

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ПЕДАГОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
им. М. АКМУЛЛЫ
ИНСТИТУТ МАТЕМАТИКИ С ВЫЧИСЛИТЕЛЬНЫМ ЦЕНТРОМ УНЦ РАН
ИНСТИТУТ ФИЗИКИ МОЛЕКУЛ И КРИСТАЛЛОВ УНЦ РАН
ИНСТИТУТ МЕХАНИКИ УНЦ РАН

УДК 51+53
ББК 22.1+22.3
Ф94

Сборник издан при финансовой поддержке РФФИ
(проект №12-01-06819_моб_г) и за счет внебюджетных средств БашГУ

Редакционная коллегия:

доктор химических наук, профессор **Р.М. Ахметханов**
(ответственный редактор);
кандидат химических наук, доцент **М.В. Базунова**;
кандидат химических наук, ассистент **В.В. Чернова**

«ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ МАТЕМАТИКА И ЕЕ ПРИЛОЖЕНИЯ В ЕСТЕСТВОЗНАНИИ»

**Материалы
Международной школы-конференции
для студентов, аспирантов и молодых ученых**

Том 3. Химия

Научные статьи

14-18 октября 2012 г.

Фундаментальная математика и ее приложения в естествознании:
материалы Международной школы-конференции для студентов,
аспирантов и молодых ученых. Т. 3. Химия. 14-18 октября 2012 г. /отв. ред.
Р.М. Ахметханов. – Уфа: РИЦ БашГУ, 2012. -277 с.

ISBN

В сборнике помещены труды участников международной школы-конференции для студентов, аспирантов и молодых ученых «Фундаментальная математика и ее приложения в естествознании».

Материалы воспроизводятся с представленных авторами оригиналов.

УДК 51,53
ББК 22.1+22.3

У ф а
РИЦ БашГУ
2012

ISBN

© БашГУ, 2012 г.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ОКИСЛЕННОГО АРАБИНОГАЛАКТАНА LARIX SIBIRICA С ПРОИЗВОДНЫМИ УРАЦИЛА

Аmineва Г.Г., Борисова Н.С., Зимин Ю.С., Мустафин А.Г.
Башкирский государственный университет, г. Уфа, Россия

В последнее время исследователи проявляют все больший интерес к получению медикаментов путем иммобилизации лекарственных веществ на полимерных носителях. Это позволяет увеличить активность и время действия препаратов, снизить токсичность и побочные эффекты, повысить избирательность воздействия на орган-мишень, а также улучшить стабильность при хранении.

В качестве носителей лекарственных препаратов предпочитают использовать природные полисахариды (пектин, хитозан и др.), которые уже нашли широкое применение в пищевой и косметической промышленности. Среди природных полисахаридов перспективно отличается арабиногалактан, обладающий хорошей растворимостью в воде и невысокой молекулярной массой. К тому же древесина лиственницы, содержащая 10-15% данного биополимера [1], служит надежным источником его получения.

Основная линейная углеводная цепь арабиногалактана, состоит из β -1,3-связанных остатков D-галактопиранозы, к которой в шестом положении присоединены боковые цепи, построенные галактопиранозильными остатками или дисахаридами [2]. Галактоза и арабиноза являются основными моносахаридами и присутствуют в соотношении 2.6:7.8, соответственно [3].

Физиологическая активность арабиногалактана стала изучаться сравнительно недавно. Рядом работ показано [4], что арабиногалактан обладает иммуномодуляторной активностью и проявляет гастропротекторные свойства. Все это делает привлекательным его использование в качестве биологически активной матрицы-носителя лекарственных веществ.

В настоящее время подробно изучено комплексообразование арабиногалактана с различными металлами и отдельными лекарственными соединениями. Однако сведения по комплексообразованию данного полисахарида носят в основном прикладной характер и не являются полными. В этой связи актуальной остается проблема изучения взаимодействия арабиногалактана с другими биологически активными веществами. Подобные исследования позволяют выявить основные закономерности и специфические особенности данного взаимодействия, а также изучить биологическую активность полученных комплексов.

В качестве фармакологически значимых веществ в данной работе выбраны производные урацила: 5-фторурацил, 6-метилурацил, 5-амино-6-

метилурацил, 5-бром-6-метилурацил, 5-гидрокси-6-метилурацил, 5-нитро-6-метилурацил. Интерес к урацилу и его производным вызван их высокой физиологической активностью и возможностью использования в современной медицинской практике. Так, например, 6-метилурацил способен ускорять процессы клеточной регенерации, заживления ран, обладает противовоспалительным действием [5]; 5-фторурацил проявляет противоопухолевые свойства [6]. Наличие в молекуле урацила тех или иных атомов или функциональных групп (в положении 1, 5, 6) придает определенную направленность фармакологическому действию [7].

В настоящей работе использовали модифицированный арабиногалактан (АГ) Сибирской лиственницы (*Larix sibirica*), полученный путем окисления озон-кислородной смесью в водной среде. Окисление проводили в стеклянном термостатируемом реакторе барботажного типа со скоростью подачи озон-кислородной смеси 6 л/час при температуре 90°C в течение 2 часов. Комплексообразование окисленного полисахарида с урацилом и его производными изучали спектрофотометрическим методом. Комплексные соединения получали в равновесных условиях при низких концентрациях исходных реагентов ($10^{-5} \pm 10^{-4}$ моль/л) в водных растворах при комнатной температуре.

При добавлении к водным растворам урацилов арабиногалактана наблюдались изменения в спектрах: сдвиг максимумов поглощения в коротковолновую область и увеличение интенсивностей пиков полос поглощения, которые, вероятнее всего, свидетельствуют об образовании комплексных соединений.

Для определения состава комплексов использовали метод изомольярных серий и метод молярных отношений [8]. На рис. 1 в качестве примера приведена изомольярная диаграмма комплекса арабиногалактана с 6-метилурацилом (6-МУ).

Из диаграммы видно, что в исследуемой реакционной системе образуется комплекс состава 1:1. Аналогичный вид имеют зависимости ΔA от состава изомольярных растворов, построенные для комплексных соединений арабиногалактана с другими изученными урацилами. Это свидетельствует о том, что полученные комплексы также имеют состав 1:1.

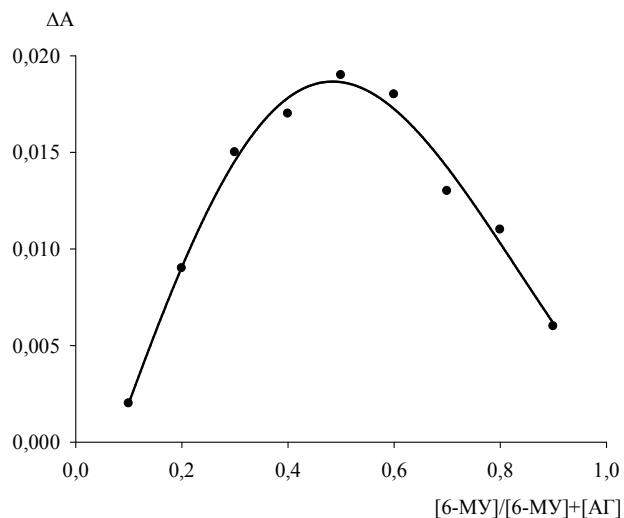


Рис. 1. Изомолярная диаграмма для комплекса арабиногалактана с 6-метилурацилом; 23°C, $[6\text{-МУ}] + [\text{АГ}] = 1 \cdot 10^{-4}$ моль/л, $\lambda = 274$ нм

Подтверждением состава соединений, образующихся в растворе, являются данные метода молярных отношений. Графическая зависимость изменения оптической плотности (ΔA) растворов от соотношения концентраций 6-метилурацила и арабиногалактана (рис. 2) показывает на присутствие в растворе комплекса АГ с 6-МУ состава 1:1.

Аналогичным образом установлено, что при взаимодействии арабиногалактана со всеми изученными в настоящей работе урацилами образуются комплексы состава 1:1.

На основании метода молярных отношений были рассчитаны константы устойчивости комплексных соединений арабиногалактана с урацилом и рядом его замещенных. На рис. 3 в качестве примера приведен график зависимости $[\text{АГ}]_0/\Delta A$ от $1/[5\text{-NO}_2\text{-6-МУ}]$ для комплекса АГ и 5-нитро-6-метилурацила (5-NO₂-6-МУ), откуда по отношению отсечения к тангенсу угла наклона находили константу комплексообразования. Полученные значения констант устойчивости комплексов АГ с урацилами представлены в табл. 1.

