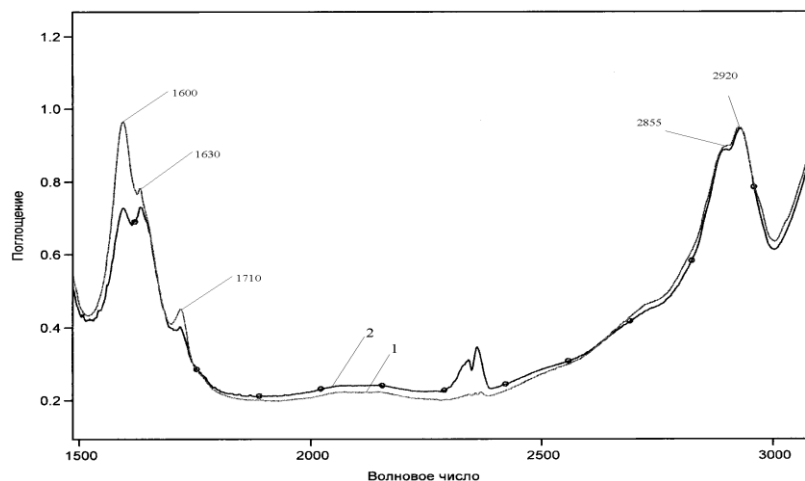
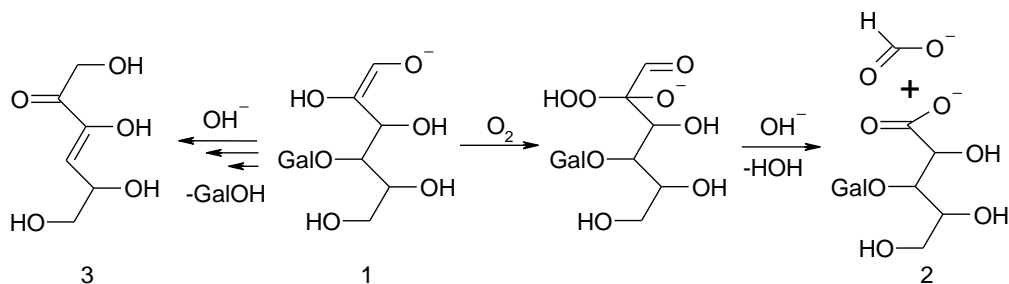


Рис. Фрагменты ИК-Фурье спектров продуктов щелочной термодеструкции *D*-лактозы: 1. – продукт полной реакционной системы ( $\tau = 90$  мин); 2. – недизализуемый продукт.

Сравнивая интенсивность полос поглощения можно прийти к выводу о том, что в ходе диализа происходит удаление в основном непредельных низкомолекулярных продуктов (снижение интенсивности полос при  $1600$ ,  $1630$  и  $1710\text{ см}^{-1}$ ), тогда как предельная алифатическая часть ( $2855$ ,  $2920\text{ см}^{-1}$ ) остается в составе недизализуемых высокомолекулярных продуктов. Формирование структуры продуктов термодеструкции восстанавливающих дисахаридов, вероятно, начинается с ионизации и енолизации (1), далее развивается по пути разрыва гликозидной связи с образованием

низкомолекулярных дикарбониллов, в частности 4-деокси-*D*-глицеро-2,3-гексодиулозы (3) [3]:



что согласуется с выводами по результатам изучения процессов фракционирования. Кроме того, в условиях свободно-аэрируемых сред возможны реакции окислительной деструкции как  $\alpha$ -диоксопроизводных (3), так и распад окисленных по C<sub>2</sub>-атому редуцирующего кольца форм исходного углевода по Шпинглеру-Пфанненстилу [4] с образованием концевых карбоксильных функций:  $\beta$ -*O*-*D*-галактопиранозил-(1→3)-*D*-арабинаты (2), формиаты и др. Дальнейшие превращения, вероятно, реализуются как реакции конденсации, в ходе которой формируются конечные продукты, функционализированные кратными C=C-связями, карбонильными и карбоксильными группами. Структура выделенных продуктов таким образом представляется как нерегулярное сочетание предельной и непредельной составляющих, баланс которых, как уже указывалось, определяет целевые свойства продуктов, может быть оценен количественно посредством анализа ИК-Фурье спектров. В таблице представлено сопоставление динамики нарастания интенсивности окрашивания раствора в ходе термодеструкции (оценка по значениям оптической плотности при  $\lambda = 420$  нм), а также данных элементного анализа продуктов с параметрами ИК-Фурье спектров. Интегральные интенсивности полос поглощения ( $\Sigma I$ ) рассчитывались в областях, отвечающих непредельной (область пиков с максимумами 1600, 1630 и 1710 см<sup>-1</sup>, базовая линия проводилась к точкам 1500 и 1800 см<sup>-1</sup>) и предельной (область пиков с максимумами 2855, 2920 см<sup>-1</sup>, базовая линия проводилась к точкам 2750 и 3000 см<sup>-1</sup>) составляющим.

Таблица

Оценка структурных параметров продуктов щелочной термодеструкции *D*-лактозы

$\tau_{\text{реакции}}$ , МИН	$\frac{\Sigma I_{1600-1710}}{\Sigma I_{2855-2920}}$	$A_{420}$	Н/С	О/С
30	1,72	0,27	1,70	1,10
60	2,06	0,29	1,49	1,38
90	2,62	0,31	1,31	1,61

Как видно из таблицы, изменение отношений интегральных интенсивностей полос поглощения ИК-Фурье спектров твердых продуктов в целом коррелирует с нарастанием интенсивности окрашивания растворов и изменением отношений Н/С и О/С в ходе щелочной термодеструкции. Последнее может служить основой для разработки методик комплексного ИК-анализа продуктов переработки углеводсодержащего сырья, включающего как контроль динамики реакций, так и мониторинг изменения содержания структурных фрагментов продуктов, что позволяет получать более детальную информацию об их строении.

#### Литература

1. Черепанов И.С. // Вестник ЮУрГУ. Сер. Пищевые и биотехнологии 2018. Т.6. Вып.2. С.14-19.
2. De Bruijn J., Kieboom A., Bekkum H. // Starch. 1987. Vol.39. P.23-28.
3. Knill C., Kennedy J. // Carbohydr. Polym. 2003. Vol.51. P.281-300.
4. Hendricks H., Kuster B., Marin G. // Carbohydr. Res. 1991. Vol.214. P.71-85.

**Секция  
«Природные биологически  
активные вещества из  
растений и  
микроорганизмов»**



# Устные доклады

## СОЗДАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ДОБАВОК НА ОСНОВЕ МАКРО- И МИКРОЭЛЕМЕНТНОГО СОСТАВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ ЮЖНОЙ ФЕРГАНЫ

П.К. Игамбердиева

Ферганский государственный университет, Узбекистан, г. Фергана, parizod70@mail.ru

Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смерти во всем мире: ни по какой другой причине ежегодно не умирает столько людей, сколько от сердечно-сосудистых заболеваний [1]. Гомеостаз может нарушаться и при недостаточном поступлении или повышенной потере эссенциальных (жизненно важных) химических элементов [2]. К настоящему времени наиболее полно изучена связь патологических изменений миокарда с дефицитом калия, магния, марганца и селена в организме [3].

Известно, что великий Ибн Сина был большим знатоком науки о лекарствах и очень широко использовал растительные лекарственные средства [4]. В труде "Канон врачебной науки" Авиценна пишет, что сердечными лекарствами являются «.....горячие лекарства это, например донник скорпионовидный, цитварный корень, мускус, амбра, дикий имбирь, шёлк и шафран. Оба вида бахмана относится сырое алтейное дерево, мелиса лекарственная и её семена, базилик горный и его семена. Кардамон, кубеба, базилик волосистый и его семена, листья цитрона и индийский сададж. Девясил – тоже замечательное лекарство» [5].

Из упоминаемых у Ибн Сины и арабских врачей 2600 лекарственных веществ 1400 были растительного происхождения.

В связи с этим, целью исследования являлось создание лечебного сбора из вегетативных органов лекарственных растений Ферганской долины на основе их макро и микроэлементного состава, обладающего седативным и кардиотоническим действием. Чтобы достичь цели нами были исследованы количественное содержание калия, магния, марганца и селена в составе 20 видов лекарственных растений, выращенных на земельном участке ООО «Vodiy O`rmon Farm».

Количество макро и- микроэлементов в органах растений определяли по методике инструментального нейтронно-активационного анализа (ИНАА) в лаборатории активационного анализа института ядерной физики Академии наук Узбекистана [6].

Для анализа взяты такие растения, как горец (*Polygonum L.*), череда (*Bidens tripartita L.*), зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*), якорцы стелющиеся (*Tribulus terrestris L.*), душица мелкоцветная (*Origanum tyttanthum Gontsch.*), люцерна белая (*Medicago L.*), валериана лекарственная (*Valeriana L.*), мелисса лекарственная (*Melissa officinalis L.*), мелиса широколистная (*Melissa L.*), тысячелистник сантолинейный (*Achillea millefolium L.*), девясил высокий (*Inula helenium L.*), пустырник (*Leonurus cardiaca L.*), одуванчик лекарственный (*Taraxacum officinale Wigg. s.l.*), подорожник большой (*Plantagomajor L.*) и др.

Результаты показывают:

- высокие содержания магния больше 6000 мг/кг наблюдаются в органах следующих растений: листья девясила высокого, листья пустырника; листья мелисы лекарственной; листья мелисы широколистной; листья якорца стелющейся;

- калий свыше 40000 мг/кг накапливается таких растениях как: листья мать- и-мачехи, листья подорожника большого, одуванчик лекарственный, листья мяты лекарственной;

- накопление содержания марганца свыше 100 мкг/г наблюдается в: листья горца; подорожнике большом, листья девясила высокого, листья шандры обыкновенной, листья череды;

- селен свыше 0.5 мкг/г содержится в растениях: мать- и-мачеха, листья якорца стелюющей; стебли якорца стелюющей;

Существенно большее содержание калия, магния, марганца и селена у перечисленных растений позволяет предполагать об использовании их при профилактике и лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы.

На основе полученных данных в дальнейшем мною были смоделированы компоненты лекарственных сборов, отвечающие конкретным фармакологическим свойствам (табл.)

Таблица

Количественное содержание элементов в составе сборов из лекарственных растений, произрастающих на территории Ферганской долины

№	№ сбора	Содержание макро- и микроэлементов в составе сбора (в мг/кг)			
		Mg	K	Mn	Se
1.	Сбор №1	6628	29588	168	0.4
2.	Сбор №2	7016	37780	67.8	0.424
3.	Сбор №3	7513	35600	94	0.45
4.	Сбор №4	7296	42980	96	0.45

Среднее количество элементов в составе сборов (табл.), приготовленных из анализируемых лекарственных растений, были рассчитаны исходя от содержания элементов в отдельных растениях, входящих в сбор.

Количественное содержание тяжёлых металлов и As в составе сбора находится на уровне типичного диапазона содержания этих элементов в растительности Ферганской долины, не превышает ПДК, что соответствует гигиеническим требованиям безопасности по Сан ПиН Узбекистана [7].

Содержание в составе сборов большого количества калия, магния, марганца и селена, говорит о том, что эти сборы можно как биологически активные добавки применять при профилактике и лечении заболеваний сердца.

Кроме элементов в составе сборов содержится большое количество биологически активных веществ: алкалоидов, флавоноидов, гликозидов, кумаринов и т.д., что увеличивает фармакологический эффект биологически активной добавки к пище.

#### Литература

1. Всемирная Организация Здравоохранения. Сердечно-сосудистые заболевания. Информационный обзор. №17.
2. Скальный А.В. Химические элементы в физиологии и экологии человека // М.: Издательский дом «Оникс 21 век»: Мир. 2004. 216 с.
3. Амосова Е.Н. Кардиомиопатии // Киев: Книга плюс. 1999. 181 с.
4. Канон врачебной науки: [Пер. с араб.] // 2-е изд. Ташкент: Ташкент Фан. С.1980-1982.
5. Канон врачебной науки: Избр. разделы: В 3 ч.: [Перевод] // Сост. Каримов У.И., Хуршут Э.У.; Акад. наук Респ. Узбекистан. Ин-т востоковедения им. Абу Райхана Беруни. М.: Коммерческий вестник. Ташкент: Фан. 1994.
6. Игамбердиева П.К., Ибрагимов А.А. Изучение хрома в составе лекарственных растений Ферганской долины и перспективы их использования при лечении больных сахарным диабетом // Universum: Химия и биология : электрон. научн. журн. 2019. №1(55).
7. Гигиенические требования к безопасности пищевой продукции // СанПиН №0283-10. Узбекистан.

# ПРИМЕНЕНИЕ ПАРОФАЗНОГО ГАЗОХРОМАТОГРАФИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОДЛИННОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ И ФИТОПРЕПАРАТОВ

Н.В. Парийчук, Л.А. Онучак, Ю.И. Арутюнов

Самарский национальный исследовательский университет  
им. академика С.П. Королева, г. Самара, onuchakla@mail.ru

Растительные лекарственные средства сочетают широту терапевтического действия и относительную безопасность. В связи с этим в мире постоянно растет интерес к использованию фитопрепаратов в виде сборов, экстрактов, эфирных масел и таблетированных форм. Определение подлинности лекарственного растительного сырья (ЛРС) и фитопрепаратов представляет сложную аналитическую задачу из-за их многокомпонентного состава.

Анализ литературы показал, что в настоящее время российская, американская и европейская фармакопеи регламентируют определение подлинности по внешним макро- и микроскопическим признакам, а также с использованием тонкослойной хроматографии.

Газовую хроматографию в последнее время широко применяют в практике анализа эфирных масел и экстрактов, определяя в них органические соединения разных классов. Очевидно, что составы эфирных масел и экстрактов могут сильно различаться в зависимости от способа получения, что затрудняет определение подлинности растительного сырья этим методом.

Для анализа многокомпонентных объектов в последнее время предлагается использовать подход, основанный на построении общего образа объекта. Такой подход мы решили реализовать с применением парофазного газохроматографического анализа (ПФА-ГХ), получая профили летучих компонентов растений. Возможности парофазного анализа (ПФА) для определения подлинности лекарственного растительного сырья и особенно фитопрепаратов не до конца изучены и представлены в ограниченном числе работ.

Цель работы состояла в выявлении возможностей статического парофазного газохроматографического анализа для определения летучих и среднелетучих органических соединений в лекарственном растительном сырье и фитопрепаратах и оценке применимости этого метода для установления их подлинности.

Объектами исследования являлись ботанические и промышленные образцы высушенного лекарственного сырья (цветки пижмы, цветки календулы, плоды боярышника и трава зверобоя), а также отечественные и зарубежные фитопрепараты в виде твердых и жидких лекарственных форм на основе данных растений.

Газохроматографический эксперимент проводили на хроматографе «Кристалл 5000.2» с пламенно-ионизационным детектором и на хроматографе Agilent с масс-спектрометрическим детектором. В обоих случаях использовали капиллярную колонку с малополярной 5%-дифенил-95%-диметилполисилоксановой неподвижной фазой в режиме линейного программирования температуры.

Изучены закономерности газовой экстракции и выявлены условия, при которых происходит наиболее полное извлечение летучих и среднелетучих компонентов из растительной матрицы разных видов (цветки, трава, плоды) и формирование характерного хроматографического профиля при парофазном газохроматографическом анализе.

Для идентификации летучих компонентов применяли три способа: 1) масс-спектрометрическое детектирование; 2) сравнение экспериментальных значений индексов удерживания  $I_i^T$  с базами данных и литературными данными по

исследованным растениям; 3) применение зависимости «индекс удерживания – температура кипения».

Исследована паровая фаза ботанического и промышленных образцов высушенных плодов ЛРС «боярышник кроваво-красный» Хроматограмма газового экстракта ботанического образца боярышника, полученная в выбранных условиях (100°C, 40 минут), приведена на рисунке 1.

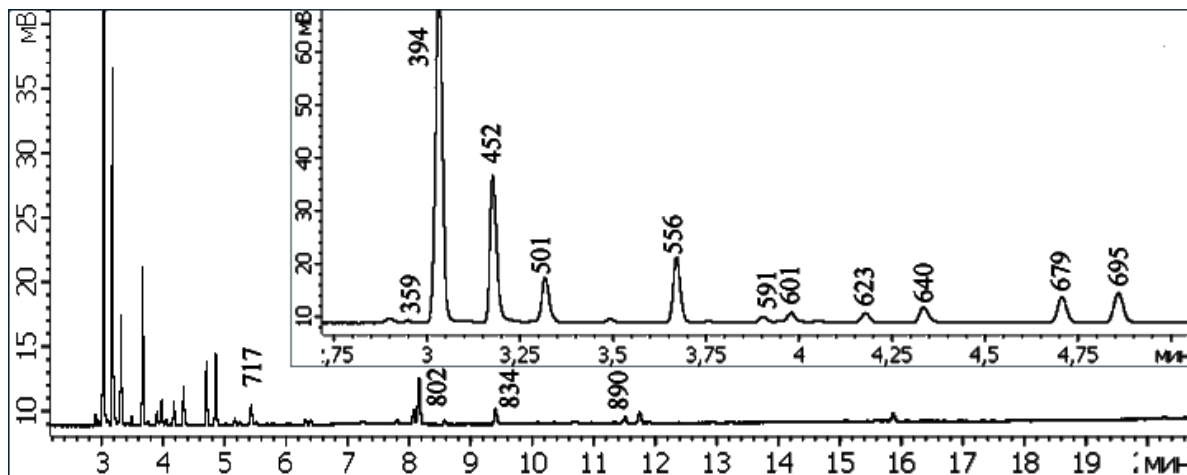


Рис. 1. Хроматограмма летучих компонентов цветков ботанического образца плодов боярышника (*Crataegussanguinea*), полученная методом ПФА-ГХ-ПИД: капиллярная колонка из плавленного кварца 30м×0.32мм, 5%-дифенил-95%-диметилполисилоксан,  $d_f = 0.25$  мкм, 40°C, 4°/мин,  $N_2$ , ПИД,  $V_{пробы} = 1$  см<sup>3</sup>, деление потока 1:50,  $F = 1.0$  см<sup>3</sup>/мин.

Над вершинами пиков указаны соответствующие значения индексов удерживания. На хроматограмме зарегистрирован 31 летучий компонент с временами удерживания от 2.95 до 19.33 мин и индексами удерживания Ван-ден-Доола и Кратса в интервале  $I_i^T = 360 - 1080$ . Установлено, что паровая фаза всех промышленных образцов боярышника также содержит 28 идентичных летучих компонента. Их количественное содержание в различных образцах несколько различается. Содержание 10 летучих соединений во всех образцах повышено, по сравнению с остальными компонентами. Мы назвали эти вещества основными компонентами паровой фазы боярышника.

Для подтверждения правильности идентификации и определения диапазона кипения выделившихся компонентов были построены зависимости  $I_i^T$  от  $T_{кип}$  (рисунок 2).

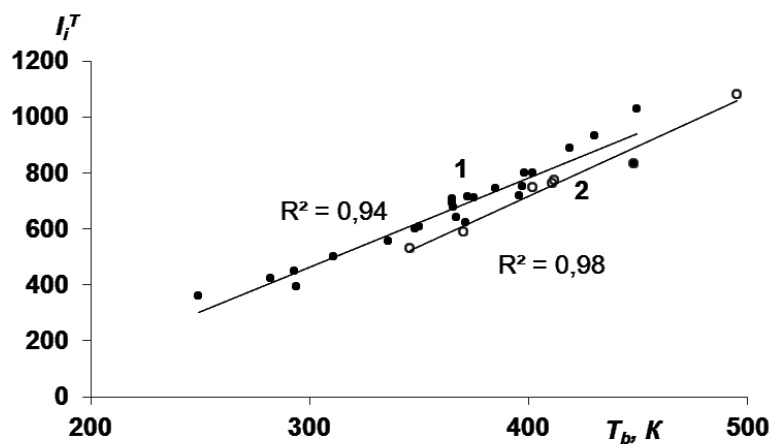


Рис. 2. Зависимость индекса удерживания ( $I_i^T$ ) компонентов РПФ боярышника от температуры кипения ( $T_b, K$ ): 1 – все компоненты, кроме РПФ спиртов, 2 – спирты и кислоты.

Наблюдается удовлетворительная линейная зависимость (линия 1). Линия 2 для короткоцепочечных спиртов и органических кислот, входящих в состав паровой фазы боярышника, расположена ниже линии 1. Это связано с меньшим взаимодействием данных полярных соединений с малополярной неподвижной фазой. Что также подтверждает правильность идентификации компонентов.

Установлено, что полученные методом парофазного газохроматографического анализа headspace-хроматограммы исследованных видов ЛРС и фитопрепаратов на его основе содержат хорошо разделенные пики наиболее летучих компонентов растений с величинами индексов удерживания в усредненном диапазоне  $I_i^T = 360 - 850$ , что соответствует температурам кипения  $T_b = 249 - 420$  К, и не содержат информацию о малолетучих компонентах с  $I_i^T > 1200$ . Хроматограммы эфирных масел, полученные традиционным вводом жидкой пробы в колонку, содержат среднелетучие и малолетучие компоненты. Спектр среднелетучих компонентов растений с индексами удерживания ( $I_i^T = 850 - 1200$  ед. индекса,  $T_b = 420 - 495$  К) совпадает на обоих типах хроматограмм

Нами впервые предложено использовать обработку данных ПФА с использованием геометрического образа такого многокомпонентного объекта, как ЛРС. Газохроматографические характеристики паровой фазы плодов боярышника мы изобразили в координатах «относительная площадь пика – индекс удерживания» (рис. 3).

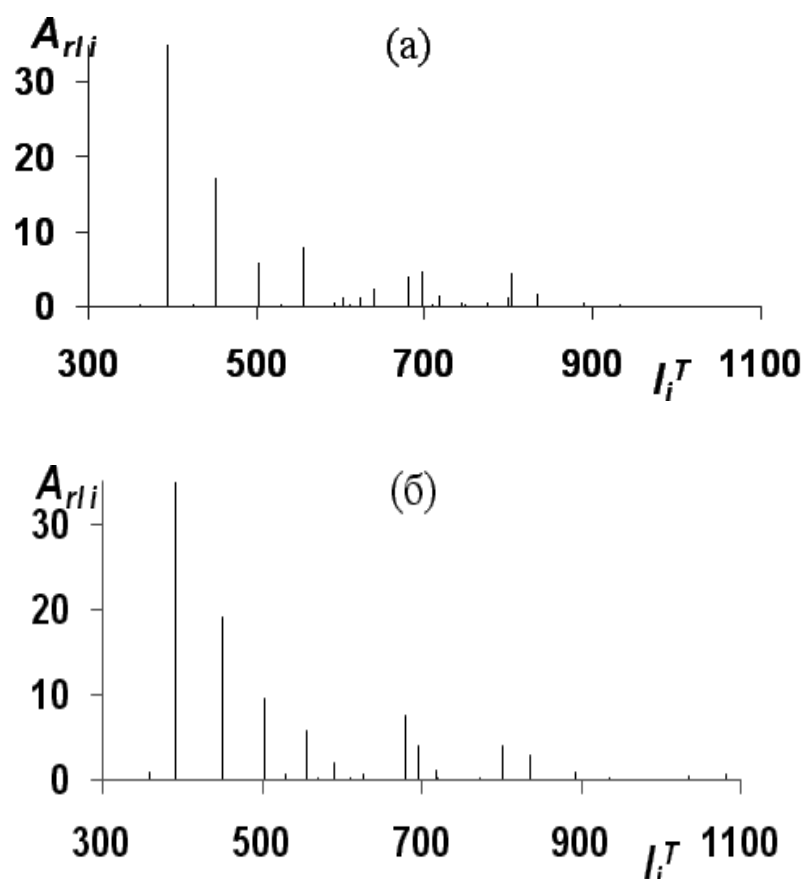


Рис. 3. Диаграммы «относительная площадь пика – индекс удерживания» (headspace-спектры) ЛРС «боярышник кроваво-красный»: а – ботанический образец, б – Красногорсклексредства.

Такое представление результатов наглядно демонстрирует образ многокомпонентного образца, не требуя идентификации каждого компонента. Обнаружено, что качественный состав равновесной паровой фазы каждого из исследованных растений российского ареала произрастания совпадает, тогда как содержание компонентов несколько различается.

В заключение сопоставим диаграммы газовых экстрактов всех четырех исследованных растений (рисунок 4).

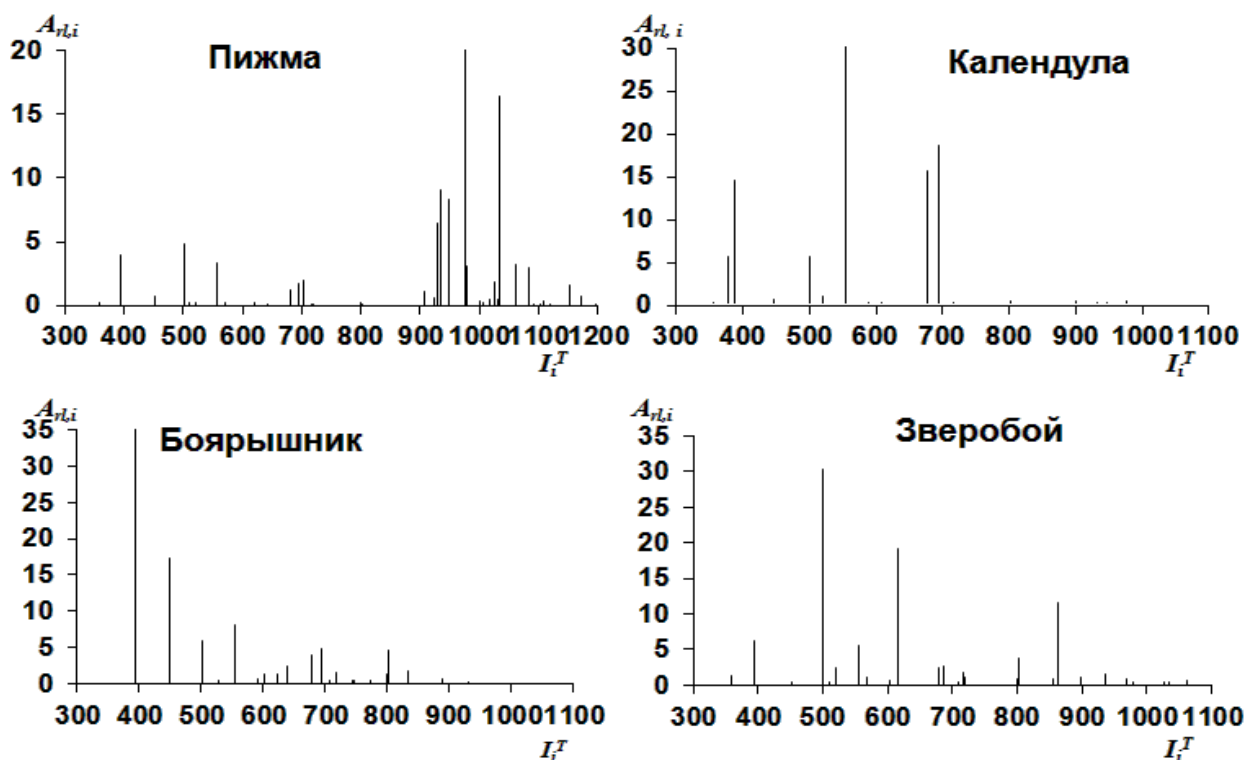


Рис. 4. Диаграммы «относительная площадь пика – индекс удерживания» исследованных растений.

Несмотря на то, что они содержали не слишком специфические вещества, их совокупность индивидуальна и присуща только данному растению.

Методом парофазного газохроматографического анализа исследованы фитопрепараты в различных лекарственных формах (спиртовой и масляный экстракты, эфирное масло, таблетированные и капсулированные сухие экстракты). Паровая фаза исследованных фитопрепаратов содержала практически весь headspace-спектр летучих и среднелетучих компонентов, соответствующих данному виду растения.

*Работа выполнена при поддержке гранта № 4.5883.2017/8.9 в рамках выполнения госзадания Министерства образования и науки РФ.*

# Стендовые доклады

## ИЗУЧЕНИЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ-АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ, ПОЛУЧЕННЫХ ИЗ МАСЕЛ РАЗЛИЧНЫХ НЕТРАДИЦИОННЫХ МАТЕРИАЛОВ

Т.В. Алыкова <sup>1</sup>, А.М. Капизова <sup>2</sup>

<sup>1</sup>Астраханский государственный университет, г. Астрахань, farhat.2013@list.ru

<sup>2</sup>Астраханский государственный архитектурно-строительный университет,  
г. Астрахань, farhat.2013@list.ru

Лечебное действие многих видов лекарственных растений, применяющихся в настоящее время в научной и народной медицине, связано с наличием в них различных биологически активных веществ, которые при поступлении в организм животных и человека проявляют физиологически активные свойства и оказывают целебное действие.

Физиологически активное вещество (ФАВ) – это вещество, вырабатываемое организмом или получаемое им извне и оказывающее либо стимулирующее, либо подавляющее воздействие на происходящие в организме процессы. Это жизненно важные и необходимые соединения, каждое из которых выполняет незаменимую и очень важную роль в жизнедеятельности организма.

Хорошо известно, что очень ценные физиологически активные вещества содержатся в растительных жирах. К ним относятся лецитины, кефалины, сфингомиелины и др. Чем выше содержание масла в различных масличных культурах, тем ниже содержание в них названных физиологически активных веществ и, кроме того, ограничено их разнообразие.

Целью данной работы явилось получение физиологически-активных веществ (ФАВ), таких как лецитин (фосфатидилхолин), кефалин (фосфатидилэтанолламин), сфингомиелин (сфингофосфатид) из масла различных нетрадиционных материалов, таких как сафлор различных регионов России, семена томатов и арбузов и др.

Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие задачи:

- разработать технологию подготовки материалов (различные масличные культуры) и способы их обработки;
- разработать новые способов получения масла из различных нетрадиционных материалов, таких как сафлор различных регионов России, семена томатов и арбузов;
- выделить из данных материалов масла и разработать методику получения ФАВ из полученных масел;
- выявить качественные и количественные характеристики отдельных составляющих ФАВ.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

**Аппаратура и реактивы:** пресс ручной 12-тонный модернизированный ПР12Т-1М, пластинки "Sorbfil" (Краснодар); хлороформ, метанол, смесь хлороформ-метанол-вода (65:25:4), фосфорномолибденовая кислота (х.ч., 5%-ный раствор), нингидрин (0,3% раствор в бутаноле), уксусная кислота (3%-ный раствор).

**Получение растительных масел и выделение из них физиологически активных веществ**

Для получения масла взяли 1 кг арбузных семечек, перемололи их с помощью кофемолки. Затем перемолотые семечки просеяли через сито, получали так называемую мятку 450 г и 550 г шелухи. Для дальнейшей работы использовали только мятку.

100 г мятки отжали с помощью 12-тонного ручного пресса. Для этого на дно паусон-стакана насыпали слой мятки толщиной 10 мм из приготовленной навески и

слегка утрамбовали, далее следующий слой, и так до риски в стакане. Затем устройство поместили под пресс. Нагружать пресс прекратили после появления масла из маслоотводящей трубки. В течение времени выдержки под давлением производили дополнительно 3 – 5 качков рукояткой пресса. При необходимости осуществляли предварительную подпрессовку пробы, затем досыпку с последующим прессованием.

Эту операцию проводили несколько раз. Перед каждым следующим прессованием тщательно протирали части устройства предварительно удалив остатки масла.

Такую же операцию проводили с семенами томата, сафлора линии 116 (Краснодарский), сафлора линии 747 (Астраханский).

В результате в среднем получали: из 100 г. мятки от арбузных семян - 12 г масла; от томатных семян – 11.2 г масла; от семян сафлора линии 747 - 26 г масла; от семян сафлора линии 116 - 12 г масла.

Далее проводили криоотделение. Полученное масло помещали в морозильную камеру холодильника на 24 часа. В верхнем слое было масло, а в нижнем – фосфолипиды. Качественный и количественный состав фосфолипидов определяли с помощью тонкослойной хроматографии.

#### ***Анализ фосфолипидов с помощью тонкослойной хроматографии [2]***

Для тонкослойной хроматографии использовали пластинки "Sorbfil" (150\*100 мм) и стандартные камеры.

Активировали пластины в термошкафу при температуре 100°C в течении 60 мин. Хранили активированные пластины перед анализом в эксикаторе над слоем силикагеля прокаленного при 200 °С. Активация пластин, хранившихся более 1 года обязательна. Срезали углы в нижней части пластины на 6 – 8 мм под 45° для обеспечения равномерного подъема фронта элюента. Края пластины с сильными повреждениями сорбционного слоя обрезали острыми ножницами. В качестве растворителя брали смесь хлороформ-метанол-вода (65:25:4).

Для градуировки 15 мг вещества (лецитина, кефалина или сфингомиэлина) растворяли в 100 мл смеси хлороформ-метанол-вода (65:25:4). 1, 2, 3, 4 и 5 мл этого раствора разбавляли смесью хлороформ-метанол-вода до 100 мл, получая концентрации 1.5; 3.0; 4.5; 6.0 и 7.5 мкг/мл.

Для повышения эффективности пластин "Sorbfil" проводили предварительную очистку пластин элюентом. Пластины помещали в хроматографическую камеру заполненную элюентом на 8 – 10 мм. Камеру закрывали стеклянной крышкой, и по достижению фронта жидкости верхнего края пластины, ее вынимали, в случае необходимости верхний загрязненный край срезали, затем пластину активировали.

На три пластинки на расстоянии 1.5 см от узкого края наносили микропипеткой метанол-хлороформные растворы, на одну – лецитин (фосфатидилхолин), на вторую – кефалин (фосфатидилэтаноламин), на третью – сфингомиэлин (сфингофосфатид).

Условия нанесения: объем 5 мкл; длина полосы 5 мм; расстояние между зонами 10 мм; от края 12 мм; скорость нанесения 1 мкл за 5 сек; число циклов 1.

На каждую пластинку (соблюдая условия нанесения) наносили по 5 мкл полученных концентратов ФАВ (15 мг ФАВ в 200 мл метанол-хлороформной смеси). Пластинки помещали в камеру (предварительно за 2 – 3 ч для насыщения камеры в нее помещали растворитель). После разделения первую пластинку проявляли 5%-ным спиртовым раствором фосфорномолибденовой кислоты (с фосфатидилхолином образуются синие пятна на желтом фоне), вторую и третью пластинки проявляли 0.3%-ным раствором нингидрина на н-бутаноле, содержащем 3%-ую уксусную кислоту. Проявляются все фосфолипиды, содержащие NH<sub>2</sub>-группу, в виде розовых пятен на белом фоне.

Был установлен качественный и количественный состав смеси, табл. 1.



Таблица 1.

## Видовой состав и соотношение компонентов в смеси ФАВ.

№ п\п	Исходный материал	Содержание масла, %	Содержание концентратов ФАВ в масле, %	Видовой состав ФАВ и содержание в концентрате, %
1	Подсолнечник (в качестве контроля)	32.0	1.8	Лецитины – 38 Кефалины – 12 Сфингомиэлины – 29 Остальное – 21
2	Сафлор - линия 747	26.0	5.8	Лецитины – 35 Кефалины – 15 Сфингомиэлин – 20 Остальное – 30
3	Сафлор – линия 116	12.0	10.0	Лецитины – 33 Кефалины – 17 Сфингомиэлины – 28 Остальное – 22
4	Семена томатов	11.2	15.0	Лецитины – 30 Кефалины – 20 Сфингомиэлины – 20 Остальное – 30
5	Семена арбузов	12.0	10.0	Лецитины – 35 Кефалины – 15 Сфингомиэлины – 30 Остальное – 20

Как видно из табл. 1, использованные материалы являются весьма перспективными для получения концентратов отдельных разновидностей ФАВ.

## Литература

1. Алыкова Т.В. Контрольные задания, программа и лабораторный практикум по курсу «Биологическая химия с основами общей химии» // Учебное пособие для студентов педагогических институтов. Астрахань: Изд-во Астраханского пед. ин-та. 1994. 128 с.
2. Ларионова О.Г. Руководство по современной тонкослойной хроматографии. М.: Типография №4. 1994. 311 с.

## БЕЗОТХОДНАЯ ТЕХНОЛОГИЯ КОМПЛЕКСНОЙ ПЕРЕРАБОТКИ ПЛОДОВО-ЯГОДНОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ

А.С. Дадаян<sup>1,2</sup>, Л.А. Степанян<sup>2</sup>, А.Р. Петросян<sup>1,2</sup>, А.С. Погосян<sup>2</sup>, С.А. Дадаян<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Институт Фармации ЕГУ, г.Ереван

<sup>2</sup>Научно-производственный центр «Армбиотехнология» НАН РА  
г. Ереван, ani.dadayan@ysu.am

Важнейшими тенденциями в производстве экологически чистых пищевых продуктов и кормовых добавок с высоким содержанием белков, макро- и микроэлементов на базе переработки природного растительного сырья является его рациональное и эффективное использование. В пищевой промышленности в решении этой проблемы принято считать, прежде всего, комплексную переработку плодово-ягодного сырья из-за его биологической активности и воздействия биоконплекса веществ [1,2].

Рациональное использование растительного сырья возможно, разрабатывая новые безотходные технологические приемы переработки. В связи с этим, целью настоящего исследования является создание малоотходных технологических схем комплексной переработки растительного сырья и возможное создание новых приемов, позволяющих максимально сохранить в продуктах целительные свойства.

Показано, что с применением модифицированного и недорогого метода 6-ядерной реперколяции, можно с помощью одной технологической схемой получить облепиховый сок, масло облепихи с содержанием каротиноидов от 23 до 300 мг, % и фуража с содержанием микро-, макроэлементов и витаминов Е, F, К, Р.

С использованием 4-ядерной реперколяционной установки методом холодного прессования из семян расторопши пятнистой выделено высококачественное масло, а из шрота семечек, в качестве вторичного продукта, - широко применяемый в фитотерапии заболеваний печени, - кристаллический силимарин. Подобной схемой, методом холодного отжима получены широко применяемое в косметологии масло миндаля обыкновенного, а из шрота ядер - витаминopodobный препарат В-17, который под торговым названием «лаэтрил» пропагандируется представителями «нетрадиционной медицины» как противораковое средство и в качестве болеутоляющего препарата при болях в желудке.

Анализ и мониторинг химического состава медицинских масел облепихи, расторопши пятнистой и миндаля обыкновенного проведен методом неконтактной и неразрушающей Рамановской спектроскопийной технологии, которая не требует никакой пробоподготовки и позволяет сохранять полученные данные для дальнейшего анализа одних и тех же образцов с целью подтверждения результатов (рисунок 1,2).

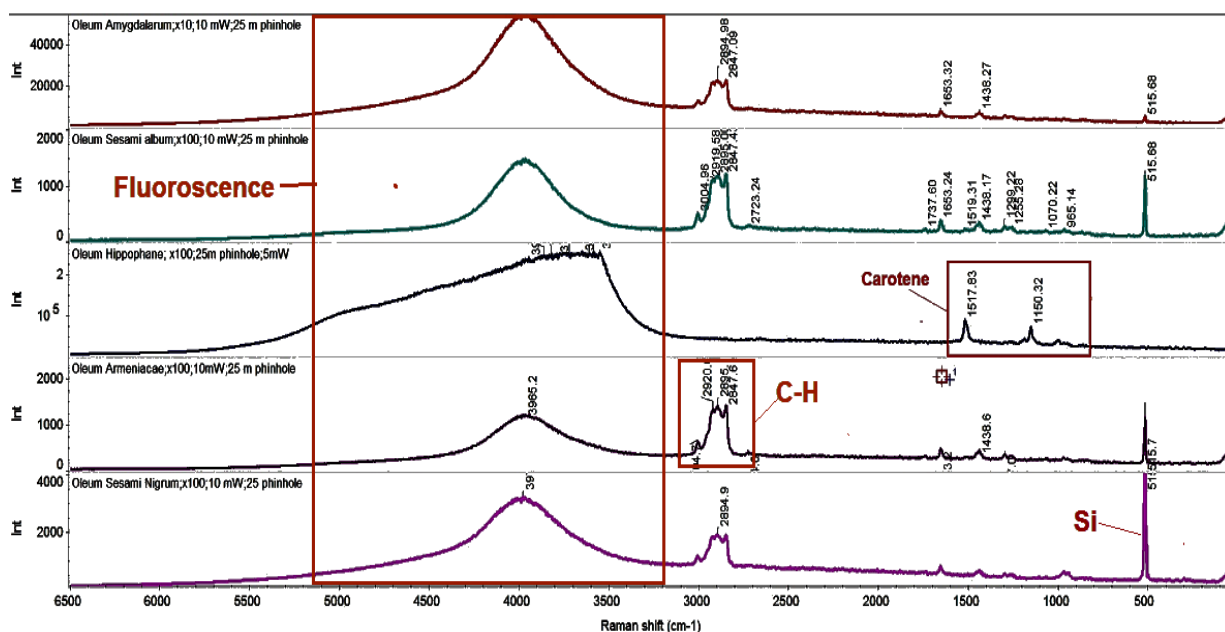


Рис. 1. Спектры комбинационного рассеяния натуральных масел, нанесенных на кремниевую пластину.

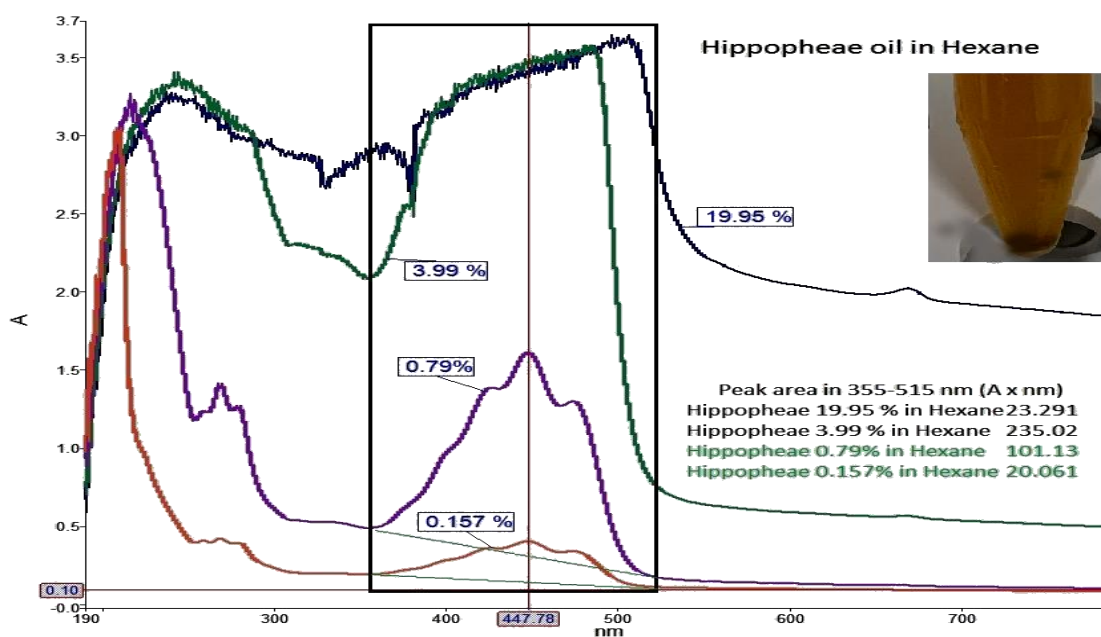


Рис.2. Пики поглощения UV / VIS при различных концентрациях масла Hippophae.

Эта технология высокочувствительна к небольшим различиям химического состава исследуемых растворов (в том числе масел). Метод успешно применяется в США для контроля процесса производства фармацевтических препаратов, в соответствии с требованиями Агентства по контролю за продуктами питания и сильнодействующими лекарствами [3, 4]. Модифицированная безотходная технологическая схема представлена на примере переработки расторопши пятнистой (рисунок 3) [(*Silybummarianum(l.) Gaertn*)].

Технологическая схема комплексной переработки расторопши пятнистой

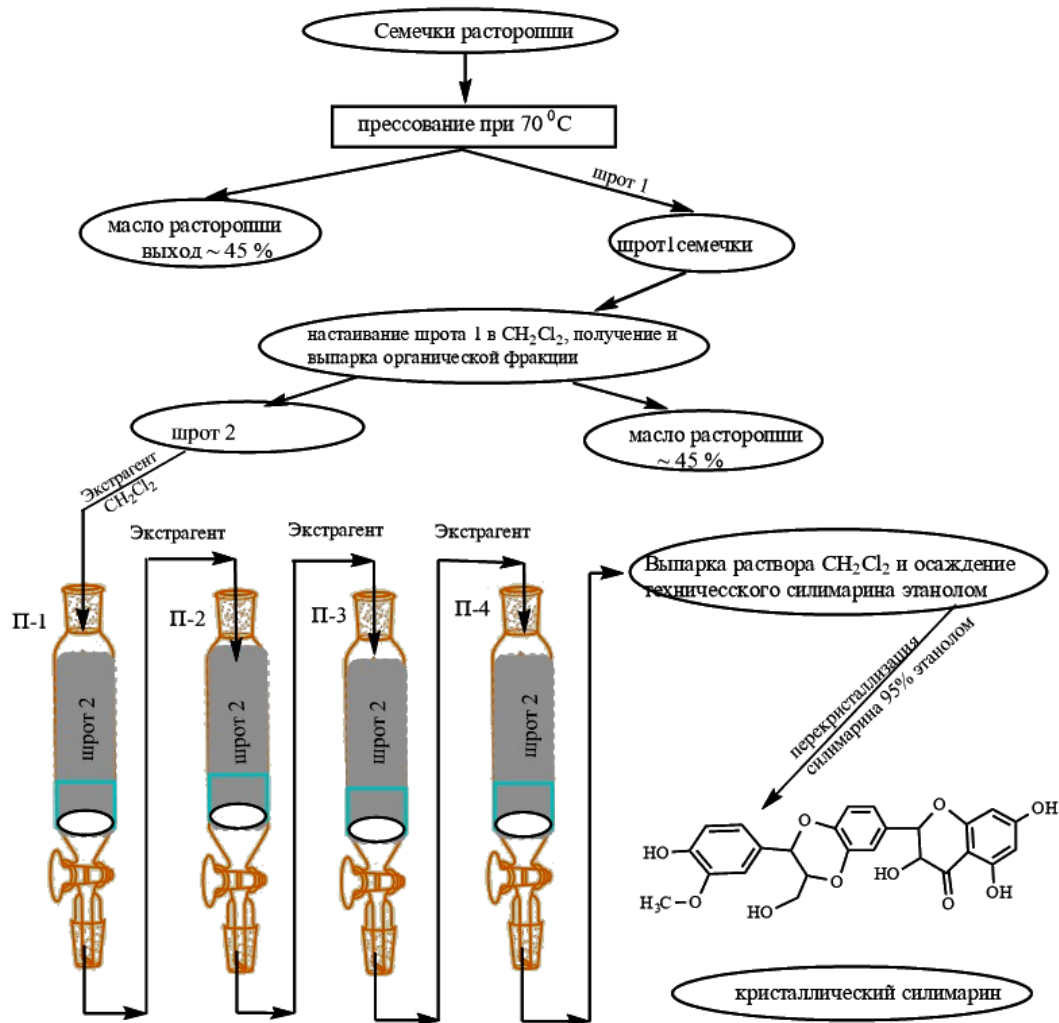


Рис. 3.

Литература

1. Петрова В.П. Дикорастущие плоды и ягоды // М: Лесная промышленность. 1987. С.248.
2. Gazak R. Et al. Silybum and silimarin-new and emerging aplications in medicine // Med Chem. 2007. Vol.14. №3. P.315-318.
3. Darvin M.E., Gersonde I., Albrecht H., Sterry W. and Lademann J. Laser methods in biology and medicine. In vivo Raman Spetstoscopic Analysis of the Influence of UV radiation on Carotenoid Antioxidant Substance Degratation of the Human Skin. ISSN1054-660X.Laser Physika. 2006. Vol.16. №5. P.833-837.
4. Karnjanawipagul P., Nittayanuntawech W., Rojsanga P., and Santornsuk L. Analysis of  $\beta$ -Carotene in Carrot by Spectrophotometry. Mahidol University Journal of Pharmaceutical science 2010. T.37 №1-2. P.8-16.

*Исследование выполнено при финансовой поддержке Комитета по науке МОН РА в рамках научного проекта № 18Т-21168.*

# ИЗУЧЕНИЕ КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЯ ЛЕТУЧИХ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ С $\beta$ -ЦИКЛОДЕКСТРИНОМ И ЕГО ПРОИЗВОДНЫМИ В ВОДНЫХ РАСТВОРАХ МЕТОДОМ ПАРОФАЗНОГО ГАЗОХРОМАТОГРАФИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

Т.С. Капралова, Л.А. Онучак, Ю.Г. Кураева, Н.В. Парийчук

Самарский национальный исследовательский университет  
им. академика С.П. Королева, г. Самара, onuchakla@mail.ru

В последнее время активно развивается направление химии, основанное на использовании циклодекстринов и их производных, способных к образованию комплексов включения [1, 2]. Известно, что ЦД способны значительно повышать кажущуюся растворимость органических соединений с низкой полярностью за счет иммобилизации летучих органических соединений (ЛОС) в полость в водной фазе, что способствует повышению физико-химической стабильности и биодоступности соединения. В связи с этим актуальными являются исследования по изучению комплексообразования циклодекстринов с ЛОС в водных растворах.

Целью данной работы являлась отработка способа изучения комплексообразования летучих органических соединений с 2-гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстрином в водных растворах методом парофазного газохроматографического анализа.

В качестве объектов исследования использовали 2-гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстрин (HP- $\beta$ -ЦД) фирмы Sigma–Aldrich и летучие органические соединения циклического строения – бензол и его гомологи (толуол, этилбензол, изопропилбензол, 1,3,5-триметилбензол и др.). Для проведения парофазного газохроматографического анализа летучие органические вещества с концентрацией 1 ppm в воде или водном растворе 2-гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстрина (1-10 mM) помещали в герметичный сосуд и выдерживали при температуре 40 градусов в течение 40 минут до установления равновесия. Далее отбирали паровую фазу в объеме 1 мл и вводили в испаритель газового хроматографа. Для каждого анализа готовили новую пробу.

Парофазный анализ проводили на газовом хроматографе TRACE GC 2000 фирмы «ThermoFinnigan» с пламенно-ионизационным детектором (ПИД), с капиллярной хроматографической колонкой HP-624 с 6%-цианопропил-фенил-94%-диметилполисилоксановой неподвижной фазой (30 м×0.32 мм,  $d_f$ = 1.8 мкм) фирмы «HEWLETT PACKARD» (США). Термостатирование проводили с использованием термостата от автосамплера AS 2000, стабильность поддержания температуры  $\pm 0,1$  °С. Газ-носитель – азот, объемная скорость на выходе из колонки 2 см<sup>3</sup>/мин. Избыточное давление на входе в колонку 83 кПа. Температуры испарителя 250°С. Температура детектора 250°С.

Примеры хроматограмм исследованных ЛОС представлены на рисунке 1.

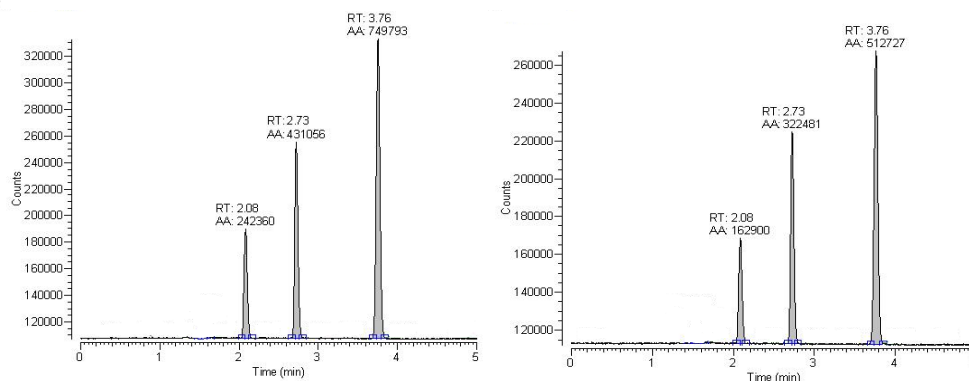


Рис. 1. Хроматограммы равновесной паровой фазы водных растворов ЛОС: а) – без HP- $\beta$ -ЦД; б) – в присутствии HP- $\beta$ -ЦД.

Из представленных хроматограмм видно, что площади пиков ЛОС при внесении НР-β-ЦД в водную фазу уменьшились, что указывает на образование комплексов «гость – хозяин».

При изучении комплексообразования методом парофазного газохроматографического анализа предполагается, что связывание НР-β-ЦД с гостем (ЛОС) происходит в соотношении 1:1.

Апробированы две методики определения констант комплексообразования «летучее органическое соединение – НР-β-ЦД» методом парофазного газохроматографического анализа. Согласно первому подходу предлагается использовать одну концентрацию ЛОС в воде, варьируя концентрацию циклодекстрина [3]. Согласно второй методике варьируется соотношение объемов жидкой и газовой фазы, которые находятся в равновесии, а концентрации ЛОС и НР-β-ЦД остаются постоянными [4]. Величины констант комплексообразования ( $K_f$ ) ЛОС с НР-β-ЦД, рассчитанные с применением двух способов, сопоставимы друг с другом (таблица 1).

Таблица 1.

Результаты расчета константы комплексообразования ( $K_f$ ) для исследованных веществ

№ п/п	Вещество	$K_f, M^{-1}$		
		Подход №1	Подход	Литературные
1	Бензол	85	$81 \pm 19$	$94^{[3]}$ ; $99 \pm 5^{[5]}$
2	Толуол	155	$118 \pm 21$	$131^{[3]}$ ; $170 \pm 13^{[5]}$
3	Этилбензол	242	$196 \pm 60$	$303^{[3]}$
4	Изопропилбензол	514	-	$1102^{[3]}$
5	Орто-ксилол	243	-	$187 \pm 5^{[5]}$ ; $263^{[3]}$
6	1,3,5-Триметилбензол	41	-	$50^{[5]}$

Это свидетельствует о применимости обоих подходов для расчета констант комплексообразования. Из таблицы 1 видно, что  $K_f$  гомологов бензола возрастают с увеличением молекулярной массы и объема молекул. Следует отметить, что расположение заместителей в молекуле ЛОС также оказывает существенное влияние на величину константы комплексообразования, что, вероятно, обусловлено различием объемов молекул и способности входить и удерживаться в полости НР-β-ЦД. Так, изопропилбензол и 1,3,5-триметилбензол имеют одинаковую молекулярную массу, а константы комплексообразования для них отличаются более чем в 10 раз. В ряду гомологов наблюдается увеличение значения  $K_f$  с увеличением молярной массы и дипольного момента молекул. Из сравнения рассчитанных констант комплексообразования (40°C) с литературными данными (25°C) установлено, что с ростом температуры наблюдается снижение способности НР-β-ЦД образовывать комплексы включения с исследованными ЛОС.

#### Литература

1. Fourmentin S., Crini G., Lichtfouse E. Cyclodextrin Applications in Medicine, Food, Environment and Liquid Crystals // Springer International Publishing. 2018. 249 p.
2. Rahbar T., Kaghazchi M.S. Modeling of packed absorption tower for volatile organic compounds emission control // Int. J. Environ. Sci. Tech. 2005. Vol.2. №3. P.207-215.
3. Fourmentin S., Ciobanu A., Landy D., Wenz G. // Beistein J. Org. Chem. 2013. Vol.9. P.1185-1191.
4. Lantz A.W., Wetterer S.M., Armstrong D.W. // Anal. Bioanal. Chem. 2005. Vol.383. P.160-166.
5. Szaniszló N., Fenyvesi É., Balla J. // J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem. 2005. Vol.53. P.241-248.

*Работа выполнена при поддержке гранта № 4.5883.2017/8.9 в рамках выполнения госзадания Министерства образования и науки РФ.*

## ВЫДЕЛЕНИЕ БЕТУЛИНА И СУБЕРИНОВЫХ КИСЛОТ ИЗ БЕРЕСТЫ БЕРЕЗЫ *BETULA PUBESCENS* EHRLH

М.В. Машенкина<sup>1</sup>, К.И. Киенская<sup>1</sup>, И.А. Буторова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева,  
г. Москва, kienskaya@muctr.ru

### Введение

Основными химическими компонентами бересты являются экстрактивные вещества (представленные в основном тритерпеновыми сапонинами), суберин и лигнин. По содержанию биологически активных тритерпеновых соединений береста является рекордсменом среди других видов растительного сырья. Общее содержание их достигает 315 г/кг в пересчете на абсолютно сухое сырье [1].

Массовая доля бетулина (бетулинола) в бересте колеблется в очень широких пределах (от 10 до 40%) в зависимости от вида березы, места и условий произрастания, возраста дерева и других факторов [2]. Доступность и биологическая активность бетулина ставит его в ряд перспективных ценных природных соединений [3]. Установлено, что бетулин не проявляет токсичных свойств и относится к 4 классу малотоксичных веществ (среднелетальная доза бетулина (ЛД<sub>50</sub>) составляет 9000 мг/кг) [4]. Бетулин не обладает аллергенным, канцерогенным, кожнораздражающим, кумулятивным, мутагенным, сенсibiliзирующим и эмбриотоксическим действием. Он рекомендован Министерством здравоохранения и социального развития РФ в качестве БАД. Адекватный уровень потребления бетулина составляет 40 мг/сут [3].

Лулеол и его производные являются активными цитостатиками и проявляют антибактериальные свойства. Субериновые кислоты показали значительную противогрибковую активность против *Aphanocyseuteiches* [5]. Соединения на основе суберина и лигнина могут применяться в других отраслях народного хозяйства. Например, борсодержащие защитные композиты на основе суберина и лигнина могут быть применены для комбинированной био- и огнезащиты древесины и древесных строительных материалов. Установлена возможность получения на основе суберина пленкообразующих материалов [6] и приготовление на основе лигнина компостов для повышения плодородия почв и урожайности сельскохозяйственных культур.

Впервые бетулин из бересты был выделен методом сублимации, при этом он был сильно загрязнен, выход его был невелик, и составил 23 % [6]. Известны множество других способов выделения экстрактивных веществ из бересты методами щелочного гидролиза [6]. Эти способы имеют ряд недостатков, таких как многостадийность, продолжительность процесса выделения, необходимость применения легковоспламеняемых и токсичных реагентов. Наибольшее влияние на выход экстрактивных веществ оказывает концентрация гидроксида натрия. Зависимость их выхода от концентрации щелочи имеет линейный характер. Увеличение концентрации щелочи от 0,5% до 1,5% приводит к увеличению выхода экстрактивных веществ с 21% до 40%. Концентрация этанола, в выбранном интервале менее существенно влияет на выход экстрактивных веществ [7].

В фармацевтической отрасли существует система обеспечения качества лекарственных средств и одним из наиболее важных параметров, характеризующих качество любой субстанции и лекарственных форм, является его микробиологическая чистота [8]. Следовательно, при разработке лекарственных средств и в особенности растительного происхождения, необходимым условием является оценка микробиологических рисков. При этом, учитывая прямую зависимость между безопасностью лекарственного средства и микробиологическими показателями его контаминации, необходимо жестко контролировать качество микробиологических испытаний, которые должны быть максимально точными и надежными [9].

### Экспериментальная часть

Для оценки микробиологической чистоты бересты *Betula Pubescens* был выбран модифицированный глубинный метод посева. Готовили испытуемый образец, для этого 5 г бересты мелко измельчали в антисептических условиях и растворяли в 45 мл водного раствора хлорида натрия 0,9 %. Предварительно были подготовлены три разведения исходного образца: 1 мл исследуемого образца стерильной пипеткой переносили в пробирку с 9 мл стерильной воды – получали первое разведение 1:10 ( $10^{-1}$ ). Полученное разведение тщательно перемешивали новой стерильной пипеткой, несколько раз вбирая и пипетку и выпуская из нее полученную суспензию клеток. Затем той же пипеткой отбирали 1 мл полученного разведенного в 10 раз образца и переносили во вторую пробирку с 9 мл стерильной воды – получали второе разведение 1:100 ( $10^{-2}$ ). Таким же образом готовили третье разведение 1:1000 ( $10^{-3}$ ). Все операции по приготовлению разведений проводили в асептических условиях (вблизи пламени горелки). Посев полученных разведений, исследуемых образцов проводили глубинным способом: точно отмеренный объем (1,0 мл) соответствующего разведения и вносили на дно сухой стерильной чашки Петри, добавляли 15-20 мл расплавленной и охлажденной до 40 – 45°C питательной среды (L-агар и среда Сабуро). Для равномерного распределения исследуемого материала в питательной среде закрытую чашку Петри с содержимым слегка вращали по поверхности стола и оставляли на горизонтальной поверхности до застывания среды. Наличие дрожжевых грибов и энтеробактерий определяли с помощью экспресс-тестов, на которые наносили 0,5 мл испытуемого образца исходного разведения в антисептических условиях.

Для получения экстрактивных веществ из коры березы, бересту *Betula Pubescens* предварительно измельчали до размеров: длина 20–25 мм, ширина 10–15 мм, толщина 2–5 мм. После измельчения 3 г бересты березы добавляли 40 мл воды, 20 г едкого натра и 60 мл этилового спирта и кипятили в колбе с обратным холодильником в течение 15 мин. Горячий раствор отделяли фильтрованием, фильтрат разбавляли 50-60 мл воды и отгоняли спирт. Выпавший бетулин отфильтровывали, промывали на фильтре горячей водой, высушивали.

С целью очистки бетулин перекристаллизовывали из этилового спирта. Образовавшийся раствор охлаждали при температуре 0°C. Выпавший после охлаждения белый осадок декантировали, затем промывали холодным этиловым спиртом и фильтровали на мембранном фильтре с диаметром пор 25 мкм. Полученный бетулин представляет собой порошок белого цвета с  $T_{пл}=247^{\circ}\text{C}$  [4].

Выделение субериновых кислот из измельченной бересты осуществляли обработкой водным раствором едкого натра с последующим кипячением в колбе с обратным холодильником в течение 20 минут. Реакционную смесь охлаждали до 70°C, добавляли этиловый спирт и кипятили еще в течение 5 минут. Горячий раствор фильтровали, отгоняли спирт, разбавляли водой и фильтрованием отделяли бетулин. После чего полученный раствор подвергали очистки от спирта на ротаторном испарителе. Осадок суберина отфильтровывали, промывали на фильтре холодной водой до нейтральной реакции. Субериновые кислоты представляют собой порошок бледно – коричневого цвета.

### Обсуждение результатов

В ходе исследования микробиологической чистоты растительного сырья – бересты (коры березы) - *Betula Pubescens*, относящейся к клинико-фармакологической группе – растительное сырье для производства нестерильных лекарственных препаратов, согласно Государственной Фармакопеи XIV изд, были получены следующие результаты, представленные в таблице 1.



Оценка микробиологической чистоты бересты *Betula Pubescens*

Наименование образца	Количество микроорганизмов, КОЕ/г					
	Общее число аэробных бактерий		Общее число дрожжевых и плесневых грибов		Содержание санитарно-показательных микроорганизмов	
	Норма ОФС.1.2.4.000 2.18	Результат исследования	Норма ОФС.1.2.4.000 2.18	Результат исследования	Норма ОФС.1.2.4.0 002.18	Результат исследования
Субстанция растительного происхождения для производства нестерильных лекарственных препаратов - береста <i>Betula Pubescens</i>	Не более $10^4$	$2,6 \cdot 10^3$	Не более $10^2$	$4,3 \cdot 10^3$	Отсутствие <i>Escherichia coli</i> в 1 г	Не обнаружены
					Отсутствие бактерий рода <i>Salmonella</i> в 25 г	Обнаружены

С помощью экспресс-тестов (диагностических подложек RIDACOUNTR Biopharm) было обнаружено содержание санитарно-показательных микроорганизмов - бактерии рода *Salmonella* в количестве 100 КОЕ/г.

На основе полученных результатов можно сделать заключение о соответствии исследуемого образца требованиям нормативной документации. Береста *Betula Pubescens* соответствует нормам ОФС.1.2.4.0002.18 «Микробиологическая чистота» по содержанию общего числа аэробных бактерий - не более  $10^4$  КОЕ/г ( $2,6 \cdot 10^3$  КОЕ/г), для растительного сырья, используемого при производстве нестерильных лекарственных препаратов. По содержанию общего числа дрожжевых и плесневых грибов образец не соответствует нормам, так как составляет более  $10^2$  КОЕ в 1 г ( $4,3 \cdot 10^3$  КОЕ/г). Также обнаружены бактерии рода *Salmonella*, что не является нормой для растительного сырья, используемого при производстве нестерильных лекарственных препаратов.

Из вышеизложенных факторов можно сделать вывод о том, что растительное сырье, используемое при производстве нестерильных лекарственных препаратов - береста *Betula Pubescens* не соответствует ОФС.1.2.4.0002.18 «Микробиологическая чистота» [9] и требует дополнительной термической обработки перед применением в качестве растительного сырья, используемого при производстве нестерильных лекарственных препаратов.

В ходе процессов экстракции растительного сырья березы – бересты были получены экстрактивные вещества Бетулин с выходом 40% и субериновые кислоты с выходом 39% от веса абсолютной сухой бересты (3 г). После очистки Бетулина перекристаллизацией, был получен порошок белого цвета без запаха с выходом 10%.

Таким образом, в данной работе произведена оценка микробиологической чистоты бересты *Betula Pubescens* и возможностей ее использования в качестве растительного сырья для производства нестерильных лекарственных препаратов. Показана возможность упрощения выделения экстрактивных веществ из бересты, путем экстракции предварительно измельченной бересты низшими алифатическими спиртами и экономии времени на отгонке спирта из реакционной массы с помощью роторного испарителя.

Физико-химические исследования бетулина и субериновых кислот. Для подтверждения структуры экстрактивных веществ бересты были использованы следующие физико-химические методы: спектрофотометрия в УФ и видимой областях ИК-спектроскопия.

В электронном приложении к статье (рис. 1 – 3) представлены спектры экстрактивных веществ в УФ области, снятые на приборе UV-1800 Series. Образец перекристаллизованного бетулина, растворенный в этаноле, имеет шесть пиков при длинах волн 266 нм; 258 нм; 252 нм; 246 нм; 224 нм; 212 нм соответственно (рис. 1). Образцы субериновых кислот, растворенные в воде, имеют по два пика (рис. 2 - 3).

В ИК спектре бетулина наблюдается полоса поглощения, соответствующая валентным колебаниям спиртовой гидроксильной группы  $\nu(\text{O-H}) = 3402,43 \text{ см}^{-1}$ . Валентные колебания С-Н связей  $\text{CH}_2$ -групп проявляются при  $\nu(\text{C-H})_{\text{ас}} = 2916,65 \text{ см}^{-1}$ ,  $\nu(\text{C-H})_{\text{с}} = 2854,65 \text{ см}^{-1}$ , для  $\text{CH}_3$ -групп – при  $\nu(\text{C-H})_{\text{с}} = 2877,13 \text{ см}^{-1}$ . Деформационным колебаниям С-Н связей  $\text{CH}_2$ -групп соответствуют полосы поглощения при  $\delta(\text{C-H})_{\text{ас}} = 1458,18 \text{ см}^{-1}$  (плоскостное «ножничное» колебание), для  $\text{CH}_3$ -групп характеристическим является поглощение при  $\delta(\text{C-H})_{\text{с}} = 1381,03 \text{ см}^{-1}$ .

Характеристической частотой валентных колебаний двойной связи  $\text{R}_1\text{R}_2\text{C}=\text{CH}_2$  являются  $\nu(\text{C}=\text{C}) = 1635,64 \text{ см}^{-1}$ . Пик при  $\nu(\text{C-H}) = 3070,68 \text{ см}^{-1}$  соответствует валентным, а при  $\gamma(\text{C-H}) = 879,54 \text{ см}^{-1}$  – внеплоскостным деформационным колебаниям С-Н связей при углероде с двойной связью. Валентное колебание связи С-О определено в области  $1075 - 1000 \text{ см}^{-1}$  при  $\nu(\text{C-O}) = 1033,85 \text{ см}^{-1}$ .

#### Литература

1. Лигостаева Ю.В. Фармакогностическое исследование бересты и перспективы ее использования в медицине // дисс. на соискание ученой степени к. ф. н. Новосибирск: НГМУ. 2015.
2. Кузнецова С.А. Выделение бетулина из бересты березы и изучение его фармакологических и физико – химических свойств // Химия растительного сырья. 2013. №2. С.93- 100.
3. Кузнецов Б.Н. Совершенствование методов выделения, изучения состава и свойств экстрактов березовой коры // Химия в интересах устойчивого развития. 2005. №3. С.391-400.
4. Кочетова М.В. // Определение биологически активных фенолов и полифенолов в различных объектах методами хроматографии // Успехи химии. 2007. Т.76. вып.1. С.88-100.
5. Балтина Л.А. Синтез и противовоспалительная активность новых ацилпроизводных бетулина // Химико – фармацевтический журнал. 2002. №9. С.29-32.
6. Кислицын А.Н. Экстрактивные вещества бересты: выделение, состав, свойства, применение // Химия древесины. 1994. №3.
7. Кузнецов Б.Н., Левданский В.А., Шилкина Т.А., Репях С.М. Способ получения бетулина // Патент РФ. №2074867. 1997. Бюл. изобр. №7.
8. Семина Н.А., Сидаренко С.В., Ревзан С.П. Методические указания по методам контроля (МУК) 4.2.1980-04. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. 1980.
9. Государственная Фармакопея РФ XIV изд. // ОФС.1.2.4.0002.18 «Микробиологическая чистота». Москва. 2018.

# ЭКСТРАКЦИОННО-ГИДРОЛИТИЧЕСКИЙ СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ КВИЛЛАЙЕВОЙ КИСЛОТЫ - АГЛИКОНА САПОНИНОВ, И ИССЛЕДОВАНИЕ ЕГО ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ

Н.В. Мироненко, С.О. Смусева, Т.А. Брежнева, В.Ф. Селеменев

Воронежский государственный университет, г. Воронеж, natashamir@yandex.ru

Возрастающее с каждым годом число синтетических препаратов не снижает перспективу использования природных соединений. Благодаря широкому спектру биологической активности (адаптогенное, антиоксидантное, противомикробное, диуретическое, гемолитическое, гипогликемическое и др. действия) лидирующее положение среди подобных веществ занимают тритерпеновые сапонины [1-2].

Из-за сложного строения и многообразия индивидуальных соединений в суммарной фракции единого подхода к идентификации и количественному анализу сапонинов в растительном материале и производимой из него продукции нет. Одним из вариантов решения подобной задачи является гидролитическое расщепление сапонинов с целью получения агликона – сапогенина.

Получение сапогенина представляет собой сложную задачу, включающую как выбор способа и продолжительности условий гидролитического расщепления молекулы, так и дальнейшую очистку фракций.

Для получения агликонов из тритерпеновых сапонинов чаще всего используют гидролиз при повышенной температуре разбавленной серной, соляной, хлорной и концентрированной уксусными кислотами. Кислотный метод применим только в случае устойчивых агликонов, таких как олеаноловая и урсоловая кислоты, хедерагенин и некоторые другие агликоны.

Было установлено, что большое влияние на состав продукта гидролиза оказывает концентрация кислот, их сила и условия проведения эксперимента (время контакта, нагревание). Установлено, что оптимальной смесью является 12М соляная кислота, этиловый спирт 50%, вода (в соотношении 4:7,35:6,65) при нагревании (80<sup>0</sup>С).

Полученная квиллайевая кислота (агликон) проанализирована физико-химическими методами: проведена идентификация методом ТСХ, методом неводного потенциометрического титрования определено процентное содержание основного вещества в полученной фракции (88%), проведен анализ УФ – и ИК-спектров сапонинов и их агликона.

Анализ хроматографических характеристик позволил рекомендовать систему для элюирования агликона следующего состава: петролейный эфир - хлороформ- ацетон (20:20:5). Полнота расщепления молекулы сапонины была достаточна для установления структуры углеводов, входящих в его молекулу – методом тонкослойной хроматографии были идентифицированы D-глюкоза ( $R_f = 0,8$ ), D-ксилоза ( $R_f = 0,28$ ) и D-глюкуроновая кислота ( $R_f = 0,65$ ).

## Литература

1. Guclu-Ustundag O. // Critical Reviews in Food Science and Nutrition. 2007. №47. Vol.3. С.231-258.
2. Mitra S., Dunga S.R. // Journal Agricultural and Food Chemistry. 1997. №45. С.1587-1595.

## АНАЛИЗ САПОНИНОВ МЫЛЬНОГО ДЕРЕВА И ИХ АГЛИКОНА СПЕКТРАЛЬНЫМИ МЕТОДАМИ

Н.В. Мироненко, С.О. Смусева, Т.А. Брежнева, В.Ф. Селеменев

Воронежский государственный университет,  
г. Воронеж, natashamir@yandex.ru

Установление природы УФ-поглощения и определения соответствующих функциональных групп соединений гликозидной природы является необходимым условием для их дальнейшего исследования: область научных работ, проводимых с тритерпеновыми сапонинами, чаще всего включает проведение полного или частичного гидролиза, а также получение производных, обладающих различной биологической активностью. Подобные манипуляции связаны непосредственно с углеводными остатками молекулы, количество и природа которых может значительно различаться в структурах индивидуальных сапонинов. Поэтому особое внимание целесообразно уделять функциональным группам наиболее устойчивой части молекулы – ее агликону.

Использование УФ-спектрофотометрии для определения сапонинов возможно благодаря наличию двойной связи в структуре агликона. Метод основан на способности сапонинов и их окрашенных комплексов поглощать монохроматический свет при определенной длине волны.

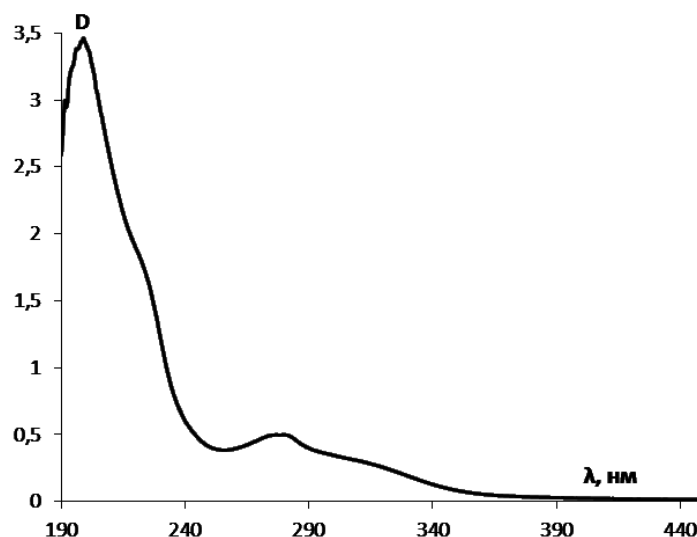


Рис. 1. УФ-спектр поглощения водного раствора сапонина.

На полученных кривых (рис. 1) наблюдаются локальные максимумы поглощения при  $\lambda=193,0$  и  $\lambda=280,5$  нм. Анализ литературных данных [1] позволил отнести максимум при 193,0 нм ( $\epsilon=4400$ ) к  $\pi-\pi^*$ -переходу в двойной связи системы колец агликона – квиллаевой кислоты. Данный максимум позволяет определять содержание сапонинов в растворе независимо от структуры и количества углеводных остатков.

Второй максимум поглощения низкой интенсивности обусловлен  $n-\pi$ -переходом в карбонильных группах агликона и углеводных остатков. Положение и интенсивность данного максимума не позволяет сделать однозначного вывода о его природе.

Для подробного анализа спектров и повышения их чувствительности в случае исследования таких сложных молекул гликозидной структуры требуются дополнительные методы и приемы, одним из которых является дифференциальная спектрофотометрия.

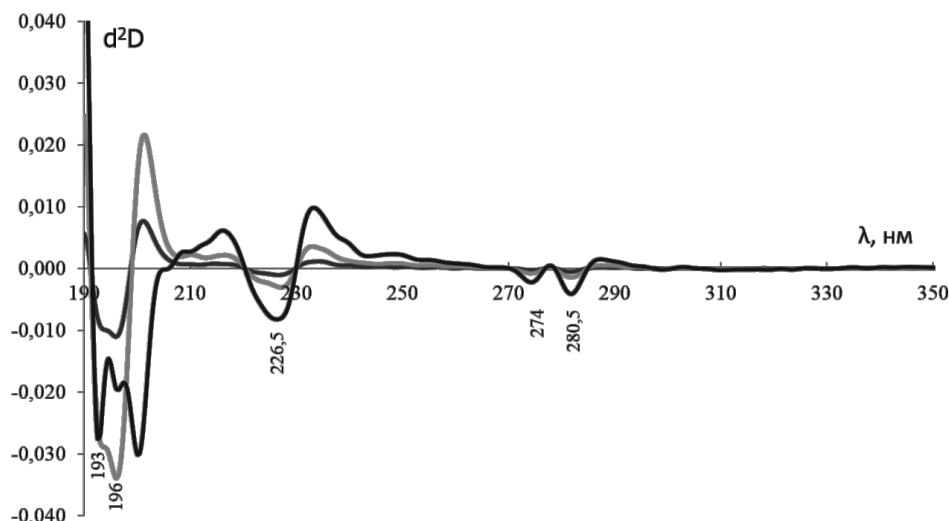


Рис. 2. Дифференциальные спектры поглощения.

Помимо максимума 193,0 нм, присутствующего в основном спектре, выявлен максимум при  $\lambda=196$  нм (рис. 2). С увеличением числа конденсированных колец, образующих делокализованную систему  $\pi$ -электронов, происходит длинноволновое смещение спектров, соответствующих этим переходам. Появление алкильного заместителя в бензольном кольце приводит к сдвигу спектра поглощения в направлении больших длин волн и возрастанию его интенсивности (в результате смещения электронной плотности вдоль оси связи при действии индуктивного и резонансного механизмов). Из [2] известно, что карбонильная группа поглощает в двух областях: при  $\lambda=190$  и  $\lambda=274-280$  нм с меньшей энергией перехода. Таким образом, в спектре сапонины максимум при 193 нм отвечает за поглощение карбонильных групп, 196 нм – соответствует поглощению двойной связи. В общем спектре наблюдается один суммарный максимум, определение по которому сапонинов в пересчете на агликон некорректно в случае наличия карбонильных групп в их структуре. Положение полосы карбонильной группы зависит от природы заместителя. Увеличение размера углеводородного радикала (числа алкильных групп) приводит к батохромному сдвигу и увеличению интенсивности поглощения. Дифференциальный максимум при 226,5 нм обусловлен наличием сопряженных групп  $C=O$  в углеводной цепочке молекулы сапонины, при 274, 280,5 нм – наличием свободных карбонильных групп в молекуле сапонины. Полосы при 274, 280,5 нм соответствуют  $n-\pi^*$  переходам и определяются только в областях больших концентраций, давая суммарный неразделенный максимум в общем спектре. Сопряженные карбонильные группы (в жирных кислотах) определяются батохромным сдвигом полосы  $\pi-\pi^*$  (от 180 до 193 нм) и гипсохромным сдвигом  $n-\pi$  перехода – от 279 до 226,5 нм (т.е. сближению полос поглощения в спектре).

#### Литература

1. Браун Д. // Спектроскопия органических веществ. М.: Мир. 1992. 300 с.
2. Анисимова Н.А. // Идентификация органических соединений: учебное пособие. Горно-Алтайск: РИО ГАГУ. 2009. 95 с.

## ИЗВЛЕЧЕНИЕ МАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ ИЗ ВОДНЫХ РАСТВОРОВ ПРИ ВЫСАЛИВАНИИ ХЛОРИДОМ НАТРИЯ

А.В. Хрыкина, Д.Р. Атнагулова, Д.Г. Черкасов

Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени  
Н.Г. Чернышевского, г. Саратов, dgcherkasov@mail.ru

Масляная кислота и её водные растворы находят широкое применение в синтезе душистых веществ для парфюмерии и ароматических добавок в пищевой промышленности, пластификаторов для лаков и эмульгаторов, в экстракционных, в том числе и нетрадиционных, системах для выделения ионов различных металлов, в частности, щелочно-земельных (кальция, стронция, бария) при очистке от них редкоземельных элементов, для обеззоливания (удаление солей кальция, например при декальцинировании кож) [1-4]. Соли масляной кислоты предложено использовать в качестве эффективных кормовых добавок в животноводстве и птицеводстве. Масляная кислота считается одним из возобновляемых экологически чистых видов топлива завтрашнего дня благодаря высокому содержанию энергии, которое может решить экологические проблемы, включая выбросы парниковых газов, глобальное потепление и изменение климата [5, 6]. Поэтому потребности в промышленном производстве масляной кислоты возрастают с каждым годом.

В последние годы большое внимание уделяется биохимическому методу получения масляной кислоты в результате маслянокислого брожения из-за его большей экологичности и практически неограниченной сырьевой базе, поскольку в производстве можно использовать различные виды лигноцеллюлозной биомассы [5, 6]. Получаемую этим методом масляную кислоту часто называют «биомасляной». Потребители предпочитают биомасляную кислоту, особенно используемую в производстве пищевых добавок или фармацевтических продуктов [5]. Несмотря на очевидные преимущества, этот метод получения остается малорентабельным и неконкурентоспособным. Основная причина состоит в низких концентрациях масляной кислоты (обычно до 8 мас.%) в ферментационных растворах, поскольку ее концентрирование и выделение традиционными методами, например, дистилляцией, не является эффективным ввиду высокой температуры кипения кислоты (163°C). Поэтому внимание исследователей обращено к методам, позволяющим решить указанную задачу. Для выделения масляной кислоты из ферментационных растворах предложено использовать различные методы, включая жидкостную экстракцию, экстрактивную ферментацию, электродиализ, перапорацию и высаливание [7, 8]. Высаливание при добавлении различных солей в такие растворы относится к наиболее простым в техническом исполнении и наименее затратным методам, позволяющим концентрировать биомасляную кислоту в образующуюся отдельную жидкую фазу при температурах, близких к нормальным. В этом случае задача состоит в подборе соли, которая была бы эффективным высаливателем биомасляной кислоты из ферментационных растворов.

В немногочисленных работах [7, 8] сделаны попытки подобрать эффективные высаливатели биомасляной кислоты. В работе [7] исследуется возможность выделения масляной кислоты из модельных растворов, содержащих масляную и уксусную кислоты, под действием различных солей ( $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ ,  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ ,  $\text{CaCl}_2$ ). Авторы пришли к мнению, что наиболее эффективен в качестве высаливателя  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  в сочетании с экстракцией этанолом остаточных количеств масляной кислоты. В работе [8] изучали влияние ряда хлоридов ( $\text{NaCl}$ ,  $\text{KCl}$ ,  $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{CaCl}_2$ ) на разбавленные смеси воды и масляной кислоты. Установлено, что значение коэффициента распределения масляной кислоты в исследованных системах уменьшается в ряду  $\text{CaCl}_2 > \text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O} > \text{NaCl} > \text{KCl}$ . Коэффициент распределения масляной кислоты в тройной системе хлорид кальция –

вода – масляная кислота будет немного уменьшаться с повышением температуры в интервале 15-45°C. При 15°C  $\text{Сон}$  равен 21.41, а при 45°C – 16.89. К сожалению, в работах [7, 8] не приводятся фазовые диаграммы изученных тройных систем соль – вода – масляная кислота при каких-либо температурах.

На наш взгляд, подбор оптимальных солей и условий проведения процесса концентрирования масляной кислоты из ферментационных растворов наиболее эффективно проводить путем анализа фазовых диаграмм тройных систем, включающих соль, воду и масляную кислоту. В литературе найдены три работы [9-11], в которых приводятся фазовые диаграммы систем соль – вода – масляная кислота. Авторы [9] исследуют влияние хлорида натрия на двойную жидкостную систему вода – масляная кислота. Методом изотермического титрования на диаграмме системы хлорид натрия – вода – масляная кислота при 25°C определено положение монотектического треугольника и бинадальной кривой. На поле расслоения были построены четыре ноды, расходящиеся веером в сторону двойной системы вода – соль. Однако авторы не рассчитали коэффициент распределения масляной кислоты.

В работе [10] приведены изотермы фазовых состояний тройной системы хлорид калия – вода – масляная кислота при 5.0, 25.0, 50.0 и 80.0°C и рассчитаны коэффициенты распределения масляной кислоты между равновесными жидкими фазами монотектического состояния при указанных температурах. С повышением температуры коэффициент распределения увеличивается и при 80.0°C  $\text{Сон}$  имеет максимальное значение, равное 36.3. В [11] на основе анализа фазовой диаграммы показана низкая эффективность при использовании нитрата цезия для высаливания масляной кислоты.

Таким образом, в литературе предложены некоторые соли, пригодные для высаливания масляной кислоты. Очевидно, что наиболее выгодным для высаливания будет использование наиболее дешёвых промышленных солей, к которым, несомненно, относится хлорид натрия. К сожалению, изучение влияния данной соли на фазовое поведение системы вода – масляная кислота было проведено только при 25.0°C [9], коэффициент распределения масляной кислоты не определён. Цель нашего исследования – оценить эффективность использования хлорида натрия для получения биомасляной кислоты путем изучения фазовых равновесия в трехкомпонентной системе хлорид натрия – вода – масляная кислота и нахождения зависимости коэффициента распределения масляной кислоты от температуры.