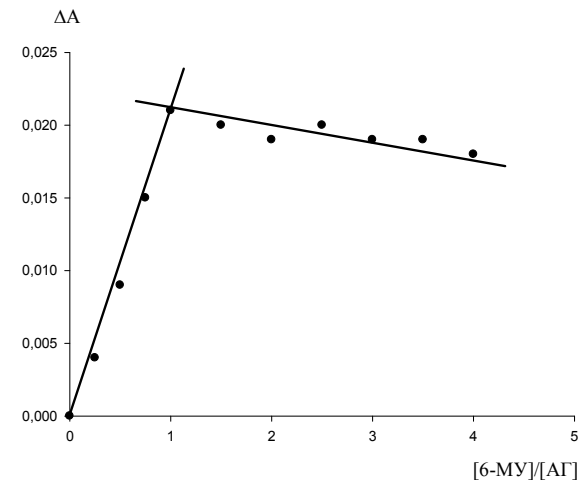


Рис. 2. Кривая насыщения для комплекса арабиногалактана с 6-метилурацилом; 23°C, $[6\text{-МУ}] = (0.2 \div 8.0) \cdot 10^{-5}$ моль/л, $[\text{АГ}] = 2 \cdot 10^{-5}$ моль/л, $\lambda = 274$ нм

Из табл. 1 видно, что устойчивость образующихся комплексных соединений существенно зависит от строения урацилов. Значения констант устойчивости комплексов арабиногалактана с урацилом и рядом его производных увеличиваются в следующем ряду: 5-фторурацил < 5-нитро-6-метилурацил < 5-бром-6-метилурацил < урацил < 5-амино-6-метилурацил < 6-метилурацил < 5-гидрокси-6-метилурацил.

Поскольку пиримидиновые основания являются слабыми кислотами, то, соответственно, введение в пятое положение урацильного кольца электронодонорных заместителей должно приводить к уменьшению кислотных свойств урацилов. Поэтому в ряду: 5-нитро-6-метилурацил, 5-амино-6-метилурацил, 5-бром-6-метилурацил, 6-метилурацил, 5-гидрокси-6-метилурацил – следует ожидать уменьшения кислотных и, наоборот, увеличения основных свойств урацилов. При этом АГ лучше взаимодействует с теми производными 6-метилурацила, основные свойства которых выражены в большей степени.

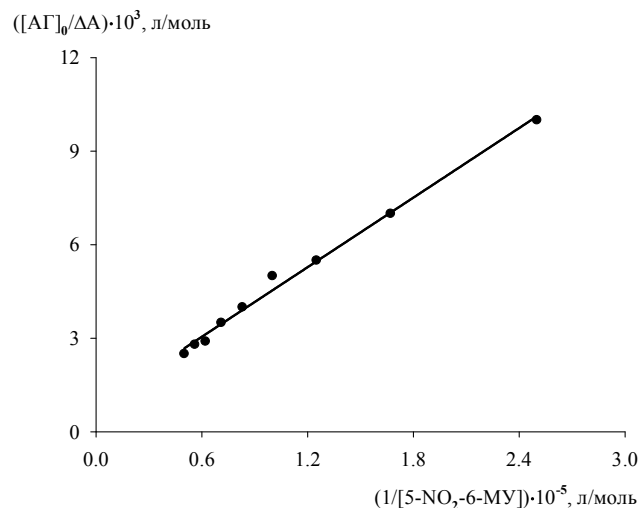


Рис.3. График зависимости $[AG]_0/\Delta A$ от $1/[5\text{-NO}_2\text{-6-MU}]$ для комплекса окисленного арабиногалактана с 5-нитро-6-метилурацилом

Таблица 1
Константы устойчивости комплексов окисленного арабиногалактана с урацилом и его производными, 23°C

Урацил и его производные	$K \cdot 10^4, \text{ л/моль}$
урацил	3.4 ± 0.4
5-фторурацил	1.2 ± 0.2
6-метилурацил	4.3 ± 0.5
5-гидрокси-6-метилурацил	4.9 ± 0.6
5-амино-6-метилурацил	4.1 ± 0.5
5-нитро-6-метилурацил	2.2 ± 0.3
5-бром-6-метилурацил	3.3 ± 0.3

Работа выполнена при поддержке проекта № 3.1151.2011, выполняемого в рамках государственного задания Минобрнауки РФ, и ГНТП РБ «Химические технологии и новые материалы для инновационного развития экономики РБ».

Литература

1. В.И.Дубровина, С.А.Медведева, Г.П.Александрова, Н.А.Тюкавкина, Е.П.Голубинский, Т.А.Иванова, Ж.А.Коновалова. Иммуномодулирующие свойства арабиногалактана лиственницы сибирской (*Larix sibirica* L.). // Фармация. 2001. № 5. С. 26-27.
2. Wagner H. Search for plant natural products with immunostimulatory activity (recent advances) // Pure and Appl. Chem. 1990. V. 62. №7. P. 1217–1222.
3. Медведева С.А., Александрова Г.П., Дубровина В.И. и др. Арабиногалактан лиственницы – перспективная полимерная матрица для биогенных металлов // Butlerov Commun. 2002. № 7. P. 45–49.
4. В.К.Колхир, Н.А.Тюкавкина, А.И.Багинская, М.Ф.Минева, И.А.Руленко, Л.Б.Стрелкова, Т.Е.Лескова, Ю.А.Колесник, Т.Н.Фатеева // Тез. Докл. 3-го Российского национ. конгресса «Человек и лекарство». М, 1996. С. 27.
5. Солдатенков А.Т., Колядина Н.М., Шендрик И.В. Основы органической химии лекарственных веществ. – М.: Химия. – 2001. – 189 с.
6. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Т. 1-2. – М.: Медицина. – 2000.
7. Егоров Е.А. Влияние метилурацила и некоторых других медикаментозных средств на репаративную регенерацию роговицы // Дис. ... канд. мед. наук. – Уфа. – 1970.
8. Бек М., Надьпал И. Исследование комплексообразования новейшими методами. – М.: Мир. – 1989. – 415 с.

ПОЛУЧЕНИЕ НАНОРАЗМЕРНЫХ ЧАСТИЦ ПОЛИМЕР-КОЛЛОИДНЫХ КОМПЛЕКСОВ

Бабаев М.С., Лагунова Е. В.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии Уфимского научного центра РАН, г. Уфа, Россия

Введение

Последние десятилетия полимерные мицеллы привлекают к себе повышенное внимание как потенциальные наноконтейнеры для адресной доставки лекарственных средств (ЛС) [1-3]. Полимер-коллоидные комплексы (ПКК) на основе комплементарно заряженных полиэлектролитов и ионогенных ПАВ являются одним из видов полимерных мицелл [4]. Известно, что сами частицы ПКК, включающие в свой состав додецилсульфат натрия и другой полиэлектролит - катионный сополимер винилпирролидона, при энтеральном введении в организм животных проявляют собственную биологическую активность. Это малотоксичные вещества, которые не обладают канцерогенным, эмбриотоксическим, мутагенными и тератогенными свойствами, не кумулируются в организме животных и нацело выводятся из организма через 72 часа [5].

В Институте органической химии УНЦ РАН ведутся работы по получению ПКК на основе комплементарно заряженных синтетических полиэлектролитов и ионогенных ПАВ, содержащих фармакофоры [6,7]. Для испытаний таких лекарственных форм на животных, необходимо чтобы комплексы находились в изотоническом растворе. В связи с этим возникла задача разработки методики получения наноразмерных частиц ПКК в изотоническом растворе.

В работе в качестве полиэлектролита (ПЭ) использовали нетоксичный водорастворимый катионный сополимер N,N-диаллил-N,N-диметиламмоний хлорида с диоксидом серы – полисульфонилпирролидиний хлорид (ПСПХ), синтез которого детально изучен [8,9].

Экспериментальная часть

Для определения предельных составов комплексов $z_{\text{пред}}$ разбавленные растворы ПЭ титровали раствором ДДС известной концентрации, добавляя его по каплям при интенсивном перемешивании с интервалом прикапывания 5 минут. После добавления каждой порции ДДС измеряли оптическую плотность раствора D на УФ-спектрофотометре “Shimadzu UVVISNIR 3100” в кварцевых кюветах толщиной 1 см при длине волны 500 нм, при которой все отдельные компоненты оптически прозрачны.

Обработку результатов титрования проводили по тому же методу, как в статье [10].