Модифицированным визуально-политермическим методом в интервале температур от 10 до 60°C изучены фазовые равновесия в смесях компонентов тройной системы хлорид натрия – вода – масляная кислота, составы которых изменялись по трем сечениям концентрационного треугольника. Сечения 1 и 2 характеризовались постоянным соотношением масс воды и кислоты и переменным содержанием соли. Политермы фазовых состояний этих сечений аналогичны (рис.1). Две плавных кривые разделяют поля монотектики  $\ell_1 + \ell_2 + S$ , расслаивания  $\ell_1 + \ell_2$  и гомогенных растворов  $\ell$ . Смеси компонентов по сечению 3 характеризовались постоянным соотношением масс воды и хлорида натрия, переменным содержанием масляной кислоты. На политерме этого сечения две плавные кривые отделяют поля насыщенных растворов  $\ell_2 + S, \ell_1 + S$  и монотектики  $\ell_1 + \ell_2 + S$  (рис. 1). Следует обратить внимание, что с повышением температуры указанные кривые немного сближаются, т.е. поле монотектики сужается.

Используя политермические данные на треугольнике состава были построены треугольники монотектического состояния при 10.0, 20.0, 30.0, 40.0, 50.0 и 60.0°C (рисунки не приводятся). При этих температурах графически были определены составы жидких фаз монотектического состояния. Количественной характеристикой эффекта высаливания органического растворителя из водных растворов является коэффициент распределения, который рассчитывали как отношение его концентраций в органической и водной фазах монотектики при различных температурах. На рисунке 2 представлена зависимость коэффициента распределения масляной кислоты от температуры в изучаемой нами системе.

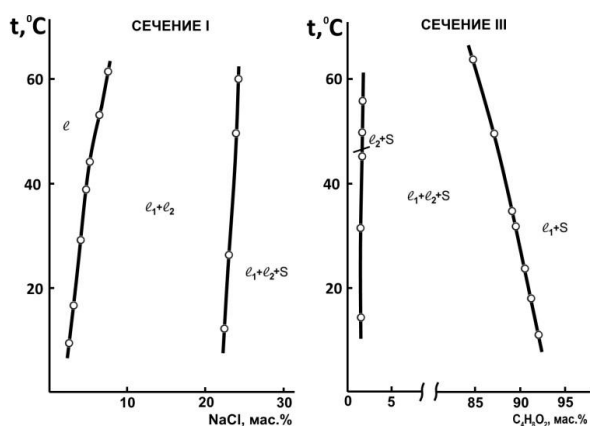


Рис. 1. Политермы фазовых состояний тройной системы хлорид натрия – вода – масляная кислота по сечениям I и III треугольника состава.

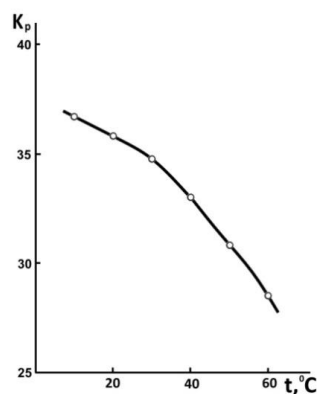


Рис. 2. Зависимость коэффициента распределения масляной кислоты от температуры в системе хлорид натрия – вода – масляная кислота.

Видно, что с повышением температуры коэффициент распределения масляной кислоты незначительно уменьшается (рис. 2). Этот факт можно объяснить конкурирующим влиянием двух эффектов. С одной стороны, повышение температуры способствует увеличению взаимной растворимости двух жидких фаз, поскольку двойная система вода – масляная кислота находится в состоянии скрытого расслаивания и характеризуется тенденцией к образованию ВКТР. С другой стороны, повышение температуры обычно способствует усилению эффекта высаливания различными солями водно-органических систем, поскольку с увеличением температуры возрастает их растворимость в воде. В случае хлорида натрия его растворимость в воде практически не увеличивается с повышением температуры и поэтому его высаливающий эффект незначителен. Он нивелируется первым эффектом, связанным с увеличением растворимости компонентов системы с повышением температуры. При 25.0°C коэффициент распределения равен 35.2 при содержании масляной кислоты в органической фазе около 93 мас.%, что позволит эффективно концентрировать и выделять биомасляную кислоту из её разбавленных водных растворов с помощью высаливания хлоридом натрия.

#### Литература

1. Кнунянц И.Л. Хим. энциклопедия // М.: Сов. энциклопедия. 1988-1998. Т.1-5.
2. Черкасов Д.Г. // Изв. Саратов. ун-та. Нов.сер. Сер. Химия. Биология. Экология. 2008. Т.8. №2. С.28-36.
3. Черкасов Д.Г. // Изв. Саратов. ун-та. Нов.сер. Сер. Химия. Биология. Экология. 2009. Т.9. №2. С.36-40.
4. Cherkasov D.G., Smotrov M.P., Ilin K.K. // Rus. J. of Applied Chem. 2008. Vol.81. №2. P.218-222.
5. Ajay K.J., Jianzheng L., Yixing Yu., Nawraj B. and Binling Ai. // Int. J. Agric. Biol. 2014. Vol.16. №5. P.1019-1024.
6. Dwidar M., Park J.-Y., Mitchell R. J., Sang, B.-I. // The Scientific World J. 2012. P.1-10.
7. Fu H., Wang X., Sun Y., Yan L., Shen J., Wang J., Yang S.-T., Xiu Z. // Separation and Purification Technol. 2017. Vol.180. P.44-50.
8. Dan W., Hao C., Ling J., Jin C., Zhinan X., Peilin C. // Chin. J. Chem. Eng. 2010. Vol.18. №4. P.533-537.
9. Крупаткин И.Л., Роженцова Е.П. // Изв. вузов. Химия и хим. технология. 1971. Т.14. №8. С.1196-1199.
10. Cherkasov D.G., Ilin K.K. // Rus. J. of Applied Chem. 2009. Vol.82. №5. P.920-924.
11. Cherkasov D.G., Chepurina Z.V., Ilin K.K. // Rus. J. Phys. Chem. A. 2015. Vol.89. №8. P.1396-1401.



## СОСТАВ И АКТИВНОСТЬ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ПОЛЫНИ ОДНОЛЕТНЕЙ В УСЛОВИЯХ БЕЛАРУСИ

А.Г. Шутова<sup>1</sup>, С.Н. Шиш<sup>1</sup>, П.С. Шабуня<sup>2</sup>, С.А. Фатыхова<sup>2</sup>, А.В. Башилов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГНУ «Центральный ботанический сад НАН Беларуси», г. Минск,  
anna\_shutova@mail.ru

<sup>2</sup>ГНУ «Институт биоорганической химии НАН Беларуси», г. Минск,  
iboh.lfhi@rambler.ru

Полынь однолетняя (*Artemisia annua* L.) – представитель семейства Asteraceae, интерес к которому возник в связи с выделением из него в 1970-х годах китайскими учеными высокоэффективного противомаларийного соединения — артемизинина, показавшего высокую эффективность в терапии малярии, резистентной к другим фармпрепаратам. Однако данное растение может служить источником и других ценных биологически активных соединений благодаря высокому содержанию эфирного масла и фенольных соединений в надземной массе.

Содержание эфирного масла в надземной массе полыни однолетней варьирует в пределах от 0.04 до 1.9 % [1]. Анализ литературных данных показывает, что в составе эфирного масла *A. annua* L. из разных стран присутствуют артемизиакетон, 1,8-цинеол, артемизиаспирт, камфора,  $\alpha$ -пинен,  $\beta$ -кариофиллен [2]. Показано, что состав эфирного масла зависит от хемотипа и находится под генетическим контролем, однако может в значительной степени варьировать в зависимости от месяца и года сбора растений, места произрастания, а также обработки химическими и биологическими.

Полынь может служить источником не только артемизинина и эфирного масла, но и других биологически активных веществ. Например, в полыни однолетней обнаружены флавоноиды: 4-метиловый эфир кверцетина, флавоны, 2,2-дигидрокси-6-метоксихромен и 2,2,6-тригидроксихромен, хризопленетин, кастицин, эвкапин, артемитин [3].

Поскольку в литературе отсутствуют данные о перспективах использования данного растения в Беларуси в качестве источника биологически активных соединений, целью данной работы была оценка состава эфирного масла и фенольных соединений, выделенных из надземной массы полыни однолетней, выращенной в центральной агроклиматической зоне Беларуси.

Растения полыни однолетней выращивались на опытном участке Центрального ботанического сада НАН Беларуси. Образцы собирались в фазе бутонизации и фазе цветения, высушивались и далее подвергались биохимическому анализу. Эфирное масло выделяли методом водно-паровой дистилляции согласно Государственной Фармакопее РБ [4]. Оптимальное соотношение сырья и воды при гидродистилляции 1:30, время гидродистилляции – не более 1 часа. Полученное масло для удаления остатка воды обрабатывали безводным сульфатом натрия. Антимикробную активность определяли методом бумажных дисков.

Разделение компонентов эфирного масла проведено на газовом хроматографе Agilent 6890N с масс-селективным детектором Agilent 5975 в режиме ионизации электронами. Анализ хроматограмм и масс-спектров проводили с использованием компьютерного обеспечения Agilent MSD ChemStation D 02.00.275 (AgilentTechnologiesInc., USA).

Для анализа содержания флавоноидов и гидроксикоричных кислот был выбран метод количественного экстракционно–спектрофотометрического определения суммарного содержания гидроксикоричных кислот в присутствии флавоноидов в экстрактивных веществах растений [5]. Для определения общего содержания ФС применяли метод Фолина-Чокальтеу [6]. Для калибровки использовали галловую кислоту в диапазоне концентраций 0.05–0.75 г/л.

Анализ содержания фенольных кислот методом ВЭЖХ проводили в экстрактах полыни, полученных двукратной экстракцией 96% этанолом. Для количественного и качественного анализа был использован хроматограф Agilent 1200 с диодно-матричным и масс-спектрометрическим детекторами. Разделение компонентов проб проводили на колонке ZORBAX Eclipse Plus C18 (2.1×150 мм; 1.8 мкм) при температуре +40°C. Детекция при длине волны 330 нм. В качестве подвижной фазы А использовали 0.15 об.% раствор уксусной кислоты в деионизованной воде (pH 3.5); подвижной фазы В – 100% ацетонитрил. Скорость потока – 0.3 мл/мин. Был использован градиентный режим элюирования. Время анализа 32 минут. Для расчета содержания фенольных кислот были использованы стандарты хлорогеновой и кофейной кислоты. Содержание ди- и три-кофеилхиновых кислот определяли в пересчете на кофейную кислоту. Производные кофейной кислоты были идентифицированы по масс-спектрам, которые содержали характерные ионы  $[M+H]^+$  с m/z 517 для дикофеоилхиновых кислот и с m/z 679 для трикофеоилхиновой кислоты. Также масс-спектры этих соединений содержали характерный фрагмент с m/z 163, появляющийся при отщеплении кофейной кислоты. Наличие этих соединений в экстракте полыни согласуется с литературными данными [7]. Полученные результаты обработаны с помощью статистического пакета программ M.Excel и Stadia 8.0. Повторность опыта четырехкратная.

Эфирное масло полыни представляло собой желтую жидкость с приятным отчасти пряным запахом. Выход эфирного масла из 100 г высушенной надземной массы полыни однолетней составлял от 0.13 до 0.35 мл в зависимости от фазы развития растения.

В составе эфирного масла согласно данным, полученным методом ГХ (таблица 1) преобладали изоартемизиякетон и  $\beta$ -селинен, причем содержание изоартемизиякетона несколько увеличивалось к фазе цветения, а содержание  $\beta$ -селинена, напротив, снижалось. Однако эти изменения составляли не более 10 %.

Таблица 1.

Состав эфирного масла полыни однолетней

Соединение	Время выхода, мин	Содержание, в % от общего количества	
		фаза бутонизации	фаза цветения
$\beta$ -мирцен	7.68	4.12	4.22
1,8-цинеол	8.42	1.56	1.64
изоартемизиякетон	8.95	51.1	54.63
(-)- камфора	10.33	6.84	6.73
(+/-)-лавандулол	10.50	0.97	0.87
(+)- $\alpha$ -лонгипинен	13.28	0.80	0.84
бензил-2-метилбутарат	13.63	0.67	0.64
(E)- $\beta$ -кариофиллен	14.19	1.70	1.68
(E)- $\beta$ -фарнезен	14.46	0.44	0.40
(-)-гермакрен D	14.98	0.94	0.84
$\beta$ -селинен	15.11	17.8	16.31
бергамотол	16.55	1.13	1.65
(-)-изоаромадендрен	16.68	0.61	0.59
(-)- $\alpha$ -копаен	16.79	1.07	1.03

Эфирное масло полыни однолетней проявляло антибактериальную активность в отношении ряда бактерий (табл.2).

Таблица 2.

## Антимикробная активность эфирного масла полыни однолетней

Культура	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	<i>Erwinia herbicola</i>	<i>Bacillus megaterium</i>	<i>Pseudomonas putida</i>
Диаметр зоны ингибирования, мм	20±2	35±4	25±3	15±2

Для растений полыни однолетней, выращенных на опытном участке отдела биохимии и биотехнологии растений Центрального ботанического сада НАН Беларуси, было установлено высокое содержание фенольных соединений (табл. 3). При этом методом количественного экстракционно–спектрофотометрического определения суммарного содержания гидроксикоричных кислот в присутствии флавоноидов в экстрактивных веществах растений было показано преимущественное накопление гидроксикоричных кислот в надземной части полыни однолетней.

Таблица 3.

Фенольные соединения *A. annua*, мг/г сухого растительного сырья

Группы соединений	Содержание, мг/г сухого растительного сырья
Гидроксикоричные кислоты	20.3±1.1
Флавоноиды	4.5±0.1
Фенольные соединения	28.4±2.7

Результаты хроматографического анализа также подтвердили преобладающее содержание гидроксикоричных кислот в спиртовых экстрактах растительного сырья полыни однолетней (табл. 4).

Таблица 4.

Фенольные кислоты растений *A. annua*, мг/г сухого растительного сырья

Хлорогеновая кислота	Кофейная кислота	Дикофеоилхинная кислота			3-кофеоилхинная кислота	Общее количество фенольных кислот
		Изомер 1	Изомер 2	Изомер 3		
5.93	-	7.14	6.13	0.78	0.15	20.13

Таким образом, оценен состав биологически активных соединений в условиях центральной агроклиматической зоны Беларуси. Показано, что в надземной массе полыни однолетней накапливается эфирное масло в количестве до 0.35 мл/100 г сухого растительного сырья, что является достаточно высоким показателем. Установлены особенности состава эфирного масла полыни однолетней при культивировании в Беларуси. В качестве основного компонента в эфирном масле обнаружен изоартемизиякетон, содержание которого составляло более 50 %. Также показано присутствие в эфирном масле значительных количеств β-селинена, β-мирцена и камфоры. В составе фенольных соединений надземной массы полыни однолетней преобладают фенольные кислоты, а именно хлорогеновая и изомеры дикофеоилхинной кислоты. Установлена достаточно высокая антимикробная активность эфирного масла *A. annua* в отношении ряда бактериальных культур.

## Литература

1. Коновалов Д.А., Хамилонов А.А. // Биологически активные соединения полыни однолетней. Эфирное масло. Фармация и фармакология. 2016. Т.4. С.4-33.
2. Жигжитжапова С.В., Жигжитжапова С.В., Рандалова Т.Э., Раднаева Л.Д., Раднаева Л.Д. // Фундаментальные исследования. 2014. №12-11. С.2383-2387.
3. Yang S.-L., Roberts M.J., O'Neill F., Bucar J.D. Flavonoids and Chromenes from *Artemisia annua* L. *Phytochemistry*. 1995. Vol.38. №1. P.255-257.
4. Государственная фармакопея Республики Беларусь. В 2 томах. Минск. 2012. Т.1. 201 с.
5. Косман В.М., Зенкевич И.Г. // Растительные ресурсы. 2001. Т.37. №4. С.123-129.
6. Ikawa M., Schaper T.D., Dollard C.A., Sasner J.J. // *J. Agric. Food Chem.* 2003. Vol.51. P.1811-1813.
7. Bourgou S. et al. // *Food Research International*. 2017. Vol.99. №1. P.702-710.

## СОДЕРЖАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В ЛИСТЬЯХ ЛОФАНТА АНИСОВОГО

Е.А. Юртаева<sup>1</sup>, И.П. Ремезова<sup>1</sup>, С.А. Лужнова<sup>1</sup>, А.Г. Тырков<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ  
Минздрава, г. Пятигорск, tyrkova.katerina@yandex.ru

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Астраханский государственный университет» Министерства науки и  
высшего образования, г. Астрахань

Лофант анисовый (*Lophanthus anisatus Benth.*) – многолетнее травянистое растение, высотой 1 м семейства Яснотковые (*Lamiaceae*), относящееся к роду мяты (*Agastache*), к отряду *Agastache* [1].

В лечебных целях используют всю надземную часть растения. Исследованиями последних лет установлено, что его применяют при заболеваниях нервной, сердечно-сосудистой систем, желудочно-кишечного тракта, печени, мочевыводящих путей, для удаления камней из печени и почек, а также для повышения иммунитета [2-4].

В тоже время необходимо отметить, что лофант анисовый не применяется в официальной медицине, так как недостаточно изучен химический состав его экстрактивных веществ. Рядом исследований установлено, что в траве лофанта анисового содержится эфирное масло (2.4-2.6%), основными компонентами которого являются метилхавикол, изоэвгенилметилловый эфир, лименон [5-7], флавоноиды в пересчете на лютеолин (2.6%), дубильные вещества в пересчете на танин (8.55%), тритерпеновые кислоты в пересчете на урсоловую кислоту (5,1%), органические кислоты в пересчете на яблочную кислоту (0.77%), аскорбиновая кислота (0.11%) [8,9]. Поэтому лофант анисовый может представлять в перспективе ценное сырье для создания эффективных лекарственных средств.

Данные литературы свидетельствуют о том, что трава лофанта анисового содержит флавоноиды и аминокислоты [8].

Наличие флавоноидов и аминокислот в листьях лофанта анисового подтверждали с помощью качественных реакций: проба Брианта и нингидриновая проба, реакция с солями железа (III), реакция с 10 % спиртовым раствором щелочи.

С помощью ТСХ удалось установить природу некоторых фенольных соединений в листьях лофанта анисового. Нами была использована системы растворителей: хлороформ-этиловый спирт-вода (14:6:0.2).

Детектирование пятен на хроматограммах проводили с использованием УФ-света (365 нм) с последующей обработкой алюминия хлорида раствором 5%.

Таблица 1.

Результаты хроматографического анализа фенольных соединений в спиртовых извлечениях из листьев лофанта анисового

Название вещества	Значение R <sub>f</sub>	Окраска пятна в УФ-свете	Окраска после обработки алюминия хлорида спиртовым раствором 5%
Кофейная кислота	0.33± 0.02	светло-голубая	зеленовато-серая
Рутин	0.41± 0.02	бурая	желто-зеленая
Кверцетин	0.83± 0.02	желтая	желто-бурая
Лютеолин	0.71± 0.02	желтая	желто-зеленая

На полученных хроматограммах с применением СО обнаружены рутин (R<sub>f</sub> 0.41 ± 0.02), лютеолин (R<sub>f</sub> 0.71 ± 0.02), кверцетин (R<sub>f</sub> 0.90± 0.02), кофейная кислота (R<sub>f</sub> 0.33 ± 0.02).

Для обнаружения аминокислот в листьях лофанта анисового нами был проведен анализ спиртового извлечения. В качестве растворителя использовали 40%, 70%, 96% спирт этиловый с целью обнаружить аминокислоты с различной степенью полярности.

Наличие свободных аминокислот в спиртовых растворах (40%, 70%, 96%) листьев лофанта анисового устанавливалось с помощью качественной реакции с раствором нингидрина 0.2%, которая во всех трёх извлечениях была положительной.

Для установления природы аминокислот нами был использован метод ТСХ в системе растворителей н-бутанол-уксусная кислота-вода (4:1:5).

Таблица 2.

Результаты хроматографического анализа аминокислот в спиртовых извлечениях из листьев лофанта анисового

№ п/п	Название аминокислот	Извлечение спирт 40%	Извлечение спирт 70%	Извлечение спирт 96%
1	пролин	0.29±0.02	0.33±0.02	0.32±0.02
2	орнитин	0.22±0.02	0.20±0.02	0.23±0.02
3	треонин	0.28±0.02	0.25±0.02	0.26±0.02
4	глутаминовая кислота	0.33±0.02	0.32±0.02	0.30±0.02
5	серин	0.25±0.02	0.23±0.02	0.27±0.02
6	аргинин	0.22±0.02	0.18±0.02	0.21±0.02

Представленные данные свидетельствуют о том, что все аминокислоты: пролин, орнитин, треонин, глутаминовая кислота, серин, аргинин обнаруживаются в извлечениях спирта 40, 70, 96%.

Для количественного определения суммы флавоноидов в извлечении из листьев использовали дифференциальную спектрофотометрию по реакции комплексообразования флавоноидов с алюминия хлорида раствором 5%.

Таблица 3.

Результаты количественного определения суммы флавоноидов в спиртовом извлечении из листьев лофанта анисового ( $A_{ct}=0.390$ )

Навеска листьев, г	Оптическая плотность испытуемого раствора	Содержание флавоноидов, %	Метрологические характеристики
2.0256	0.514	6.0	$\bar{X}=5.79\%; S^2=0.03;$ $S=0.16; S_{\bar{x}}=0.09;$ $\Delta x=\pm 0.39; \epsilon=\pm 6.82\%$
2.0385	0.518	5.9	
2.0026	0.581	5.5	

Количественное определение свободных аминокислот в спиртовых растворах (40%, 70%, 96%) листьев лофанта анисового устанавливалось с помощью метода спектрофотометрии по реакции с раствором нингидрина 0.2%.

Таблица 4.

Количественное определение аминокислот в извлечении из листьев травы лофанта анисового

№ п/п	Навеска, г	Оптическая плотность	X	Метрологические характеристики
Раствор экстракта в спирте этиловом 40%				
1	2.2569	0.25	0.09	$\bar{X}=0.08; S^2=0.001;$ $S=0.04; S_{\bar{X}}=0.01;$ $\Delta x=\pm 0.04; \Delta \bar{X}=\pm 0.04;$ $\varepsilon=\pm 1.83\%; \bar{\varepsilon}=\pm 0.02\%$
2	2.2998	0.28	0.01	
3	2.2018	0.21	0.12	
4	2.2099	0.23	0.05	
5	2.2410	0.30	0.09	
6	2.2311	0.26	0.09	
Раствор экстракта в спирте этиловом 70%				
1	2.2013	0.30	1.94	$\bar{X}=1.88; S^2=0.13;$ $S=0.36; S_{\bar{X}}=0.06;$ $\Delta x=\pm 0.38; \Delta \bar{X}=\pm 0.16;$ $\varepsilon=\pm 1.35\%; \bar{\varepsilon}=\pm 0.01\%$
2	2.1989	0.32	1.84	
3	2.2020	0.36	2.11	
4	2.1996	0.34	1.94	
5	2.2011	0.36	1.18	
6	2.2018	0.35	2.21	
Раствор экстракта в спирте этиловом 96%				
1	2.2014	0.35	2.32	$\bar{X}=2.03; S^2=0.35;$ $S=0.59; S_{\bar{X}}=0.04;$ $\Delta x=\pm 0.62; \Delta \bar{X}=\pm 0.1;$ $\varepsilon=\pm 0.80\%; \bar{\varepsilon}=\pm 0.007\%$
2	2.2021	0.38	2.46	
3	2.2011	0.32	1.22	
4	2.2015	0.35	1.32	
5	2.2016	0.35	2.39	
6	2.2018	0.33	2.46	

Из данных таблицы видно, что количественное содержание аминокислот в извлечении из листьев лофанта анисового составляет для извлечения 40% -0.08, для извлечения 70%- 1.88, для извлечения 96%-2.03.

## Литература

1. Черепанов С.К. Сосудистые растения России и сопредельных государств // СПб.: Мир и семья. 1995. 990 с.
2. Буданцев А.Л., Лесиовская Е.Е. Дикорастущие полезные растения России // СПб.: Изд-во СПХФА. 2001. 663 с.
3. Хлебцова Е.Б., Сомотруева М.А., Тырков А.Г., Магомедов М.М., Иглина Э.М., Кондратенко Е.И. Иммунотропные свойства флавоноидов лофанта анисового // Фармация. 2012. №3. С.46-48.
4. Иглина Э.М., Хлебцова Е.Б., Сомотруева М.А., Тырков А.Г., Магомедов М.М. Экспериментальное изучение влияния флавоноидов лофанта анисового на психоэмоциональный статус // Международный журнал экспериментального образования. 2011. №3. С.138-139.
5. Великородов А.В., Ковалев В.Б., Тырков А.Г., Дегтярев О.В. Изучение химического состава и противогрибковой активности эфирного масла *Lophantusanisatum benth* // Химия растительного сырья. 2010. №2. С.143-146.
6. Великородов А.В., Тырков А.Г., Абделаал Х.А.А., Фурсов В.И. Выделение эфирного масла из лофанта анисового и изучение его химического состава. Вестник Алтайского государственного аграрного университета. 2009. Т.85. №10. С.66-71.
7. Ковалев В.Б., Тырков А.Г., Великородов А.В., Носачев С.Б., Дегтярев О.В. Способ получения и состав эфирного масла из лофанта анисового // Патент РФ № 2433166. Оpubл. Б.И. № 31 от 10.11.2011 г. 2011.
8. Чумакова В.В., Попова О.И. Изучение фенольных соединений травы лофанта анисового // Фармация. 2011. №3. С.20-22.
9. Чумакова В.В., Попова О.И. Лофант анисовый (*Agastache foeniculum L.*) – перспективный источник получения лекарственных средств // Фармация. 2013. №1. С.39-44.

**Секция  
«Наноматериалы в химии,  
биологии, медицине»**

# Устные доклады

## ИССЛЕДОВАНИЕ СВЯЗЫВАНИЯ ДНК-АПТАМЕРОВ К EGFR С РАЗЛИЧНЫМИ РАКОВЫМИ КЛЕТКАМИ, ЭКСПРЕССИРУЮЩИМИ EGFR ИНТЕРФЕРОМЕТРИЧЕСКИМ МЕТОДОМ

Р.Ш. Алиева, Е.Г. Завьялова, А.М Копылов

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова,  
химический факультет, Россия, Москва, ruqiwa\_eva@mail.ru

Аптамеры - перспективный класс узнающих элементов, обладающих высокой аффинностью и специфичностью к своей мишени, которые очень перспективны в терапии и в диагностике различных заболеваний, включая рак.

Рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) представлен в избыточных количествах практически во всех опухолях эпителиального происхождения и является привлекательной мишенью для противоопухолевой терапии. Известны аптамеры, которые специфически связываются с EGFR.

Для изучения кинетики связывания аптамера с клетками раковых линий, использованы 48-звенные биотинилированные ДНК-аптамеры к EGFR, иммобилизованные на стрептавидиновом биосенсоре. Исследования были проведены с различными клеточными линиями, экспрессирующими EGFR, такие как рак кожи (A431), головного мозга (U-87), груди (MCF7), а также эмбриональные клетки почки (HEK293). Согласно опубликованным данным самая высокая экспрессия EGFR у клеточной линии A431 (4682 TPM), а самая низкая у HEK293 (3,6 TPM) и MCF7(2,5 TPM) [1].

С помощью интерферометрического метода измерено молекулярное взаимодействие в режиме реального времени. Определены кинетические константы скорости ассоциации и диссоциации, а также вычислены кажущиеся константы диссоциации вышеперечисленных клеток с ДНК-аптамерами к EGFR. Показано, что увеличением экспрессии EGFR в клетках, уменьшается кажущаяся константа диссоциации, следовательно, увеличивается аффинность. Самая высокая аффинность у линии A431, которая лучше связывается с ДНК-аптамерами к EGFR из-за высокой экспрессии-EGFR, и низкие, соответственно, у HEK293 и MCF7.

### Литература

1. <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000146648-EGFR/cell>

*Работа выполнена при поддержке гранта РФФ № 18-74-10019.*



# РАСЧЕТ КОЭФФИЦИЕНТА ТЕРМИЧЕСКОГО РАСШИРЕНИЯ ДЛЯ РАСПЛАВОВ ЩЕЛОЧНЫХ МЕТАЛЛОВ И ПРОГНОЗ ЕГО ДЛЯ РАСПЛАВА ФРАНЦИЯ

И.К. Гаркушин, О.В. Лаврентьева, Я.А. Андреева

Самарский государственный технический университет, г. Самара, gik49@yandex.ru

Щелочные и щелочноземельные металлы входят в состав современных жидкометаллических теплоносителей, которые находят широкое применение в химической промышленности, металлургии, атомной энергетике [1, 2]. Для применения таких материалов важное значение имеют физико-химические свойства [3-5], в том числе термические, термодинамические и др., которые могут быть получены как с помощью эксперимента, так и расчетными методами. Применение полуэмпирических и эмпирических зависимостей позволяет решить задачи, связанные с большими экспериментальными трудностями, и расширить базу данных по свойствам различных веществ. Применение приближенных методов особенно плодотворно в тех случаях, когда они общие, т.е. применимы к разнообразным свойствам различных веществ; надежные, т.е. позволяют с удовлетворительной точностью оценить ту или иную величину; достаточно простые и их применение не требует большой затраты времени [6, 7].

Представлено аналитическое описание коэффициента термического расширения расплавов щелочных металлов. В качестве исходных данных использованы числовые значения  $\alpha_p$ , приведенные в [8]. Применен первый сравнительный метод расчета М.Х. Карапетьянца [6]. Для аналитического описания выбирались уравнения, отвечающие критериям – максимальный коэффициент корреляции и минимальное среднеквадратичное отклонение. Аналитическое описание выполнено с помощью пакетов программ Table Curve 2D производства фирмы Jandel scientific<sup>TM</sup> и Microsoft Excel для Windows 98 производства фирмы Microsoft Corporation<sup>TM</sup>.

Изотермическим методом описана взаимосвязь коэффициента термического расширения расплавов щелочных металлов  $\alpha_p(M)$  с порядковым номером  $s^1$ -элемента  $\alpha_p = f(Z)$  (рис.).

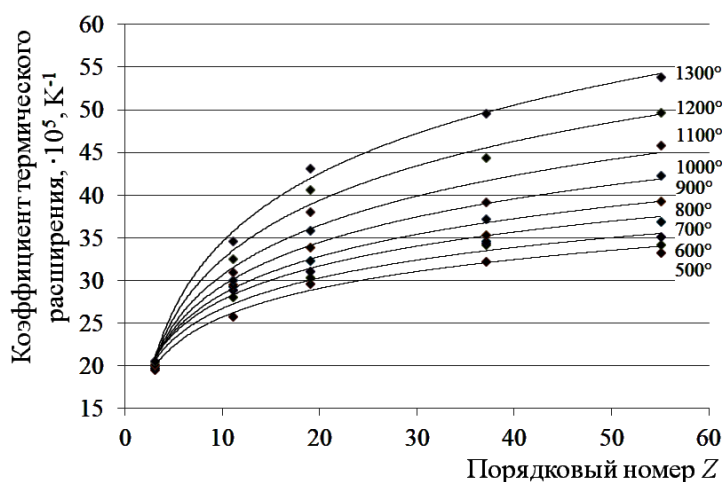


Рис. Графическая зависимость  $\alpha_p(M)$  от порядкового номера  $s^1$ -элемента.

Получено уравнение  $\ln(\alpha_p) = a + b/Z^{0.5}$ , где  $Z$  – порядковый номер  $s^1$ -элемента;  $\alpha_p$  – коэффициент термического расширения,  $\text{K}^{-1}$ ;  $a$  и  $b$  – коэффициенты. Характеристики уравнения и полученные числовые значения  $\alpha_p$  представлены в табл. 1.

Таблица 1.

Результаты аналитического описания взаимосвязи  $\alpha_p(M)$  с порядковым номером  $Z$ 

Температура, К	Коэффициент корреляции $R$	Среднеквадратичное отклонение $\sigma$ , $\cdot 10^5, K^{-1}$	Коэффициенты в уравнении		Значение $\alpha_p(Fr) \cdot 10^5, K^{-1}$
			$a$	$b$	
500	0.9930	0.5892	3.6696	-1.2433	34.34
600	0.9962	0.4630	3.7191	-1.2799	35.94
700	0.9987	0.2849	3.7466	-1.3010	36.86
800	0.9993	0.2166	3.7880	-1.3763	38.11
900	0.9921	0.8256	3.8483	-1.4920	39.98
1000	0.9878	1.1815	3.9370	-1.6637	42.89
1100	0.9934	1.0862	4.0747	-1.9305	47.83
1200	0.9925	1.2540	4.1586	-2.0608	51.30
1300	0.9962	1.0243	4.2789	-2.2618	56.62

Проведено аналитического описания зависимости коэффициента термического расширения расплавов щелочных металлов от температуры. В результате получено уравнение  $(\alpha_p/Z)^{-1} = a + bT^2$ , где  $T$  – температура, К (табл. 2).

Таблица 2.

Результаты аналитического описания взаимосвязи  $\alpha_p(M)$  с температурой  $T$ 

Щелочной металл	Коэффициенты в уравнении		Коэффициент корреляции $R$	Среднеквадратичное отклонение $\sigma \cdot 10^5, K^{-1}$
	$b$	$b$		
Литий	0.1541	$-4.92 \cdot 10^9$	0.9956	0.0291
Натрий	0.4191	$-5.78 \cdot 10^8$	0.9637	0.6383
Калий	0.6767	$-1.43 \cdot 10^7$	0.9981	0.2795
Рубидий	1.2368	$-2.79 \cdot 10^7$	0.9764	1.1553
Цезий	1.7611	$-4.45 \cdot 10^7$	0.9978	0.4485

Изменение коэффициента термического расширения расплава франция в зависимости от температуры имеет аналогичный характер и описывается уравнением  $(\alpha_p/Z)^{-1} = 2,8937 + (-6,7 \cdot 10^7)T^2$ , для которого ( $R = 0,9959$ ;  $\sigma \cdot 10^5 = 0,4872 K^{-1}$ ).

## Литература

1. Боришанский В.М., Кутателадзе С.С., Новиков И.И., Федынский О.С. // Жидкометаллические теплоносители. М.: «Атомиздат». 1967. 299 с.
2. Ажажа В.М., Гнедая И.Л. // Вопросы атомной науки и техники. 2006. №1. Серия: Вакуум, чистые материалы, сверхпроводники Т.15. С.184-194.
3. Гаркушин И.К., Лаврентьева О.В., Андреева Я.А. // Бутлеровские сообщения. 2017. Т.52. №12. С.129-133.
4. Гаркушин И.К., Лаврентьева О.В., Андреева Я.А., Яковлев В.М. // Бутлеровские сообщения. 2018. Т.54. №4. С.34-39.
5. Гаркушин И.К., Лаврентьева О.В., Андреева Я.А. // Бутлеровские сообщения. 2018. Т.55. №8. С.92-101.
6. Карапетьянц М.Х. Методы сравнительного расчета физико-химических свойств. М.: Химия. 1965. 403 с.
7. Викторов М.М. Методы вычисления физико-химических величин и прикладные расчеты // Л.: Химия. 1977. 360 с.
8. Быстров П.И., Каган Д.Н., Кречетова Г.А., Шпильрайн Э.Э. Жидкометаллические теплоносители тепловых труб и энергетических установок // М.: Наука. 1988. 263 с.

Работа выполнена в рамках базовой части государственного задания СамГТУ. Проект № 4.5534.2017/8.9.

# АНАЛИТИЧЕСКОЕ ОПИСАНИЕ ПЛОТНОСТИ РАСПЛАВОВ СИСТЕМЫ LiF-NaF И РАСЧЕТ ЕЕ ОТ ТЕМПЕРАТУРЫ ЭВТЕКТИКИ ДО 1130 К

И.К. Гаркушин, О.В. Лаврентьева, Я.А. Андреева, А.С. Никитина

Самарский государственный технический университет, г. Самара, gik49@yandex.ru

Солевые смеси находят применение в качестве расплавляемых электролитов химических источников тока, расплавов-растворителей неорганических веществ, теплоаккумулирующих материалов, флюсов для сварки и пайки [1-4]. Одним из важных свойств применяемых расплавов является их плотность. В литературе [5, 6] в основном приводятся данные по плотности расплавов при сравнительно высоких температурах, а для эвтектических составов данные зачастую отсутствуют. Целью представленной работы является аналитическое описание плотности для различных составов системы LiF-NaF, расчет плотности расплава для эвтектического состава и плотности выше ликвидуса на 5° и до 1130 К.

Аналитическое описание выполнено с помощью пакетов программ Table Curve 2D производства фирмы Jandel scientific<sup>TM</sup> и Microsoft Excel для Windows 98 производства фирмы Microsoft Corporation<sup>TM</sup>. При выборе уравнения должно соблюдаться требование:  $R \rightarrow \max$ ,  $\sigma \rightarrow \min$ , где  $R$  – коэффициент корреляции,  $\sigma$  – среднее квадратичное отклонение. В качестве исходных данных использованы числовые значения плотности, приведенные в [5].

Температурные зависимости плотности расплавов смесей системы LiF-NaF являются прямолинейными  $\rho = a + bT$  (рис. 1), где  $T$  – температура, К. Результаты описания и характеристики уравнения представлены в табл. 1.

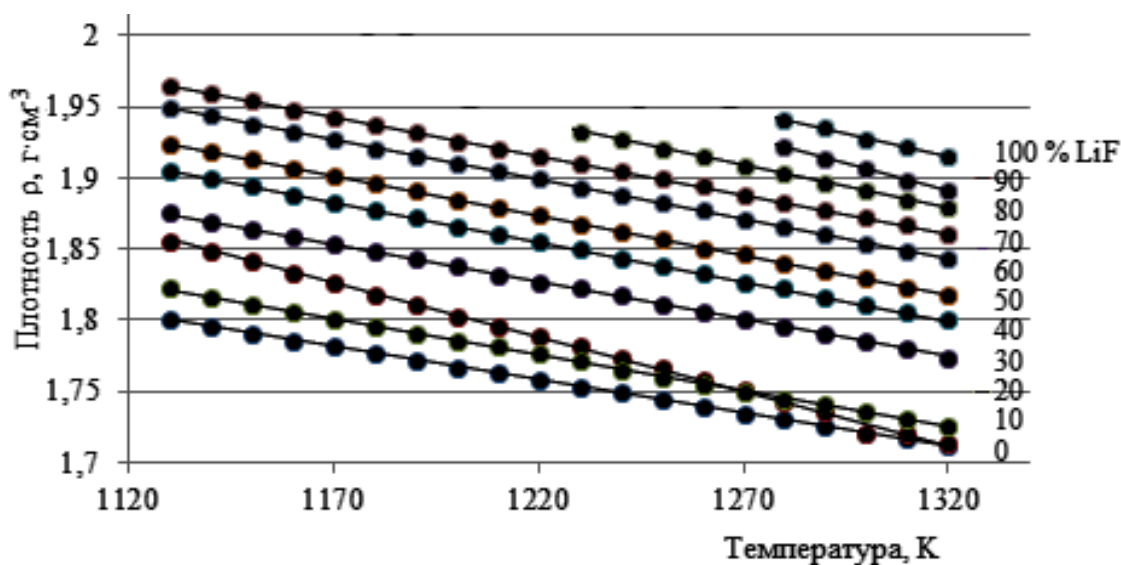


Рис. 1. Зависимость плотности смеси LiF-NaF от температуры.

По полученному уравнению экстраполированием числовые значения плотности расплавов смесей системы LiF-NaF (0-20 % мол. LiF, выделены курсивом), отсутствующие в справочной литературе. Плотность расплава эвтектической смеси (61 % мол. LiF, 39 % мол. NaF, 649 °C) рассчитаны интерполированием для изотерм (табл. 2, выделение жирным курсивом).

Для эвтектики получено уравнение  $\rho = 2.5253 + (-0.00055)T$  ( $R = 0.99996$ ;  $\sigma = 0.00028$ ).

Таблица 1.

Результаты аналитического описания зависимости  $\rho(\text{LiF-NaF})$  от температуры  $T$ 

Содержание LiF, % мол.	Коэффициент корреляции $R$	Среднеквадратичное отклонение $\sigma$	Коэффициенты в уравнении	
			$a$	$b$
0	0.99965	0.00024	2.7732	-0.00065
10	0.99967	0.00028	2.9202	-0.00078
20	1.00000	0.00000	2.6710	-0.00060
30	0.99996	0.00029	2.5787	-0.00054
40	0.99996	0.00028	2.5802	-0.00056
50	0.99996	0.00028	2.5570	-0.00056
60	0.99996	0.00029	2.5322	-0.00055
70	0.99995	0.00030	2.4710	-0.00053
80	0.99995	0.00028	2.3965	-0.00051
90	0.99922	0.00173	2.7144	-0.00076
100	0.99995	0.00028	2.3296	-0.00047

Таблица 2.

Результаты расчета  $\rho(\text{LiF-NaF})$ 

$T, \text{K}$	Содержание LiF, % мол.											
	100	90	80	70	<b>61 (e)</b>	60	50	40	30	20	10	0
1130	1.800	1.856	1.821	1.875	<b>1.902</b>	1.905	1.924	1.949	1.964	1.993	2.039	2.039
1140	1.795	1.849	1.816	1.869	<b>1.897</b>	1.900	1.919	1.944	1.959	1.987	2.031	2.032
1150	1.791	1.841	1.811	1.864	<b>1.891</b>	1.894	1.913	1.938	1.954	1.981	2.023	2.026
1160	1.786	1.833	1.806	1.859	<b>1.885</b>	1.888	1.907	1.932	1.948	1.975	2.015	2.019
1170	1.781	1.826	1.801	1.854	<b>1.880</b>	1.883	1.902	1.927	1.943	1.969	2.008	2.013
1180	1.777	1.818	1.796	1.848	<b>1.874</b>	1.877	1.896	1.921	1.937	1.963	2.000	2.006
1190	1.772	1.811	1.791	1.843	<b>1.869</b>	1.872	1.891	1.916	1.932	1.957	1.992	2.000
1200	1.767	1.803	1.786	1.838	<b>1.863</b>	1.866	1.885	1.910	1.926	1.951	1.984	1.993
1210	1.763	1.795	1.781	1.832	<b>1.858</b>	1.861	1.879	1.905	1.921	1.945	1.976	1.987
1220	1.758	1.788	1.776	1.827	<b>1.852</b>	1.855	1.874	1.899	1.916	1.939	1.969	1.980
1230	1.753	1.780	1.771	1.822	<b>1.847</b>	1.850	1.868	1.893	1.910	1.933	1.961	1.974
1240	1.749	1.773	1.765	1.817	<b>1.841</b>	1.844	1.863	1.888	1.905	1.927	1.953	1.967
1250	1.744	1.765	1.760	1.811	<b>1.836</b>	1.838	1.857	1.882	1.899	1.921	1.945	1.961
1260	1.739	1.758	1.755	1.806	<b>1.830</b>	1.833	1.851	1.877	1.894	1.915	1.937	1.954
1270	1.734	1.750	1.750	1.801	<b>1.825</b>	1.827	1.846	1.871	1.888	1.909	1.930	1.948
1280	1.730	1.742	1.745	1.796	<b>1.819</b>	1.822	1.840	1.865	1.883	1.903	1.922	1.941
1290	1.725	1.735	1.740	1.790	<b>1.814</b>	1.816	1.835	1.860	1.877	1.897	1.914	1.935
1300	1.720	1.727	1.735	1.785	<b>1.808</b>	1.811	1.829	1.854	1.872	1.891	1.906	1.928
1310	1.716	1.720	1.730	1.780	<b>1.803</b>	1.805	1.823	1.849	1.867	1.885	1.898	1.922
1320	1.711	1.712	1.725	1.774	<b>1.797</b>	1.800	1.818	1.843	1.861	1.879	1.891	1.915

На  $T$ - $x$  диаграмме системы LiF-NaF (рис. 2) разграничены изотермой 1130 К области известных значений плотности из литературы [5] (выше изотермы) и область выше ликвидуса на 5° и ниже 1130 К.

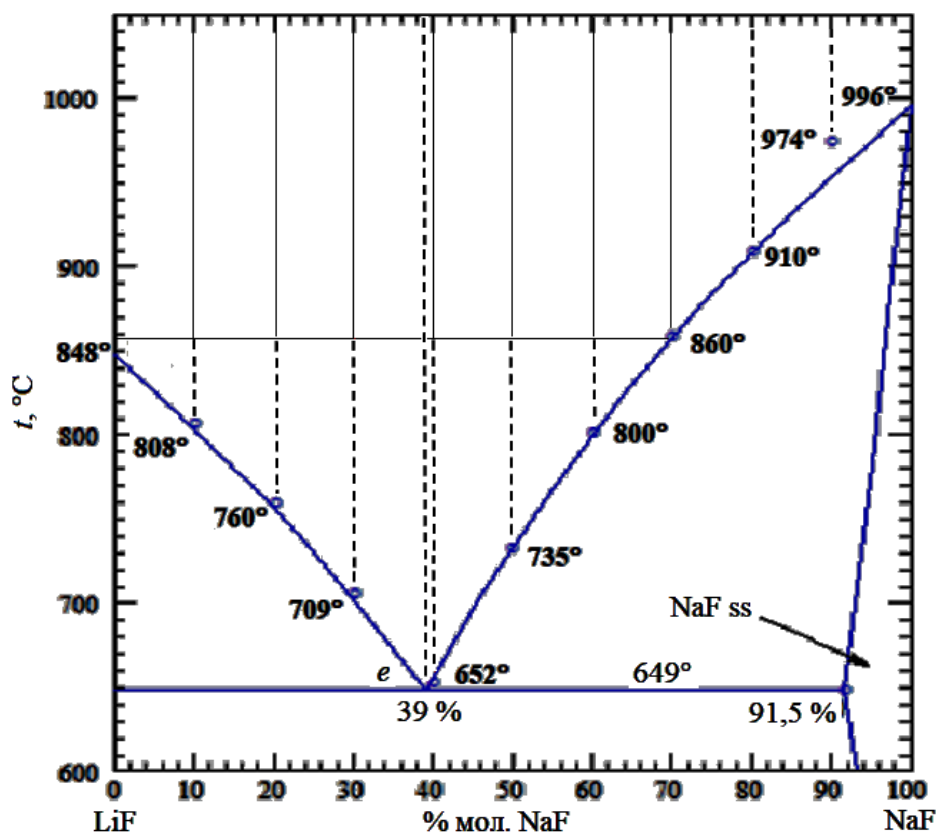


Рис. 2.  $T$ - $x$  диаграмме системы LiF-NaF (область рассчитанных значений плотности выделена пунктирной линией).

#### Литература

1. Коровин Н.В., Скундина А.М. Химические источники тока: Справочник // М.: Изд-во МЭИ. 2003. 740 с.
2. Васина Н.А., Грызлова Е.С., Шапошникова С.Г. Теплофизические свойства многокомпонентных систем // М.: Химия. 1984. 112 с.
3. Делимарский Ю.К., Барчук Л.П. Прикладная химия ионных расплавов // Киев: Наук. Думка. 1988. 192 с.
4. Морачевский А.Г., Справочник по расплавленным солям // Химия. 1971. Т.1. 168 с.
5. Janz G.J., Garner G.L., Krebs U., Tomkins R.P.T. Fluorides and mixtures. Electrical conductance, density, viscosity, and surface tension data // J. Phys. Chem. Ref. 1974. Vol.3. P.81.
6. ACerS-NIST. Phase Equilibria Diagrams. CD-ROM Database. Version 3.1.0. American Ceramic Society // National Institute of Standards and Technology [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://ceramics.org/>. Дата обращения: 02.03.2019.

*Работа выполнена в рамках базовой части государственного задания СамГТУ. Проект № 4.5534.2017/8.9.*

# СИНТЕЗ МАГНИТНЫХ СОРБЕНТОВ НА ОСНОВЕ НАНОЧАСТИЦ МАГНЕТИТА И ГУМИНОВЫХ КИСЛОТ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ ДЛЯ СОРБЦИИ ФЕНОЛЬНЫХ ЭКОТОКСИКАНТОВ

А.С. Губин, П.Т. Суханов, А.А. Кушнир

Воронежский государственный университет инженерных технологий,  
г. Воронеж, goubinne@mail.ru

Применение природных соединений в качестве сорбентов является современным подходом к концентрированию, извлечению экотоксикантов или очистке природных сред от различных загрязнителей. Среди природных сорбентов наибольшее применение находят различные глинистые материалы, угольные сорбенты, хитозаны, сорбенты на основе целлюлозы, лигнина и ряд других. Отдельную группу составляют гуминовые кислоты (ГК) – вещества, присутствующие во многих природных объектах: в почве, торфе, буром угле, донных отложениях и сапропеле. ГК содержат в своем составе большое количество функциональных групп, большая часть из которых приходится на группы кислотного характера – карбоксильные и гидроксильные (в основном фенольные) [1]. В ГК также содержатся азотсодержащие функциональные группы, определяющие основные свойства.

Фенолы являются широко распространенными экотоксикантами, оказывающих различное действие, в зависимости от заместителя. Фенолы и нитрофенолы проявляют общетоксическое действие, хлорфенолы помимо общетоксического действия характеризуются, как и большинство галогенпроизводных, канцерогенным действием [2]. В последнее время особый интерес представляют алкилированные фенолы – в основном нонилфенолы и октилфенолы из-за сходства структуры с гормонами, в частности с 17-β-эстрадиолом. Попадание алкилфенолов в одные объекты часто приводит к эндокринным нарушениям у водных организмов.

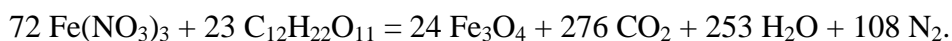
Для обеспечения извлечения сорбента из матрицы аналита, ускорения массообмена обычно применяют сорбенты с магнитным ядром [3]. Чаще всего в качестве магнитного ядра применяются наночастицы Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> и Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>. Частицы Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> являются более предпочтительными, поскольку характеризуются более высокой намагниченностью насыщения.

Выделение ГК проводили из бурого угля, сапропеля (озеро Чистое, Воронежская область), чернозема (Воронежская область) и торфа (Рязанская область) путем щелочной экстракции. Предварительно проводили декальцинирование образца соляной кислотой, далее добавляли 0,1 М раствор NaOH. Далее полученную смесь встряхивали и отстаивали, затем центрифугировали и подкисляли. Полученный осадок ГК промывали и высушивали.

В качестве объектов для изучения сорбции на ГК были выбраны 12 наиболее часто встречающихся в природных и сточных водах фенолов: фенол (ФЛ), 2-хлорфенол (2-ХФ), 4-хлорфенол (4-ХФ), 2,4-дихлорфенол (2,4-ДХФ), 2,4,6-трихлорфенол (2,4,6-ТХФ), пентахлорфенол (ПХФ), 2-нитрофенол (2-НФ), 4-нитрофенол (4-НФ), 2,4-динитрофенол (2,4-ДНФ), 2,4,6-тринитрофенол (2,4,6-ТНФ), гваякол (ГЛ), нонилфенол (НЛФ).

Синтез магнитного сорбента осуществляли в два этапа: получение наночастиц Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> и их покрытие ГК, выделенными из природных источников.

Наночастицы Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> получали гидротермальным способом из сахарозы и Fe(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>·9 H<sub>2</sub>O по реакции:



Синтез сорбента проводили в автоклаве, куда помещали деионизированную воду, в которой растворяли C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>O<sub>11</sub> и Fe(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>. Смесь нагревали до 350 – 380 °С при

давлении около 14 атм в течение 4 часов. Синтезированные частицы  $Fe_3O_4$  извлекали магнитом из автоклава, помещали в колбу, заполненную бидистиллированной водой, нагретой до  $90^\circ C$ , добавляли раствор гидроксида аммония до pH 10 и выделенные из природного источника ГК. Перемешивали в течение 3 часов. Извлекали частицы  $Fe_3O_4$ , покрытые ГК с помощью магнита.

Исследования полученного сорбента проводили с применением ИК-спектроскопии, сканирующей и просвечивающей микроскопии, намагниченность насыщения устанавливали с применением вибрационного магнетометра, содержание COOH и OH-групп определяли по методу Бозма [4], количество азота – по методу Кьельдаля. В ИК-спектре присутствовали максимумы около 576 (колебания связи C-O), 1030 (колебания связей O-H), 1210 и 1705 (колебания карбоксильных групп), а также 2841 и 2920  $cm^{-1}$ , характерные для  $CH_3$ - и  $CH_2$ -групп. Колебания азотсодержащих групп наиболее выражены у чернозема и сапропеля в области 1600 – 1625  $cm^{-1}$ , у сорбента на основе бурого угля такие колебания выражены слабо. Максимальное содержание азотсодержащих групп установлено в ГК, полученных из сапропеля, минимальное – из бурого угля. В целом, сапропель и чернозем содержат максимальное количество OH-, COOH-групп и азотсодержащих функциональных групп, торф занимает промежуточное положение, а бурый уголь содержит минимальное количество функциональных групп, определяющих сорбционные свойства ГК.

Свойства синтезированных магнитных сорбентов на основе ГК представлены в Таблице 1.

Таблица 1.

Свойства магнитных сорбентов на основе гуминовых кислот

Наименование сорбента	Размер частиц сорбента, нм	Намагниченность насыщения, $emu/g$	Количество COOH-групп, $mmol/g$	Количество OH-групп, $mmol/g$	Содержание азота, %
$Fe_3O_4@СП$	28 – 47	32	2,82	8,17	4,3
$Fe_3O_4@ЧЗ$	29 – 50	31	3,58	3,51	3,4
$Fe_3O_4@ТФ$	34 – 50	36	2,65	2,18	1,5
$Fe_3O_4@БУ$	32 – 49	34	1,84	1,61	0,6

Намагниченность насыщения полученных наночастиц  $Fe_3O_4$  составила 65  $emu/g$ , сорбентов на основе ГК – 31 – 36  $emu/g$ . Размер частиц  $Fe_3O_4$  по данным просвечивающей микроскопии составил 14 – 20 нм, размер частиц сорбентов – 25 – 50 нм, однако большая часть частиц образовывала агрегаты из 3 – 5 частиц, по данным сканирующей микроскопии их размер составлял 60 – 150 нм. Удельная площадь сорбентов составила 61 – 77  $m^2/g$ .

Сорбцию фенолов магнитными сорбентами проводили из растворов ( $V = 10 cm^3$ ) с различными значениями pH от 3 – 11, соответствующим устойчивости магнитных частиц на основе ГК [5]. Масса сорбента составляла 0,05 г. Установлено, что максимальная эффективность сорбции достигается при pH 3 – 4. При таких значениях pH большинство фенолов на 98 – 100 % находятся в молекулярной форме. При повышении pH эффективность сорбции существенно снижается. Полученные изотермы сорбции относятся к классу изотерм Ленгмюра.

При сорбции фенолов на полученных магнитных сорбентах максимальные степени извлечения достигнуты для наиболее гидрофобных пентахлорфенола и нонилфенола. Наименьшей степенью извлечения характеризуется фенол, который является наиболее гидрофильным в ряду изучаемых соединений. Установлена корреляция между степенью извлечения и величиной  $\log P$ . Степени извлечения фенолов на магнитных сорбентах представлены в Таблице 2.

Таблица 2.

Степени извлечения фенолов при сорбции на магнитных сорбентах на основе гуминовых кислот

Вещество	Степени извлечения, %			
	Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> @СП	Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> @ЧЗ	Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> @ТФ	Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> @БУ
ФЛ	61	52	49	47
2-ХФ	65	56	53	50
4-ХФ	65	57	53	51
2,4-ДХФ	71	62	57	56
2,4,6-ТХФ	77	70	68	65
ПХФ	89	84	82	78
2-НФ	68	56	52	50
4-НФ	76	65	56	53
2,4-ДНФ	78	68	57	54
2,4,6-ТНФ	81	69	58	56
ГЛ	64	56	52	49
НЛФ	94	89	87	85

Сорбционное равновесие при извлечении фенолов достигается за различное время. Для наиболее гидрофильных фенолов за 30 минут, для гидрофобных фенолов – около 60 минут. Десорбция раствором NaOH (рН 10) достаточно быстро (15 – 20 мин.) протекает для гидрофильных фенолов и медленно (до 60 – 80 мин.) для гидрофобных. Величины предельной сорбции составили 57 мг/г для фенола до 521 мг/г для пентахлорфенола.

#### Литература

1. Холодов В.А., Ярославцева Н.В., Константинов А.И., Перминова И.В. // Почвоведение. 2015. №10. С.1222.
2. Толмачева В.В., Апяри В.В., Кочук Е.В., Дмитриенко С.Г. // Журн. аналит. химии. 2016. Т.70. №4.С.339.
3. Michałowicz J., Duda W. // Polish J. of Environ. Stud. 2007. Vol.16. №3. P.347-362.
4. Koesnarpadi S., Santosa S.J., Siswanta D., Rusdiarso B. // Indones. J. Chem. 2017. Vol.17. №2. P.274.
5. Ланин С.Н., Рычкова С.А., Виноградов А.Е., Вирысов М.Б., Власенко Е.В., Ланина К.С., Нестеренко П.Н., Хохлова Т.Д. // Сорбционные и хроматографические процессы. 2017. Т.17. №1. С.63.



## СИНТЕЗ И МОДИФИКАЦИЯ ЛЮМИНЕСЦЕНТНЫХ КВАНТОВЫХ ТОЧЕК НА ОСНОВЕ ТВЕРДЫХ РАСТВОРОВ

Д.Д. Дрозд, П.Д. Строкин, К.Ю. Пресняков, Е.С. Сперанская, И.Ю. Горячева

Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского, г. Саратов, daniild.drozd@yandex.ru

Квантовые точки (КТ) – полупроводниковые люминесцентные нанокристаллы, уникальные оптические свойства которых обусловлены их атомоподобной электронной структурой. Благодаря своим свойствам, КТ представляют интерес в качестве люминесцентного материала в различных областях науки и техники. Одним из основных преимуществ КТ на основе твердых растворов является возможность изменения длины волны максимума люминесценции нанокристаллов без изменения их физического размера [1]. Данный тип КТ отличается простотой и воспроизводимостью синтеза.

Целью нашей работы являлось изучение ряда параметров синтеза КТ на основе твердого раствора CdZnSeS, влияющих на физико-химические и оптические свойства получаемых нанокристаллов. Важно отметить, что зарубежные научные группы отдают предпочтение изучению коллоидных КТ на основе твердых растворов, не содержащих кадмий (например InP) из-за меньшей токсичности последних [2]. Однако для применения КТ в *in vitro* анализе или в областях, не связанных с живыми организмами вопрос токсичности не является критичным, а параметры КТ состава CdZnSeS (такие как ширина пика, интенсивность люминесценции) на сегодняшний момент все еще остаются лучше, чем у аналогов [3,4]. Еще одним важным преимуществом КТ данного состава является совместимость с уже существующими и отработанными методиками гидрофилизации и модификации нанокристаллов на основе CdSe.

В ходе работы была синтезирована серия образцов КТ на основе твердых растворов с длиной волны максимумов люминесценции в диапазоне 531-581 нм. За основу был взят модифицированный протокол, описанный в статье Ли [5]. В качестве реагентов металлов были взяты ацетаты Cd и Zn, инертная атмосфера достигалась за счет продувания реакционной колбы аргоном (ВЧ, ГОСТ 10157-79), предварительное вакуумирование смеси проводили при остаточном давлении не превышающем 170 кг·с/см<sup>2</sup>. В качестве образца сравнения были взяты КТ структуры ядро/оболочка состава CdSe/ZnS, синтезированные ранее по стандартизированной методике (Рис.1).

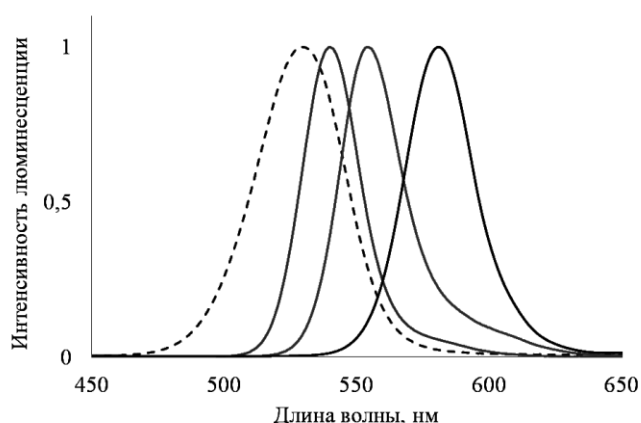


Рис. 1. Спектры люминесценции некоторых полученных образцов КТ. Пунктиром обозначен спектр образца сравнения.

При синтезе КТ варьировали температуру (в диапазоне 220-360 °С) и время формирования ядер (в диапазоне 2-30 мин), а так же соотношение исходных реагентов. Показано, что оптимальной для синтеза КТ температурой является 310 °С, а для

формирования ядер при данной температуре достаточно 5 минут. Параметром, оказывающим наибольшее воздействие на положение пика люминесценции является соотношение реагентов Cd и Zn в реакционной смеси. В полученной серии КТ соотношение Cd:Zn варьировали в диапазоне от 1:15 до 1:24. Для введения компонентов-неметаллов в реакционную смесь использовали эквимольное соотношение растворов 1,5 М S и Se в триоктилфосфине. Отношение металлов к неметаллам в реакционной смеси варьировали в диапазоне от 1:5 до 1:20 соответственно, при этом оптимальным (т.е. достаточным для формирования равномерной кристаллической структуры) было выбрано соотношение 1:15. При отклонении от оптимальных условий наблюдали уширение пика люминесценции и снижение квантового выхода люминесценции образцов, принадлежащих к одной серии.

Для полученных образцов наночастиц были исследованы такие параметры как дисперсия по размеру при помощи электронной просвечивающей микроскопии (ПЭМ) (Рис.2), устойчивость к фотохимическому обесцвечиванию, а так же подробно изучен процесс послойной пассивации поверхности более широкозонным полупроводником.

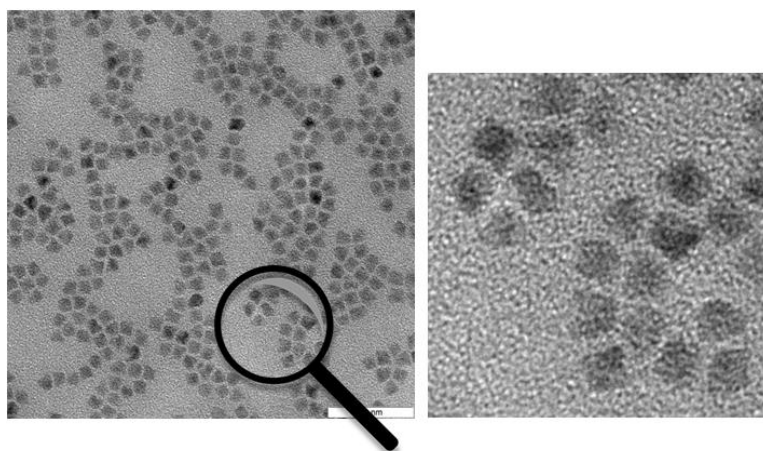


Рис. 2. Снимок ПЭМ полученных нанокристаллов.

Максимальная разница в длине волны максимума люминесценции при сохранении размера внутри одной серии составила 28 нм. Устойчивость к фотохимическому обесцвечиванию возрастает с толщиной пассивирующего слоя ZnS на поверхности нанокристалла, однако вместе с этим снижается и квантовый выход. Максимально возможный уровень пассивации поверхности при сохранении достаточного квантового выхода достигается при нанесении 4 условных оболочек ZnS. Каждая условная оболочка соответствует порции 300 мкл исходного реагента оболочки (2 мл октадецена-1, 300 мг стеарата цинка, 200 мкл 1,5 М раствора серы в триоктилфосфине).

#### Литература

1. Aubert T. et al. // Chemistry of Materials. 2013. Т.25. Вып.12. С.2388-2390.
2. Brunetti V. et al. // Nanoscale. 2013. Т.5. Вып.1. С.307-317.
3. Su Q. et al. // Advanced Science. 2018. Т.5. Вып.10. С.1800549.
4. De C.K. et al. // The Journal of Physical Chemistry C. 2018. Т.122. Вып.1. С.964-973.
5. Lee K.H. et al. // ACS nano. 2015. Т.9. Вып.11. С.10941-10949.

*Работа выполнена при финансовой поддержке гранта  
Российского фонда фундаментальных исследований № 19-33-80007.*

# ИССЛЕДОВАНИЕ СВОЙСТВ НАНОВОЛКНИСТЫХ МАТЕРИАЛОВ НА ОСНОВЕ ФТОРПОЛИМЕРОВ ДЛЯ СЕПАРАТОРОВ СВИНЦОВО- КИСЛОТНОГО АККУМУЛЯТОРА

А.А. Избасарова, М.М. Бурашникова, К.О. Тарабан

Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени  
Н.Г. Чернышевского, г. Саратов, anya.sapisheva@yandex.ru

Волокна и волокнистые материалы в настоящее время являются составляющим элементом большого количества высокопористых композиционных материалов для использования в различных областях науки и техники. Современный уровень развития промышленности позволяет получать волокна из различных веществ, обеспечивая необходимый комплекс физико-механических характеристик для каждого конкретного применения.

ЭФ-волокна и материалы, полученные на их основе, применяются в целом ряде областей: медицине, биоинженерии, электронике, в фильтрации газов и жидкостей, в создании композиционных материалов. Одним из важных объектов применения волокнистых материалов являются химические источники. Волокнистые материалы успешно используются в качестве межэлектродных сепараторов. В настоящее время в качестве сепараторов используются абсорбтивно-стеклянные матрицы. Но их характеристики полностью не отвечают всем требованиям, предъявляемым к сепараторам. Поэтому поиск модифицированных или новых материалов сепараторов для герметичных свинцово-кислотных аккумуляторов весьма актуален. Возможно использование в качестве сепарационного материала абсорбтивно-стеклянной матрицы, модифицированной полимерной мембраной, по типу АСМ-мембранный «сэндвич».

Целью нашей работы являлась разработка методики получения волокнистого материала для использования его в качестве модифицированного сепаратора в герметизированном свинцово-кислотном аккумуляторе.

Одним из методов получения волокнистых материалов является процесс электроформования. Характерные особенности процесса – возможность использования разнообразного сырья и универсальность его технологического оборудования, позволяющие формовать волокнистые материалы очень широкого ассортимента и назначения.

Для формования волокнистых материалов были выбраны следующие полимеры: сополимер тетрафторэтилена с винилидендифторидом (Ф-42 марки В и Л, ООО «ГалоПолимер Кирово-Чепецк», ГОСТ 25428-82), поливинилиденфторид (Ф-2М, ООО «ГалоПолимер Кирово-Чепецк», ТУ 2213-012-13693708-2004) и полистирол (ПС, ПАО «Нижнекамскнефтехим», ТУ 2214-126-05766801-2003).

Таблица 1.

Термодинамическая совместимость полимера и растворителя

$\delta_p, \text{ кал}\cdot\text{см}^{-3}$	F-42	F-2M	PS	F-2M + PS
$\delta_s, \text{ кал}\cdot\text{см}^{-3}$	11.9	12.03	9.13	10.57
DMF 11.8	0.01	0.05	7.12	1.23
BA 8.48	11.7	12.6	0.42	2.09
DMF/BA 1:1 10.09	2.95	3.4	1.1	0.48
DMF/BA 2:1 10.65	1.6	1.9	2.3	0.08
DMF/BA 1:2 9.53	5.6	6.25	0.4	1.04

С использованием расчетных и экспериментальных методов проведена теоретическая оценка растворимости полимеров по методу Смолла. Растворимость полимера в данной органической жидкости может реализоваться при условии:

$$(\delta_s - \delta_p)^2 \leq 1.2 \text{ кал}\cdot\text{см}^{-3} = 5.0 \text{ Дж}\cdot\text{см}^{-3}$$

Из таблицы 1 видно, что для Ф-42Ф и Ф-2М этому условию удовлетворяют растворы с чистым ДМФА, а для ПС раствор с чистым БА. Но практически было получено, что процесс устойчивого электроформования наблюдался в смеси растворителей ДМФА/БА в соотношении 1:1.

Статистический анализ научной информации о растворимости пленко- и волокнообразующих полимеров, определенной расчетным и экспериментальным способами, позволяет полагать, что прогностическая вероятность метода Смолла составляет 75-80%.

В результате устойчивого электроформования мы получили полимерные мембраны. На рисунке 1 в качестве примера представлены электронные микрофотографии поверхности полученных образцов волокнистых материалов на основе полимера Ф-2М (а) и ПС (б) полученные из растворов с 15% концентрацией.

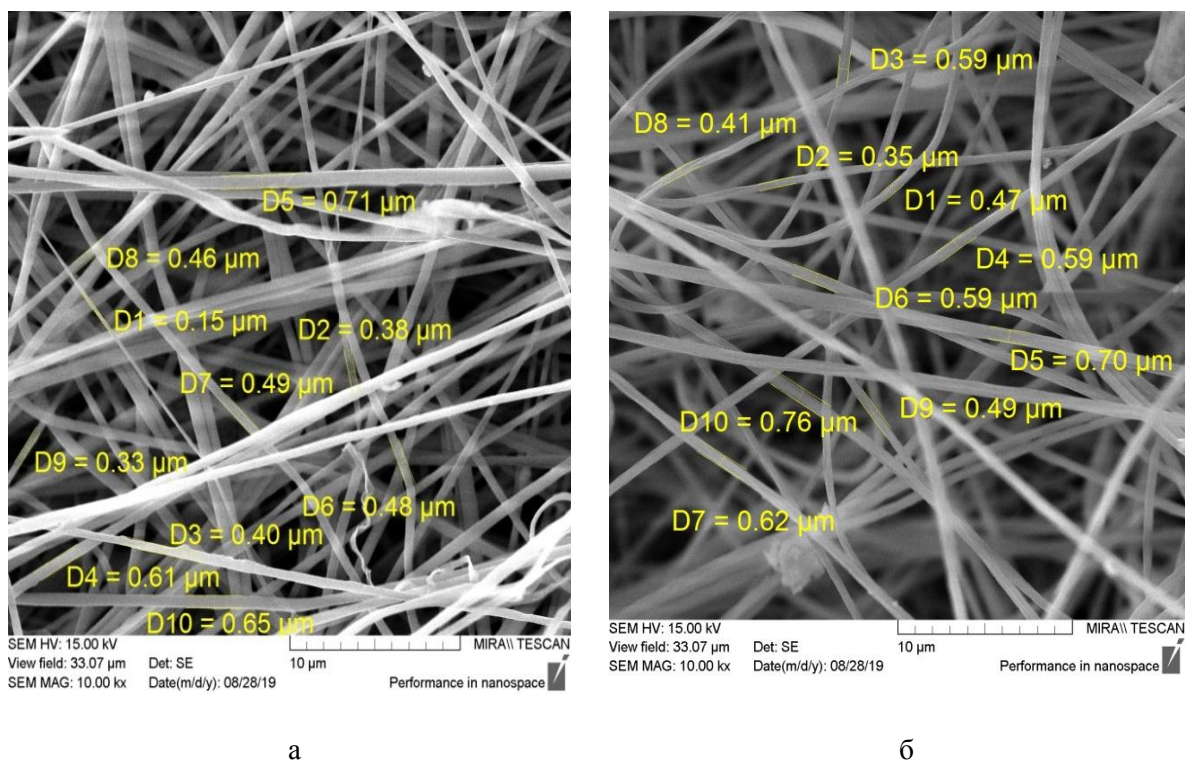


Рис. 1. Электронные микрофотографии полимерной мембраны на основе Ф-2М (а), ПС (б). Концентрация раствора 15 мас. %. Увеличение 10кх.

Из рисунка видно, что диаметр волокон находится в диапазоне от 100 до 1000 нм. Различие в диаметрах волокон позволяет формировать пористую структуру с определённым размером пор. Пористая структура является одной из важнейших характеристик сепарационных материалов. Для эффективного поглощения кислорода в аккумуляторе необходимо, чтобы пористая структура сепаратора была согласована с пористой структурой рабочих электродов. При оптимальном соотношении структуры пор сепаратора и электродов формируется единая газожидкостная сеть в межэлектродном зазоре.

Полученные полимерные мембраны могут быть использованы в качестве модифицированных сепараторов для химических источников тока.

## ПОДХОДЫ К ФРАКЦИОНИРОВАНИЮ УГЛЕРОДНЫХ НАНОЧАСТИЦ

А.А. Кокорина, А.А. Бакал, А.М. Вострикова, Д.В. Шпунтова, Р.О. Ращевская,  
Ю.А. Подколотная, М.С. Степухович, И.Ю. Горячева

Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени  
Н.Г. Чернышевского, г. Саратов, alinaa.kokorina@gmail.com

В 2004 году группой ученых [1] при проведении гель-электрофоретической очистки углеродных нанотрубок была обнаружена быстро движущаяся полоса высоколюминесцентных углеродных наноматериалов, которые были названы углеродными наночастицами (УНЧ). К настоящему моменту разработано множество подходов к синтезу УНЧ, таких как гидротермальный и микроволновый методы, лазерная абляция, пиролиз, метод дугового разряда и т.д. [2], однако ни один из этих методов не позволяет получать УНЧ однородные по размеру и свойствам. Для детального изучения свойств и структуры УНЧ, а также для обеспечения возможности их широкого применения необходимо разработать подходы к выделению отдельных или схожих по свойствам компонентов из сложной смеси продуктов реакции.

В нашем подходе мы применяли эксклюзионную колоночную хроматографию для разделения УНЧ на основе природного модифицированного полимера декстрансульфата натрия (Рис. 1А), синтезированные гидротермальным методом. Смесь УНЧ была разделена на 48 фракций объемом 0,7 мл (Рис. 1Б) [3].

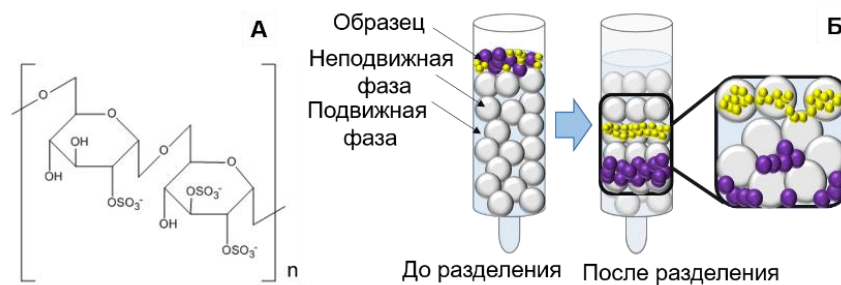


Рис. 1. Структурная формула декстран сульфата натрия (А) и схематическое изображение разделения образца с помощью колоночной эксклюзионной хроматографии (Б).

В результате фракционирования было выделено три типа УНЧ, обладающих различными спектральными характеристиками и размерами. Первый тип УНЧ (фракции 5-15) имел максимум испускания в области 420 нм, при этом полосы люминесценции имели зависимость от длины волны возбуждения, что характерно для УНЧ, размер наночастиц составлял ~ 2 нм (Рис. 2 А, Г). УНЧ второго типа (фракции 10-35) имели аналогичную зависимость полос люминесценции от возбуждения, при этом максимум испускания сместился в область 450 нм, размер составлял ~ 1 нм (Рис. 2 Б, Д). Достоверно установить размер УНЧ третьего типа (фракции 35-48) не удалось, при этом они имели спектры испускания, не зависящие от возбуждения с максимумом в области 530 нм, что может быть характерно для молекул органических флуорофоров (Рис. 2 В, Е).

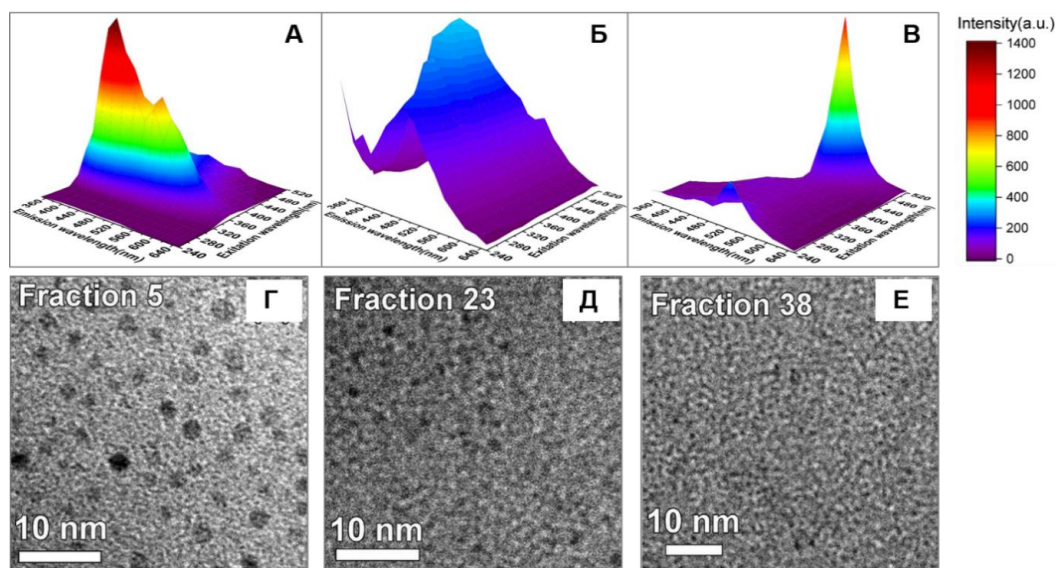


Рис. 2. 3D -спектры люминесценции фракций 10 (А), 23 (Б), 39 (В) и изображения с просвечивающего электронного микроскопа фракций 5 (Д), 23 (Е) и 38 (Ж).

Углеродные наночастицы на основе лимонной кислоты (ЛК), модифицированные 1,2- этилендиамином (ЭДА) в мольном соотношении 1:1,5, были фракционированы методом гель-электрофореза, который позволяет разделять вещества на основании их соотношения массы к заряду [4]. В результате гель-электрофоретического разделения были получены 4 фракции, имеющие как положительный, так и отрицательный заряд, и яркую люминесценцию под действием УФ света (Рис 3).

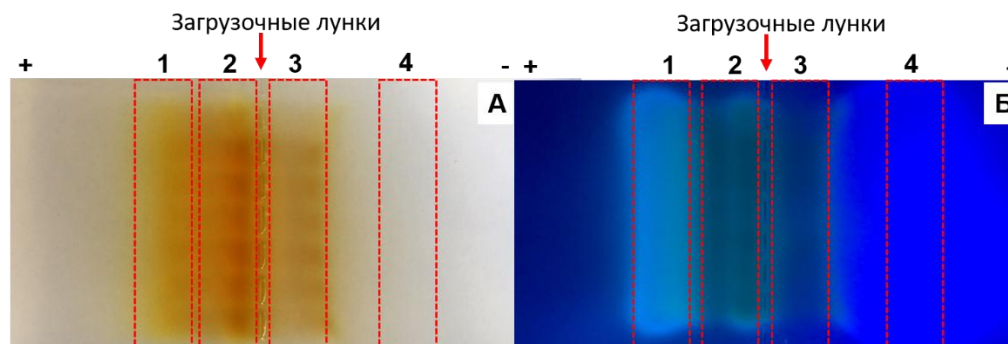


Рис. 3. Результат гель-электрофоретического разделения образца ЛК: ЭДА (1:1,5) при дневном свете (А) и под ультрафиолетовой лампой ( $\lambda_{\text{возб.}} = 365 \text{ nm}$ ) (Б).

Максимум испускания всех фракций находился в области 450 нм (Рис 4 Б-Д), однако фракции 1-3 имели сильную зависимость максимумов люминесценции от полос возбуждения, чего не наблюдалось во фракции 4 (Рис. 4 Ж-К). Было выдвинуто предположение о присутствии в структуре УНЧ органического флуорофора, который свободно присутствовал во фракции 4, а в остальных фракциях был закреплен на избытке лимонной кислоты и 1,2-этилендиамина, которые могут образовывать соединения с полимерной структурой [5-6]. Абсолютные квантовые выходы для исходной смеси и фракций 1-4 составили:  $67 \pm 3\%$ ,  $59 \pm 3\%$ ,  $33 \pm 5\%$ ,  $32 \pm 6$ ,  $80 \pm 4$  соответственно.

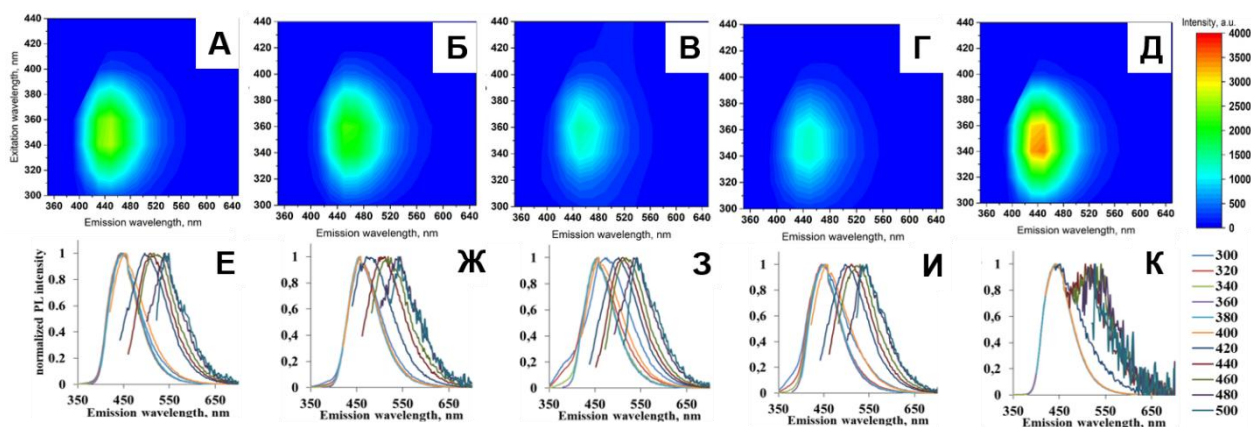


Рис. 5. 3D- и нормированные спектры люминесценции УНЧ: до разделения (А,Е), фракция 1 (Б,Ж), фракция 2 (И,З), фракция 3 (Г,И), фракция 4 (Д,К).

Таким образом, предложенные методы фракционирования позволяют эффективно разделять сложные смеси УНЧ на отдельные компоненты. Преимуществом метода эксклюзионной хроматографии является возможность получения желаемого количества фракций веществ, различающихся по размерам и оптическим свойствам, однако он применим только для гидрофильных соединений. Метод гель-электрофореза также является мощным инструментом для фракционирования смесей веществ, различающихся по массе и заряду, он позволяет визуально контролировать процесс разделения и беспрепятственно выделять фракции из геля, но в результате может потребоваться их дополнительная очистка от компонентов геля.

#### Литература

1. Xu X., Ray R., Gu Y., Ploehn H.J., Gearheart L., Raker K. Electrophoretic analysis and purification of fluorescent single-walled carbon nanotube fragments // J Am Chem Soc 2004. Vol.126. P.12736-12737.
2. Kokorina A.A., Prikhozhenko E.S., Sukhorukov G.B., Sapelkin A.V., Goryacheva I.Y. Luminescent carbon nanoparticles: synthesis, methods of investigation, applications // Russian Chemical Reviews. 2017. Vol.86. №11. P.1157-1171.
3. Kokorina A.A., Prikhozhenko E.S., Tarakina N.V., Sapelkin A.V., Sukhorukov G.B., Goryacheva I.Y. Dispersion of optical and structural properties in gel column separated carbon nanoparticles // Carbon. 2018. Vol.127. P. 541-547.
4. Kokorina A.A., Bakal A.A., Beloglazova N.V., De Saeger S., Sukhorukov G.B., Sapelkin A.V., Goryacheva I.Y. Separation of citric acid-ethylenediamine derived carbon nanodots by gel electrophoresis: dispersion of mobility and of light emitters // Scientific Reports. 2019. Направлено в печать.
5. Song Y., Zhu S., Zhang S., Fu Y., Wang L., Zhao X., Yang B. Investigation from chemical structure to photoluminescent mechanism: a type of carbon dots from the pyrolysis of citric acid and an amine // Journal of Materials Chemistry C. 2015. Vol.3. №23. P.5976-5984.
6. Ehrat F., Bhattacharyya S., Schneider J., Lof A., Wyrwich R., Rogach A.L., Feldmann J. Tracking the source of carbon dot photoluminescence: aromatic domains versus molecular fluorophores // Nano letters. 2017. Vol.17. №12. P.7710-7716.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 16-13-10195).*

## МИКРОСТРУКТУРНЫЕ ВОЛНОВОДЫ ДЛЯ АНАЛИЗА АЛЬБУМИНОВ

П.С. Пиденко, А.А. Занишевская, А.А. Шувалов, К.Ю. Пресняков, Н.А. Бурмистрова

Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени

Н. Г. Чернышевского, г. Саратов, naburmistrova@mail.ru

ООО НПП «Наноструктурная технология стекла», г. Саратов

Микроструктурные оптические волноводы (МОВ) представляют собой упорядоченные капиллярные структуры, сформированные из различных материалов: стекло (кварцевое, халькогенидные или легкоплавкие) [1-3], различные искусственные полимерные материалы (полистирол, поливинилхлорид). МОВ характеризуются наличием определённого набора микро- и нано- размерных полостей коаксиальных по отношению волноведущему дефекту. Основной характеристикой МОВ, определяющей метод анализа, является тип сформированного волноведущего дефекта. Сенсорные системы на основе МОВ широко применяются для детектирования ряда физических параметров (температуры, механической деформации, давления), а также в области разделения и концентрирования биомолекул, например для выделения дезоксирибонуклеиновых и рибонуклеиновых кислот и отдельных белковых структур из сложных белковых систем [4]. Среди различных типов МОВ наибольший интерес при разработке сенсорных систем представляют волокна с интегрированными Брэгговскими решётками [5] и волокна с большим периодом решётки (БПР) [6-8]. Основные недостатки БПР волокон, обусловленные в первую очередь большой шириной характеристических резонансных пиков, могут быть устранены при использовании дополнительных теоретических исследований, а также практическими наработками в области архитектуры и материалов волокон. Применение МОВ в качестве базового элемента скрининговых систем предполагает совмещение свойств волокна как высокоэффективного коллектора и транзьюсера оптического сигнала с возможностью его использования в качестве микрореактора. Большое разнообразие типов БПР волноводов, различающихся как по архитектурно-оптическим свойствам, так и по составу стекла, материала, использующего для их изготовления, позволяет выполнить подбор волноводов под конкретный тип анализа.

Цель данной работы изучение возможности применения МОВ БПР изготовленных из легкоплавкого стекла для анализа альбуминов в водных растворах. Изучение возможностей использования МОВ проводили на примере растворов бычьего сывороточного альбумина (БСА) и альбумина из куриного яичного белка (Овальбумина) в фосфатно-солевом буферном растворе (рН 7,4). Спектры пропускания МОВ БПР характеризуются высокой чувствительностью к изменению свойств раствора, заполняющего полую сердцевину, и были использованы для анализа концентрации альбуминов.

В работе использовали МОВ БПР с полую сердцевину четырёх типов изготовленных из стекол различного химического состава (НС- ГОСТ 19808-86 , С-89- ГОСТ 28165-89, ТФ- ГОСТ 3514-94). Выбранные образцы характеризовались радиальной структурой и отличались количеством капиллярных оболочек (3-6), соотношением диаметра капилляров первого слоя (ДК1) к диаметру капилляров последующих слоев (ДКх), диаметрами полую сердцевины (100-300 мкм) и внешними диаметрами от 500-700 мкм.

Установлено, что при заполнении полую сердцевины изучаемых МОВ БПР растворами альбуминов наблюдается трансформация спектра пропускания волновода, которая зависит как от типа волокна, так и природы альбумина и его концентрации. Наибольшая разница в спектрах пропускания при заполнении МОВ БСА и овальбумином наблюдалась для волноводов типа НС1, изготовленных из стекла НС-



ГОСТ 19808-8 и сформированных из трех радиальных слоев с диаметром поллой сердцевины 150 мкм.

Спектры пропускания для волокна HC1 заполненного растворами БСА и овальбумина различной концентрации представлены на рисунке 1. Увеличение концентрации альбуминов в диапазоне  $0,1 - 1 \cdot 10^2$  мкг/мл приводит к снижению интенсивности полос в спектре пропускания волновода. При этом эффект более выражен в случае овальбумина, что вероятно связано с его меньшей молекулярной массой по сравнению с БСА. Показано, что зависимость интенсивности полос от концентрации альбуминов описывается линейной регрессией и характеризуется высокими значениями коэффициентов корреляции, что позволяет использовать МОВ БПР выбранного типа для анализа растворов альбуминов.

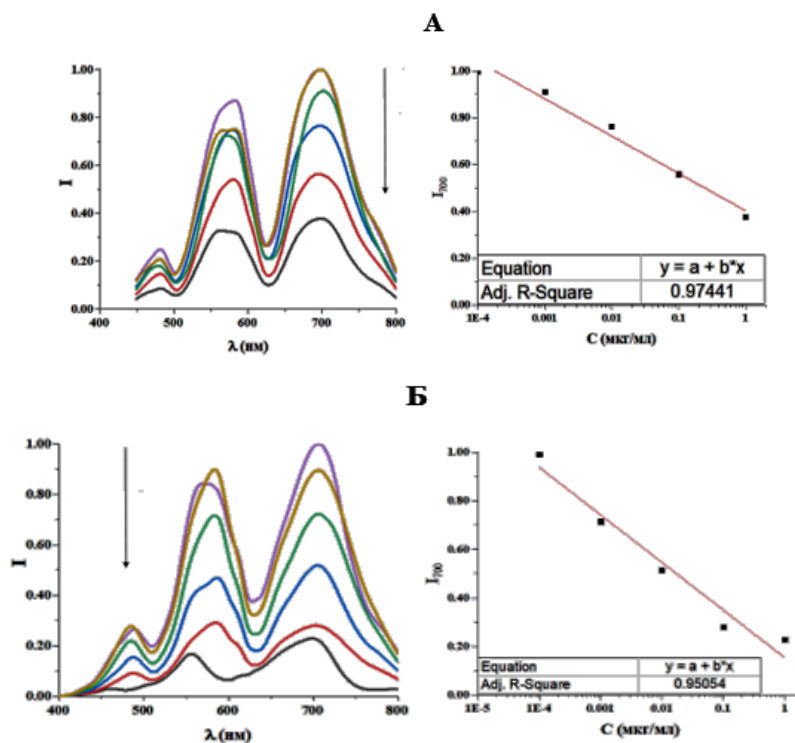


Рис. 1. Спектры пропускания волокна типа HC1, заполненного растворами БСА (А) и Овальбумина (Б) и градуировочные кривые для их определения.  $C_{\text{альбумина}}$ : 0; 0,1; 1,10,  $1 \cdot 10^2$  мкг/мл.

Проведенные исследования показали, что МОВ БПР могут быть использованы для анализа альбуминов в водных растворах, при этом важным фактором является выбор структуры волокна, варьирование которой позволяет управлять дискриминирующей способностью спектров пропускания МОВ.

#### Литература

1. Skibina Y.S. // Quantum Electron. 2011. Т.41. Вып.4. С.284-301.
2. Benabid F. // Science. 2002. Т.298. Вып.5592. С.399-402.
3. Schartner E.P. // International Journal of Applied Glass Science. 2015. Т.6. Вып.3. Р.229-239.
4. Knight J.C. // Nature. 2003. Т.424. Вып.6950. С.847-851.
5. Russell P.S.J. // J. Light. Technol. 2006. Т.24. Вып.12. С.4729-4749.
6. Villatoro J., Zubia J. // Opt. Laser Technol. 2016. Т.78. С.67-75.
7. Groothoff N. // Opt. Lett. Optical Society of America. 2003. Т.28. Вып.4. С.233.
8. Dobb H., Kalli K., Webb D.J. // Electron. Lett. 2004. Т.40. Вып.11. С.657.

*Работа выполнена при финансовой поддержке «Российского фонда фундаментальных исследований проект №18-32-00799».*

# ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ КВАНТОВЫХ ТОЧЕК СТРУКТУРЫ ЯДРО/ОБЛОЧКА AgInS<sub>2</sub>/ZnS ФОЛАТАМИ МЕТОДОМ ГИДРОТЕРМАЛЬНОГО СИНТЕЗА

Т.С. Пономарева, А.С. Новикова, И.Ю. Горячева

Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени  
Н.Г. Чернышевского, г. Саратов, tatyanka.ponomareva.97@mail.ru

Коллоидные квантовые точки (КТ) широко используются в биохимических исследованиях и диагностических целях благодаря своим уникальным оптическим и химическим свойствам.

В последние годы основной научный интерес был сфокусирован на КТ структуры A<sup>I</sup>B<sup>III</sup>C<sup>VI</sup>; такие люминесцентные нанокристаллы обладают широким спектром поглощения, высокой фотостабильностью, но в отличие от широко распространённых квантовых точек на основе сульфидов и селенидов кадмия они способны люминесцировать в красной и ближней ИК-области спектра (600-1200 нм), в котором биологические ткани прозрачны («окно прозрачности биотканей»), что позволяет увеличивать глубину проникновения сигналов в объем биотканей, и как следствие лучше их визуализировать. Отсутствие тяжелых металлов (Cd, Hg, Pb) в химическом составе позволяет говорить об относительно низкой токсичности, что является важным критерием в применении КТ в биоанализе и медицине. Снижение токсичности квантовых точек также обусловлено максимальной экологизацией и простотой процесса синтеза, благодаря чему удается получать гидрофильные водорастворимые квантовые точки с активными тиоловыми группами на поверхности без дополнительной модификации поверхности.

При использовании коллоидных квантовых точек в *in vitro* и *in vivo* исследованиях в качестве флуоресцентных маркеров встает необходимость проведения биоконъюгирования [1]. В настоящее время существует множество методик конъюгирования, например связывание за счет химической реакции с лигандами, связывание биомолекулы непосредственно с поверхностью ядра квантовой точки и т. д.

Однако данные методики обладают как рядом преимуществ, так и недостатками, в числе которых является динамический, неустойчивый характер связывания молекул с поверхностью нанокристалла, получаемые солубилизированные наночастицы недостаточно стабильны, а в растворе всегда находится заметное количество несвязанных молекул лигандов, которые могут привести к необратимой флокуляции нанокристаллов.

Поэтому разрабатываются различные подходы, в которых возможно избежание описанных выше недостатков. Например, авторами был разработан подход функционализации золотых и углеродных наночастиц фолатами с использованием гидротермальной обработки и показано, что комплекс фолиевая кислота-золотые наночастицы способны образовывать иммунокомплексы со специфическими к фолиевой кислоте антителами [2].

Фолиевая кислота (витамин B<sub>9</sub>) небольшая молекула, которая необходима для репликации клеток и их роста, она помогает формировать фрагменты ДНК и РНК [3]. Поэтому регенерирующие клетки имеют большую потребность в фолиевой кислоте. Ее способность флуоресцировать и высокое сродство к своим рецепторам, которые активно экспрессируются на поверхности раковых клеток позволяет использовать ее в качестве «направляющей» молекулы в составе наноносителя для целевой доставки терапевтического средства в клетки живых организмов.

Используя данный подход, была проведена гидротермальная обработка квантовых точек состава AgInS<sub>2</sub>/ZnS фолиевой кислотой в автоклаве.

Квантовые точки получали по схеме представленной на рис. 1.

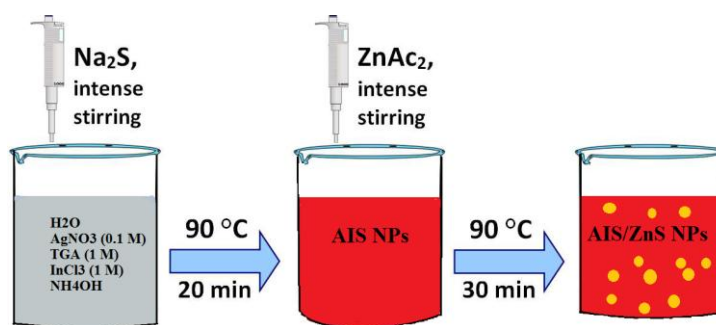


Рис. 1. Схема водного синтеза КТ AgInS<sub>2</sub>/ZnS.

Фолиевую кислоту облучали под УФ лампой в течение 1 часа, так как под воздействием ультрафиолетового излучения фолиевая кислота распадается на составляющие птериновый фрагмент и L-глутаминовую кислоту.

Гидротермальную обработку осуществляли в автоклавах при температуре 120 °C в течение 1 часа, так как в данных условиях сохраняются полосы поглощения птеринового фрагмента фолиевой кислоты и усиливается его люминесценция (рис 2.).

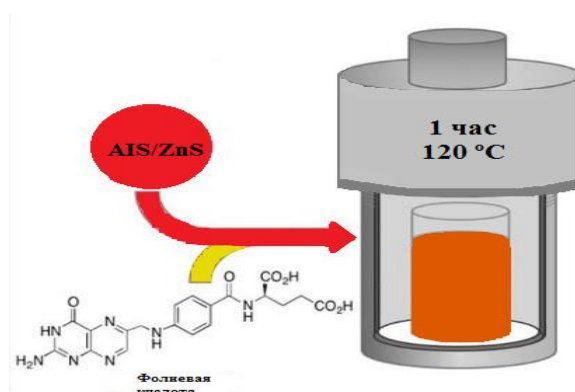


Рис. 2. Схема гидротермальной обработки квантовых точек AgInS<sub>2</sub>/ZnS фолиевой кислотой.

Заряд и однородность люминесцентных центров растворов фолиевой кислоты с квантовыми точками определяли с помощью гель-электрофореза (рис.3.).

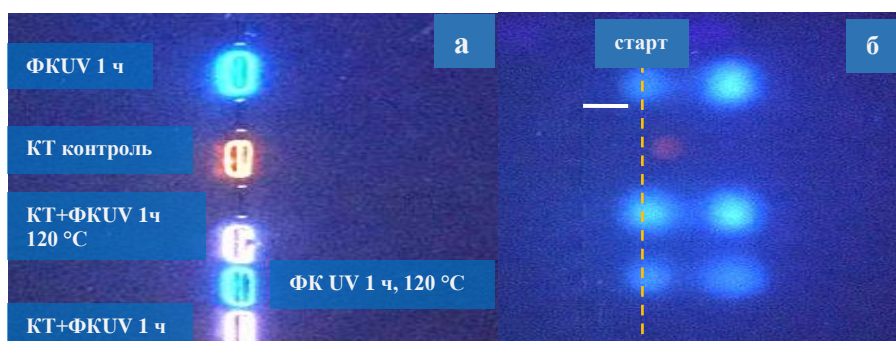


Рис. 3. Снимки полученных образцов до (а) и после (б) гель-электрофореза.

#### Литература

1. Александрова О.А. и др. Наночастицы, наносистемы и их применение // Коллоидные квантовые точки. Уфа. 2015. Т.1. 236 с.
2. Vostrikova A.M. et al. One step hydrothermal functionalization of gold nanoparticles with folic acid // Colloids and surfaces. Biointerfaces B. 2019. Vol.181. P.533-538.
3. Truswell A.S. ABC of nutrition. Nutrition for pregnancy // British medical journal (Clinical research ed.). 1985. Vol.291. №6490. P.263.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования, проект 4.1063.2017/4.6.*

# Стендовые доклады

## ТЕСТ-ОПРЕДЕЛЕНИЕ НЕКОТОРЫХ ИОНОВ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ С ПРИМЕНЕНИЕМ СИСТЕМ: ОРГАНИЧЕСКИЙ РЕАГЕНТ – ПАВ

М.К. Габидулина, А.И. Данчук, И.В. Косырева, С.Ю. Доронин

Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского, г. Саратов, gabidulina\_mk@mail.ru

Тяжелые металлы (ТМ) [1] являются одними из приоритетных загрязнителей окружающей среды, которые вследствие их чрезвычайно низкой биodeградации способны аккумулироваться в организме человека, вызывая различные отклонения в работе жизненно важных органов [1-4]. Низкие пределы обнаружения ионов ТМ, как правило, требуют предварительного их концентрирования для последующего определения на уровне долей ПДК. В настоящей работе предложены варианты сорбционно-цветометрического тест-определения ТМ, основанные на применении систем  $Me^{n+}$  – органический реагент (ОР) – ПАВ – твердая подложка.

В качестве подложки для тест-средств и одновременного концентрирования ионов ТМ реализованы полученные электроформованием нетканые материалы (НМ) на основе нановолокон полиакрилонитрила (ПАН). Методики приготовления формовочного раствора, условия электроформования и некоторые физико-химические свойства таких материалов исследованы нами ранее [5-7]. Они обладают рядом уникальных свойств: контролируемый размер волокон и пор, высокие удельная площадь поверхности ( $S_{уд.} \sim 1000 \text{ м}^2/\text{г}$ ), водопроницаемость и др. [8 – 10].

Для улучшения сорбционных свойств НМ осуществляли направленную химическую модификацию нитрильных групп ПАН двумя способами: 1) реакцией амидоксимирования нитрильных групп; 2) щелочным гидролизом (далее ПАН\*). Наилучшие сорбционные характеристики ( $Q$ , мг/г;  $R$ ,%) по отношению к ионам ТМ были достигнуты для нановолокна, модифицированного раствором NaOH, который в дальнейшем был выбран в качестве реагента-модификатора. Для оценки сорбционных свойств нановолокон, предварительно модифицированных 1,25 М раствором NaOH (ПАН\*), изучена сорбция ионов ТМ: Pb(II), Cu(II), Mn(II), Fe(III), Co(II) в статическом режиме (рис. 1).

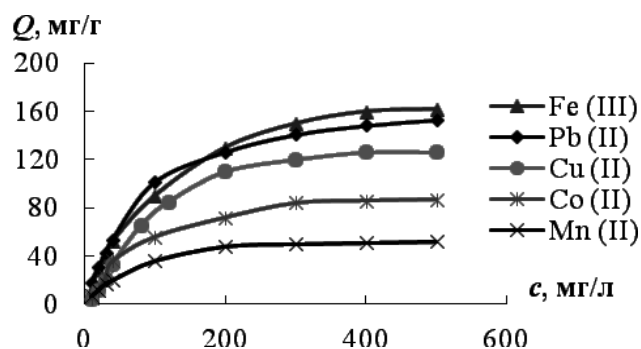


Рис. 1. Изотермы сорбции ионов тяжёлых металлов на материалах ПАН\*.  $V = 15 \text{ мл}$ ,  $c(\text{NaOH}) = 1 \text{ М}$ ;  $m_{\text{НМ}} = 0,030 \text{ г}$ .

Изотермы сорбции ионов изучаемых металлов (рис. 1) были получены с учётом кинетики сорбции,  $pH$  и варьировании массы нановолоконного сорбента. Изменения параметров сорбции исследованных ТМ в диапазоне  $pH$  от 4,0 до 6,0 практически незначительны, что позволило в дальнейшем работать без добавления буферных растворов и дополнительно не контролировать  $pH$ . Как видно из рис. 2, изотермы

сорбции имеют классический Ленгмюровский вид, что указывает на мономолекулярный характер сорбции металлов. При этом значения сорбционных ёмкостей материала ПАН\*-нановолокна увеличивались в ряду  $Mn^{2+} < Co^{2+} < Cu^{2+} < Pb^{2+} < Fe^{3+}$  (52, 87, 126, 153, 162 мг/г, соответственно), что обусловлено увеличением констант устойчивости ( $\beta$ ) металлов с хелатными группами волокон. Механизм сорбции ионов металлов материалом ПАН\* имеет химическую природу (хемосорбция), что связано с образованием комплексов между азотсодержащими функциональными группами (конъюгированными пиридиновыми фрагментами) нановолокна ПАН\* и ионами ТМ.

В оптимальных условиях сорбции оценено влияние концентрации ионов металлов на степень их извлечения  $R$ , коэффициенты концентрирования  $lgD$  и распределения  $K$  (табл. 1).

Таблица 1.

Влияние концентрации ионов металлов на  $R$ ,  $lgD$ ,  $K$  на материале ПАН\*

$c$ , мг/л	<i>Pb</i>			<i>Cu</i>			<i>Mn</i>			<i>Co</i>			<i>Fe</i>		
	$R$ , %	$lgD$	$K \times 10^4$	$R$ , %	$lgD$	$K \times 10^4$	$R$ , %	$lgD$	$K \times 10^4$	$R$ , %	$lgD$	$K \times 10^4$	$R$ , %	$lgD$	$K \times 10^4$
0.1	95	4.2	7.9	95	4.2	7.9	91	2.3	7.6	92	4.0	7.7	97	4.4	8.1
1	94	4.1	7.8	93	4.0	7.8	89	2.4	7.4	91	3.9	7.6	95	4.2	7.9
5	93	4.0	7.8	91	3.9	7.6	88	2.7	7.3	90	3.9	7.5	94	4.1	7.8
10	91	3.9	7.6	90	3.9	7.5	80	3.1	6.7	89	3.8	7.4	93	4.0	7.8

Установлено (табл. 1), что степени извлечения ионов металлов достигают более 90% практически для всех металлов в диапазоне их концентраций 0,1-10 мг/л, за исключением марганца, для которого константа устойчивости комплекса с хелатными группами волокон меньше по сравнению с другими исследуемыми металлами.

Цветометрическое определение ТМ осуществляли после обработки поверхности сорбента (ПАН) водным раствором 4-(2-пиридилазо)-резорцином (ПАР), модифицированного катионным поверхностно-активным веществом (хлорид цетилпиридиния, ЦПХ) и образующего устойчивые комплексы с ионами ТМ, окрашенные в контрастный по сравнению с подложкой (желтая окраска) цвет (красный для всех ионов металлов). Направленная модификация системы  $Me^{n+}$  – ПАР растворами ПАВ приводит к улучшению химико-аналитических свойств исследуемой системы, что обуславливает возможность получения аналитических форм с улучшенными цветометрическими характеристиками (яркость, контрастность) [11].

Содержание ТМ определяли цветометрически по предварительно полученным характеристикам яркостей (интенсивностей) каналов RGB. Для количественной оценки содержания ионов металлов в водах, после их предварительного концентрирования, также строили соответствующие лепестковые диаграммы (ЛД) в координатах параметров цвета ( $R$ ,  $G$ ,  $B$ ,  $S$ ,  $M$ ,  $Y$ ,  $K$ ) и рассчитывали значения периметров  $P$  и площадей  $S$  таких ЛД по формулам (1) и (2):

$$P = \sum \sqrt{a^2 + b^2 - 2ab \cdot \cos(ab)} \quad (1)$$

$$S = \sum \left( \frac{1}{2} a \cdot b \cdot \sin(ab) \right) \quad (2)$$

где  $a$ ,  $b$  – стороны треугольника;  $\cos(ab)$  и  $\sin(ab)$  – косинус и синус угла между сторонами  $a$  и  $b$  соответственно.

Так, полученные зависимости  $S$  и  $P$  от  $c(\text{ТМ})$  - линейны (рис. 2) с хорошими значениями коэффициентов аппроксимации  $R^2$ . Таким образом, сравнение цифровых сигналов  $\Delta I_{RG}$  и  $S$  лепестковых диаграмм, используемых при построении градуировочных графиков для определения ионов ТМ в водах, показало возможность

их применения в анализе для цветометрического определения последних в природных и питьевых водах.

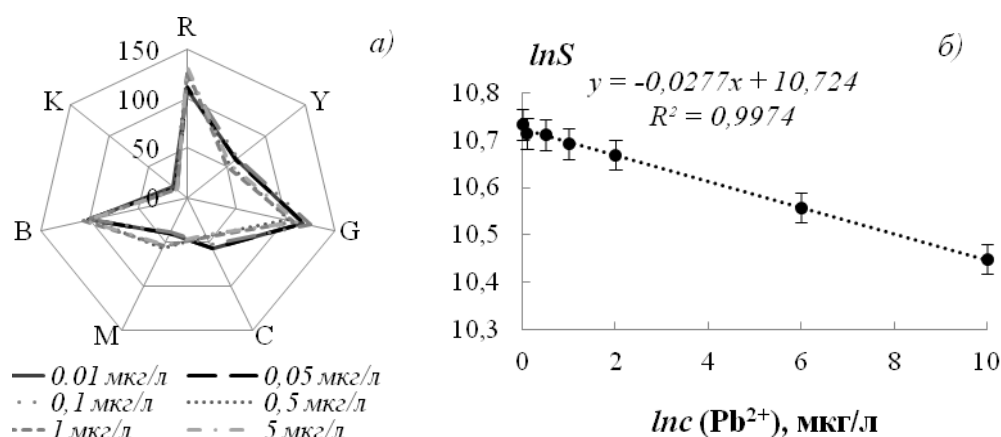


Рис. 2. а) Лепестковые диаграммы для различных  $c(\text{Pb}^{2+})$ ; б) Градуировочная зависимость логарифма площади ЛД ( $\ln S$ ) от логарифма концентрации ионов свинца, мкг/л.

Таким образом, методом бескапиллярного электроформования растворов полиакрилонитрила и последующей модификацией его нановолокон NaOH получены новые эффективные сорбенты ионов тяжёлых металлов – приоритетных загрязнителей вод – Fe(III), Co(II), Cu(II), Mn(II), Pb(II). Предложены оригинальные методики сорбционного концентрирования ионов тяжёлых металлов нановолокнами модифицированного полиакрилонитрила из водных сред (степень извлечения (R) достигает 100%). Предложены тест-средства (нановолокна) на основе ПАР-ЦПХ для определения тяжёлых металлов методами колориметрии с применением цифровых технологий.

#### Литература

1. Будников Г.К. Тяжелые металлы в экологическом мониторинге водных систем // Соровский образовательный журнал. 1998. №5. С.23-29.
2. Zolotov Y.A. et al. Application of extraction methods for the determin of small amounts of metals // Critical reviews in analytical chemistry. 1982. Т.14. №2. P.93-174.
3. Данчук А.И., Доронин С.Ю., Махова Т.М., Махов С.В., Сальковский Ю.Е., Горбачев И.А. Нановолокно на основе полиакрилонитрила – как сорбент для ионов свинца(II) и меди(II) // Бутлеровские сообщения. 2016. Т.48. №11. С.123-131.
4. Данчук А.И., Грунова Ю.В., Доронин С.Ю., Лясникова А.В. Модифицированное нановолокно на основе полиакрилонитрила как сорбент для извлечения некоторых ионов тяжелых металлов // Сорбционные и хроматографические процессы. 2018. Т.18. №3. С.404-414.
5. Махова Т.М., Доронин С.Ю. Нановолокна как сорбенты для концентрирования органических токсикантов из водных сред // Бутлеровские сообщения. 2018. Т.53. №3. С.55-66.
6. Матвеев А.Т., Афанасов И.М. Получение нановолокон методом электроформования. Учебное пособие. Москва: Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова. 2010. 83 с.
7. Huang Z.M. et al. A review on polymer nanofibers by electrospinning and their applications in nanocomposites // Compos. Sci. Technol. 2003. Vol.63. №15. P.2223-2253.
8. Wang X., Li Y., Ding B. Electrospun nanofibers for energy and environmental applications // Nanostructure Science and Technology. 2014. Vol.11. P.267-297.
9. Huang Y., Miao Y.E., Liu T. Electrospun fibrous membranes for efficient heavy metal removal // J. Appl. Polym. Sci. 2014. Vol.131. №19. P.1-12.
10. Nasreen S. et al. Advancement in electrospun nanofibrous membranes modification and their application in water treatment // Membranes (Basel). 2013. Vol.3. № 4. P.266-284.
11. Чернова Р.К., Доронин С.Ю. Определение органических аналитов в растворах ПАВ: ионные и мицеллярные эффекты // Саратов: Изд-во Саратов. ун-та. 2017. 200 с.

## ВЛИЯНИЕ НЕКОТОРЫХ НАНООБЪЕКТОВ НА ФЛУОРЕСЦЕНТНЫЕ СВОЙСТВА ЛЕВОФЛОКСАЦИНА

Т.Г. Данилина, Т.Д. Смирнова, А.Д. Брышкина, А.А. Шапинская

Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского, г. Саратов, smirnovatd@mail.ru

Эффективность переноса энергии возбуждения в аналитических системах при люминесцентном определении некоторых биологически активных веществ ограничена флуоресцентными свойствами применяемых флуорофоров. С целью повышения интенсивности аналитического сигнала в последнее время часто используют наноматериалы, мицеллярные растворы поверхностно-активных веществ в качестве нанореакторов или наночастицы благородных металлов, как участников переноса энергии возбуждения. Солюбилизация компонентов аналитической реакции мицеллами поверхностно-активных веществ способствует их концентрированию в объеме мицеллы, изменению характера гидратации, повышению «жесткости» структуры и эффективности внутри- и межмолекулярного переноса энергии [1]. Применение наночастиц благородных металлов в люминесцентном анализе связано с высокими значениями коэффициентов молярного светопоглощения, легко варьруемыми размерами и их оптическими характеристиками.

Создание композиционных наноматериалов с заданными оптическими свойствами на основе мицелл поверхностно-активных веществ и наноструктур благородных металлов представляет в настоящее время особый интерес для аналитической практики в связи с возможной перспективой их использования в простых и недорогих наносенсорах, позволяющих значительно понизить предел обнаружения и улучшить избирательность аналитических определений.

**Цель** настоящей работы состояла в изучении влияния природы мицелл поверхностно-активного вещества и наночастиц серебра на люминесцентные свойства антибиотика левофлоксацина, одного из представителей группы фторхинолонов.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

*Реагенты.* Левофлоксацин (ЛФ) «Sigma - aldrich» (не менее 99 % основного вещества), раствор  $1.0 \cdot 10^{-3}$  М готовили растворением точной навески в 0.1 М HCl; додецилсульфат натрия (ДДС) «AppliChem» (не менее 99%), раствор  $1 \cdot 10^{-1}$  М.

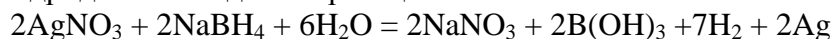
Неорганические и органические кислоты, щелочи и соли: кислота уксусная, ГОСТ 61-75, х.ч.; гидроксид натрия, 0,1 М стандарт-титр; аммиак водный, ГОСТ 3760-79, ч.д.а.; вода бидистиллированная ГОСТ 6709-72; иттрия (III) хлорид гексагидрат «AcrosOrganics» (99,0%).

*Аппаратура и техника измерений.* Спектры флуоресценции регистрировали при помощи спектрофлуориметра LS-55 фирмы «Perkin-Elmer» с источником возбуждения – импульсной ксеноновой лампой. Ширина дифракционной щели возбуждения 10 нм, флуоресценции 5 нм. Скорость регистрации спектров 300 нм/мин. Измерения проводили в кварцевой кювете с толщиной слоя 1 см. Сигнал регистрировали под углом  $90^{\circ}$  к возбуждающему свету в режиме время разрешенной флуоресценции, время задержки измерения сигнала составляло 0,03 мс.

Оптическую плотность растворов и электронные спектры поглощения в видимой и УФ-области спектра измеряли на спектрофотометре UV-1800 фирмы «Shimadzu», Япония. Использовали кварцевые кюветы с длиной оптического пути 1 см («Shimadzu»). Оптическую плотность измеряли относительно раствора сравнения, содержащего все компоненты, кроме определяемого.

Значение pH контролировали на pH-метре (pH-673 М) со стеклянным индикаторным электродом и хлоридсеребряным электродом сравнения.

Объектами исследования явились наноразмерные частицы серебра (НЧ), полученные боргидридным методом по реакции:



Раствор НЧ ярко-желтого цвета характеризуется спектром поглощения с полосой поверхностного плазмонного резонанса (ППР)  $\lambda_{\text{max}} = 400\text{-}430$  нм. Концентрацию НЧ серебра в растворе (моль/л) рассчитывали по формуле:

$$N = \frac{3m}{4\pi r^3 \rho}, C = \frac{N}{N_A V}$$

где  $N$  – число частиц в растворе;  $N_A = 6.02 \cdot 10^{23}$ , моль<sup>-1</sup> – постоянная Авогадро,  $V$  – объем раствора, л;  $m$  – масса серебра в растворе ( $m = 0.0535$  г.);  $r$  – радиус наночастиц, см;  $\rho = 10.5$  г/см<sup>3</sup> – плотность металлического серебра. По расчетным данным концентрация наночастиц серебра равна  $3.3 \cdot 10^{-7}$  М. Методом просвечивающей электронной микроскопии установлена сферическая форма,  $\zeta$ -потенциал, равный - 21,2 мВ и средний диаметр НЧ, который составил  $5 \pm 1$  нм.

### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

*Флуоресцентные свойства ЛФ.* Фторхинолонам свойственна флуоресценция, и ЛФ характеризуется люминесценцией при  $\lambda_{\text{фл}} = 460$  нм в условиях возбуждения  $\lambda_{\text{возб}} = 290$  нм, которая зависит от кислотности среды и максимальна при  $\text{pH} < 5$ . В нейтральной и слабощелочной среде наблюдается уменьшение интенсивности сигнала. В щелочных средах, в результате гидролиза реагента, интенсивность эмиссии резко уменьшается.

*Влияние ионов  $\text{Y}^{3+}$ .* Спектрофотометрическим методом установлено, что левофлоксацин при  $\text{pH}$  6–8 образует с ионами  $\text{Y}^{3+}$  комплексное соединение, о чем свидетельствуют изменения в спектрах поглощения: увеличение интенсивности в 1.6 раз при  $\lambda = 290$  нм и bathochromное смещение максимума на 5 нм. Взаимодействие иона металла возможно по карбонильным кислородам пиридинового кольца и карбоксильной группы молекулы антибиотика [2].

В этих же условиях в присутствии ионов  $\text{Y}^{3+}$  наблюдается возрастание интенсивности флуоресценции левофлоксацина в 2.3 раза ( $\lambda_{\text{возб}} = 292$  нм,  $\lambda_{\text{фл}} = 490$  нм). Установлена линейная зависимость флуоресценции комплекса  $\text{Y}^{3+}$  с левофлоксацином от концентрации антибиотика в диапазоне  $1.0 \cdot 10^{-7} - 3.0 \cdot 10^{-5}$  М.

*Влияние мицелл ПАВ.* Известно, что интенсивность люминесценции флуоресцирующего центра возрастает при переходе от гомогенных растворов к микрогетерогенным организованным средам – мицеллярным растворам поверхностно-активных веществ (ПАВ). С целью повышения интенсивности сигнала флуоресценции хелаталевофлоксацина с ионами  $\text{Y}^{3+}$  нами изучено влияние мицелл ПАВ различной природы. Установлено, что в среде мицелл анионных ПАВ, додецилсульфата натрия, наблюдается максимальное увеличение интенсивности флуоресценции ЛФ в 3.7 раза. Диапазон концентраций левофлоксацина, в котором наблюдается линейная зависимость интенсивности эмиссии комплекса в мицеллярной среде, составляет от  $1.0 \cdot 10^{-8} - 2.0 \cdot 10^{-5}$  М.



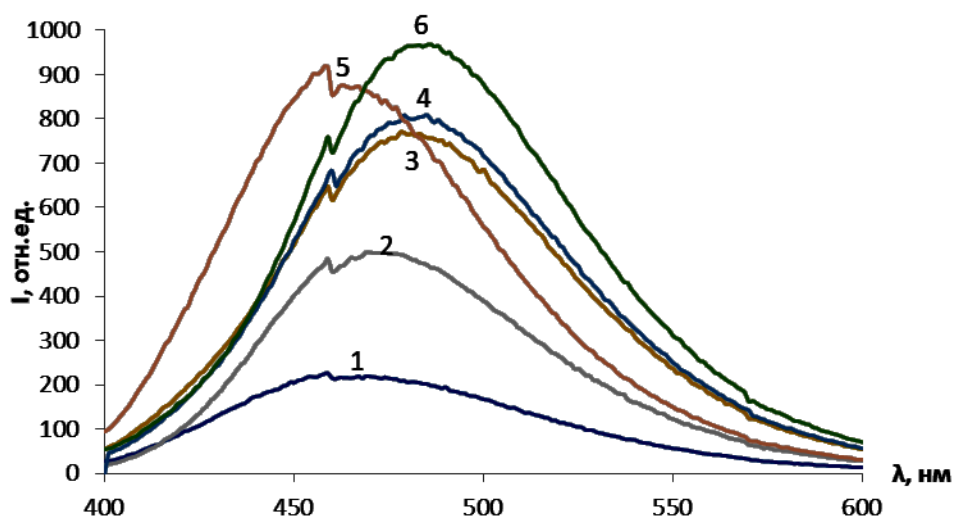


Рис. 1. Спектры флуоресценции ЛФ (1), ЛФ в мицелярной среде ДДС(4), в присутствии НЧ (3), ЛФ в присутствии  $Y^{3+}$ (2) в мицелярной среде ДДС (5), в среде ДДС и НЧ (6).  $C_{ЛФ}=1.0 \cdot 10^{-6} M$ ,  $\lambda_{возб}=290$  нм,  $C_{ДДС}=1.0 \cdot 10^{-2} M$ ,  $C_{AgNPs}=3.3 \cdot 10^{-8} M$ ,  $C_{Y^{3+}}=1.0 \cdot 10^{-4} M$ .

*Влияние НЧ.* Известно, что усиление сигнала флуоресцирующей молекулы вблизи поверхности наночастиц серебра наблюдается при выполнении условия перекрывания спектров поверхностного плазмонного резонанса (ППР) наночастиц серебра и возбуждения флуорофора в результате индуктивно-резонансного переноса энергии. Нами установлено, что, несмотря на выполнение необходимого условия, в присутствии НЧ серебра интенсивность флуоресценции ЛФ не изменяется, по-видимому, ввиду значительного расстояния между донором и акцептором.

*Влияние совместного действия мицелл ПАВ и НЧ.* С целью повышения эффективности индуктивно-резонансного переноса энергии, сокращения расстояния между донором и акцептором для проведения реакции использованы мицелярные среды ПАВ. Изучено влияние катионных, неионогенных и анионных мицелл на интенсивность сенсibilизированной флуоресценции ЛФ в присутствии НЧ серебра. Введение в раствор ЛФ и НЧ серебра мицелл катионных и неионогенных ПАВ незначительно увеличивают интенсивность флуоресценции антибиотика. Максимальное увеличение эмиссии наблюдается в присутствии мицелл ДДС. Такой эффект можно объяснить возможной модификацией поверхности наночастиц серебра мицеллами анионного ПАВ. Уникальные сорбционные свойства высокодисперсных металлов способствуют концентрированию на поверхности металлических наночастиц не только мицелл, но и комплексного соединения ионов иттрия с ЛФ. Синтезированные наноконпозиционные материалы обладают свойствами высокодисперсных металлов и мицелярных систем. Увеличение интенсивности сенсibilизированной флуоресценции аналитической системы, включающей  $Y^{3+}$ -ЛФ-НЧ-ДДС, практически в 5 раз, становится возможным в результате совместного эффекта переноса энергии ППР НЧ серебра и самоорганизации коллоидных частиц. Диапазон определяемых концентраций ЛФ составляет

#### Литература

1. Штыков С.Н. // Журн. аналит. химии. 2000. Т.57. №10. С.1018.
2. Полищук А.В., Карасева Э.Т., Медков М.А., Карасев В.Е. // Вестник ДВО РАН. 2005. №2. С.128.

*Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ, проект № 18-03-01029.*

## БЕНЗОАТ НАТРИЯ КАК КОНСЕРВАНТ ДЛЯ БУРОВОГО РАСТВОРА

Е.В. Карпенко, А.И. Денисов, О.В. Бурухина

Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского, г. Саратов, dioksanochka@mail.ru

Ранее нами сообщалось о применении бензоата натрия (0,5% масс.) и раствора хлоргексидина (0,5 % масс.) в качестве добавок в буровые растворы, содержащие 60 г бентонита [1-3]. В настоящей работе рассмотрим возможность применения бензоата натрия (1% масс.) в качестве добавки в буровой раствор, его влияние на характеристики промывочной жидкости на водной основе.

Использование бактерицидов необходимо для подавления размножения бактерий, оказывающих негативное влияние на технологические свойства бурового раствора; бензоат натрия – консервант, оказывающий угнетающее действие на бактерии.

Для исследования использовался буровой раствор на водной основе, содержащий в своем составе компоненты, указанные в таблице 1:

Таблица 1.

Компоненты бурового раствора (раствор сравнения)

Название реагента	Количество
Вода	1 л
Бентонит	60 г
KCl	10 г
Масло	2 г
PolурасR	0.5 г
PolурасELV	0.5 г

В раствор сравнения добавили бензоат натрия в количестве 10 г на литр промывочной жидкости.

Вода – основа бурового раствора, бентонит (монтмориллонитовая глина) – структурообразователь, хлорид калия добавляется в раствор для придания коллоидной системы раствору и является ингибитором глин, масло растительное – лубрикант, смазка, PolурасR и PolурасELV – полимеры, для регулирования вязкости и водоотдачи.

Приготовление буровых растворов. В емкость наливают 1 л воды. При постоянном перемешивании добавляют NaOH (до pH раствора строго 10). Затем добавляют постепенно 60 г бентонита, перемешивают в течение 10 минут. Добавляют постепенно 0.5 г PolурасR и 0.5 г PolурасELV. В течение 20 минут перемешивают с частотой не более 120 об/с, чтобы не разрушить структуру раствора. Добавляют постепенно 10 г KCl, и перемешивают в течение 5 минут, количество оборотов можно увеличить. Добавляют 10 мл растительного масла, перемешивают в течение 5 минут.

Характеристики бурового раствора сравнения и бурового раствора, содержащего бензоат натрия, представлены в таблице 2.

Таблица 2.

Параметры бурового раствора сравнения и раствора с добавлением бензоата натрия (1%)

Параметр	Раствор сравнения	Раствор с бензоатом натрия (0.5%)
Плотность г/л	1.04	1.06
pH	9	10
Пластическая вязкость фунт/100 фут <sup>2</sup>	7	14
Динамическое напряжение сдвига фунт/100 фут <sup>2</sup>	50	54
Статическое напряжение сдвига фунт/100 фут <sup>2</sup>	8/10	9/10
Катионная емкость	24.5	24.5
Pf	0.05	0.10
Mf	0.1	2.0
Pm	0.35	0.2
Содержание Cl мг/л	2000	2000
Общая жесткость мг/л	120	120
Содержание жидкой фазы %	93.0	92.0
Содержание твердой фазы %	6.0	7.0
Содержание смазки %	1.0	1.0

Таким образом, показана возможность ведения в буровой раствор бензоата натрия (1% масс.). Добавление бактерицида оказывает положительное влияние на реологические свойства бурового раствора: увеличивается плотность на 0.01 г/см<sup>3</sup>, пластическая вязкость увеличивается на 7сП, коэффициент тиксотропии повышается на 0.1.

#### Литература

1. Карпенко Е.В., Денисов А.И., Бурухина О.В. // Химия: достижения и перспективы: сборник научных статей по материалам IV Всероссийской студенческой научно-практической конференции. Ростов-на Дону; Таганрог: Издательство Южного федерального университета. 2019. С.192-194.
2. Прошин А.О., Алиев Т.А., Бурухина О.В. // Химия: достижения и перспективы: сборник научных статей по материалам IV Всероссийской студенческой научно-практической конференции. Ростов-на Дону; Таганрог: Издательство Южного федерального университета. 2019. С.225-227.
3. Сапашева А.Р., Яшин Д.С., Бурухина О.В. // Химия: достижения и перспективы: сборник научных статей по материалам IV Всероссийской студенческой научно-практической конференции. Ростов-на Дону; Таганрог: Издательство Южного федерального университета. 2019. С.232-234.

# ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КОМПОЗИТНЫХ СОРБЕНТОВ НА ОСНОВЕ БЕНТОНИТА И УГЛЕРОДА, ПОЛУЧЕННОГО ПИРОЛИЗОМ ОРГАНИЧЕСКИХ СУБСТРАТОВ В УСЛОВИЯХ КАТАЛИТИЧЕСКОЙ КАРБОНИЗАЦИИ

А.С. Лосева, И.А. Казаринов, Н.В. Никитина, Н.С. Тарасова

ФГБОУВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н. Г. Чернышевского», kazarinovia@mail.ru

Углеродные наноструктурные сорбенты на основе дисперсных алюмосиликатов и глин, модифицированных продуктами термического разложения различных органических прекурсоров, находят, наряду с активированными углями, все более широкое практическое применение. Такие карбонизированные или науглероженные природные или искусственные материалы используются, например, при очистке жидких сред от органических веществ, катионов различных металлов, микроорганизмов, а также для других целей. Возможность использования углеродных наносорбентов на основе глин как высокоэффективных сорбентов и катализаторов обуславливает высокую научно-практическую заинтересованность в исследованиях таких материалов. Это относится и к изучению физико-химических свойств наноглиносиликатных сорбентов, в частности к исследованиям структурных особенностей и связанной с ними способности поглощать из жидких сред различные загрязняющие вещества. Поскольку углеродные наносорбенты на основе глин получают путем модифицирования поверхности высокодисперсных глинистых минералов продуктами разложения органических прекурсоров, то возможно управление свойствами получаемых нанопористых материалов за счет, как особенностей глинистой матрицы, так и процесса термического разложения органического прекурсора. При этом можно регулировать физико-химические, в частности структурные, характеристики углеродных материалов, которые зависят от условий термического разложения прекурсора в реакционной смеси. Каталитические свойства поверхности алюмосиликатов также существенно влияют на структуру нанопористых углесиликатных сорбентов. В результате термической обработки в присутствии кислорода могут быть получены нанопористые материалы с высокими сорбционными свойствами. При модифицировании алюмосиликатов продуктами термического разложения органических прекурсоров пористая структура неорганической матрицы транслируется на пористую структуру образующегося углерода с передачей ему наноразмерности. Однако полученные данные отличаются противоречивостью и требуют уточнения. С учетом возрастающего практического значения наносорбентов на основе термически обработанных и модифицированных углеродом алюмосиликатов актуальным является более детальное исследование строения и особенностей пористой структуры таких материалов.

Объекты исследования:

- природный бентонит Даш-Салахлинского месторождения (Азербайджан) – образец 1;
- исходный бентонит, модифицированный пиролитическим углеродом из сахарозы без присутствия катализатора: образец Carbon\_1
- пиролитический углерод из сахарозы с азотнокислым кобальтом (с катализатором, без бентонита): образец Carbon\_2
- исходный бентонит, модифицированный пиролитическим углеродом из сахарозы в присутствии солей никеля (II) (0,7 ммоль  $[Ni^{2+}]$ /г бентонита): образец Carbon(Ni(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), Carbon(NiSO<sub>4</sub>), Carbon(NiCl<sub>2</sub>).

- исходный бентонит, модифицированный пиролизическим углеродом из сахарозы в присутствии солей кобальта (II) (0,7 ммоль  $[Co^{2+}]$ /г бентонита): образец Carbon( $Co(NO_3)_2$ ), Carbon( $CoSO_4$ ), Carbon( $CoCl_2$ ).

- исходный бентонит, модифицированный пиролизическим углеродом из сахарозы в присутствии солей железа (III) (0,7 ммоль  $[Fe^{3+}]$ /г бентонита): образец Carbon( $FeCl_3$ ),

- исходный бентонит, модифицированный пиролизическим углеродом из сахарозы в присутствии солей железа (III) (0,7 ммоль  $[Fe^{3+}]$ /г бентонита), промытый 0,1н раствором NaOH после пиролиза: образец Carbon( $FeCl_3$ )\_OH,

В таблице 1 приведены структурные характеристики композитных сорбентов на основе бентонита, модифицированных пиролизическим углеродом ( $t=650^\circ C$ ) в присутствии катализатора солей металлов подгруппы железа с различной природой анионов: нитраты, сульфаты, хлориды.

Таблица 1.

Пористая структура композитных сорбентов на основе бентонита, модифицированных пиролизическим углеродом ( $t=650^\circ C$ ) в условиях каталитической карбонизации солями металлов подгруппы железа

Образец	Удельная поверхность $S, m^2/g$	Объем пор $V_{пор}, cm^3/g$	Распределение пор по радиусам, %			
			1.5 – 2.0 нм	2.0 – 4.0 нм	4.0 – 8.0 нм	10.0 – 52.0 нм
Образец 1	51	0.061	9	21	21	49
Carbon( $Ni(NO_3)_2$ )	160	0.018	19	43	25	13
Carbon( $NiSO_4$ )	176	0.020	19	44	24	13
Carbon( $NiCl_2$ )	189	0.024	19	44	24	13
Carbon( $Co(NO_3)_2$ )	178	0.020	20	44	23	13
Carbon( $CoSO_4$ )	198	0.025	21	44	22	13
Carbon( $CoCl_2$ )	220	0.031	21	45	21	13
Carbon( $FeCl_3$ )	252	0.040	21	45	22	12
Carbon( $FeCl_3$ )_OH	275	0.045	21	45	22	12
Carbon_1	13	-	-	-	-	-
Carbon_2	4	-	-	-	-	-

Как видно из данных таблицы 1 модифицирование исходного бентонита низкотемпературным ( $650^\circ C$ ) пиролизом органических прекурсоров в присутствии солей подгруппы железа приводит к существенному повышению удельной поверхности сорбентов (до  $275 m^2/g$ ) с основными размерами пор в 1.5–4.0 нм (63-66 %). Такие структурные изменения сорбентов могут быть связаны с низкотемпературной каталитической карбонизацией образующейся в процессе пиролиза углеродной фракции.

Следует отметить, что природа аниона соли катализатора также влияет на величину удельной поверхности полученного сорбента. Так в ряду анионов:  $\text{NO}_3^- < \text{SO}_4^{2-} < \text{Cl}^-$  происходит увеличение удельной поверхности полученного композитного сорбента после каталитического пиролиза с использованием данной соли никеля (II), кобальта (II), железа (II). Это возможно связано с термической устойчивостью данных солей. Так соль азотнокислого кобальта (II) разлагается при 200-300°C с образованием  $\text{CoO}$ ,  $\text{NO}_2$  и  $\text{O}_2$ . Образующийся кислород также пагубно влияет на процесс графитизации. Сернокислый кобальт (II) разлагается уже при 600-700°C с образованием двойного оксида  $(\text{CoCo}_2)\text{O}_4$ ,  $\text{SO}_2$  и  $\text{O}_2$ . Хлорид кобальта (II) плавится без разложения. Наибольшую величину удельной поверхности имеют композитные сорбенты, каталитическая графитизация углерода в которых происходила в присутствии хлоридов железа (образцы  $\text{Carbon}(\text{FeCl}_3)$  и  $\text{Carbon}(\text{FeCl}_3)\text{-OH}$ ).

Анализ структурных характеристик образцов  $\text{Carbon}_1$  и  $\text{Carbon}_2$  показывает, что на процесс каталитической карбонизации существенное влияние оказывает химический состав и структурная матрица бентонита. В его отсутствие пиролиз сахарозы и в присутствии катализатора не формирует углеродную фракцию с высокоразвитой поверхностью, и без катализатора не происходит процесс карбонизации углерода.

В таблице 2 приведены предельные значения адсорбции ионов свинца (II) и никеля (II) композитными сорбентами на основе бентонита, модифицированными пиролитическим углеродом ( $t=650^\circ\text{C}$ ) в присутствии в качестве катализаторов солей металлов подгруппы железа. Как видно из данных таблицы 2, использование технологии низкотемпературной каталитической графитизации пиролитического углерода при создании композитных сорбентов на основе бентонита приводит к повышению сорбционных свойств сорбентов. В основном это связано с развитием поверхности сорбентов и повышением сорбционных свойств углеродной фракции.

Таблица 2.

Предельные значения адсорбции ионов свинца (II) и никеля (II) композитными сорбентами на основе бентонита, модифицированных пиролитическим углеродом ( $t=650^\circ\text{C}$ ) в условиях каталитической карбонизации

Образцы сорбентов	Предельные значения адсорбции ионов свинца (II), мг/г	Предельные значения адсорбции ионов никеля (II), мг/г
$\text{Carbon}(\text{Ni}(\text{NO}_3)_2)$	21	18
$\text{Carbon}(\text{NiSO}_4)$	24	22
$\text{Carbon}(\text{NiCl}_2)$	29	24
$\text{Carbon}(\text{Co}(\text{NO}_3)_2)$	28	24
$\text{Carbon}(\text{CoSO}_4)$	30	26
$\text{Carbon}(\text{CoCl}_2)$	33	29
$\text{Carbon}(\text{FeCl}_3)$	36	32
$\text{Carbon}(\text{FeCl}_3)\text{-OH}$	37	35
Образец 1	9.8	9.4

## ЭПОКСИДНЫЕ КОМПОЗИТЫ, МОДИФИЦИРОВАННЫЕ ОКСИДОМ ГРАФЕНА

А.С. Мостовой<sup>1</sup>, А.А. Таганова<sup>1</sup>, А.В. Яковлев<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Энгельсский технологический институт (филиал) Саратовский государственный технический университет имени Гагарина Ю.А., г. Энгельс, Mostovoy19@rambler.ru;  
<sup>2</sup> Саратовский государственный технический университет им. Гагарина Ю.А., г. Саратов

Современные эпоксидные композиты должны иметь оптимальное соотношение ингредиентов, что подразумевает исследование механизма протекания физико-химических процессов сшивания при введении в связующее различных модификаторов и наполнителей. Комбинирование или физико-химическая модификация различных материалов для создания эпоксидных композитов позволяет регулировать важнейшие свойства композитов, в которых оптимально сочетаются свойства компонентов. Применение пластификаторов и нанонаполнителей обеспечивает необходимые эксплуатационные характеристики композиционным материалам. Для придания полимерным композиционным материалам и изделиям из них повышенных функциональных характеристик используются различные модифицирующие добавки, например: графит, УНТ, ТРГ, графен или оксиды металлов [1-5].

Основной целью данной работы является повышение физико-химических и механических свойств эпоксидных композитов с применением многослойного оксида графена (МОГ).

В качестве полимерной матрицы использован ранее разработанный состав [6], состоящий из 100 масс.ч. эпоксидной смолы марки ЭД-20, 40 масс.ч. – пластификатора-антипирена трихлорпропилфосфата (ТХПФ) и 15 масс.ч. отвердителя – полиэтиленполиамин (ПЭПА).

МОГ вводился в эпоксидную композицию в количестве 0,01-0,5 массовых частей (масс.ч.). Для повышения равномерности распределения МОГ, а также активации его поверхности и связующего применялась ультразвуковая обработка состава. Параметры ультразвукового воздействия [3]: частота УЗ - 22±2 кГц, продолжительность 60 мин.

Проведенные исследования показывают, что наиболее рациональным содержанием МОГ в качестве структурирующей добавки, обеспечивающий максимальные значения физико-механических свойств является 0,1 масс.ч., табл.1, при этом: на 18% возрастает изгибающее напряжение, на 31% повышается прочность при сжатии, на 53% возрастает прочность при растяжении, на 56% возрастает ударная вязкость.

Таблица 1.

Свойства эпоксидных композитов

Состав композиции, масс.ч., отвержденной 15 масс.ч. ПЭПА	$\sigma_{из}$ , МПа	$\sigma_{сж}$ , МПа	$\sigma_p$ , МПа	$a_{уд}$ , кДж/м <sup>2</sup>
100ЭД-20+40ТХПФ	85	74	34	9
100ЭД-20+40ТХПФ+0,05МОГ	95	88	50	10
100ЭД-20+40ТХПФ+0,1МОГ	100	97	52	14
100ЭД-20+40ТХПФ+0,5МОГ	90	98	50	8

Примечание:  $\sigma_{из}$  – изгибающее напряжение;  $\sigma_{сж}$  – прочность при сжатии;  $\sigma_p$  – прочность при растяжении;  $a_{уд}$  – ударная вязкость;  $H_v$  – твердость по Бринеллю; коэффициент вариации по свойствам 4-7 %.

Методом термогравиметрического анализа было установлено, что введение МОГ в эпоксидную композицию обеспечивает повышение термостойкости полимерных композитов, что проявляется в смещении начала деструкции в область более высоких температур с 200 до 220 °С, при этом отмечено также повышение выхода карбонизованных структур с 48 до 55 %, которые являются физическим барьером для

взаимодиффузии окислителя и горючих газов в зону горения, что обеспечивает снижение горючести эпоксидного композита – потери массы при поджигании на воздухе снижаются с 2,3 до 1,5%, а показатель воспламеняемости – кислородный индекс повышается с 31 до 34 объемных %. Разработанные составы, модифицированные МОГ, не поддерживают горение на воздухе и относятся к классу трудновоспламеняемых материалов.

Вследствие того, что сам МОГ обладают достаточно высокой теплопроводностью (44,2 Вт/м·К), введение даже малых его добавок в состав эпоксидной композиции повышает в 2,6-3,0 раза коэффициент теплопроводности, при этом отмечено снижение термического сопротивления, табл. 2.

Таблица 2.

Влияние МОГ на теплопроводность эпоксидных композиций

Состав композиции, масс.ч., отвержденной 15 масс.ч. ПЭПА	Коэффициент теплопроводности, Вт/м·К	Термическое сопротивление, м <sup>2</sup> ·К /Вт
100ЭД-20+40ТХПФ	0,105±0,0058	0,086±0,0043
100ЭД-20+40ТХПФ+0,1МОГ	0,274±0,0090	0,036±0,0015
100ЭД-20+40ТХПФ+0,5МОГ	0,322±0,0098	0,030±0,0012

В результате проведенных исследований доказана возможность направленного регулирования эксплуатационных свойств эпоксидных композитов при введении в композицию малых добавок МОГ, обеспечивающих создание эпоксидных композитов с высокими эксплуатационными свойствами.

#### Литература

1. Vahedi V., Pasbakhsh P. Instrumented impact properties and fracture behaviour of epoxy/modified halloysite nanocomposites // Polymer Testing. 2014. №39. P.101-114.
2. Wang X., Song L., Pornwannchai W., Hu Yu., Kandola B. The effect of graphene presence in flame retarded epoxy resin matrix on the mechanical and flammability properties of glass fiber-reinforced composites // Composites: Part A. 2013. №53. P.88-96.
3. Kharitonov A.P., Tkachev A.G., Blohin A.N., Dyachkova T.P., Kobzev D.E., Maksimkin A.V., Mostovoi A.S., Alekseiko L.N. Reinforcement of Bisphenol-F epoxy resin composites with fluorinated carbon nanotubes // Composites Science and Technology. 2016. №134. P. 161-167.
4. Buketov A.V., Sapronov A.A., Buketova N.N., Brailo M.V., Marushak P.O., Panin S.V., Amelin M.Yu. Impact toughness of nanocomposite materials filled with fullerene C<sub>60</sub> particles // Composites: Mechanics, Computations, Applications. 2018. Vol.9. №2. P.141-161.
5. Blokhin A.N., Dyachkova T.P., Sukhorukov A.K., Kobzev D.E., Galunin E.V., Maksimkin A.V., Mostovoi A.S., Kharitonov A.P. Composite materials using fluorinated graphene nanoplatelets // Nanosystems: Physics, Chemistry, Mathematics. 2018. Vol.9. №1. P.102-105.
6. Мостовой А.С., Плакунова Е.В., Платонова Л.Г. Разработка составов и исследование свойств пожаробезопасных эпоксидных компаундов // Дизайн. Материалы. Технология. 2012. Vol.5. №25. С.135-137.

*Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-29-19048.*



## ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КОМПОЗИТНЫХ НАНОСОРБЕНТОВ НА ОСНОВЕ БЕНТОНИТА И АКТИВИРОВАННОГО УГЛЯ

Н.В. Никитина, И.А. Казаринов, А.С. Лосева

Саратовский национальный исследовательский государственный университет  
имени Н. Г. Чернышевского, nikitina.natali0208@mail.ru

Возможность использования углеродных наносорбентов на основе глин как высокоэффективных сорбентов и катализаторов обуславливает высокую научно-практическую заинтересованность в исследованиях таких материалов. Такие карбонизированные или науглероженные природные или искусственные материалы, наряду с активированными углями, используются, например, при очистке жидких сред от органических веществ, катионов различных металлов, микроорганизмов, а также для других целей.

Целью данной работы является получение композиционных сорбентов на основе природного бентонита, модифицированного углеродными материалами, в качестве последнего был взят активированный уголь марки «Calgon» и изучение их структурных и сорбционных свойств.

Объекты исследования:

- образец 1 - природный бентонит Даш-Салахлинского месторождения (Азербайджан);

- образец 2 - механическая смесь, состоящая из 95 мас.% исходного бентонита и 5 мас.% активированного угля;

- образец 3 - механическая смесь, состоящая из 90 мас.% исходного бентонита и 10 мас.% активированного угля;

- образец 4 - механическая смесь, состоящая из 80 мас.% исходного бентонита и 20 мас.% активированного угля;

- образец 5 - механическая смесь, состоящая из 95 мас.% исходного бентонита и 5 мас.% активированного угля (обр. 2) и отожженная при  $t=550^{\circ}\text{C}$  в течение 1 часа в инертной атмосфере;

- образец 6 - механическая смесь, состоящая из 90 мас.% исходного бентонита и 10 мас.% активированного угля (обр. 3) и отожженная при  $t=550^{\circ}\text{C}$  в течение 1 часа в инертной атмосфере;

- образец 7 - механическая смесь, состоящая из 80 мас.% исходного бентонита и 20 мас.% активированного угля (обр. 4) и отожженная при  $t=550^{\circ}\text{C}$  в течение 1 часа в инертной атмосфере.

Результаты исследования пористой структуры образцов представлены в таблице 1. Предварительно была изучена пористая структура активированного угля марки «Calgon». Образец характеризуется наибольшим процентным содержанием пор радиусом в 2.0-4.0 нм – 41%. Величина его удельной поверхности составила  $941 \text{ м}^2/\text{г}$ . Затем были исследованы механические смеси исходного порошка бентонита с активированным углем марки «Calgon». Смесь, содержащая 5% угля и 95% порошка исходного бентонита показала удельную поверхность равную  $122 \text{ м}^2/\text{г}$ ; смесь, содержащая 10% угля и, соответственно, 90% порошка исходного бентонита –  $185 \text{ м}^2/\text{г}$ ; смесь из 20% угля и 80% порошка исходного бентонита –  $266 \text{ м}^2/\text{г}$ .

Все механические смеси характеризуются преобладанием пор размером 10.0-50.0 нм – 45-60%. Добавка активированного угля к исходному порошку бентонита в различных процентных соотношениях значительно увеличила удельную поверхность, что позволяет предположить улучшение адсорбционных свойств исследуемых образцов сорбентов.

Таблица 1.

Пористая структура композитных сорбентов на основе природного бентонита и активированного угля марки «Calgon»

Образец сорбента	Удельная поверхность S, м <sup>2</sup> /г	Объем пор V <sub>пор</sub> , см <sup>3</sup> /г	Распределение пор по радиусам, %			
			1.5-2.0 нм	2.0-4.0 нм	4.0-8.0 нм	10.0-50.0 нм
Активированный уголь «Calgon»	941	0.036	30	41	21	8
Обр. 1 (Природный бентонит)	51	0.061	9	21	21	49
Обр. 2	122	0.099	7	15	18	60
Обр. 5	102	0.076	10	20	25	45
Обр. 3	185	0.084	9	18	24	49
Обр. 6	138	0.077	12	22	23	43
Обр. 4	266	0.072	10	21	24	45
Обр. 7	220	0.043	10	20	23	47

Отжиг смесей при постоянной температуре 550°C в течение 1 часа в инертной атмосфере привел к уменьшению величин удельной поверхности в среднем на 20%.

Для тестирования адсорбционных свойств исследуемых сорбентов были взяты растворы солей свинца (II) и никеля (II). Изучение кинетики процесса адсорбции ионов никеля (II) и свинца (II) в нейтральной среде исследуемыми композитными сорбентами на основе механической смеси бентонита и активированного угля показало, что полное насыщение ионами металлов достигается за 30-60 минут. Максимальное значение адсорбции, как для ионов никеля (II), так и ионов свинца (II), в основном определяется природными свойствами бентонита и практически не зависит от количества активированного угля, введенного в композит. Высокотемпературный отжиг также не приводит к изменению сорбционных свойств композита. Таким образом, механическое смешения бентонита и активированного угля, имеющего высокоразвитую поверхность, не приводит к улучшению адсорбционных свойств бентонита по отношению к катионам металлов.

Полученные изотермы сорбции ионов никеля (II) и свинца (II) в нейтральной среде исследуемыми сорбентами показали, что во всех случаях адсорбция не является мономолекулярной. Максимальные значения адсорбции для композитных сорбентов и исходного бентонита практически одинаковы и имеют высокие значения. Для сорбции ионов свинца(II)– 20 мг/г, для ионов никеля(II) – 18 мг/г

Поскольку велика емкость катионного обмена монтмориллонита - она составляет 80-150 ммоль/100 г, высокая величина сорбции ионов свинца (II) и никеля (II) на исследуемых сорбентах может быть объяснена высоким ионным обменом. Кристаллическая решетка монтмориллонита является электрически неуравновешенной (имеется избыток отрицательных зарядов) и недостаток положительных зарядов покрывается за счет обменных катионов. Поэтому можно предположить, что столь значительный рост величин адсорбции происходит по причине катионного обмена монтмориллонита с исходным раствором, так как ионный обмен происходит очень быстро, а монтмориллонит (основной компонент бентонита) имеет большую ионообменную емкость.

## СИНТЕЗ МОЛЕКУЛЯРНО ИМПРИНТИРОВАННЫХ ПОЛИМЕРОВ СЕЛЕКТИВНЫХ К ПЕРОКСИДАЗЕ ХРЕНА

П.С. Пиденко, С.А. Пиденко, А.А. Шувалов, Н.А. Бурмистрова

Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени  
Н. Г. Чернышевского, г. Саратов, pidenkops@gmail.com

В настоящее время высокоэффективные аналитические методы, позволяющие с высокой чувствительностью специфически детектировать целевые белковые молекулы, представляют большой интерес для решения различных задач протеомики, иммунологии и молекулярной биологии, медицины [1]. Методы иммуноанализа, основанные на специфических взаимодействиях между антителами, ферментами или ДНК, широко применяются для этих целей. При этом электрохимические или оптические методы применяются для детектирования взаимодействий. Однако использование иммунохимических взаимодействий имеет ряд фундаментальных ограничений, таких как низкая химическая и физическая стабильность, высокая стоимость, длительное время пробоподготовки и проведения анализа, сложность получения реагентов, что ограничивает области применения этих методов [2].

В связи с этим, актуальной является разработка искусственных систем распознавания, так называемых синтетических рецепторов, как потенциальной альтернативы природным системам распознавания. В настоящее время описаны и изучаются большое количество таких систем на химической основе. Наибольшее распространение получили синтетические рецепторы, основанные на применении комплексов переходных металлов и аптамеров нуклеиновых кислот [3;4]. Другой перспективной системой специфического распознавания биологических молекул являются молекулярно импринтированные полимеры (МИП). Технология молекулярного импринтинга позволяет формировать в плотно сшитой полимерной сети специфические сайты молекулярного распознавания, благодаря наличию молекуламишеней при проведении реакции полимеризации и создания матрицы. После завершения полимеризации молекулы-мишени удаляются, оставляя после себя в матрице полости распознавания. К основным преимуществам МИП относительно других синтетических рецепторов относят простоту приготовления, потенциальную возможность повторного использования, низкую стоимость, высокую термическую и химическую устойчивость [5;6]. Применение МИП в сочетании с электрохимическими или оптическими методами, показало высокую селективность и чувствительность при анализе широкого круга низкомолекулярных соединений. В тоже время область применения МИП для высокомолекулярных биологических молекул существенно меньше, что связано с трудностью формирования крупных селективных сайтов в плотно сшитой полимерной пленке, а также проведением синтеза МИП жестких условиях, приводящих к разрушению структуры биомолекул.

Полианилин (ПАНИ) является перспективной матрицей для создания МИП для биомолекул. Стабильность, электропроводность, простой синтез, возможность варьирования свойств и характеристик получаемой поверхности обуславливает интерес к использованию ПАНИ в качестве полимерной матрицы МИП. Немаловажным является возможность формирования самоорганизующихся пленок ПАНИ при формировании МИП как электрохимическим методом, так и методами окислительной полимеризации, что позволяет управлять направлением реакции и морфологией получаемой матрицы. Авторами [7] описана возможность получения МИП на альбумин из куриного яичного белка (овальбумин) с применением электрохимического синтеза ПАНИ и показано, что направление реакции и тип полученного продукта обусловлены значением силы тока, подаваемой на электроды. Полученные аналитические

характеристики [7] сопоставимы с классическими иммунохимическими методами и свидетельствуют о перспективах практического применения МИП на основе ПАНИ. В случае синтеза ПАНИ методами окислительной полимеризации характеристичными являются рН реакционной среды, концентрация растворителя и мольное соотношение между анилиновым компонентом и окислителем [8]. В этом случае варьирование параметров позволяет реализовать большое число разнообразных вариантов ПАНИ пленок. Применение окислительной полимеризации для синтеза МИП на основе ПАНИ для связывания биологических молекул ранее не проводилось. При этом следует учесть, что наибольший интерес при создании МИП на белковые молекулы представляет возможность синтеза сильно разветвлённых, щеткообразных пленок ПАНИ. Такие пленки характеризуются меньшей плотностью полимерной сетки, что приводит к образованию значительно большего количества селективных сайтов.

Целью работы явилось изучение возможности синтеза МИП на основе ПАНИ на пероксидазу хрена (ПХ). Выбор ПХ в качестве модельного соединения обусловлен его широким распространением в практике иммунохимического анализа и возможностью детектирования наличия ПХ в селективных сайтах МИП проведением хромогенной реакции с 3,3', 5,5'-тетраметилбензидином (ТМБ).

Синтез МИП на основе ПАНИ синтезированного реакцией окислительной полимеризации анилина пероксодисульфатаммония проводили на планарной стеклянной подложке. Предварительно поверхность модифицировали слоем ПАНИ согласно [9], что позволило повысить эффективность последующего формирования МИП для определения ПХ. Раствор аскорбиновой кислоты ( $C_6H_8O_6$ , 200 мкг/мл) и фосфатно-солевой буферный раствор (ФСБ, рН=7.4) последовательно использовали для остановки полимеризации удаления остатков окислителя, и нейтрализации поверхности, соответственно. Синтез ПАНИ МИП на модифицированной поверхности проводили нанесением смеси состава  $C_6H_5N$  (5 мл, 2 мкг/мл) и  $(NH_4)_2S_2O_8$  (5 мл, 4 мкг/мл) в HCl ( $0.6 \cdot 10^{-3}M$ ) и ПХ (0,1 мл, 1 мкг/мл). Для десорбции ПХ образцы промывали растворами  $C_6H_8O_6$  и ФСБ (5 мин). Затем проводили повторную иммобилизацию ПХ (0,1 мл, 1 мкг/мл) в течение 15 мин при  $T=37^{\circ}C$ . Для удаления не специфически связанных с МИП молекул ПХ образцы обрабатывали ФСБ с Тритон X100 (0,02% об.). Концентрацию связанной с селективными сайтами МИП ПХ проводили по реакции с ТМБ. С этой целью образцы погружали в раствор ТМБ (время инкубации 8 мин), отбирали аликвоту раствора (100 мкл) и измеряли сигнал окисленной формы ТМБ после остановки реакции раствором  $H_2SO_4$  (50 мкл, 2% об.) с использованием микропланшетного ридера (Synergy H1 HybridMulti-ModeMicroplateReader) (Рисунок 1).

Для оценки вклада неселективной сорбции ПХ при взаимодействии с МИП использовали образцы, модифицированные по описанному ранее протоколу, но без добавления раствора ПХ в модифицирующую смесь при синтезе ПАНИ (НИП). Спектры поглощения ТМБ после одного и двух циклов сорбции/десорбции ПХ на поверхностях модифицированных ПАНИ МИП и ПАНИ НИП представлены на рисунке 1.

Представленные данные показывают, что при иммобилизации ПХ на образцах модифицированных ПАНИ МИП наблюдается высоко интенсивная полоса поглощения ( $\lambda_{max}= 450$  нм) соответствующая окисленной форме ТМБ (рисунок 1А). При использовании образцов модифицированных ПАНИ НИП интенсивность полосы существенно ниже, что свидетельствует о незначительной сорбции ПХ. Спектры поглощения окисленного ТМБ полученные после взаимодействия с ПХ иммобилизованной на поверхностях образцов модифицированных ПАНИ МИП и ПАНИ НИП после двух циклов сорбции/десорбции ПХ свидетельствуют о возможности многократного использования полученных ПАНИ МИП (рисунок 1Б).

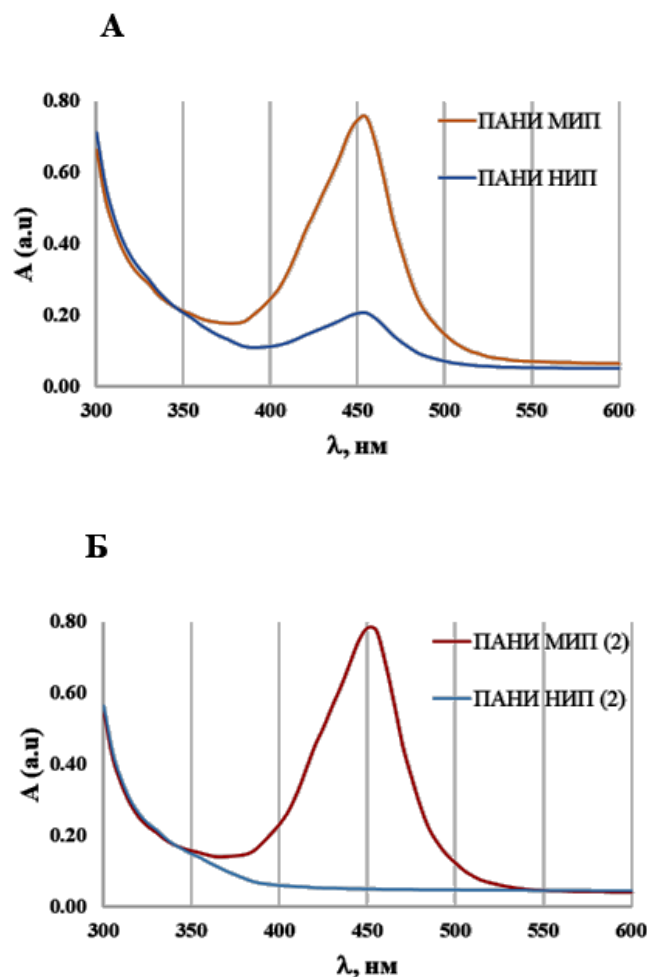


Рис. 1. Спектры поглощения окисленного ТМБ, после реакции с ПХ иммобилизованной на образцах ПАНИ МИП (оранжевый) и ПАНИ НИП (синий) после первой (А) и второй (Б) сорбции/десорбции.

Таким образом, на примере ПХ показана возможность синтеза МИП для белковых соединений на основе ПАНИ, синтезированной реакцией окислительной полимеризации. Показана возможность многократного использования полученных МИП и установлено отсутствие неспецифической сорбции ПХ на поверхности модифицированной НИП.

#### Литература

1. Whitcombe M.J. // Chemical Society Reviews. 2011. Т.40. Вып.3. С.1547-1571.
2. Yang Y., Hu C., Abu-Omar M.M. // Bioresource technology. 2012. Т.116. С.190-194.
3. Guo J.Y., White E. // Cold Spring Harbor Laboratory Press. 2016. Т.81. С.73-78.
4. Lu L. et al. // Biosensors and Bioelectronics. 2016. Т.85. С.300-309.
5. Wulff G. // Microchimica Acta. 2013. Т.180. Вып.15-16. С.1359-1370.
6. Cheong W.J., Yang S.H., Ali F. // Journal of separation science. 2013. Т.36. Вып.3. С.609-628.
7. Luo J. // Biosensors and Bioelectronics. 2017. Т.94. С.39-46.
8. Roy A.K., Dhand C. // Journal of molecular recognition. 2011. Т.24. Вып.4. С.700-706.
9. Pidenko S.A. // International Society for Optics and Photonics. 2016. Т.9917. С.99171F.

*Работа выполнена при финансовой поддержке «Российского фонда фундаментальных исследований проект №18-32-00799»*

## ХЛОРГЕКСИДИН - БАКТЕРИЦИД ДЛЯ БУРОВЫХ РАСТВОРОВ

А.А. Прошин, А.Р. Сапашева, О.В. Бурухина

Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского, г. Саратов, dioksanochka@mail.ru

Применение бактерицида для бурового раствора, как правило, обусловлено необходимостью подавления сульфатовосстанавливающих и целлюлозоразлагающих бактерий, при этом при введении добавки в буровой раствор изменяются его характеристики. Ранее нами сообщалось о применении бензоата натрия (0,5% масс.) и раствора хлоргексидина (0,5 % масс.) в качестве добавок в буровые растворы, содержащие 60 г бентонита [1-3]. В настоящей работе рассмотрим возможность применения раствора хлоргексидина (1% масс.) в качестве добавки в буровой раствор, его влияние на характеристики промывочной жидкости на водной основе.

Для исследования приготовили глинистый буровой раствор на водной основе. Основными его преимуществами являются дешевизна и простота приготовления. В качестве структурообразователя использовали бентонит (60 гр). Для поддержания щелочной среды,  $pH = 10$ , в раствор ввели натриевую щелочь NaOH. Для предотвращения увеличения вязкости применил и полианионные целлюлозы POLYPACELV и POLYPACR массой по 0,5 г каждый. Для набухания промывочной жидкости необходима соль NaCl добавили 0,5 г. В качестве смазки ввели растительное масло в объеме 20 мл.

В раствор сравнения добавили раствор хлоргексидина концентрацией 0,05% масс в количестве 10 г на литр промывочной жидкости.

Измерение вязкости буровых растворов основывается на применении коаксиального цилиндрического вискозиметра с прямым отсчетом.

Для определения параметров использовали восьми скоростной вискозиметр FANN (имеет скорости: 600, 300, 200, 100, 60, 30, 6 и 3 об/мин), который позволяет определить статическое напряжение сдвига, пластическую и эффективную вязкость, динамическое напряжение сдвига. Эти параметры характеризуют прочностное сопротивление бурового раствора; удерживающую способность при отсутствии циркуляции и способность выноса шлама.

Катионообменная емкость определяет концентрацию бентонита в буровом растворе. Исходными считаются данные, полученные в миллилитрах метиленовой сини, пошедшей на титрование раствора. Стоит отметить, что помимо бентонита в промывочной жидкости могут содержаться примеси, которые также адсорбируют метиленовый краситель. Для ликвидации влияния таких примесей на результаты предусмотрена обработка перекисью водорода.

Содержание жидкой и твердой и жидкой фаз определяется при помощи реторты. Тщательно отмеренный объем пробы, помещенный в реторту, нагревается до тех пор, пока жидкая фаза не испарится. Пары пропускают через конденсатор и собирают в измерительном цилиндре.

У исследуемого раствора относительно эталонного неизменными остались pH и плотность, т. к. хлоргексидин не диссоциирует в растворе и не образует химических связей с компонентами промывочной жидкости. Химические свойства: щелочность фильтрата по фенолфталеину и метилоранжу, щелочность бурового раствора, содержание ионов хлора и общая жесткость фильтрата изменились незначительно, в пределах погрешности.

Характеристики бурового раствора сравнения и бурового раствора, содержащего раствор хлоргексидина, представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Параметры бурового раствора сравнения и раствора с добавлением раствора хлоргексидина (1%)

Характеристика \ Раствор	Эталонный	Раствор, содержащий раствор хлоргексидина, 10 мл
ПВ (пластическая вязкость), фунт/100фут <sup>2</sup>	13	12
ДНС (динамическое напряжение сдвига), фунт/100фут <sup>2</sup>	26	26
СНС (статическое напряжение сдвига), фунт/100фут <sup>2</sup>	17/21	12/13
Катионообменная емкость, кг/м <sup>3</sup>	24,5	21,0
Содержание жидкой фазы, мл	48,5	49,0
Коэффициент пластичности	2,0	2,1
Коэффициент тиксотропности	0,81	0,93
Содержание твердой фазы, %	3	2
pH раствора	10	10
Плотность, кг/м <sup>3</sup>	1,04	1,04
Pf	0,04	0,05
Mf	0,20	0,15
Pm	0,3	0,3
Ионы Cl <sup>-</sup>	3000	2500
Общая жесткость	240	200

Таким образом, показана возможность ведения в буровой раствор раствора хлоргексидина (1% масс.). Добавление бактерицида оказывает положительное влияние на реологические свойства бурового раствора: коэффициенты тиксотропии и пластичности повышаются на 0,12 и 0,1, соответственно.

#### Литература

1. Карпенко Е.В., Денисов А.И., Бурухина О.В. // Химия: достижения и перспективы: сборник научных статей по материалам IV Всероссийской студенческой научно-практической конференции. Ростов-на Дону; Таганрог: Издательство Южного федерального университета. 2019. С.192-194.
2. Прошин А.О., Алиев Т.А., Бурухина О.В. // Химия: достижения и перспективы: сборник научных статей по материалам IV Всероссийской студенческой научно-практической конференции. Ростов-на Дону; Таганрог: Издательство Южного федерального университета. 2019. С.225-227.
3. Сапашева А.Р., Яшин Д.С., Бурухина О.В. // Химия: достижения и перспективы: сборник научных статей по материалам IV Всероссийской студенческой научно-практической конференции. Ростов-на Дону; Таганрог: Издательство Южного федерального университета. 2019. С.232-234.

## ДИАГНОСТИКА МАГИСТРАЛЬНЫХ НЕФТЕПРОВОДОВ

К.А. Табакова, М.И. Иванюков

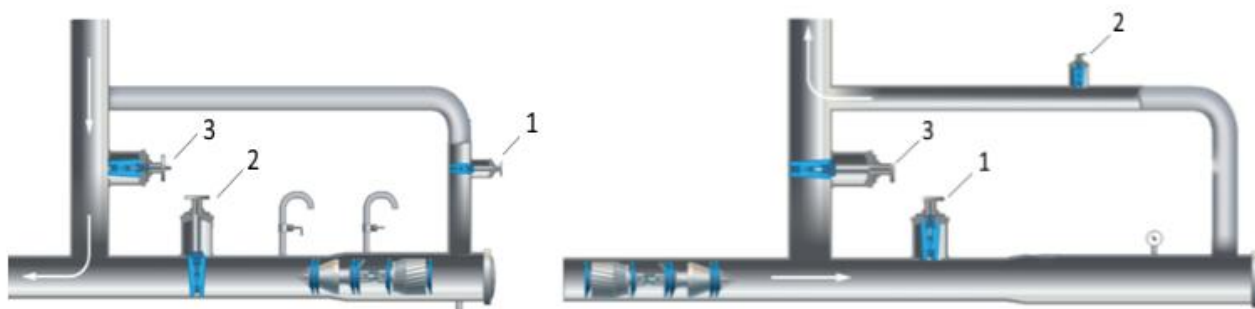
Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского, г. Саратов, ivanykov.m@yandex.ru

Магистральный нефтепровод (МН) – производственный комплекс, предназначенный для транспортировки нефти.

Отказы и аварии технологического оборудования МН приводят к большому экономическому ущербу и сопровождаются загрязнением окружающей среды, возникновением пожаров и даже гибелью людей.

Система мониторинга обеспечивает получение информации о состоянии нефтепровода, сооружений и оборудования в режиме реального времени и позволяет минимизировать количество отказов и аварий на МН. Данная система включает очистку внутренней полости нефтепровода и диагностику (ВТД) без вывода трубопровода из эксплуатации.

Ввод в трубопровод и прием из него средств очистки и диагностики осуществляется через размещенные на расстоянии до 200 км друг от друга на нефтепроводе узлы камер пуска (приема) (КПП) средств очистки и диагностики (СОД). Ввод и прием очистных и диагностирующих устройств в нефтепровод через КПП СОД показан на рисунке 1.



**а) Камера пуска СОД**

**б) Камера приема СОД**

Рис. 1. Камеры пуска и приема СОД магистрального нефтепровода, 1, 2, 3 – задвижки.

При вводе СОД (рисунок 1а) задвижки №1 и №2 открываются, а задвижка №3 закрывается. Это позволит заполнить нефтью камеру пуска СОД и изменить направление потока жидкости, и устройство уйдет в нефтепровод. Далее закрыв задвижку №1 и №2, открывают задвижку №3.

При приеме СОД (рисунок 1б) задвижки №1 и №2 открываются, а задвижка №3. Когда снаряд прошел в камеру, открывают задвижку №3 и последовательно закрывают задвижки №1 и №2.

Очистка нефтепровода осуществляется очистными устройствами (скребками) от смолисто-парафиновых веществ на внутренней поверхности трубы (рисунок 2).

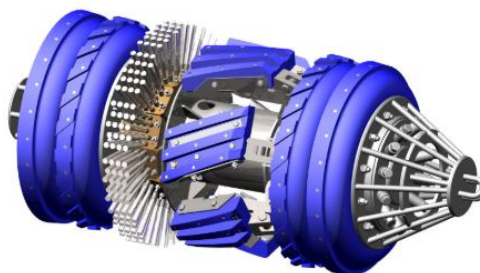


Рис. 2. Скребок.



Скребок состоит из стального корпуса с приваренными в средней и задней частях корпуса фланцами, которые обеспечивают крепление на них двух ведущих и четырех направляющих дисков, разделенных прокладочными дисками и одной или двух манжет в зависимости от конструкции. Диски и манжеты изготавливаются из высококачественных полиуретанов, стойких к истиранию. На переднем торце скребка расположены байпасные отверстия, предназначенные для размыва отложений, которые скребок счищает с внутренней поверхности нефтепровода и толкает перед собой. В задней части скребка, в защитной раме, устанавливается передатчик.

Для очистки нефтепровода диаметром 1220 мм и расстоянии между КПП СОД около 200 км при скорости движения устройства 0,6 м/с потребуется время около 93 ч.

После очистки нефтепровода осуществляется контроль очистки при помощи специального устройства контроля очистки типа (рисунок 3).