Водные дисперсии ПКК получали путем добавления к водному раствору ПСПХ раствор ДДС при перемешивании с интенсивностью 500 об/мин и температуре 25°C. Состав реакционной смеси, который выражали через мольное соотношение z :

$$z = \frac{[\text{ПАВ}] \cdot V_{\text{ПАВ}}}{[\text{ПЭ}] \cdot V_{\text{ПЭ}}},$$

где [ПЭ] – молярная концентрация повторяющегося звена полиэлектролита, [ПАВ] – молярная концентрация ДДС, $V_{\text{ПАВ}}$ и $V_{\text{ПЭ}}$ – объемы соответствующих компонентов, равный 0.3. Количество ДДС в полученных растворах было меньше значения критической концентрации мицеллообразования в воде (0.008 М).

Определение размеров ПКК проводили на лазерном анализаторе размеров частиц Shimadzu SALD-7101 (Япония) при длине волны 375 нм и температуре 25°C. Для характеристики среднего размера частиц использовали медианный размер.

Обсуждение результатов

Поскольку наночастицы ПКК должны быть приготовлены в изотоническом растворе (0.9 % хлорида натрия) для возможности исследования их противовоспалительной активности на модели острого каррагенинового воспаления мышей при внутрибрюшинном введении, возникла задача исследования влияния ионной силы раствора на размеры образуемых частиц полимер-коллоидных комплексов и их коллоидную устойчивость. Известно, что процесс связывания ионов ПАВ-полиэлектролит зависит от ионной силы раствора [11] и было установлено, что кооперативный характер связывания ПАВ-полиэлектролит усиливается с увеличением ионной силы раствора [11-13]. Кроме того, соответствующие ионы хлорида натрия являются противоионами ПСПХ и ДДС. В связи с этим, задача исследования влияния ионной силы раствора разделилась на два пункта: а) как влияет ионная сила раствора на процесс формирования комплексов и в последующем на размеры их частиц и агрегативную устойчивость; б) влияние изменения ионной силы раствора на размеры предварительно сформированных частиц ПКК в среде без добавления хлорида натрия.

Турбидиметрическое титрование раствора ПЭ раствором ПАВ позволяет определить предельное содержание ионов ПАВ в частицах комплексов, при котором система сохраняет свою дисперсную устойчивость. Значение предельного состав комплекса $z_{\text{пред}}$ определяется эффективным зарядом макромолекулы. В реальных растворах значительная часть противоионов ПЭ сконденсирована на макромолекуле, остальные

ионизованные звенья определяют эффективный заряд, а, следовательно, и лиофилизующую способность. Как видно из рис. 1 предельный состав дисперсно-устойчивых комплексов закономерно уменьшается при увеличении концентрации хлорида натрия.

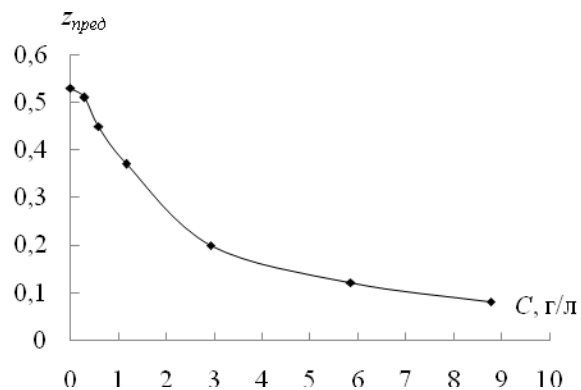


Рис. 1. Зависимость предельного состава комплексов $z_{пред}$ от концентрации хлорида натрия.

Присутствие соли в момент формирования ПКК заметно влияет на изменение размеров частиц поликомплексов. Так, например, если система, полученная при мольном соотношении компонентов $z < z_{пред}$ равно 0.3 без добавок хлорида натрия остается практически стабильной как в отношении изменения размеров частиц, так и их фракций (рис. 2 кривые 1 и 2; средний размер частиц 45 нм), присутствие хлорида натрия в сравнительно небольшом количестве (0.3 г/л) при получении ПКК приводит к заметному увеличению размеров до 92 нм при времени выдержки 10 суток и 235 нм при выдержке 30 суток (рис. 2 кривые 3 и 4).

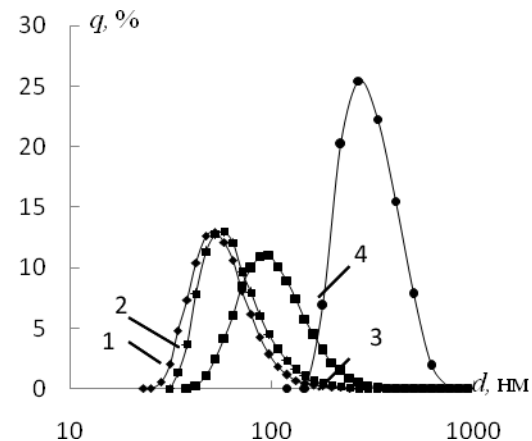


Рис. 2. Кривые дифференциально-числового распределения по диаметрам частиц ПКК, полученных на основе ПСПХ – додецилсульфата натрия без (1,2) и с добавлением $0.3 \text{ г}\cdot\text{л}^{-1} \text{ NaCl}$ (3,4), при различном времени выдержки: 1,3 – 10 суток, 2,4 – 30 суток. Мольное соотношение компонентов z равно 0.3. Для наглядности ось абсцисс представлена в логарифмическом масштабе.

Исследование влияния ионной силы раствора на размеры ПКК показало, что добавление до $9 \text{ г}\cdot\text{л}^{-1}$ хлорида натрия в раствор, содержащий частицы ПКК, предварительно сформированные в деионизированной воде, не сказывается на изменении как размеров частиц ПКК, так и долей соответствующих фракций в течение первых суток эксперимента (рисунок 2 кривая 1 и рисунок 3 кривая 1). В последующем наблюдается помутнение системы, свидетельствующее о процессах агрегации и при длительной выдержке 10 и 30 суток средние значения размеров частиц смещаются в сторону больших величин и происходит уширение кривых дифференциально-числового распределения диаметров частиц (рис. 3). Увеличение размеров частиц ПКК при длительной выдержке, вероятно, связано с тем, что в присутствии добавок хлорида натрия происходит уменьшение эффективного заряда макромолекул ПЭ, а значит и заряда частиц ПКК, в результате этого процесса происходит ослабление сил кулоновского отталкивания частиц ПКК и, как следствие, их агрегация.

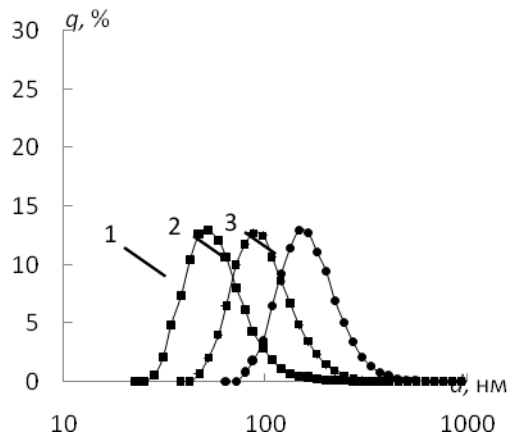


Рис. 3. Кривые дифференциально-числового распределения диаметров частиц ПКК, полученных на основе ПСПХ – додецилсульфата натрия после добавления NaCl при различном времени выдержки: 1 – в день разбавления; 2 – 10 суток; 3 – 30 суток. Мольное соотношение компонентов z равно 0.3. $[NaCl] = 0.3 \text{ г} \cdot \text{л}^{-1}$. Для наглядности ось абсцисс представлена в логарифмическом масштабе.

Таким образом, на основе результатов исследования влияния ионной силы раствора на размеры ПКК и их коллоидную устойчивость методика получения дисперсно-устойчивых наночастиц ПКК в изотоническом растворе для изучения их противовоспалительной активности на модели острого каррагенинового воспаления у мышей при внутрибрюшинном введении будет состоять в следующем: прибавлением водного раствора ПАВ к раствору полиэлектролита до мольного соотношения компонентов $z < z_{\text{пред}}$, полученная система будет оставаться стабильной в отношении изменения размеров не менее 30 дней, далее добавлением хлорида натрия до концентрации, соответствующей изотоническому раствору, уже непосредственно перед экспериментом на животных.