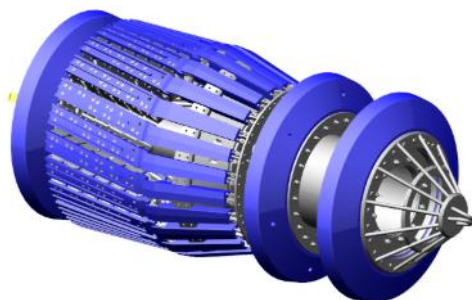


Рис. 3. Устройство контроля очистки.

Устройство контроля очистки состоит из корпуса, представляющего собой штангу, к которой прикреплено несколько фланцев. При этом к передним двум фланцам крепятся бампер и грузы, а к третьему фланцу крепятся полиуретановые конические полозья в сборе с цилиндрическими полозьями. Полиуретановые конические и цилиндрические полозья являются носителями ультразвуковых датчиков, а полиуретановые конические полозья выполнены в виде упругих несущих элементов, к которым крепятся полиуретановые цилиндрические полозья, скрепленные между собой посредством листовых пружин и болтов с шайбами. К заднему фланцу корпуса крепится манжета в сборе с грузами и пружинами.

В процессе пропуска устройства по участку трубопровода происходит осаждение твердых фракций парафина и попавших в нефть частиц грунта на поверхность имитаторов ультразвуковых датчиков, а после извлечения устройства из камеры приема производится визуальный осмотр и подсчет общего количества закрытых парафином имитаторов ультразвуковых датчиков и количества групп, состоящих из трех и более смежных имитаторов ультразвуковых датчиков, закрытых парафином.

Для контроля очистки устройству при скорости движения устройства 3,0 м/с, потребуется около 19 ч.

Далее в два этапа проводится втутритрубная диагностика.

На первом этапе осуществляется профилометрия при помощи прибора-профиломера (рисунок 4).

Снаряд-профиломер – инспекционный снаряд, предназначенный для измерения величины внутреннего проходного сечения и радиусов поворота трубопровода различного диаметра. Кроме того, прибор позволяет диагностировать такие выступающие внутрь дефекты геометрии трубы, как вмятины, гофры, овальности, радиусы и направления изгибов и углов поворота нефтепровода.

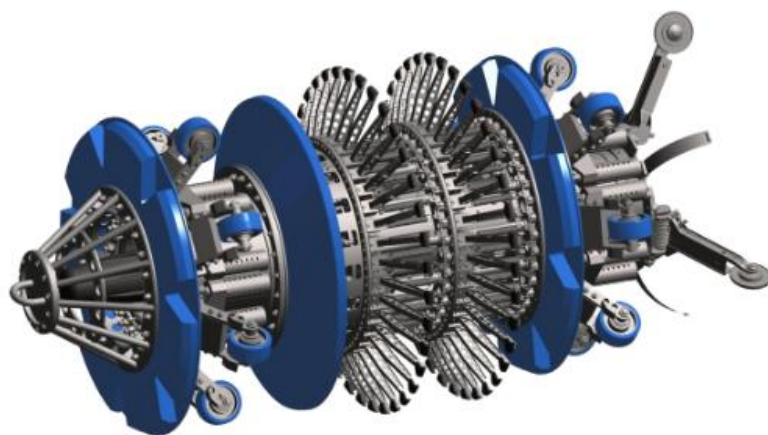


Рис. 4. Снаряд-профилемер.

Снаряд-профилемер состоит из одной секции, включающей в себя металлический корпус, на котором установлены опорные диски, колесные блоки подвески, манжеты и пояс измерительных подпружиненных рычагов.

Опорные диски, установлены в передней и задней частях внутритрубного многоканального профилемера, выполнены из эластичного полиуретана с пазами по его краю и установлен на дополнительном пластинчатом диске таким образом, что пластинчатый диск перекрывает пазы опорного диска, что позволяет опорному диску деформироваться и проходить сужения трубопровода.

Колесные блоки подвески установлены в передней и задней частях металлического корпуса и служат для улучшения центрирования внутритрубного многоканального профилемера в трубопроводе.

На фланцах средней части металлического корпуса внутритрубного многоканального профилемера установлены два пояса измерительных подпружиненных рычагов для измерения внутреннего профиля трубопровода.

Принцип работы многоканального профилемера основывается на измерении углового положения сенсоров (рычагов) пояса, имеющих непосредственный контакт с внутренней поверхностью стенки трубопровода. Количество сенсоров обеспечивает полное перекрытие поперечного сечения трубопровода.

Снаряду-профилемеру для диагностики участка МН при скорости его движения 6,0 м/с, потребуется около 9,5 ч.

На втором этапе осуществляется дефектоскопия комбинированным магнитно-ультразвуковым снарядом-дефектоскопом (рисунок 5).



Рис. 5. Снаряд-дефектоскоп.

Снаряд-дефектоскоп – инспекционный прибор, предназначенный для обнаружения и определения местоположения и оценки повреждений труб.

Прибор состоит из трех секций. Первая секция содержит блок питания с системой его подключения и управления работой устройства, маркерный приемопередатчик с антенной, датчики давления и температуры, одометрические датчики.

Во второй секции находится система ультразвуковой диагностики толщины стенок и трещин трубопровода, включающая блоки обработки и записи ультразвуковой диагностической информации от установленных снаружи корпуса двух групп ультразвуковых датчиков.

Третья секция содержит магнитную систему диагностики с продольным намагничиванием, комплект блоков комбинированных датчиков, блоки обработки и записи данных.

В комбинированном дефектоскопе находятся три диагностические системы: система магнитной диагностики, система измерения толщины стенки и система обнаружения трещиноподобных дефектов.

Снаряду-дефектоскопу для диагностики участка нефтепровода около 200 км следующего со скорости движения 2,0 м/с потребуется около 28 ч.

После выгрузки снаряда-дефектоскопа информация считывается, расшифровывается, обрабатывается и анализируется для принятия наиболее эффективных управленческих решений.

Все используемые средства очистки и диагностики снабжены источниками питания аппаратуры и сопровождающим оборудованием (передатчиками, низкочастотными, акустическими локаторами и т.д.).

Нефтепровод оснащен наземной маркерной системой, регистрирующей прохождение ферромагнитных объектов и способной обнаруживать места их возможной остановки (застревания). Маркеры размещаются на расстоянии 5-30 км друг от друга в зависимости от расположения и длины участка нефтепровода, количества установленных на нем задвижек, отводов, промежуточных насосных станций и т.д. Всё сопровождающее оборудование во взрывозащищенном исполнении.

По результатам ВТД разрабатывается технический отчет, в котором содержатся сведения о состоянии нефтепровода и необходимости проведения планово-предупредительного ремонта.

#### Литература

- 1 ГОСТ Р 54907-2012 Магистральный трубопроводный транспорт нефти и нефтепродуктов // Техническое диагностирование. М.: Стандартинформ. 2016. 20 с.
- 2 Китаев С.В. // Основы технической диагностики объектов транспорта и хранения нефти и газа: учебно-методический комплекс. Уфа. 2016.
- 3 Строев В.С. Скребок для очистки насосно-компрессорных труб от асфальтеносмолопарафиновых отложений. Патент RU 2229017. Заявка: МПК E21B 37/00 от 16.08.2002. Опубликовано: 20.05.2004.
- 4 Лисин Ю.В., Мирошник А.Д., Поляков В.А., Савин В.И., Тимофеев С.С. Способы контроля очистки трубопровода и устройство для его реализации. Патент 2519448. Заявка: МПК B08B 9/04 от 22.12.2011. Опубликовано: 10.06.2014.
- 5 Добров М.В., Зеленев Е.Ю., Козырев Б.В., Сапельников Ю.А., Тягунов А.В. Внутритрубный многоканальный профилемер Патент RU 2164661. Заявка: МПК F17D 5/00 от 30.06.2000. Опубликовано: 27.03.2001.
- 6 Шмаков В.А., Смирнов Р.Р., Гизатуллин Ю.Н. Планирование ремонта магистральных трубопроводов по результатам внутритрубной диагностики // Уфа: ДизайнПолиграфСервис. 2007. 92 с.

## МНОГОСЛОЙНЫЙ ПОЛИИОННЫЙ КОМПЛЕКС СУПЕРОКСИДА ДИСМУТАЗЫ 1 И КАТАЛАЗЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЙ ТРАВМ В МЕДИЦИНЕ

М.А. Тагирова, А.Н. Ванеев, Н.Л. Клячко

Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,  
химический факультет, г. Москва, mashxurat@mail.ru

В настоящее время разработка нанопрепаратов имеет решающее значение для их успешного клинического решения. Установлена простая процедура синтеза и очистки химически сшитых полиионных комплексов супероксиддисмутазы (SOD1) Cu/Zn и каталазой с катионным блок-сополимером метокси-поли (этиленгликоль) -блок-поли (L-лизин гидрохлорид) (PEG-pLL50). Такие комплексы называются сшитыми нанозимами. Нанозимы очень хорошо сохраняют каталитическую активность и имеют узкое распределение по размерам. Более того, их цитотоксичность оказывается ниже по сравнению с несшитыми комплексами благодаря подавлению высвобождения несвязанного блок-сополимера [1]. А также они являются стабильными и биосовместимыми благодаря электростатическому взаимодействию между ферментом и поликатионом блок-сополимера и защищает ферменты от протеаз организма [2].

В данной работе были получены смешанные полиионные комплексы с разными ферментативными активностями и гидродинамическими размерами. На основе экспериментальных данных было выявлено, что размер и активность комплекса зависят от условий протекания комплексообразования: от состава буферного раствора и концентраций участвующих компонентов; от соотношения SOD1 и каталазы.

Синтез комплекса проводился в буферных растворах HEPES и PBS, в результате чего было определено, что применение первого буферного раствора позволяет получить частицы меньшего размера, что крайне важно, если применять его для лечения травмы головного мозга. Кроме того, полученные комплексы обладают сравнительно высокой стабильностью и малой раздражающей способностью.

Комплекс был получен по следующей методике: реакционную смесь готовили в 60 мМ HEPES (pH 6,8) и 60 мМ фосфатного буфера PBS (pH 6,8). В буферный раствор при постоянном перемешивании по каплям добавляли СОД1 и каталазу, затем вносили раствор протамина и инкубировали в течение 30 минут. Далее в полученный раствор добавили ПЭГ-ПГ и продолжали инкубировать в течение 30 мин при 4°C, после чего в смесь вносили 5%-ый раствор глутарового альдегида для сшивания. Несмотря на некоторую потерю активности ферментов при сшивке комплекса, такая сшивка все же необходима, поскольку на примере наночастиц на основе СОД с катионным блок-сополимером метокси-ПЭГ-блок-полилизинном показано, что сшитые частицы обладают существенно меньшей токсичностью в сравнении с исходными [3]. Такие частицы представляют собой перспективные агенты для терапии окислительного стресса, происходящего в результате травмы головного мозга, и, безусловно, представляют большой интерес. Затем для обеспечения полноты протекания ковалентного связывания (сшивки) аминокрупп полученную смесь выдерживали в течение 12 - 14 ч при пониженной относительно комнатной температуре, например, в холодильнике при 4°C. После чего для восстановления основания Шиффа способствующий повышению стабильности полученных частиц в вышеуказанную смесь при перемешивании по каплям добавляли 100 мкл 1 мг/мл свежеприготовленного водного раствора (NaBH<sub>4</sub>) боргидрида натрия. Надо отметить, что концентрация раствора боргидрида натрия может варьироваться и составлять, например, от 1 – до 2 мг/мл.

Далее реакционную смесь оставляли на ночь при 4°C. Далее для восстановления основания Шиффа в смесь добавляли 100 мкл 1 мг/мл раствора (NaBH<sub>4</sub>) боргидрида.

Побочные продукты химической реакции и непрореагировавшие вещества удаляли с помощью фильтром на 300 кДа.

Определение размеров и  $\zeta$ -потенциала полиионного комплекса проводили на установке динамического лазерного светорассеяния – Zetasizer NanoZS «Malvern Instrument», Великобритания. Аликвоту раствора исследуемого образца разбавляли до концентраций 500-100 мкг/мл и фильтровали через 0,2 мкм фильтр. Затем проводили измерения при комнатной температуре. Программное обеспечение, предоставленное производителем, использовали для расчета значений гидродинамического диаметра,  $\zeta$ -потенциала и относительной ширины распределения частиц по размерам, равной среднеквадратичному отношению ширины распределения к среднему значению размера частиц. Размер полученного полиионного комплекса измерили до и после сшивки с 5%-ным глутаровым альдегидом в нескольких повторах.

Надо отметить, что в результате нам удалось получить нанозимы с размерами диаметром от 106 – до 130 нм до сшивания с глутаровым альдегидом и диаметром от 140 – 220 нм после сшивания с глутаровым альдегидом (таблица 1).

Таблица 1.

Размерности и  $\zeta$ -потенциал полученных полиионных комплексов

	Размеры, d, nm		$\zeta$ -потенциал, mV
	До сшивки	После сшивки	
СОД1	82 – 95	116 – 120	- 31
(СОД1+Кат)	106 – 130	140 – 220	- 24

Следовательно, синтез нанозимов с такими размерами и высокой ферментативной активностью дает возможность сохранять свои свойства и вне организма, и их успешно можно использовать в медицине. Кроме того, основываясь на литературные данные [29], мы может ожидать, что полученные таким способом данные частицы с нейтральным или слегка отрицательным зарядом будут иметь наименьшее накопление во всех основных органах и тканях по сравнению с положительными заряженными частицами, что и является немаловажным фактором в использование в медицине.

#### Литература

1. Manickam D.S. et al. Well-defined cross-linked antioxidant nanozymes for treatment of ischemic brain injury // Journal of controlled release. 2012. Vol.62. P.636-645.
2. Nukolova N.V. et al. Multilayer polyion complex nanoformulations of superoxide dismutase1 for acute spinal cord injury// Journal of controlled release. 2018. Vol.270. P.226-236.
3. Jiang Y. et al. SOD1 nanozyme with reduced toxicity and MPS accumulation // J. Control. release. Elsevier. 2016. Vol.231. P.38-49.
4. Igarashi R. et al. Lecithinized superoxide dismutase enhances its pharmacologic potency by increasing its cell membrane affinity // J.armacol. Exp. Ther. 1994. Vol.271. P.1672-1677.

## АКРИЛАТНЫЕ НАНОСФЕРЫ С МОРФОЛОГИЕЙ «ЯДРО-ОБОЛОЧКА»

Д.М. Точилов, О.В. Слепцова, В.А. Кузнецов

Воронежский государственный университет, г. Воронеж, jeffray@mail.ru

Интенсивное развитие химической науки обуславливает появление объектов различной морфологии и размера. Создание на базе таких частиц разнообразных функциональных систем является важным направлением прикладной науки, поскольку уникальность физико-химических свойств полимерных объектов обуславливает перспективы их применения в качестве основы для разработки различных наноматериалов с заданными свойствами [1, 2]. Особое место среди полимерных микро- и нанообъектов занимают частицы сферической формы. Полимерные сферические объекты различаются размером, способами получения и обработки, строением внутреннего пространства и поверхности [3–5]. Актуальна разработка полимерных наносфер со сложной морфологией: пористые сферы, сферы «ядро-оболочка», со сложным строением внутренних полостей, полые сферы, мицеллярные сферы [1, 5]. Основным способом синтеза полимерных наносфер является гетерофазная радикальная полимеризация [2, 4].

Цель работы – исследование особенностей синтеза акрилатных наносфер с морфологией «ядро-оболочка» и изучение физико-химических свойств полученных водных дисперсий. В работе осуществлялся выбор и оптимизация методики синтеза полимерных наносфер, а также подбирался состав полимеризационной смеси.

Методом полунепрерывной эмульсионной полимеризации акрилатных мономеров синтезировались ядра полимерных сфер. Использовался мономер бутилакрилат (БА) или бутилметакрилат (БМА). Последующее формирование оболочки осуществлялось методом затравочной полимеризации сомономеров оболочки, в качестве которых использовались N,N-диметиламиноэтилметакрилат (ДМАЭМА) и дивинилбензол (ДВБ). Полимерное ПАВ Pluronic P123 использовалось как эмульгатор.

Мицеллообразование P123 осложняется полимерной природой ПАВ. Стабильность и монодисперсность мицеллярной системы с гидродинамическим радиусом мицелл около 11 нм достигается лишь при концентрации ПАВ более 0.4 % (масс.). Проявляется зависимость между мицеллообразованием полимерного ПАВ P123 и скоростью процесса эмульсионной полимеризации. Максимальная конверсия мономера зависит от концентрации полимерного ПАВ и от природы мономера. При полимеризации БА максимальная конверсия достигается при более низкой концентрации P123, чем при полимеризации более гидрофобного БМА. Сферические частицы с меньшим гидродинамическим радиусом и с более широким распределением по размерам получаются при полимеризации БМА.

Поверхностную активность проявляет также сомономер оболочки, растворимый в воде ДМАЭМА. Процесс затравочной полимеризации сомономеров оболочки не осложняется возникновением собственной мицеллярной псевдофазы мономера ДМАЭМА, т.к. этот мономер является немцеллообразующим ПАВ. Следовательно, сомомеры оболочки адсорбируются на поверхности сформированных ядер, происходит затравочная полимеризация и образуются частицы типа «ядро-оболочка».

Природа мономера ядра влияет на размер получаемых полимерных частиц – как ядер, так и частиц «ядро-оболочка». При полимеризации БА или БМА формируются частицы, имеющие гидродинамический радиус, соответственно, 98 нм и 37 нм. Затравочная полимеризация сомономеров оболочки на основе ядер, состоящих из полибутилакрилата (ПБА) или полибутилметакрилата (ПБМА), приводит к формированию частиц с морфологией типа «ядро-оболочка», имеющих гидродинамический радиус, соответственно, 107 нм и 42 нм (таблица 1).

Таблица 1.

## Размеры наносфер на основе ПБА и ПБМА

Мономер ядра	Сомономеры оболочки	Гидродинамический радиус $R_h$ , нм	
		ядра	«ядро-оболочка»
БА	ДМАЭМА и ДВБ (сшивающий агент)	98	107
БМА		37	42

Полученные дисперсные системы очищались диализом, далее проводилось определение их коллоидно-химических свойств, результаты которого, а также методы исследования и аппаратура, приведены в таблице 2.

Таблица 2.

## Коллоидно-химические характеристики полимерной дисперсии

Характеристика	Значение		Метод исследования	Прибор
	Ядро – ПБА	Ядро - ПБМА		
Массовая концентрация полимера, %	2.61	2.67	Гравиметрический	Влагомер весовой AND MX-50
Гидродинамический радиус $R_h$ , нм	107	42	Динамическое рассеяние света	Photocor Complex
Электрокинетический потенциал, мВ	- 5.24	+ 3.55	Лазерный доплеровский микроэлектрофорез	Zetasizer Nano ZPS

Сферическая форма полимерных частиц и их размер подтверждены методом просвечивающей электронной микроскопии.

Синтезированные системы являются монодисперсными и агрегативно устойчивыми, их устойчивость обеспечивается структурно-механическим фактором – наличием полимерного ПАВ на поверхности частиц.

## Литература

1. Zhang H., Tian W., Suo R. // The Royal Society of Chemistry, Journal of Materials, Chemistry B. 2015. Iss.43. P.8528-8536.
2. McKenzie B.E., Friedrich H., Wirix M.J.M. // Angewandte Chemie (International Edition in English). 2015. Vol.54. №8. P.2457-2461.
3. Jiang X., Lin S., Rempel G.L., Pan Q. // 2nd International Conference on Civil, Materials and Environmental Sciences: Conference Paper, Published by Atlantic Press. 2015. P.657-661.
4. Chang M-W., Stride E., Edirisinghe M. // American Chemical Society, Langmuir Article. 2010. Vol.26. №7. P.5115-5121.
5. Wang Z., Hong Q., Shi Y. // Polymer Science. Ser.B. 2015. Vol.57. №6. P.600-607.

## ТРЕУГОЛЬНЫЕ НАНОПЛАСТИНКИ СЕРЕБРА В КАЧЕСТВЕ НОВОГО СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОГО РЕАГЕНТА ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ КАТЕХОЛАМИНОВ И ИХ МЕТАБОЛИТОВ В ВОДНОМ РАСТВОРЕ

А.А. Фурлетов<sup>1</sup>, В.Д. Зайцев<sup>1</sup>, В.В. Апяри<sup>1</sup>, А.В. Гаршев<sup>1,2</sup>, С.Г. Дмитриенко<sup>1</sup>,  
Ю.А. Золотов<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,  
Химический факультет, г. Москва, aleksei\_furletov@mail.ru

<sup>2</sup>Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,  
Факультет наук о материалах, г. Москва

<sup>3</sup>Институт общей и неорганической химии имени Н.С. Курнакова РАН, г. Москва

Катехоламины представляют собой физиологически активные вещества (гормоны-нейромедиаторы), выполняющие в организме человека и животных множество различных функций, таких как регулирование деятельности эндокринных желез, психомоторной деятельности и состояния нервной системы. Обнаружение отклонений от нормы содержания катехоламинов и их метаболитов в различных биологических и лекарственных объектах позволяет произвести своевременную диагностику организма на наличие заболеваний, связанных с регуляцией этих гормонов, а также организацию контроля необходимой дозировки в лекарственных препаратах. Все это обуславливает необходимость разработки экспрессных, чувствительных и недорогих способов определения катехоламинов в объектах различной природы [1, 2].

В настоящее время внимание многих исследователей привлекает использование наночастиц благородных металлов, и в частности наночастиц серебра, в качестве новых спектрофотометрических реагентов для химического анализа. Оптические свойства наночастиц серебра обусловлены эффектом поверхностного плазмонного резонанса (ППР), который проявляется в возникновении интенсивной полосы поглощения в видимой области спектра и сильной ее зависимости от формы, размера и степени агрегации наночастиц.

Основное число научных работ посвящено исследованию и применению в химическом анализе изотропных (сферических или псевдосферических) наночастиц серебра и материалов на их основе; работ, посвященных анизотропным наночастицам серебра, значительно меньше. Между тем, особенности несферических наночастиц, в частности треугольных нанопластинок (ТНП) серебра, связанные с их морфологией, могли бы сыграть решающую роль в разработке принципиально новых способов определения соединений. Высокая чувствительность ТНП серебра в отношении некоторых аналитов в сочетании с относительной простотой получения и нестандартными способами генерации сигнала в этих наноаналитических системах делают их перспективной альтернативой традиционным спектрофотометрическим реагентам [3].

Целью данной работы являлось изучение возможности спектрофотометрического определения катехоламинов (адреналин, норадреналин, допамин) и их метаболитов (ванилилминдальная кислота, гомованилиновая кислота) с использованием ТНП серебра, стабилизированных цитратом натрия и поли(*N*-винил-2-пирролидоном).



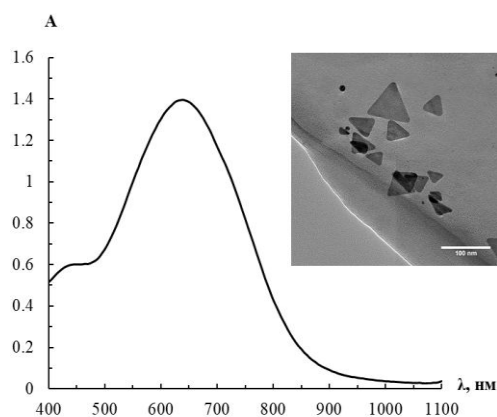


Рис. 1. Спектр поглощения треугольных нанопластинок серебра в водном растворе и их микрофотография.

Для получения ТНП серебра использовали методику [4], предложенную в 2005 году научной группой проф. Миркина, с незначительными изменениями. К 0.50 мл водного 0.01 М раствора нитрата серебра(I)  $\text{AgNO}_3$  прилили 4.3 мл деионизованной воды, а затем при интенсивном перемешивании добавили 2.3 мл 1%-ного раствора цитрата натрия  $\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7\text{Na}_3$ , 0.6 мл раствора поли(*N*-винил-2-пирролидона) с концентрацией 20.3 г/л и 1.2 мл 3%-ного раствора пероксида водорода  $\text{H}_2\text{O}_2$ . К полученному раствору быстро добавили 1.0 мл свежеприготовленного 0.035 М раствора борогидрида натрия  $\text{NaBH}_4$ . В процессе выдерживания системы в течение 30 мин наблюдали изменение окраски раствора с желтой на синюю, свидетельствующее о формировании ТНП серебра. Полученный коллоидный раствор ТНП серебра хранили при комнатной температуре. Конечная концентрация ТНП серебра в растворе после синтеза составляла 56 мкг/мл (0.52 мМ в расчете на атомарное серебро). Полученные наночастицы охарактеризованы методами просвечивающей электронной микроскопии, электронной дифракции, динамического рассеяния света и спектрофотометрии. Установлено, что синтезированные ТНП серебра характеризуются средней длиной ребра ( $52 \pm 4$ ) нм, электрокинетическим потенциалом  $-(27 \pm 4)$  мВ и интенсивной полосой поверхностного плазмонного резонанса в области 620 – 700 нм (рис. 1).

Установлено, что взаимодействие ТНП серебра с адреналином, норадреналином и допамином сопровождается гипсохромным сдвигом полосы поверхностного плазмонного резонанса наночастиц и изменением окраски растворов, в то время как при взаимодействии ТНП серебра с гомованилиновой и ванилилминдальной кислотами происходит уменьшение ее интенсивности. Аналитическим сигналом может служить изменение положения ( $\Delta\lambda$ ) или интенсивности полосы поглощения в максимуме ( $\Delta A$ ) соответственно.

Предположительно, механизм взаимодействия треугольных нанопластинок серебра с катехоламинами состоит в изменении геометрических параметров и степени агрегации наночастиц под действием аналитов. Максимальное значение аналитического сигнала наблюдается в том случае, если молекула аналита содержит катехольный фрагмент и электронодонорный заместитель, находящийся в *para*-положении по отношению к одной из гидроксильных групп. По данным просвечивающей электронной микроскопии, частицы после взаимодействия представляют собой наносферы или нанодиски.

Наблюдаемые спектральные изменения, линейно связанные с концентрацией катехоламинов и их метаболитов в водном растворе, положены в основу способов их спектрофотометрического определения. Изучено влияние pH, времени и концентраций реагирующих веществ на взаимодействие аналитов с ТНП серебра. Пределы обнаружения катехоламинов и их метаболитов в подобранных оптимальных условиях

уменьшаются в ряду гомованилиновая кислота > норадреналин > допамин > адреналин > ванилилминдальная кислота и составляют 220, 130, 4, 3 и 1 мкМ соответственно. Оценена селективность определения по отношению к ряду распространенных катионов и анионов при их многократном избытке. Показано, что определению катехоламинов и их метаболитов не мешают катионы  $\text{Na}^+$  ( $m(\text{КА})/m(\text{Na}^+) = 1:4000$ ),  $\text{K}^+$  (1:4000),  $\text{Mg}^{2+}$  (1:1000),  $\text{Ca}^{2+}$  (1:1000),  $\text{Al}^{3+}$  (1:1000),  $\text{Pb}^{2+}$  (1:100); анионы  $\text{CH}_3\text{COO}^-$  (1:4000),  $\text{NO}_3^-$  (1:1000). Мешают определению катионы  $\text{Cu}^{2+}$  (1:100),  $\text{Ni}^{2+}$  (1:1),  $\text{Fe}^{3+}$  (1:1); анионы  $\text{Cl}^-$  (1:250),  $\text{Br}^-$  (1:10),  $\text{I}^-$  (1:1).

Предложенный в настоящей работе способ спектрофотометрического определения адреналина с помощью ТНП серебра применен для анализа лекарственного препарата «Эпинефрин» (раствор для инъекций, 1 мг/мл адреналина) и модельных растворов, приготовленных на основе искусственной мочи с добавкой 20 мкМ адреналина. Для оценки правильности определения адреналина данные объекты были проанализированы также независимым методом — обращенно-фазовой ВЭЖХ с амперометрическим детектированием ( $E = 0.8 \text{ В}$ ). Результаты определения представлены в табл. 1. Найденное с помощью предлагаемого способа содержание адреналина в объектах совпадает с данными, полученными независимым методом, а также с паспортными данными лекарственного препарата или с величиной введенной добавки. Другими достоинствами предложенной методики являются экспрессность, простота проведения анализа и доступность аналитического оборудования.

Таблица 1.

Определение адреналина в реальных объектах и модельных растворах ( $n = 3, P = 0.95$ )

Объект анализа, содержание активного вещества по паспорту	Содержание адреналина	
	Найденное по реакции с ТНП серебра	Найденное независимым методом ***
«Эпинефрин» (раствор для инъекций, 1 мг/мл)	$(1.11 \pm 0.05) \text{ мг/мл}$	$(1.09 \pm 0.01) \text{ мг/мл}$
Модельные растворы, приготовленные на основе искусственной мочи*. Введено 20 мкМ адреналина**.	$(19 \pm 2) \text{ мкМ}$	$(20.3 \pm 0.2) \text{ мкМ}$

\* Состав искусственной мочи: мочевины 22 мг/мл, креатинин 1.5 мг/мл, натрия хлорид 5.2 мг/мл, двухводный натрия дигидрофосфат 1.08 мг/мл, одноводный натрия гидрофосфат 0.97 мг/мл, натрия азид 1 мг/мл, тетразин 10 мкг/мл.

\*\* Определение адреналина в искусственной моче проводилось после устранения мешающего влияния матрицы образца с помощью сорбции на сверхшитом полистироле в динамическом режиме.

\*\*\* ОФ ВЭЖХ, НФ «Luna C18», ПФ  $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$  (1:1),  $F = 0.40 \text{ мл/мин}$ , амперометрическое детектирование ( $E = 0.8 \text{ В}$ ).

#### Литература

- Berzas Nevado J.J., Lemus Gallego J.M., Buitrago Laguna P. // J. Pharm. Biomed. Anal. 1995. Vol.17. P.571-577.
- Montaseria H., Khajehsharifi H., Yousefinejad S. // Quim. Nova. 2014. Vol.37. P.1404-1409.
- Millstone J.E., Hurst S.J., Métraux G.S., Cutler J.I., Mirkin C.A. // Small. 2009. Vol.5. P.646-664.
- Métraux G.S., Mirkin C.A. // Adv. Mater. 2005. Vol.17. P.412-415.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант 18-73-10001). Отдельные исследования выполнены с использованием оборудования, приобретенного из средств Программы развития Московского университета.*

# ЗАВИСИМОСТЬ ГКР-СИГНАЛА ОТ МОЛЕКУЛ, ИНКОРПОРИРОВАННЫХ В НАНОМЕТРОВОМ ЗАЗОРЕ МЕЖДУ ЗОЛОТЫМ НАНОСТЕРЖНЕМ И ОБОЛОЧКОЙ, ОТ ТОЛЩИНЫ ЗОЛОТОЙ ОБОЛОЧКИ

В.А. Ханадеев<sup>1</sup>, С.А. Кушнерук<sup>1,2</sup>, Б.Н. Хлебцов<sup>1</sup>, Н.Г. Хлебцов<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Институт биохимии и физиологии растений и микроорганизмов Российской академии наук (ИБФРМ РАН), г. Саратов, snezhalex@yandex.ru

<sup>2</sup>Саратовский национальный исследовательский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского, г. Саратов;

ГКР-метки, содержащие плазмонно-резонансное ядро и молекулы-репортеры комбинационного рассеяния, расположенные в области сильного локального электромагнитного поля, широко используются в биоимиджинге и биосенсинге. ГКР-метки инкорпорированными молекулами (ГИМ или GERTs- в англоязычной литературе) - это новый тип ГКР-меток, который состоит из плазмонно-резонансного ядра, покрытого оболочкой из благородного металла с молекулами комбинационного рассеяния, встроенными между ядром и оболочкой.

Золотые наностержни являются одним из наиболее популярных объектов современной нанотехнологии благодаря, с одной стороны надежным протоколам их синтеза [1] и функционализации [2], а с другой, возможности настройки плазмонного резонанса (ПР) в широком диапазоне длин волн, от 550 нм до инфракрасной области [3] за счет изменения их длины или осевого отношения. Это открывает исследователям возможность эффективной работы в ближней ИК-области прозрачности биотканей.

В данной работе мы исследовали зависимость сигнала гигантского комбинационного рассеяния от толщины золотой оболочки для ГИМ на основе золотых наностержней. Было обнаружено, что интенсивность ГКР-сигнала от молекул комбинационного рассеяния, включенных внутрь межметаллического зазора, сильно зависит от толщины золотой оболочки ГИМ.

Золотые наностержни с плазмонным резонансом на 800 нм синтезировали по методу зародышевого восстановления на мягких матрицах, представляющих собой мицеллярный раствор ПАВ, как описано в работе [4]. В данной работе использовался раствор, содержащий цетилтриметиламмоний бромид (ЦТАБ):

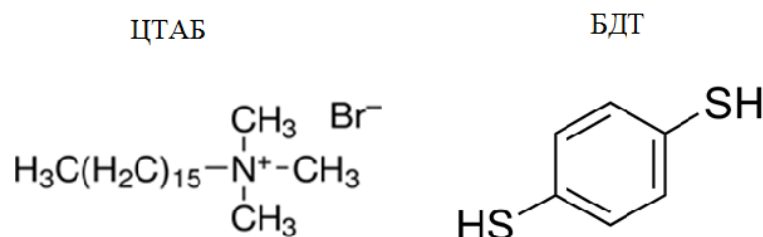


Рис.1. Структурная формула цетилтриметиламмоний бромида (ЦТАБ) и бензол-1,4-дитиола (БДТ).

Кратко, на первом этапе получали золотые зародыши (диаметром около 1-2 нм) путем восстановления золотохлористоводородной кислоты (ЗХВК) борогидридом натрия в присутствии ЦТАБ. На втором этапе к ростовому раствору, содержащему ЗХВК, аскорбиновую кислоту, нитрат серебра и ЦТАБ, добавляли золотые зародыши. Затем покрывали золотые наностержни КР-молекулами - бензол-1,4-дитиолом (БДТ). Он имеет характерные КР-пики на 731 см<sup>-1</sup> (фенильное кольцо), 1066 см<sup>-1</sup> (связь С-S) и 1562 см<sup>-1</sup> (связь С-C). Затем синтезировали золотую оболочку как описано в [5] и проводили отмывку от продуктов реакции с помощью центрифугирования. Для исследования зависимости ГКР-сигнала от толщины оболочки проводили травление золотой оболочки ГИМ путем добавления ЗХВК в растворе

ЦТАБ, как описано в [6]. Схема синтеза ГИМ и процесса травления золотой оболочки представлена на рис.2. Спектры ГКР, измеренные для золотых наностержней и ГИМ с различной толщиной золотой оболочки представлены на рис.3.

В итоге было обнаружено, что с уменьшением толщины оболочки происходит постепенное снижение интенсивности ГКР сигнала. Изначально оболочка имеет угловатую форму, а при травлении небольшим количеством ЗХВК (3 мкл) её форма сглаживается, а ГКР сигнал остается на том же уровне. Таким образом, наружная форма оболочки не влияет на усиление ГКР сигнала. По мере продолжения травления форма оболочки приближается к сферической, и ГКР сигнал постепенно уменьшается. При сильном травлении ГИМ разрушаются, а ГКР сигнал исчезает. Что касается спектров экстинкции, то при травлении золотой оболочки интенсивность пика плазмонного резонанса уменьшается, и он смещается в сторону более коротких длин волн.

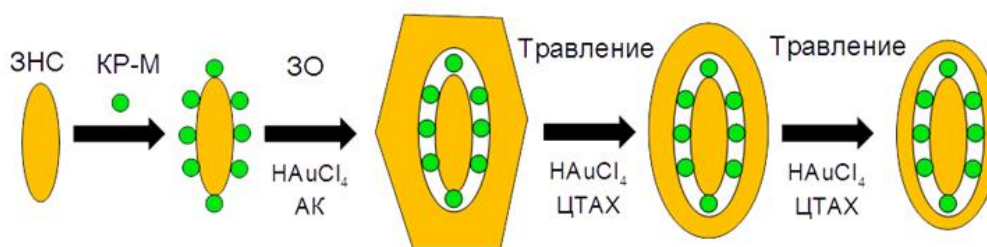


Рис. 2. Схема синтеза ГИМ и процесса травления золотой оболочки.

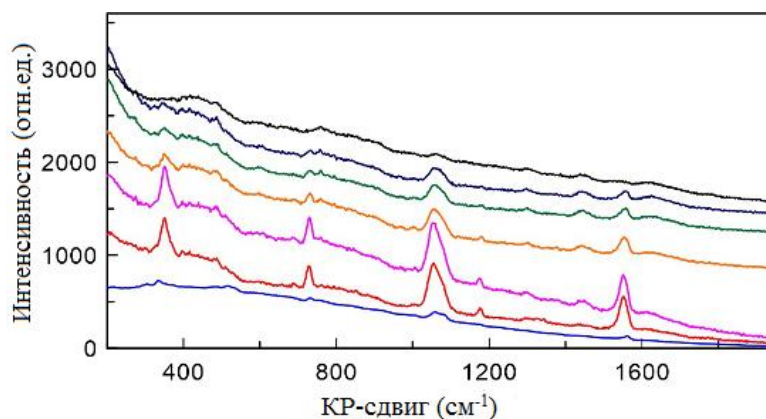


Рис. 3. Спектры ГКР (по порядку, снизу вверх) золотых наностержней, покрытых БДТ; исходных ГИМ; и ГИМ, травленных с использованием 3, 15, 90, 165 и 300 мкл ЗХВК.

#### Литература:

1. Nikoobakht B., El-Sayed M.A. // Chem. Mater. 2003. Vol.15. P.1957.
2. Yu C., Irudayaraj J. // Anal. Chem. 2007. Vol.79. P.572.
3. Lee K.S., El-Sayed M.A. // J. Phys. Chem. B. 2005. Vol.109. P.20331.
4. Khlebtsov B.N., Khanadeev V.A., Khlebtsov N.G. // J. Phys. Chem. C. 2008. Vol.112. P.12760.
5. Wang S., Liu Z., Bartic C., Xu H., Ye J. // J. Nanopart. Res. 2018. Vol.18. P.46.
6. Ханадеев В.А., Хлебцов Н.Г., Буров А.М., Хлебцов Б.Н. // Колл. журнал. 2015. Т.77. №5. С.659.

*Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФ № 18-14-00016. Исследования В.А. Ханадеева по синтезу наночастиц были поддержаны грантом Президента РФ № МК-1867.2019.2.*

# ФОТОМОДИФИКАЦИЯ ЗОЛОТЫХ НАНОЗВЁЗД ПОД ДЕЙСТВИЕМ НАНОСЕКУНДНОГО ИМПУЛЬСНОГО ЛАЗЕРА: ВЛИЯНИЕ РАЗМЕРА И ПОЛОЖЕНИЯ ПЛАЗМОННОГО РЕЗОНАНСА

В.А. Ханадеев<sup>1</sup>, С.А. Кушнерук<sup>1,2</sup>, Г.Г. Акчурин<sup>2,3</sup>, Г.Г. Акчурин<sup>2,3</sup>, Н.Г. Хлебцов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт биохимии и физиологии растений и микроорганизмов Российской академии наук (ИБФРМ РАН), г. Саратов, khanadeev@gmail.com

<sup>2</sup>Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского, г. Саратов;

<sup>3</sup>Институт проблем точной механики и управления Российской академии наук (ИПТМУ РАН), г. Саратов;

Значительная часть биомедицинских приложений золотых наночастиц [1], таких как фототермическая и фотодинамическая терапия, фотоакустическая томография и др., связана с воздействием лазерного излучения. Эффективность использования золотых наночастиц в таких приложениях сильно зависит от воздействия на них лазерных импульсов или непрерывных волн, что может приводить к плавлению и испарению с поверхности частиц, а также к фрагментации частиц.

В данной работе было проведено детальное исследование фотомодификации золотых нанозвёзд различного размера под действием наносекундного импульсного лазера с длиной волны 1064 нм (рис.1). Исследована зависимость фотомодификации нанозвёзд от их размера и положения пика плазмонного резонанса в спектре экстинкции.

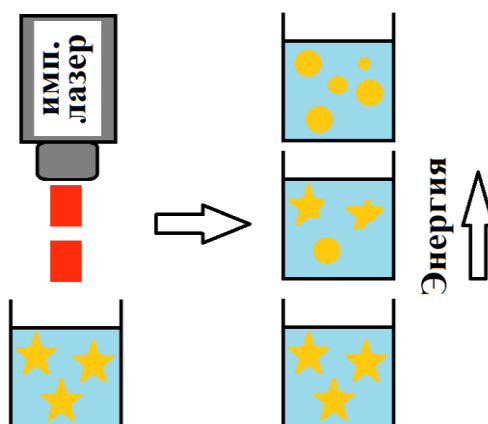


Рис. 1. Схема облучения коллоида золотых нанозвёзд импульсным лазером.

Золотые нанозвёзды с максимумом плазмонного резонанса (ПР) на 680, 790 и 950 нм были синтезированы на сферических ядрах коллоидного золота со средним диаметром 3, 15 и 30 нм, соответственно, как описано в работе [2] с небольшими модификациями, касающимися концентрации реагентов.

Было обнаружено, что ТЭМ-изображения (рис.2) и спектры экстинкции (рис.3) золотых нанозвёзд хорошо согласуются друг с другом и демонстрируют, что с увеличением энергии лазерных импульсов золотые нанозвёзды изменяют форму и превращаются в сферы. Было установлено, что порог фотомодификации золотых нанозвёзд зависит от положения их плазмонного резонанса в спектре экстинкции. Для нанозвёзд с плазмонным резонансом на 790 нм и на 950 нм энергия импульса 5 мкДж является пороговой. При этой энергии значительная часть шипов нанозвёзд расплавляется. При высокой энергии импульса 50 мкДж почти все эти звёзды превращаются в сферы. Для нанозвёзд с плазмонным резонансом на 680 при энергии импульса 5 мкДж небольшая доля звезд округляется, однако, они всё ещё сохраняют шипы на своей поверхности. При энергии 50 мкДж значительная часть этих нанозвёзд

округляется, но также сохраняет шипы на своей поверхности. Однако, полное превращение этих нанозвёзд в сферы и разрушение шипов при энергии импульсов до 150 мкДж не происходит.

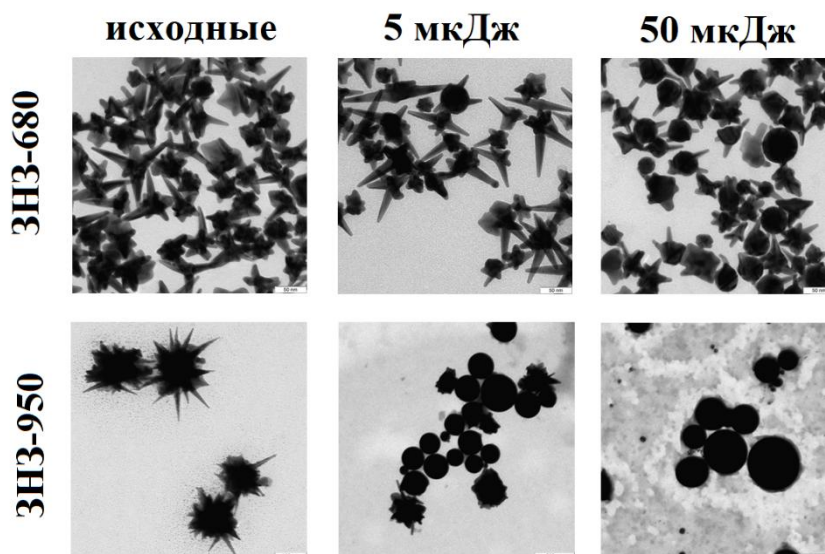


Рис. 2. ТЭМ фотографии золотых нанозвёзд (ЗНЗ) с плазмонным резонансом на 680 и 950 нм до модификации и после модификации импульсным лазером с энергией импульса 5 и 50 мкДж.

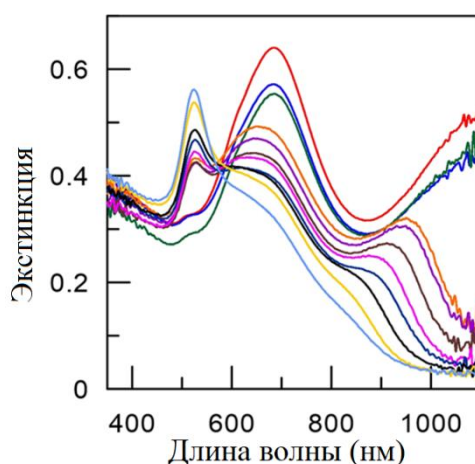


Рис. 3. Спектры экстинкции золотых нанозвёзд ЗНЗ-680 (по порядку, сверху вниз по плечу в ИК области): исходных и облученных импульсным лазером с энергией импульса 1, 4, 7, 10, 30, 50, 70, 100, 150 и 300 мкДж.

#### Литература

1. Dreaden E.C., Alkilany A.M., Huang X., Murphy C.J., El-Sayed M.A. // Chem. Soc. Rev. 2012. Vol.41. P.2740.
2. Khlebtsov B.N., Panfilova E.V., Khanadeev V.A. Khlebtsov N.G. // J. Nanopart. Res. 2014. Vol.16. P.2623.

*Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФ № 19-72-00120. Исследования по синтезу наночастиц были поддержаны грантом Президента РФ № МК-1867.2019.2.*

**Секция  
«Полимеры в  
биологически активных  
системах»**

# Устные доклады

## ФОРМИРОВАНИЕ, СВОЙСТВА И БИОСОВМЕСТИМОСТЬ МИКРОТРУБОК ХИТОЗАНА

Т.С. Бабичева<sup>1</sup>, А. Б. Шиповская<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского, г. Саратов, tatyana.babicheva.1993@mail.ru

Исследования последних лет показали, что при получении протезов, стентов и графтов для хирургии сердечно-сосудистых заболеваний наиболее целесообразно использование биodeградируемых полимеров. Перспективным полимером для создания таких материалов рассматривается аминополисахарид хитозан [1, 2]. Биоискусственные аналоги на основе хитозана возможно использовать для замены поврежденных участков кровеносных сосудов человека. Протез со временем будет обрастать соединительной и эндотелиальной тканью и, параллельно, биодеструктироваться с выходом из организма естественным метаболическим путем. Это позволит решить ряд проблем, например, избежать повторных операций, что особенно необходимо при протезировании детей, организм которых претерпевает физиологическое взросление.

В литературе известны примеры получения полых цилиндрических структур методом электроформования растворов хитозана в трифторуксусной кислоте или смеси хитозана с поликапролактоном в уксусной кислоте на вращающийся стержень – электрод [3, 4]. Путем проведения реакции деацетилирования нативных хитиновых сухожилий, взятых из краба *Macrocheira Kaempferi*, формировали хитозановые трубки для восстановления периферийного нерва [5]. Однако эти способы сложны и многозатратны.

Поэтому нами были разработаны более простые подходы к получению полых цилиндрических структур (микроотрубок) из раствора хитозана в органических кислотах фармакопейного назначения [6, 7]. Использовали «мокрый» и «сухо-мокрый» способы формования. Для этого на стержень диаметром 1–15 мм наносили раствор хитозана и проводили межфазную реакцию полимераналогичного превращения хитозана из растворимой формы полисоли в нерастворимую форму полиоснования в жидкой среде по «мокрому» способу, либо в твердой фазе полимера – по «сухо-мокрому». Для получения микроотрубок с равномерной по толщине образца стенкой в способы ввели дополнительную стадию криообработки. Для этого, перед проведением химической реакции формовочный раствор хитозана помещали в специальную форму и подвергали «вмораживанию». В совокупности это позволило получить микроотрубки хитозана с толщиной стенок  $0.89 \pm 0.01$  мм и  $0.5 \pm 0.2$  мм при «мокром» и «сухо-мокром» способах формования, соответственно.

Микроотрубки, полученные «мокрым» и «сухо-мокрым» способами формования без криообработки, имеют слоисто-ориентированную структуру. Для полученных «мокрым» способом микроотрубок толщина слоев составила 0.5–4.5 мкм, расстояние между слоями – 1.5–8 мкм. «Сухо-мокрый» способ формования способствует некоторому уплотнению структуры, вероятно, вследствие ориентационного упорядочения макроцепей. В таких образцах имеется также небольшое количество пор диаметром 0.9–1.5 мкм.

Введение стадии криообработки существенно влияет на морфологию поверхности микроотрубок хитозана. Образцы, полученные «мокрым» и «сухо-мокрым» способами, имеют ярко выраженную пористую структуру. Для микроотрубок, полученных по «мокрому» способу, размер пор варьируется в диапазоне 40–85 мкм, «сухо-мокрому» – 30–65 мкм. Введение в формовочный раствор хитозана добавок высокомолекулярного



полиэтиленоксида способствует формированию еще более развитой структуры и существенно увеличивает размер пор.

Выявлены существенные различия в упруго-пластических характеристиках микротрубок хитозана, полученных разными способами формования. Упруго-деформационное поведение образцов, сформованных «мокрым» способом, аналогично деформации вязкопластичных тел. Микротрубки, полученные «сухо-мокрым» способом, показывают вынужденно-эластическую деформацию, характерную для вязкоупругих материалов. Данные образцы деформируются при растяжении с образованием шейки вследствие реализации эффекта текучести. При введении стадии криообработки образцы микротрубок проявляют свойства пластичного материала с небольшой долей упругой составляющей. При этом относительное удлинение образцов составляет 20–35%, разрывное напряжение – 1.0–4.5 МПа, модуль упругости – 5–18 МПа. Добавка полиэтиленоксида во всех случаях увеличивает эластичность образцов.

В модельных опытах *in vitro* изучена биосовместимость микротрубок хитозана с культурой человеческих фибробластов. Установлена высокая адгезия и пролиферативная активность фибробластов к поверхности материала.

Выявлено, что эритроциты человека гемолитически устойчивы при контакте с микротрубками хитозана. Гемолиз эритроцитов при контакте с образцами составил всего лишь 1.6%.

Исследована биодеструкция микротрубок хитозана *in vitro* в ферментативной среде лизоцима и фосфатном буфере. Обнаружено, что за 6 месяцев ферментативного гидролиза убыль массы образца составляет 30%, а за тот же срок выдерживания в буферной среде – 7%. В ферментативной среде наибольшая убыль массы реализуется в течение первых 60 сут выдерживания. Далее скорость деструктивных процессов понижается. В процессе ферментативной деструкции на стенках микротрубчатых субстратов фиксируется появление микропор, трещин и других объемных дефектов, вплоть до формирования ярко выраженной рыхлой структуры. Высказано предположение, что процесс деструкции в среде лизоцима протекает по механизму разрыва макроцепей хитозана по  $\beta$ -(1,4)-гликозидной связи. Скорость и степень биодеструкции исследуемых образцов микротрубок хитозана сопоставимы с характеристиками данных параметров, предъявляемых к протезам кровеносных сосудов из биорезорбируемых материалов.

Таким образом, нами получены микротрубки хитозана с различной морфоструктурой, равномерной толщиной стенок, удовлетворительными деформационно-пластическими характеристиками и биологическими свойствами.

#### Литература

1. Patel M., Vandevord P.J., Matthew H., Wu B., Desilva S., Wooley P.H. // Tissue engineering. 2006. Vol.12. №11. P.3189-3199.
2. Hu N., Wu H., Xue C., Gong Y., Wu J., Xiao Z., Yang Y., Ding F., Gu X. // Biomaterials. 2013. Vol.34. №1. P.100-111.
3. Matsuda A., Kagata G., Kino R., Tanaka J. // Journal of nanoscience and nanotechnology. 2007. Vol.7. №3. P.852-855.
4. Prabhakaran M.P., Venugopal J.R., Chyan T.T., Hai L.B., Chan C.K., Lim A.Y., Ramakrishna S. // Tissue Engineering Part A. 2008. Vol.14. №11. P.1787-1797.
5. Itoh S., Yamaguchi I., Suzuki M., Ichinose S., Takakuda K., Kobayashi H., Tanaka J. // Brain research. 2003. Vol.993. №1-2. P.111-123.
6. Gegel N.O., Shipovskaya A.B., Vdovykh L.S., Babicheva T.S. // J. Soft Matt. 2014. Vol.2014. Article ID 863096. 9 p.
7. Гегель Н.О., Бабичева Т.С., Шиповская А.Б. // Бутлеровск. сообщ. 2015. Т.41. №3. С.44-53.

## СШИТЫЕ ПОЛИМЕРНЫЕ АБСОРБЕНТЫ: СОРБЦИОННЫЕ СВОЙСТВА

Т.А. Байбурдов<sup>1</sup>, Л.Л. Ступенькова<sup>1</sup>, Г.В. Шахова<sup>1</sup>, Н.А. Юрасов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ООО «Саратовский химический завод акриловых полимеров «АКРИПОЛ», г. Саратов,  
bta@acrypol.ru

<sup>2</sup>Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского, г. Саратов  
nik-yurasov@yandex.ru

Химико-аналитический контроль экологических загрязнителей водных объектов в следовых количествах требует применения систематического анализа, в основу которого положены структурно-логические схемы отбора репрезентативной пробы, доставки её в лабораторию, пробоподготовки и собственно инструментальных методов (методик) измерений и интерпретации результатов [1]. Перспективным представляется использование сшитых водопоглощающих акриловых сополимеров (СВП), содержащих ионогенные функциональные группы, в качестве сорбентов, способных удерживать широкий спектр полярных и неполярных молекул органических веществ [2, 3]. Такие иониты обладают регулируемыми величинами сорбционных свойств, развитой удельной поверхностью, высокой скоростью сорбции и десорбции, достаточной вибро- и ударопрочностью, устойчивостью к воздействию перепада температур.

Целью работы было исследование сорбции и десорбции модельных водных проб синтезированными нами полимерными абсорбентами.

Образцы порошкообразных водопоглощающих анионных, катионных и полифункциональных сополимеров получали в лабораторных условиях путём радикальной (со)полимеризации акриловых мономеров в присутствии *N,N'*-метилена-бис-акриламида [4]. В качестве анионных полимерных абсорбентов использовали сополимеры акриламида, содержащие карбоксильные звенья акриловой кислоты или сульфогруппы 2-акриламидо-2-метилпропан-сульфоуксусной кислоты с мольной долей в составе образцов сополимеров: 1% (5), 9% (8) и 30% (2, 3, 9) или 30% (1) соответственно. В качестве катионных полимерных абсорбентов брали сополимеры акриламида, содержащие аминогруппы *N,N'*-диметиламиноэтилметакрилата с мольной долей 10% (10), 15% (7) и 30% (4). Также готовили привитые сополимеры акриламида с крахмалом с массовой долей в продукте 4,5% (2, 6) и 9% (1, 3, 4, 5) и с хитозаном – 1,5 % (7, 8).

Для проведения исследований сорбционных свойств полимерных абсорбентов в вials вносили навески образцов порошкообразных СВП и с помощью пипетки отмеряли заданные объёмы водной пробы. Сорбционную ёмкость образцов СВП определяли гравиметрически. Равновесная степень поглощения воды изменялась в пределах от 13 до 100 г/г.

На рис. 1 представлены кинетические кривые изменения скорости водопоглощения лабораторными образцами СВП различного химического состава. Из него видно, что образцы 1, 2 привитых СВП с высокой молярной долей анионных групп в макромолекуле отличаются высокой начальной скоростью водопоглощения при контакте с водной пробой, затем эта скорость уменьшается. Подобная зависимость наблюдается и для катионных привитых СВП. С уменьшением заряда макромолекул образцов привитых СВП начальная скорость водопоглощения уменьшается.

В отличие от других исследованных образцов СВП, скорость водопоглощения образца 8 (содержащего звенья акриловой кислоты и хитозана) незначительно возрастает с увеличением времени контакта полимерного абсорбента с водной пробой. В бинарном растворителе изопропиловый спирт (ИПС)–вода, как видно на рис. 2а, степень поглощения образца привитого полиамфолитного СВП изменяется незначительно в интервале значений объёмной доли воды от 0,1 до 0,5. Аналогичная зависимость наблюдается для анионного образца 9 (рис. 2а) и катионного образца 10 при отсутствии

звеньев хитозана в составе сополимера – (рис. 2б). Из рис. 2б видно, что степень

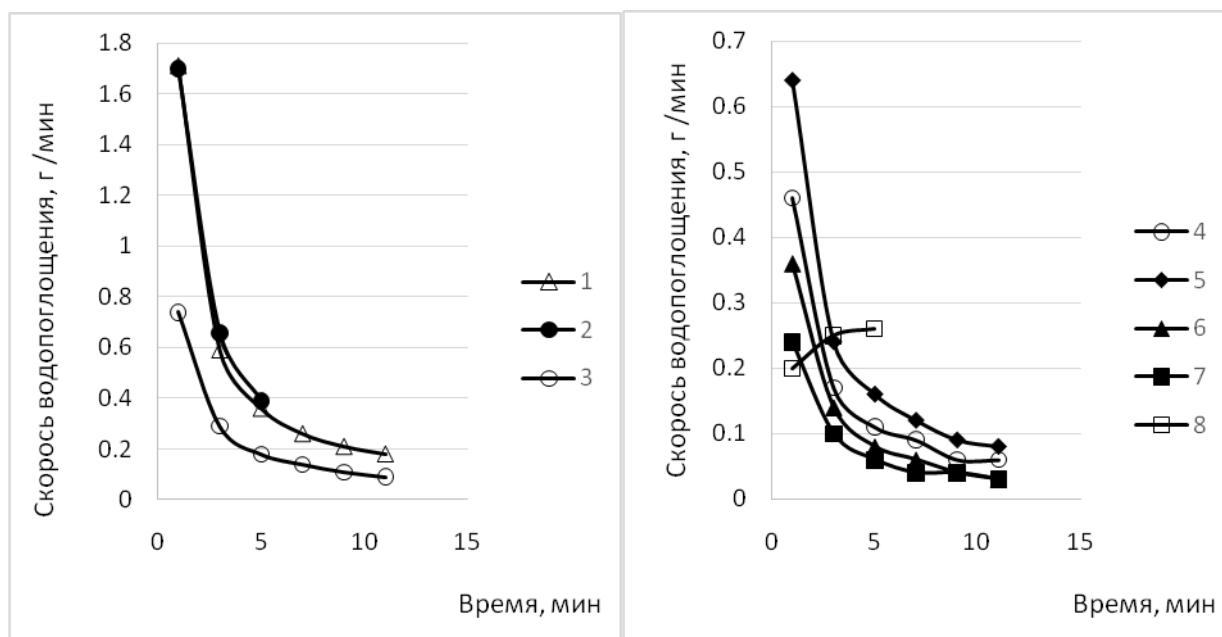


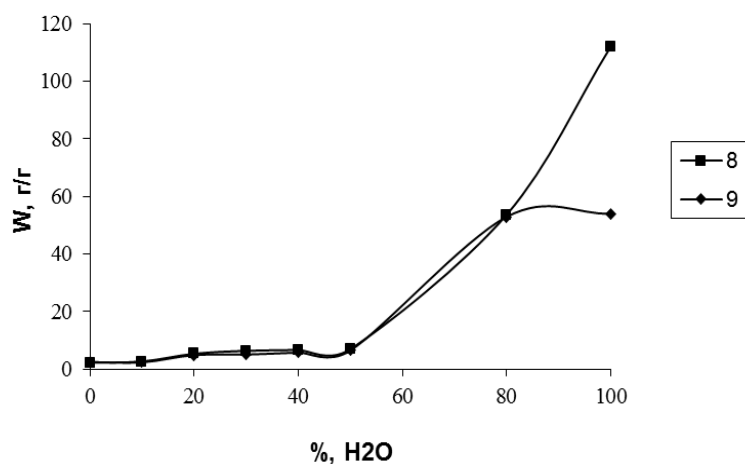
Рис.1. Кинетические кривые изменения скорости водопоглощения (г/г·мин) полимерными абсорбентами различного типа (обозначения образцов см. в тексте).

поглощения образца 11 композиционного СВП, полученного смешением в равных долях образцов 9 анионного и 10 катионного СВП, начинает возрастать с ростом объёмной доли воды в бинарном растворителе (более 0,3).

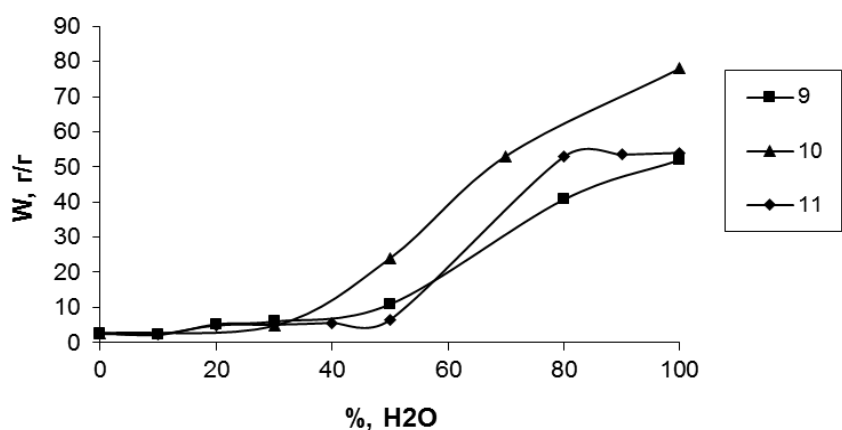
Следовательно, при условии использования в качестве экстрагента системы вода–ИПС с объёмным соотношением  $V_{\text{вода}} / V_{\text{ипс}} \leq 0,35$  возможна полная десорбция воды из образцов полимерных абсорбентов.

Далее проводили оценку эффективности применения лабораторных образцов свп в качестве сорбентов никотинамида (на) из водных растворов. В таблице представлены результаты исследований изменения степени экстракции на изопропиловым спиртом из лабораторных образцов полимерных абсорбентов различного типа, содержащих пробу водного раствора аналита с разной массовой концентрацией. При исследовании десорбции в вials с образцами полимерных абсорбентов, содержащих пробы водных растворов аналита, отмеряли заданные объёмы экстрагента. через 10-180 мин отбирали пробы полученных экстрактов и проводили измерения содержания в них аналита с помощью методов высокоэффективной жидкостной хроматографии со спектрофотометрическим детектированием. Количественное определение аналита проводили методом «внешнего стандарта» путём построения градуировочной зависимости по каждому определяемому веществу. после хранения полимерных абсорбентов с пробами водных растворов никотинамида в течение 27 сут достигли более 90 % извлечения аналита спиртом при объёмном соотношении водной пробы в свп к ипс, равном 0,5.

Таким образом, полученные результаты экспериментальных исследований свидетельствуют об эффективности использования исследуемых полимерных абсорбентов для отбора и подготовки жидких проб к анализу на содержание приоритетных экологических загрязнителей. сшитые водопоглощающие акриловые сополимеры, содержащие ионогенные функциональные группы, являются эффективными сорбентами водных проб аналитов, обладающими высокой скоростью сорбции при различных температурах.



(a)



(б)

Рис. 2. Зависимость степени поглощения воды ( $W$ , г/г) лабораторными образцами СВП от объёмной доли воды (%) в бинарном растворителе ИПС–вода (обозначения образцов см. в тексте).

Таблица

Степень экстракции ( $K_3$ ) никотинамида ИПС в зависимости от концентрации водного раствора аналита, сорбированного различными полимерными абсорбентами. Время хранения сорбента с пробой водного раствора НА – 27 сут.

Образец полимерного абсорбента	Объём пробы водного раствора аналита в сорбенте, мл	Общее количество НА, мкг	$K_3$ , %
9 (анионный)	1.5	250	100
10 (катионный)	1.5	23.3	93
11 (композиционный)	1.5	2.3	92

#### Литература

1. Другов Ю.С., Родин А.А. Пробоподготовка в экологическом анализе: практ. Руководство // М.: Бином. Лаб. Знаний. 2009. 855 с.
2. Денисова М.В. Нейтральные полимерные сорбенты для извлечения малополярных органических веществ // Автореф. дисс. канд. хим. наук. М. 1990. 16 с.
3. Сулейменов И.Э., Будтова Т.В., Бектуров Е.А. Кинетика набухания сильно набухающих гидрогелей в условиях сосуществования двух фаз // Высокомолек. соед. А. 2002. Т.44. №9. С. 1571-1577.
4. Неровная Г.В., Ступенькова Л.Л., Байбурдов Т.А. Влияние концентрации сшивающего агента на параметры синтеза и влагопоглощающую способность акриловых сополимеров// Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии: межвуз. сб. науч. тр. IX Всероссийской конф. молодых учёных с международным участием. Саратов: Изд-во «КУБиК». 2013. 233 с.

## ТЕРМОЧУВСТВИТЕЛЬНЫЕ МУКОАДГЕЗИВНЫЕ ХИТОЗАНСОДЕРЖАЩИЕ ГИДРОГЕЛИ

Н.О. Гегель, А.А. Беляева, А.А. Голядкина, А.Б. Шиповская

ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский  
государственный университет им. Н.Г.Чернышевского», г. Саратов, GegelNO@yandex.ru

Мукоадгезивные лекарственные препараты в форме водных растворов, гелей, мазей широко применяются для лечения заболеваний слизистых оболочек ротовой полости, глаз и т.п. [1]. Перспективными в ряду мукоадгезивных средств могут стать системы, образующие вязкоупругие гели *in situ* при изменении внешних факторов, таких как температура, рН, ионная сила среды [2]. Наиболее изучены и распространены термочувствительные полимерные гидрогели. Они легко вводятся в место локализации в жидкой форме, а затем гелируются при температуре живого организма. Равномерное распределение и удерживание на обрабатываемой слизистой поверхности достигается за счет высокой вязкости таких систем.

К полимерам, способным образовывать термочувствительные композиции, можно отнести биологически и фармакологически активный аминополисахарид хитозан. В кислой среде данный полимер проявляет свойства катионного полиэлектролита, что способствует его взаимодействию с отрицательно заряженной мукоадгезивной поверхностью. Например, биоадгезия хитозана к муцину (компоненту слизистой поверхности) происходит посредством электростатического взаимодействия положительно заряженных аминогрупп хитозана и отрицательно заряженных остатков сиаловой кислоты муцина. Возможна реализация и гидрофобных контактов по метильным группам ацетилированных звеньев хитозана и боковых цепей муцина [3].

Ранее в работе [4] нами было показано, что смесь водных растворов гидрохлорида хитозана и Pluronic F-127 при температуре  $T = 4^{\circ}\text{C}$  представляет собой жидкость, а в диапазоне  $T = 25\text{-}37^{\circ}\text{C}$  в течение 1-2 минут претерпевает фазовый переход в формоустойчивый гидрогель (рис.). Данный гидрогель с добавкой борной кислоты в качестве антисептического агента проявляет антибактериальную активность в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов [5]. Проведенные исследования позволяют предположить, что такие гидрогели могут проявлять и свойства биоадгезии к слизистой поверхности

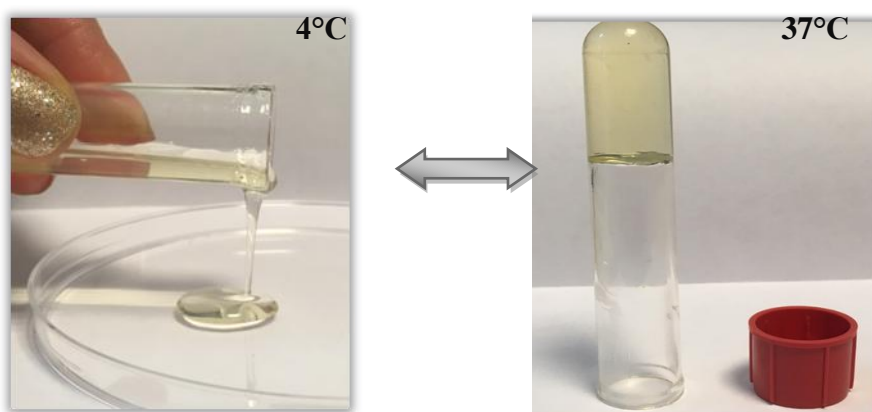


Рис. Фотографии фазового состояния смеси гидрохлорида хитозана и Pluronic F-127 в водной среде при различных температурах [4].

Цель настоящей работы – оценка мукоадгезивных свойств термочувствительных хитозасодержащих гидрогелей.

Использовали следующие реагенты: гидрохлорид хитозана (ХТЗ·НСl) со средневязкостной молекулярной массой 38 кДа, степенью деацетилирования 79.8 мольн.% (ЗАО «Биопрогресс», г. Щелково, РФ); Pluronic F-127 (Pl F-127) с молекулярной массой 12.6 кДа (Sigma-Aldrich, США); борную кислоту (БК, ООО «Тюльская фармацевтическая фабрика», РФ); 98% водный раствор муцина (фильтрат слизистого секрета улитки *Helix Aspersa Snail*, Испания); дистиллированную воду. Водные растворы ХТЗ·НСl, Pl F-127 и их смесь (ХТЗ·НСl : Pl F-127) в объемном соотношении компонентов 30:70 без и с добавкой борной кислоты готовили аналогично работе [4].

В качестве модели слизистой поверхности использовали фильтровальную бумагу, пропитанную раствором муцина. Для оценки распределения гидрогеля по модельной слизистой поверхности проводили измерение статического (в начальный момент времени) и динамического контактного угла (через 3 сек после нанесения) при 25 и 37°C по методике [6]. Мукоадгезионную прочность гидрогеля оценивали на универсальной испытательной машине Instron 5965 (Англия) в условиях отрыва двух контактирующих поверхностей. Поверхность со слоем тестируемого гидрогеля закрепляли на подвижном верхнем пуансоне, поверхность со слоем муцина – на неподвижном нижнем. Время контакта между поверхностями составило 3 мин, скорость отрыва – 1.0 мм/мин. Измерения проводили при 37°C. Из полученных результатов определяли силу ( $F_{max}$ ), необходимую для отрыва исследуемого образца от мукоадгезивной поверхности, деформацию ( $S$ ), возникающую между взаимодействующими слоями при отрыве, и работу адгезии ( $W$ ). Значения данных параметров вычисляли как среднее арифметическое 5 параллельных опытов. Для сравнительного анализа использовали коммерческий гель для десен «Метрогил Дента»® («Юник Фармасьютикал Лабораториз», Индия).

Значения статического и динамического контактного угла представлены в таблице 1. Видно, что при всех исследуемых температурах в начальный момент нанесения гидрогеля ХТЗ·НСl : Pl F-127 без и с добавкой БК угол контакта к поверхности с муцином < 90°. При  $T = 25^\circ\text{C}$  через 3 сек для всех образцов гидрогеля наблюдается снижение угла контакта более чем в 2 раза. Это свидетельствует о хорошем распределении гидрогеля по модельной поверхности. При 37°C контактный угол в момент нанесения гидрогеля и через 3 сек практически не изменяется, что указывает на сверхбыстрое гелирование исследуемых систем при данной температуре.

Таблица 1.

Значение статического и динамического контактного угла гидрогелей ХТЗ·НСl : Pl F-127 без и с добавкой БК на поверхности муцина

Образец гидрогеля	Контактный угол $\theta$ , °			
	25°C		37°C	
	0 сек	3 сек	0 сек	3 сек
ХТЗ·НСl : Pl F-127	25	11	44	38
ХТЗ·НСl : Pl F-127 : БК	40	12	45	41

Значения механических параметров мукоадгезии термочувствительных гелей к поверхности муцина представлены в таблице 2.

Численные характеристики мукоадгезии гидрогелей ХТЗ·НСІ : РІ F-127 без и с добавкой БК к поверхности муцина

Образец	Параметры мукоадгезии		
	$F_{\max}$ , Н	$S \cdot 10^2$ , мм	$W$ , мкДж
ХТЗ·НСІ : РІ	3.0	2.3	66.6
ХТЗ·НСІ : РІ : БК	8.1	2.2	174.3
«Метрогил Дента»	8.7	1.7	145.1

Как видно, гидрогель ХТЗ·НСІ : РІ F-127 без добавки БК имеет меньшие значения  $F_{\max}$  и  $W$  по сравнению с коммерчески доступным гелем «Метрогил Дента». Введение БК в состав гидрогеля значительно увеличивает прочность адгезионной связи к модельному субстрату, что подтверждается повышением значений  $F_{\max}$  и  $W$ . При этом, мукоадгезивные характеристики хитозансодержащего гидрогеля становятся сопоставимыми с аналогичными характеристиками гидрогелевого препарата, применяемого при лечении заболеваний пародонта и слизистой оболочки полости рта.

Таким образом, разработанный термочувствительный хитозансодержащий гидрогель можно рассматривать как эффективную мукоадгезивную композицию. Полученная система перспективна в качестве биологически активной матрицы для доставки лекарственных веществ.

#### Литература

1. Wei G., Xu H., Ding P.T., Li M.S., Zheng J.M. Thermosetting gels with modulated gelation temperature for ophthalmic use: the rheological and gamma scintigraphic studies // Control. Release. 2002. Vol.83. №1. P.65-74.
2. Qiu Y., Park K. Environment-sensitive hydrogels for drug delivery // Adv. Drug Deliv. Rev. 2001. Vol.53. №3. P.321-339.
3. Deacon M.P., McGurk S., Roberts C.J., Williams P.M., Tendler S.J.B., Davies M.C., Davis S.S., Harding S.E. Atomic force microscopy of gastric mucin and chitosan mucoadhesive systems // Biochem. J. 2000. Vol.348. №3. P.557-563.
4. Беляева А.А., Гегель Н.О. Вязкостные свойства раствора смеси хитозана с Pluronic F-127 в диапазоне температур 4-37°C // Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии: межвуз. сборник науч. трудов XIII Всероссийск. конф. молодых ученых с междунаро. уч. Саратов: Изд-во «Саратовский источник». 2018. С.104-105.
5. Беляева А.А., Гегель Н.О., Шиповская А.Б. Термочувствительный гидрогель на основе гидрохлорида хитозана и Pluronic F-127 // Матер. междунаро. науч. конф. студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов-2019», секция «Химия». Москва: Изд-во «Перо». 2019. С.123.
6. Tiffany J.M. Measurement of wettability of the corneal epithelium. II. Contact angle method // Acta Ophthalm. 1990. Vol.68. №2. P.182-187.

## СИНТЕЗ И ОСОБЕННОСТИ СВОЙСТВ ХИРАЛЬНЫХ КРЕМНИЙХИТОЗАНСОДЕРЖАЩИХ ГЛИЦЕРОГИДРОГЕЛЕЙ

Ю.Ю. Журавлева, А.Б. Шиповская

Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени  
Н.Г. Чернышевского, г. Саратов, zhuravleva11.03@mail.ru

В последние годы хиральные полимерные гидрогели стали рассматриваться в качестве перспективных систем для создания новых биоматериалов со стереоспецифическими свойствами. Интерес к таким материалам связан с их особой структурной организацией. С одной стороны, это мягкая высокоразвитая поверхность, а с другой – способность проявлять стереокомплементарность. Все это позволяет формировать на их основе уникальные полифункциональные материалы для различных биомедицинских приложений [1-3].

Так, хиральные гидрогели могут быть получены с использованием оптически активного полисахарида хитозана. Например, в работах [4, 5] для создания хитозансодержащих гидрогелей использовали биомиметический золь-гель синтез на основе тетраглицеролата кремния. Однако, хиральные свойства таких гидрогелей определялись лишь структурообразующим темплатом – хитозаном. Для улучшения стереоспецифичности гидрогелевых материалов перспективным видится использование не только хирального темплата, но и оптически активных лигандов, выбранных из класса биологически активных кислот фармакопейного назначения. Например, в работе [6] были получены хиральные хитозансодержащие глицерогидрогели с использованием в качестве темплата полисолей хитозана с *L*-(*D*)-аскорбиновой кислотой. Было показано различие в хирооптических и физико-механических свойствах глицерогидрогелей в зависимости от изомерной формы аскорбиновой кислоты.

В связи с этим целью работы явилось получить золь-гель синтезом хитозансодержащие глицерогидрогели (монолиты, тонкопленочные пластины) на основе аскорбатов хитозана и тетраглицеролата кремния, исследовать кинетику гелеобразования и свойства.

Использовали хитозан (ХТЗ, ЗАО «Биопрогресс», РФ) с молекулярной массой  $MM = 200$  кДа и степенью деацетилирования  $CD = 80$  мольн.%, *L*- и *D*-аскорбиновую кислоту (*L*-АК и *D*-АК, ЗАО «Химреактив» и ЗАО ФП «Мелиген», РФ), глицериновый раствор тетраглицеролата кремния ( $Si(OGLy)_4$ , ИОС УрО РАН, РФ), поливиниловый спирт (ПВС, ООО «Титан», РФ) с  $MM = 80-100$  кДа и степенью гидролиза 85-99 мольн.%.

Исходные растворы 1.5–12 мас.% ХТЗ в 1.5–12 % *L*-(*D*)-АК готовили растворением навески полимера в кислоте при 20°C в течение 1 сут. При этом образуются соответствующие полисоли: *L*-аскорбат хитозана (ХТЗ·*L*-АК) и *D*-аскорбат хитозана (ХТЗ·*D*-АК). Глицерогидрогели получали смешением исходных водно-кислотных растворов хитозана с глицериновым раствором  $Si(OGLy)_4$  в различных массовых соотношениях при 4-37°C согласно методике [6]. Для получения тонкопленочных пластин в систему дополнительно вводили ПВС. Формование пластин проводили при 20°C поливом смесевой композиции на горизонтальную силиконовую подложку. Время гелеобразования монолитов фиксировали по потере текучести системы, пластин – формированию пленочной структуры, легко открепляющейся от подложки. Во всех случаях в результате одностадийного бескаталитического золь-гель синтеза образовывались кинетически стабильные прозрачные кремнийхитозансодержащие глицерогидрогели в форме монолитов и тонкопленочных пластин (рис. 1). Из полученных глицерогидрогелей выделяли твердую фазу (ксерогели) методом исчерпывающей холодной экстракции в сочетании с криобработкой.



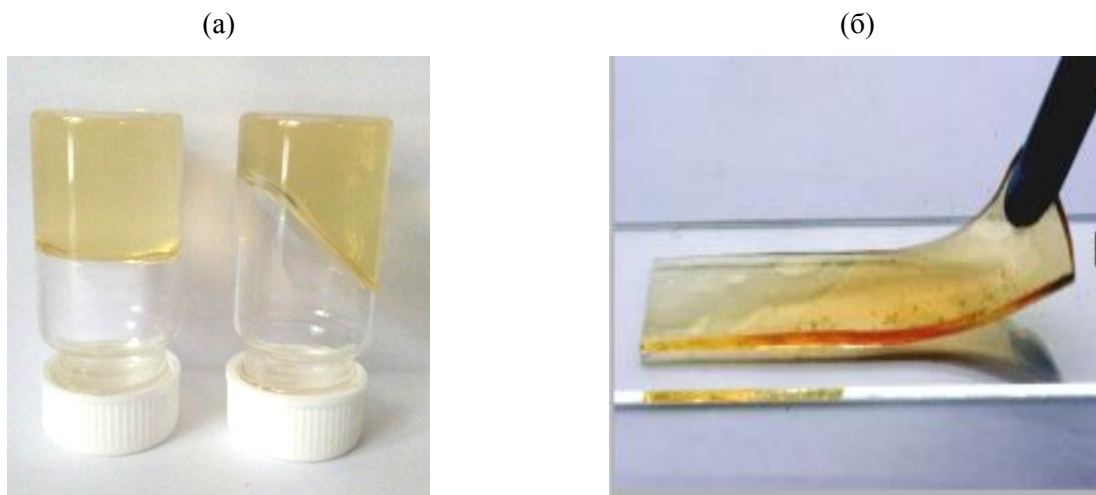


Рис. 1. Фотографии кремнийхитозансодержащих глицерогидрогелей в форме монолитов (а) и тонкопленочных пластин (б).

Реокинетику процесса гелеобразования смесевых композиций, используемых для получения глицерогидрогелей-монолитов и пластин, исследовали на ротационном вискозиметре Rheotest RN4.1 (DE) при 25°C, измерительная ячейка «цилиндр-цилиндр», внутренний цилиндр Н<sub>2</sub>. Измерения вязкости ( $\eta$ ) проводили при постоянном напряжении сдвига ( $\tau$ ) через равные интервалы времени ( $t$ ) в процессе достижения гель-точки.

Упругопластические свойства пластин оценивали на разрывной машине Instron 3342 (Германия) в режиме одноосного растяжения образца со скоростью 10 мм/мин. СЭМ-изображения получали на сканирующем электронном микроскопе MIRA\LMU (Tescan, Чехия), АСМ-изображения получали в полуконтактном режиме NSG10-зонды (NTMDT-SI Ltd., РФ). Рентгеновские дифрактограммы регистрировали на дифрактометре ДРОН-3 с излучением Cu-K $\alpha$  при  $U = 22$  кВ и  $J_a = 20$  мА.

Ранее в работе [6] нами было показано влияние изоформы аскорбиновой кислоты и условий синтеза ( $T$  и pH) на кинетику гелеобразования кремнийхитозансодержащих глицерогидрогелей. Для более подробного изучения процесса гелеобразования в данной работе исследовали кинетику изменения вязкостных свойств смесевых композиций в процессе достижения гель-точки. На рис. 2 представлены кривые  $\eta = f(t)$  при  $\tau = \text{const}$  и 25°C. Видно, что вязкость всех исследуемых систем изменяется во времени монотонно. Смесевые композиции, используемые для получения глицерогидрогелей-монолитов (рис. 2а), характеризуются меньшими значениями вязкости, чем композиции для получения глицерогидрогелевых пластин (рис. 2б). Обнаружено также, что системы на основе ХТЗ·L-АК (кривые 1 (в ~ 1.5 – 2.5 раза) по сравнению с ХТЗ·D-АК (кривые 2).

Изучение деформационно-прочностных характеристик глицерогидрогелевых пластин в режиме одноосного растяжения показало, что для всех образцов реализуются кривые «нагрузка–удлинение», характерные для мягких пластичных полимерных материалов. На кривых растяжения имеются практически равные участки упругой и вынужденно-эластической деформации. Пластины на основе ХТЗ·D-АК имеют б льшую механическую прочность и эластичность по сравнению с образцами на основе ХТЗ·L-АК.

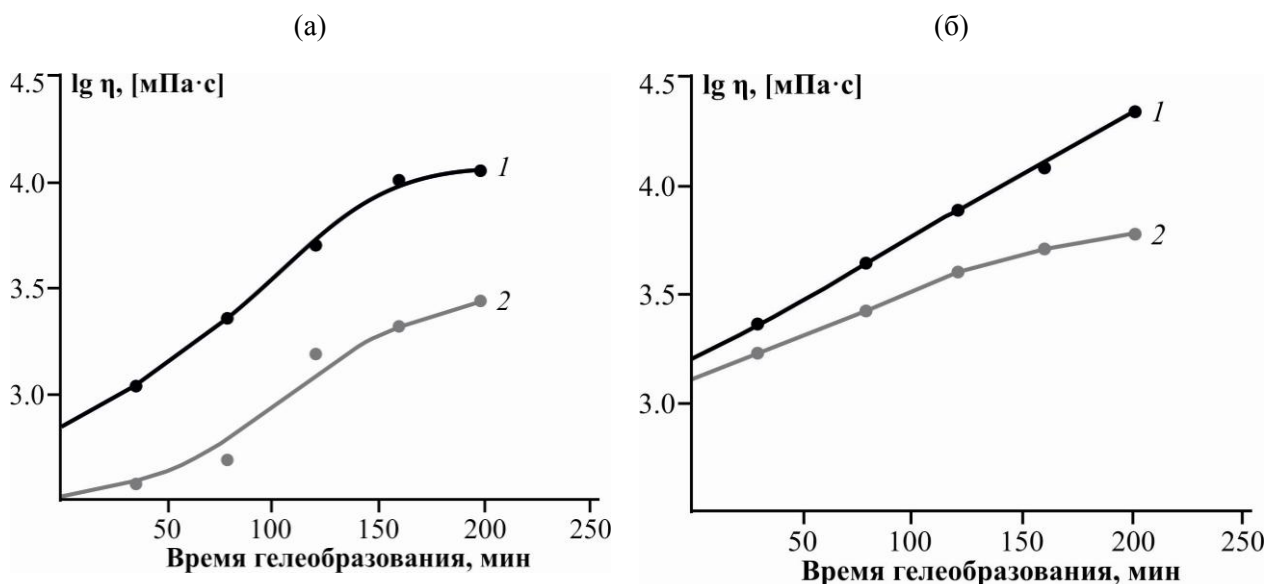


Рис. 2. Зависимость вязкостных свойств смесевых композиций, используемых для получения глицерогидрогелей-монолитов (а) и пластин (б), на основе ХТЗ·L-АК (кривые 1) и ХТЗ·D-АК (кривые 2) в процессе гелеобразования при  $\lg \tau = 2.7$  [Па] и 25°C.

Методами атомно-силовой и электронной сканирующей микроскопии, рентгеновской дифрактомерии оценены структурно-морфологические особенности глицерогидрогелей и их твердой фазы. Выявлено, что для всех исследуемых образцов характерно образование пористых аморфизированных структур с большим количеством поверхностных неоднородностей. При этом, масштаб шероховатости поверхности образца и степень кристалличности зависит от изомерной формы АК. Так, для системы на основе ХТЗ·D-АК характерно образование более шероховатой поверхности со степенью кристалличности ~ 40 %, для образцов на основе ХТЗ·L-АК – более однородной поверхностью со степенью кристалличности ~ 32 %.