Работа выполнена при финансовой поддержке ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009 – 2013 годы (мероприятие 1.1), номер заявки 2012-1.1-12-000-1015-027

Список литература

1. Nishiyama N., Kataoka K. Current state, achievements, and future prospects of polymeric micelles as nanocarriers for drug and gene delivery // *Pharmacology & Therapeutics*. 2006. V. 112 (3). P. 630–648.

2. Nakanishi T., Fukushima S., Okamoto. K., Suzuki M., Matsumura Y., Yokoyama M., Okano T., Sakurai Y., Kataoka K. Development of the polymer micelle carrier system for doxorubicin // *Journal of Controlled Release*. 2001. 74. P. 295–302.

3. Rijcken C. J. F., Soga O., Hennink W. E., van Nostrum C. F. Triggered de-stabilisation of polymeric micelles and vesicles by changing polymers polarity: An attractive tool for drug delivery // *Journal of Controlled Release*. 2007. 120. P. 131–148.

4. Касаикин В.А., Ефремов В.А., Захарова Ю.А., Зезин А.Б., Кабанов В.А. Образование внутримолекулярной мицеллярной фазы как необходимое условие связывания амфифильных ионов противоположно заряженными полиэлектролитами // *Доклады Академии Наук*. 1997. Т. 354. С. 498–501.

5. Новаков И. А., Шулевич Ю.В., Ковалева О.Ю., Навроцкий А.В., Навроцкий В.А. Комплексы полиэлектролитов с электростатически комплементарными поверхностно-активными веществами // *Известия ВолгГТУ. Сер. Химия и технология элементоорганических мономеров и полимерных материалов*. 2005. Вып. 1. №10. С. 5–16.

6. Бабаев М.С., Воробьева А. И., Мингалеев В.З., С.В. Колесов. Наноразмерные частицы поликомплексов на основе сополимера N,N-диаллил-N,N-диметиламмоний хлорида с диоксидом серы, модифицированного различными лекарственными молекулами / *Современные проблемы и инновационные перспективы развития химии высокомолекулярных соединений: Тезисы докладов Всероссийской научной конференции, посвященной 100-летию со дня рождения чл.-корр. АН СССР Сагита Рауфовича Рафикова*. Уфа: АН РБ, Гилем, 2012. с. 82-83.

7. Бабаев М. С., Осинцев Д. Ю., Воробьева А.И., Колесов С.В. Наноразмерные полимер-коллоидные комплексы на основе (со)полимеров диаллилдиметиламмоний хлорида / *Синтез, исследование свойств, модификация и переработка высокомолекулярных соединений: сборник материалов Всероссийской молодежной конференции*. 11 – 14 сентября 2012 г. г. Уфа. Уфа: РИЦ БашГУ 2012. с. 3-10.

8. Воробьева А.И., Васильева Е.В., Гайсина Х.А., Пузин Ю.И., Леплянин Г.В. Сополимеризация N,N-диметил-N,N-диаллиламмоний хлорида с двуокисью серы // *Высокомолекулярные соединения А*. 1996. Т. 38. № 10. С. 1663–1667.

9. Олигомерные сульфонилпирролидиний хлориды в качестве катализатора реакции двуокиси серы с сероводородом и способ получения олигомерных производных аминсульфононов / Леплянин Г.В., Толстикова Г.А., Воробьева А.И., Шурупов Е.В., Абдрашитов Ю.М., Бикбаева Г.Г., Сатаева Ф.А., Козлов В.Г. СССР. А.с. 1530631. Б.И. 1989. № 47. МКИ4 C08 G 75/22, C 01 B 17/02. С. 122.

10. Шулевич Ю. В., ТхуйХыуНгуен, Червятина М. Е., Навроцкий А. В., НоваковИ. А. Применение комплексов полиэлектролит – ПАВ для очистки жиродержащих сточных вод// Известия Волгоградского государственного технического университета. 2011. Т. 2. №8. С. 177–182.

11. Goddard E.D., Ananthapadmanabhan K.P. Interaction of Surfactants with Polymer and protein. NewYork: CRCPress, 1993. 427 p.

12. Луценко В.В., Зезин А.Б., Калюжная Р.И. Термодинамика кооперативного взаимодействия полиэлектролитов в водных растворах //Высокомолекулярные соединения А.1974.Т. 16. №11.С. 2411–2417.

13. Ruso J.M., Sarmiento F. The interaction between trimethylammonium bromides with poly(L-aspartate): a thermodynamics study // Colloid and Polymer Science.2000. V. 278. P. 800–804.

УДК 661.183.544.732.212

ОПТИМИЗАЦИЯ СООТНОШЕНИЯ КОМПОНЕНТОВ ПЕНООБРАЗОВАТЕЛЯ НА ОСНОВЕ АЛКИЛСУЛЬФАТОВ НАТРИЯ, НЕОНОЛА, АЛКИЛАМИДОПРОПИЛБЕТАИНА И ФТОР-ПАВ

Валиев Д. Р., Шарипова Э.А.

Башкирский государственный университет, г.Уфа, Россия

Основными эксплуатационными характеристиками пенообразователей являются кратность и устойчивость пен, полученных из разбавленных растворов концентратов пенообразователей. Эти характеристики зависят от природы ПАВ. Натриевые соли высших алкил(C₈-C₁₀)сульфатов являются действующим веществом пенообразователя «Ялан», производимого на ООО «Завод Технохимсинтез». Рабочие растворы данных пенообразователей имеют сравнительно высокое поверхностное натяжение и низкую кратность пены и не предназначены для подслоного тушения пожаров жидких углеводородов.

Кроме основных ПАВ – стабилизаторов пены, подавляющее большинство синтетических составов содержит различные добавки [1]. Эти добавки улучшают либо эксплуатационные свойства, такие как температура замерзания, вязкость, коррозионная неактивность, либо целевые, т.е. огнетушащую и пенообразующую способность.

В связи с этим, целесообразным является разработка композиций пенообразователей с оптимизированным соотношением компонентов - алкилсульфатов натрия, неионогенных ПАВ (неонола), амфотерного ПАВ (алкиламидопропилбетаина) и фторПАВ, предназначенных для подслоного и поверхностного тушения пожаров горючих углеводородных жидкостей.

Для придания пене устойчивости в данной работе применены неионогенные ПАВ (неонол). Также неонол улучшает совместимость компонентов пеннообразователя и их растворимость в воде.

Предполагается, что стабильной является пенная плёнка, поверхность которой покрыта плотным монослоем молекул ПАВ, поэтому максимальная поверхность, которую может стабилизировать пенообразователь, определяется концентрацией ПАВ, величиной критической концентрации мицеллообразования (ККМ) и величиной адсорбции молекул в плотном монослое и на границе раздела фаз [2]. Значит, оптимальное содержание ПАВ должно быть больше ККМ. Определение ККМ может осуществляться при изучении практически любого свойства растворов в зависимости от изменения их концентрации. Считается, что при концентрациях, меньших ККМ, в растворах ПАВ

присутствуют лишь молекулы и зависимость любого свойства определяется именно концентрацией молекул. При образовании мицелл в растворах свойство будет претерпевать резкое изменение в связи со скачкообразным увеличением размера растворённых частиц.

Определение кинематической вязкости водного раствора двухкомпонентной системы Неонол÷NaC₈-C₁₀(Корея) (рис. 1) с различным объёмным соотношением данных компонентов показало, что ККМ раствора соответствует объёмному соотношению Неонол÷NaC₈-C₁₀

1÷16 (концентрация неонола в растворе – 0,059 г/л). Подобрано оптимальное соотношение смесей базовых углеводородных ПАВ (Неонол, алкил(C₈-C₁₀)сульфатов натрия) в составе концентрата пенообразователя, равное 5,9 масс. % и 94,1 масс. % соответственно.

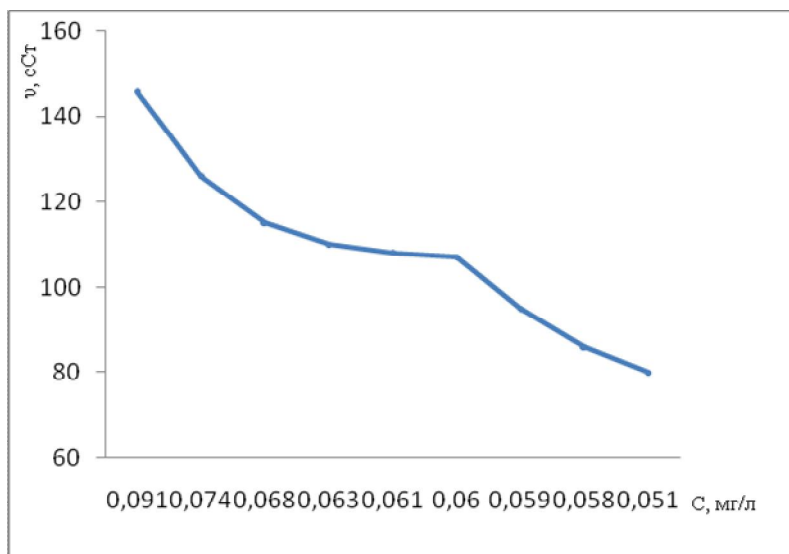


Рис. 1. Зависимость кинематической вязкости от объёмного соотношения двухкомпонентной системы Неонол÷NaC₈-C₁₀(Корея)

Следующим этапом работы была попытка поиска оптимального содержания фторсодержащего ПАВ марки FM при найденном фиксированном соотношении Неонол÷NaC₈-C₁₀ 1÷16 об.%. Установлено, что примерное объёмное соотношение трёхкомпонентной системы Неонол ÷ NaC₈-C₁₀(Корея) ÷ FM может составлять 1 ÷ 16 ÷ 2 об.%. Более точному результату препятствовала высокая пенообразующая и плёнообразующая способность раствора данной трёхкомпонентной системы.

Было решено вводить в качестве третьего по порядку смешения компонента алкиламидопропилбетаин (ААПБ). Он обладает низкой загущающей способностью и обычно является со-ПАВ в композициях пенообразующих средств. К тому же он устойчив в кислых и щелочных средах в присутствии солей кальция и магния.

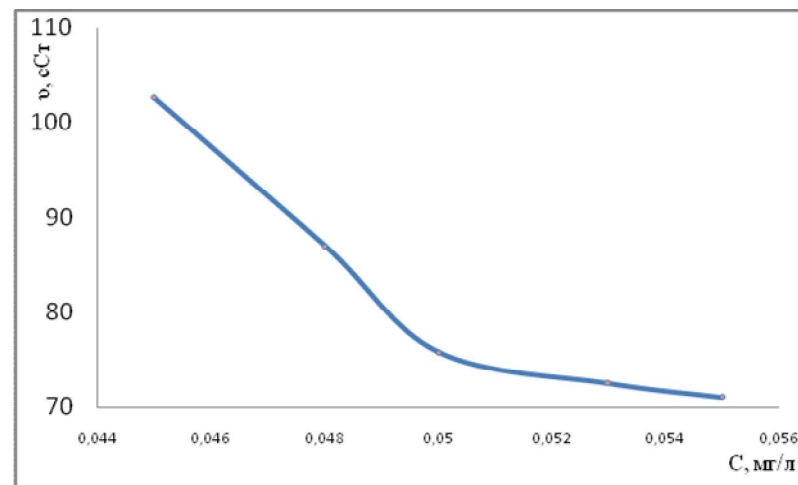


Рис. 2. Зависимость кинематической вязкости растворов трёхкомпонентной системы Неонол÷NaC₈-C₁₀(Корея) ÷ ААПБ от концентрации ААПБ; (Неонол÷NaC₈-C₁₀(Корея) 1 ÷ 16 об.%), 20⁰ С

Как следует из данных, представленных на рисунке 12, увеличение содержания алкиламидопропилбетаина практически не влияет на межфазное натяжение и приводит к небольшому уменьшению поверхностного натяжения.

Таким образом, оптимальное соотношение Неонол÷NaC₈-C₁₀(Корея) ÷ ААПБ составляет 1 ÷ 16÷3 об. %.

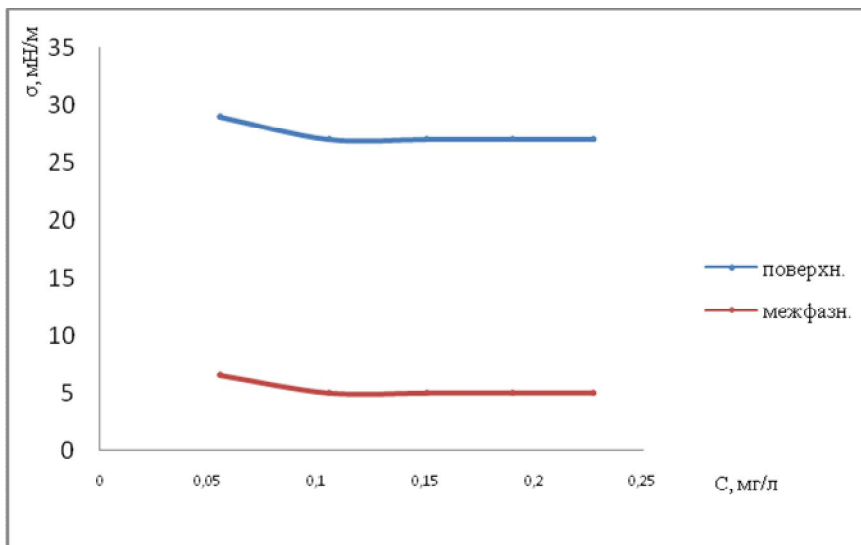


Рис. 3. Зависимость поверхностного и межфазного натяжения растворов трехкомпонентной системы Неонол÷NaC₈-C₁₀(Корея)÷ ААПБ от концентрации ААПБ; (Неонол÷NaC₈-C₁₀(Корея) 1 ÷ 16 об %), 20⁰ С

И четвертым по порядку смешения компонентом будет FM. На рисунках 3 и 4 представлены данные по зависимости вязкости, поверхностного натяжения и межфазного натяжения четырехкомпонентных растворов Неонол÷NaC₈-C₁₀(Корея) ÷ ААПБ ÷ FM с фиксированным соотношением Неонол÷NaC₈-C₁₀(Корея) ÷ ААПБ 1 ÷ 16÷3 об. % от концентрации FM.

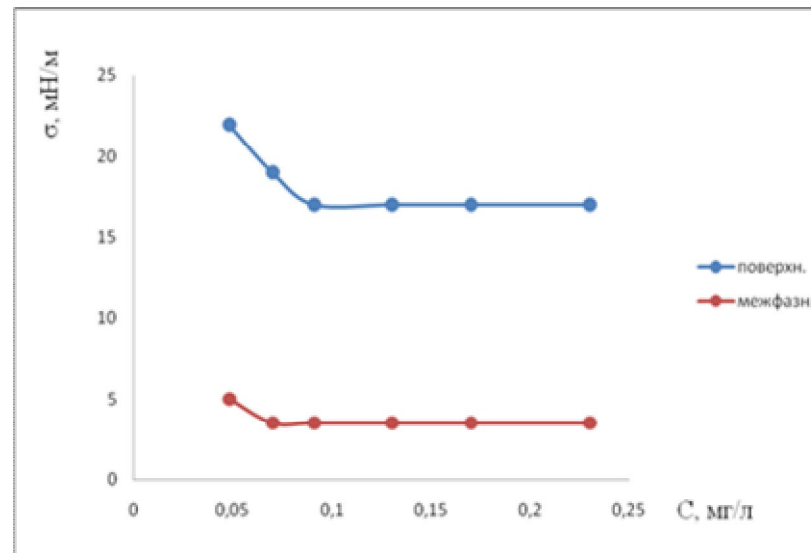


Рис. 4. Зависимость поверхностного и межфазного натяжения растворов четырехкомпонентной системы Неонол÷NaC₈-C₁₀(Корея) ÷ ААПБ ÷ FM от концентрации FM (при фиксированном соотношении Неонол÷NaC₈-C₁₀(Корея) ÷ ААПБ 1 ÷ 16÷3 об. %)

Таблица 1.

Физико-химические характеристики растворов четырехкомпонентных систем Неонол÷NaC₈-C₁₀(Корея) ÷ FM ÷ Пеларгоновая кислота (Неонол÷NaC₈-C₁₀(Корея) ÷ FM 1÷16÷3), 20⁰С

Раст воры	Концентра- ция пеларгоно- вой кислоты в растворе, %	Поверх- ностное натяже- ние, мН/м	Межфазное натяжение	Кратность пены*	Устой- чивость пены**, сек.
1	0,05	20,6	3,46	58	260
2	0,04	19,8	3,42	45	249
3	0,03	18,6	3,26	44	240
4	0,02	18,5	3,2	40	219

*Кратность пены – безразмерная величина, равна отношению объемов пены и исходного раствора пенообразователя содержащегося в ней. Низкая кратность – до 20; Средняя кратность – от 21 до 200; Высокая кратность – от 201.