Полученные результаты объясняются различиями в хирооптических характеристиках золь-гель систем. Так, L- и D-аскорбаты хитозана различаются длиной волны максимума дихроичной полосы и значениями ее удельной эллиптичности, знаком удельного оптического вращения (+ и –), типом кривых дисперсии (аномальная и плавная), а также морфологией конденсированной фазы (анизодиаметрические частицы ярко выраженной оптической анизотропией и плотно упакованные конфокальные домены сферической формы, соответственно)[5, 6].

Полученные хиральные кремнийхитозансодержащие глицерогидрогели рассматриваются в качестве перспективных биосовместимых раневых покрытий полифункционального назначения.

#### Литература

1. Garcia A.M., Iglesias D., Parisi E., Styan K.E., Waddington L.J., Deganutti C., Marchesan S // Chem. 2018. Vol.4. №8. P.1862-1876.
2. Green D.W., Lee J.M., Kim E.J., Lee D.J., Jung H.S. // Adv Mater Interfaces. 2016. Vol.3. №6. 1500411.
3. Nagy K.J., Giano M.C., Jin A., Pochan D.J., Schneider J.P. J Am Chem Soc. 2011. Vol.133. №38. P.14975-14977.
4. Larchenko E.Y., Shadrina E.V., Chupakhin O.N. Mendeleev Commun. 2014. Vol.4. №24. P.201-202.
5. Shadrina E.V., Malinkina O.N., Khonina T.G., Shipovskaya A.B., Fomina V.I., Larchenko E.Y., Larionov L.P. Russ. Chem. Bull. 2015. Vol.64. P.1633-1639.
6. Gegel N.O., Zhuravleva Yu.Yu., Shipovskaya A.B., Malinkina O.N., Zudina I.V. Polymers. 2018. Vol.10. №3. P.259.

## ИЗУЧЕНИЕ ТИКСОТРОПНЫХ СВОЙСТВ, ПРОЯВЛЯЕМЫХ РАСТВОРАМИ НЕКОТОРЫХ ПОЛИСАХАРИДОВ

Р.Ю. Лаздин<sup>1</sup>, В.П. Захаров<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Башкирский государственный университет, г.Уфа, Zaharovvp@bashedu.ru

Реологические свойства растворов и расплавов полимеров, как известно, обладают рядом особенностей. Например, в отличие от ньютоновских жидкостей, вязкость которых является величиной постоянной  $\eta = \text{const}$ , вязкость полимерных жидкостей зависит от величины прикладываемого напряжения или скорости сдвига  $\eta \sim f(\tau, \dot{\gamma})$  - чаще всего уменьшается (так называемые псевдопластичные жидкости).

Также вязкость некоторых полимерных жидкостей может изменяться во времени, (т.е.  $\eta \sim f(t)$ ), например, уменьшаться. Эффект снижения вязкости может быть обратимым, в этом случае начальная высокая вязкость в состоянии покоя может восстанавливаться. Такие жидкости называются тиксотропными, а явление обратимого изменения вязкости – явлением тиксотропии (от греческих слов тиксис - встряхивание и тропос - изменяться).

Целью данной работы стало изучение тиксотропных свойств водных растворов некоторых полисахаридов – хитозана, его водорастворимого производного натриевой соли сукцинамидахитозана и натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы. Выбор полимеров был обусловлен их физиологической активностью и возможностью использования в биомедицинских целях.

В работе использовали хитозан (ХТЗ) со степенью деацетилирования 82% и молекулярными массами 113000 а.е.м. (ХТЗ-1) и 334000 а.е.м. (ХТЗ-2), натриевую соль сукцинамида хитозана (СХТЗ) с молекулярной массой 67000 а.е.м. и степенью замещения СХТЗ по аминок группам составляет 75%, производства ЗАО «Биопрогресс» (г. Щелково, Россия): Также была использована натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы (NaКМЦ), со степенью замещения  $\gamma = 70\%$  и степенью полимеризации 450, рН=7,2.

Реологические исследования проводили на модульном динамическом реометре “HaakeMarsIII” при 25°C в режиме сдвигового деформирования.

Судить о том, что для жидкости характерны тиксотропные свойства в принципе можно уже на основании того факта, что кривые течения (или вязкости), снятые при различном времени воздействия сдвигового деформирования будут различны. Это обусловлено тем, что временная предыстория образцов будет в этом случае не одинаковой, поскольку время воздействия сдвиговых деформаций на полимерную жидкость будет в этом случае тоже разным. Изменение величины напряжения при изменении скорости приложения сдвиговых усилий фактически свидетельствует о неравновесности системы, обусловленной тем, что для разрушения (и восстановления) надмолекулярных структуры, имеющиеся в полимерном растворе, требуется время.

Как было показано (рис.1), при изменении временной предыстории образцов, зависимость напряжения от скорости сдвига для водного раствора КМЦ, сохраняя классический вид, характерный для псевдопластических жидкостей (кривые 1 и 2), когда напряжение растет с увеличением скорости сдвига, тем не менее, изменяется. Как видно из сравнения кривых, чем быстрее изменяется скорость сдвига (т.е. чем меньше время воздействия сдвиговых деформаций на раствор полимера), тем больше значение напряжения (т.е. больше значение вязкости). Обращает на себя внимание тот факт, что уменьшение времени, в течение которой система находилась при фиксированной скорости сдвига до определенного значения (4 секунды для 3% раствора КМЦ и меньше) приводит к тому, что вид зависимости напряжения от скорости сдвига становится аномальным.

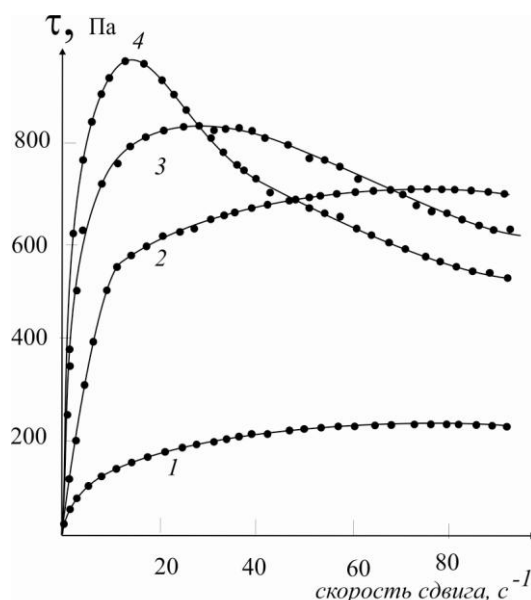


Рис.1. Зависимость напряжения от скорости сдвига в системе КМЦ-вода, с содержанием полимера 3%. Время нахождения системы при фиксированной скорости сдвига составляло 40 (1), 10 (2), 4(3) и 2(4) секунды.

Зависимость кривой течения от времени воздействия сдвиговых деформаций, обусловленные проявлением тиксотропных свойств, проявляется и для других исследуемых нами полимеров. При этом, можно отметить, что характер изменения напряжения сдвига с изменением времени воздействия на систему зависит от концентрации полимера в растворе. Если для исследования взят очень разбавленный раствор, то кривая течения фактически не зависит от времени воздействия деформации сдвига. Этот факт свидетельствует о том, что система является тиксостабильной, равновесной, в отличие от полуразбавленных растворов, которые явно демонстрируют неравновесность и тиксотропность. Можно предположить, что в случае разбавленных растворов, надмолекулярные структуры в них практически отсутствуют, а стало быть не требуется времени на перестройку, что и приводит к тому, что разбавленный раствор проявляет тиксостабильные свойства.

В противоположном случае, когда для исследования взят раствор концентрированный, образуется достаточно прочная структура, на перестройку которой требуется время намного большее, чем реализуется в эксперименте. В результате и концентрированный раствор может восприниматься как тиксостабильный, равновесный, для которого практически не проявляется зависимость напряжения от времени воздействия сдвигового деформирования. Только в области промежуточных концентраций, где надмолекулярные структуры однозначно образуются и время, требуемое для их разрушения, сопоставимо со временем эксперимента, система ведет себя как тиксотропная.

Таким образом, было установлено, что для исследуемых водных растворов полисахаридов в определенном временном и концентрационном диапазоне характерно проявление тиксотропных свойств. Этот факт должен учитываться при производстве продуктов питания, косметики, фармацевтической продукции и пленочных материалов на основе этих полимеров.

*Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-33-90093.*

# ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ АСПАРАГИНАТА ХИТОЗАНА В РАСТВОРЕ И ТВЕРДОМ СОСТОЯНИИ

Т.Н. Луговицкая, А.Б. Шиповская

Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского, г. Саратов, [tlugovitskaja@mail.ru](mailto:tlugovitskaja@mail.ru)

Хитозан – продукт деацетилирования природного полимера хитина – находит широкое применение в различных областях медицины, фармации и биотехнологии. Это связано с целым рядом проявляемых этим полимером биологических эффектов, таких как: гипоаллергенный, радиопротекторный, иммуностимулирующий, антиоксидантный, антибактериальный, регенерирующий, гипополипидемический и гипохолестеринемический. [1]. Наличие аминогрупп в макромолекуле хитозана обуславливает растворимость полисахарида в водных растворах органических и некоторых неорганических кислот. В данной работе для растворения хитозана использовали *L*-аспарагиновую кислоту, в результате взаимодействия с которой формировалась полимерная соль *L*-аспарагинат хитозана. *L*-аспарагиновая кислота входит в состав специфических тканевых белков, выступает в качестве нейромедиатора и отличается от традиционных растворяющих сред разнообразием молекулярных структур в водных растворах в зависимости от рН среды [2].

Цель настоящей работы – исследование физико-химических свойств и биологической активности аспарагината хитозана в водном растворе и твердом состоянии.

В качестве исходных реагентов использовали хитозан (ХТЗ) с молекулярной массой 200 кДа, степенью деацетилирования 82 мольн.% (ЗАО «Биопрогресс» г. Щелково) и *L*-аспарагиновую кислоту (Asp, ЗАО «Биоамид» г.Саратов). Объекты исследования – растворы аспарагината хитозана и воздушно-сухие образцы полисоли, выделенные из соответствующих растворов. Для получения водных растворов аспарагината хитозана навески полимера и кислоты растворяли в дистиллированной воде при перемешивании на магнитной мешалке в течение 2 ч при 293 К. Концентрацию хитозана и аспарагиновой кислоты варьировали в диапазоне  $C_{\text{ХТЗ}} = 0.04\text{--}1.20$  г/дл и  $C_{\text{Асп}} = 0.4\text{--}0.8$  г/дл, соответственно. Воздушно-сухие образцы аспарагината хитозана выделяли из растворов высушиванием на стеклянной подложке при 293 К.

Водородный показатель (рН) измеряли на рН-метре «рН-150 МИ», оптическую плотность – на КФК-3-«ЗОМЗ». Вязкостные свойства растворов оценивали в капиллярном вискозиметре Уббелюде с диаметром капилляра 0.56 мм при 298–328 К, электропроводность ( $\text{См}\cdot\text{м}^{-1}$ ) определяли на кондуктометре «Анион 4120», показатель преломления ( $n_D^{25}$ ) – на рефрактометре RM-40. Элементный анализ проводили на анализаторе VarioMICROcube фирмы Elementar (Германия). ИК-спектры регистрировали на вакуумном ИК-Фурье спектрометре Vertex 70v (США). Рентгеновские дифрактограммы получали на дифрактометре ДРОН-3 с излучением  $\text{Cu-K}\alpha$  при  $U = 22$  кВ и  $J_a = 20$  мА. Размер частиц выделенных порошков (нм) определяли на микроскопе ЛабоПол-2 (РФ) при увеличении  $\times 10$ . Термогравиметрический анализ проводили на дериватографе ОД-130.

Биосовместимость исследовали *in vitro* на модели клеточной линии человеческих фибробластов. Во флаконы с питательной средой ДМЕМ вносили аспарагиновокислый раствор хитозана и суспензию фибробластов (300 тыс. клеток на  $1\text{ см}^2$ ). Клетки культивировали в течение 3–4 суток в  $\text{CO}_2$ -инкубаторе при постоянных температуре (310 К), влажности (90%) и содержании  $\text{CO}_2$  (5%). Наблюдение за распластыванием и пролиферацией клеток осуществляли на инвертированном микроскопе Биолам П-3 (ЛОМО, Россия).

Результаты проведенных исследований физико-химических и биологических свойств растворов и порошков аспарагината хитозана приведены ниже.

1. Установлено, что хитозан растворяется в водном растворе *L*-аспарагиновой кислоты при pH = 3.5–3.8 и минимальном стехиометрическом соотношении [Asp]/[–NH<sub>2</sub>] ~ 0.43 с образованием аспарагината хитозана.

2. Исследованы электрохимические, оптические, гидродинамические свойства водных растворов данной полисоли. Выявлено, что с увеличением концентрации полимера в растворе показатель преломления (от 1.3336 до 1.3357), удельная электропроводность (от 75.1 до 126.9·10<sup>-5</sup> См·м<sup>-1</sup>), pH (от 3.11 до 4.82) и оптическая плотность (от 0.05 до 0.99, λ = 364 нм) возрастают. Аспарагинат хитозана в водной среде проявляет свойства полиэлектролита с частично компенсированным зарядом. Увеличение концентрации кислоты и повышение температуры приводит к уменьшению гидродинамического размера макромолекулы и ухудшению взаимодействия полимер – растворитель. Определены предельное число вязкости поликатиона ([η] = 2.27–3.56 дл/г, T = 298–328 К), константа Хаггинса (K<sub>Х</sub> = 0.32–1.06, T = 298–328 К) и температурный коэффициент предельного числа вязкости (δ<sub>T</sub> = -2.1·10<sup>-2</sup> К<sup>-1</sup>).

3. Из соответствующих растворов выделены порошки аспарагината хитозана и исследованы их структурные особенности. Размер частиц составляет 0.05–1 мкм. По результатам элементного анализа рассчитана брутто-формула элементарного звена аспарагината хитозана C<sub>10.16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10.41</sub>H<sub>19.63</sub>. Методом ИК-спектроскопии доказано ионное взаимодействие между молекулами аспарагиновой кислоты и макромолекулами хитозана, подтверждающееся уменьшением поглощения в интервале волновых чисел 2300–3500 и 1700–900 см<sup>-1</sup> и появлением полосы поглощения протонированной аминогруппы при 1380 см<sup>-1</sup>.

4. Получены и проанализированы рентгеновские дифрактограммы и термогравиметрические кривые порошка аспарагината хитозана. Перевод хитозана в солевую форму приводит к его частичной аморфизации. Степень кристалличности полисоли составляет 17.1%, исходного хитозана – 21.5%. Аспарагинат хитозана менее термостабилен по сравнению с исходным полимером. В области температур 333–443 К наблюдается удаление кристаллизационной воды, в интервале 443–633 К – разложение полисоли с убылью массы 45%.

5. Установлено, что водные растворы аспарагината хитозана кинетически не стабильны. В течение 24–25 час хранения в условиях комнатной температуры и нормальном атмосферном давлении наблюдается понижение относительной вязкости (7–10% для C<sub>ХТЗ</sub> = 0.04–0.06 г/дл, 23% для C<sub>ХТЗ</sub> = 0.08 г/дл), повышение pH и электропроводности. Далее наблюдается фазовое разделение с выпадением мелкодисперсного осадка.

6. Оценена цитотоксичность и биосовместимость растворов аспарагината хитозана. Время формирования зрелого монослоя человеческих дермальных фибробластов в присутствии аспарагината хитозана составляет менее 48 час, а в контроле – более 60 час. Относительный индекс пролиферации клеток фибробластов через 48 час культивирования в присутствии аспарагината хитозана равен 2.7, в контроле – 1.0. Полученные результаты показывают, что растворы аспарагината хитозана не цитотоксичны и биосовместимы, поскольку не угнетают рост клеточной культуры человеческих дермальных фибробластов. Кроме того, присутствие в ростовой среде аспарагината хитозана значительно ускоряет рост клеточной популяции фибробластов.

#### Литература

1. Mittal H., Ray S.S., Kaith B.S., Bhatia J.K., Sharma J., Alhassan S.M. Recent progress in the structural modification of chitosan for applications in diversified biomedical fields. // European Polym. J. 2018. Vol.109. P.402-434.
2. Луговицкая Т.Н., Шиповская А.Б. Физико-химические свойства водных растворов *L*-аспарагиновой кислоты с добавкой хитозана // ЖОХ. 2017. Т.87. №4. С.650-656.

## ОСОБЕННОСТИ КОНФОРМАЦИОННЫХ И ГИДРОДИНАМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ *L-(D-)* АСКОРБАТА ХИТОЗАНА

О.Н. Малинкина, Н.О. Гегель, А.Б. Шиповская

ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г.Чернышевского», г. Саратов, Olga-Malinkina@yandex.ru

Известно, что биологическая активность аминополисахарида хитозана (ХТЗ) обусловлена наличием в макромолекулах положительно заряженных протонированных аминогрупп [1]. В этой связи, при создании хитозансодержащих материалов медицинского назначения наиболее предпочтительным является ионное солеобразование посредством донорно-акцепторного взаимодействия полимер–кислота, в результате которого все доступные группы  $-\text{NH}_2$  переходят в активное состояние  $-\text{NH}_3^+$ . При этом, использование в качестве донора протона биологически активных органических кислот, например аскорбиновой (АК), является перспективным.

Нами было показано, что в результате взаимодействия хитозана с аскорбиновой кислотой в водной среде формируются полисоли (аскорбаты ХТЗ) за счет образования пространственно сближенного комплекса с переносом заряда, установленного методами ИК- и ЯМР-спектроскопии, в том числе двумерной гомоядерной корреляцией 2D[ $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$ ] ROESY [2, 3]. Выявлено, что энтальпия растворения ХТЗ в водном растворе *L*-АК выше, чем в *D*-АК [7]. Физико-химические свойства аскорбатов ХТЗ также зависят от изомерной формы АК [4-6]. Например, *D*-аскорбат хитозана замедляет золь-гель процесс, а полученные тонкопленочные пластины на основе *D*-аскорбата хитозана показывают большую механическую прочность и эластичность по сравнению с пластинами на основе *L*-аскорбата хитозана [4]. Установлены принципиальные отличия и в биологической активности данных полисолей: системы на основе *D*-антибактериальную, противовоспалительную и ранозаживляющую активность, а также значимо повышают жизнеспособность фибробластов, чем системы на основе *L*-аскорбата хитозана [5, 6]. Обнаруженные закономерности могут иметь конформационную природу. В связи с этим целью настоящей работы явилось изучение конформационных и гидродинамических особенностей *L-(D-)*аскорбата хитозана.

Использовали образцы хитозана со средневязкостной молекулярной массой 38 (в форме гидрохлорида ХТЗ-38) и 200 кДа (ХТЗ-200) с близкой степенью деацетилирования  $82 \pm 2$  мольн.% (ЗАО «Биопрогресс»), аскорбиновую (*L*-АК, ЗАО «Мелиген») и изоаскорбиновую кислоту (*D*-АК, ЗАО «База химреактивов №1»).

Приготовление исходных растворов *L-(D-)*аскорбата ХТЗ (с концентрацией хитозана  $C_{\text{П}} = 0.1 - 1.0$  г/дл и концентрацией кислоты  $C_{\text{АК}} = 0.03 - 0.511$  М без и с добавкой  $0.005 - 1.0$  М NaCl) проводили диспергированием навески полимера в расчетном объеме водного раствора *L-(D-)*АК. Порошки полисолей *L-(D-)*аскорбата ХТЗ выделяли из соответствующих эквимольных свежеприготовленных растворов через пленкообразование или высаживанием 5% водно-спиртовым раствором *L*-ментола (Alfa Aesar) в объемном соотношении 1 : 1 с последующей дегидратацией ацетоном.

Вискозиметрические исследования проводили в вискозиметре Уббелодде с диаметром капилляра 0.56 мм при 25°C по стандартной методике. Кривые дисперсии оптического вращения (ДОВ) регистрировали на автоматическом спектрополяриметре PolAaг 3001 (Optical Activity, Англия) в диапазоне длины волны 365–589 нм в термостатируемой кювете при 25°C. Изотермы сорбции паров воды полисолей определяли гравиметрически в среде с контролируемым давлением паров ( $p/p_s = 0.35 \div 0.92$ ) при 20°C до достижения сорбционного равновесия в течение 30 сут. По равновесным значениям степени сорбции ( $C_p$ ) при каждом  $p/p_s$  строили изотермы сорбции. Сорбционную емкость ( $C_{\text{max}}$ ) определяли по уравнению Ленгмюра в координатах  $p/C_p = f(p)$ . ПОМ-фотографии получали на поляризационном микроскопе LaboPol-2 (РФ) с USB-камерой DMC 300 (3 Мрх) (Китай).

Физико-химические параметры растворов и солей *L*- и *D*-аскорбатов ХТЗ приведены в табл. Методом спектрополяриметрии в видимой части спектра установлено, что дисперсионные кривые растворов *L*-аскорбатов ХТЗ-38 относятся к аномальному типу и лежат в области положительных значений удельного оптического вращения  $[\alpha]$ , кривые ДОВ растворов *D*-аскорбатов ХТЗ-38 – нормального типа в отрицательной области  $[\alpha]$ . Водные растворы *L*-(*D*-) аскорбатов ХТЗ-200 характеризуются положительным направлением вращения плоскости поляризации. При этом *L*- улю значение удельного оптического вращения  $[\alpha]$ , чем *D*-аскорбат ХТЗ.

Таблица

Физико-химические параметры солей *L*- и *D*-аскорбатов ХТЗ в растворе и твердофазном состоянии

Метод	Физико-химический параметр	ХТЗ-38		ХТЗ-200	
		<i>L</i> -	<i>D</i> -	<i>L</i> -	<i>D</i> -
Спектрополяриметрия	$[\alpha]_{589 \text{ нм}}$ , град·мл/дм·г <sup>a</sup>	+21.4	-18.3	+95.3	+76.2
Капиллярная вискозиметрия	$[\eta]$ , дл/г <sup>b</sup>	2.04	2.81	25.5	21.6
	$\eta_{\text{вд}}/C_{\text{П}}$ , дл/г <sup>b</sup>	0.51	0.72	4.3	5.1
	$k_{\text{Х}}$ <sup>г</sup> (25°C)	0.52	0.48	–	–
	$k_{\text{Х}}$ <sup>г</sup> (45°C)	0.74	0.57	–	–
	$\delta_T \cdot 10^2$ , К <sup>-1 д</sup>	-1.5	-0.8	–	–
Сорбция	$C_{\text{max}}$ , ммоль <sup>-1 e</sup>	64.1	25.5	55.8	17.2

<sup>a</sup> Удельное оптическое вращение растворов  $C_{\text{П}}=0.5$  г/дл и  $C_{\text{АК}}=0.03$  М АК

<sup>b</sup> Предельное число вязкости раствора полимера в 0.03 М АК

<sup>в</sup> Число вязкости раствора  $C_{\text{П}}=1.0$  и 0.01 г/дл и  $C_{\text{АК}}=0.03$  М АК с добавкой 0.5 и 0.05 М NaCl

<sup>г</sup> Константа Хаггинса при 25 и 45°C

<sup>д</sup> Температурный коэффициент предельного числа вязкости

<sup>e</sup> Сорбционная емкость

Капиллярная вискозиметрия также показала влияние изомерии лиганда на конформационные характеристики макромолекул *L*-(*D*-)аскорбата хитозана. Так, предельное число вязкости  $[\eta]$  растворов ХТЗ-38 в *D*-АК несколько больше, чем в *L*-АК, ХТЗ-200 – наоборот. В условиях подавления полиэлектролитного эффекта (добавка NaCl) наибольший гидродинамический объем «нейтрализованного» макромолекулярного клубка реализуется в растворах *D*-аскорбатов ХТЗ, что указывает на различия в совокупном объемном заряде макроклубков. Повышение температуры приводит к компактизации макромолекул и ухудшению термодинамического качества водно-кислотной среды как растворителя полимера. Сравнение температурных зависимостей  $[\eta]$ , константы Хаггинса  $k_{\text{Х}}$  и рассчитанных значений температурного коэффициента предельного числа вязкости  $\delta_T$  свидетельствует о существенном влиянии изомерной формы противоиона АК на конформационное состояние макроцепей аскорбатов ХТЗ.

Выделенные через пленкообразование полисоли характеризуются типичными для частично кристаллических гидрофильных полимеров в стеклообразном состоянии *S*-образными изотермами сорбции [8, 9]. Так, механизм массопереноса  $\text{H}_2\text{O}$  активными центрами полимерной матрицы зависит от  $p/p_s$ . Кроме того, значения сорбционной емкости *D*- и *L*-аскорбатов ХТЗ свидетельствуют о значительных отличиях и в количестве первичных сайтов сорбции:  $C_{\text{max}}$ , пропорциональная содержанию доступных активных центров, для *L*-аскорбатов ХТЗ значительно выше, чем для *D*-аскорбатов.

Различный характер взаимодействия ХТЗ с *L*- и *D*-АК подтверждают результаты поляризационной электронной микроскопии морфологии осадков, выделенных из растворов спиртовым раствором *L*-ментола (рис.).



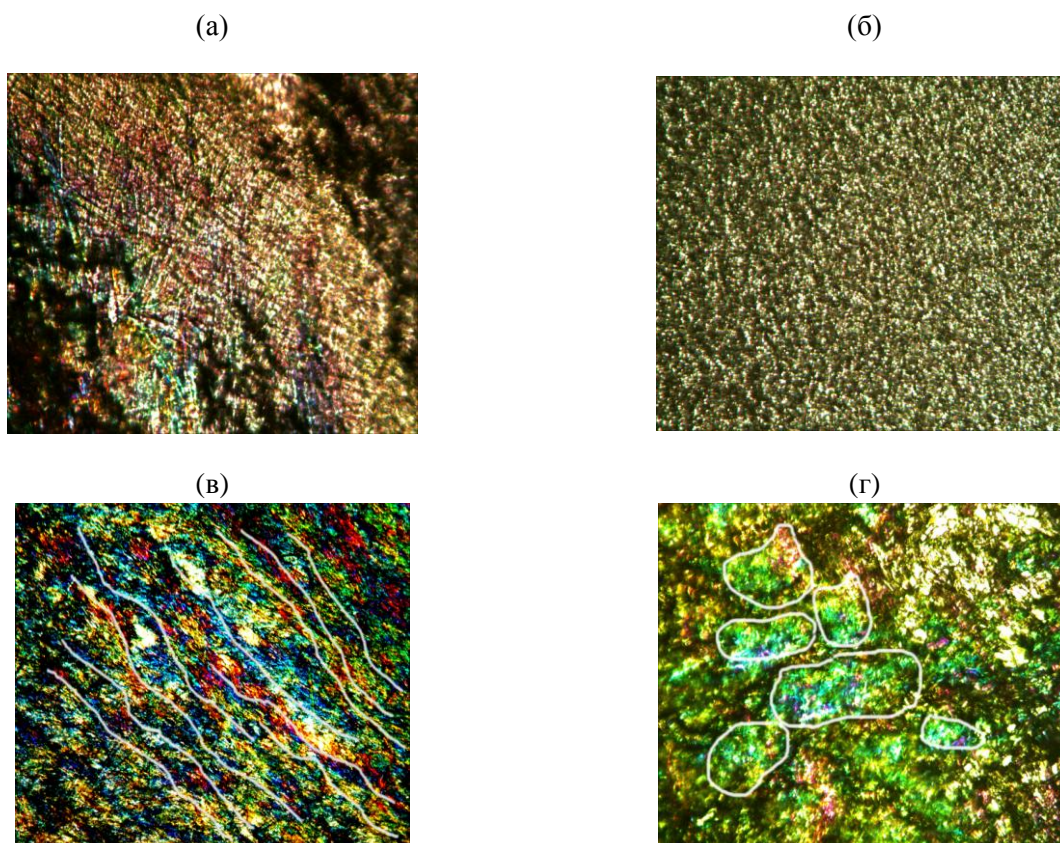


Рис. ПОМ-микроскопия солей, выделенных из водных растворов *L*- (а, в) и *D*-аскорбатов (б, г) ХТЗ-38 (а, б) и ХТЗ-200 (в, г) водно-спиртовым раствором *L*-ментола. Белыми линиями оконтурена форма надмолекулярных структур, увеличение  $\times 10$ .

Так, при высаживании полисолей в присутствии хирального осадителя наблюдается диастереозависимая кристаллизация компонентов. Прослеживается следующая общая тенденция: формирование преимущественно анизодиаметрических надмолекулярных структур с ламеллярными элементами в *L*-аскорбатах ХТЗ (рис. а, в), проявляющие в поляризованном свете ярко выраженную оптическую анизотропию, и плотно упакованных конфокальных доменов близкой к сферической форме в *D*-аскорбатах ХТЗ (рис. б, г).

Таким образом, конформационные, гидродинамические и морфологические свойства *L*- и *D*-аскорбатов ХТЗ в растворе и твердофазном состоянии свидетельствуют о решающей роли изомерной формы АК в пространственном упорядочении макроцепей *L*- (*D*-)аскорбата ХТЗ и построенных из них надмолекулярных хиральных структур.

#### Литература

1. Rinaudo M. // Food Hydrocolloids. 2017. Vol.68. P.122-127.
2. Малинкина О.Н., Провозина А.А., Шиповская А.Б. // Изв. Саратов. ун-та. Нов. сер. Сер. Химия. Биология. Экология. 2014. Т.14. Вып.3. С.20-24.
3. Малинкина О.Н., Гегель Н.О., Шиповская А.Б. // Изв. Саратов. ун-та. Нов. сер. Сер. Химия. Биология. Экология. 2019. Т.19. Вып.2. С.152-154.
4. Gegel N.O., Zhuravleva Yu.Yu., Shipovskaya A.B., Malinkina O.N., Zudina I.V. // Polymers. 2018. Vol.10. №3. Article 259.
5. Гегель Н.О., Зудина И.В., Малинкина О.Н., Шиповская А.Б. // Микробиология. 2018. Т.87. №5. С.618-623.
6. Аль Зубейди Адавия Ф.А., Малинкина О.Н., Зудина И.В., Ковалева Я.О., Ксенофонтова О.Ю., Островский Н.В. // Совр. пробл. науки и образования. 2016. Т.6. С.236-246.
7. Горячева В.А., Шиповская А.Б. // Совр. пробл. теор. и экспер. хим. 2017. С.130-132.
8. Чалых А.А., Герасимов В.К., Чалых А.Е. // Структ. и динам. молек. сист. 2003. Вып.Х. С.21-25.
9. Despond S., Espuche E., Domard A. // J. Polym. Sci. B: Polym. Phys. 2001. Vol.39. P.3114-3127.

# ЩЕЛОЧНОЙ ГИДРОЛИЗ АКРИЛОВЫХ СОПОЛИМЕРОВ НА ОСНОВЕ ЭФИРОВ АКРИЛОВОЙ КИСЛОТЫ И ДРУГИХ МОНОМЕРОВ

А.С. Общицер<sup>1,2</sup>, Л.Л. Ступенькова<sup>2</sup>, Т.А. Байбурдов<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского», г. Саратов, artur.obschiczer@yandex.ru

<sup>2</sup>ООО «Саратовский химический завод акриловых полимеров «АКРИПОЛ», г. Саратов, bta@acrypol.ru

Полимеры и сополимеры акриловой (АК) и метакриловой кислот (МАК) и их производные обладают рядом уникальных свойств, что обуславливает их широкое применение в различных отраслях промышленности. На практике (со)полимеры с заданными свойствами получают двумя способами: полимеризацией акриловых мономеров или модификацией высокомолекулярных соединений.

Целью настоящей работы является исследование щелочного гидролиза акриловых сополимеров (СПЛ) на основе акриловой кислоты и ее эфиров.

Согласно литературным данным среди основных параметров, влияющих на скорость и на степень превращения, принято выделять: эффект цепи, эффект соседних звеньев, конфигурационные, конформационные, электростатические и надмолекулярные эффекты [1]. В ходе реакции щелочного гидролиза акриловых сополимеров группы  $\text{COO}^-$  наряду с замедляющим эффектом (отталкивание  $\text{OH}^-$ ) могут ускорять реакцию соседних звеньев по механизму анхимерного содействия, тем самым частично компенсируя общий эффект замедления реакции. Так, в работе [2] при исследовании щелочного гидролиза гомополимеров метилакрилата (МА) и бутилакрилата (БА), а также их сополимеров с АК было установлено, что начальная скорость и предельная степень гидролиза акриловых полимеров и СПЛ зависят от содержания в них звеньев АК.

Объектами исследований были выбраны лабораторные образцы акриловых СПЛ в виде концентрированных водных дисперсий, содержащие звенья метилакрилата (МА), бутилакрилата (БА), винилацетата (ВА) и акриловой кислоты (АК), следующих составов: образец № 1 – 90.0 мольн.% МА, 10.0 мольн.% АК; образец № 2 – 90.0 мольн.% БА, 10.0 мольн.% АК; образец № 3 – 75.2 мольн.% МА, 19.8 мольн.% БА и 5.0 мольн.% АК; образец № 4 – 54.4 мольн.% МА, 19.4 мольн.% БА, 21.4 мольн.% ВА и 4.8 мольн.% АК.

Кинетические параметры щелочного гидролиза акриловых СПЛ изучали в зависимости от концентрации гидролизующего агента, химического состава макромолекулы СПЛ, температуры и состава среды.

Исследования изменения химического состава макромолекул акриловых СПЛ проводили ИК-спектрометрическим методом с использованием ИК-ФУРЬЕ-спектрометра. Образцы для записи спектров готовились в виде свободных пленок и пленок на подложках, прозрачных для ИК – излучения. На спектрах гидролизованных акриловых СПЛ измеряли соотношение высот характеристических полос  $1564 \text{ см}^{-1}$  акрилата натрия (АК-Na) и  $1733 \text{ см}^{-1}$  эфиров акриловой кислоты (БА, МА и ВА).

Предварительно была определена эмпирическая зависимость соотношения высот характеристических полос эфиров акриловой кислоты (БА, МА и ВА) и АК-Na искусственных смесей лабораторных образцов водных полимерных эмульсий акриловых сополимеров, содержащих в макромолекуле заданные количества звеньев БА, МА и ВА, и полиАК, представленная на рис. 1а. По установленной калибровочной зависимости оценивали содержание мольной доли звеньев АК-Na в макромолекуле гидролизованных акриловых СПЛ.

При исследовании влияния химического состава сополимеров на гидролиз образцов № 1-4 акриловых СПЛ в водных эмульсиях при температуре  $50^\circ\text{C}$  было показано (рис. 1б), что с увеличением содержания звеньев МА в СПЛ-х начальная скорость гидролиза и

предельная степень гидролиза акриловых СПЛ различного химического состава увеличиваются.

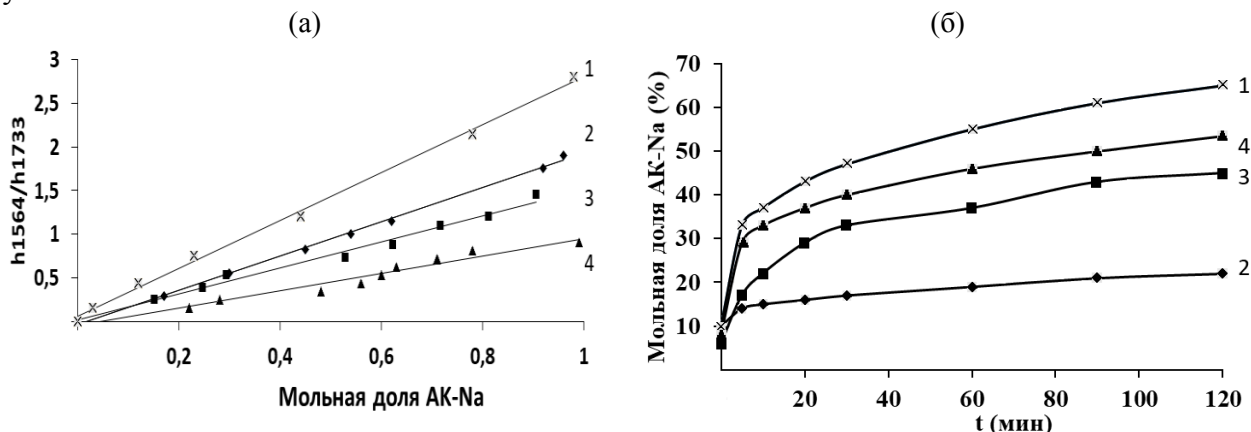


Рис. 1. (а) – Типичные калибровочные зависимости отношения высот характеристических полос поглощения от мольной доли звеньев АК-На для модельных смесей составов: [МА-АК] (1), [БА-АК] (2), [МА-БА-АК] (3) и [МА-БА-ВА-АК] (4); (б) ; кинетические кривые щелочного гидролиза сополимеров составов: [МА+АК] (1), [БА+АК] (2), [МА+БА+АК] (3) и [МА+БА+ВА+АК] (4), [СПЛ]=0.180осново-моль/л, [NaOH]=0.144 моль/л и 50°C.

Исследование влияния концентрации гидролизующего агента на степень гидролиза показало: возрастание степени гидролиза во времени, причем основное изменение происходит за первые 30 мин, затем меняется лишь на 10-15%, а наибольшая скорость гидролиза достигается в течение первых 5-10 мин реакции (рис. 2 а).

, чем БА в полиБА (рис. 2 б). Исходя из этого можно предположить, что в образцах № 3 и № 4 акриловых СПЛ в первую очередь гидролизуются звенья МА.

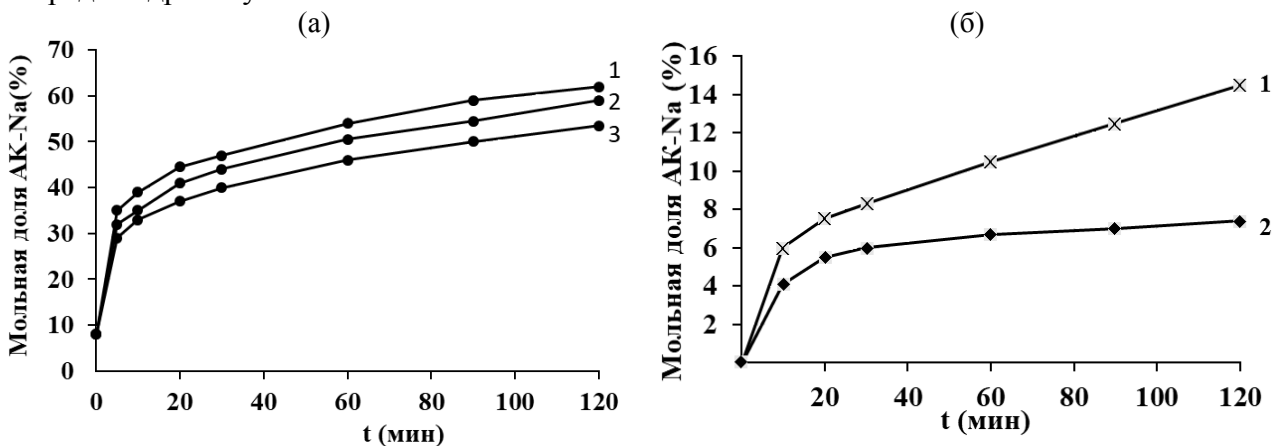


Рис. 2. Кинетические кривые щелочного гидролиза при 50°C: (а) – сополимера [МА+БА+ВА+АК] при концентрации [NaOH] = 0.270 (1), 0.216 (2) и 0.144 моль/л (3) и [СПЛ]=0.180 осново-моль/л; (б) – гомополимеров ПМА (1) и ПБА(2) при [ПМА]=[ПБА]=0.230 осново-моль/л и [NaOH]=0.184 моль/л.

На рис. 3 а представлены кинетические кривые изменения мольной доли звеньев АК-На в образце № 4 акрилового СПЛ в процессе щелочного гидролиза при изменении температуры в интервале 40–70°C. Как видно на рисунке, с увеличением температуры возрастает начальная скорость и предельная степень гидролиза акрилового СПЛ, содержащего звенья винилацетата.

Для суждения о влиянии звеньев ВА на кинетические закономерности щелочного гидролиза акрилового СПЛ в водной среде были проведены дополнительные исследования щелочной гидролиза поливинилацетата и образцов № 3 и № 4 акриловых СПЛ в водной среде и в растворе этилового спирта. Анализ ИК-спектров продуктов

гидролиза поливинилацетата в водной среде и в этиловом спирте показал, что в водно-щелочной среде звенья винилацетата не гидролизуются, а в растворе этилового спирта через 5 минут гидролиза характеристическая полоса при  $1733\text{см}^{-1}$ , соответствующая ассиметричным валентным колебаниям  $>\text{C}=\text{O}$  и  $\text{COO}^-$  в сложноэфирных группах полностью исчезает. Полученные результаты позволяют предположить, что винилацетатные звенья в образце № 4 СПЛ МА, БА, ВА и АК не участвуют в реакции со щелочью в водной среде. В водно-спиртовом растворе, благодаря доступности всех сложноэфирных групп в СПЛ, начальная скорость гидролиза образца № 4 акрилового четырехкомпонентного СПЛ, как видно на рис. 3б, возрастает за счет алкоголиза винилацетатных звеньев.

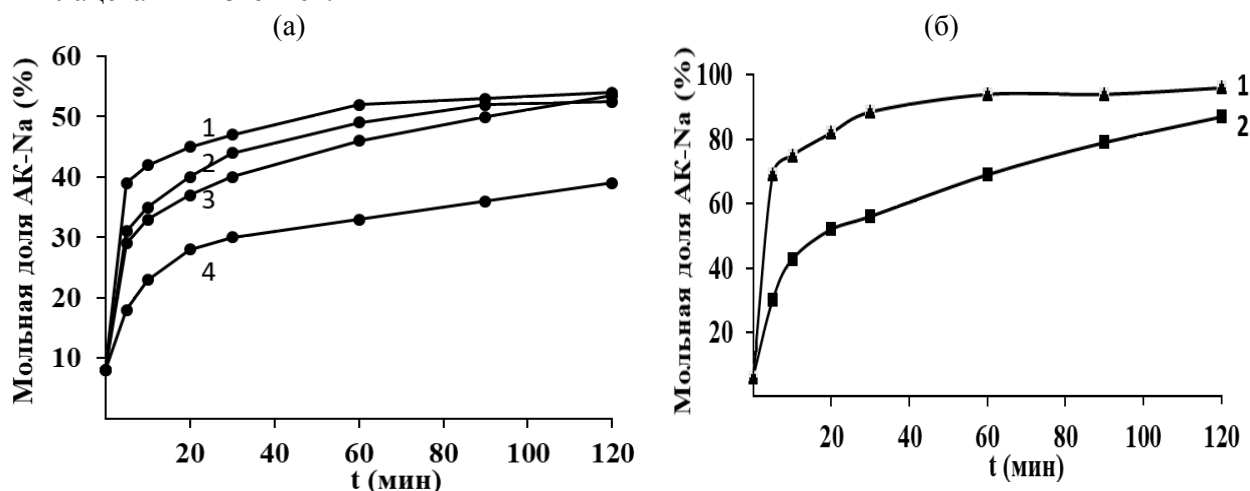


Рис. 3. Кинетические кривые щелочного гидролиза: (а) – сополимера [МА+БА+ВА+АК] при 70 (1), 60 (2), 50 (3) и 40°C (4) [СПЛ]=0.180 осново-моль/л, [NaOH]= 0.144 моль/л, водная среда; (б)–сополимера [МА+БА+ВА+АК] (1) и [МА+БА+АК] (2) [СПЛ]=0.180 осново-моль/л, [NaOH]=0.270 моль/л при 50°C, спиртовая среда.

Изучены закономерности щелочного гидролиза сополимеров метилакрилата, бутилакрилата, винилацетата и акриловой кислоты разного состава при различных условиях. Показано, что начальная скорость щелочного гидролиза и предельная степень превращения акриловых СПЛ зависят от химического состава макромолекулы. СПЛ метилакрилата и акриловой кислоты в присутствии щелочи гидролизуются с более высокой скоростью по сравнению с СПЛ бутилакрилата и акриловой кислоты. Установлено, что начальная скорость и предельная степень гидролиза акриловых СПЛ зависит от концентрации щелочи и от температуры. Показано, что винилацетатные звенья в акриловом СПЛ не участвуют в реакции со щелочью в водной среде. В спиртовом растворе начальная скорость гидролиза СПЛ возрастает за счет алкоголиза винилацетатных звеньев.

#### Литература

1. Платэ Н.А., Литманович А.Д. // Макромолекулярные реакции в расплавах и смесях полимеров: теория и эксперимент – М.: Наука. 2008. 17 с.
2. Обшицер А.С., Романова Ю.О. // Сб. тез. IV Всероссийск. конф. «Достижения молодых ученых: химические науки» Уфа. 2018. С.188-191.

## КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ ПОЛИМИКСИНА В<sub>1</sub> С ГЕПАРИНОМ

В.В. Шалыгина<sup>1</sup>, Е.Н. Власова<sup>1</sup>, Е.П. Ананьева<sup>2</sup>, С.В. Гурина<sup>2</sup>, В.В. Лоптева<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Институт высокомолекулярных соединений Российской академии наук, г. Санкт-Петербург, shalygina@hq.macro.ru

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский государственный химико - фармацевтический университет, г. Санкт-Петербург

Ранее нами сообщалось об изменениях в физико-химических свойствах, антимикробной активности и токсичности у полимиксина В<sub>1</sub>, модифицированного некоторыми синтетическими растворимыми полимерами [1, 2]. В настоящей работе изучено взаимодействие полимиксина В<sub>1</sub> и его конъюгатов полимер-антибиотик с гепарином, полианионным полисахаридом используемым в медицине в качестве антикоагулянта прямого действия [3].

В качестве источника гепарина использовали его тетранатриевую соль (Na<sub>4</sub>Нер), в качестве исследуемых образцов сульфат полимиксина В<sub>1</sub> (ПМВ<sub>1</sub>), конъюгаты с водорастворимым сополимером винилового спирта и содержанием ПМВ<sub>1</sub> – основания 20 масс.% (I), и полиглутаровым альдегидом (II) с содержанием ПМВ<sub>1</sub> – основания 30 масс.% [4,5].

Исследования проводили методом соосаждения при температурах 20<sup>0</sup>С и 37<sup>0</sup>С [6]. Скорость и степень преципитации контролировали спектрофотометрически по увеличению рассеяния света при длине волны 350 нм. Установлено, что и для исходного антибиотика, и его конъюгатов интенсивность образования комплексов зависит от концентрации ПМВ<sub>1</sub> по основанию и концентрации гепарина (табл. 1, 2).

Таблица 1

Влияние концентрации ПМВ<sub>1</sub> – основания и времени реакции на интенсивность соосаждения гепарином сульфата полимиксина В<sub>1</sub> и конъюгатов полимер – антибиотик.

Время, мин	D <sub>350</sub> , нм								
	Концентрация ПМВ <sub>1</sub> *, мкг/мл			Концентрация I*, мкг/мл			Концентрация II*, мкг/мл		
	100	300	500	100	300	500	100	300	500
10	0.027	0.263	0.441	0.095	0.090	0.111	0.047	0.070	0.128
15	0.034	0.345	0.578	0.110	0.112	0.178	0.038	0.049	0.107
30	0.035	0.459	0.701	0.122	0.119	0.240	0.025	0.031	0.085
60	0.038	0.471	0.745	0.117	0.122	0.230	0.021	0.028	0.081
90	0.039	0.472	0.749	0.131	0.130	0.236	0.021	0.025	0.080

\* концентрация по основанию; концентрация Na<sub>4</sub>Нер 50 мкг/мл; температура 20<sup>0</sup>С

Таблица 2

Влияние концентрации гепарина на интенсивность соосаждения сульфата полимиксина В<sub>1</sub> и конъюгатов полимер – антибиотик

Концентрация Na <sub>4</sub> Нер, мкг/мл	D <sub>350</sub> , нм		
	ПМВ <sub>1</sub> *	I*	II*
50	0.441	0.183	0.107
250	1.677	0.439	0.324
500	1.244	0.131	0.208
1000	0.668	0.117	0.142
2000	0.405	0.104	0.042

\* концентрация по основанию 500 мкг/мл; температура 20<sup>0</sup>С; время инкубирования 30 мин

Для немодифицированного антибиотика максимальное рассеяние света развивалось в течение 30 мин, и значительно усиливалось с ростом температуры. Для полимерных производных антибиотика температурные и концентрационные зависимости оказались иными. Комплексообразование гепарина с производным **I** протекало менее интенсивно и значительно медленнее по сравнению с исходным ПМВ<sub>1</sub>, не зависело от температуры эксперимента, образовавшиеся комплексы были стабильны во времени. Соединение **II**, напротив, реагировало с гепарином быстро, но образовавшийся комплекс был малостабильным и со временем постепенно распадался. Интенсивное образование нерастворимых преципитатов между гепарином и ПМВ<sub>1</sub> наблюдалось при концентрации пептида в растворе от 500 мкг/мл, для соединений **I** и **II** при содержании ПМВ<sub>1</sub> по основанию более 1500 – 2000 мкг/мл. Для выявления характера взаимодействий между гепарином и ПМВ<sub>1</sub> и его производными нерастворимые комплексы были выделены центрифугированием, высушены и исследованы методом ИК – спектроскопии. Из спектров комплексов, методом прямого вычитания спектров сульфата ПМВ<sub>1</sub> и его конъюгатов получали разностный спектр входящей в состав комплекса натриевой соли гепарина и сравнивали его со спектром чистой Na<sub>4</sub>Нер (табл.3).

Таблица 3

Спектральные характеристики Na<sub>4</sub>Нер в ИК – области

Образец Na <sub>4</sub> Нер	Отнесение колебаний					
	N-H, O-H	C-H	C=O		S=O	C-O-C
			as CO (COO <sup>-</sup> )	s CO (COO <sup>-</sup> )		
исходный	3500 - 3300	3000 - 2840	1610	1415	1220	989
из комплекса с ПМВ <sub>1</sub>	3500 - 3300	3000 - 2840	1604	1420	1139	995
из комплекса с <b>I</b>	3500 - 3300	3000 - 2840	1646	1416	1247	998
из комплекса с <b>II</b>	3500 - 3300	3000 - 2840	1604	1420	1139	995

Из полученных данных видно, что комплексообразование приводит к смещению полос поглощения функциональных групп гепарина – COONa, -SO<sub>3</sub>H, -NSO<sub>3</sub>H. Характер взаимодействия между производными ПМВ<sub>1</sub> и гепарином, в целом, соответствует характеру взаимодействия между гепарином и исходным ПМВ<sub>1</sub>. Однако, с учетом вышеприведенных данных по образованию и соосаждению комплексов, присоединенные к пептиду в соединениях **I** и **II** гидроксилсодержащие полимеры значительно ослабляют взаимодействие между активными центрами реагирующих компонентов.

#### Литература

1. Ананьева Е.П., Гайдукова В.А., Караваева А.В., Шалыгина В.В. // Проблемы медицинской микологии. 2018. Т.20. Вып.2. С.47-48.
2. Ачилова Е.Л., Гурина С.В., Шалыгина В.В. // Проблемы медицинской микологии. 2018. Т.20. Вып.2. С.64.
3. Mulloy B., Hogwood J., Gray E., Lever R., Page C.P. // Pharmacol. Rev. 2016. V.68. Iss.1. P.76-141.
4. Шалыгина В.В., Власова Е.Н., Гайдукова В.А., Ананьева Е.П., Панарин Е.Ф. // Ж. общей химии. 2018. Т.88. Вып.6. С.1014-1019.
5. Шалыгина В.В., Власова Е.Н., Ананьева Е.П., Гайдукова В.А. // Хим. – фарм. журн. 2019. Т.52. Вып.2. С.42-46.
6. Stathakis N.E., Mosesson M.W. // J. Clin. Invest. 1977. Vol.60. Iss.4. P.855-865.

# Стендовые доклады

## ВЛИЯНИЕ СО-РАСТВОРИТЕЛЕЙ НА ВЯЗКОСТНЫЕ СВОЙСТВА РАСТВОРОВ СУКЦИНАМИДА ХИТОЗАНА

М.В. Базунова, Е.И. Кулиш, А.Д. Зими́на, А.А. Базунова

<sup>1</sup>Башкирский государственный университет, г. Уфа, mbazunova@mail.ru

Известно, что хитозан (ХТЗ) и его производные являются ассоциирующими полиэлектролитами, т.к. его макромолекулы состоят из растворимых заряженных участков цепи и распределенных вдоль цепи нерастворимых групп – стикеров, способных агрегировать друг с другом и образовывать термообратимые связи [1]. Зная закономерности молекулярной организации полимеров в разбавленных растворах одиночных макроцепей и факторы, ее определяющие, можно направленно получать наноразмерные частицы или капсулы, которые могут быть использованы, например, в качестве носителей лекарственных препаратов, в то время как особенности поведения полимера в более концентрированных растворах необходимо при установлении физико-химических закономерностей формирования пленок и покрытий из растворов.

Таким образом, изучение поведения растворов хитозана и его производных в различных концентрационных областях: разбавленных, полуразбавленных и концентрированных растворов – позволяет получить сведения об уровне межмолекулярной агрегации, а, следовательно, найти подходы к направленному формированию комплекса физико-механических свойств материала, сформированного из раствора.

Довольно существенным преимуществом при применении ХТЗ и его производным для создания материалов биомедицинского назначения является их растворимость в водных средах, что значительно снижает затраты и упрощает технологию переработки этих полимеров. Для управления процессами ассоциации макромолекул в растворе полимера и, соответственно, модифицирования свойств полученных из раствора материалов, в раствор можно вводить различные модифицирующие добавки, например со-растворители [2]. Другой возможной причиной введения со-растворителя в раствор полимера является уменьшение продолжительности сушки полученного из водных растворов материала. Однако, какова бы ни была цель введения со-растворителя в полимерный раствор, его введение может принципиальным образом сказаться на вязкости полимера.

Таким образом, целью данной работы стало изучение вязкостных характеристик водных растворов производного хитозана – сукцинамидахитозана (СХТЗ) в присутствии органических со-растворителей. В качестве со-растворителей использовались этанол и ацетон.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе был использован СХТЗ (ТУ 9284-027-11734126-08) с  $M_w = 207$  кДа и характеристической вязкостью 3.60 дл/г, со степенью замещения по аминок группам 75% производства ЗАО «Биопрогресс» (г. Щелково, Россия).

В качестве основного растворителя СХТЗ использовали дистиллированную воду. Растворы СХТЗ в смешанном растворителе готовили, проводя растворение определённого количества полимера воде, заранее разбавленном этанолом (ацетоном) в объемном соотношении 90:10; 80:20 и 70:30 об. %.

Относительную и характеристическую вязкости  $[\eta]_0$  полимеров определяли с помощью вискозиметра Уббелюде при температуре  $T=25\pm 1^\circ$  методом Баранова [3].

Пленки СХТЗ из индивидуальных и смешанных растворителей готовили методом полива растворов полимеров концентрацией 1 г/дл на предварительно обезжиренную

поверхность чашки Петри. Толщина пленочных образцов поддерживалась постоянной и равной 0,1 мм. Физико-механические свойства пленок изучали на универсальной разрывной машине AGS-10 kNG “Trapezium-X” марки «Shimadzu», оснащенной программой «PlasticTensileTest», (длина базы образца – 20 мм, ширина – 20 мм, толщина – 0,1 мм, скорость растяжения – 1 мм/мин). Разрывное напряжение ( $\sigma$ ) определяли с учетом площади поперечного сечения образца, взятого на испытания, и выражали в МПа. Относительное удлинение при разрыве ( $\epsilon$ ) рассчитывали с учетом первоначальной длины пленочного образца, взятого на испытание, и выражали в процентах.

### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Т.к. вполне вероятно, что СХТЗ, как и ХТЗ, является ассоциирующим полиэлектролитом, то визуально наблюдаемая полная растворимость полимера в принципе не исключает присутствия даже в очень разбавленных растворах полимеров динамических агрегатов макроцепей. В результате, даже в области разбавленных растворов, т.е. при концентрации полимера в растворе  $c < c^*$ , где  $c^*$  – так называемая концентрация кроссовера, задающая концентрацию перекрывания макромолекулярных клубков и определяемая как величина, обратная характеристической вязкости  $c^* = 1/[\eta]$ , раствор может представлять собой систему взаимодействующих цепей.

Определение тангенса угла наклона зависимости удельной вязкости растворов СХТЗ в воде и смешанном водно-органическом растворителе в двойных логарифмических координатах, позволяет сделать однозначный вывод о том, являются ли агрегированными данные растворы. Как видно из данных рис. 1 (кривая 1), в разбавленных растворах СХТЗ в воде происходит формирование истинных растворов, не взаимодействующих между собой макромолекул (значение параметра  $\delta=1$ ). Однако, введение органических со-растворителей приводит к изменению конформационного-надмолекулярного состояния полимера в растворе, о чём свидетельствует уменьшение характеристической вязкости (рис. 2) и увеличение степени агрегации макромолекул в растворе (рис. 1, кривые 2 - 4). При этом, для растворов СХТЗ в присутствии со-растворителей значения тангенса угла наклона зависимости удельной вязкости от концентрации полимера в растворе в двойных логарифмических координатах больше 1. Таким образом, растворы СХТЗ в присутствии со-растворителей представляют собой агрегированные растворы взаимодействующих между собой макромолекул. При этом можно отметить, что чем больше содержание со-растворителя в системе, и чем выше концентрация полимера в растворе, тем больше степень агрегации и меньше значение «текущей» характеристической вязкости.

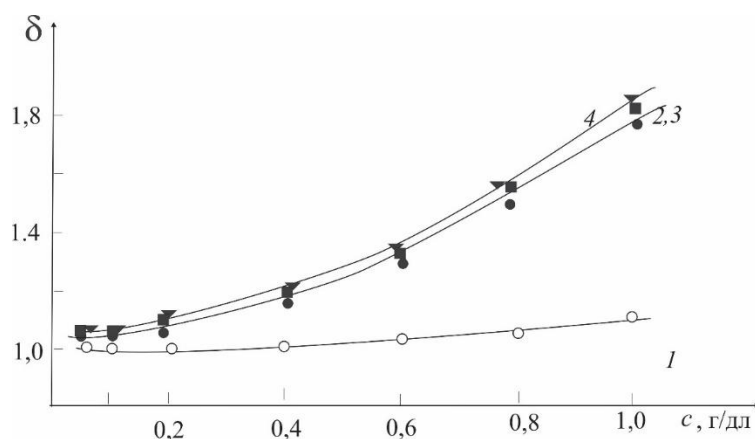


Рис. 1. Зависимость степени агрегации макромолекул от концентрации СХТЗ в водном растворе (1) и смешанном растворителе вода-этанол (2,3) и вода-ацетон (4) с объемным соотношением компонентов 90:10 % об. (2), 80:20 % об. (3,4).

Снижение характеристической вязкости (рис. 2) легко объясняется сжатием макромолекулярных клубков, вызванных ухудшением термодинамического качества растворителя, поскольку СХТЗ растворяется только в смешанных растворителях, а в



индивидуальных этаноле и ацетоне – нет. Но ухудшение качества растворителя приводит не только к изменению конформации макромолекул, но и к изменению надмолекулярного состояния полимера в растворе (степени агрегации макромолекул). Первое приводит к снижению вязкости, а второе – к ее повышению. В результате, закономерности, наблюдаемые для разбавленных и концентрированных растворов, прямо противоположны, а именно: в разбавленных растворах вязкость полимеров в смешанных растворителях меньше, а в более концентрированных – больше, чем вязкость в индивидуальных растворителях. Это хорошо видно из рисунка 3, на котором представлена зависимость изменения относительной вязкости растворов СХТЗ в отсутствие и присутствии этанола.

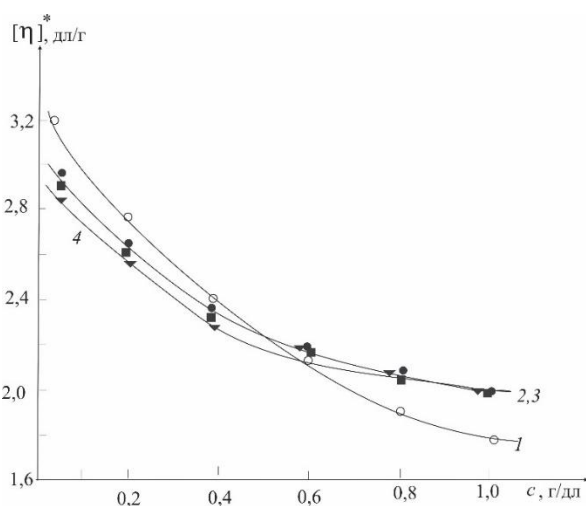


Рис. 2. Зависимость значения «текущей» характеристической вязкости от концентрации СХТЗ в индивидуальном растворителе (1) и смешанном вода-спирт (2,3) и вода-ацетон (4) с объемным соотношением компонентов 90:10 (2), 80:20 (3,4).

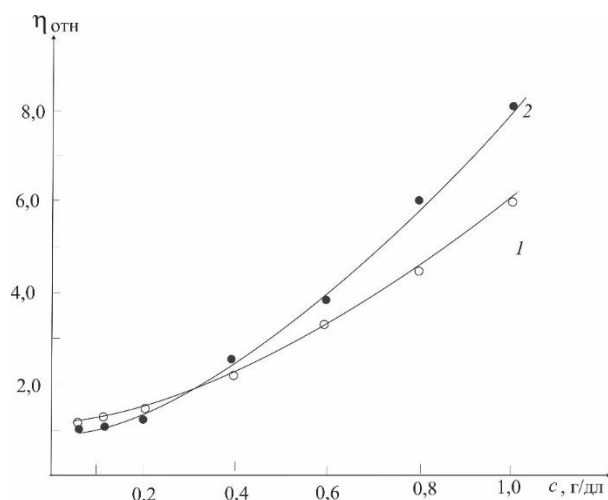


Рис. 3. Зависимость относительной вязкости от концентрации раствора СХТЗ в воде (1) и смешанном растворителе вода-спирт с объемным соотношением компонентов 80:20 (2).

Повышение вязкости, вызванное усилением агрегационных процессов в растворах СХТЗ в смешанных растворителях, может иметь ряд важных последствий. Так, можно отметить, что для пленок, полученных из смешанного растворителя, характерны иные физико-механические характеристики. Как видно из рисунка 4, на котором приведена деформационно-прочностная зависимость пленок СХТЗ, наличие небольшого количества со-растворителя в смешанном растворителе (до 10% об.) приводит к увеличению значений разрывного напряжения. Похожее воздействие на физико-механические свойства СХТЗ оказывает введение в систему СХТЗ-вода этанола (рис. 5).

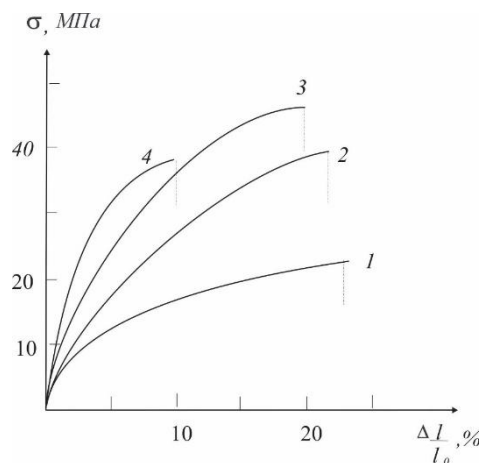


Рис. 4. Кривые напряжение-деформация для пленок СХТЗ, полученных из раствора в индивидуальном (1) и смешанном растворителе (2-4) состава 90% воды -10% ацетона (2), 80% воды -20% ацетона (3), 70% воды -30% ацетона (4).

Учитывая, что при тех значениях концентраций полимера, которые используются при приготовлении пленок (1 г/дл), раствор СХТЗ представляет собой систему взаимодействующих между собой агрегатов из макромолекул, усиление прочностных характеристик пленок, полученных из смешанных растворителей, можно рассматривать как хорошо известную ситуацию повышения разрывного напряжения в наполненных системах. Роль «наполнителя» в нашем случае играют агрегаты макромолекул, представляющие собой узлы флуктуационной сетки зацеплений.

#### Выводы

1. Показано, что введение со-растворителей ацетона и этанола в систему СХТЗ-вода сопровождается закономерным уменьшением характеристической вязкости полимеров. Установлено, что в смешанном растворителе молекулы СХТЗ находятся не в виде изолированных макромолекулярных клубков, а представляют собой системы взаимодействующих (агрегированных) макромолекул.

2. Уменьшение размеров макромолекулярного клубка и усиление агрегационных процессов, вызванное присутствием со-растворителя в системе, приводит к усилению физико-механических характеристик пленочных материалов.

#### Литература

1. Bazunova M.V., Shurshina A.S., Chernova V.V. et al. // Rus. J of Phys. Chem. 2016. Vol.35. №6. P.62.
2. Агеев Е.П., Вихорева Г.А., Матушкина Н.Н. и др. // Высокомолекул. соед. 2000. Т.42. №2. С.333.
3. Баранов В.Г., Бресткин Ю.В., Агранова С.А. и др. // Высокомолекулярные соединения, Б. 1986. Т.28. С.841.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки РФ, задание № 4.5032.2017/БЧ на выполнение государственных работ в сфере научной деятельности в рамках базовой части госзадания.*

# ПРИВИТАЯ ПОЛИМЕРИЗАЦИЯ АКРИЛОВЫХ МОНОМЕРОВ НА ХИТОЗАН КАК МЕТОД СОЗДАНИЯ НОВЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ МАТЕРИАЛОВ

Т.А. Байбурдов<sup>1,2</sup>, С.Л. Шмаков<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского, г. Саратов

<sup>2</sup>ООО «АКРИПОЛ», г. Саратов, bta@acrypol.ru

Хитозан (ХТЗ) является искусственным аминополисахаридом, широко используемым в различных областях промышленности [1]. Перспективно применение материалов на его основе в тканевой инженерии (скаффолды), биотехнологии (доставка генов, антигенов и белков), фармакологии (системы доставки лекарств), медицине (диагностика рака, лечение ран и ожогов, оздоровление дёсен) и др. областях ввиду высокой биологической активности. Многообещающим видится придание хитозану новых ценных свойств и усиление уже имеющихся. Удобным способом придавать природным полимерам новые или улучшенные химические и физические свойства является прививка на их основные цепи боковых цепочек синтетических полимеров, в частности, акриловых (акриловая кислота - АК, акриламид - АА, 2-гидроксиэтилметакрилат - ГЭМА). Сделаем небольшой обзор последних работ на английском языке в этой области.

Для заживления ран могут применяться плёнки и гидрогели. В работе [2] получали ранозаживляющие плёнки привитой сополимеризацией АК и ГЭМА на хитозан с использованием нитрата церия-аммония как инициатора. Кроме того, ХТЗ-прив-ПАК-прив-ПГЭМА оказался подходящей матрицей для систем доставки лекарств ввиду хорошего набухания, а ГЭМА улучшил цитосовместимость, гемосовместимость и тромбогенный характер материала. А в статье [3] получали гидрогели прививкой полиакриловой кислоты (ПАК) и полигидроксиэтилметакрилата (ПГЭМА) на хитозан посредством УФ-фотополимеризации. В гидрогели ХТЗ-прив-ПАК-прив-ПГЭМА добавляли эпидермальный фактор роста (ЭФР) для стимуляции заживления ран, и они обладали высокой гидрофильностью, тромбогенными и антибактериальными свойствами. Эксперимент *in vivo* показал, что гидрогель с ЭФР обеспечил лучшую быстроту заживления ран, чем другие повязки.

На основе привитого хитозана можно создавать микросферы. В статье [4] предложен метод получения функциональных гидрогелевых микросфер на основе хитозана и ПАА с легко перестраиваемыми макропористыми структурами посредством простой технологии на основе микролитья. Монодисперсные микросферы получали вызванным поверхностным натяжением образованием капелек водных растворов хитозана и АА в двумерных микроформах с последующей фотоиндуцированной полимеризацией. Размеры пор микросфер легко регулировались добавлением инертного длинноцепочечного порогена (полиэтиленгликоля). Этот метод удобен для получения биофункционализированных материалов для разнообразных биомедицинских приложений. А в работе [5] микросферы ХТЗ-прив-ПАА (размеры в диапазоне 80–250 мкм) для матриц доставки лекарственного средства (парацетамола) получали методом эмульсионной сшивки глутаральдегидом (ГА).

Кроме микросфер, можно также получать наносферы. Разработан одностадийный метод получения наносфер хитозан-прив-ПАК, легированных ионами меди, кадмия, свинца и цинка [6]. Такие наносферы могут не только генерировать независимые электрохимические сигналы, но также реагировать с ГА для иммобилизации различных меченых антител. Используя модифицированные наносферы в качестве иммунопроб, авторы изготовили иммуносенсор типа «сэндвич» для одновременного обнаружения четырёх опухолевых маркеров рака поджелудочной железы. Его применили для анализа клинических образцов сыворотки, результаты согласовывались с результатами иммуноферментного анализа.

Из привитого полиакриламидом хитозана можно изготавливать макропористые скаффолды для моделирования нервной ткани [7]. Авторы применили новый подход для прививки ПАА на хитозан с использованием опосредованной персульфатом калия (ПСК) деградации обоих полимеров в условиях терморегулирования. Для привитой сополимеризации вместо мономера (АА) сразу брали ПАА с высокой молекулярной массой. Метод обеспечивал повышенные эффективность и процент прививки, характеристическую вязкость и средневязкостную молекулярную массу по сравнению с использованием АА. ПСК играл двойную роль, первоначально разрушая полимеры с образованием радикалов, а впоследствии приводя к синтезу высокомолекулярного привитого ПАА на хитозане. Соплимер ХТЗ-прив-ПАА продемонстрировал хорошую нейросовместимость в отношении клеточной инфильтрации благодаря анизотропной пористой архитектуре, высокой прочности, превосходной гидрофильности, а также поверхностному заряду благодаря акриловым цепочкам.

Привитой хитозан в форме суперабсорбента проявляет антибактериальную активность. Авторы [8] синтезировали гидрогели-суперабсорбенты «кватернизованный хитозан-прив-ПАК-прив-ПАА» из АК, АА и кватернизованного хитозана с высокой степенью замещения. Инициатор - ПСК, сшивающий агент - *N,N'*-метиленабисакриламид. Кватернизация хитозана улучшала антибактериальную активность продукта против *E. coli* и *S. aureus*. С ростом содержания АА увеличивались прочность гидрогеля и водопоглощение. В статье [9] синтезирован новый суперабсорбент с использованием хлорида 2-пиридил-ацетилхитозана, АК и АА в водном растворе путём радикальной полимеризации. Он имел высокое водопоглощение - 615 г/г по дистиллированной воде и 44 г/г по 0,9% раствору NaCl, высокую водоудерживающую способность и возможность повторного использования. Введение антибактериальных групп усилило антибактериальные свойства в отношении *E. coli* и *S. aureus*. Того же эффекта можно добиться добавлением наночастиц. Авторы статьи [10] получали и изучали антибактериальные нанокомпозиты на основе хитозана, функционализированного реакцией с АК, и наночастиц серебра. Модифицированный хитозан представляет собой новый биоцидный материал для применения в биомедицине, фармакологии, косметике и для изготовления антибактериальных сорбентов и фильтров.

#### Литература

1. Хитин и хитозан: Получение, свойства и применение / под ред. Скрыбина К.Г., Вихоревой Г.А., Варламова В.П. – М.: Наука, 2002. 368 с.
2. Santos K.S.C.R. Coelho J.F.J., Ferreira P., Pinto I., Lorenzetti S.G., Ferreira E.I., Higa O.Z., Gil M.H. // Int. J. Pharmaceutics. 2006. Vol.310. P.37-45.
3. Yao H.-Y., Lin H.-R., Sue G.-P., Lin Y.-J. Chitosan-based hydrogels prepared by UV polymerization for wound dressing // Polymers and Polymer Composites. 2019. Vol.27, Iss.3. P.1-13.
4. Jung S., Abel J.H., Starger J.L., Yi H. // Biomacromolecules. 2016. Vol.17. №7. P.2427-2436.
5. Bulut E. // Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology. 2016. Vol.44. №6. P.1482-1490.
6. Rong Q., Feng F., Ma Z. Metal ions doped chitosan-poly(acrylic acid) nanospheres: synthesis and their application in simultaneously electrochemical detection of four markers of pancreatic cancer // Biosensors & Bioelectronics. 2016. Vol.75. P.148-154.
7. Kumar P., Choonara Y.E., du Toit L.C., Modi G., Naidoo D., Pillay V. // Int. J. Mol. Sci. 2012. Vol.13. P.13966-13984.
8. He G., Ke W., Chen X., Kong Y., Zheng H., Yin Y., Cai W. Preparation and properties of quaternary ammonium chitosan-*g*-poly(acrylic acid-*co*-acrylamide) superabsorbent hydrogels // React. Funct. Polym. 2017. Vol.111. P.14-21.
9. Fang S., Wang G., Xing R., Chen X., Liu S., Qin Y., Li K., Wang X., Li R., Li P. Synthesis of superabsorbent polymers based on chitosan derivative graft acrylic acid-*co*-acrylamide and its property testing // International Journal of Biological Macromolecules. 2019. Vol.132. P.575-584.
10. Metzler M., Chylińska M., Kaczmarek H. // J. Polym. Res. 2015. Vol.22. P.146-155.

Работа выполнена при финансовой поддержке ООО НПП «ГЕЛЬ-ПЛЮС», хоздоговор № 22/01/2019 под шифром «КРАХМАЛ».

## БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЙ ТЕРМОЧУВСТВИТЕЛЬНЫЙ ХИТОЗАНСОДЕРЖАЩИЙ ГИДРОГЕЛЬ

А.А. Беляева, Н.О. Гегель, А.Б. Шиповская

ФГБОУ ВО Саратовский национальный исследовательский  
государственный университет им. Н.Г.Чернышевского  
г. Саратов, miss-n-belyaeva@yandex.ru

Последние исследования в области разработки гидрогелей фармацевтического назначения сфокусированы на получении «умных» материалов, в качестве которых рассматриваются полимерные термочувствительные гидрогели, способные к золь-гель фазовому переходу при изменении температуры. Термочувствительные гидрогели имеют ряд преимуществ: адресная доставка фармацевтического препарата, снижение дозы вводимого лекарства, высокий терапевтический эффект в месте введения. Чаще всего, в качестве гелеобразующего агента в таких системах используют Pluronic – сополимер полиэтиленоксида и пропиленоксида. Данный полимер не токсичный, не проявляет бактерицидных свойств и в гидрогеле выполняет роль инертной матрицы. Поскольку в настоящее время прогрессирует антибиотикорезистентность большинства видов микроорганизмов к лекарственным препаратам, в такие гидрогели необходимо вводить лекарственные вещества, в частности, антибиотики. В связи с этим, возникает необходимость создания гелевых лекарственных форм с собственной антибактериальной активностью. Перспективным полимером для получения таких форм рассматриваются природные полисахариды, в частности, биологически и фармакологически активный хитозан. Кроме того, из литературы известно, что Pluronic обладает хорошей совместимостью с хитозаном [1, 2].

В работах [3, 4] нами показано, что для смеси водных растворов гидрохлорида хитозана концентрации  $C = 3$  мас.% и Pluronic F-127  $C = 25$  мас.% в объемном соотношении компонентов 30:70 в диапазоне температуры  $T = 25-37^{\circ}\text{C}$  реализуются кривые течения структурированных композиций с пределом текучести. При визуальной оценке фазового состояния показано, что композиция такого состава при  $4^{\circ}\text{C}$  представляет собой жидкость, а с повышением температуры до  $37^{\circ}\text{C}$  в течение 1-2 минут претерпевает переход в формоустойчивый гидрогель.

Цель настоящей работы – получение термочувствительных гидрогелей на основе хитозана с высокой антибактериальной активностью.

Использовали следующие реагенты: гидрохлорид хитозана ( $\text{ХТЗ}\cdot\text{HCl}$ ) со средневязкостной молекулярной массой 38 кДа, степень деацетилирования 79.8 мольн.% (ЗАО «Биопрогресс», г. Щелково, РФ); Pluronic F-127 (PI F-127) – сополимер состава [полиэтиленоксид]<sub>106</sub> [полипропиленоксид]<sub>70</sub> [полиэтиленоксид]<sub>106</sub> с молярной массой 12.6 кДа (Sigma-Aldrich, США); борную кислоту (ООО «Тюльская фармацевтическая фабрика», РФ); дистиллированную воду. Борная кислота (БК) была выбрана в качестве антисептической добавки [5]. Все реагенты были химически чистые и использовались без дополнительной очистки.

Водные растворы  $\text{ХТЗ}\cdot\text{HCl}$  и PI F-127 и их смесь готовили аналогично работе [3]. Для приготовления раствора с добавкой БК навеску  $\text{ХТЗ}\cdot\text{HCl}$  смешивали с навеской БК и растворяли в дистиллированной воде.

Вязкоупругие свойства оценивали в осцилляционном режиме на ротационном вискозиметре Rheotest RN 4.1 с системой измерения конус-цилиндр (внутренний конус  $S_2$ ). Модуль упругости ( $G'$ ) и потерь ( $G''$ ) определяли при постоянной амплитуде 0.01 мНм в

диапазоне частот ( $\omega$ ) 0.5 – 10 Гц при температуре 4-37°C. Измерение систем, хранившихся при 4°C, проводили сразу после помещения раствора в рабочую ячейку реометра. Во всех остальных случаях время термостатирования составляло 30 мин.

Антибактериальную активность исследовали методом диффузии в агар, основанном на оценке угнетения роста тест - микроорганизмов исследуемой системой. Использовались следующие штаммы микроорганизмов: *S. Typhimurium* (грамотрицательные), *B. cereus* 8833 и *S. aureus* 6538 (грамположительные). Все взятые в исследование культуры имели типичные для своего вида морфологические, культуральные и биохимические свойства. Для оценки антибактериальной активности на чашки Петри со стерильным агаром вносили по 100 мкл суточной бульонной культуры микроорганизма и распределяли по поверхности стерильным шпателем Дригальского. После этого чашки помещали в термостат при  $T = 37^\circ\text{C}$  на 40 мин. Затем в застывшем мясопептонном агаре делали 3 лунки диаметром 7 мм, вносили в них по 50 мкл приготовленного образца гидрогеля и термостатировали при  $T = 37^\circ\text{C}$  в течение 24 ч. Затем проводили учет результата – наличие зоны задержки роста микроорганизмов.

На рис. 1 приведены температурные зависимости осцилляционных характеристик системы ХТЗ·НСI : PI F-127 без (а) и с добавкой БК (б).

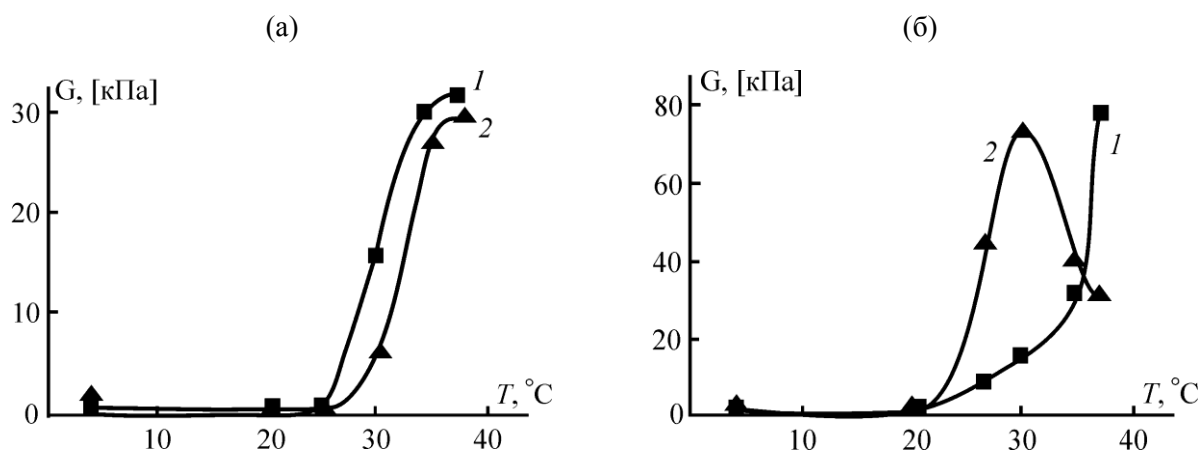


Рис. 1. Температурные зависимости модуля упругости (1) и потерь (2) систем ХТЗ·НСI : PI F-127 (а) и ХТЗ·НСI : PI F-127 : БК (б).

Осцилляционные характеристики системы ХТЗ·НСI : PI F-127 показывают, что в диапазоне 4-25°C значения модулей упругости ( $G'$ ) и потерь ( $G''$ ) не зависят от температуры и имеют близкие значения (рис. 1 а). В диапазоне 25-37°C оба модуля резко возрастают, при этом модуль потерь становится больше модуля упругости. Такое поведение характерно при фазовом переходе жидкость – гидрогель. Для системы с добавкой борной кислоты возрастание модулей начинается при 20°C, при этом вязкое течение (модуль  $G''$ ) с увеличением температуры доминирует над упругой составляющей (модуль  $G'$ ) (рис. 1 б). При температуре 30°C модуль потерь резко снижается, а модуль упругости продолжает расти. Температура фазового перехода, при которой модуль упругости становится больше модуля потерь, равна 37°C. Стоит отметить, что введение БК в систему способствует также существенному повышению значений  $G'$  и  $G''$  при температуре фазового перехода.

Изучение антибактериального действия показало, что гидрогель ХТЗ·НСI : PI F-127 проявляет умеренную антибактериальную активность в отношении грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов. При этом, наибольшее действие проявляется в

отношении грамположительных. Добавка борной кислоты существенно повышает антибактериальную активность в отношении грамотрицательных микроорганизмов (табл.).

Таблица

Антибактериальная активность термочувствительных хитозансодержащих гидрогелей

Культура	Образец	
	ХТЗ-НСI : PI	ХТЗ-НСI : PI : БК
<i>Bacillus cereus</i> (+)	++	++
<i>Staphylococcus aureus</i> (+)	++	++
<i>Salmonella typhimurium</i> (-)	±	++

++ – высокая антибактериальная активность

± – умеренная антибактериальная активность

Для изучения влияния гидрогелей на возникновение вторичной активности микроорганизмов исследования проводили в течение 3 сут. Оказалось, что разработанные образцы подавляют вторичный рост микроорганизмов [6].

Полученные результаты показывают перспективность использования разработанных термочувствительных гидрогелей как в качестве самостоятельных лечебных препаратов вследствие собственной антибактериальной активности, так и в качестве биологически активной матрицы для пролонгированной доставки биологически активных веществ.

#### Литература

1. Dumortier G., Grossiord J.L., Agnely F., Chaumeil J.C. A review of poloxamer 407 pharmaceutical and pharmacological characteristics // Pharm. Research. 2006. Vol.23. №12. P.2709-2728.
2. Domínguez-Delgado C.L., Fuentes-Prado E., Escobar-Chávez J.J., Vidal-Romero G., Rodríguez-Crus I.M., Díaz-Torres R. Chitosan and Pluronic F-127: pharmaceutical applications // Encyclopedia Biomed. Polym. Polym. Biomater. New York: Taylor and Francis. 2016. P.1513-1535.
3. Беляева А.А., Гегель Н.О., Шиповская А.Б. Кривые течения растворов смесей хитозана с PluronicF-127 // Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии: Межвуз. сб. науч. трудов XII Всерос. конф. молодых ученых с международ. участием. Саратов: Изд-во «Саратовский источник». 2017. С.124-126.
4. Беляева А.А., Гегель Н.О. Вязкостные свойства раствора смеси хитозана с PluronicF-127 в диапазоне температур 4-37°C // Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии: Межвуз. сборник науч. трудов XIII Всерос. конф. молодых ученых с международ. участием. Саратов: Изд-во «Саратовский источник». 2018. С.104-105.
5. Машковский М.Д. Лекарственные средства. М.: ООО «Новая волна». 2002. Т.2. 608 с.
6. Беляева А.А., Гегель Н.О., Шиповская А.Б. Термочувствительный гидрогель на основе гидрохлорида хитозана и Pluronic F-127 // Матер. международ. науч. конф. студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов-2019», секция «Химия». Москва: Изд-во «Перо». 2019. С.123.

## О ПРОЯВЛЕНИИ ХЕМОМЕХАНИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ТЕРМОМОДИФИЦИРОВАННЫМИ ПЛЕНКАМИ ХИТОЗАНА

О.С. Колчина, А.Б. Шиповская

Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени  
Н. Г. Чернышевского, г. Саратов, olgakol4ina777@yandex.ru

Принцип действия полимерных интеллектуальных материалов, способных в среде эффектора (специфическая по компонентному составу водная среда, имитирующая биологические жидкости) преобразовывать энергию химического взаимодействия в механическое движение, основывается на молекулярном распознавании [1, 2]. Полимерные материалы, проявляющие такие энергетические преобразования, называются хемомеханическими и могут использоваться в качестве «молекулярной пробки» или «молекулярного штопора» системы хранения – высвобождения лекарств [3, 4]. Проявление хемомеханических свойств полимерной матрицы обусловлено нековалентными взаимодействиями эффектор – полимер и интенсифицируется изменением внешних условий (температура, состав и концентрация компонентов, ионная сила и т.д.), среди которых наиболее перспективно варьирование pH и компонентного состава эффекторной системы [5]. Авторы работ [6-8], исследуя поведение исходного порошка и пленки хитозана (ХТЗ) основной формы, показали, что изменение pH среды способствует проявлению хемомеханических свойств хитозансодержащих материалов.