**Устойчивость пены – время, по истечении которого из пены выделяется 50% раствора пенообразователя или разрушается 50% объема пены.

Как следует из данных таблицы 1, в присутствии 0,04 масс. % пеларгоновой кислоты рабочий раствор пенообразователя имеет минимальное поверхностное натяжение без существенного изменения основных показателей качества пены.

На основании проделанной работы предложена композиция концентрата плёнкообразующего пенообразователя для подслоного тушения пожаров жидких углеводородов, включающая, масс. %: *неонол-1, алкил(C₈-C₁₀)сульфат натрия – 16, пеларгоновая кислота – 0,4, фтор ПАВ торговой марки FM – 3, вода – остальное*

Полученный пенообразователь удовлетворяет стандартам качества пен для подслоного тушения пожаров жидких углеводородов и готовится простым смешением компонентов при комнатной температуре.

Работа выполнена при финансовой поддержке ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009 – 2013 годы (мероприятие 1.1), номер заявки 2012-1.1-12-000-1015-027

Литература

1. Шароварников А.Ф., Шароварников С.А. Пенообразователи и пены для тушения пожаров. Состав. Свойства. Применение. М.: Пожнаука. 2005. 334 с.
2. А.Д. Зимон Коллоидная химия: учебник для вузов. – 3-е изд., доп. и исправл. – М.: Агар 2003, - 320 с.

УДК 541.64

ИЗУЧЕНИЕ АНТИОКИСЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ НЕКОТОРЫХ ТЕРПЕНФЕНОЛОВ ПРИ ТЕРМООКИСЛИТЕЛЬНОЙ ДЕСТРУКЦИИ ПОЛИВИНИЛХЛОРИДА

Габитов И.Т., Ахметханов Р.М., Кучумова А.Р., Салимгареева Д.С.
Башкирский государственный университет,
химический факультет г. Уфа, Россия

Использование ПВХ, а в особенности ПВХ-пластики, в силу их известной низкой термической и термоокислительной устойчивости, невозможно без эффективной стабилизации. Современный ассортимент стабилизаторов весьма широк и включает множество продуктов тонкого органического синтеза, часто токсичных. По этой причине поиск доступных и в то же время нетоксичных стабилизирующих добавок повышающих антиокислительную устойчивость ПВХ и полимерных композиций на его основе является чрезвычайно актуальным.

В качестве таких антиокислительных добавок интерес в научном и практическом аспекте представляют нетоксичные органические продукты – терпенфенолы. В научной литературе отсутствует информация об антиокислительной способности указанных химикатов-добавок.

В этой связи исследование закономерностей антиокислительного действия терпенфенолов при термоокислительном распаде поливинилхлорида является научно и практически значимой и актуальной задачей.

Целью данной работы являлось изучение влияния некоторых терпенфенолов на процесс термоокислительного дегидрохлорирования жесткого и пластифицированного ПВХ, изучение антиокислительной активности терпенфенолов при автокаталитическом окислении сложноэфирных пластификаторов.

Изученные терпенфенолы 4-метил-2,6-изоборнилфенол (ТФ-7), 6-метил-2-изоборнилфенол (ТФ-8), 4-метил-2-изоборнилфенол (ТФ-5), синтезированы и представлены для изучения их антиокислительной активности при распаде ПВХ лабораторией органического синтеза и химии природных соединений Института химии Коми НЦ УрО РАН.

Введение 4-метил-2,6-изоборнилфенола (ТФ-7) в жесткий ПВХ в условиях термоокислительной деструкции приводит к заметному снижению скорости дегидрохлорирования полимера (рис. 1). Максимальное снижение скорости элиминирования HCl наблюдается при содержании терпенфенола 1,5-2,5 ммоль/моль ПВХ. Превышение этого значения вызывает увеличение скорости деструкции полимера. Снижение

скорости термоокислительного дегидрохлорирования полимера в присутствии терпенфенола наблюдается практически до значений, соответствующих значению скорости термического элиминирования HCl из ПВХ в инертной атмосфере, что характерно для стабилизаторов-антиоксидантов. Стабилизирующая эффективность 4-метил-2,6-изоборнилфенола (ТФ-7) по уровню снижения скорости термоокислительного дегидрохлорирования ПВХ практически не уступает эффективности промышленного антиоксиданта - дифенилпропана и значительно превосходит эффективность ионола (рис. 1).

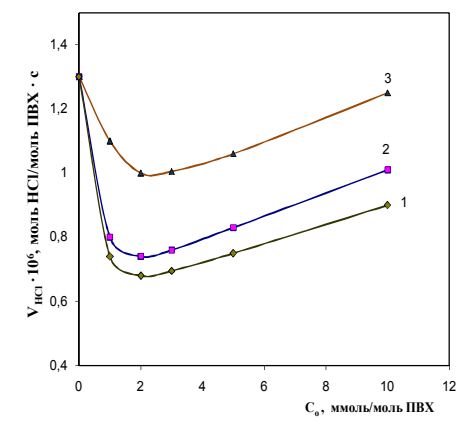


Рис. 1. Зависимость скорости термоокислительного дегидрохлорирования ПВХ от содержания антиоксидантов: дифенилпропан (1); 4-метил-2,6-изоборнилфенол (ТФ-7) (2); ионол (3), (175 °С, O₂, 3,5 л/ч).

В условиях термоокислительной деструкции ПВХ, введение изученных терпенфенолов в жёсткий полимер значительно снижает скорость его дегидрохлорирования (рис. 2).

Максимальное снижение скорости элиминирования наблюдается при содержании терпенфенола 2 ммоль/моль ПВХ. Превышение этой концентрации приводит к увеличению скорости распада полимера.

Как и в случае других фенольных антиоксидантов, снижение скорости дегидрохлорирования полимера в присутствии терпенфенолов наблюдается практически до значений, соответствующих значению скорости чисто термического элиминирования HCl из ПВХ. Как видно из (рис. 2), стабилизирующая эффективность терпенфенолов ТФ-5 и ТФ-8 практически не уступает эффективности ранее изученного терпенфенола

ТФ-7 и заметно превышает эффективность промышленного антиоксиданта – ионола.

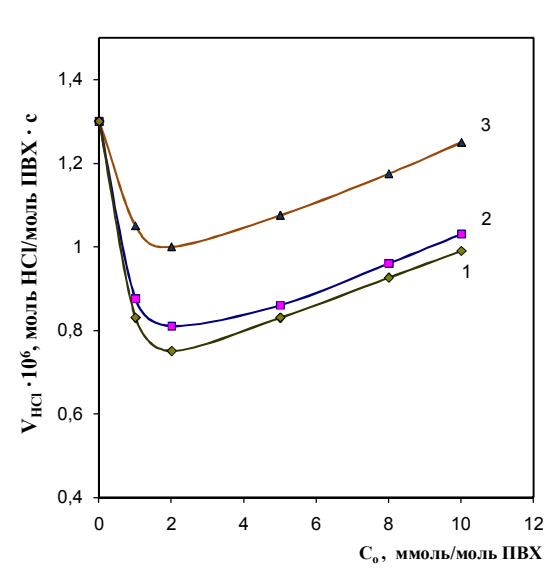


Рис. 2. Зависимость скорости термоокислительного дегидрохлорирования ПВХ от содержания 2-изоборнил-6-метилфенола (ТФ-8)(1), 2-изоборнил-4-метилфенола (ТФ-5)(2) и ионола (3), (175 °С, O₂, 3,5 л/ч).

Проблема стабилизации пластифицированного ПВХ в значительной мере связана с предотвращением окислительного распада пластификатора, поскольку в присутствие кислорода пластификаторы, в частности сложнэфирные, легко вступают в свободнорадикальные реакции окисления, активируя процесс элиминирования HCl из полимера.

Процесс термоокислительного дегидрохлорирования ПВХ, пластифицированного диоктилфталатом сопровождается автокатализом (рис.3). Введение 4-метил-2,6-изоборнилфенола в пластифицированный полимер приводит к резкому снижению скорости термоокислительного дегидрохлорирования полимера, и также к переводу процесса из автокаталитического режима в стационарный. Максимальное снижение скорости элиминирования HCl из полимера, содержащего 40 мас.ч./100 мас.ч. ПВХ диоктилфталата, как и в случае непластифицированного ПВХ, наблюдается при содержании терпенфенола 1,5-2,5 ммоль/моль ПВХ. При большем содержании терпенфенола происходит ускорение распада полимера (рис. 4).

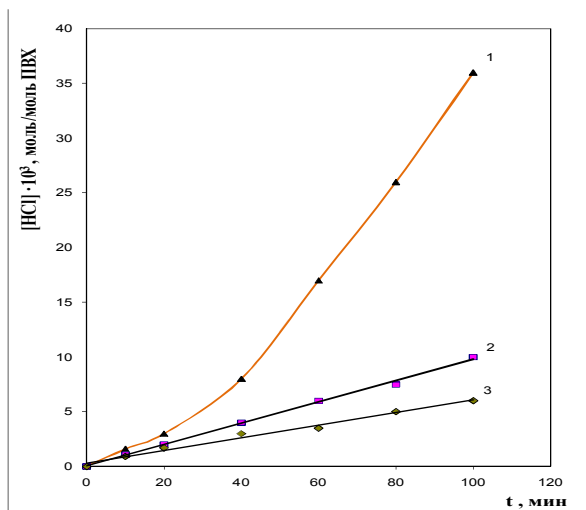


Рис. 3. Кинетические кривые процесса дегидрохлорирования ПВХ, пластифицированного диоктилфталатом (40 мас.ч./100 мас.ч. ПВХ) в присутствии 4-метил-2,6-изоборнилфенола (ТФ-7) (содержание ТФ-7 1-0; 2-1; 3-2 ммоль/моль ПВХ), (175 °С, O₂, 3,5 л/ч.).

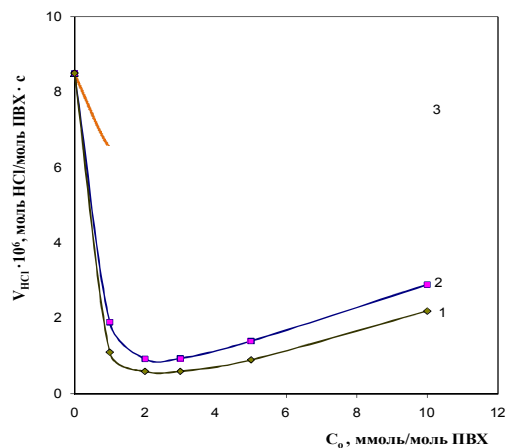


Рис. 4. Зависимость скорости термоокислительного дегидрохлорирования ПВХ, пластифицированного диоктилфталатом (40 мас.ч./100 мас.ч. ПВХ) от содержания антиоксидантов: дифенилпропан (1); 4-метил-2,6-изоборнилфенол (ТФ-7) (2); ионол (3), (175 °С, O₂, 3,5 л/ч.).

Аналогичная картина наблюдается и при термоокислительной деструкции ПВХ, пластифицированного диоктилсебацатом (40 мас.ч./100 мас.ч. ПВХ) (рис. 5).

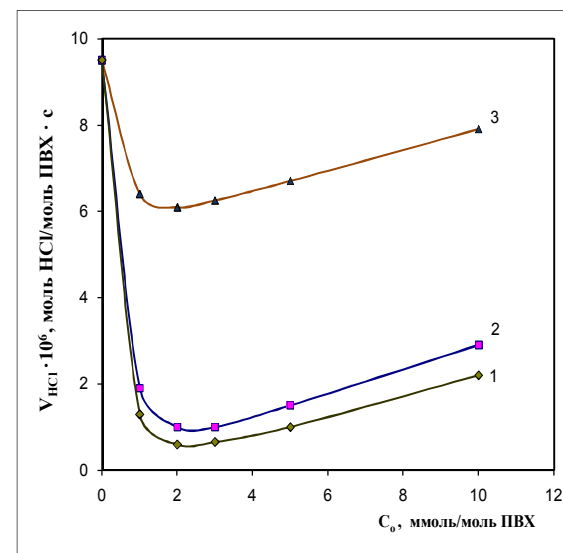


Рис. 5. Зависимость скорости термоокислительного дегидрохлорирования ПВХ, пластифицированного диоктилсебацатом (40 мас.ч./100 мас.ч. ПВХ) от содержания антиоксидантов: дифенилпропан (1); 4-метил-2,6-изоборнилфенол (ТФ-7) (2); ионол (3), (175 °С, O₂, 3,5 л/ч.).

Снижение скорости термоокислительного распада ПВХ 4-метил-2,6-изоборнилфенола наблюдается до значений соответствующих скорости термоокислительной деструкции непластифицированного полимера. Очевидно, терпенфенол защищает пластификатор от окисления, который в свою очередь за счет сольватационной стабилизации повышает термоустойчивость поливинилхлорида (известный эффект «эхо стабилизации»).

Значительно более высокую стабилизирующую эффективность изученные терпенфенолы проявляют при термоокислительной деструкции ПВХ, пластифицированного диоктилфталатом (рис.6). Введение терпенфенолов в ПВХ-пластикат вызывает резкое уменьшение скорости дегидрохлорирования полимера.

Максимальное снижение скорости распада поливинилхлорида, пластифицированного 40 мас.ч./100 мас.ч. диоктилфталатом, как и в случае

деструкции жёсткого полимера, наблюдается при содержании терпенфенолов 2 ммоль/моль ПВХ. При больших концентрациях терпенфенолов наблюдается ускорение процесса дегидрохлорирования ПВХ.

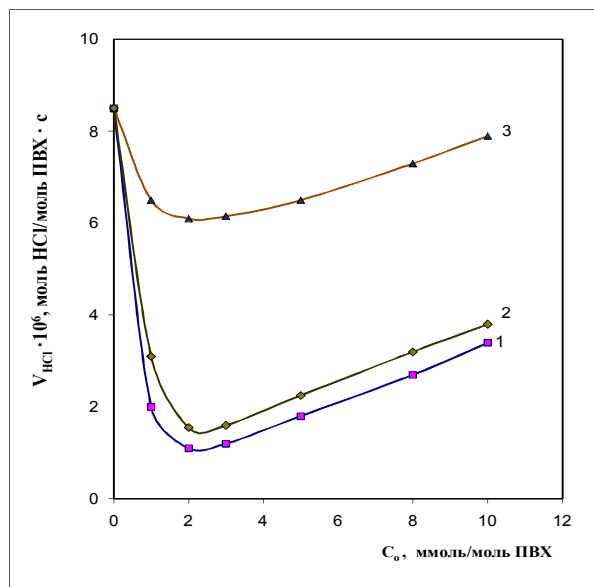


Рис. 6. Зависимость скорости термоокислительного дегидрохлорирования ПВХ, пластифицированного 40 мас.ч./100 мас.ч. ПВХ диоктилфталатом от содержания 2-изоборнил-6-метилфенола (ТФ-8) (1), 2-изоборнил-4-метилфенола (ТФ-5) (2) и ионола (3), (175 °С, O₂, 3,5 л/ч).

Аналогичная картина наблюдается и при термоокислительной деструкции полимера, пластифицированного сложноэфирным пластификатором - диоктилсебацинатом (40 мас.ч. /100 мас.ч. ПВХ) (рис.7).

Снижение скорости термоокислительного дегидрохлорирования ПВХ-пластиков в присутствии терпенфенолов наблюдается до значения скоростей термоокислительного элиминирования HCl из жёсткого полимера. Механизм стабилизирующего действия терпенфенолов связан с защитой пластификатора от окисления, который согласно известному эффекту «эхо стабилизации» за счёт сольватационной стабилизации повышает термоустойчивость самого полимера.

Стабилизирующая эффективность терпенфенолов 2-изоборнил-6-метилфенол (ТФ-8) и 2-изоборнил-4-метилфенол (ТФ-5), как и в случае

деструкции жёсткого ПВХ, практически не уступает эффективности терпенфенола ТФ-7 и значительно превышает эффективность ионола.