Целью настоящей работы является изучение возможности проявления хемомеханических свойств термообработанными пленками хитозана.

Использовали образец ХТЗ со средневязкостной молекулярной массой 200 кДа, степенью деацетилирования 82 мольн.% (ЗАО "Биопрогресс", РФ), уксусную кислоту х.ч. (УК, ЗАО «База химреактивов», РФ), салициловую кислоту х.ч. (СК), лизин х.ч. (Lys), аспарагин х.ч. (Asn), NaOH фиксанал (ООО "База химреактивов", РФ), дистиллированную воду. Схема, отражающая получение объектов исследования и проведение эксперимента по выдерживанию пленок ХТЗ в среде эффектора, показана на рис. 1.

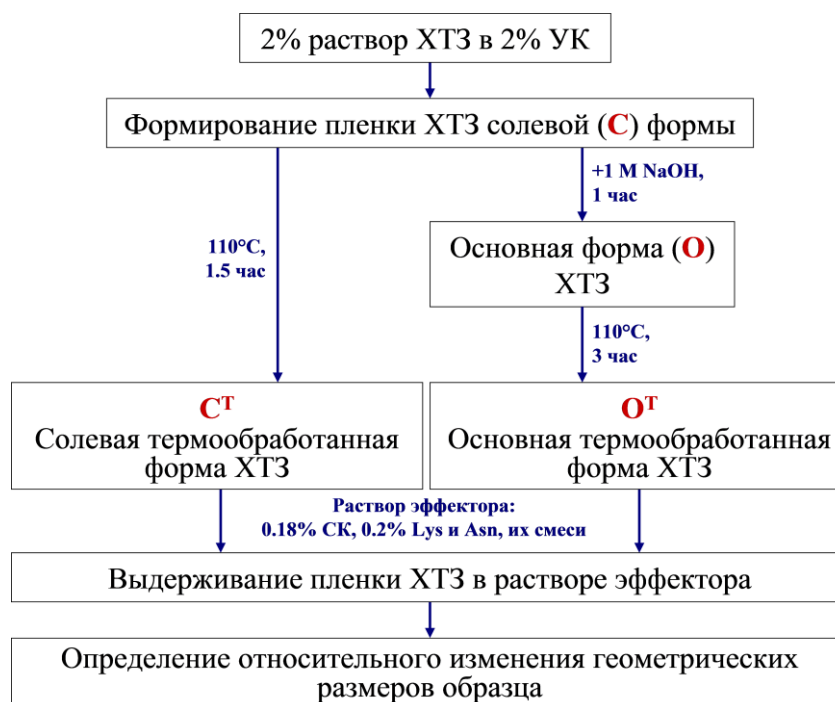


Рис. 1. Схема получения объектов исследования и проведения эксперимента.

Опыты по относительному изменению геометрических размеров (площади поверхности, толщины и объема) пленочных образцов проводили в чашках Петри



диаметром 3 см, заполненных 3 мл раствора эффектора. Изменение размера исследуемых образцов пленок фиксировали через 5, 30, 60 мин и 24 час выдерживания в растворе эффектора. Размеры пленочных материалов измеряли электронным микрометром «Micron» (ООО «Микрон», Россия) с ценой деления 0.01 мм, либо линейкой с ценой деления 0.1 см.

В результате проведенного эксперимента установлено, что во всех случаях при выдерживании пленок различных форм в растворе эффектора наблюдается существенное увеличение геометрических размеров образцов. Изменение объема исследуемых пленок ХТЗ С<sup>T</sup> и О<sup>T</sup> формы при выдерживании в различных эффекторах отражено на диаграммах (рис. 2). Видно, что изменение размера образцов зависит от химической структуры пленки и состава раствора эффектора.

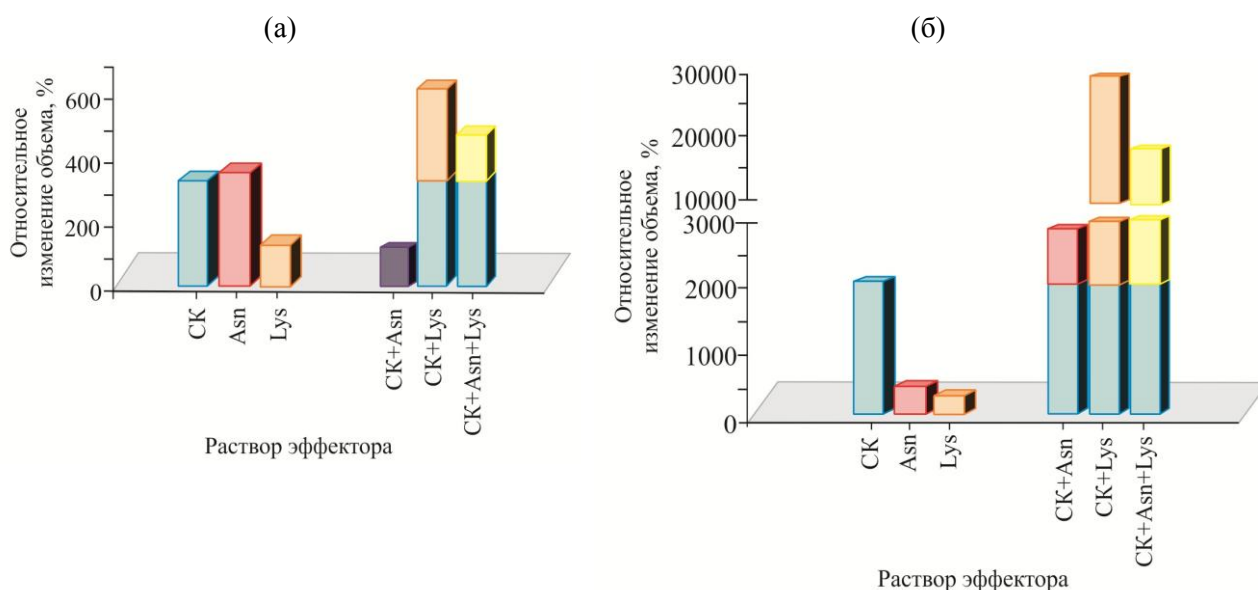


Рис. 2. Диаграммы относительного изменения объема пленок ХТЗ в С<sup>T</sup> (а) и О<sup>T</sup> формах (б), выдержанных в растворе эффектора в течение 24 час.

Изменение размеров пленок ХТЗ С<sup>T</sup> и О<sup>T</sup> формы при выдерживании в растворе эффектора на основе индивидуальных компонентов СК, Asn и Lis несколько отличается от выдерживания в эффекторе, представляющим собой смесь компонентов СК + Asn, СК + Lis и СК + Asn + Lis. Так, при выдерживании в смешанной эффекторной системе наблюдается значительно большее увеличение объема пленочных образцов. Исключением является лишь выдерживание пленки С<sup>T</sup> формы в водном растворе СК + Asn. Наибольшее увеличение геометрических размеров проявляют пленки ХТЗ О<sup>T</sup> формы. При этом, относительное изменение объема достигает  $(10-30) \cdot 10^3 \%$ , что практически на два порядка превышает относительное увеличение объема пленок С<sup>T</sup> формы.

Известно, что при термообработке солей, образованных хитозаном с карбоновыми кислотами, протекает дегидратация солевых групп полимера, N-ацилирование аминогрупп и образование амидных заместителей с последующей сшивкой макроцепей (рис. 3) [9]. При переводе полимера из С в О форму происходит депротонирование аминогрупп ХТЗ. При отжиге пленки хитозана О формы также происходит частичная сшивка макромолекул полимера, как и в случае термообработки солей. В принятых в настоящей работе условиях эксперимента в процессе сшивки часть свободных аминогрупп в термообработанных солевых и основных (С<sup>T</sup>, О<sup>T</sup>) пленках сохраняется.

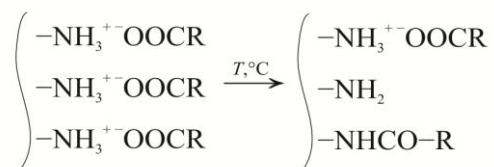


Рис. 3. Схематическое представление процесса амидирования солей, образованных ХТЗ с карбоновыми кислотами при термообработке, R = H, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> и т.д. [9].

Нам представляется, что в процессе выдерживания пленок ХТЗ С<sup>T</sup> и О<sup>T</sup> формы в водно-кислотной среде эффектора происходит протонирование свободных аминогрупп, оставшихся в полимерной матрице после ее термообработки. Отталкивание одноименно заряженных  $-\text{NH}_3^+$  групп, присутствующих в межузловых участках макроцепей, и одновременное сорбирование жидкой среды приводит к увеличению объема образца. Такое поведение, вероятно, носит энтропийный характер, поскольку изменение геометрических размеров происходит за счет распрямления межузловых макромолекулярных сегментов полимерной пространственной сетки. Протекающая при этом реакция солеобразования позволяет рассматривать данный процесс с позиции молекулярного распознавания в твердофазном объекте, чему до настоящего времени уделяется лишь незначительное внимание.

Таким образом, на основании проведенного исследования можно констатировать, что изменение геометрических размеров термообработанных пленок ХТЗ в эффекторной среде СК, Asn и Lis обусловлено проявлением полимером хемомеханических свойств. Полученные результаты открывают перспективы использования термомодифицированных хитозановых пленок в качестве «исполнительных механизмов» преобразования химической энергии в механическое расширение при высвобождении лекарств, инкапсулированных в полимерную матрицу.

#### Литература

1. Intelligent materials / Ed. M. Shahinpoor and H.-J. Schneider. Cambridge: Royal Society of Chemistry. 2007. 532 p.
2. Dai L. Intelligent macromolecules for smart devices: from materials synthesis to device applications. London: Springer-Verlag. 2004. 496 p.
3. Zhang Y., Yu A., Wang Y.J. Polymer nanoparticles for the delivery of drug and gene // Prog. Chem. 2008. №20. P.740-746.
4. Schexnaider P., Schmidt G. Nanocomposite polymer hydrogels // Colloid Polym. Sci. 2009. Vol.287. Iss.1. P.1-11.
5. Lu J., Choi E., Tamanoi F., Zink J.L. Light-activated nanoimpeller-controlled drug release in cancer cells // Small. 2008. Vol.4. Iss.4. P.421-426.
6. Schneider H.-J., Strongin R.M. Supramolecular interactions in chemomechanical polymers // Acc. Chem. Res. 2009. Vol.42. №10. P.1489-1500.
7. Schneider H.-J., Kato K. Molecular recognition in chemomechanical polymers // J. Mat. Chem. 2009. Vol.19. Iss.5. P.569-573.
8. Schneider H.J., Tianjun L., Lomadze N., Palm B. Cooperativity in a chemomechanical polymer: a chemically induced macroscopic logic gate // Adv. Mat. 2004. Vol.16. №7. P.613-615.
9. Вихорева Г.А., Агеев Е.П., Зоткин М.А., Матушкина Н.Н., Герасимов В.И., Зезин С.Б., Оболонкова Е.С. Структура и транспортные свойства хитозановых пленок, модифицированных термообработкой // Высокомолек. соед. 2004. Т.46 А. №12. С.2035-2041.

## ИЗУЧЕНИЕ РЕАКЦИИ ПОЛИСОЛЬ→ПОЛИОСНОВАНИЕ ПРИ ФОРМИРОВАНИИ «ГИДРОПЛЕНКИ» ХИТОЗАНА

А.А. Кондукторова, Т.С. Бабичева, С.Л. Шмаков, А. Б. Шиповская

Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского, г. Саратов, [konduktorova.anastasiya@gmail.com](mailto:konduktorova.anastasiya@gmail.com)

Биомиметические полимерные материалы со слоистой структурой весьма перспективны для использования в качестве протезов, повторяющих структуру заменяемого органа. Получение таких сложных 3D конструкций с заранее заданными свойствами может решить многие проблемы современной медицины. Изучение физико-химических механизмов формирования биомиметических материалов позволит разработать эффективные подходы к управлению процессами их получения, а также регулированию структурно-функциональных характеристик полученных объектов.

Ранее нами с использованием межфазной реакции полимераналогичного превращения полисоль→полиоснование хитозана получены микротрубки из этого полимера [1]. Методом СЭМ установлено, что для микро трубок характерна слоистая структура, позволяющая использовать данный материал в качестве матрикса для пролиферации клеток, а также создания биопротезов кровеносных сосудов.

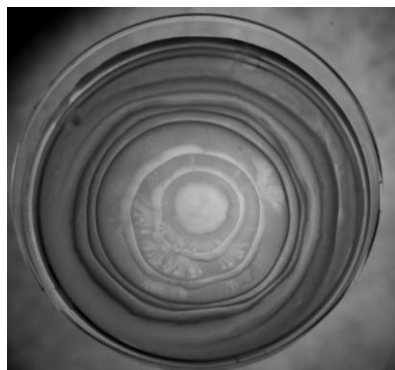


Рис.1. Фотография радиально-периодических структур в гидроплёнке хитозана.

Слоистая структура микро трубки предположительно формируется по механизму явления Лизеганга [2–4], представляющего собой физико-химический процесс периодического осаждения каких-либо соединений при диффузии в вязких инертных средах, таких как желатина или агар-агар [5]. При постановки модельного эксперимента на примере раствора хитозана в гликолевой кислоте и NaOH выявлено, что радиально-периодические структуры (рис. 1) в процессе протекания реакции полимераналогичного превращения формируются в умеренно-концентрированных растворах хитозана. При этом, в сформированном материале содержится ~95% воды, поэтому его назвали «гидроплёнкой». Существенным отличием модельного эксперимента от классического является то, что функцию высоковязкой

среды выполняет не химически инертный загуститель, а один из реагирующих компонентов, а именно полисоль хитозана. Предположили, что слоисто-ориентированная структура формируется вследствие заторможенной диффузии гидроксид ионов в хитозансодержащей среде.

Целью данной работы является определение изменения концентрации гидроксида натрия при протекании пространственно-периодической реакции полимераналогичного превращения полисоль → полиоснование хитозана.

В работе использовали хитозан со средневязкостной молекулярной массой 700 кДа и степенью деацетилирования 80 мольн.% (ЗАО «Биопрогресс», РФ), 1.5% гликолевую кислоту (ГК, Sigma-Aldrich, США), гидроксид натрия (NaOH, АО Химреактивснаб, РФ), дистиллированную воду. Все реактивы квалификации х.ч. При проведении реакции использовали водные растворы гликолята хитозана концентрации 1.5 – 4 мас.%.

Эксперимент проводили следующим образом. В стаканчик на 50 мл помешали 5 мл раствора гликолята хитозана, на поверхность которого наливали 10 мл раствора NaOH. Концентрацию щелочи, пошедшей на реакцию полимераналогичного превращения («нейтрализацию» солевой формы хитозана), определяли по показателю преломления ( $n_D^{25}$ ) на цифровом рефрактометре Mettler Toledo RM-40 при 25°C. Для этого в разные промежутки времени автоматической пипеткой (ЗАО «Термо Фишер Сайентифик», РФ)

брали аликвоту раствора NaOH объемом 1 мл, измеряли показатель преломления и помещали обратно в исследуемую систему.

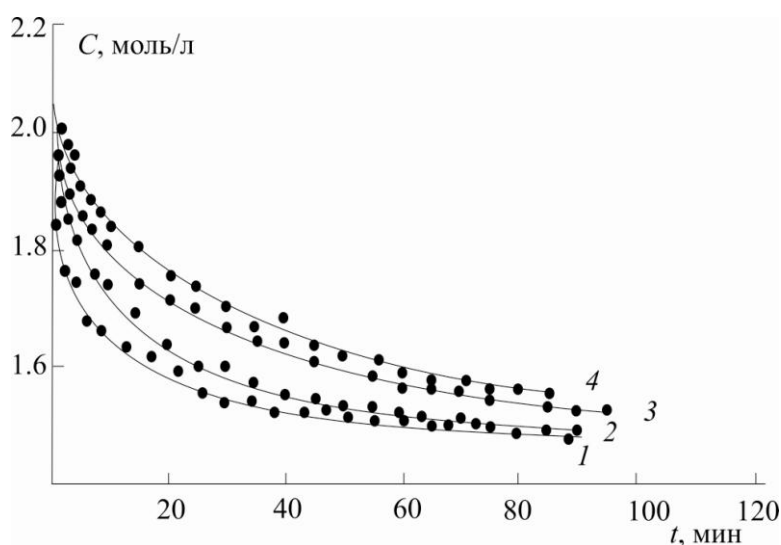


Рис. 2. Кинетическая зависимость изменения концентрации раствора гидроксида натрия при протекании химической реакции полимераналогичного превращения полисоль→полиоснование при использовании растворов хитозана концентрации 1.5 (1), 2 (2), 3 (3) и 4 мас.% (4).

Из кинетических кривых видно, что резкое снижение концентрации гидроксида натрия наблюдается в первые минуты эксперимента, ~15 – 20 мин (рис. 2). Через ~60 мин значения  $C$  NaOH постепенно выходят на плато. После достижения постоянного значения  $C$  NaOH можно считать, что химическая реакция, сопровождающаяся переходом солевой формы хитозана в форму полиоснования, завершена. Для образцов гидроплёнки, полученных из 1.5 – 2 мас.% раствора хитозана, время реакции составило 60 мин, 3 – 4 мас.% – 70 – 80 мин. По градуировочному графику  $n_D^{25}=f(C)$  определена концентрация гидроксида натрия, пошедшая на реакцию, которая составила 0.54 – 0.6 моль/л.

Таким образом, в работе получена кинетическая зависимость изменения концентрации NaOH в процессе протекания реакции полимераналогичного превращения полисоль→полиоснование хитозана, определено время протекания реакции. Выявлено влияние концентрации раствора хитозана на кинетику процесса.

#### Литература

1. Гегель Н.О., Бабичева Т.С., Шиповская А.Б. // Бутлеровск. сообщ. 2015. Т.41. №3. С.44-53.
2. Babicheva T.S., Gegel N.O., Shipovskaya A.B. // Proc. SPIE 10716, Saratov Fall Meeting. 2017. Optical Technologies in Biophysics and Medicine XIX. 107161X. 2018. DOI:10.1117/12.2315117.
3. Бабичева Т.С., Гегель Н.О., Шиповская А.Б. // Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии: Межвуз. сб. науч. трудов XII Всероссийск. конф. молодых ученых. Саратов: Изд-во «Саратовский источник». 2017. С.121-123.
4. Кондукторова А.А., Бабичева Т.С., Шмаков С.Л. // Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии: Межвуз. сб. науч. трудов XII Всероссийск. конф. молодых ученых. Саратов: Изд-во «Саратовский источник». 2018. С.127-129.
5. Кузьмин В.И., Гадзаов А.Ф., Тытик Д.Л., Высоцкий В.В., Бусев С.А., Ревина А.А. // Коллоид. журн. 2014. Т.76. №4. С.477-485.

## ИССЛЕДОВАНИЕ КРАХМАЛЬНЫХ ПОЛИСАХАРИДОВ В РАЗЛИЧНЫХ СОРТАХ ФАСОЛИ

М.С. Марадудин<sup>1</sup>, Х.С. Романова<sup>1</sup>, И.В.Симакова<sup>1</sup>, В.Н. Стрижевская<sup>1</sup>, З.Ю. Хапцев<sup>1</sup>

ФГБОУ ВО Саратовский государственный аграрный университет имени  
Н.И. Вавилова, г.Саратов, maradudinms@sgau.ru

Известно, что технологический процесс тестоведения, а именно процесс клейстеризации, определяется реологическими свойствами мучной композитной смеси, которые в свою очередь зависят от гранулометрического и аминокисло-углеводного состава компонентов. Предложено рассмотреть возможность замены части муки злаковых на углеводно-белковый комплекс фасоли.

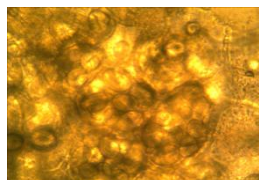
Гранулометрические свойства селекционной (Омичка, Лукерья, Нерусса) и продовольственной (белая, красная) фасоли в процессе влагопоглощения были исследованы методом микроскопии.

Для того чтобы исследовать изменения в крахмальном зерне при нагревании, использовали гидромодули фасоловой муки (ФМ) различных сортов при соотношении 1:3. Гидромодуль рассчитывался исходя из того, что белок связывает воды до 20% от своего веса, тогда как крахмал до 30%, но ввиду того что размер частиц ФМ составляет не более 0,19мм, гидрофильность крахмала увеличивается и составляет 240%. Нагревали поэтапно до температуры 55-60°C, 75-80°C и 100°C. Изменения, происходящие в крахмальном зерне на каждом температурном интервале, фиксировали с помощью фотоокуляра микроскопа. Микрофотографии микроструктуры крахмальных зерен ФМ сделаны при увеличении 40x15 при гидромодуле 1:3.

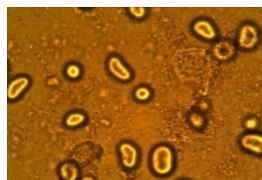
Фотографии микроструктуры крахмальных зерен ФМ при гидромодуле 1:3, при нагреве до 58°C, при увеличении (40x15) представлены в Таблице 1.

Таблица 1

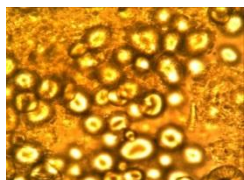
Микроструктура крахмальных зерен ФМ при нагреве до 58°C



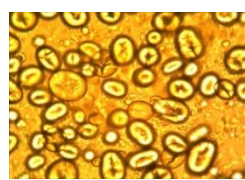
1.Микрострукту-ра  
ФМ Омичка



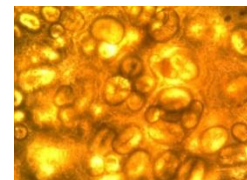
2.Микроструктура  
ФМ Лукерья



3.Микроструктура  
ФМ Нерусса



4.Микроструктура  
ФМ белой



5.Микроструктура  
ФМ красной

На рисунке 1 видно, что крахмальные зерна фасоли сорта Омичка прошли интенсивное набухание и увеличились в объеме в несколько раз, но еще сохранены контуры крахмального зерна. Малоцентрированный золь амилозы уже присутствует в воде, что может свидетельствовать о начале процесса клейстеризации. На рисунках 2 - 5 процесс набухания только начался, темные поля по центру крахмального зерна и более светлые ближе к контурам свидетельствуют об определенной упорядоченности структуры. Полисахариды в крахмальном зерне связаны между собой главным образом водородными связями и принято считать, что больше всего амилозы концентрируется в центральной части крахмального зерна. В связи с этим можно предположить, что в селекционных сортах Лукерья и Нерусса (Рисунок 2-3) зона амилозы больше, нежели в белой и красной фасоли (Рисунок 4 - 5). Следует отметить еще одну особенность, относящуюся к размеру крахмального зерна. На рисунках 1- 3 у каждого сорта фасоли крахмальные зерна примерно одного размера, тогда как на рисунках 4 - 5 крахмальные зерна имеют разные размеры крахмального зерна. Это может свидетельствовать о более стабильных технологических свойствах селекционной фасоли в отличие от

продовольственной.

Фотографии микроструктуры крахмальных зерен ФМ при гидромодуле 1:3, при нагреве до 80°C, при увеличении 40x15 представлены на рисунках 6 – 10 (Таблица 2).

Таблица 2

Микроструктура крахмальных зерен ФМ при нагреве до 80°C



В крахмальном зерне ФМ сорта Омичка (Рисунок 6) с повышением температуры, видно продолжение процесса клейстеризации, концентрация растворенной амилозы в окружающей среде возрастает, внутри крахмального зерна продолжается процесс ее растворения. На рисунках 7 - 9 при просмотре темные поля по центру крахмального зерна не определяются, продолжается процесс набухания, крахмальные зерна увеличиваются в размерах, на поверхности образуются складки и бороздки. Увеличение внутренней полости крахмального зерна связано с разрывом и ослаблением водородных связей между полисахаридных цепей, в результате чего они раздвигаются и упорядоченность исчезает, часть полисахаридов растворяется, но еще пока находится в полости крахмального зерна, диффузия в окружающую среду не началась [1]. На рисунке 10 процесс набухания идет слабо, крахмальные зерна лишь немного увеличились в размерах.

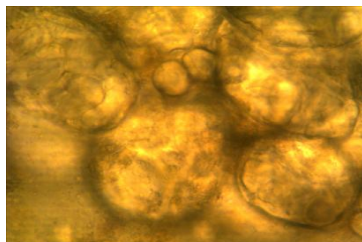
В таблице 3 представлены фотографии микроструктуры крахмальных зерен при нагреве до 100°C, фотографии микроструктуры крахмальных зерен при реакции с йодистым калием, а также дана характеристика углеводного комплекса ФМ

Таблица 3.

Микроструктура и характеристика крахмальных зерен ФМ при нагреве до 100°C

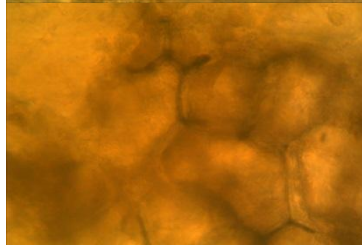
ФМ	Фото микроструктуры крахмальных зерен при t=100°C	Описание	Фото микроструктуры крахмальных зерен при реакции с йодистым калием
ФМ Омичка		Крахмальные зерна полностью разрушены, процесс набухания закончился, растворенные золи амилозы полностью вышли в раствор	
ФМ Лукерья		Крахмальные зерна увеличились в размере в несколько раз, процесс влагопоглощения подходит к концу, но крахмальные зерна еще не разрушены	

ФМ  
Нерусса



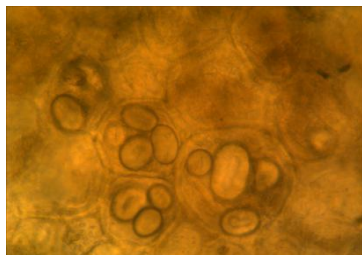
Крахмальные зерна увеличились в размерах в несколько раз, начался выход зольной амиллозы в окружающую среду

ФМ белой  
продовольственной

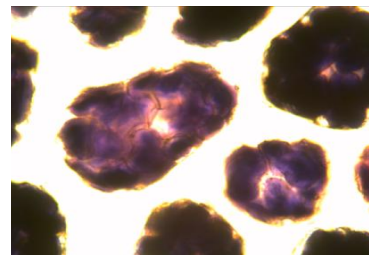
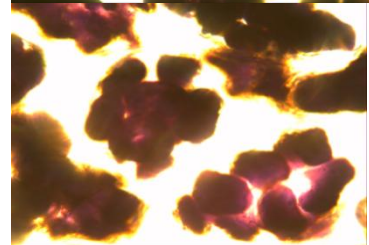
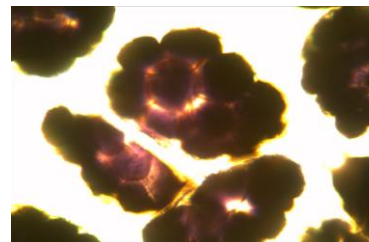


Крахмальные зерна не разрушены, процесс влагопоглощения идет очень медленно

ФМ  
красной  
продовольственной



Крахмальные зерна не разрушены, процесс влагопоглощения продолжается, золи амиллозы в растворе не просматриваются



Рассматривая фотографии микроструктуры крахмальных зерен фасоли при реакции с йодистым калием (Таблица 3) можно сделать следующие выводы: темно-синее окрашивание наблюдается у сорта Омичка, что говорит о том, что крахмальные зерна этого сорта состоят из амилозы; микрофотографии других сортов (Таблица 3) демонстрируют красно-фиолетовое окрашивание, что свидетельствует о наличии амилопектина в крахмале этих сортов. Фото микроструктуры крахмальных зерен при гидромодуле 1:3, при  $t=100^{\circ}\text{C}$  демонстрируют, что крахмальные зерна ФМ сорта Омичка, в отличие от прочих, полностью разрушаются при  $t=100^{\circ}\text{C}$ , что дает основание отнести крахмал фасоли сорта Омичка к III типу резистентного крахмала. Амилоза в результате ретроградации образует термостабильные структуры. Молекулы амилозы имеют прямую структуру, менее разветвлены, а потому расщепляются не так быстро, соответственно, организму нужно больше времени и усилий, чтобы расщепить этот тип молекул. [2]. Количество резистентного крахмала увеличивается вместе с увеличением содержания амилозы. Такой крахмал оказывает благотворное влияние на организм [3]. Так же это дает основание предположить хорошие структурно-механические свойства при выпечке мучных кондитерских изделий на основе ФМ сорта Омичка.

#### Литература

1. Шелепина, Н.В. Особенности микроструктуры резистентных крахмалов гороха // Товароведение, экспертиза и технология продовольственных товаров. Сборник докладов II межвед. науч.-практ. конф. М.: Издательский комплекс МГУПП. 2009. С.98-101.
2. Колмаков Ю.В., Зелова Л.А., Казыдуб Н.Г., Фасолевый А.П. Компонент в хлебобулочных и кондитерских изделиях // Клинг-Омск: Полиграфический центр КАН. 2013. 50 с.
3. Резистентный крахмал. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://biohimik.net/lechebnoe-pitanie/uglevody/krakhmal/rezistentnyj-krakhmal>, <http://zozhnik.ru/ustojchivye-kraxmaly-chem-polezny-v-chem-soderzhatsya/> (Дата обращения 20.11.2018).

## РАЗДЕЛЬНОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВИТАМИНОВ В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub> И В<sub>5</sub> С ПРИМЕНЕНИЕМ ЭКСТРАКЦИИ ВОДОРАСТВОРИМЫМИ ПОЛИМЕРАМИ

Н.Я. Мокшина, О.А. Пахомова, Я.В. Ульяненко, Ю.Д. Леонов

ВУНЦ ВВС «Военно-воздушная академия им. профессора Н.Е. Жуковского и Ю.А. Гагарина» (г. Воронеж), moksnad@mail.ru

Для решения задач, связанных с извлечением органических веществ разных классов из водных сред, в качестве экстрагентов успешно применяют поли-N-виниламиды. В медицине, фармацевтической и пищевой биотехнологии все чаще применяют водорастворимые (со)полимеры таких соединений с циклическими заместителями. Комплекс практически важных свойств у таких полимеров определяет перспективы их использования в экстракционных системах [1, 2]. Особую актуальность приобретает разработка способов экспресс-анализа компонентов специализированного питания, в частности, спортивного, содержащего в своем составе 5 витаминов группы В и до 20 аминокислот.

В качестве экстрагентов представляют интерес гомо- и сополимеры N-виниламидов, в частности, полимеры на основе N-винилформамида (ВФ). Для поли-N-винилформамида (ПВФ) и сополимеров ВФ увеличена возможность комплексообразования с биологически активными веществами, что способствует повышению экстракционных характеристик [3,4]. Поэтому применение гомо- и сополимеров на основе ВФ позволяет интенсифицировать экстракционные процессы и методики анализа объектов со сложной матрицей.

Цель работы – установление экстракционных характеристик межфазного распределения витаминов В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub> и В<sub>5</sub> в системах на основе ПВФ и сополимера ВФ с N-винилимидазолом (ВИ), а также разработка способа отдельного определения аналитов на основе полученных данных. Структуры элементарных звеньев применяемых полимеров приведены в [5].

Принципиальное ограничение традиционных экстракционных систем связано с тем, что вещества со значительными энергиями гидратации обычно плохо извлекаются в органическую фазу. В ряде случаев системы органический растворитель – вода не могут быть использованы для работы с биологически активными веществами из-за их разрушения. Именно этим объясняется интерес к двухфазным водным системам на основе безопасных для биологических объектов водорастворимых полимеров.

Однократную экстракцию витаминов В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub> и В<sub>5</sub> из водно-солевого раствора (высаливатель-сульфат аммония) осуществляли растворами ПВФ или ВФ-ВИ с концентрациями 0,10 – 0,15 г/см<sup>3</sup> при содержании витаминов 5,0; 7,0 и 8,0 мг/см<sup>3</sup> соответственно. В ходе исследования рассчитаны коэффициенты распределения (D) и степень извлечения (R, %) витаминов в системах с предложенными экстрагентами; установлены наиболее эффективные условия для отдельного определения аналитов в смеси (таблица). При соотношении объемов фаз  $\tau=10:3$  и применении в качестве экстрагента ПВФ наблюдается значительное повышение степени извлечения витаминов В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub> и В<sub>5</sub>, что позволило разработать методику отдельного определения этих витаминов при их совместном присутствии в растворе. При увеличении концентрации полимеров в системе выше 0,15 г/см<sup>3</sup> не происходит существенного увеличения экстракционных характеристик витаминов В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub> и В<sub>5</sub>. Это связано с тем, что в водном растворе полимеров образуются ассоциаты, при этом освобождается связанная вода, которая переходит в равновесную водно-солевую фазу.

Высокие экстракционные характеристики аналитов достижимы в системах на основе ВФ-ВИ и соотношении объемов водной и органической фаз  $\tau=10:2$  и концентрации полимера 0,12 г/см<sup>3</sup>. Наиболее эффективным экстрагентом в отношении витаминов



является сополимер ВФ-ВИ. Степень извлечения витаминов при изученных концентрациях превышает 97 %.

Таблица

Экстракционные характеристики витаминов группы В (n=3, P=0,95)

Витамин	Поли-N-винилформамид (r=10:3)		Сополимер ВФ-ВИ (r=10:2)	
	D	R, %	D	R, %
B <sub>1</sub>	162	98.2	54	96.4
B <sub>2</sub>	165	98.3	48	96.0
B <sub>5</sub>	177	98.5	64	96.9

Эффективность экстракции объясняется тем, что происходит вытеснение воды ионами высаливателя из гидратного слоя полимера. Это способствует усилению взаимодействий между атомами кислорода поляризованных групп полимера и полярными фрагментами молекул витаминов, что приводит к переходу распределяемых веществ из водной фазы в фазу полимера. Комплексообразование в системах с полимерами возможно также благодаря «сетке» водородных связей с участием поляризованных молекул воды в виде «мостиков»-ассоциатов между фрагментарными областями молекул витаминов и функциональными группами полимеров.

Для определения витаминов после их экстракции обычно применяют хроматографические или спектрофотометрические методы анализа, поэтому нами осуществлен электрофоретический анализ концентрата. Разработку методики электрофоретического определения витаминов В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub> и В<sub>5</sub> после их экстракционного разделения осуществляли на основе подбора оптимального состава буферного раствора, типа и концентрации мицеллообразователя, влияющего на разделяющую способность буферного раствора. Для исключения влияния экстрагента были получены его электрофореграммы. Далее регистрировали электрофореграммы, проверяли правильность автоматической разметки пиков, с помощью программного обеспечения «Эльфран», идентифицировали компоненты. Электрофореграммы получены при следующих условиях: капилляр кварцевый, детектор встроенный фотометрический,  $\lambda = 254$  нм, фоновый электролит – боратный буферный раствор (рН = 9,18), рабочее напряжение +23 кВ, температура 30°С. Наличие высоко разрешенных пиков трех аналитов при совместном присутствии позволяет рекомендовать этот метод для отдельного определения витаминов в многокомпонентных смесях.

В ходе проведенных исследований установлены экстракционные характеристики витаминов В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub> и В<sub>5</sub> в системах с водорастворимыми полимерами различного состава и строения, оптимизировали некоторые условия электрофоретического детектирования аналитов. Разработанный способ отдельного определения витаминов В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub> и В<sub>5</sub> с предварительным экстракционным извлечением целевых компонентов водорастворимыми полимерами может быть рекомендован для серийных анализов при определении безопасности пищевых продуктов и фармацевтических препаратов.

#### Литература

1. Ерина О.В., Хохлов В.Ю., Селеменев В.Ф., Шаталов Г.В. //Изв. вузов. Хим. и хим. техн. 2010. Т.53. №3. С.52-54.
2. Быковский Д.В., Кузнецов В.А., Мокшина Н.Я., Пояркова Т.Н., Шаталов Г.В. // Изв. вузов. Хим. и хим. техн. 2014. Т.57. №7. С.73-77.
3. Шаталов Г.В., Лавлинская М.С., Мокшина Н.Я., Пахомова О.А., Кузнецов В.А. // ЖПХ. 2016. Т.89. Вып.1. С.112-118.
4. Мокшина Н.Я., Быковский Д.В., Шаталов Г.В., Пахомова О.А. // ЖАХ. 2016. Т.71. №2. С.208-211.
5. Мокшина Н.Я., Пахомова О.А., Шаталов Г.В., Лавлинская М.С. // Изв. вузов. Хим. и хим. техн. 2017. Т.60. №8. С.13-19.

## ДИСПЕРСИЯ ОПТИЧЕСКОГО ВРАЩЕНИЯ ПЛЕНОК АСКОРБАТА ХИТОЗАНА

Д.А. Руденко, А.Б. Шиповская

ФГБОУ ВО Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского, г. Саратов, DARudenko@mail.ru

Материалы из аскорбата хитозана (гели, пленки) перспективны и уже применяются для лечения гнойных ран, генерализованного пародонтита и гипертрофического гингивита [1-3]. В работах [4-6] рассмотрены хирооптические свойства водных растворов диастереомерных солевых комплексов хитозана с *L*-(*D*-)аскорбиновой кислотой и влияние изомерной формы аскорбата хитозана на конформационные особенности макромолекул, кинетику гелеобразования, надмолекулярное упорядочение, физико-механические характеристики и биологическую активность гибридных кремнийхитозансодержащих глицерогидрогелей в форме монолитов и пластин. Показано, что *L*- и *D*-диастереомернообогащенные аскорбаты хитозана в водной среде различаются длиной волны максимума дихроичной полосы и значениями ее удельной эллиптичности, знаком удельного оптического вращения, типом кривых дисперсии, а также морфологией конденсированной фазы. *D*-аскорбат хитозана замедляет гелеобразование, пластины на его основе имеют большую механическую прочность и эластичность при одноосном растяжении и меньшее значение модуля Юнга по сравнению с пластинами на основе *L*-аскорбата хитозана. Выявлены различия и в биологических свойствах данных солей. Так, *D*-аскорбат хитозана проявляет наибольшую антибактериальную активность в отношении *Staphylococcus aureus* 209P, *Escherichia coli* 113-13 и значительно повышает жизнеспособность клеток нормальных дермальных фибробластов. В этой связи представляется интересным рассмотрение оптической активности и воздушно-сухих тонкопленочных структур, полученных из водных растворов *L*- и *D*-аскорбата хитозана.

Цель работы – анализ дисперсии удельного оптического вращения пленок хитозана, полученных из раствора полимера в оптических изомерах аскорбиновой кислоты.

Объектом исследования выбраны пленки хитозана в солевой форме. Для их получения использовали порошкообразный хитозан (ООО «Биопрогресс», РФ) со средневязкостной молекулярной массой  $M_w = 700, 200, 160$  кДа и степенью деацелирования 92, 82, 80 мольн.%, соответственно. Для растворения порошка полимера использовали *L*- и *D*-аскорбиновую кислоту (ООО «Гленвитол» и ЗАО «Химреактив», соответственно, РФ). Пленки получали поливом раствора хитозана концентрации 2 г/дл, приготовленном при мольном соотношении хитозан : кислота, на полиэтилентерефталатную подложку. Формование проводили при комнатной температуре и нормальном атмосферном давлении в течение 3–4 сут. Получение готовой пленки фиксировали визуально по откреплению пленочного образца от подложки.

Оптическую активность регистрировали на автоматическом спектрополяриметре PolAAR 3001 (Optical Activity Ltd, Англия) в интервале длины волн  $\lambda = 400–600$  нм при температуре  $22 \pm 2^\circ\text{C}$ . Условия эксперимента стандартные, погрешность измерений углов вращения ( $\alpha$ ) не превышала  $\pm 0.002$  град. Измерения значений  $\alpha$  проводили по всей поверхности пленочного образца. При расчете удельного оптического вращения  $[\alpha]$  учитывали плотность материала пленки и ее толщину. Для построения кривых дисперсии удельного оптического вращения (ДОВ) использовали величину  $[\alpha]$ , рассчитанную с использованием усредненных значений угла вращения  $\alpha$ .

Спектры удельного оптического вращения пленок *L*- и *D*-аскорбата хитозана разной молекулярной массы представлены на рисунке. Видно, что кривые ДОВ пленочных образцов диастереомерных солей хитозана плавные, не имеют ни максимумов, ни минимумов, ни точек перегиба, т.е. относятся к нормальному типу. В изученном диапазоне длины волн зависимость  $[\alpha] = f(\lambda)$  пленок *L*-аскорбата хитозана расположена в отрицательной области значений удельного оптического вращения, что свидетельствует о

способности полисахарида вращать плоскость поляризации влево. Кривые ДОВ пленочных образцов *D*-аскорбата хитозана являются практически зеркальным отображением дисперсионных кривых пленок, полученных из раствора полимера в *L*-аскорбиновой кислоте, и характеризуются положительными значениями  $[\alpha]$ . Такой характер существенным образом отличается от дисперсии  $[\alpha] = f(\lambda)$  водных растворов *L*- и *D*-аскорбата хитозана, показывающих плавные кривые ДОВ нормального типа, правое вращение и различающихся лишь абсолютными значениями  $[\alpha]$  [4].

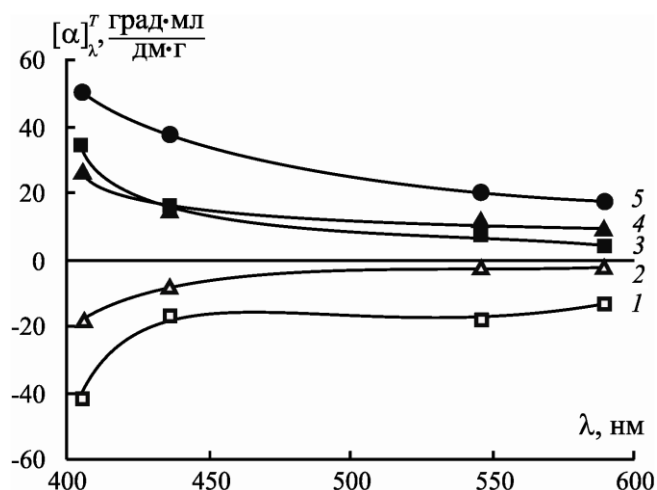


Рис. Кривые дисперсии удельного оптического вращения пленок *L*- (1, 2) и *D*-аскорбата хитозана (3, 4, 5) с молекулярной массой 700 (1, 3), 200 (2, 4) и 160 кДа (5).

Удельное оптическое вращение пленок аскорбата хитозана зависит от молекулярной массы полимера. В случае *L*-аскорбата хитозана модуль  $[\alpha]$  пленки высокомолекулярного образца с  $MM = 700$  кДа больше по сравнению с образцом с  $MM = 200$  кДа (рис., кривые 1 и 2). Иная зависимость выявлена для пленок *D*-аскорбата хитозана: модуль  $[\alpha]$  повышается с уменьшением молекулярной массы полимера (рис., кривые 3–5). Стоит отметить, что аналогичный характер зависимости  $[\alpha] = f(MM)$  – повышение  $|[\alpha]|$  с уменьшением  $MM$  – наблюдался нами ранее для пленок хитозана солевой и основной формы, полученных из растворов полимера в уксусной кислоте [7, 8]. Для растворов ацетата хитозана зависимость  $[\alpha] = f(MM)$  антибатная: модуль  $[\alpha]$  повышается с увеличением  $MM$  [8].

Поскольку индивидуальные полосы поглощения функциональных групп макроцепей хитозана, обусловленные возбуждением электронов соответствующих хромофоров, расположены в УФ-области, для анализа экспериментальных кривых ДОВ использовали одночленное уравнение Друде:  $[\alpha]_{\lambda} = K / (\lambda^2 - \lambda_0^2)$ , где  $K$  и  $\lambda_0$  – вращательная и дисперсионная константы. Для определения констант использовали графические преобразования Лоури (зависимость  $1/[\alpha]_{\lambda} - \lambda^2$ ), Янга-Доти ( $[\alpha]_{\lambda} \lambda^2 - [\alpha]_{\lambda}$ ) и Геллера ( $1/[\alpha]_{\lambda} \lambda^2 - 1/\lambda^2$ ) [7]. Найденные значения констант  $K$  и  $\lambda_0$  приведены в таблице.

Проведенная математическая обработка показала, что оптическое вращение пленок аскорбата хитозана обусловлено вкладом оптически активного хромофора (предположительно аминокорбатного) с положением полос поглощения  $\bar{\lambda}_0 \sim 320\text{--}350$  нм в случае *L*-диастереомерных солевых комплексов и  $\bar{\lambda}_0 \sim 265\text{--}290$  нм – *D*-комплексов. Наблюдаемый разброс в значениях  $\bar{\lambda}_0$  ( $\sim 25\text{--}300$  нм) обусловлен, вероятно, точностью графической экстраполяции. Вращательная сила пространственно-электронного перехода, характеризующая ее связь с симметрией макромолекул и построенных из них надмолекулярных структур, для *L*- и *D*-аскорбата хитозана также различается. Как и следовало ожидать, вращательная константа *L*-аскорбата хитозана характеризуется отрицательными значениями, *D*-аскорбата хитозана – положительными. При этом,

пленочные образцы диастереомерных солей хитозана одинаковой молекулярной массы различаются модулем  $\bar{K}$ . Понижение ММ полимера приводит к уменьшению  $|\bar{K}|$  для *L*-аскорбата хитозана и увеличению  $|\bar{K}|$  для *D*-аскорбата хитозана.

Таблица

Значения вращательных и дисперсионных констант пленок *L*- и *D*-аскорбата хитозана разной молекулярной массы

ММ хитозана, кДа	Изомерная форма аскорбиновой кислоты	Вращательная константа $K \cdot 10^{-6}$				Дисперсионная константа $\lambda_0$ , нм			
		Лоури	Янг-Доти	Геллер	$\bar{K}$	Лоури	Янг-Доти	Геллер	$\bar{\lambda}_0$
700	<i>L</i> -	-2.5	-2.4	-2.5	-2.5	320	316	316	317
	<i>D</i> -	1.5	1.6	1.6	1.6	290	294	291	292
200	<i>L</i> -	-0.4	-0.4	-0.5	-0.4	346	346	353	348
	<i>D</i> -	2.4	2.2	2.2	2.3	282	288	277	282
160	<i>D</i> -	4.3	4.2	4.5	4.3	264	265	265	265

Таким образом, оптическая активность пленок *L*- и *D*-аскорбата хитозана в видимой области спектра характеризуется близкими по модулю значениями удельного оптического вращения, однако отличается направлением вращения плоскости поляризации плоскополяризованного света, длиной волны поглощения и вращательной силой электронного перехода хирального хромофора. Абсолютные значения  $[\alpha]$  и  $\bar{K}$  зависят от молекулярной массы полимера. Обнаруженные закономерности определяют перспективы получения на основе аскорбата хитозана стереоселективных хирооптических материалов с новыми функциональными свойствами.

#### Литература

1. Винник Ю.С., Дунаевская С.С. Якимов С.В., Карапетян Г.Э. // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2004. Т.47. №6. С.21-23.
2. Иванов П.В., Булкина Н.В., Зудина И.В., Ведяева А.П., Зюлькина Л.А. // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2015. Т.34. №2. С.68-74.
3. Герасимова Т.В. // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. 2017. Т.7. №11. С.1583-1585.
4. Gegel N.O., Zhuravleva Yu.Yu., Shipovskaya A.B., Malinkina O.N., Zudina I.V. // Polymers. 2018. Vol.10. №3. P.259-272.
5. Shipovskaya A.B., Zhuravleva Yu.Yu., Khonina T.G., Malinkina O.N., Gegel N.O. // Journal of Sol-Gel Science and Technology. 2019. DOI: 10.1007/s10971-019-04963-y.
6. Malinkina O.N., Gegel N.O., Shipovskaya A.B. // Journal of Molecular Liquids. 2019. Vol.284. P.75-81.
7. Шиповская А.Б., Фомина В.И., Казмичева О.Ф., Руденко Д.А., Малинкина О.Н. // Высокомолекулярные соединения. Серия А. 2017. Т.59. №3. С.250-261.
8. Шиповская А.Б., Малинкина О.Н., Фомина В.И., Руденко Д.А., Щеголев С.Ю. // Известия Академии наук. Серия химическая. 2015. №5. С.1172-1177.

## ЭЛЕКТРОПРОВОДНОСТЬ И ВЯЗКОСТЬ РАСТВОРОВ АСПАРАГИНАТА ХИТОЗАНА

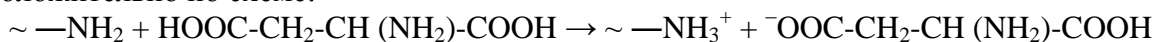
С.В. Сбитнева, Т.Н. Луговицкая, А.Б. Шиповская

Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского, г. Саратов, sbitneva9@mail.ru

Хитозан (ХТЗ) – производное природного полисахарида хитина – обладает широким спектром биологических свойств, среди которых противовоспалительная, антиоксическая и иммуностропная активности, а также способность стимулировать процессы ранозаживления и регенерации тканей [1]. Для создания препаратов фармакологического назначения используют, как правило, водорастворимые производные этого полимера и прежде всего его соли с неорганическими и органическими кислотами.

В данной работе для получения солевой формы хитозана использованы водные растворы *L*-аспарагиновой кислоты (Asp). Выбор Asp в качестве органического лиганда в составе полисоли обусловлен, прежде всего, ее особой биологической ролью в живом организме. Как известно, Asp участвует во многих обменных процессах, в том числе стимулирует синтез коллагена и пролиферацию фибробластов.

Ранее нами было установлено, что ХТЗ растворяется в водном растворе Asp. Образование водорастворимой полисоли аспарагината хитозана происходит, предположительно по схеме:



Протонирование аминогрупп придает макроцепи хитозана избыточный положительный заряд и, как следствие, свойства полиэлектролита. Стоит особо отметить, что биоцидная активность ХТЗ также определяется наличием  $-\text{NH}_3^+$ - групп участвующими во взаимодействии с анионными компонентами поверхностных структур клеточных мембран [2]. В связи с тем, что избыточный положительный заряд определяет биологические свойства хитозана, важными характеристиками растворов этого полисахарида являются электропроводность и вязкость. Последняя влияет и на коэффициент диффузии заряженных частиц.

Целью настоящей работы является исследование физико-химических свойств растворов аспарагината хитозана. Для этого измеряли проводимость и время истечения водного хитозансодержащего раствора, строили концентрационную и температурную зависимости электропроводности, рассчитывали числа вязкости, условные константы и степень диссоциации полисоли, оценивали энергию активации электропроводности.

В качестве исходных реагентов использовали ХТЗ с молекулярной массой 200 кДа, степенью деацетилирования 82 мольн.% производства ЗАО «Биопрогресс» (г. Щелково) и Asp производства ЗАО «Биоамид» (г. Саратов). Для получения водных растворов аспарагината хитозана навески ХТЗ и Asp растворяли в дистиллированной воде при перемешивании на магнитной мешалке в течение 2 часов при 20°C. Концентрацию полимера варьировали в пределах  $C_{\text{ХТЗ}} = 0.04 - 0.6$  г/дл, концентрация Asp составляла  $C_{\text{Asp}} = 0.4$  г/дл и оставалась постоянной.

ИК-спектры регистрировали на вакуумном ИК-Фурье спектрометре Vertex 70 v с термовариацией PIKEGladATR и разрешением в  $4 \text{ см}^{-1}$ . Проводимость определяли на кондуктометре переменного тока «Анион 4120» с термостатируемой ячейкой, время истечения растворов – на вискозиметре Уббелодде с диаметром капилляра 0.56 мм. Удельную ( $\alpha_{\text{уд}}$ , См/см) и молярную ( $\lambda$ , См·см<sup>2</sup>/моль) электропроводность рассчитывали по стандартной методике [3], число вязкости ( $\eta_{\text{уд}}/C_{\text{ХТЗ}}$ , дл/г) – [4]. На основании зависимости электропроводности в координатах уравнения Аррениуса  $\ln \alpha_{\text{уд}} = f(1000/T)$  рассчитана энергия активации электропроводности ( $E_a$ ) водных растворов аспарагината хитозана в температурном диапазоне 293 – 333 К.

В ИК–спектрах выделенной из раствора высушиванием при 20°C полисоли аспарагината хитозана, в отличие от спектра исходного ХТЗ, наблюдается увеличение поглощения в интервале волновых чисел 3000-2700 и 1700-1500  $\text{см}^{-1}$ . Полосы при 1308, 929 и 760  $\text{см}^{-1}$ , присутствующие и в спектре Asp, обусловленные колебаниями алкильных групп, и одновременно отсутствие существенного изменения поглощения при 1720  $\text{см}^{-1}$  (неионизованные карбоксильные группы) свидетельствует о том, что присоединение идет по карбоксильным группам кислоты и аминогруппам ХТЗ с образованием между полимером и Asp солевой связи.

Формирование солевой формы ХТЗ обуславливает электропроводность растворов, которая может зависеть от размера и формы макромолекулы, ее проницаемости и заряда, плотности ионогенных групп, ионных и неионных взаимодействий составляющих раствора. Концентрационная зависимость молярной электропроводности аспарагиновокислых растворов ХТЗ в координатах уравнения Кольрауша (рис. 1 а) типична для полиэлектролитов. Значения  $\lambda$  нелинейно увеличиваются с уменьшением концентрации раствора, особенно при  $C_{\text{ХТЗ}} < 0.04$  г/дл. Это объясняется полиэлектролитным набуханием макроиона, которое приводит к уменьшению плотности заряда на макроионе и к увеличению числа свободных противоионов.

При классическом полиэлектролитном набухании с разбавлением раствора макромолекулы удаляются друг от друга, взаимодействие с противоионами ослабевает и увеличивается электростатическое отталкивание между заряженными группами полимера. Это приводит к увеличению размера макромолекулярной цепи и, следовательно, к росту вязкости. В противоположность этому, при исследовании гидродинамических свойств растворов аспарагината хитозана было обнаружено понижение значений числа вязкости с уменьшением концентрации полисоли (рис. 1 б). Такой характер может быть обусловлен некоторым экранированием заряда поликатиона свободными ионами Asp ( $K_D(\text{I}) = 1.29 \cdot 10^2$ ). Вдобавок макромолекулы полисоли демонстрируют смешанное полиэлектролит-иономерное поведение, когда лишь часть низкомолекулярных противоионов находится в «связанном» состоянии с макроионом.

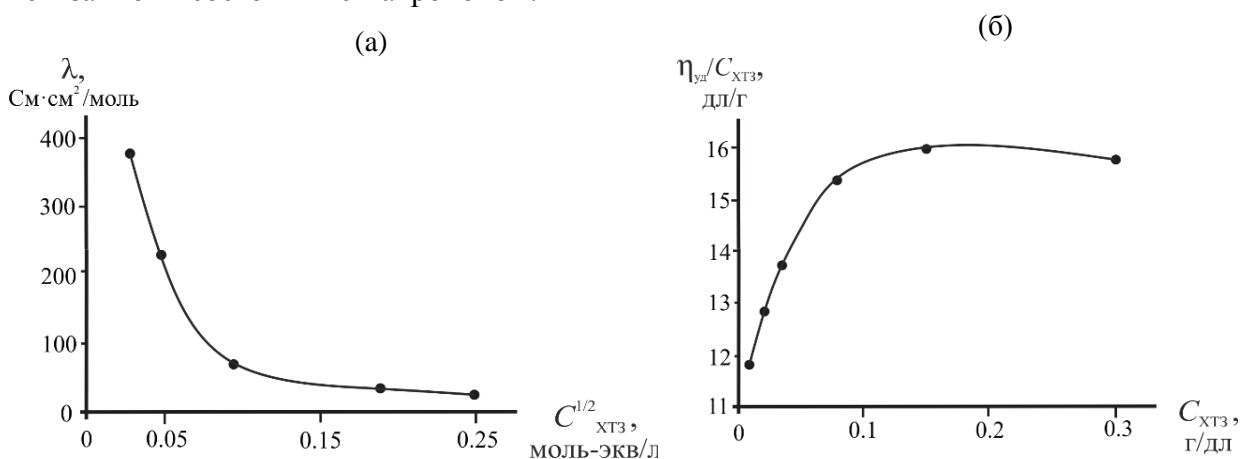


Рис. 1. Концентрационные зависимости молярной электропроводности (а) и числа вязкости (б) аспарагиновокислых растворов хитозана.

Рассчитанные по уравнению Освальда условные константа ( $K_D$ ) и степень ( $\alpha$ , %) диссоциации (табл. 1) также, как и зависимость  $\lambda=f(C_{\text{ХТЗ}}^{1/2})$ , типичны для слабо диссоциирующих полиэлектролитов. Значения  $K_D$  и  $\alpha$  зависят от концентрации полисоли в растворе. С повышением  $C_{\text{ХТЗ}}$  с 0.04 до 0.6 г/дл  $K_D$  и  $\alpha$  снижаются в среднем на ~87 – 88%.

Таблица 1

Условная константа и степень диссоциации аспарагината хитозана

$C_{\text{ХТЗ}}$ , г/дл	$\alpha$ , %	$K_D \cdot 10^3$
0.04	44.8	0.86
0.15	12.6	0.17
0.6	5.6	0.12

В зависимости от концентрации хитозана в растворе  $E_a$  изменяется в диапазоне 11.1 – 12.9 кДж/моль (табл. 2). Таким образом, энергия активации электропроводности слабо зависит от концентрации ХТЗ и незначительно превышает  $E_a$  водного раствора аспарагиновой кислоты. Вероятно, это связано с тем, что подвижность поликатиона практически не чувствительна к температуре в исследуемом диапазоне  $T$ , а зависимость удельной электропроводности от температуры в основном определяется увеличением подвижности противоионов. Представленные данные согласуются с литературными [5].

Таблица 2

Энергия активации электропроводности растворов

$C_{\text{ХТЗ}}$ , г/дл	$E_a$ , кДж/моль
0	10.6
0.04	11.1
0.15	12.9
0.6	12.0

В заключении можно констатировать, что при растворении ХТЗ в водном растворе Asp происходит протонирование его аминогрупп с образованием водорастворимого аспарагината хитозана. С уменьшением концентрации полисоли наблюдается увеличение молярной электропроводности и уменьшение числа вязкости растворов, обусловленное полиэлектролитной природой солевого производного хитозана. Константа и степень диссоциации зависят от концентрации аспарагината хитозана в растворе и соответствуют мало диссоциирующим полиэлектролитам. Энергия активации электропроводности определяется, в основном, подвижностью противоионов и составляет  $12.0 \pm 0.9$  кДж/моль.

## Литература

1. Tripathi K., Singh A. Chitin, chitosan and their pharmacological activities: a review // Int. J. Pharm. Sci. Res. 2018. Vol.9. P.2626-2635.
2. Kong M., Chen X. G., Xing K., Park H. J. Antimicrobial properties of chitosan and mode of action: A state of the art review // Int. J. Food Microbiol. 2010. Vol.144. №1. P.51-63.
3. Дамаскин Б.Б., Петрий О.А., Цирлина Г.А. Электрохимия. М.: Химия. 2006. 670 с.
4. Шиповская А.Б. Получение и физико-химические свойства полисахаридов растительного и животного происхождения: учеб. пособие. Саратов: Саратовский источник. 2019. 92 с.
5. Бобрешова О.В., Бобылкина О.В., Кулинцов П.И., Бобринская Г.А., Варламов В.П., Немцев С.В. Электропроводность водных растворов низкомолекулярного хитозана // Электрохимия. 2004. Т.40. №.7. С.793-797.

## ИССЛЕДОВАНИЕ СОХРАННОСТИ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ПРИ ДЕГИДРАТАЦИИ РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ

В.Н. Стрижевская, Н.П. Носачева, И.В. Симакова

ФГБОУ ВО Саратовский государственный аграрный университет имени Н.И. Вавилов,  
г. Саратов, viktoriya\_strizh@mail.ru

Повышение неспецифической резистентности организма к неблагоприятным факторам, в том числе, инфекционным болезням, а также снижения риска развития заболеваний, возможно при наличии в рационе питания биологически активных веществ. Продукты, содержащие природные биологически активные вещества, позволяют изменять калорийность рациона, снижать или повышать аппетит и массу тела. [1-5]

Большинство биологически активных веществ содержатся в растительных источниках. Наиболее приемлемыми источниками биологически ценных компонентов является региональное сырье.

Однако, при хранении и переработке существенно снижается количество витаминов и витаминоподобных веществ, органических кислот, биофлавоноидов, эфирных масел, экстрактивных веществ и др.

Одним из актуальных направлений исследований является изучение сохранности минорных компонентов пищи при переработке сырья, а также поиск путей увеличения концентрации этих веществ. Особый интерес представляют исследование антиоксидантных свойств и сорбционных характеристик, влияние обезвоживания на изменение аскорбиновой кислоты, ликопина, фенольных веществ и других компонентов

Цель настоящей работы заключалась в сохранении минорных компонентов пищи в снековых изделиях за счет применения принципов пищевой комбинаторики и инновационных способов обработки.

**«Объекты и методы исследований»:** объектом исследования являлись рецептурные композиции из томата, лука репчатого, укропа, петрушки (зелень), базилика и кориандра в смеси свежего сырья до и после обезвоживания.

Состав и соотношение витаминов в овощах и зелени являются важными параметрами, определяющими потребительские свойства этого продукта.

Для обоснования сохранности витамина А, Е, К и полифенольных соединений, в частности флавоноидов после высушивания растительного сырья с помощью ИК - резонансной сушки, проводили анализ методом обращеннофазовой ВЭЖХ на хроматографе. Управление хроматографом и анализ данных выполнялся программой Chromeleon версии 7.1.2.1478 («ThermoScientific», «Dionex», США). Количественный расчет содержания витаминов проводили по соотношению площадей пиков стандарта и образца.

Анализ состава витаминов проводили методом обращеннофазовой ВЭЖХ на хроматографе DionexUltimate 3000 («ThermoScientific», США) с использованием колонки Luna 5u C18(2) 100A, 5 мкм 4.6 мм × 150 мм («Phenomenex», США), серийный номер 125617-12. Количество сухих веществ определяли по термогравиметрическому методу (метод сушки) основанному на удалении влаги из исследуемого материала (навеску взвешивают до сушки и после получения сухого остатка) и определении убыли в массе, которая условно принимается за влагу. ГОСТ 28561-90 Продукты переработки плодов и овощей. Методы определения сухих веществ или влаги (с Изменением N 1). ГОСТ 13341-77 Овощи сушеные. Правила приемки, методы отбора и подготовка проб (с Изменением N 1). Расчетный метод – расчет пищевой ценности осуществлялся по таблицам химического состава и на основе данных рекомендаций по употреблению витаминов для мужчин и женщин (2 группы интенсивности труда).

Органолептический анализ исследуемых образцов рецептурных композиций проводился профильным методом в соответствии с ГОСТ Р ИСО 5492-2005 и ГОСТ ISO



13299-2015 Органолептический анализ. Методология. Общее руководство по составлению органолептического профиля

Разработана 5 – бальная шкала и система дескрипторов по ISO 11035:1994 Sensory analysis Identification and selection of descriptors for establishing a sensory profile by a multidimensional approach (Органолептический анализ. Идентификация и выбор дескрипторов для установления сенсорного профиля посредством многомерного метода). Анализ текстурных показателей выполнен на Текстурном анализаторе СТЗ (Brookfield, США). Использовалась проба ТА 5 (цилиндр Д. 12,7 мм). Граница относительной погрешности метода испытания,  $\Delta \pm 10\%$ .

**«Результаты и их обсуждение»:** подготовка сырья к обезвоживанию состояла в подборе оптимальной степени измельчения сырья для получения приемлемых органолептических характеристик. Для интенсификации процесса обезвоживания использовали ступенчатый режим. Первая ступень обезвоживания ( $t = 60-70^\circ\text{C}$ ), что соответствует  $t = 50-55^\circ\text{C}$  внутри продукта и способствует удалению физико-механической формы связи воды и частично физико-химически связанной воды (осмотической и адсорбционной) в течение 1 часа, с последующим снижением температуры до  $40-45^\circ\text{C}$  для окончательного удаления физико-химически связанной воды.

Для обоснования сохранности полифенольных соединений, в частности флавоноидов после высушивания растительного сырья с помощью ИК - резонансной сушки, проводили анализ методом обращеннофазовой ВЭЖХ на хроматографе. Управление хроматографом и анализ данных выполнялся программой Chromeleon версии 7.1.2.1478 («ThermoScientific», «Dionex», США).

В представленных сухом и необработанном (влажном) образцах найден широкий спектр фенольных соединений, в том числе флавонолкверцетин. Исходя из времени удерживания, можно сделать вывод, что большую часть экстракта составляют гидрофобные соединения, однако присутствует также и гидрофильная фракция, которая представлена гликозидами флавоноидов и свободными феноловыми кислотами.

Таблица 1.

Результаты исследования содержания кверцетина в образцах

Образец	Содержание кверцетина, мкг в 1 г продукта
Смесь до обезвоживания	6.10
Смесь после обезвоживания	44.86

Количественный анализ содержания фенольных соединений в образце (в пересчёте на кверцетин) дал следующие результаты:

Таблица 2.

Содержание фенольных соединений в образцах

Образец	Содержание фенольных соединений, мг в 1 г продукта (в пересчёте на кверцетин)
Смесь до обезвоживания	2.97
Смесь после обезвоживания	26.24

Доказано, что используемая энергоэффективная и деликатная технология обезвоживания с использованием длинноволнового резонансного ИК-излучения позволяет сохранить биологически активные вещества, содержащиеся в продукте. Доказана целесообразность и необходимость разработки новых функциональных продуктов, которые благодаря своему физико-химическому составу способны восполнить дефицит веществ, необходимых для поддержания здоровья человека. Была разработана рецептура, способ предварительной обработки сырья многокомпонентного снекового продукта, обладающего выраженными функциональными свойствами за счет применяемого инновационного способа обработки.

Данные по исследованию рецептурной композиции, состоящей из томата, лука

репчатого и зелени (укропа, петрушки зелень, базилика, кориандра) после высушивания, показывают, что в полученных снековых изделиях найден широкий спектр фенольных соединений, в том числе флавонолкверцетин. Содержание кверцетина, полученного снека в 7,35 превышают на аналоговый вес композиции до высушивания, что позволяет говорить о сохранности биологически ценных веществ. Общее содержание фенольных соединений, мг в 1 г продукта (в пересчёте на кверцетин) в сухом образце 26,24 по сравнению с образцом композиции 2,97, это в 8,84 раза больше.

#### Литература

1. Davidson K.T., Zhu Z., Fang Y. Phytochemicals in the Fight Against Cancer. *Pathol. Oncol. Res.*, 2016. Vol.100. P.394S-398S. Doi: 10.3945/ajcn. 113.071357
2. Demidov S.F., Voronenko B.A. Bazhanova I.A. Kinetics of infrared drying of chopped beet. *J. The scientific journal of NRU ITMO // Series: processes and apparatus of food production.* 2015. №3. P.158-163. (in Russian).
3. Egert S., Rimbach G. Which sources of flavonoids: complex diet or dietary supplements // *Adv. Nutr.* 2011. Vol.2. P.8-14.
4. Gu Y., Luchsinger J.A., Stern Y., Scarmeas N., Mediterranean diet, inflammatory and metabolic biomarkers, and risk of Alzheimer's disease // *J. Alzheimers. Dis.* 2010. Vol.2. P.483-492.
5. IR Review / Infrared heating in food processing: an overview / Kathiravan Krishnamurthy, Harpreet Kaur Khurana, Soojin Jun, Joseph Irudayaraj, Ali Demirci / 2008 / Institute of Food Technologists

## ИССЛЕДОВАНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ПРИРОДНЫХ КРАХМАЛЬНЫХ ПОЛИСАХАРИДОВ КОНЦЕНТРАТОВ КИСЕЛЕЙ

В.Н. Стрижевская, В.А. Начасова, Д.В. Артамонова, Д.С. Туктарова (Ларина),  
И.В. Симакова, З.Ю. Хапцев

ФГБОУ ВО Саратовский государственный аграрный университет имени Н.И. Вавилова,  
г. Саратов, viktoriya\_strizh@mail.ru

Крахмал является не только резервным полисахаридом, в составе таких сладких блюд как кисели, он оказывает обволакивающее действие на стенки ЖКТ, способствуя нормализации его работы. Благодаря клейстеризации во время термического воздействия амилопектин (разветвленная форма крахмала) образует вязкую, студнеобразную консистенцию. Такая консистенция способствует нормализации внутренней среды кишечника, а крахмал задерживает синтез токсичных для организма вторичных желчных кислот. Крахмал считается легко перевариваемым полисахаридом, при этом одинаковые количества полностью адсорбируемого и устойчивого крахмала могут по-разному влиять на гликемические и гормональные показатели у людей, вызывая ощущения сытости.

Прототип традиционного киселя в аутентичной русской кухне приготавливался на основе толокна, в нативном составе которого был не только крахмал, но и слизи- сложные смеси гетерополисахаридов. Следовательно, на формирование функционально-технологических свойств оказывали влияние не только технологические приемы, но и составляющие компоненты. В настоящее время приготовление киселей отличается от изначальной технологии, применяется уже готовый крахмал, полученный промышленным способом (очищенный от слизей и сопутствующих взаимодействующих природных компонентов).

Набирают популярность кисели из концентратов и готовые блюда пролонгированного срока хранения. Кисели из концентратов приближены по пищевой и энергетической ценности к аналогичным блюдам, приготовленным по традиционной технологии, однако, следует отметить, что в них может наблюдаться существенная разница в балансе углеводов по их типу. Кроме того, в своем составе данные продукты содержат экстракты плодов и ягод, ряд пищевых добавок (красители, ароматизаторы и др.), которые не могут являться эквивалентом натуральному сырьевому компоненту.

Целью данных исследований являлось определение функционально-технологических свойств крахмальных полисахаридов концентратов киселей из природного сырья, не требующих термической обработки и сравнительная оценка их с аналоговыми готовыми блюдами.

Объектами исследований являлись:

- кисели торговой марки «Компас здоровья», состоящие из природного сырья (толокна, овсяной муки и других натуральных компонентов);
- продукт «Овсяный завтрак» торговой марки «Velle», наиболее приближенный по составу и органолептическим показателям к густому киселю, аналог аутентичной русской кухни;
- готовые кисели торговой марки «ПРОСТО».

Методы исследований: микроскопирование с использованием полнофункционального стереомикроскопа с дополнительным каналом для регистрации изображений через видео-окуляр, органолептическая оценка проводилась профильным методом в соответствии с ГОСТ Р ИСО 5492-2005 и ГОСТ ISO 13299-2015 Органолептический анализ. Методология. Общее руководство по составлению органолептического профиля.

Исследование свойств, приготовленных киселей, в том числе и микроскопия образцов, показала, что предложенный производителем способ приготовления не

позволяет образовать характерную для киселей вязко-пластичную консистенцию. Большинство зерен крахмала сохранили свою нативную форму и находятся в стадии набухания.

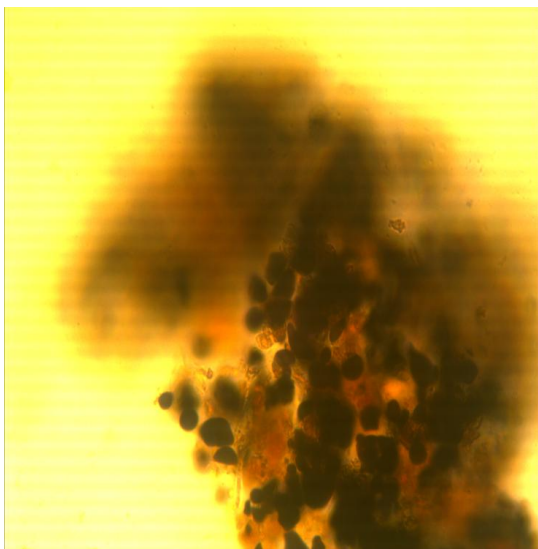


Рис. 1. Микроскопия киселя торговой марки «Компас здоровья» приготовленного по способу, предложенному производителем.

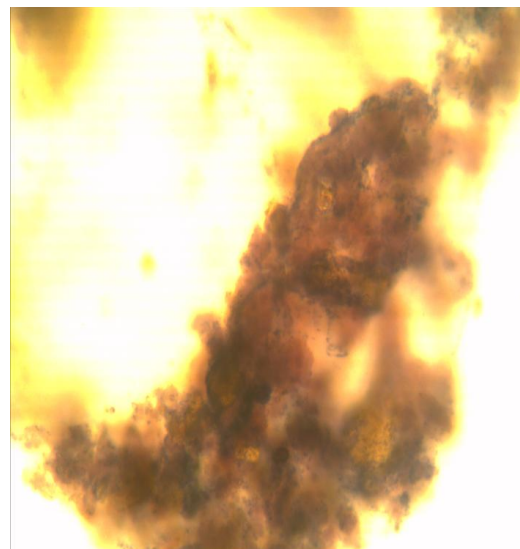


Рис. 2. Микроскопия киселя торговой марки «Компас здоровья» после доведения до кипения.

Частичное окрашивание поля вокруг зерен в темно синий и красно-фиолетовый цвет свидетельствует о начале клейстеризации амилозы и амилопектина, составляющих крахмал, при этом следует отметить, наличие пустых мест в поле микроскопирования. На рисунке 2 представлен образец киселя марки «Компас здоровья» после изменения условий приготовления (доведение до кипения после заваривания). Очевидно, что зерна крахмала, определяемые в первом образце, отсутствуют. Сине-фиолетовое окрашивание свидетельствует о формировании амилозно-амилопектинового комплекса, образующего вязкий студень. Наличие пространства в поле зрения, позволяет утверждать, что система не достигает однородности и остается в промежуточном состоянии между суспензией и гелем.

Для сравнения характеристик крахмальных полисахаридов проведена микроскопия образцов готовых продуктов, реализуемых населению через розничную сеть. Максимально по функционально-технологическим свойствам густым киселям соответствует продукт «Velle» овсяный завтрак (рисунок 3). Студенистая консистенция видна в структуре продукта, при этом преобладающим является синее окрашивание, характерное для амилозы. Следует отметить, что прослеживаются и целые зерна крахмала неправильной формы. Это говорит о неполной клейстеризации, что может влиять также на усвоение полисахарида в целом.

Интерес представляет результаты микроскопии готового киселя торговой марки «ПРОСТО» (рисунок 4). Необходимо отметить отсутствие клейстеризации в целом, зерна крахмала набухшие, неправильной формы, при этом выхода амилозы и амилопектина из зерна не наблюдается. Видимо начальной стадией клейстеризации можно объяснить незначительную вязкость продукта. Исходя из картины микроскопирования готового продукта, возникает сомнение о возможности профилактического действия данного продукта на ЖКТ человека.

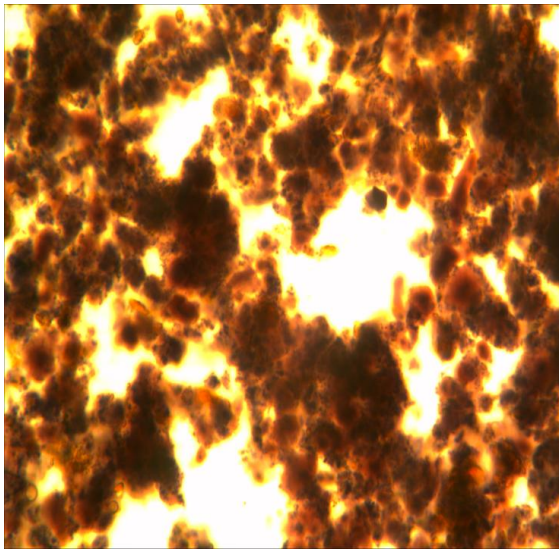


Рис. 3. Микроскопия продукта «Овсяный завтрак» торговой марки «Velle».

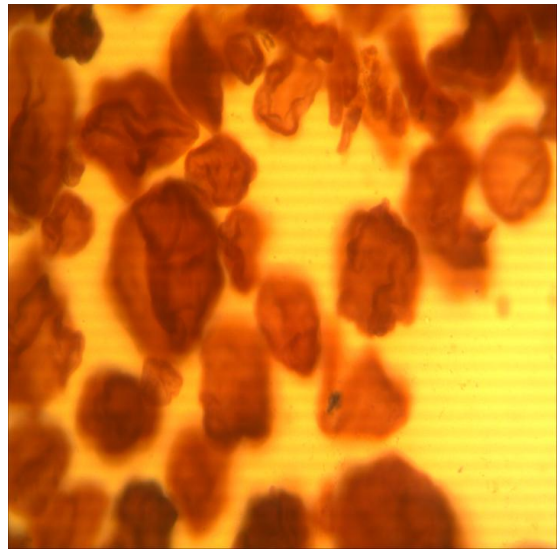


Рис. 4. Микроскопия готового киселя торговой марки «ПРОСТО».

Исходя из полученных результатов можно сделать следующие выводы:

- наиболее правильно с точки зрения функционально-технологических свойств крахмала произведен продукт «Овсяный завтрак» торговой марки «Velle», обладая слизистой консистенцией и практически полностью прошедшей стадией клейстеризации природных крахмальных полисахаридов, он способен оказывать функциональное воздействие на ЖКТ человека;

- концентрат киселя торговой марки «Компас здоровья», состоящий полностью из натуральных компонентов не сможет оказывать функциональное воздействие на ЖКТ человека, так как предложенный производителем способ недостаточен для полноценной клейстеризации крахмальных полисахаридов.

В заключении следует отметить, что для создания функционального продукта из природных ингредиентов необходимо учитывать технологические факторы, влияющие на максимальное раскрытие потенциала функционально-технологических свойств природных крахмальных полисахаридов.

#### Литература

1. Шелепина Н.В. Особенности микроструктуры резистентных крахмалов гороха // Товароведение, экспертиза и технология продовольственных товаров. Сборник докладов II межвед. науч.-практ. конф. / Отв. ред. Ю. И. Сидоренко. М.: Издательский комплекс МГУПП. 2009. С.98-101.
2. Резистентный крахмал. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://biohimik.net/lechebnoe-pitanie/uglevody/krakhmal/rezistentnyj-krakhmal>, <http://zozhnik.ru/ustojchivye-kraxmaly-chem-polezny-v-chem-soderzhatsya/> (Дата обращения 20.11.2018).

## ЭКСТРАКЦИЯ ТРИПТОФАНА РАСТВОРАМИ ПОЛИЭТИЛЕНГЛИКОЛЯ

И.В. Федусенко, Э.Н. Валиулина

Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского, г. Саратов, fedusenkoiv@info.sgu.ru

В последние годы в литературе уделяется значительное внимание вопросам изучения условий протекания экстракции биологически активных веществ. Одним из наиболее перспективных направлений исследования в этой области является применение в качестве экстрагентов биологически активных веществ систем на основе водорастворимых полимеров с неорганическими солями [1].

По сравнению с экстракцией традиционными растворителями (алифатическими спиртами, сложными эфирами) у систем с водорастворимыми полимерами в качестве экстрагентов есть одно принципиальное преимущество, позволяющее проводить безреагентную экстракцию биологически активных веществ.

Водорастворимые полимеры способны взаимодействовать в водных средах со многими низко- и высокомолекулярными соединениями. В присутствии водорастворимых полимеров при экстракции  $\alpha$ -аминокислот из водно-солевых растворов образуется вторая жидкая фаза. Скорость фазового разделения системы водорастворимый полимер – водно-солевой раствор зависит от молекулярной массы полимера: с повышением молекулярной массы уменьшается количество полимера, необходимое для образования гетерогенной системы, при этом скорость экстракции возрастает.

Изучали экстракцию триптофана водными растворами полиэтиленгликоля (ПЭГ) с добавками низкомолекулярной неорганической соли сульфата аммония. Выбор ПЭГ в качестве экстрагента обусловлен тем, что это экологически безопасный, высокорастворимый в воде полимер, характеризуется высокой комплексообразующей способностью по отношению к  $\alpha$ -аминокислотам.

Фазовая диаграмма для системы ПЭГ-(NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-H<sub>2</sub>O получена методом титрования водных 1-25 масс.% растворов ПЭГ растворами сульфата аммония с концентрацией 5-20 масс.% до точки помутнения. Точка помутнения определялась визуально и характеризовалась образованием в течение 3-5 минут густого, гелеобразного белого осадка, устойчивого к механическим воздействиям.

На рис. 1 представлена фазовая диаграмма для системы ПЭГ-(NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-H<sub>2</sub>O.

Правая сторона бинальной кривой соответствует гетерогенной системе, левая – гомогенной. Двухфазные системы, состав которых находится в области бинальной кривой, нестабильны. Устойчивость гетерогенной системы ПЭГ-(NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-H<sub>2</sub>O достигается в широком диапазоне концентраций.

Экстракцию триптофана проводили из системы с концентрацией сульфата аммония 10,0 мас.% и концентрацией ПЭГ 11,0 масс.%. Концентрация триптофана в растворе составила  $7,35 \cdot 10^{-5}$  моль/л.

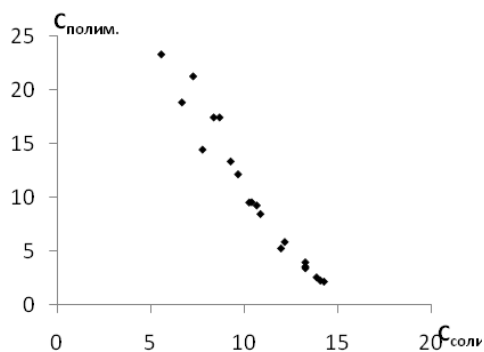


Рис. 1. Фазовая диаграмма системы ПЭГ-(NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-H<sub>2</sub>O-триптофан.

Для количественной характеристики содержания триптофана в каждой из образовавшихся фаз (при длине волны равной 279 нм) снимали УФ-спектры, представленные на рис.2.

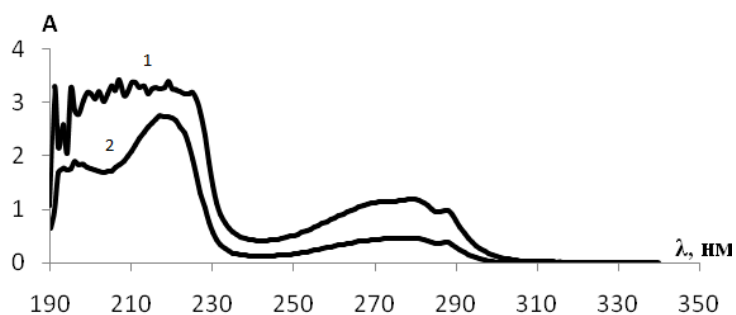


Рис. 2. УФ-спектр водной (1) и полимерной (2) фаз системы ПЭГ-(NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-H<sub>2</sub>O-триптофан.

Полученные данные свидетельствуют о том, что в водную фазу триптофана экстрагируется более чем в 2 раза больше, чем в полимерную.

#### Литература

1. Шляхина Ю.В., Мокшина Н.Я., Хохлов В.Ю., Селеменев В.Ф. // Изв. вузов. Химия и хим. технология. 2006. Т.46. №6. С.20-22.

## ПОЛУЧЕНИЕ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КРЕМНИЙХИТОЗАНСОДЕРЖАЩИХ ГЛИЦЕРОГИДРОГЕЛЕВЫХ ПЛАСТИН

М.С. Шапкарина, Н.О. Гегель, А.Б.Шиповская

Саратовский национальный исследовательский государственный университет  
имени Н.Г. Чернышевского, г. Саратов, Shapkarina.marina@mail.ru

В настоящее время особое место в области биоматериалов занимают гидрогели и гидрогелевые пластины, обладающие собственной биологической активностью, а именно, ранозаживляющим, антибактериальным, гемостатическим и противовоспалительным действием [1-2]. Такие гидрогелевые материалы имеют трехмерную сетчатую структуру и могут значительно набухать в воде и биологических жидкостях [3, 4]. Особенный интерес для создания таких материалов представляют природные полисахариды, например, хитозан (ХТЗ). На основе этого полимера можно получать гибридные органо-неорганические кремнийхитозансодержащие глицерогидрогели с пролонгированным фармакотерапевтическим действием и трансдермальной активностью. Такие гидрогели, в отличие от растворов данного полимера, кинетически стабильны в течение длительного времени (~ 60 сут) [5, 6]. Кроме того, на их основе возможно формирование глицерогидрогелевых материалов в виде пластин [7].

Целью настоящей работы явилось получение кремнийхитозансодержащих глицерогидрогелевых пластин и изучение их физико-химических свойств.

Использовали 5 мас.% водные растворы гидрохлорида хитозана (ХТЗ·HCl) с молекулярной массой 38 кДа (ЗАО «Биопрогресс»), 8 мас.% водные растворы поливинилового спирта (ПВС) со степенью гидролиза 85-99 мольн.% (ООО «Титан»), глицериновые растворы тетраглицеролата кремния  $\text{Si}(\text{OGly})_4 \cdot 3\text{GlyOH}$  (ИОС УрО РАН), дистиллированную воду. В качестве функциональной добавки использовали тетраборат натрия  $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 9\text{GlyOH}$  (ТБН, ОАО «СамараМедПром»). Исследовали гидрогелевые пластины, полученные из смесевых композиций ХТЗ·HCl :  $\text{Si}(\text{OGly})_4 \cdot 3\text{GlyOH}$  : ПВС состава 6 : 0.8 : 4.0, а также с добавкой ТБН состава 6 : 0.8 : 4.0 :  $4 \cdot 10^{-3}$ . Кремнийхитозансодержащие глицерогидрогелевые пластины формовали поливом смесевой гелеобразующей композиции на подложку из инертного материала. Гелеобразование проводили при температуре  $20 \pm 2^\circ\text{C}$  в течение 1–2 сут.

Упругопластические свойства кремнийхитозансодержащих глицерогидрогелевых пластин оценивали на разрывной машине Instron 3342 (Германия) в режиме одноосного растяжения со скоростью 5 мм/мин с нагрузочной ячейкой 500 Н. По полученным данным строили зависимость «нагрузка-удлинение» ( $\sigma = f(\epsilon)$ ). Физико-механические характеристики – разрывное напряжение ( $\sigma_r$ , МПа), относительное удлинение при разрыве ( $\epsilon_r$ , %) и модуль Юнга (E, МПа) – определяли из усредненных деформационных кривых  $\sigma = f(\epsilon)$  с учетом первоначальных геометрических размеров образцов.

Твердую фазу глицерогидрогелевой пластины выделяли методом исчерпывающей экстракции 98% этиловым спиртом в течение 24 ч. Морфологию поверхности образцов оценивали методом сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) на микроскопе MIRA\LMU Tescan (Чехия) при напряжении 8 кV и проводящем токе 60 pA. На образцы напыляли слой золота толщиной 5 нм на установке K450X Carbon Coater (Германия): ток распыления 20 mA, время распыления 1 мин.

На рис. 1 представлены кривые «нагрузка – удлинение»  $\sigma = f(\epsilon)$  исследуемых кремнийхитозансодержащих глицерогидрогелевых пластин. Для всех образцов реализуются зависимости, характерные для мягких пластичных полимерных материалов, не достигающих в условиях растяжения предела текучести. Вынужденная эластичность пластин, вероятно, имеет энтропийную природу, и деформирование образца происходит за счет распрямления свернутых участков макроцепей. При достижении критических



(разрывных) значений  $\sigma_p$  и  $\epsilon_p$  пластина разрушается. После разрыва края пластины имеют практически ровную кромку.

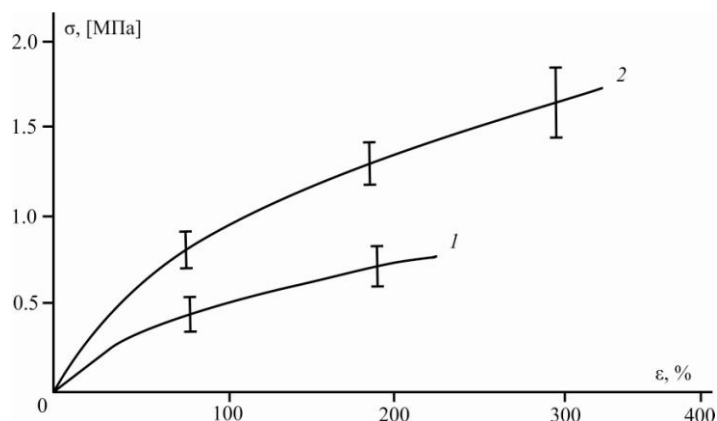


Рис. 1. Кривые «нагрузка–удлинение» при одноосном растяжении кремнийхитозансодержащих глицерогидрогелевых пластин состава ХТЗ·НСl : Si(OGLy)<sub>4</sub> · 3GlyOH : ПВС = 6 : 0.8 : 4.0 (1) и ХТЗ·НСl : Si(OGLy)<sub>4</sub> · 3GlyOH : ПВС : ТБН = 6 : 0.8 : 4.0 : 4·10<sup>-3</sup> (2).

Анализ физико-механических характеристик кремнийхитозансодержащих глицерогидрогелевых пластин показал, что значения  $\sigma_p$ ,  $\epsilon_p$  и  $E$  зависят от состава смеси (табл.). Введение функциональной добавки ТБН повышает физико-механические параметры образца. Наиболее отчетливо это наблюдается для величин  $\sigma_p$  и  $E$ . Из литературы известно, что в водном растворе между ПВС и ТБН образуются меж- и внутримолекулярные поперечные связи [8]. Возможно, что возрастание физико-механических характеристик пластин с добавкой ТБН обусловлено повышением плотности трехмерной пространственной сетки глицерогидрогеля.

Таблица

Физико-механические характеристики кремнийхитозансодержащих глицерогидрогелевых пластин

Состав глицерогидрогелевой пластины		Физико-механические параметры		
ХТЗ·НСl : Si(OGLy) <sub>4</sub> · 3GlyOH : ПВС	ТБН	$\epsilon_p$ , %	$\sigma_p$ , МПа	$E$ , МПа
6 : 0.8 : 4.0	–	243±30	0.77±0.1	0.70±0.1
	4·10 <sup>-3</sup>	314±90	1.76±0.3	1.28±0.2

Методом СЭМ визуализирована морфоструктура твердой фазы полученных кремнийхитозансодержащих глицерогидрогелевых пластин (рис. 2).

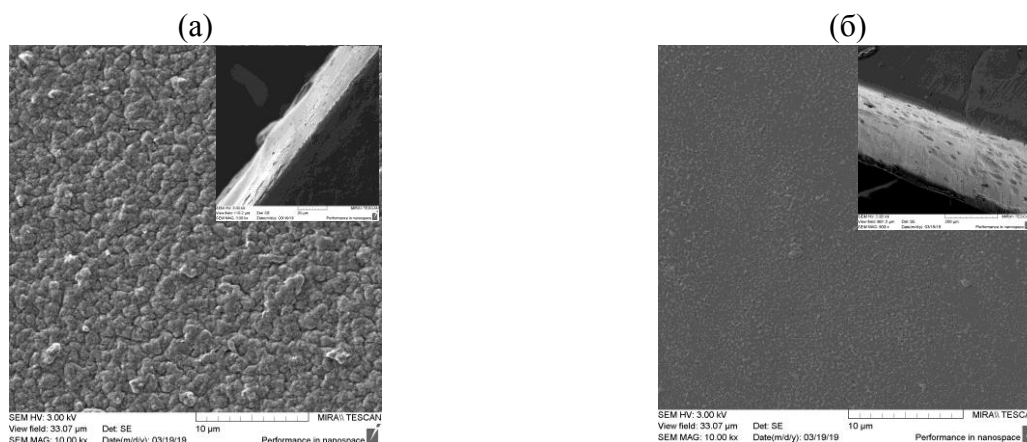


Рис. 2. СЭМ-микроскопия поверхности и скола (вставка) твердой фазы глицерогидрогелевых пластин состава ХТЗ·НСl : Si(OGLy)<sub>4</sub> · 3GlyOH : ПВС = 6 : 0.8 : 4.0 (а) и ХТЗ·НСl : Si(OGLy)<sub>4</sub> · 3GlyOH : ПВС : ТБН = 6 : 0.8 : 4.0 : 4·10<sup>-3</sup> (б).

Видно, что поверхность глицерогидрогелевой пластины без добавки ТБН характеризуется разветвленным шероховатым рельефом, при этом скол показывает гладкую внутреннюю поверхность (рис. 2 а). Введение в формовочную композицию ТБН приводит к сглаживанию поверхностного рельефа образца (рис. 2 б).

Таким образом, в работе показана возможность формирования кремнийхитозансодержащих глицерогидрогелевых материалов в виде пластин с высокими физико-механическими свойствами. Введение в смесевую композицию функциональной добавки тетрабората натрия приводит к получению более прочных и эластичных образцов.

#### Литература

1. Gu Z., Huang K., Luo Y., Zhang L., Kuang T., Chen Z., Liao G. Double network hydrogel for to engineering // Wiley Interdiscip. Rev.: Nanomed. and Nanobiotechnol. 2018. Vol.10. №6. 1520 p.
2. Sudha P.N., Gomathi T., Aisverya S. Recent research in the applications of chitin, chitosan and oligosaccharides // In book: Green polymers and Environmental Pollution control. Editors: Khalaf M.N. Apple Academic Press Inc. 2015. P.303-333.
3. Berger J., Reist M., Mayer J.M., Felt O., Peppas N.A., Gurny R. Structure and interactions in covalently and ionically crosslinked chitosan hydrogels for biomedical applications // Eur. J. Pharmac. Biopharmac. 2004. Vol.57. №1. P.19-34.
4. Aggarwal G., Nagpal M. Pharmaceutical polymer gels in drug delivery // In book: Polymer Gels. Editors: Thakur V., Thakur M., Voicu S. Singapore: Springer. 2018. P.249-284.
5. Шапкарина М.С., Гегель Н.О., Шиповская А.Б. Реологические свойства кремнийхитозансодержащих глицерогидрогелей // Тез. докл. IV Всероссийск. молодежной конф. «Достижения молодых ученых: химические науки». Уфа: РИЦ БашГУ. 2018. С.409.
6. Шапкарина М.С., Гегель Н.О. Влияние функциональной добавки на стабильность вязкостных свойств кремний хитозансодержащих глицерогидрогелей // Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии: Межвуз. сборник науч. трудов XIII Всероссийск. конф. молодых ученых с международ. участием. Саратов: Изд-во «Саратовский источник». 2018. С.137-139.
7. Gegel N.O., Zhuravleva Yu.Yu., Shipovskaya A.B., Malinkina O.N., Zudina I.V. Influence of chitosan ascorbate chirality on the gelation kinetics and properties of silicon-chitosan-containing glycerohydrogels // Polymers. 2018. Vol.10. №3. P.259-275.
8. Lin H.L., Yu T.L., Cheng C.H. Reentrant behavior of poly(vinyl alcohol)-borax semidilute aqueous solutions // Colloid Polym. Sci. 2000. Vol.278. №3. P.187-194.

# ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КРЕМНИЙХИТОЗАНСОДЕРЖАЩИХ ГЛИЦЕРОГИДРОГЕЛЕВЫХ ПЛАСТИН

Д.А. Швыдкова, О.Н. Малинкина, А.Б. Шиповская

ФГБОУ ВО Саратовский национальный исследовательский  
государственный университет имени Н.Г. Чернышевского, г. Саратов,  
dashik19997@mail.ru

Кремнийхитозансодержащие глицерогидрогели в виде тонких золь-гель пластин являются перспективными атравматичными материалами регенеративной медицины [1]. К преимуществам получения таких гибридных гидрогелей относятся одностадийность золь-гель процесса, отсутствие сшивающего агента и катализатора, мягкие условия синтеза, биосовместимость и биологическая активность и используемых компонентов [2].

Целью настоящего исследования являлось получение органо-неорганических глицерогидрогелевых пластин на основе хитозана, поливинилового спирта и тетраглицеролата кремния с добавкой тетрабората натрия, изучение их физико-химических свойств.

Объектами исследования являлись: гелеобразующая композиция на основе хитозана, поливинилового спирта, тетраглицеролата кремния и добавки тетрабората натрия; кремнийхитозансодержащая глицерогидрогелевая пластина и выделенная из нее твердая фаза. Использовали низкомолекулярный хитозан в форме гидрохлорида (ХТЗнм) и высокомолекулярный хитозан (ХТЗвм) (ЗАО «Биопрогресс», РФ) со средневязкостной молекулярной массой 38 и 200 кДа и близкой степени деацетилирования  $80 \pm 2$  мольн.%; 70% гликолевую кислоту (ГлК, Sigma Aldrich, США); поливиниловый спирт со степенью гидролиза 85-99 мольн.% (ПВС, ООО «Титан», РФ); тетраглицеролат кремния  $\text{Si}(\text{OGly})_4 \cdot 3\text{GlyOH}$  (ИОС УрО РАН, РФ); тетраборат натрия  $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 9\text{GlyOH}$  (ТБН, ОАО «СамараМедПром», РФ), дистиллированную воду.

Водные растворы ХТЗнм и водно-кислотные растворы ХТЗвм с концентрацией полимера 5.0 и 4.0 мас.% получали растворением навески воздушно-сухого порошка хитозана в дистиллированной воде или 1.5% ГлК. Водный раствор ПВС с концентрацией полимера 8 мас.% готовили при помощи СВЧ-излучения в течение 2 мин. Гелеобразующую композицию получали последовательным смешением растворов низко- и высокомолекулярного хитозана, ПВС, глицеринового раствора  $\text{Si}(\text{OGly})_4$  и добавки ТБН. Формирование пластин проводили на горизонтальной подложке из инертного материала в течение 1 сут при  $20 \pm 2^\circ\text{C}$ . Из полученных кремнийхитозансодержащих глицерогидрогелей выделяли твердую фазу методом исчерпывающей экстракции в 95.6% этиловом спирте в течение 24 ч.

Фотографии образцов получали цифровым фотоаппаратом SONY  $\alpha 55$  с КМОП-матрицей APS-C с разрешением 14 мегапикселей.

Морфологию поверхности твердой фазы оценивали методом сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) на сканирующем электронном микроскопе MIRA\\LMU (Tescan, Чехия) при напряжении 8 кV и проводящем токе 60 pA. На образец напыляли слой золота толщиной 5 нм на установке K450X Carbon Coater (Германия).

Изучение сорбционных свойств проводили гравиметрически в среде сорбата (жидкость, пар) в статических условиях при  $20 \pm 2^\circ\text{C}$ . В качестве сорбата использовали 0.5 Н HCl (pH=1.1), дистиллированную воду (pH=6.5) и фосфатный буфер (pH=7.4). Процесс сорбции характеризовали величиной степени сорбции ( $C_c$ , мас.%).

Упругопластические свойства оценивали на разрывной машине Instron 3342 (Германия) в режиме одноосного растяжения со скоростью 10 мм/мин, ячейка нагружения 500 Н. Образцы имели форму пластин, рабочую длину 3 см, ширину – 1 см, толщину –  $0.65 \pm 0.15$  мм. Физико-механические характеристики – разрывное напряжение ( $\sigma_p$ , МПа), относительное удлинение при разрыве ( $\epsilon_p$ , %) и модуль Юнга (E, МПа) – определяли из

усредненных деформационных кривых «нагрузка–удлинение» ( $\sigma - \epsilon$ ), получаемых для 5–6 образцов, с учетом их первоначальных геометрических размеров. Статистическая обработка данных выполнялась с использованием пакета прикладных компьютерных программ BLUEHILL-3 INSTRON. Толщину пластин определяли микрометром Electronic Digital Outside Micrometer CT 200-521 (Китай), цена деления 10 мкм.

В предыдущем исследовании было определено оптимальное массовое соотношение компонентов гелеобразующей системы ХТЗ :  $\text{Si}(\text{OGly})_4 \cdot 3 \text{GlyOH}$  : ПВС = 2.8 : 14.2 : 2.3, а также массовое соотношение ТБН/ПВС  $\sim (7-8) \cdot 10^{-3}$ , позволяющее получать глицерогидрогелевый материал в виде пластин, удовлетворяющий требованиям перевязочных средств пластырного типа [3].

При проведении эксперимента отмечено влияние на свойства глицерогидрогелевых пластин молекулярной массы хитозана [4]. Учитывая полученные результаты в настоящей работе в качестве хитозансодержащей компоненты использовали смесь низко- и высокомолекулярного хитозана (1:1).

Показано, что в результате протекания золь-гель процесса формируется формоустойчивая эластичная пластина. На рис. 1 а представлена типичная фотография полученной тонкопленочной пластины. Проведенный анализ морфологии поверхности выделенной твердой фазы пластины методом СЭМ показал неоднородную зернисто-агрегированную структуру (рис. 1 б).

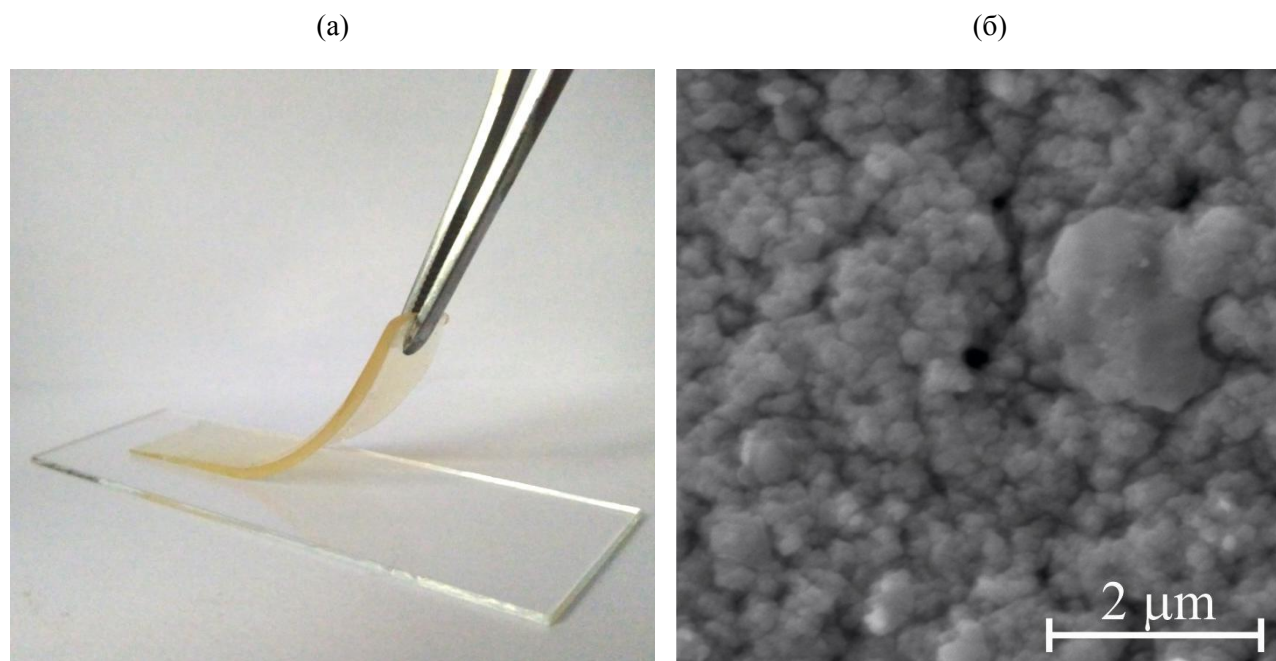
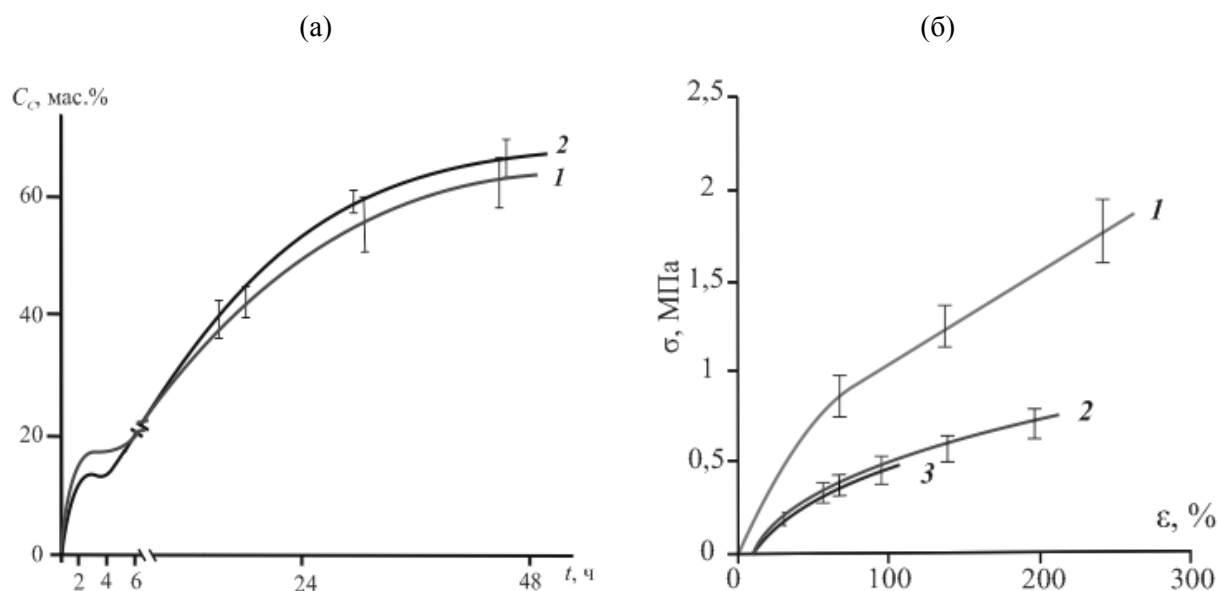


Рис. 1. Внешний вид глицерогидрогелевой пластины (а) и СЭМ-изображение морфологии поверхности выделенной твердой фазы (б).

Иммерсионным методом установлено, что в жидкой среде сорбатов, имитирующих биологические жидкости, наблюдается рН-зависимое набухание образцов, характерное для физически сшитых гидрогелей. Так, в среде с нейтральным рН пластины имеют наибольшее значение максимальной степени сорбции, чем в среде с рН=1.1 и 7.4.

характер (рис. 2 а). Так, наблюд сорбата в течение 2-6 ч. Поскольку сорбционное поведение зависит от прочности взаимодействия между полимерной матрицей и молекулами подвижной фазы, очевидно, что поверхность пластин имеет большое число активных гидрофильных центров сорбции.



H<sub>2</sub>O (1) и 0.5N HCl (2); (б) – кривые «нагрузка–удлинение» при одноосном растяжении исходной пластины (1) и сорбиравш ей пары H<sub>2</sub>O (2) и 0.5N HCl (3).

Для исследуемых образцов пластин реализуются кривые «нагрузка–удлинение», характерные для мягких пластичных полимерных материалов, не достигающих в условиях растяжения предела текучести (рис. 2 б). На кривой растяжения имеются участки упругой и вынужденно-эластической деформации, реализующиеся, вероятно, за счет распрямления свернутых участков макроцепей. Такое деформационное поведение подтверждает отсутствие ковалентных швов между полимерной системой и неорганической сеткой  $\equiv\text{Si}-\text{O}-\text{Si}\equiv$  связей.

H<sub>2</sub>O и HCl в течение 2 ч, показало, что сорбция сопровождается снижением значений физико-механических параметров ( $\sigma_p$ ,  $\epsilon_p$ ). Кривые растяжения в сравнении с исходными образцами, так же имеют участки упругой и вынужденно-эластической деформации, однако существенно уменьшается протяженность этих участков, особенно упругой составляющей, что отражается в снижении значения модуля Юнга. Стоит отметить, что сорбция на H<sub>2</sub>O.

Таким образом, одностадийным золь-гель синтезом в водно-глицериновой среде получен органо-неорганический гидрогелевый материал в виде пластины на основе низко- и высокомолекулярного хитозана с удовлетворительными физико-химическими, сорбционными и морфологическими свойствами, имеющий перспективное биомедицинское назначение.

#### Литература

1. Gaharwar A.K., Peppas N.A., Khademhosseini A. // *Biotechnol. Bioeng.* 2014. Vol.111. №3. P.441-453.
2. Шадрина Е.В., Малинкина О.Н., Хонина Т.Г., Шиповская А.Б., Фомина В.И., Ларченко Е.Ю., Попова Н.А., Зырянова И.Г., Ларионова Л.П. // *Изв. Академ. наук. Сер. Химич.* 2015. №7. С.1633-1639.
3. Швыдкова Д.А., Малинкина О.Н., Шиповская А.Б. // Тез. докл. IV Всероссийск. молодежной конф. «Достижения молодых ученых: химические науки». Уфа: РИЦ БашГУ. 2018. С.506.
4. Швыдкова Д.А., Малинкина О.Н. // *Совр. пробл. теор. эксперим. химии.* 2018. С.140-142.

## БИОСТИМУЛЯТОРЫ НА ОСНОВЕ ХИТОЗАНА В АГРОТЕХНОЛОГИЯХ

К.М. Шипенюк, Т.Н. Луговицкая, А.Б. Шиповская

Саратовский национальный исследовательский государственный университет  
имени Н.Г. Чернышевского, г. Саратов  
kshipenok@gmail.com

Современные проблемы с энергетическими и продовольственными ресурсами, а также глобальные климатические изменения оказали негативное воздействие на биосферные процессы в целом и конкретно на состояние и развитие экосистем, составным звеном которых являются сельскохозяйственные растения, птицы и животные [1]. В связи с этим адаптивные и защитные системы живых организмов не всегда справляются со всей совокупностью действующих на них стресс-факторов. Повысить адаптивный потенциал живых организмов, обитающих в экстремальных условиях среды, возможно применением биологически активных веществ (БАВ). Изучение особенностей их состава и свойств для разработки антистрессовых препаратов позволит создать новые эффективные средства для профилактики и повышения стрессоустойчивости.

В последние десятилетия наибольшим спросом пользуются БАВ природного происхождения. Их преимуществом является, прежде всего, безвредность, широкий спектр биологического действия, возможность постоянного применения без развития резистентности. Особое внимание среди природных БАВ занимают комплексы адаптогенного, иммуномодуляторного, антибиотического, действия на основе аминополисахарида хитозана [2]. Рассмотрим основные биологически активные хитозансодержащие препараты, выпускаемые в промышленных масштабах.

**Экогель (ООО «Биохимические Технологии», г. Москва)** – стимулятор роста и развития растений (основное действующее вещество – лактат хитозана), полученный по технологии магнитного структурирования и обогащения препарата ионами серебра [3]. Используется как активатор корнеобразования, болезнеустойчивости культур открытого и защищенного грунта, способствующий антистрессовой устойчивости растений при неблагоприятных внешних воздействиях, в том числе после обработки пестицидами. Является индуктором иммунной системы, обладает фунгицидными свойствами. Рекомендуются для обработки семян, корневого и внекорневого внесения в период вегетации растений. Используется как в чистом виде, так и в баковых смесях с пестицидами и агрохимикатами (кроме щелочных растворов и суспензий). Не вызывает устойчивости к действующему веществу у патогенных микроорганизмов, безопасен для человека и насекомых-опылителей, совместим с большинством водорастворимых удобрений и средств защиты растений.

**Слокс-эко (ООО Алтом-Консульт, г. Барнаул)** – органическое удобрение для внекорневой подкормки и профилактической защиты растений от возбудителей болезней и стрессов [4]. Изготавливается из ракообразных, обитающих в лиманах и солёных озёрах. Используется как стимулятор роста растений открытого и защищенного грунта, комнатных растений и рассады. Препятствует испарению воды и восстанавливает клетки растительных организмов.

**Амулет (ТПК «Техноэкспорт», г. Москва)** – активатор корнеобразования и роста растений [5]. Таблетированная форма этой добавки содержит хитозан, янтарную кислоту, глюкозу, кальций стеариновокислый и пищевую соду. Препарат обладает полифункциональным действием и может быть использован в промышленном растениеводстве, лесном и плодовом хозяйствах, на приусадебных участках. Преимуществом препарата является удобная форма выпуска.

**Фитохит (ОАО «АКВАТЕХНОПАРК НАРА», ИНЕОС, ВИЗР, ООО «НПК ХИТЭК-21», г. Москва)** – биологически активная добавка (смесь лактата хитозана с гормоном роста и тебуконазолом) для повышения урожайности и защиты ярового ячменя от

пыльной головни, сетчатой пятнистости, гелиминтоспориозно-фузариозной корневой гнили. Комплексное применение добавки и минеральных удобрений оптимизирует фитосанитарную обстановку в агроценозе и увеличивает урожайность ячменя в несколько раз [6].

Известна биологически активная добавка в виде **порошка хитозана** (Китай). Используется в сельском хозяйстве для предпосевной подготовки семян и стимуляции роста растений, а также в качестве экологически чистого биопестицида, повышающего врожденную способность растений к защите от грибковых инфекций. Возможно применение порошка в качестве кормовой добавки для повышения иммунитета животных.

**ООО «Биопрогресс» (Московская область, г. Щелково)** выпускает три препарата на основе хитозана для растениеводства и животноводства [7].

**АгроХит** – препарат для увеличения зеленой массы и урожайности картофеля и яблонь. Повышает устойчивость картофеля к бактериальным и грибковым заболеваниям, включая паршу, альтернариоз и фитофтороз, увеличивает выход здорового урожая и повышает сроки хранения. Стимулирует рост побегов и корнеобразование у саженцев яблонь, повышает болезнестойчивость древесины, стимулирует лигнификацию пораженных участков коры. Высокая ризогенная активность препарата обнаружена также на черенках вишни, сливы, груши, смородины, крыжовника, облепихи. Препарат успешно испытан на тепличных культурах огурцов, томатов и зеленных культурах.

**Хитозан гелевый** – 2-3 мас.% раствор высокомолекулярного хитозана в уксусной кислоте. Используется в качестве энтеросорбента при заболеваниях желудочно-кишечного тракта телят и поросят, средства выведения тяжелых металлов и радионуклидов из организма животных, кормовой добавки для борьбы с микотоксикозами птицы. Возможно использование для повышения урожайности растений.

**Сукцинат хитозана водорастворимый** получают из хитозана краба путем взаимодействия с янтарным ангидридом. Выпускается в виде порошка сублимационной или распылительной сушки. Применяется в животноводстве для повышения резистентности животных к инфекционным заболеваниям. Имеются сведения об эффективности данного производного для предпосевной обработки семян [8].

Таким образом, на сегодняшний день рынок биологически активных добавок на основе хитозана для агротехнологии России достаточно разнообразен. Препараты на основе хитозана экологически безопасны, биологически активны в отношении сельскохозяйственных растений и животных и, соответственно, достаточно перспективны для создания еще более высокоэффективных композиций.

#### Литература

1. Яхин О.И., Лубянов А.А., Яхин И.А. // Агротехнический вестник. 2016. №1. С.15-21.
2. Баданова Е.Г., Давлетбаев И.М., Сироткин А.С. // Вестник технологич. ун-та. 2016. Т.19. №16. С.89-95.
3. Щеулова Е.И. // ГАВРИШ. 2014. №1. С.61-21.
4. Интернет-ресурс: <https://argo-tema.ru/article-7017.html>
5. Интернет-ресурс: <https://www.technoexport.ru/household/catalog/herb-protection/rooting-stimulants/amulet>.
6. Тарасова А.М. // Защита и карантин растений. 2007. №9. С.43-44.
7. Интернет-ресурс: <http://bioprogress.ru>.
8. Бабунова М.В., Заиков Г.Е., Захаров В.П., Жукова А.Н. // Вестник ВолГУ. Сер.11. Естественные науки. 2015. №1. С.8-14.

**Секция  
«Биоэлектрохимические  
и электрохимические  
способы преобразования  
энергии»**



# Устные доклады

## ВЛИЯНИЕ ДОБАВОК НАНОСТРУКТУРИРОВАННОГО УГЛЕРОДА К АКТИВНОЙ МАССЕ ОТРИЦАТЕЛЬНОЙ ЭЛЕКТРОДА СВИНЦОВО-КИСЛОТНОГО АККУМУЛЯТОРА: ИЗУЧЕНИЕ МЕТОДОМ ИМПЕДАНСНОЙ СПЕКТРОСКОПИИ

С.Д. Гриценко, М.М. Бурашникова, Т.С. Храмова, В.О. Данилова

Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского, г. Саратов, stas-gricenko@mail.ru

Свинцово-кислотные аккумуляторы (СКА) являются бесспорными лидерами в области автомобильных, стационарных и тяговых аккумуляторов. Свинцово-кислотные батареи имеют высокую мощность, надежны и легко производятся.

В настоящее время основные усилия исследователей сосредоточены на разработке герметичных свинцово-кислотных аккумуляторов (ГСКА) для новых видов транспорта (электромобили и гибридные электромобили).

В данном приложении нерешенной является такая проблема ГСКА, как высокоскоростная частичнозарядная нагрузка. В условиях высокоскоростного заряда и постоянного недозаряда (high-rate partial-state-of-charge (HRPSoC)) происходит необратимая сульфатация отрицательной активной массы (эффект преждевременной потери емкости ППЕ-3 (PCL-3)), что значительно ограничивает срок службы ГСКА [1].

Актуальным направлением решения проблемы необратимой сульфатации отрицательной активной массы является поиск добавок в активную массу, в частности добавок различных типов углерода.

Целью данной работы было изучение структурных и электрохимических свойств отрицательного электрода с добавками углерода для свинцово-кислотного аккумулятора.

В качестве углеродных добавок в отрицательную массу свинцового электрода использовались многостенные углеродные нанотрубки с диаметром от 16 до 65 нм («Арт-нано» марки НСУ «С» (ТУ БУ 690654933.001.-2011)) и многослойный графен с толщиной слоя 20-30 нм («Арт-нано ГТ» (ТУ БУ 691460594.004-2017), и их модификации, полученные путём обработки озоном и диметилформамидом (производитель ООО «Перспективные исследования и технологии, Беларусь»).

Тестирование исследуемых электродов проводилось в свинцово-кислотных ячейках с одним отрицательным и двумя положительными электродами, разделенных между собой абсорбтивно-стеклянными матричными сепараторами (фирма-производитель Hollingsworth and Vose, США). Электролитом служил раствор серной кислоты ( $d=1.28 \text{ г}\cdot\text{см}^{-3}$ ). Циклирование ячеек проводилось гальваностатическим способом. Величины разрядной ёмкости исследуемых электродов представлены в таблице 1.

Было получено, что введение углеродных добавок в количестве 1 мас. % увеличивает разрядную емкость, коэффициент использования отрицательной активной массы (ОАМ) и количество циклов при испытаниях в условиях HRPSoC.

Изучение морфологии поверхности отрицательных электродов методом СЭМ показало, что активная масса электродов с углеродными добавками характеризуется наличием округленных кристаллов более мелких размеров по сравнению с контрольным вариантом, что связано с внедрением частиц углерода в объем активной массы.

Макроструктура исследуемых электродов определялась методом контактной эталонной порометрии (КЭП). При введении углеродных добавок происходит перераспределение пор по радиусам отрицательной активной массы: увеличивается

доля пор с радиусом меньше 0.1 мкм и уменьшается доля пор в диапазоне 0.1-1.0 мкм. Также наблюдается увеличение общей пористости и удельной поверхности электродов.

Таблица 1.

Разрядные характеристики отрицательных электродов с различными углеродными добавками в количестве 1.0 мас.% по отношению к количеству свинцового порошка на различных циклах.

$I_{\text{заряд}} = I_{\text{разряд}} = 100 \text{ мА}$ , общая площадь электрода с двух сторон  $S_{\text{эл}} = 19.7 \pm 0.5 \text{ см}^2$

Тип добавки	Номер цикла				
	1	2	3	4	5
	Q, А·ч·г <sup>-1</sup>				
-	0.162±0.001	0.132±0.003	0.13±0.01	0.12±0.01	0.12±0.01
«ГТ»	0.172±0.005	0.149±0.004	0.1535±0.003	0.148±0.004	0.1412
«ГТ-О <sub>3</sub> »	0.17±0.01	0.16±0.01	0.155±0.006	0.146±0.008	0.142±0.007
«ГТ-ДМФА»	0.17±0.02	0.165±0.009	0.166±0.008	0.16±0.01	0.162±0.008
«НСУ»	0.176±0.005	0.171±0.005	0.168±0.06	0.163±0.009	0.163±0.008
«НСУ-О <sub>3</sub> »	0.153±0.003	0.154±0.002	0.152±0.004	0.146±0.002	0.148±0.003
«НСУ-ДМФА»	0.159±0.006	0.138±0.009	0.141±0.009	0.13±0.01	0.120±0.005

Методом импедансной спектроскопии были изучены процессы, протекающие на отрицательном электроде. Результаты показали, что импеданс контрольного варианта электрода отличается от электродов с добавкой углерода в заряженном состоянии. Кривые Найквиста для контрольного варианта включают в себя одну индуктивную и две емкостные полуокружности, в то время как кривые для электродов с углеродными добавками включают в себя только емкостные полуокружности.

Был предложен ряд эквивалентных схем, которые позволяют аппроксимировать полученные частотные зависимости. Моделированием в программном комплексе ZView<sup>®</sup> 3.0a было получено, что наиболее точная аппроксимация достигается при использовании эквивалентной схемы, включающей омическое сопротивление R1, последовательно соединенное с блоком C1-R2, с параллельным вложением блока CPE1-R3. Предложенная схема представлена на рисунке 1. Блок C1-R2, моделирующий высокочастотную часть спектра, был отнесен к образованию тонкой плотно прилегающей пленки сульфата свинца, а блок CPE1-R3, отвечающий за низкочастотную часть спектра, связывался с пористой структурой электродов.

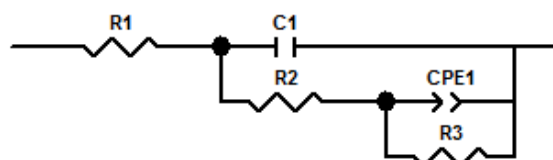


Рис. 1. Эквивалентная схема, используемая для подгонки спектров отрицательных электродов с содержанием углеродных добавок в заряженном состоянии в диапазоне частот 355 – 0.009 Гц.

Расчет элементов предложенной эквивалентной схемы показал изменение значений сопротивления R3, связанное с пористой структурой электродов.

#### Литература

1. Pavlov D. Lead-Acid Batteries: Science and Technology // Elsevier. 2011.

**ПУТИ И СПОСОБЫ РЕШЕНИЯ ПОВЫШЕНИЯ ЕМКОСТИ КАТОДНОГО  
МАТРИАЛА В ЛИТИЙ-ИОННОМ АККУМУЛЯТОРЕ СИСТЕМЫ  
LiLaAl/LiClO<sub>4</sub>/LiLaMnOF(C<sub>60</sub>)<sub>n</sub>**

Е.С. Гусева, С.С. Попова

Саратовский государственный технический университет имени Ю. А. Гагарина  
Энгельсский технологический институт, г. Энгельс, kett-lada@mail.ru, tepeti@mail.ru

Производство литий-ионных аккумуляторов (ЛИА) – одно из самых прогрессивно развивающихся направлений в области автономных источников питания. [1-2].

Удельная мощность и стоимость литий-ионного аккумулятора, в основном, зависит от состава, структуры материал катода, так как именно они определяют кинетику и механизм электрохимических превращений на катоде, величину сопротивления диффузии в твердой фазе материала катода и реакции переноса заряда и технологии его изготовления.

В настоящей работе стояла задача получить катодный материал на основе диоксидно-марганцевого электрода путем модифицирования его состава, структуры и электрохимических свойств, путем электрохимического синтеза в апротонных органических растворах солей редкоземельных элементов, содержащих фуллерен и фторид-ионы, обладающих выраженной донорной и акцепторной способностью ко всем компонентам электролита разрабатываемого состава и выявить его преимущества по емкостным характеристикам, по сравнению с традиционной системой Li/MnO<sub>2</sub> [3-4].

Таблица 1.

Элементный состав синтезированных материалов на основе MnO<sub>2</sub>

Материал электрода	C (%)	Mn (%)	O (%)	La (%)	F (%)
MnO <sub>2</sub>	3,44	79,28	17,28	-	-
La <sub>y</sub> MnO <sub>2</sub>	3,54	75,58	20,38	0,5	-
La <sub>y</sub> Mn <sub>1-y</sub> O <sub>2</sub> (C <sub>60</sub> ) <sub>n</sub>	9,05	68,14	18,00	4,80	-
La <sub>y</sub> Mn <sub>1-y</sub> O <sub>2-δ</sub> F <sub>δ</sub>	5,13	62,09	16,23	5,1	11,45
La <sub>y</sub> Mn <sub>1-y</sub> O <sub>2-δ</sub> F <sub>δ</sub> (C <sub>60</sub> ) <sub>n</sub>	20,28	19,22	15,51	23,8	21,18

Наиболее высокие значение емкостных характеристик показывает модифицированный диоксид-марганцевый электрод смешанного состава, где присутствуют сразу три компонента.

Установленный синергетический эффект при взаимном влиянии добавок фуллерена C<sub>60</sub> и фторида лития совместно с катионами La<sup>3+</sup> обоснован протеканием реакций в твердой фазе:

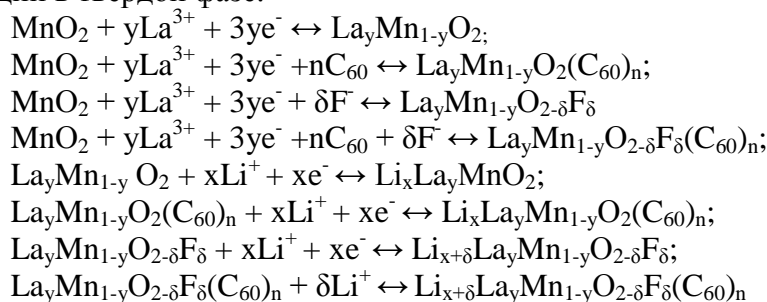


Таблица 2.

Значения удельной емкости заряда/разряда в зависимости от номера цикла при ( $i_p = 0,05 \text{ мА/см}^2$ ), конечный потенциал разряда  $E_p = -(0,2 \pm 0,1) \text{ В}$

Электрод	Номер цикла N	Удельная разрядная емкость $Q_p$ , мАч/г	Отдача по емкости, %
$\text{Li}_x\text{MnO}_2$ ( $E_{\delta/\tau} = -0,38\text{В}$ )	1	218,7	91,1
	100	20,0	8,3
$\text{Li}_x\text{La}_y\text{Mn}_{1-y}\text{O}_2$ ( $E_{\delta/\tau} = -0,72\text{В}$ )	1	173,0	72,1
	100	28,6	11,9
$\text{Li}_x\text{La}_y\text{Mn}_{1-y}\text{O}_{2-\sigma}(\text{C}_{60})_n$ ( $E_{\delta/\tau} = -0,25\text{В}$ )	1	182,5	82
	100	32	13,8
$\text{Li}_x\text{La}_y\text{Mn}_{1-y}\text{O}_{2-\sigma}\text{F}_\sigma$ ( $E_{\delta/\tau} = -0,4\text{В}$ )	1	176	74
	100	33,2	13,8
$\text{Li}_x\text{La}_y\text{Mn}_{1-y}\text{O}_{2-\sigma}\text{F}_\sigma(\text{C}_{60})_n$ ( $E_{\delta/\tau} = -0,42\text{В}$ )	1	180,6	75,2
	100	40,8	17

Полученные данные свидетельствуют о том, что модифицирование ионами лития матричного электрода  $\text{LiMnO}_2$  осуществляется с убыванием степени окисления Mn в соответствии с реакцией  $\text{Mn}^{4+} + e^- \rightarrow \text{Mn}^{3+}$ , а внедряющиеся в малых количествах катионы лантана, встраиваясь в узлы катионной подрешетки  $\text{MnO}_2$ , понижают суммарную валентность марганца в  $\text{MnO}_2$  и тем самым активируют процесс внедрения лития.

Проведенные макетные испытания ЛИА системы  $\text{LiLaAl/LiClO}_4/\text{Li}_x\text{La}_y\text{Mn}_{1-y}\text{O}_{2-\delta}\text{F}_\delta(\text{C}_{60})_n$  показали увеличение ёмкости по сравнению с немодифицированным  $\text{MnO}_2$  «катодом» на 7-8%. Обнаруженное усиление синергетического эффекта при введении в раствор соли лантана и одновременно добавок фуллерена и фторид-ионов, обусловлено сильными акцепторными свойствами фуллеренов по отношению к фторид-ионам и перераспределением зарядов: вследствие адсорбции ионов  $\text{F}^-$  на поверхности сферических молекул  $\text{C}_{60}$  положительные заряды перетекают с внутренней границы на внешнюю границу, в результате усиливаются акцепторные свойства фуллерена по отношению к лантану и литию. Полученные результаты исследований позволяют рекомендовать фторид-ионы в виде солей  $\text{LiF}$ ,  $\text{LaF}_3$  и фуллерены  $\text{C}_{60}$  как эффективные модификаторы, обеспечивающие значительное повышение сохранности заряда и увеличение продолжительности циклирования модифицированного диоксидно-марганцевого электрода по ионам лития.

Проведенные макетные испытания  $\text{Li}_x\text{La}_y\text{Mn}_{1-y}\text{O}_{2-\delta}\text{F}_\delta(\text{C}_{60})_n$  электрода (в ячейке с  $\text{LiLaAl}$  анодом) показали, что пришествие 100 циклов зарядно-разрядная емкость электрода в два раза превышает ёмкость исходного  $\text{MnO}_2$  электрода.

#### Литература

1. Гусева Е.С., Куренкова М.Ю., Касимов К.Р., Попова С.С. Электрохимическая энергетика. 2005. Т.5. №4. С.263-265.
2. Гусева Е.С., Францев Р.К., Попова С.С. Изв. выс. учеб. завед. Химия и химическая технология. 2011. Т.54. №5. С.138-139.
3. Guseva E.S., Development of a cathode material based on the  $\text{Li}_x\text{La}_y\text{Mn}_{1-y}\text{O}_2$  electrode system for lithium ion batteries / E.S. Guseva, R.K. Frantsev and S.S. Popova // Int. J. Corros. Scale Inhib. 2019. Vol.2. P.282-290. doi: 10.17675/2305-6894-2019-8-2-10
4. Guseva E.S. A new technology solution to the problem of increasing the capacity of cathodes in lithium-ion cells of the  $\text{LiLaAl/LiClO}_4/\text{LiLaMnOF}(\text{C}_{60})_n$  system / E.S. Guseva, R.K. Frantsev and S.S. Popova // Int. J. Corros. Scale Inhib. 2019. №2. P.306-311. doi: 10.17675/2305-6894-2019-8-2-12.

# ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИОНИЗАЦИИ КИСЛОРОДА В МАКЕТЕ СВИНЦОВО-КИСЛОТНОГО АККУМУЛЯТОРА С МОДИФИЦИРОВАННЫМ СЕПАРАТОРОМ

А.А. Избасарова, М.М. Бурашникова, К.О. Тарабан

Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени  
Н.Г. Чернышевского, г. Саратов, anya.sapisheva@yandex.ru

Одной из главных задач при модернизации герметизированных, а также формировании герметичных свинцово-кислотных аккумуляторов (ГСКА) является выбор сепарационных материалов, которые смогли бы создать единое межэлектродное пространство, позволяющие достаточно эффективно управлять газодиффузионным потоком.

Сепаратор - это одно из главных составляющих ГСКА, поэтому он должен выполнять следующие функции: абсорбировать электролит, обеспечивать легкий транспорт ионов  $H^+$  и молекул  $H_2O$ , способствовать реализации газовых циклов с помощью рабочих электродов.

Ведь свойства сепаратора главным образом устанавливают срок службы, а также емкостные характеристики ГСКА. К тому же, сепаратор должен быть достаточно гидрофильным, чтобы обеспечить легкий транспорт  $H^+$  и  $H_2O$ , однако часть его пор должна иметь достаточно большой размер и быть свободна от электролита для переноса кислорода и водорода.

Сейчас в основном в качестве сепараторов в ГСКА используются абсорбтивно-стеклянные матрицы (АСМ). Но они не отвечают полностью всем требованиям, предъявляемым к сепараторам ГСКА. Поэтому модифицирование или поиск новых материалов сепараторов весьма актуален. Одним из приоритетных способов модифицирования АСМ сепараторов, с целью управления транспортом кислорода и улучшения компрессионных свойств сепаратора, является использование многослойных сепараторов АСМ-мембранный "сэндвич" с полимерной мембраной.

Целью нашего исследования является получение полимерной мембраны для модифицированного сепаратора, изучение эффективности ионизации в макете свинцово-кислотного аккумулятора с полученными сепараторами.

Для получения мембраны были выбраны следующие полимеры: сополимер тетрафторэтилена с винилидендифторидом (Ф-42 марки В и Л, ООО «ГалоПолимер Кирово-Чепецк», ГОСТ 25428-82), поливинилидендифторид (Ф-2М, ООО «ГалоПолимер Кирово-Чепецк», ТУ 2213-012-13693708-2004) и полистирол (ПС, ПАО «Нижнекамскнефтехим» ТУ 2214-126-05766801-2003). В качестве растворителя был выбран диметилформамид (ДМФА), бутилацетат (БА) и их смесь.

Мембрана была получена методом электроформования на установке NSLAB 200S. Электроформование обладает достаточной воспроизводимостью и удобством, позволяет прогнозировать и контролировать размер получаемых волокон, и, соответственно, размер пор получаемого материала. Для формования волокон и нетканых материалов в работе использовали растворы полимеров в широком диапазоне концентраций – от 6 до 12 % для Ф-42В и Ф-42Л, от 8 до 18% для Ф-2М и ПС.

Основной характеристикой сепарационных материалов для химических источников тока является их пористая структура, которая должна соответствовать пористой структуре электродов. Было оценено влияние концентрации полимера в формовочном растворе на размер пор получаемого материала. На рисунке 1 представлены дифференциальные кривые распределения пор по диаметрам для образцов, полученных при фиксированном напряжении процесса и различных концентрациях полимера из раствора Ф-2М (а) и ПС (б). Из графиков видно, что диаметр пор увеличивается с ростом концентрации раствора полимера. Наиболее

приемлемым с точки зрения диаметра пор являются материалы, полученные из 15 мас. % раствора Ф-2М и 18 масс. % раствора полистирола.

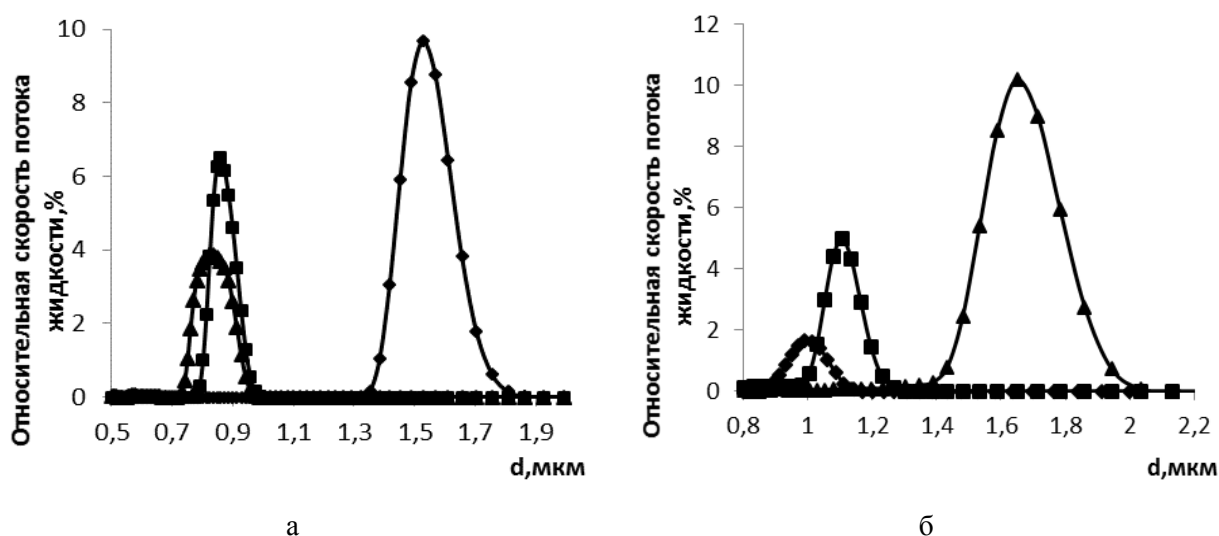


Рис. 1. Дифференциальные кривые распределения пор по радиусам волокнистых материалов, полученных при напряжении процесса электроформования 82 кВ на основе ПС и Ф-2М при различных концентрациях формовочного раствора.

*а* – Ф-2М, концентрация, мас. % : 10(▲), 12(■), 15(◆). Электрод цилиндр.  
*б* – ПС, концентрация, мас. % : 12(◆), 15(■), 18(▲). Электрод струна.

Далее полученные полимерные материалы были испытаны в макетах свинцово-кислотных аккумуляторов (СКА) в качестве сепарационных материалов типа «сэндвич» по специальной методике, которая описана в работе.

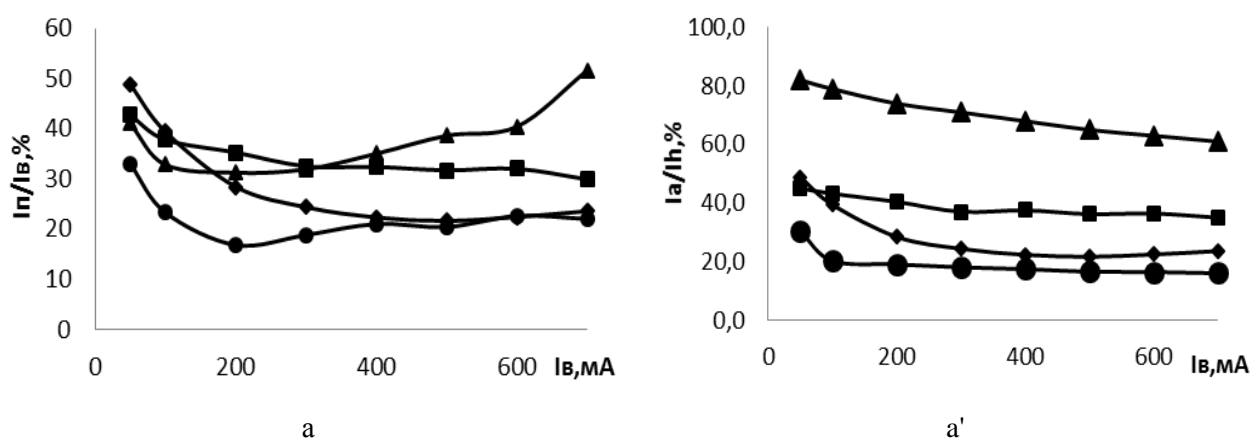


Рис 2. Эффективность ионизации кислорода на свинцовом электроде в макете СКА при давлении поджима электродного блока 50кПа с сепаратором АСМ/полимерная мембрана на основе Ф-2М. Ф- 2М мас. %: 8 (•), 10(■), 15(▲). АСМ (◆).

*а*, – полимерная мембрана прикладывается к газогенерирующему электроду.  
*а'* – полимерная мембрана прикладывается с двух сторон.

На рисунке 2 в качестве примера показана эффективность ионизации кислорода в макете СКА с использованием модифицированного сепаратора АСМ/полимерная мембрана на основе Ф-2М. Как можно видеть из представленных графиков увеличение эффективности ионизации кислорода наблюдается для сепаратора с использованием полимерной мембраны на основе Ф-2М, полученной из раствора с концентрацией 10 и 15 мас. %.

## МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОЦЕССА ОЧИСТКИ СТОЧНЫХ ВОД, СОДЕРЖАЩИХ ОРГАНИЧЕСКИЕ ВЕЩЕСТВА, С ПОМОЩЬЮ МИКРОБНЫХ ТОПЛИВНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ

М.О. Мещерякова<sup>1</sup>, И.А. Казаринов<sup>1</sup>, В.В. Олискевич<sup>2</sup>, В.П. Севостьянов<sup>2</sup>,  
Л.В. Сверчкова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени  
Н. Г. Чернышевского, г. Саратов, mmo24@mail.ru

<sup>2</sup> ООО «НИИТОНиТБ», г. Саратов

Сточные воды – потенциальные объекты переработки, из которых можно получать биоэнергию и биохимикаты. Очистка сточных вод с помощью микробных топливных элементов (МТЭ) является одной из биологических стратегий обработки промышленных и сельскохозяйственных сточных вод. Восстановление энергии и ценных материалов могло бы частично компенсировать стоимость обработки сточных вод и несколько уменьшить нашу зависимость от ископаемого топлива [1].

Целью данной работы является моделирование процесса очистки сточных вод с помощью медиаторных и безмедиаторных микробных топливных элементов, а также оценка эффективности микроорганизмов (*Escherichia coli* и *Shewanella xiamenensis*), используемых в качестве биокатализатора в процессе биоэлектрохимического окисления различных модельных субстратов в нейтральных средах.

Свойства бактерии *Shewanella xiamenensis* [2] сравнительно мало изучены, поэтому наша цель была определить в каких системах она работает лучше: в медиаторных или безмедиаторных МТЭ. В соединенных медиатором микробных топливных элементах восстановленные частицы, получающиеся при метаболических процессах переносят электроны между микробной биокаталитической системой и электродом. Молекулы медиатора принимают электроны от цепи биологического переноса электронов микроорганизмов и переносят их к аноду биотопливного элемента.

В свою очередь в безмедиаторных МТЭ используются металловосстанавливающие бактерии, имеющие цитохромы в наружной мембране и способные электрически контактировать с электродной поверхностью, непосредственно напрямую обеспечивают работу данного микробного топливного элемента. Безмедиаторные топливные элементы имеют преимущество перед медиаторными по стоимости и нежелательности использования ядовитых медиаторов. В безмедиаторных топливных элементах имеется также много возможностей для увеличения эффективности электронного переноса.

Для изучения новой бактерии *Shewanella xiamenensis* в качестве субстратов были выбраны растворы глюкозы, сахарозы и лимонной кислоты, как модели сточных вод от пищевой промышленности.

Клетки *Escherichia coli* штамма K-12 и *Shewanella xiamenensis* IBPPM 628 выращивались на твердой питательной среде LB с последующим пересевом на жидкую питательную среду LB. Эксперименты проводились в стеклянной герметичной трехэлектродной ячейке в термостатических условиях при температуре 35-37°C с применением водяного термостата VT-10. Ячейка была снабжена специальным отверстием со стеклянной трубкой для прокачивания через рабочий электролит аргона (марки А) с целью удаления из ячейки кислорода и создания анаэробных условий. В качестве рабочих электродов использовали углеграфитовые стержни, вспомогательный электрод – платиновый, электрод сравнения – насыщенный хлоридсеребряный электрод сравнения (ЭВЛ-1М1). Изучение поляризационных характеристик проводилось в электрохимической ячейке с помощью потенциостата IPC-2000.

Были сняты потенциостатические кривые анодного окисления субстрата на вращающемся дисковом электроде при введении медиатора и без. С помощью метода

интегрирования рассчитали количество электричества, полученного при введении и без добавления медиатора.

Таблица 1.

Результаты интегрирования потенциостатических кривых анодного окисления различных субстратов на вращающемся дисковом электроде в рабочем электролите, содержащем  $1 \cdot 10^{-2}$  моль/л субстрата и 5 мг вл. веса/мл клеток *Shewanella xiamenensis* ( $\omega=1000$  об/с;  $E=+0.400$  В) с медиатором и без медиатора.

Субстрат	Q, мКл/см <sup>2</sup>	
	Без медиатора	С медиатором
Лимонная кислота	0.88±0.04	1.03±0.041
Глюкоза	1.88±0.08	2000±0.08
Сахароза	2.53±0.10	2400±0.10

Из полученных данных видно, что количество электричества разных субстратов почти совпадает. Это говорит о том, что введение медиатора не влияет на характер анодного процесса, катализируемого клетками *Shewanella xiamenensis*. Самые большие значения количества электричества наблюдалась в опытах, где в качестве субстрата была выбрана сахароза.

На примере модельной системы глюкоза – клетки *Shewanella xiamenensis* показана зависимость скорости процесса и количества отданного электричества от концентрации субстрата – глюкозы. Экспериментально получены уравнения, показывающие зависимость скорости биоэлектрохимического окисления глюкозы на безмедиаторном аноде с помощью клеток *Shewanella xiamenensis*.

Были получены зависимости средней скорости биоэлектрохимического окисления глюкозы с помощью клеток *Shewanella xiamenensis* (уравнение (1)) и клеток *Escherichia coli* (уравнение (2)), соответственно:

$$i_{cp} = 0.0335 + 0.0023 \lg C \quad (1)$$

и

$$i_{cp} = 0.2285 + 0.0783 \lg C . \quad (2)$$

Таблица 2.

Значения среднего тока, полученные при биоэлектрохимическом окислении глюкозы с помощью клеток *Shewanella xiamenensis* на вращающемся дисковом электроде в потенциостатических условиях при различной её исходной концентрации ( $E=+0.400$  В,  $\omega=1000$  об./с).

Концентрация глюкозы, моль/л	$i_{cp,2}$ , мА/см <sup>2</sup>
$1 \cdot 10^{-4}$	0.024±0.001
$1 \cdot 10^{-3}$	0.027±0.001
$1 \cdot 10^{-2}$	0.029±0.001
$1 \cdot 10^{-1}$	0.031±0.001

Таблица 3.

Значения среднего тока, полученные при биоэлектрохимическом окислении глюкозы с помощью клеток *Escherichia coli* на вращающемся дисковом электроде в потенциостатических условиях при различной её исходной концентрации ( $E=+0.400$  В,  $\omega=1000$  об./с) [3, 4].

Концентрация глюкозы, моль/л	$i_{cp,}$ мА/см <sup>2</sup>
$3 \cdot 10^{-3}$	0.034±0.001
$6 \cdot 10^{-3}$	0.048±0.002
$9 \cdot 10^{-3}$	0.066±0.003
$1,2 \cdot 10^{-2}$	0.083±0.003



Приведенные результаты показали, что средняя скорость процесса биоэлектрохимического окисления глюкозы на медиаторном аноде с помощью клеток *Escherichia coli* значительно превышает скорость окисления глюкозы на безмедиаторном электроде с помощью клеток *Shewanella xiamenensis*. Для повышения скорости окисления органических субстратов с помощью безмедиаторных анодов необходима дальнейшая оптимизация биоэлектрохимической системы по концентрации клеток, либо нужно вести поиск новых клеток, в том числе и других клеток рода *Shewanella*.

#### Литература

1. Largus T., Angenent K.K., Muthanna H.A., Brian A.W. Rosa Domiguez-Espinosa. Production of bioenergy and biochemicals from industrial and agricultural wastewater // TRENDS in Biotechnology. 2004. Vol.22. №9. P.478-485
2. Nau H.H., Gralnick J.A. Ecology and biotechnology of the genus *Shewanella*. // Annu Rev Microbiol. 2007. Т.61. P.237-258.
3. Казаринов И.А., Мещерякова М.О., Карамышева Л.В. Конверсия органических отходов в электрическую энергию с помощью микробных электрохимических технологий // Электрохим. энергетика. 2016. Т.16. №4. С.207-225.
4. Казаринов И.А., Мещерякова М.О., Сверчкова Л.В., Олискевич В.В., Севостьянов В.П. Моделирование процесса очистки сточных вод, содержащих органические вещества, с помощью микробных биоэлектрохимических технологий // Электрохим. энергетика. 2018. Т.18. №4. С.161-173.

## ВЫСОКОЭФФЕКТИВНЫЕ СОРБЕНТЫ НА ОСНОВЕ ПРИРОДНЫХ ГЛИНИСТЫХ МАТЕРИАЛОВ

Н.В.Никитина<sup>1</sup>, И.А.Казаринов<sup>1,2</sup>, В.В.Олискевич<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ООО «Научно-исследовательский институт технологий органической, неорганической химии и биотехнологий» (ООО «НИИТОНХ и БТ»), г. Саратов, nikitananadia2610@ya.ru

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н. Г. Чернышевского», г. Саратов

Разработка методов активации и модифицирования природных материалов с целью улучшения их физико-химических параметров и сорбционных свойств является актуальным направлением получения наноструктурированных сорбентов с использованием достижений нанохимии и нанотехнологии.

Данное исследование посвящено разработке технологии получения сорбентов для очистки водных объектов различного назначения, основанной на направленном модифицировании природного бентонита полигидроксокатионами металлов методами «золь-гель» и «соосаждения».

В качестве объектов исследования выступали следующие образцы:

обр. 1 – природный бентонит Даш-Салахлинского месторождения (Республика Азербайджан);

обр. 2 – природный бентонит Саригюхского месторождения (Республика Армения);

обр. 1-О – бентонит, отожжённый при температуре 550°C в течение 1 часа;

обр. Fe\_5-зг, обр. Al\_5-зг – бентонит, модифицированный полигидроксокатионами железа(III)/алюминия по методу «золь-гель» (5 ммоль [Me<sup>3+</sup>]/г бентонита);

обр. Fe\_5-О-зг; обр. Fe\_10-О-зг; обр. Al\_5-О-зг; обр. Al\_10-О-зг – бентонит, модифицированный по методу «золь-гель» (5, 10 ммоль [Me<sup>3+</sup>]/г бентонита) и отожжённый при температуре 550°C в течение 1 часа;

обр. Fe\_5-с; обр. Al\_5-с – бентонит, модифицированный полигидроксокатионами железа(III)/алюминия по методу «соосаждения» (5 ммоль [Me<sup>3+</sup>]/г бентонита);

обр. Fe\_5-ГО-с; обр. Al\_5-ГО-с – бентонит модифицированный полигидроксокатионами железа(III)/алюминия по методу «соосаждения» (5 ммоль [Me<sup>3+</sup>]/г бентонита), гранулированный и отожжённый при температуре 550°C в течение 1 часа.

Установлено, что модифицированные сорбенты на основе бентонита являются мелкопористыми (наноструктурированными) объектами с преобладанием пор размером 1,5–4,0 нм (60–70%); величина удельной площади поверхности полученных сорбентов составляет более 100 м<sup>2</sup>/г (табл. 1 и 2).

Таблица 1.

Основные характеристики пористой структуры сорбентов, полученных по методу «золь-гель»

Образец	Удельная площадь поверхности $S_{уд}$ , м <sup>2</sup> /г	Общий объём пор $V_{пор}$ , см <sup>3</sup> /г	Распределение пор по радиусам, %			
			1.5 – 2.0 нм	2.0 – 4.0 нм	4.0-8.0 нм	более 8.0 нм
Обр. 1	51±3	0.061	9	21	21	49
Обр. 1-О	37±2	0.092	6	16	23	55
Обр. Fe_5-О-зг	39±2	0.139	17	39	22	22
Обр. Fe_10-О-зг	33±2	0.101	17	39	22	22
Обр. Al_5-О-зг	75±5	0.092	18	41	23	17
Обр. Al_10-О-зг	69±4	0.060	21	37	21	21
Обр. Fe_5-зг	73±4	0.141	17	39	22	22
Обр. Al_5-зг	105±6	0.097	18	41	23	17

Таблица 2.

Основные характеристики пористой структуры сорбентов, полученных по методу «соосаждения»

Образец	Удельная площадь поверхности $S_{уд}$ , м <sup>2</sup> /г	Объём пор $V_{пор}$ , см <sup>3</sup> /г	Распределение пор по радиусам, %			
			1.5 – 2.0 нм	2.0 – 4.0 нм	4.0 – 8.0 нм	более 8.0 нм
Обр. 2	55±3	0.052	11	24	28	36
Обр. Al_5-с	86±5	0.125	22	46	19	13
Обр. Fe_5-с	172±10	0.122	23	47	18	12
Обр. Al_5-ГО-с	104±6	0.112	21	43	20	16
Обр. Fe_5-ГО-с	51±3	0.114	21	42	21	16

Модифицирование приводит к повышению сорбционных свойств сорбентов по отношению к кислородсодержащим анионам и тяжёлым металлам (табл.3 и 4).

Таблица 3.

Значения предельной адсорбционной ёмкостиперманганат-ионов для сорбентов, полученных по методу «золь-гель»

Образец	Предельная адсорбционная ёмкость, мг/г
Обр. 1	4.0±0.2
Обр. 1-О	2.2±0.1
Обр. Al_5-зг	14.2±0.7
Обр. Fe_5-зг	12.5±0.6
Обр. Fe_5-О-зг	9.1±0.5
Обр. Fe_10-О-зг	5.9±0.3
Обр. Al_5-О-зг	10.0±0.5
Обр. Al_10-О-зг	8.3±0.4

Таблица 4.

Значения предельной адсорбционной ёмкости арсенат-, бихромат-, селенит-анионов для сорбентов, полученных по методу «соосаждения»

Образец	Предельная адсорбционная ёмкость, мг/г				
	арсенат-анионы	бихромат-анионы	селенит-анионы	катионы никеля(II)	катионы меди(II)
Обр.1	2.9±0.1	1.1±0.1	2.0±0.1	4.5±0.2	12.5±0.6
Обр. Al_5-с	12.5±0.6	10.0±0.5	16.7±0.8	16.7±0.8	-
Обр. Fe_5-с	8.3±0.4	9.1±0.4	16.7±0.8	10.0±0.5	-
Обр. Fe_5-ГО-с	7.7±0.4	–	–	7.1±0.4	18.2±0.9
Обр. Al_5-ГО-с	8.3±0.4	–	–	9.1±0.4	21.7±1.1

Разработанные сорбенты могут быть использованы для очистки питьевой воды и промышленных стоков различного происхождения: поверхностных и подземных вод для питьевого водоснабжения; природных вод и промышленных стоков от токсичных анионов, включая и мышьяк-содержащие; промышленных стоков от катионов тяжелых металлов; природных и сточных вод от нефтепродуктов и других токсичных органических веществ.

# МЕТАЛЛ-ИОННЫЕ АККУМУЛЯТОРЫ И ПРОБЛЕМЫ ВОДОРОДНОЙ ЭНЕРГЕТИКИ

С.С. Попова

Саратовский государственный технический университет имени Ю. А. Гагарина  
Энгельсский технологический институт, г. Энгельс, tereti@mail.ru

Известно, что многие металлы способны к гидридообразованию. Однако характер химической связи в металлических гидридах сильно зависит от положения металлов в Периодической системе элементов Д.И. Менделеева. Щелочные и щелочноземельные металлы образуют с водородом типичные ионные соединения строго стехиометрического состава, как например LiH и CaH<sub>2</sub>. Водородные соединения переходных металлов и их сплавов (твердых растворов, интерметаллических соединений) относят к фазам внедрения, так как в них внедряющиеся ионы водорода располагаются в междоузлиях кристаллической решетки металла и образуют твердые растворы с широкой областью переменного состава и металлическими свойствами. В качестве примера можно привести гидриды титана, ванадия, меди. Содержание водорода в гидридах в единице объема намного больше, а весовое содержание намного выше, чем в эквивалентных по весу газовых баллонах (таблица 1.). Водород можно извлекать из таких «контейнеров» путем термического разложения или обработки водой. Причем, при обработке водой выход водорода удваивается (на единицу веса). К сожалению, эти реакции носят необратимый характер, и «аккумуляторы водорода» такого типа пригодны только для однократного использования.

Таблица 1.

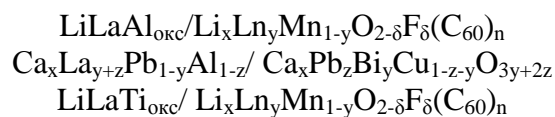
Содержание водорода в ряде «аккумуляторов водорода»

Вещество	Плотность, г/см <sup>3</sup>	Содержание водорода		
		% вес.	г/см <sup>3</sup>	N <sub>H</sub> ·10 <sup>-22</sup> , атом/см <sup>3</sup>
H <sub>2</sub> , газ (1 атм, 20 <sup>0</sup> C)	0.89·10 <sup>-4</sup>	100	0.89·10 <sup>-4</sup>	5.32·10 <sup>-4</sup>
H <sub>2</sub> O	1	11.2	0.112	5.88
LiH	0.776	12.7	0.098	4.80
MgH <sub>2</sub>	1.42	7.66	0.109	6.49
AlH <sub>3</sub>	1.32	10.1	0.133	7.95
LiAlH <sub>4</sub>	1.04	10.6	0.11	6.3
TiH <sub>2</sub>	3.78	4.0	0.15	9.1
LaNi <sub>5</sub> H <sub>7</sub>	6.22	1.60	0.10	6.0

В отличие от гидридов Li, Al и Mg, гидриды переходных металлов III-V групп Периодической таблицы легко выделяют водород при нагревании и поглощают при охлаждении. Такие гидриды могут использоваться как аккумулирующие устройства многократного действия. В частности, гидриды титана с момента их открытия начали широко применяться в качестве удобных в обращении и взрывобезопасных источников чистого водорода. Однако, оптимальное для двигателей давление диссоциации гидрида титана возможно только при нагревании выше 500<sup>0</sup>C. Помимо многократности использования, взрывобезопасности, невысокой температуры диссоциации гидрида при оптимальном давлении и высокого (>3-4% вес) содержания водорода, необходимо исходить также и из требований экономического характера – это относительно низкая стоимость гидрида и достаточно развитое производство гидрируемого металла. В этой связи большой интерес представляют многокомпонентные гидридообразующие системы (LaNi<sub>5</sub>, TiFe, Mg<sub>2</sub>Cu). Благодаря каталитическому механизму процесса поглощения водорода время образования гидрида можно сократить с 5-6 часов до 15-20 мин. Таким образом, разработка автомобилей на водородном топливе с гидридными

аккумуляторами требует своих дальнейших исследований как в направлении новых конструкторских решений, так и поиска и разработки новых более эффективных аккумуляторов водорода, в частности, на основе бинарных гидридов металлов VI-VIII групп, которые до сих пор остаются мало изученными ( $MnH_{0.86}$ ,  $FeH_{0.81}$ ,  $NiH_{1.25}$ ,  $MoH$ , гидриды PЗЭ). Независимо от исходной структуры металла гидриды всех переходных металлов VI-VIII групп образуются на основе гексагональной (E) или гранцентрированной кубической ( $\gamma$ ) кристаллических решеток, в которых ионы водорода располагаются в октаэдрических междуузлиях. Это типичные металлические вещества, в которых водород ведет себя подобно металлу – донор электронов – отдает в d-зону металла – 0.5 электрона/атом H. Что касается способов их получения, то очень эффективным оказался электрохимический способ. Повышение химической активности водорода (его химического потенциала, химического сродства к металлу, и смещение фазового равновесия в сторону образования более насыщенных водородом соединений возможно не только при повышении давления, но и при воздействии электрического поля, в частности, при электрохимических процессах.

В этой связи, представляют большой интерес разработанные нами на кафедре электрохимические системы:



Расчеты, проведенные в соответствии со статистической теорией гидридов металлов и сплавов, показывают, что концентрационная область существования  $\alpha$ -фазы и двухфазной ( $\alpha+\beta$ ) системы в случае гидрида титана сужается с повышением температуры; напротив, концентрационная область  $\beta$ -фазы расширяется и значительно. Этот эффект наблюдается при увеличении энергетического воздействия электрического поля при катодной обработке титана и его сплавов с редкоземельными металлами в водных и водно-органических растворах  $LiClO_4$  и (или)  $HClO_4$  по методу катодного внедрения.

В отличие от гидрида титана  $TiH_x$  с ГЦК решеткой, получаемого при давлении  $P_{H_2} = 1$  атм, сплав титана с молибденом  $Mo_xTi_{1-x}$  с ОЦК решеткой при насыщении водородом при давлении  $P_{H_2} = 1$  атм переходит в гидрид с ОЦК решеткой. Согласно данным ЯМР спектроскопии для ГЦК решетки сплава  $Mo_{0.5}Ti_{0.5}H_x$  реализуются 5 типов тетраэдрических  $[Mo_xTi_{4-x}]$  и семь октаэдрических огранок водорода с максимальным содержанием  $[Mo_2Ti_2]$ ,  $[Mo_xTi_{6-x}]$  и  $[Mo_3Ti_3]$ . Проведенные нами исследования сплавов  $LaTi_{окс}$  и  $LiLaTi_{окс}$ , полученных по методу катодного внедрения в матрице из титана, обладают достаточно высокими диффузионными характеристиками, способны генерировать водород и служить в качестве аккумулирующего устройства, способного к многократному использованию.

Аналогично способны вести себя и сплавы  $LiAl(Me)$ , в которых в качестве третьего компонента были исследованы  $Pb$ ,  $Zn$ ,  $Cd$ ,  $Mn$ ,  $Ln$ . Наиболее высокие показатели по циклируемости показали сплавы  $LiLaAl_{окс}$ . Оксидирование металлической матрицы во всех случаях дало положительный эффект. Количество циклов возрастает в 10-20 раз. В процессе циклирования происходит перераспределение лития в сплаве, достигается более упорядоченная структура с высокой степенью кристалличности и большим содержанием лития. При этом наряду с фазой  $\beta - LiAl$  можно наблюдать образование фаз  $Li-Me$  ( $Me$ : PЗЭ,  $Zn$ ,  $Cd$ ,  $Mn$ ,  $Cr$ ,  $Pb$ ).

## ВЛИЯНИЕ ДОБАВОК УГЛЕРОДА НА ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКИЕ И СТРУКТУРНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ОТРИЦАТЕЛЬНОГО ЭЛЕКТРОДА СВИНЦОВО-КИСЛОТНОГО АККУМУЛЯТОРА

К.А. Самсонова, В.О. Данилова, С.Д. Гриценко, М.М. Бурашникова, Т.С. Храмова

Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского, г. Саратов, kseniasamsonova1893@gmail.com

В настоящее время среди аккумуляторных систем первое место занимают свинцово-кислотные аккумуляторы (СКА), на долю которых приходится не менее 80% рынка вторичных источников тока.

В настоящее время нерешенной является такая проблема СКА, как высокоскоростная частично зарядная нагрузка, которая особенно сильно проявляется при использовании его в автомобилях нового поколения. В условиях высокоскоростного заряда и постоянного недозаряда СКА происходит необратимая сульфатация отрицательной активной массы (ОАМ), что значительно ограничивает срок службы аккумулятора.

Одним из способов снижения необратимой сульфатации ОАМ является ведение добавок различных типов углерода в активную массу электрода [1-5].

Целью данной работы являлось изучение влияния добавок углерода на электрохимические и структурные характеристики отрицательного электрода свинцово-кислотного аккумулятора.

Объектами исследования служили пористые отрицательные свинцовые электроды с добавками углерода различных форм в количестве 0,5, 1,0, 1,5 мас.% по отношению к свинцовому порошку.

В качестве углеродных добавок в отрицательную пасту использовались следующие материалы: графит кристаллический «ГСК-2» (ГОСТ 10273-79); графит кристаллический RFL-99.95 (Langheinrichstr.194051 Hauzenberg); углерод технический К-354 (TDS-ГОСТ 7885-86) химический завод «Хазар», Туркмения; углерод наноструктурированный технический активированный «Арт-нано» марки НСУ «С» (ТУ БУ 690654933.001.-2011, Беларусь) («НСУ») и его модифицированные формы «НСУ-О<sub>3</sub>» (обработанный в течение одного часа в потоке озона, получаемого с использованием стандартного озонатора, «НСУ-ДМФА» (обработанный в парах диметилформамида, полученный при испарении и полном поглощении 2 мл ДМФА в объеме, содержащем 100 грамм углерода); углерод технический расширенный «Арт-нано ГТ» (ТУ ВУ 691460594.004-2017, Беларусь), полученный методом низкотемпературного расширения («ГТ») и его модифицированные формы «ГТ-О<sub>3</sub>», «ГТ-ДМФА».

Были изготовлены макеты СКА, состоящие из одного отрицательного и двух положительных электродов, разделенных стеклянноматричным сепаратором. Приготовление отрицательной пасты осуществлялось путем смешения следующих компонентов: свинцового порошка марки «С1» (степень окисленности 67%), полимерного волокна, расширителя «Элеконт-08», стеариновой кислоты, воды дистиллированной, раствора серной кислоты ( $d = 1.4 \text{ г/см}^3$ ), углеродной добавки. Далее паста наносилась равномерным слоем на решетки из Pb-Sn сплава. Электроды термостатировались в течение двух часов при температуре 60°C. Положительные электроды вырезались из производственных отформированных электродов аккумуляторных батарей. Электролитом служил раствор серной кислоты плотностью 1,28 г/см<sup>3</sup>. Первый заряд проводился трехступенчатым гальваностатическим режимом (1 ступень током 200 мА (0,65  $Q_{\text{теор}}$ ), 2 ступень током 100 мА (0,15  $Q_{\text{теор}}$ ), 3 ступень током 20 мА (0,2  $Q_{\text{теор}}$ ). Далее циклирование тестовых ячеек проводилось в следующем

режиме: разряд током 100 мА до напряжения 1.7 В, заряд током 100 мА на 120% от емкости разряда.

После циклирования в макете СКА исследовались структурные характеристики отрицательных электродов методом контактной эталонной порометрии. Структурные характеристики отрицательных электродов представлены в таблице 1.

Таблица 1.  
Структурные характеристики отрицательных электродов в заряженном состоянии (6 заряд).  
Содержание углеродной добавки 1 масс.%

Вариант электрода	Радиус пор, мкм			Удельная поверхность электрода $S_{уд}$ , $м^2 \cdot г^{-1}$	Общая пористость электрода, %
	Менее 0.1	0.1-1	1-10		
	Относительный объем пор, %				
Контрольный вариант	7	79	14	0.61	36
ГAK-2	10	79	11	0.70	34
RFL-99.95	14	71	15	1.74	41
K-354	19	69	12	3.2	43
«НСУ»	31	47	22	1.6	43
«НСУ-О <sub>3</sub> »	21	63	16	2.9	46
«НСУ-ДМФА»	13	61	26	0.79	36
«ГТ»	24	58	18	1.0	46
«ГТ-О <sub>3</sub> »	27	65	8	1.5	43
«ГТ-ДМФА»	22	67	11	2.6	45

Из полученных данных, представленных в таблице 1, следует, что при введение углеродных добавок происходит перераспределение пор по радиусам: увеличивается доля пор с радиусом меньше 0.1 мкм и уменьшается доля пор в диапазоне 0.1-1.0 мкм. Также наблюдается увеличение общей пористости и удельной поверхности электродов. Необходимо отметить, что для электродов с добавкой «НСУ», наблюдается значительное увеличение доли мелких пор.

Влияние добавок различных типов углерода и их концентрации на разрядные характеристики отрицательных электродов изучалось гальваностатическим методом. Для оценки эффективности протекания процесса, был рассчитан коэффициент использования ( $K_{исп}$ ) активной массы отрицательных электродов с углеродными добавками в количестве 0.5, 1.0, 1.5 мас.%. На рисунке 1 в качестве примера приведена зависимость коэффициента использования активной массы отрицательных электродов с содержанием углеродных добавок 1.0 мас.% от номера цикла. Из полученных данных следует, что все исследуемые углеродные добавки повышают емкостные характеристики и коэффициент использования активной массы отрицательного электрода. Введение углеродных добавок в количестве 0.5 мас.% незначительно увеличивает электрохимические характеристики исследуемых электродов. Добавка в количестве 1.0 мас.% уже значительно повышает разрядные характеристики отрицательных электродов, за исключением добавок ГAK-2 и RFL-99.95. Наилучшие характеристики показали электроды с добавкой «НСУ» и «ГТ-ДМФА». Необходимо отметить, что образец «НСУ» имеет наиболее мелкодисперсную структуру как в сухом порошке, так и в водной суспензии. Образец «ГТ-ДМФА» имеет наиболее мелкодисперсную структуру в водной суспензии. К пятому циклу коэффициент

использования активной массы для электродов с этими добавками остается на уровне 63%, тогда как для контрольного варианта эта величина снизилась до 48%.

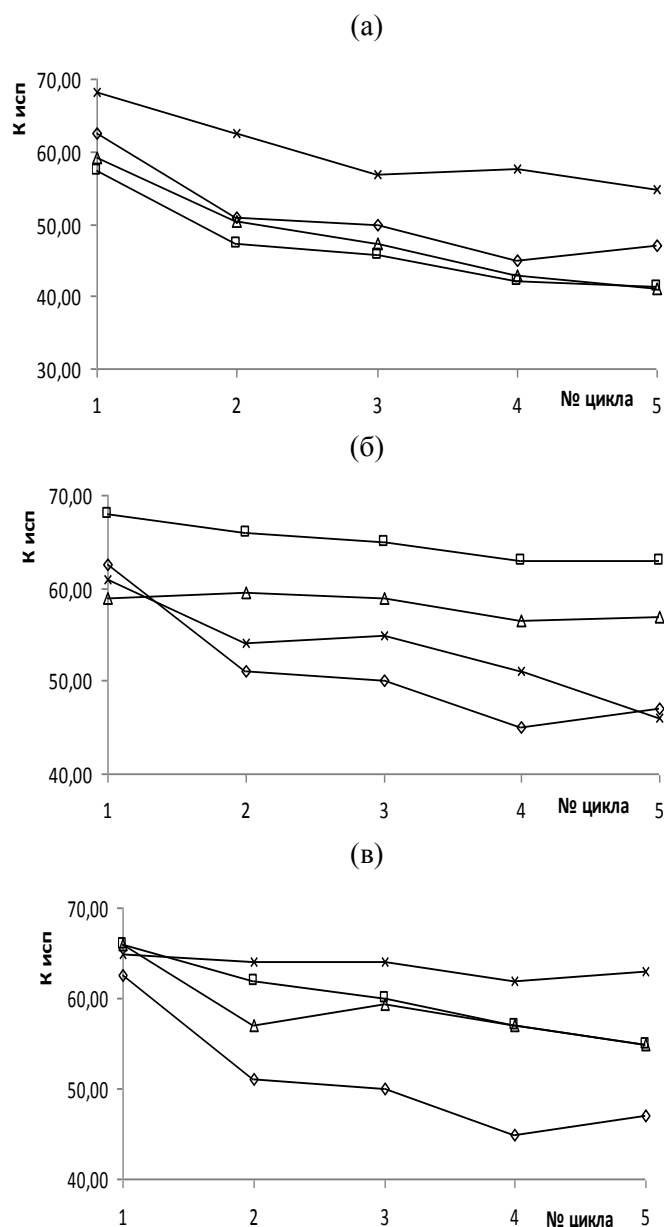


Рис. 1. Зависимость коэффициента использования активной массы отрицательных электродов с содержанием углеродных добавок 1.0 мас.% от номера цикла:

- (а) контрольный вариант (◇), ГAK-2(□), RFL-99.95 (Δ), K-354(×);  
 (б) контрольный вариант (◇), «НСУ» (□), «НСУ-О<sub>3</sub>» (Δ), «НСУ-ДМФА» (×);  
 (в) контрольный вариант (◇), «ГТ» (□), «ГТ-О<sub>3</sub>» (Δ), «ГТ-ДМФА» (×).

## ВЫВОДЫ

1. Проведена характеристика образцов различных типов углеродных материалов методами сканирующей электронной микроскопии, Брунауэра – Эммета – Теллера, лазерной дифракции, рентгено-флуоресцентного элементного анализа.

2. Показано, что в присутствии исследуемых углеродных добавок марки «Арт-нано НСУ «С» (углеродные нанотрубки) и «Арт-нано ГТ» (криорасширенный графит) происходит изменение пористой структуры заряженных свинцовых электродов. Увеличивается доля мелких пор с радиусом менее 0.1 мкм, соответственно уменьшается доля пор с размерами в диапазоне 0.1-1.0 мкм. Также введение



углеродных добавок приводит к увеличению общей пористости электродов более, чем на 10%. Изменение пористой структуры приводит к увеличению удельной поверхности электродов.

3. Проведено изучение разрядных характеристик свинцовых электродов с исследуемыми углеродными добавками в макетах СКА. Наилучшие характеристики показали электроды с добавкой углерода «Арт-нано НСУ «С» и «Арт-нано ГТ» (обработка ДМФА). К пятому циклу коэффициент использования активной массы для электродов с этими добавками остается на уровне выше 60%, тогда как для контрольного варианта эта величина менее 50%.

#### Литература

1. Moseley P.T. // J. Power Sources. 2009. Vol.191. P.134-138.
2. Pavlov D., Rogachev T., Nikolov P., Petkova G. // J. Power Sources. 2009. Vol.191. P.58-75.
3. Pavlov D., Nikolov P., Rogachev T. // J. Power Sources. 2010. Vol.195. P.4444-4457.
4. Fernandez M., Valenciano J., Trinidad F., Munos N. // J. Power Sources. 2010. Vol.195. P.4458-4469.
5. Boden D.P., Loosemore D.V., Spense M.A., Wojcinski T.D. // J. Power Sources. 2010. Vol.195. P.4470-4493.

## ПЕРЕЗАРЯЖАЕМАЯ ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКАЯ СИСТЕМА НА ОСНОВЕ ФОСФАТА ВАНАДИЯ-ЛИТИЯ И ТИТАНАТА ЛИТИЯ

А.В. Ушаков, С.В. Махов, Д.В. Махов, Н.А. Гридина, И.М. Гамаюнова, А.В. Иванищев

ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н. Г. Чернышевского», г. Саратов, arsenivushakov@ya.ru

Литий-ионные аккумуляторы являются самыми энергоёмкими среди коммерчески реализованных перезаряжаемых электрохимических систем. В их составе в качестве активных материалов положительного электрода (катода) нашли широкое применение литированные оксиды металлов переменной валентности, главным образом, слоистый оксид кобальта-лития  $\text{LiCoO}_2$ , а в качестве материала отрицательного электрода (анода) – графит. Такая традиционная система реализована преимущественно в энергоаккумулирующих устройствах для портативной электроники. Распространение преимуществ таких аккумуляторов на крупногабаритные устройства требует применения безопасных в эксплуатации материалов, малочувствительных к возможному перегреву системы. Такими являются материалы на основе титаната лития и фосфата ванадия-лития.

Титанат(IV) лития  $\text{Li}_4\text{Ti}_5\text{O}_{12}$  (LTO) со структурой частично обращённой шпинели характеризуется умеренной литий-ионной проводимостью. Обратимая интеркаляция добавочных ионов лития в  $\text{Li}_4\text{Ti}_5\text{O}_{12}$  осуществляется в соответствии с упрощённой схемой:  $\text{Li}_4\text{Ti}_5\text{O}_{12} + 3\text{Li}^+ + 3\text{e}^- \rightleftharpoons \text{Li}_7\text{Ti}_5\text{O}_{12}$ . Внедрение и экстракция добавочных ионов лития осуществляется по двухфазному механизму с образованием фазы  $\text{Li}_7\text{Ti}_5\text{O}_{12}$  со структурой каменной соли с сопровождением плато на гальваностатических кривых вблизи потенциала 1.55 В vs.  $\text{Li}^+/\text{Li}$ . Структурная реорганизация при литировании и делитировании сопровождается очень малым объёмным изменением (менее 0.2%), что в числе прочих факторов обеспечивает стабильность при длительном циклировании. Приведённому выше уравнению электродной реакции соответствует теоретическая удельная ёмкость  $175 \text{ mA} \cdot \text{ч} \cdot \text{г}^{-1}$ .

Растущий в последнее время интерес к материалам на основе фосфата ванадия(III)-лития  $\text{Li}_3\text{V}_2(\text{PO}_4)_3$  с моноклинной структурой (LVP) обусловлен рядом их достоинств. Для LVP возможно извлечение всех ионов лития при осуществлении анодного процесса до 4.8-5.0 В vs.  $\text{Li}^+/\text{Li}$  и обратное внедрение. Совокупности процессов соответствует теоретическая удельная ёмкость LVP  $197 \text{ mA} \cdot \text{ч} \cdot \text{г}^{-1}$ , вполне реализуемая практически.

Нами рассматриваются вопросы, связанные с функционированием LVP и LTO в одной литий-аккумулирующей системе как материалов, соответственно, положительного и отрицательного электродов [1, 2].

Активные материалы на основе титаната лития и фосфата ванадия(III)-лития получены термообработкой механически активированных систем исходных веществ (использовались реактивы с содержанием основного вещества не менее 99.5%). При получении титаната лития в качестве исходных веществ применялись  $\text{Li}_2\text{CO}_3$  и рутил, взятые в стехиометрическом соотношении. Термообработка осуществлялась при температуре  $750^\circ\text{C}$  в течение 5 ч в атмосфере воздуха. При получении фосфата ванадия(III)-лития применялись  $\text{Li}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{V}_2\text{O}_5$ ,  $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ , взятые в стехиометрическом соотношении, и крахмал. Термообработка осуществлялась последовательными выдержками при  $350^\circ\text{C}$  в течение 4 ч и при  $800^\circ\text{C}$  в течение 8 ч в атмосфере аргона.

Заготовка электрода представляла собой композит из активного материала (LVP/С или LTO, 80.0 мас. %), ацетиленовой сажи (10.0 мас.%) и поливинилиденфторида (ПВДФ, 10.0 мас.%), иммобилизованный на одной стороне алюминиевой фольги.

Электрохимические измерения проводились в герметичных трехэлектродных макетах типа «PouchCell». Управление балансом LVP и LTO в макетах аккумуляторов осуществлялось варьированием плотности нанесения активных материалов. Плотность нанесения активного материала рандомизирована в диапазоне  $1.5\text{--}5.5\text{ мг}\cdot\text{см}^{-2}$ . В качестве электролита использовался  $0.67\text{ М}$  раствор хлората(VII) лития  $\text{LiClO}_4$  в смеси пропиленкарбоната и 1,2-диметоксиэтана с объёмным соотношением 7:3 ( $0.67\text{ M LiClO}_4$  в ПК+ДМЭ).

Таким образом в форме макетов литий-ионного аккумулятора практически реализована электрохимическая система с пентатитанатом лития  $\text{Li}_4\text{Ti}_5\text{O}_{12}$  и фосфатом ванадия(III)-лития  $\text{Li}_3\text{V}_2(\text{PO}_4)_3$  в качестве материалов отрицательного и положительного электродов соответственно. Предложенная электрохимическая система (–)  $\text{Li}_4\text{Ti}_5\text{O}_{12} \mid 0.67\text{ М LiClO}_4$  в ПК+ДМЭ  $\mid \text{Li}_3\text{V}_2(\text{PO}_4)_3$  (+) включает в себя материалы, демонстрирующие высокие электрохимические характеристики в ячейках с литиевыми противоэлектродами. Тестирование макета с предложенной электрохимической системой с балансом активных веществ  $\text{Li}_3\text{V}_2(\text{PO}_4)_3 : \text{Li}_4\text{Ti}_5\text{O}_{12}$  1 : 1 выявило её сильную деградацию на первых циклах заряда-разряда. Экспериментально показано, что эта деградация связана с потерей функциональной активности пентатитаната лития за счёт накопления в жидком электролите пероксидов при окислении 1,2-диметоксиэтана как побочном процессе при заряде электрода, содержащего  $\text{Li}_3\text{V}_2(\text{PO}_4)_3$ . Существенное повышение стабильности макетов при циклировании наблюдалось при закладке в них избытка  $\text{Li}_3\text{V}_2(\text{PO}_4)_3$ , соответствующего исключению окисления ванадия(IV) до ванадия(V) как конечной стадии заряда этого электродного материала (динамика циклируемой ёмкости для макетов с разными соотношениями LVP : LTO продемонстрирована на рисунке 1).

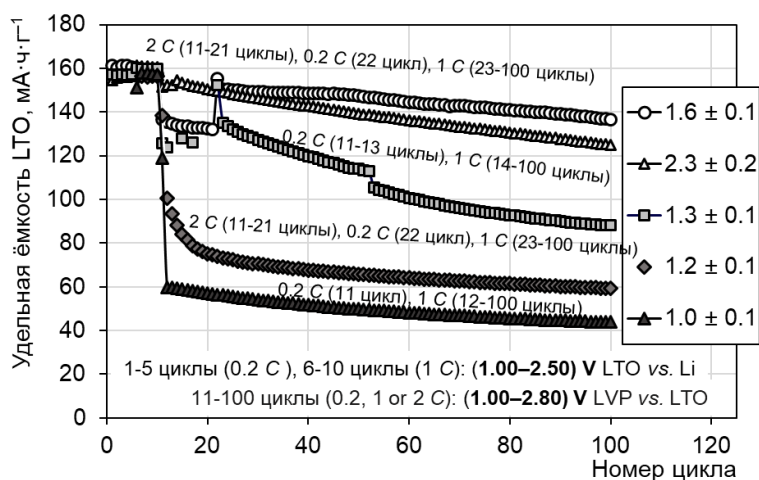


Рис. 1. Циклируемая ёмкость LTO при тестировании макетов (–)  $\text{LTO} \mid 0.67\text{ М LiClO}_4$  в ПК+ДМЭ  $\mid$  LVP (+) с разным балансом LVP:LTO при температуре  $30^\circ\text{C}$ .

#### Литература

1. Махов С.В., Ушаков А.В., Иванищев А.В., Гридина Н.А., Чуриков А.В., Гамаюнова И.М., Волынский В.В., Клюев В.В. // Электрохимическая энергетика. 2017. Т.17. №2. С.99-119.
2. Ushakov A.V., Makhov S.V., Gridina N.A., Ivanishchev A.V., Gamayunova I.M. // Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly. 2019. Vol.150. Is. 3. P.499-509.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 15-13-10006), Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 18-53-45004).*

## ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКОЕ НАНОСТРУКТУРИРОВАНИЕ ГРАФИТА В H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ МНОГОСЛОЙНОГО ОКСИДА ГРАФЕНА

А.В. Яковлев<sup>1</sup>, Е.В. Яковлева<sup>1</sup>, В.Н. Целуйкин<sup>2</sup>, В.В. Краснов<sup>2</sup>, А.С. Мостовой<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО Саратовский государственный технический университет им. Гагарина Ю.А., г. Саратов, aw\_71@mail.ru

<sup>2</sup>Энгельсский технологический институт (филиал) ФГБОУ ВО Саратовский государственный технический университет им. Гагарина Ю.А., г. Энгельс

Для синтеза оксида графита часто применяют метод Хаммерса [1], основанный на химическом окислении чешуйчатого графита в серной кислоте с окислителем KMnO<sub>4</sub>, однако в этом случае оксид графена загрязняется продуктами восстановления последнего. Оксид графена формируется в результате последующего диспергирования полученных интеркалированных соединения графита [2] с ослабленными связями между полиареновыми плоскостями. В последнее время такие углеродные структуры получают при электрохимическом интеркаливании графита с использованием неорганических электролитов (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, HNO<sub>3</sub>, (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) [3-5]. В качестве электродов используют пиролитический углерод, графитовые фольги или стержни [6,7], что позволяет синтезировать одно- и многослойный графен, функционализированный графен и его наногбриды. Сведения по электрохимическому синтезу графеновых структур с использованием порошковых графитовых электродов довольно ограничены [8,9], что связано со сложностями формирования суспензионного графитового анода и обеспечения равномерного распределения электролита.

Электрохимическое окисление дисперсных графитовых электродов проводили током 400 мА (200 мА·г<sup>-1</sup> графита) с пропусканием электрической емкости 0.5, 0.7 и 1.5 А·ч·г<sup>-1</sup> и (рис.1). Начальные участки гальваностатических кривых характеризуется некоторым снижением потенциала при окислении функциональных групп, и возникновением напряжений и расклиниванием углеродных слоев [3]. Последующий рост потенциала до 1.3-1.6 В связан с протеканием реакции интеркалирования графита:

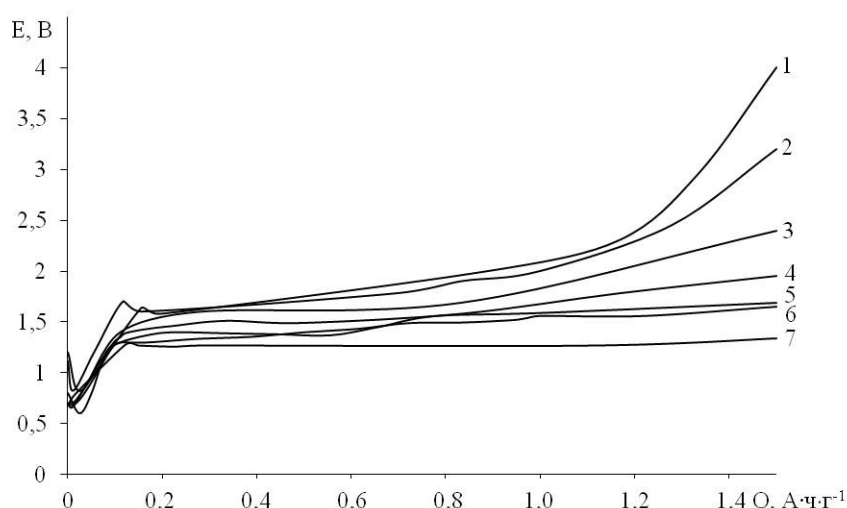
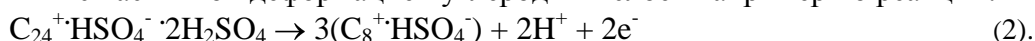


Рис. 1. Изменение потенциала дисперсного графитового электрода по фракциям, мкм: 1- 400÷630; 2- 315÷400; 3- 200÷315; 4- 160÷200; 5- 100÷160; 6- 63÷100; 7- 50÷63, при анодной гальваностатической поляризации (I = 0.2 А·г<sup>-1</sup> графита).

Процесс интеркалирования завершается при сообщении графитовому электроду количества электричества 0.5 А·ч·г<sup>-1</sup>, и сопровождается увеличением объема графитового электрода до 140-180%. Увеличение количества электричества

сообщаемого графитовому электроду свыше  $0.5 \text{ A}\cdot\text{ч}\cdot\text{г}^{-1}$  приводит к переокислению I ступени БГ с частичной деформацией углеродных слоев например по реакции:



При достижении потенциала 2.1-2.2 В на графитовых электродах крупных фракций (образцы 1,2,3 рис.1) начинается процесс окисления воды с образованием  $\text{O}_2$  и  $\text{O}_3$  с возможным окислением углеродной матрицы и образованием  $\text{CO}$ ,  $\text{CO}_2$ . Выделяющиеся газы способствуют расслаиванию графитовых частиц и отслоению отдельных слоев графита, что подтверждается результатами исследования распределения частиц окисленного графита по размерам (рис.2,3). В процессе гидролиза окисленного графита эксфолиация графитовых частиц продолжается за счет поглощения молекул воды молекулами  $\text{H}_2\text{SO}_4$  в межслоевых пространствах графитовой матрицы. Об этом свидетельствует увеличение в 10-11 раз объема гидролизованного и высушенного окисленного графита, по сравнению с исходным графитом. Частицы окисленного графита склонны к агломерации, что проявляется в увеличении средних размеров углеродных кластеров до 700 мкм для крупных исходных фракций графита (рис.2,3). Кроме того, некоторое количество частиц может сохранять целостность матрицы, несмотря на значительное ослабление взаимодействия между соседними плоскостями графита. При ультразвуковом воздействии для всех образцов отмечается последовательное, по мере его продолжительности, уменьшение модальных размеров частиц, причем в большей степени это отмечается на образцах крупных фракций (рис.4), данный параметр для которых составляет 35-40 мкм, а доля частиц с размером меньше 10 мкм достигает 15% от общего количества. Ультразвуковое воздействие приводит не только к диспергированию частиц окисленного графита, но и способствует агломерации частиц с размерами меньше 5 мкм, что проявляется в появлении экстремумов 1-10 мкм и 30-40 мкм на дифференциальных кривых при последовательных измерениях (рис.3). Для самой крупной фракции (образец 1) размер частиц окисленного графита уменьшился в 10-17 раз, по сравнению с размером исходных частиц графита, что подтверждает определяющее влияние электрохимического интеркалирования при потенциалах активного выделения кислорода на расслоение порошков графита. Следует отметить, что порошок исходного графита (образец 8) также подвергается ультразвуковому диспергированию, однако размер частиц уменьшается лишь в 2.5 раза.

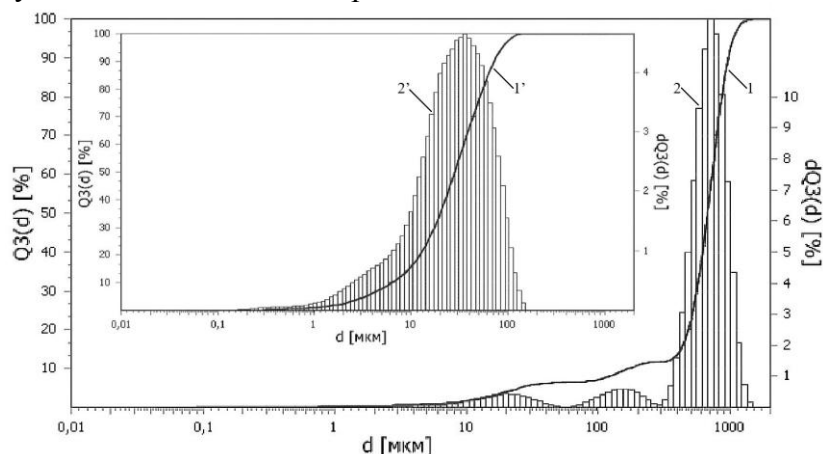


Рис. 2. Распределение частиц окисленного графита (образец 2,  $Q=0.7 \text{ A}\cdot\text{ч}\cdot\text{г}^{-1}$ ) по размерам в водной суспензии. 1,1' –интегральная кривая распределения; 2,2' –дифференциальная кривая распределения; 1',2' – при воздействии ультразвука 50 Ватт.

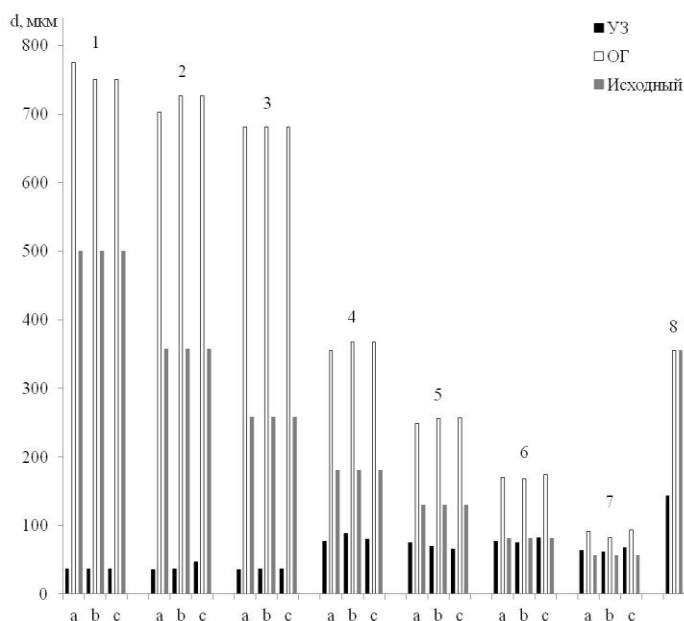


Рис. 3. Распределение частиц по размерам в водной суспензии.

а)  $0.5 \text{ A}\cdot\text{ч}\cdot\text{г}^{-1}$ ; б)  $0.7 \text{ A}\cdot\text{ч}\cdot\text{г}^{-1}$  в)  $1.5 \text{ A}\cdot\text{ч}\cdot\text{г}^{-1}$ .

Размер исходных графитовых фракций, мкм: 1-400÷630; 2- 315÷400; 3- 200÷315; 4- 160÷200; 5- 100÷160; 6- 63÷100; 7- 50÷63; 8- 50÷630.

В результате проведенных исследований показана возможность электрохимического диспергирования природного графита в  $\text{H}_2\text{SO}_4$  и получения оксида графена. Показано, что диспергирование осуществляется при анодном интеркалировании с образованием бисульфата графита I степени, последующем переокислении полученных соединений при потенциалах выделения кислорода, и их гидролизе с образованием многослойного оксида графена. В большей степени электрохимическому диспергированию подвергаются крупные фракции природного графита с размером частиц свыше 200 мкм, с образованием микроразмерных частиц наноструктурированного углерода.

#### Литература

1. Hammers W.S., Offman R.E. // Journal of the American Chemical Societi. 1958. Vol.80. №6. P.1339.
2. Dreyer D.R., Jia H.P., Bielawski C.W. // Angewandte Chemie International Edition Engl. 2010. Vol.49. №38. P.6813-6816.
3. Yakovlev A.V., Yakovleva E.V., Zabud'kov S.L., Finaenov A.I. // Russian Journal of Applied Chemistry. 2010. №83. P.820-825.
4. Sheng Ya. , Martin R.L., Klaus M., Xinliang F. // Advanced Materials. 2016. №28. P.6213-6221.
5. Kunfeng Ch., Dongfeng X. // Journal of Colloid and Interface Science. 2014. Vol.436. №15. P.41-46.
6. Sheng Ya., Antonio G.R., Shaohua L., Renhao D., Martin R.L., Alfons B., Marco A. S., Paolo S., Klaus M., Xinliang F. // Angew Chem Int Ed Engl. 2017. Vol.56. №23. P.6669-6675.
7. Jianyun C., Pei H., Mahdi A.M., Xin Z., Robert J.Y., Brian D., Ian A.K., Robert A.W. Dryfe // J. Am. Chem. Soc. 2017. Vol.139. №48. P.17446-17456.
8. Khaled P., Zhong-Shuai W., Rongjin L., Xianjie L., Robert G., Xinliang F., Klaus M. // J. of the Amer. Chem. Soc. 2014. Vol.136. №16. P.6083-6091.
9. B. Gurzeda T., Buchwald M., Nocun A.B.z, P.K. // RSC Advances. 2017. Vol.7. P.19904-19911.

*Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований в рамках научного проекта № 18-29-19048\18.*

# Стендовые доклады

## ВЛИЯНИЕ СОСТАВА ЭЛЕКТРОЛИТА НА КИНЕТИКУ ЭЛЕКТРООСАЖДЕНИЯ СВИНЦА И СВОЙСТВА ПОЛУЧАЕМОГО ПОКРЫТИЯ

Е.Ю. Горбачева, Н.Д. Соловьева

Энгельсский технологический институт (филиал) ФГБОУ ВПО «Саратовский  
государственный технический университет имени Гагарина Ю.А.»  
г. Энгельс, tepeti@mail.ru

Основными свойствами при использовании электроосажденного свинца в качестве электродного материала для ХИТ являются равномерность покрытия, хорошее сцепление с основой, отсутствие пористости. Обеспечение указанных свойств достигается при электроосаждении равномерного мелкозернистого осадка, формирование которого в свою очередь зависит от ряда технологических параметров: состава и температуры электролита, плотности поляризующего тока, способа предварительной обработки электродной основы.

Анализ литературных данных показал, что перхлоратные электролиты свинцевания могут обеспечить требуемые свойства свинцовых покрытий в широком диапазоне плотностей тока. В данной работе представлены результаты по влиянию состава электролита, подготовки поверхности материала основы - стали 08 КП(Т) ГОСТ 503-81 и плотности поляризующего тока на электроосаждение свинца из перхлоратных электролитов.

Использовались следующие перхлоратные электролиты:  $Pb(ClO_4)_2$  – 100 г/л +  $HClO_4$  8 г/л электролит указанного состава с добавкой ПАВ. Электроосаждение проводилось в гальваностатическом режиме при плотностях тока от 10  $mA/cm^2$  до 80  $mA/cm^2$ . Предварительная обработка поверхности стали осуществлялась двумя способами: вариант 1 – травление в 50.5 % растворе  $H_2SO_4$  при  $t = 80^\circ C$ ,  $\tau = 10$  мин; вариант 2 – предварительная обработка стали в потенциостатическом режиме при потенциале, близком к равновесному значению свинца в перхлоратном электролите, используемого состава ( $-0,45$  В относительно насыщенного хлоридсеребряного электрода сравнения) при  $t = 25^\circ C$  в течение 2 мин. Толщина Pb покрытия составляла 30 мкм.

Анализ начального участка гальваностатических кривых (ГСК) электроосаждения свинца на стальную основу (рис. 1) позволил определить поляризационную емкость электрода ( $\Delta C_{пол}$ ) и рассчитать перенапряжение кристаллизации процесса ( $\eta_{кр}$ ) (таблица 1).

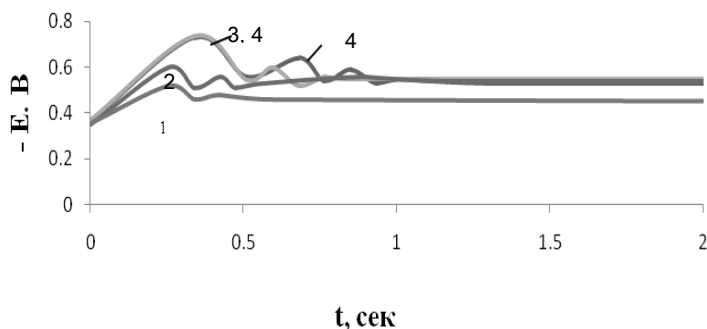


Рис. 1. ГСК осаждения свинца из перхлоратного электролита на стальную основу, обработанную по варианту 2, при плотностях тока  $i_k$ ,  $mA/cm^2$ : 1 - 10; 2 - 35; 3 - 60; 4 – 80.

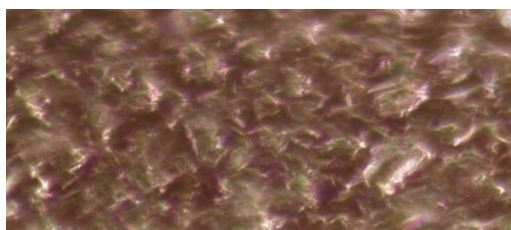
Величина  $\Delta C_{пол}$  на электроде зависит от  $i_k$ , способа подготовки поверхности и состава электролита. Однозначной зависимости величины  $\Delta C_{пол}$  от способа обработки

поверхности и состава электролита не наблюдается. Перенапряжение кристаллизации при осаждении свинца из исследуемых электролитов возрастает с увеличением катодной плотности тока. Установлено влияние способа подготовки стальной поверхности и состава электролита на величину  $\eta_{кр}$ . В присутствии ПАВ наблюдается некоторое увеличение перенапряжения кристаллизации что, оказывает положительное влияние на структуру электроосаждаемых покрытий (рис. 2).

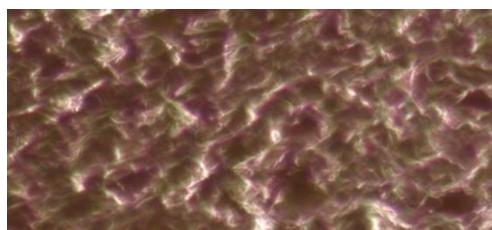
Таблица 1.

Электрохимические характеристики электроосаждения свинца на стальную основу с различной обработкой из перхлоратных электролитов при  $t = 25^\circ\text{C}$

Состав электролита	Подготовка поверхности	$i_k, \text{mA/cm}^2$	$\Delta C_{\text{пол}}, *10^3 \text{ Ф/см}^2$	$\eta_{кр}, \text{В}$
Перхлоратный электролит свинцевания	Вариант 1	10	12.7	0.08
		60	60.0	0.11
		80	73.4	0.16
	Вариант 2	10	16.3	0.06
		60	55.9	0.17
		80	74.5	0.19
Перхлоратный электролит свинцевания с ПАВ	Вариант 1	10	11.8	0.08
		35	35.0	0.13
		60	47.8	0.16
		80	81.4	0.20
	Вариант 2	10	10.0	0.09
		35	45.8	0.16
		60	85.0	0.18
		80	70.7	0.16



а)



б)

Рис. 2. Морфология свинцового покрытия, осажденного при плотности тока  $60 \text{ mA/cm}^2$  из перхлоратного электролита а) без добавки ПАВ, б) с добавкой ПАВ на стальную основу, обработанную по варианту 2, при увеличении в 1000 раз.

Свинцовые покрытия, электроосажденные в изучаемых условиях, обладают адгезией, соответствующей ГОСТ 93302-88.

Анализируя влияние способа подготовки поверхности стали перед нанесением свинцового покрытия можно рекомендовать предварительную обработку поверхности стали в потенциостатическом режиме дофазового осаждения (вариант 2), как более экономически выгодный вариант.



# ПОЛУЧЕНИЕ И ИССЛЕДОВАНИЕ СТРУКТУРНЫХ И ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ЭЛЕКТРОДНЫХ МАТЕРИАЛОВ НА ОСНОВЕ ФТОРФОСФАТА ВАНАДИЯ ЛИТИЯ

А.А. Коржаков, А.В. Иванищев, И.М. Гамаюнова

Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского, г. Саратов, korjakov.lesha@yandex.ru

Стремительное развитие техники в таких областях, как, авиация, медицина, космос, военное дело, транспорт, а также усовершенствование мобильных телефонов, ноутбуков и другой портативной электроники требует разработки новых типов аккумуляторов и материалов для них, обладающих повышенными удельными энергетическими, мощностными характеристиками, увеличенным ресурсом, устойчивостью к многократным циклам заряда/разряда, дешевизной, безопасностью при использовании и экологичностью.

В настоящее время литий-ионные аккумуляторы – это одни из перспективных и распространённых химических источников тока, которые отвечают современным техническим запросам. Прежде всего, это обусловлено высокой удельной ёмкостью, низким саморазрядом и практически полным отсутствием эффекта памяти у аккумуляторов данного типа.

А наиболее перспективными катодными материалами считаются интеркалируемые литием твердые соединения оксидной и фосфатной природы, среди которых следует отметить композит на основе фторфосфата ванадия лития  $\text{LiVPO}_4\text{F}$ , для которого характерна плоская зарядно-разрядная кривая с одиночным горизонтальным плато при высоком положительном потенциале 4,2 В. Стоит отметить, что частичное замещение ванадия в системе  $\text{LiVPO}_4\text{F}$  такими металлами как Al, Y, Mn, является эффективным способом повышения ионной проводимости и мощностных характеристик материала.

Уровень функциональных свойств  $\text{LiVPO}_4\text{F}/\text{C}$  во многом определяется условиями синтеза материала, и в рамках настоящей работы был выполнен твердофазный синтез композитных электродных материалов на основе  $\text{LiVPO}_4\text{F}/\text{C}$  и  $\text{LiV}_{1-x}\text{Al}_x\text{PO}_4\text{F}/\text{C}$  двух- и трехстадийным методом.

Все изготовленные электродные материалы были подвергнуты гальваностатическому тестированию в трёхэлектродных герметичных ячейках с литиевыми противэлектродом и электродом сравнения в 1М растворе  $\text{LiPF}_6$  в эквимассовой смеси диметилкарбоната и этиленкарбоната.

Установлено, что допирование  $\text{LiVPO}_4\text{F}/\text{C}$  алюминием положительно сказывается на электрохимических характеристиках материала (величине емкости и ее стабильности при циклировании) в независимости от методики. Стоит отметить, что трехстадийный метод синтеза  $\text{LiV}_{1-x}\text{Al}_x\text{PO}_4\text{F}/\text{C}$  является более оптимальным по сравнению с двухстадийным.

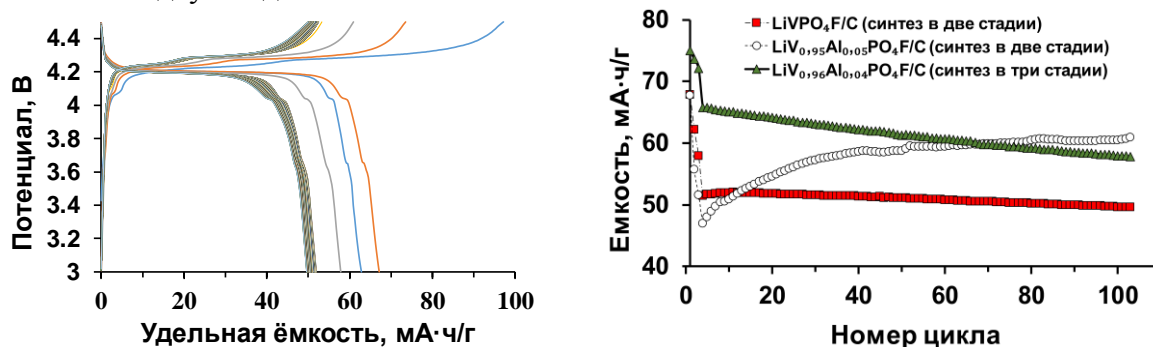


Рис. 1. Типичные гальваностатические зарядно-разрядные кривые, снятые при последовательно увеличивающемся токе 0.1 С (1 цикл) → 0.2 С (2 цикл) → 0.5 С (3 цикл) → 1 С (все последующие циклы) для недопированного образца  $\text{LiVPO}_4\text{F}/\text{C}$  (слева) и зависимости емкости от номера цикла для допированных  $\text{LiV}_{1-x}\text{Al}_x\text{PO}_4\text{F}/\text{C}$  и недопированного  $\text{LiVPO}_4\text{F}/\text{C}$  образцов (справа).

Если рассматривать рентгенофазовые диаграммы  $\text{LiVPO}_4\text{F}/\text{C}$  синтезированного в две стадии, то можно обнаружить, что присутствует целевая фаза  $\text{Li}_{1.77}\text{V}_2(\text{PO}_4)_2\text{F}$ , которая обеднена литием, а также есть примесь  $\text{Li}_3\text{V}_2(\text{PO}_4)_3$ . Процесс образования  $\text{LiVPO}_4\text{F}$  и  $\text{Li}_3\text{V}_2(\text{PO}_4)_3$  являются конкурирующими в ходе синтеза. Образованию первого способствует уменьшение длительности термической обработки и ускорение стадий нагрева/охлаждения. Оптимальные условия синтеза, позволяющие получить фазово-чистые конечные продукты, пока не найдены.

Если рассматривать рентгенофазовые диаграммы  $\text{LiV}_{1-x}\text{Al}_x\text{PO}_4\text{F}/\text{C}$  синтезированного в три стадии, то стоит обратить внимание, что Al достоверно не обнаружен, возможно он полностью встроился в структуру нашего материала, что и планировалось в ходе эксперимента.

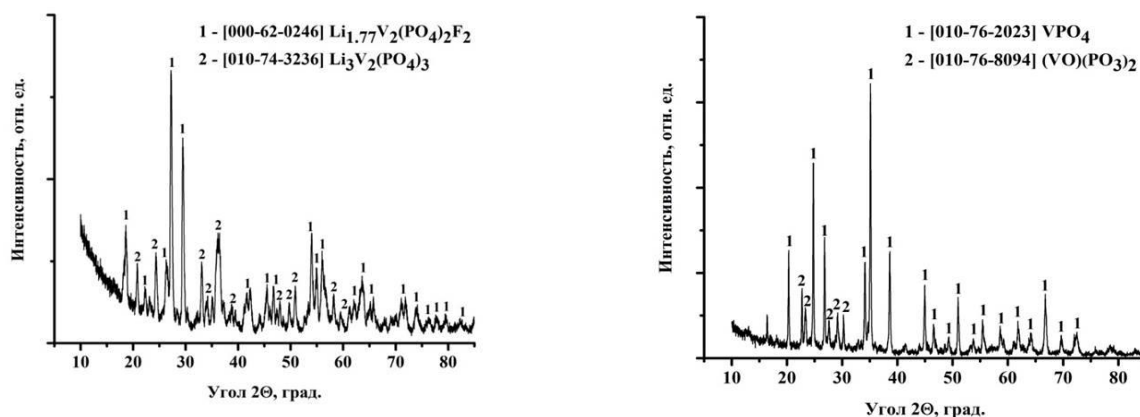


Рис. 2. Рентгенофазовые диаграммы для недопированного образца  $\text{LiVPO}_4\text{F}/\text{C}$  (слева) и для допированного образца  $\text{LiV}_{1-x}\text{Al}_x\text{PO}_4\text{F}/\text{C}$  (справа).

Дальнейшая работа по исследованию электродного материала на основе  $\text{LiV}_{1-x}\text{M}_x\text{PO}_4\text{F}/\text{C}$  предполагает изучение наблюдаемого повышения разрядной емкости при циклировании при допировании Al по двухстадийной методике. Также будет продолжена работа по оптимизации методик синтеза.

*Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 18-53-45004).*

# ИЗУЧЕНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ И ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ СЕПАРАЦИОННЫХ МАТЕРИАЛОВ ДЛЯ ЛИТИЙ-ИОННОГО АККУМУЛЯТОРА, ПОЛУЧЕННЫХ ИЗ НАНО- И МИКРОВОЛОКОН МЕТОДОМ ЭЛЕКТРОФОРМОВАНИЯ

С.В. Махов, А.В. Иванищев, А.В. Ушаков, Д.В. Махов

ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н. Г. Чернышевского», г. Саратов, semen\_mahov@mail.ru

Литий-ионные источники тока нашли своё применение во многих электронных портативных устройствах вследствие высоких электрохимических характеристик, таких как: высокая энергетическая плотность, широкий диапазон потенциалов циклирования, высокая циклируемость, низкий саморазряд. В их составе в качестве сепарационного материала используется полипропилен, который обладает высокой электрохимической стабильностью и превосходными механическими свойствами. Однако полиолефиновые сепараторы характеризуются слабой смачиваемостью растворами электролитов, небольшим размером пор и низкой общей пористостью, что препятствует поглощению электролита и приводит к низкой ионной проводимости электролитно-сепараторной части. С целью повышения производительности источника тока активное внимание направлено на изучение физических, химических и электрохимических свойств сепарационных материалов, таких как: минимальное ионное сопротивление, механическая и объемная стабильности, высокая механическая прочность, химическая стабильность, высокая смачиваемость растворами электролитов [1]. Совершенствование существующих и разработка новых сепараторов является актуальной задачей и имеет решающее значение при управлении плотностями энергии и мощности, сроком службы и безопасности электрохимической системы.

В качестве сепараторов в литий-ионных батареях могут использоваться сепарационные материалы из нановолокон, полученные методом электроформования. Метод электроформования занимает особое место, отличаясь аппаратурной простотой, высокой энергетической эффективностью, гибкостью технологического процесса и разнообразием продукции. Данным методом получают непрерывные наноразмерные полимерные волокна под воздействием электрического поля, наложенного на полимерный раствор.

В настоящем исследовании был получен сепарационный материал на основе фторопластов марок Ф-2М и Ф-42В методом бескапиллярного электроформования (установка Elmarco “Nanospider NS Lab 200”). Показано электрохимическое поведение литий-аккумулирующей системы  $\text{Li}_4\text{Ti}_5\text{O}_{12}$  vs. Li, где в качестве электролита использовался 0.67 М раствор перхлората лития  $\text{LiClO}_4$  в смеси пропиленкарбонат (ПК) и диметоксиэтан (ДМЭ) (7:3 по объему), а в качестве материала сепаратора – упомянутые фторсодержащие полимеры.

Установлены следующие оптимальные условия электроформования: напряжение – 75 кВ, расстояние между электродами – 170 мм, скорость вращения формовочного электрода – 16 оборотов в минуту. Оптимальные температура и влажность составили 27°C и 15% соответственно. Методом сканирующей электронной микроскопии (MIRALMUTescan) определен средний диаметр волокон, который составил  $(310 \pm 20)$  нм. Значение объемной пористости сепаратора составило 71.43 %.

Как видно из рис. 1. образец характеризуется извилистыми порами бездефектной структурой, что способствует равномерному распределению тока по всему сечению материала как сепаратора.

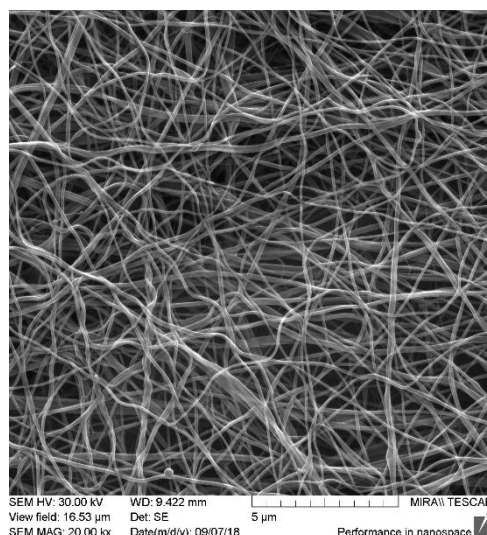


Рис. 1. Микрофотография сепарационного материала, полученного методом бескапиллярного электроформования.

Для первичной оценки электрохимических свойств макета  $\text{Li}_4\text{Ti}_5\text{O}_{12}$  vs.  $\text{Li}$  с сепаратором из нано- и микроволокон фторопластов был использован метод гальваностатического зарядно/разрядного циклирования на оборудовании УЗР 0.03-10 «Бустер».

Разрядная ёмкость титаната лития на первом цикле составила  $140 \text{ mA}\cdot\text{ч}\cdot\text{г}^{-1}$ , согласно кривым гальваностатического циклирования электрохимической системы  $\text{Li}_4\text{Ti}_5\text{O}_{12}$  vs.  $\text{Li}$  (рис. 2.). Значение кулоновской эффективности на первом цикле — 96%. Значение удельной разрядной ёмкости при циклировании с плотностью тока  $0,1\text{C}$  уменьшилось на 4%. Рабочее напряжение составило 1.55В. Электрохимическое поведение электрохимической ячейки с сепаратором аналогично поведению электрохимической системы в избытке электролита без сепаратора.

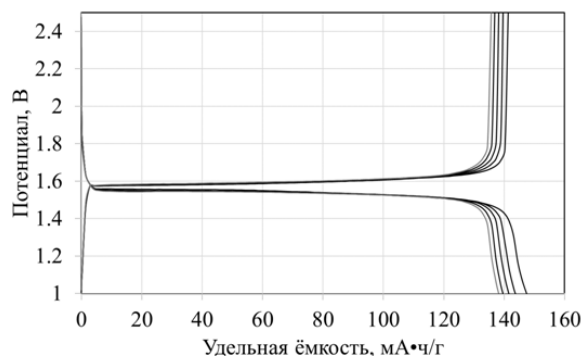


Рис. 2. Кривые гальваностатического зарядного и разрядного циклирования электрохимической системы  $\text{Li}_4\text{Ti}_5\text{O}_{12}$  vs.  $\text{Li}$  с  $0.67\text{M LiClO}_4$  в смеси ПК и ДМЭ (7:3) и сепаратором, полученным методом электроформования, при температуре  $30^\circ\text{C}$ .

#### Литература

1. Zhang S.S. A review on the separators of liquid electrolyte Li-ion batteries // Journal of Power Sources. 2007. №164. P.357-364.

*Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научных проектов (№ 19-33-90068 и №18-53-45004.).*

# ОПРЕДЕЛЕНИЕ ДИФФУЗИОННО-КИНЕТИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ТРАНСПОРТА ИОНОВ ЛИТИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЧИСЛЕННОГО ИНТЕГРИРОВАНИЯ УРАВНЕНИЯ ВТОРОГО ЗАКОНА ФИКА

Д.И. Морозов, А.В. Иванищев

Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени  
Н.Г. Чернышевского, г. Саратов, morozovdi1995@mail.ru

Классический литий - ионный аккумулятор представляет собой систему из двух твердотельных электродов, в которой ионы лития внедряются (интеркалируются) и извлекаются обратно (деинтеркалируются) в повторяющихся циклах заряда-разряда. Особенностью данных систем является то, что проводящей по ионам лития средой является полимерный раствор либо твердый электролит, скорость переноса в котором на несколько порядков ниже, чем в жидком растворе. В связи с этим, появляется необходимость определения транспортных свойств электрохимическими методами.

Целью данной работы является теоретический расчет функциональной зависимости электрохимических сигналов от времени с последующей обработкой экспериментальных данных и определением транспортных свойств.

Основным уравнением, количественно описывающим процесс диффузии, является уравнение второго закона Фика

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D \cdot \frac{\partial^2 c}{\partial x^2}$$

Решением данного уравнения является концентрация, как функция от координаты  $x$  и времени  $t$ . Чтобы решить уравнение второго закона Фика, необходимо задать граничные и начальные условия. Начальные условия описывают поведение решения в начальный момент времени, а граничные – на границах диффузионной области.

Все методы решения данного уравнения делятся на численные и аналитические. Аналитические позволяют получить решение в виде формулы или бесконечного функционального ряда, численные – в виде массива концентрации, координаты и времени.

Для сложных начальных и граничных условий затруднительно получить аналитическое решение, в то время как численные являются более универсальными и могут быть реализованы в виде совокупности программных процедур. Поэтому целесообразно перейти от аналитических методов к численным.

В качестве наиболее доступного в теоретическом понимании и практической реализации был выбран метод конечных разностей.

Данный метод основан на разбиении области, где ищется решение, на несколько подобластей с помощью параллельных прямых и замене в точках пересечения этих прямых (узлах) частных производных их конечно-разностными отношениями

$$\left(\frac{\partial c}{\partial t}\right)_{i,j} \approx \frac{c_{i,j+1} - c_{i,j}}{T}, \text{ где } T - \text{ шаг разбиения по оси } Ot, c ;$$
$$\left(\frac{\partial^2 c}{\partial x^2}\right)_{i,j} \approx \frac{c_{i+1,j} - 2 \cdot c_{i,j} + c_{i-1,j}}{X^2}, \text{ где } X - \text{ шаг разбиения по оси } Ox, \text{ м.}$$

После аппроксимации граничных и начальных условий решается система линейных алгебраических уравнений.

В ходе работы были использованы численные методы решения уравнения второго закона Фика для моделирования поляризационных кривых, полученных из результатов гальваностатического прерывистого титрования для материала  $\text{Li}_2\text{Fe}(\text{SO}_4)_2$ . Начально-краевая задача представлена на рисунке 1.

Вариант диффузии	граничное условие при $x = 0$	граничное условие при $x = l$
А)	$\frac{\partial c}{\partial x} + \frac{i}{n \cdot F \cdot D} = 0$	$\frac{\partial c}{\partial x} + h \cdot (c - c_0) = 0$
Б)	$\frac{\partial c}{\partial x} + \frac{i}{n \cdot F \cdot D} = 0$	$\frac{\partial c}{\partial x} = 0$
В)	$\frac{\partial c}{\partial x} + h_1 \cdot (c - c_0) = 0$	$\frac{\partial c}{\partial x} + h_2 \cdot (c - c_0) = 0$
Г)	$\frac{\partial c}{\partial x} + h_1 \cdot (c - c_0) = 0$	$\frac{\partial c}{\partial x} = 0$

Рис. 1. Граничные условия для различных вариантов диффузии.

С целью автоматизации процесса расчета была записана программа на языке VBA. Все расчеты проводились в Microsoft Excel. Результаты моделирования кривых с определяемыми параметрами процесса диффузии представлены ниже.

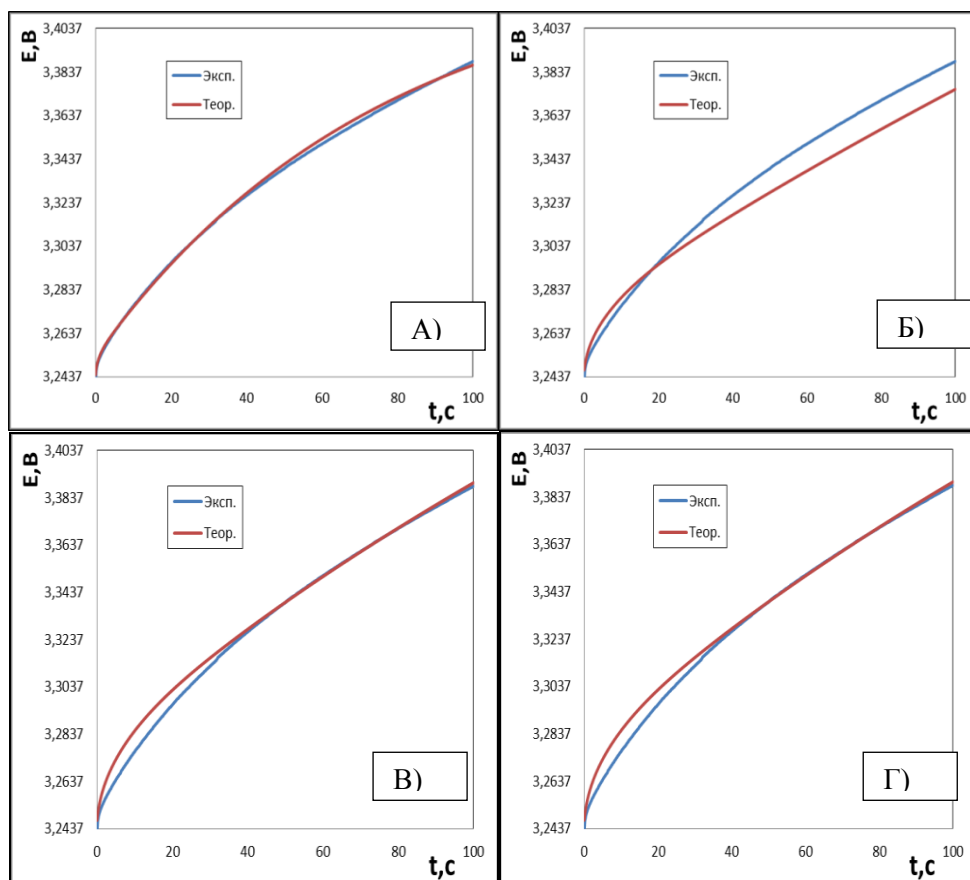


Рис. 2. Результаты моделирования кривых транзientа потенциала для материала  $\text{LiFe}(\text{SO}_4)_2$ .

Параметры диффузии:

$$D = 1,1 \cdot 10^{-15} \frac{\text{см}^2}{\text{с}}, h = h_2 = 5,1 \cdot 10^6 \text{ см}^{-1}, l = 1,01 \cdot 10^{-6} \text{ см}, i = 10^{-7} \frac{\text{А}}{\text{см}^2}, h_1 = 4,5 \cdot 10^7 \text{ см}^{-1}.$$

В ходе моделирования кривых было установлено, что лучшее совпадение кривых достигается при использовании варианта диффузии А), т.е. при предположении, что контактирующая с электролитом граница является абсолютно проницаемой для ионов лития, а на внутренней границе происходит замедленный перенос ионов лития, что характеризуется константой  $h$ .

# ПРОЦЕССЫ НАНОСТРУКТУРИРОВАНИЯ НА ТИТАНОВОМ КАТОДЕ В ВОДНО-ОРГАНИЧЕСКИХ ФОСФАТ-МОЛИБДАТНЫХ РАСТВОРАХ ХИТОЗАНА

С.С. Попова, Х.А. Хусейн

Энгельсский технологический институт (филиал) СГТУ имени Гагарина Ю.А.,  
г. Энгельс, Саратовский области, [ter@tech.sstu.ru](mailto:ter@tech.sstu.ru)

Одной из центральных проблем водородной энергетики – это поиск снижения затрат на создание материалов и оборудования для хранения и транспортировки водорода. Наиболее привлекательны в этом плане комбинированные системы хранения водорода, основанные на использовании металлгидридного метода. Его характеризует высокая компактность, безопасность и относительно невысокие энергетические затраты.

Метод основан на возможности воздействия на кинетику сорбции водорода через изменение концентрации дефектов в структуре металла и (или) сплава. В этом отношении весьма перспективен электрохимический метод катодного внедрения, позволяющий направленно воздействовать на поверхностные и объемные свойства материала, количество дефектов в его структуре, а соответственно, и на сорбционную емкость по водороду. Настоящая работа посвящена исследованию влияния введения апротонного органического растворителя диметилсульфоксида (ДМСО) на кинетику и количество сорбируемого титановым катодом водорода при поляризации в потенциостатическом режиме при  $E_k = -2,6$  В (относительно ХСЭ) в водном фосфат-молибдатном растворе хитозана (ВЭ).

Независимо от длительности поляризации введение ДМСО в состав раствора практически не сказывается на величине плотности тока (рис.1). Сохраняется неизменным и характер межфазовых превращений: диффузионный спад плотности тока на этапе увеличения объема ДМСО, вводимого в состав исследуемого раствора смеси  $\text{Na}_2\text{MoO}_4$  (0.01М) +  $\text{H}_3\text{PO}_4$  (1М) + хитозан, от  $V_{\text{ВЭ}}/V_{\text{ДМСО}} = 9:1$  (мл) до  $8/2$ , появление двух ступеней плотности тока в интервале  $8/2-7/3$  и  $6/4 - 5/5$  и дальнейшее снижение плотности тока до  $0,22 \pm 0,07$   $\text{mA/cm}^2$  и далее, независимо от соотношения  $V_{\text{ВЭ}}/V_{\text{ДМСО}}$ , практически до нуля, вплоть до отключения поляризации ( $t_k = 30$  мин). Исключение составляет интервал времени от момента включения поляризации до  $t \approx 60$  с, когда плотность тока на электроде ниже – вплоть до  $V_{\text{ВЭ}}/V_{\text{ДМСО}} = 5:5$  при сохранении формы кинетической кривой. Обнаруженный эффект влияния ДМСО можно объяснить преобладающим влиянием процессов массопереноса в структуре растущего слоя фосфат-молибдатов титана и их оксо- и гидроксо-производных, что согласуется с результатами измерения бестокового потенциала  $E_{\text{б/т}}$  (таблица 1), оптической и растровой электронной микроскопии и данными элементного химического анализа.

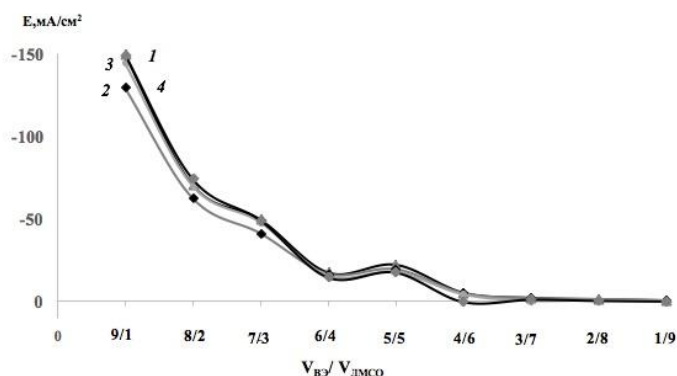


Рис. 1. Влияние объемного соотношения водного фосфат-молибдатного раствора хитозана и добавки диметилсульфоксида на кинетику электрохимического поведения Тi – катода при потенциале  $E_k = -2,6$  В (отн. ХСЭ), 1- В момент замыкания цепи  $t = 1$  с ( $\blacktriangle$ ), 2-  $i_{\text{мин}} t = 60$  с ( $\blacklozenge$ ), 3-  $i_{\text{пред}}$ ,  $t_1 = 900$  с ( $\bullet$ ), 4-  $i_{\text{пред}}$ ,  $t_1 = 2100$  с ( $\blacksquare$ ).

Таблица 1.

Бестоковой потенциал титанового электрода в водно-диметилсульфоксидных растворах

Соотношение объёмов водного раствора электролита и добавки диметилсульфоксида ( $V_{ВЭ}/V_{ДМСО}$ )	Бестоковой потенциал $E_{б/т}$ , мВ			
	до катодной обработки		после катодной обработки	
	В момент погружение (1с)	Через 300с	В момент размыкания цепи(1с)	Через 300с
9/1	-236	-183	-331	-94
8/2	-185	-75	-442	-172
7/3	-162	-74	-489	-219
6/4	-82	-40	-536	-240
5/5	-53	-51	-353	-195
4/6	-245	-200	-212	-192
3/7	-297	-211	-811	-468
2/8	-272	-253	-885	-558
1/9	-311	-294	-891	-516

электролита состава  $Na_2MoO_4$  (0.01M) +  $H_3PO_4$  (1M) + хитозан (4г/л)

Как следует из таблицы 2, и для стадии переноса заряда сохраняется отмеченная выше закономерность ступенеобразного хода кинетической кривой  $i(t=0) - t$ . Что касается диффузионной константы  $k_v = \Delta i / \Delta(\sqrt{t})$ , то величина ее начинает заметно возрастать только при соотношениях  $V_{ВЭ}/V_{ДМСО}$  выше 5/5, когда на 1-2 порядка возрастает плотность поляризующего тока. Таким образом, увеличение содержания апротонного органического растворителя (ДМСО) в растворе при неизменности количеств всех остальных компонентов ( $Na_2MoO_4$ ,  $H_3PO_4$ , хитозана) приводит к увеличению скорости генерации водорода и облегчает его диффузию в глупь электрода, согласно данным ЯМР это связано существование двух состояний водорода в гидридах металлов.

Таблица 2.

Величины плотности тока  $i(t=0)$ , собственно стадии переноса разряда при внедрении (интеркалировании) водорода при различных объёмных соотношениях водного раствора фосфат-молибдатного электролита ( $V_{ВЭ}$ ) и диметилсульфоксида ( $V_{ДМСО}$ ).

Соотношение объёмов ( $V_{ВЭ}/V_{ДМСО}$ )	9/1	8/2	7/3	6/4	5/5	4/6	3/7	2/8	1/9
Величина $i(t=0)$ , мА/см <sup>2</sup>	-162	-75	-55	-20	-27	-5,7	-2,5	-1,7	-0,7



# ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ СТРУКТУРНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ И ИОНОПРОВОДЯЩИХ СВОЙСТВ ИНТЕРКАЛИРУЕМЫХ ЛИТИЕМ ЭЛЕКТРОДНЫХ МАТЕРИАЛОВ

К.С. Рыбаков, А.В. Ушаков, А.В. Иванищев

Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского, г. Саратов, rybakov-ks@ya.ru

Аккумулирующие энергию устройства на основе литий-ионных систем широко охватили область портативной электроники и продолжают охватывать все большее количество других областей и направлений. Это обусловлено тем, что данные системы являются самыми энергоёмкими и энергоэффективными в сравнении с другими типами коммерчески реализованных энергоаккумулирующих систем. Поэтому требования, предъявляемые к величине удельной зарядной/разрядной ёмкости и величине рабочего напряжения для подобных электрохимических систем, с каждым годом становятся все более высокими. Данные параметры, в первую очередь, определяются материалом катода, поэтому совершенствование существующих и разработка новых электроположительных материалов является весьма актуальной задачей.

Перед тем как рассматривать тот или иной материал в качестве потенциального катода литий-ионного аккумулятора, необходимо до проведения эксперимента оценить наличие принципиальной способности кристаллической структуры выбранного материала к обратимой интеркаляции/деинтеркаляции ионов лития, так как именно данная способность в значительной степени определяет электрохимическое поведение. В дальнейшем это позволит расставить приоритеты в выборе материалов и избавит от необходимости синтезировать материалы с заведомо плохими электрохимическими характеристиками.

В качестве подходов для оценки ионпроводящих свойств наиболее часто используют три основных метода, которые отличаются между собой в сложности и длительности выполнения: «геометрический подход», основанный на разбиении кристаллического пространства полиэдрами Вороного-Дирихле (ПВД) [1], метод сумм валентных усилий связи (Bond Valence Energy Landscape – BVEL) [2] и метод упругой ленты (Nudge elastic band method – NEB) [3], выполняемый в рамках теории функционала плотности.

Анализ ионного транспорта был выполнен для целого ряда полианионных соединений, таких как  $\text{LiCoVO}_4$ ,  $\text{Li}_2\text{Me}(\text{SO}_4)_2$  ( $\text{Me} = \text{Fe}, \text{Co}, \text{Ni}, \text{Zn}, \text{Mn}$ ),  $\text{LiFeSO}_4\text{F}$ ,  $\text{Li}_2\text{MeSiO}_4$  ( $\text{Me} = \text{Fe}, \text{Co}, \text{Ni}, \text{Mn}$ ). В таблице 1 представлены значения энергии активации диффузии лития, рассчитанные методом BVEL. Как видим, для  $\text{LiCoVO}_4$  энергия активации является самой высокой 3.11 eV, что соответствует необходимости преодоления более высокого энергетического барьера для ионного транспорта, а для  $\text{Li}_2\text{CoSiO}_4$  является самой низкой 0.65 eV. Это коррелирует с тем, что ванадат(V) кобальта(II)-лития имеет более плотно упакованную кристаллическую структуру, чем силикат(IV) кобальта(II)-лития.

Таблица 1.

Энергии активации диффузии для ряда катодных материалов, рассчитанные BVEL методом

Материал	Space group	a, Å	b, Å	c, Å	E <sub>акт. дифф.</sub> eV
LiCoVO <sub>4</sub>	<i>Fd3̄m</i>	8.276	8.276	8.276	3.11
Li <sub>2</sub> Co(SO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	<i>P 2<sub>1</sub>/c</i>	4.967	8.090	8.763	0.83
Li <sub>2</sub> Fe(SO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	<i>P 2<sub>1</sub>/c</i>	4.983	8.191	8.810	0.97
Li <sub>2</sub> Ni(SO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	<i>P b c a</i>	9.126	9.100	13.543	1.50
Li <sub>2</sub> Zn(SO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	<i>P b c a</i>	9.218	9.105	13.666	1.43
LiFeSO <sub>4</sub> F	<i>C 2/c</i>	13.023	6.395	9.834	1.84
Li <sub>2</sub> Co(SO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	<i>P b c a</i>	9.206	9.101	13.711	1.42
Li <sub>2</sub> Fe(SO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	<i>P b c a</i>	9.279	9.208	13.676	1.33
Li <sub>2</sub> Mn(SO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	<i>P 2<sub>1</sub>/c</i>	4.981	8.314	8.838	0.92
Li <sub>2</sub> MnSiO <sub>4</sub>	<i>P n</i>	6.593	5.402	5.090	0.86
Li <sub>2</sub> MnSiO <sub>4</sub>	<i>P 2<sub>1</sub> / n</i>	6.336	10.914	5.073	0.94
Li <sub>2</sub> MnSiO <sub>4</sub>	<i>P m n b</i>	6.306	10.753	5.008	0.90
Li <sub>2</sub> MnSiO <sub>4</sub>	<i>P m n 2<sub>1</sub></i>	6.313	5.367	4.968	0.75
Li <sub>2</sub> CoSiO <sub>4</sub>	<i>P m n 2<sub>1</sub></i>	6.178	5.446	4.987	0.65
Li <sub>2</sub> FeSiO <sub>4</sub>	<i>P m n 2<sub>1</sub></i>	6.327	5.393	5.004	0.78
Li <sub>2</sub> FeSiO <sub>4</sub>	<i>P n m b</i>	10.762	6.334	5.041	0.71
Li <sub>2</sub> FeSiO <sub>4</sub>	<i>P 2<sub>1</sub> / n</i>	6.277	5.351	4.972	0.78
Li <sub>2</sub> NiSiO <sub>4</sub>	<i>P m n 2<sub>1</sub></i>	6.300	5.347	4.915	0.83

Карта диффузии ионов лития для Li<sub>2</sub>CoSiO<sub>4</sub> (*P m n 2<sub>1</sub>*) представлена на рисунке 1: диффузия происходит вдоль боковых граней элементарной ячейки в трех направлениях. Ионы лития, находящиеся на противоположных сторонах элементарной

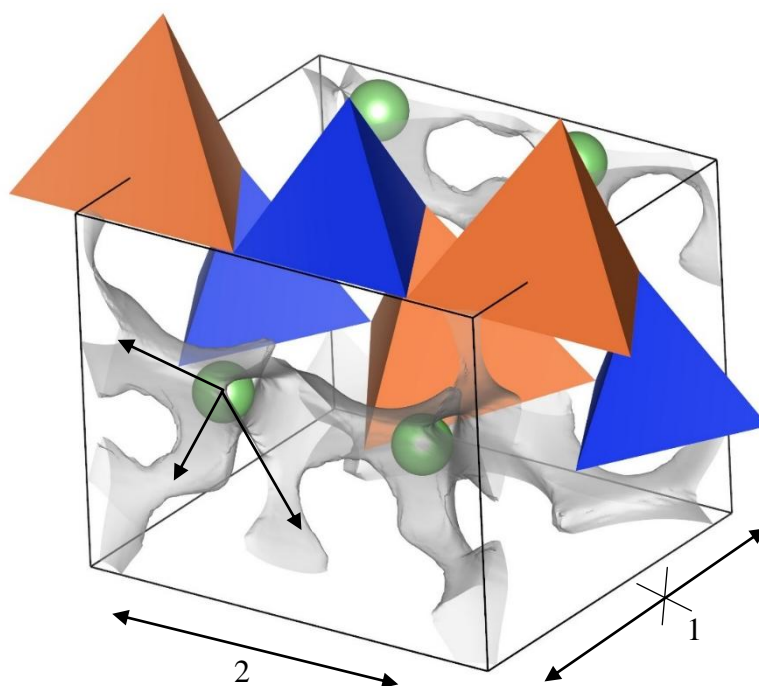


Рис. 1 Моделирование каналов ионной проводимости в структуре Li<sub>2</sub>CoSiO<sub>4</sub> методом BVEL. Стрелочками указаны возможные направления движения ионов.

Зелёные шары – ионы лития; оранжевые тетраэдры – CoO<sub>4</sub>; синие тетраэдры – SiO<sub>4</sub>.

ячейки никак не связаны друг с другом из-за отсутствия сквозных каналов диффузии (направление **1**), поэтому в случае данного материала важную роль при

интеркаляции/деинтеркаляции ионов лития будут играть размеры и ориентация кристаллитов (направление 2).

В случае кристаллической структуры ванадата(V) кобальта(II)-лития ионы лития не могут перемещаться ни вдоль пути 1 и ни вдоль пути 2, поэтому если рассматривать отдельно взятый кристаллит, у него будут извлекаться ионы только из тех элементарных ячеек, которые формируют приповерхностный слой. Кроме того, ионы поверхностного слоя, которые расположены вглубь кристаллита, также будут недоступны. То есть в итоге имеется доступ лишь к половине ионов, составляющих элементарные ячейки приповерхностного слоя. Это соотносится с тем, что на практике наблюдается ограничение по удельной зарядной/ разрядной ёмкости.

На рисунке 2 представлено сравнение трех теоретических методов друг с другом для структуры  $\text{LiCoVO}_4$ . Методы расположены в порядке увеличения их требовательности к временным и вычислительным ресурсам. Стрелочками указаны пути, которые не обнаруживают метод ПВД и BVEL. Причина заключается в том, что и ПВД и BVEL методы базируются на статической модели кристаллической структуры, которая совсем не учитывает возможные искажения элементарной ячейки при диффузии ионов лития.

Но все же кристаллохимические методы несильно уступают в точности квантовохимическим, даже опережают их в скорости построения карт миграции практически без существенной потери точности. Поэтому для быстрого поиска потенциальных электродных материалов можно использовать сначала ПВД, а для более глубокого анализа BVEL и DFT-NEB.

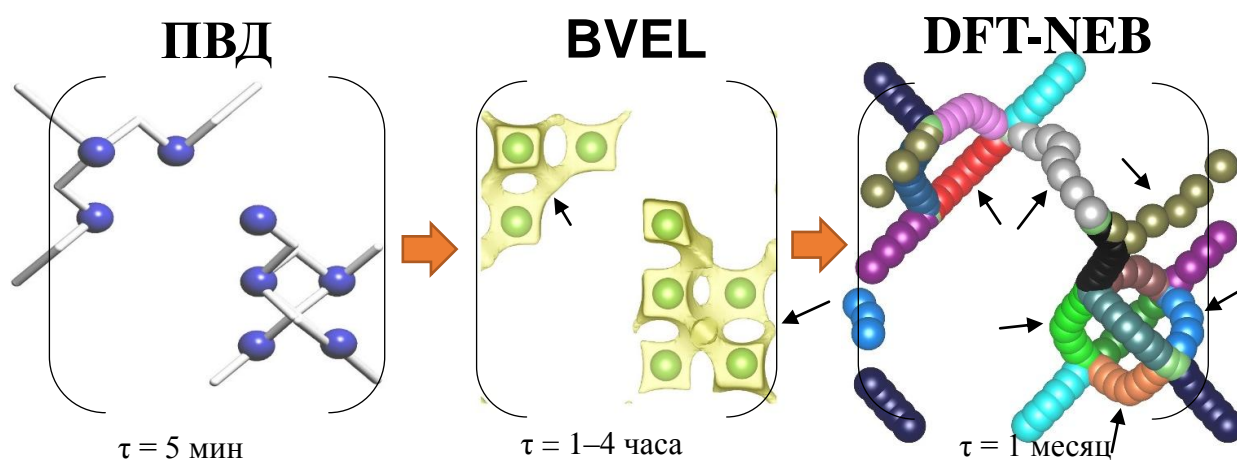


Рис. 2 Сравнение моделей структуры  $\text{LiCoVO}_4$ , построенных с использованием трёх теоретических методов: ПВД, BVEL и DFT-NEB.

#### Литература

1. Blatov V.A., Shevchenko A.P., Proserpio D.M. // Crystal Growth & Design. 2014. Т.14. №7. С.3576-3586.
2. Sale M., Avdeev M. // Journal of Applied Crystallography. 2012. Т.45. №5. С.1054-1056.
3. Schwartz B.J., Bittner E.R., Prezhdo O.V., Rossky P.J. // The Journal of chemical physics. 1996. Vol.104. №15. P.5942-5955.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 18-53-45004).*

# ПОЛУЧЕНИЕ ТЕРМОРАСШИРЕННОГО ГРАФИТА ИЗ АЗОТНОКИСЛЫХ ЭЛЕКТРОЛИТОВ И ЕГО МИКРОСТРУКТУРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ

И.Н Фролов, А.В. Яковлев

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный технический университет имени Гагарина Ю.А.», 410054, Россия, г. Саратов, fro11van@mail.ru

Терморасширенный графит (ТРГ) является продуктом термического разложения терморасширяющихся соединений графита (ТРСГ) и представляет собой материал с низкой насыпной плотностью, пригодный для целого ряда применений: изготовление уплотнителей, сорбентов, наполнителей для различных композитов и т.д. [1]. ТРСГ получают либо путем химического окисления графита в кислотах с добавлением окислителя («химический» метод), либо анодной поляризацией («электрохимический» метод). В первом случае в качестве предшественника ТРГ обычно получают нитрат графита II степени, тогда как во втором – ТРСГ полученные электрохимическим окислением графитов в 15–70% растворах  $\text{HNO}_3$  или солей, а также в электролитах на основе азотнокислых отходов гальванических производств [2], применение которых заметно снижает себестоимость производства. Последний подход позволяет получать «электрохимический» ТРГ, характеризующийся превосходящей площадью поверхности, прочностью на разрыв и эластичностью графитовой фольги по сравнению с «химическим» ТРГ [3]. Эти различия, очевидно, обусловлены микроструктурными особенностями как ТРСГ, так и ТРГ, которые на сегодняшний день являются малоизученными.

В настоящей работе природный очищенный графит был обработан в электролитах с различной концентрацией  $\text{HNO}_3$  (масс 63, 36, 20%) приготовленных на основе отработанного азотнокислого раствора травления медных деталей, который содержит 63% масс  $\text{HNO}_3$  и катионы металлов ( $\text{Cu}^{2+}=16.060$ ;  $\text{Fe}^{2+}=0.067$ ;  $\text{Ni}^{2+}=0.057$ ;  $\text{Zn}^{2+}=0.010$  г/л). Образцы синтезировали анодной поляризацией очищенного графита в гальваностатическом режиме при плотностях тока в диапазоне от 80 до 400 мА/г с общей передачей электрической емкости 200 мА·ч/г. Далее полученный окисленный графит был гидролизован дистиллированной водой с образованием «электрохимических» ТРСГ. Гидрализованые образцы высушивались на воздухе при 60°C в течение 2 ч до отслаивания. ТРГ получали термическим ударом соответствующих образцов ТРСГ в муфельной печи при 250°C и 900°C. Результаты анализа образцов с наилучшими показателями по насыпной плотности ( $d_{\text{ТРГ}}$ ) приведены в таблице 1. Также следует ответить, что в слабо концентрированных электролитах появляется возможность извлекать катионы меди из электролита. Это в свою очередь дает предпосылки к разработке технологии объединяющей анодный синтез ТРСГ и катодное извлечение катионов металлов.

Таблица 1.

Результаты синтеза в гальваностатическом режиме

$C_{\text{HNO}_3}$ , (масс) %	i, мА/г	$E_{\text{пик}}$ , В	$t_{\text{син}}$ , мин	Cu, %	$d_{\text{ТРГ}}$ , г/дм <sup>3</sup>	
					250°C	900°C
63	80	2.4	149.7	-	6.4	1.3
36	260	2.8	46.2	13	5.3	1.0
20	320	3.3	37.5	62	7.6	1.2

Мы сообщаем об исследовании структурных превращений графита при его электрохимическом окислении в азотнокислом электролите в указанных условиях и последующем термическом расслоении. Образцы анализировали методом сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) на электронном микроскопе «Aspex Explorer». На рис. 1 приведены фрагменты боковых поверхностей исходного (а),

окисленного (б) и терморасширенного (в) графита синтезированных в 20% электролите, т.к. данный раствор представляет особый интерес в связи с возможностью извлечения катионов меди вплоть до 62% (табл. 1). При сравнении изображений а и б можно увидеть, что анодное внедрение молекул  $\text{HNO}_3$  и ионов  $\text{NO}_3^-$  с дальнейшей коинтеркаляцией молекул  $\text{H}_2\text{O}$  в межплоскостное пространство графитовой матрицы, приводит к образованию нитрата графита. Электрохимическая обработка графитового электрода сопровождается деформацией кристаллов графита и расслоением на пачки искривленных графеновых слоев.

Влияние термической обработки ТРСГ на структуру углеродного материала можно оценить на изображении в. Отсутствует полное расщепление частиц графита на отдельные слои углерода. Разделенные в процессе термообработки плоскости углерода имеют остаточные связи. В связи с чем, частицы ТРСГ остаются единым целым и обладают червообразной структурой с многочисленными V-образными порами на поверхности углеродного материала, благодаря которым ТРСГ имеет отличную сорбционную способность. На фотографиях видно, что практически все углеродные плоскости сильно повреждены или разрушены. Данное явление свидетельствует о том, что при термообработке ТРСГ происходит резкий выброс  $\text{CO}$ ,  $\text{CO}_2$ . Это приводит к значительной деформации углеродного материала, сопровождаемого не полным расслоением графитовых плоскостей.

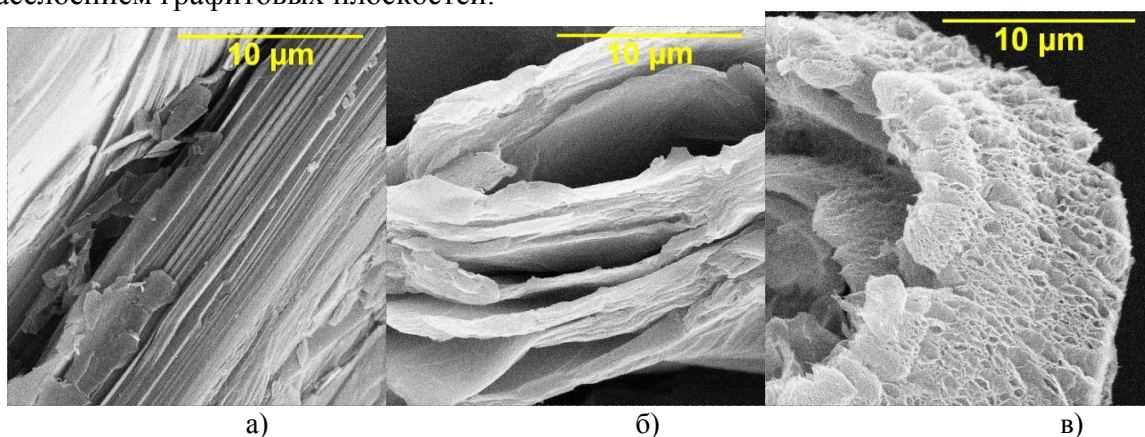


Рис. 1. Фотографии СЭМ боковых поверхностей исходного (а), окисленного (б) и терморасширенного (в) графита.

Исследование микроструктуры проводили с одновременным элементным анализом поверхности образцов на наличие в составе ТРСГ примесей металлов из исследуемого раствора. По результатам анализа в структуре образцов не обнаружено включений металлов.

#### Литература

1. Яковлев А.В., Яковлева Е.В., Финаенов А.И. Терморасширенный графит: синтез, свойства и перспективы применения // Журнал прикладной химии. 2006. Т.79. №11. С.1761-1771.
2. Забудьков С.Л., Медведева М.В., Мокроусов А.А., Финаенов А.И. Электрохимический синтез терморасширяющихся соединений графита в отработанных азотнокислых растворах травления // Известия высших учебных заведений. Серия: химия и химическая технология. 2013. №5. С.115-118.
3. Забудьков С.Л., Медведева М.В., Фролов И.Н., Финаенов А.И. Зависимость кинетики анодного интеркалирования графита и свойств полученных соединений от состава азотнокислых электролитов // Известия высших учебных заведений. Серия: химия и химическая технология. 2015. Т.58. №5. С.62-65.

## О ПОЛУЧЕНИИ И СВОЙСТВАХ КОМПОЗИЦИОННЫХ ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКИХ ПОКРЫТИЙ НА ОСНОВЕ СПЛАВА НИКЕЛЬ– ХРОМ

В.Н. Целуйкин<sup>1</sup>, А.В. Яковлев<sup>2</sup>, В.В. Краснов<sup>1</sup>, Е.В. Яковлева<sup>2</sup>, В.В. Маштакова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Энгельский технологический институт (филиал) ФГБОУ ВО «Саратовский государственный технический университет им. Гагарина Ю.А.», г. Энгельс,

<sup>2</sup>Саратовский государственный технический университет им. Гагарина Ю.А., г. Саратов, tseluikin@mail.ru

Электрохимическое осаждение сплавов – более сложный процесс по сравнению с катодным выделением индивидуальных металлов: в данном случае требуется строгий контроль над составом электролита и режимом электролиза. Вместе с тем, электролитические сплавы зачастую имеют более высокие эксплуатационные характеристики по сравнению с их чистыми компонентами. Одними из наиболее распространенных являются различные сплавы на основе никеля [1 - 3]. В частности, электрохимические сплавы никель–хром, которые используются в качестве твердых износостойких и коррозионностойких покрытий [3]. Функциональные свойства электролитических осадков можно улучшить, внедряя в их матрицу различные дисперсные частицы. Для этого используется метод осаждения композиционных электрохимических покрытий (КЭП) [4].

Эффективность применения КЭП во многом определяется природой и свойствами дисперсной фазы. Интерес в качестве дисперсных материалов композиционных покрытий представляют графит и его производные. Как известно, графит обладает слоистой структурой. Внедрением различных молекул или ионов в межслоевое пространство его кристаллической решетки получают так называемые соединения внедрения графита. При взаимодействии графита с азотной кислотой в присутствии сильных окислителей образуется нитрат графита.

Цель работы – получить КЭП на основе сплава никель–хром с нитратом графита в качестве дисперсной фазы, и исследовать влияние различных факторов на их микротвердость.

На потенциодинамических поляризационных кривых наблюдается сдвиг потенциала в область более электроотрицательных значений при введении дисперсии нитрата графита в электролит осаждения сплава никель–хром. Данный эффект указывает на протекание катодного процесса со сверхполяризацией: токи при электроосаждении КЭП никель–хром–нитрат графита уменьшаются по сравнению с покрытиями без дисперсной фазы. Вероятно, уменьшение скорости процесса при введении в электролит нитрата графита связано с тем, что в составе дисперсной фазы и в объеме электролита находятся разноименные анионы (нитрат- и сульфат-ионы соответственно). Электростатическое взаимодействие дисперсной фазы с анионами электролита приводит к некоторому уменьшению скорости процесса осаждения композиционных покрытий по сравнению с чистыми сплавами никель–хром.

Перенос дисперсных частиц к катоду может осуществляться не только вследствие конвекции, но и за счет их адсорбционного взаимодействия с катионами осаждаемых металлов. Ионы, адсорбированные на частицах, способствуют связыванию дисперсной фазы с поверхностью катода. Данное связывание способствует ослаблению давления жидкостной прослойки между частицей и катодом (расклинивающее давление). В результате усиливается адгезия. На катодной поверхности дисперсные частицы выступают в качестве центров кристаллизации, определяя дальнейший рост электролитического осадка.

Включение дисперсных частиц в покрытие приводит к структурным изменениям металлической матрицы. Это, в свою очередь, должно сказываться на

эксплуатационных свойствах покрытия. Существенный интерес в практическом отношении представляют физико-механические характеристики металлических поверхностей и, в частности, микротвердость.

Таблица 1.

Влияние концентрации нитрата графита в электролите на микротвердость КЭП никель–хром–нитрат графита, полученных при плотности катодного тока  $i_k = 10 \text{ А/дм}^2$

Концентрация нитрата графита, г/л	Микротвердость HV <sub>100</sub> , МПа
0	4423
1.0	4707
1.5	4933
2.0	5158
2.5	6149

Проведенные исследования показали, что микротвердость электролитических осадков никель–хром–нитрат графита возрастает как с увеличением содержания дисперсной фазы в электролите (табл. 1), так и с ростом катодной плотности тока (табл. 2). Можно предположить, что внедрение частиц нитрата графита в матрицу сплавов приводит к их уплотнению и формированию мелкокристаллических покрытий. А включение в осадки водорода и гидроксидов способствует деформированию и сжатию кристаллов покрытия. Согласно данным лазерного микроспектрального анализа, содержание хрома в КЭП возрастает по мере продвижения от подложки к поверхностным слоям осадков. Кроме того, лазерный микроспектральный анализ показал, что обогащение КЭП хромом происходит при увеличении катодной плотности тока. Данные факторы также обуславливают рост микротвердости изученных покрытий.

Таблица 2.

Влияние плотности катодного тока на микротвердость КЭП никель–хром–нитрат графита (концентрация нитрата графита в электролите 2.5 г/л)

$i_k$ , А/дм <sup>2</sup>	Микротвердость HV <sub>100</sub> , МПа
5	5658
10	6149
15	6521
20	6580

На основании проведенных исследований установлено, что при введении дисперсной фазы нитрата графита в электролит осаждения сплава никель–хром формируются композиционные покрытия. Значения микротвердости КЭП никель–хром–нитрат графита возрастают как с увеличением содержания дисперсной фазы в электролите, так и с ростом катодной плотности тока.

#### Литература

1. Meenu S., Grips V.K., Rajam K.S. // Journal of Applied Electrochemistry. 2008. Vol.38. №5. P.669-677.
2. Torabinejad V., Aliofkhaeaei M., Assareh S. et al. // Journal of Alloys and Compounds. 2017. Vol.691. P.841-859.
3. Виноградов С.Н., Синенкова О.К. // ЖПХ. 2007. Т.80. №10. С.1638-1640.
4. Целуйкин В.Н. // ФПЗМ. 2016. Т.52. №2. С.171-184.

*Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-29-19048\18.*

*Научное издание*

**ХИМИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ  
«ХимБиоАктив-2019»**

межвузовский сборник научных трудов II Всероссийской конференции с международным участием, посвященной 110-летию Саратовского национального исследовательского государственного университета имени Н.Г. Чернышевского, 90-летию Института Химии (химический факультет), 150-летию Периодического закона и Периодической таблицы химических элементов Д.И. Менделеева

Ответственный за выпуск: Шиповская А.Б.

Технический редактор: Гегель Н.О.

**Формат 60×84/8**

**Усл.печ.л. 26,5**

**Бумага офсетная**

**Гарнитура Times New Roman**

**Заказ № 285**

**Тираж 100 шт.**

Издательство «Саратовский источник»

г. Саратов, ул. Кутякова 138б, 3 этаж.

Тел. 52-05-93

Отпечатано в типографии «Саратовский источник»