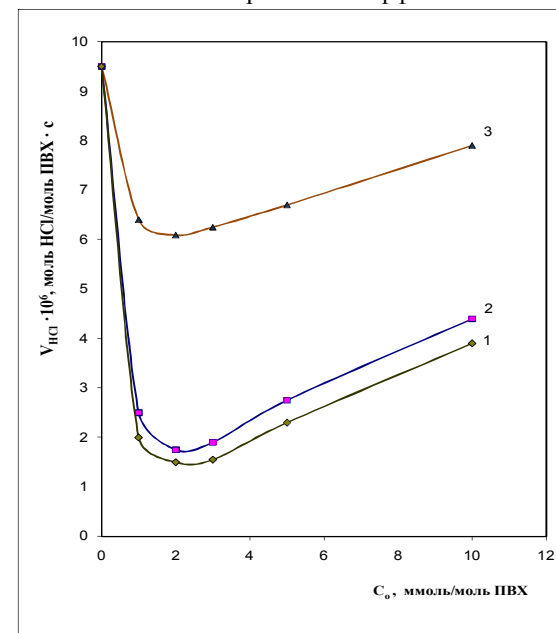


Рис.7. Зависимость скорости термоокислительного дегидрохлорирования ПВХ, пластифицированного диоктилсебацинатом от содержания 2-изоборнил-6-метилфенола (ТФ-8)(1), 2-изоборнил-4-метилфенола (ТФ-5)(2) и ионола (3), (175 °С, O₂, 3,5 л/ч).

Таким образом, изученные терпенфенолы 4-метил-2,6-изоборнилфенол (ТФ-7), 6-метил-2-изоборнилфенол (ТФ-8), 4-метил-2-изоборнилфенол (ТФ-5) проявляют высокую антиокислительную эффективность в отношении процесса термоокислительного дегидрохлорирования, как жёсткого, так и пластифицированного поливинилхлорида и представляют интерес для практического использования при производстве полимерных материалов на основе ПВХ.

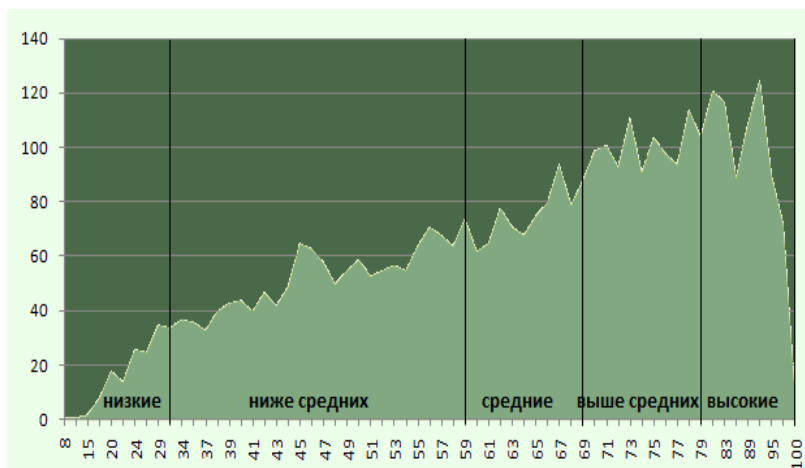
ИТОГИ ЕДИНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО ЭКЗАМЕНА ПО ХИМИИ. МЕТОДИКА ПОДГОТОВКИ ШКОЛЬНИКОВ К ТРУДНЫМ ЗАДАНИЯМ

Гарифуллина Г.Г., Насретдинова Р. Н.

ФГОУ ВПО «Башкирский государственный университет», г. Уфа

2012 году в Республике Башкортостан 4042 выпускника на школьном этапе сдали ЕГЭ по химии. Средний балл по республике составил 61.1 (в 2011 году средний балл составлял 64.5 балла). По республике число стобальников по химии равно 9. Число выпускников, получивших неудовлетворительные оценки, равно 242. Следует отметить, что работа оценивается на неудовлетворительно, если процент выполнения менее 18, а это составляет 12 первичных баллов из 65 возможных.

Диаграмма полученных по химии баллов выглядит следующим образом:



Достижением работы учителей химии и курсов по повышению квалификации учителей химии считаем высокие показатели выпускников по темам: "Расчетная задача по теме "Термохимия", "Установление молекулярной формулы вещества", "Степень окисления". Трудными для выпускников являются следующие задания: из базового уровня - А11, А12, А26, из второй части - В5, В6, В9, из третьей части - С2, С3, С4. Из перечисленных заданий самый низкий процент выполнения для заданий В5 и С2. Этот результат предсказуем: именно эти задания имеют творческий характер, для правильного ответа на эти задания у ученика должны быть

фундаментальные знания по школьной программе и даже больше школьной программы по химии.

Предлагаем методические рекомендации для подготовки выпускников к заданиям В5 и С2. В этом году задание С2 оформлено в редакции мысленного эксперимента. Во-первых, ученику необходимо по названиям написать формулы веществ, на этой стадии ответа ошибки ученика резко снижают его итоговый результат. Есть работы, где вместо хлорной кислоты написаны реакции с хлороводородной кислотой! Естественно эти реакции не оцениваются. Ученик должен знать типы реакций, которые он должен писать. Опыт показывает, что больше всего приходится писать окислительно-восстановительные реакции, реакции ионного обмена. Реакции замещения и реакции соединения встречаются реже. Необходимо четко знать условия протекания каждого типа реакций: для реакций ионного обмена – это образование осадка, образование газообразного соединения, или образование молекулы слабого электролита. Во-вторых, согласно условиям мысленного эксперимента ученик должен охарактеризовать заданные вещества с целью сознательного установления возможных реакций между ними. Реакции между собой взаимосвязаны: продукт первой реакции является исходным веществом для второй реакции, потому ошибка на первой стадии резко снижает результаты ученика. В третьих, реакция считается правильной и оценивается одним баллом, если написаны все исходные и конечные вещества и расставлены стехиометрические коэффициенты. Схема реакций не оценивается. Необходимо помнить цветные, качественные реакции, цвета осадков и растворов.

Задание С2 одного варианта ЕГЭ по химии.

С2. Железа растворили в концентрированной серной кислоте при нагревании. Полученный раствор соли обработали избытком щелочи. При этом выпадает бурый осадок. Осадок отфильтровали и прокалили. Полученное твердое вещество сплавляли с железом. Напишите уравнения четырех описанных реакций.

В работах школьников основная ошибка, к сожалению, по первой стадии: вместо сульфата железа (II) написан продукт – сульфат железа (III), поэтому следующие реакции тоже неверны.

В вариантах ЕГЭ по химии расчетные задачи больше всего оформлены на алгоритм «избыток-недостаток», расчет массовой доли растворенного вещества, на смеси веществ. Для наших выпускников самым трудным является следующие элементы в решениях задач: определения массы раствора, вычисление массы растворенного вещества, выяснение реагента, который дан в недостатке. Для исключения ошибок на стадии расчета массы раствора полезно помнить следующие два момента. Во-первых, химия наука экспериментальная, Согласно условиям задачи необходимо представить химический эксперимент: что произошло при

сливании названных растворов, меняется ли фазовое состояние, есть ли образование осадка или газообразного продукта. Если образуется осадок или газообразный продукт, то масса раствора после реакции уменьшается на эту величину. Во-вторых, полезно помнить, что масса раствора всегда определяется массой только жидкой фазы.

Особо следует обращать внимание школьников на степень округления цифровых величин и на единицы измерения физико-химических параметров. Степень округления конечного ответа и единицы измерения особенно важны для оформления ответов на задачи первой и второй части вариантов ЕГЭ, т.к. эти ответы проверяет компьютер. Несоблюдение степени округления конечного ответа или размерности измерения искомой величины приводят к потере баллов за почти решенные задачи.

Рассмотрим расчетные задачи С4.

Карбонат кальция массой 10 г растворили в 150 мл хлороводородной кислоты (с = 1,04 г/мл) с массовой долей 9%. Какова массовая доля хлорида кальция в образовавшемся растворе?

Первым элементом решения любой химической задачи является составление уравнения химической реакции:

$\text{CaCO}_3 + 2\text{HCl} = \text{H}_2\text{O} + \text{CaCl}_2 + \text{CO}_2 \uparrow$. Данный элемент решения задачи оценивается одним первичным баллом.

Второй элемент решения задачи: рассчитаны количества веществ реагентов и сделан вывод об избытке хлороводорода:

$$n(\text{HCl})_{\text{исх.}} = 150 \cdot 1,04 \cdot 0,09 / 36,5 = 0,385 \text{ моль} - \text{в избытке}$$

$n(\text{CaCO}_3) = 10 / 100 = 0,1 \text{ моль} - \text{в недостатке}$. За правильно выполненный этот этап задачи ученик получает один первичный балл.

Третий этап решения задачи очень важный с точки зрения набранных баллов, так как ошибка на этой стадии автоматически приводит к ошибке на четвертой стадии задачи. Расчет массы раствора после протекания реакции включает в себе три слагаемых: а именно: массу раствора соляной кислоты, плюс масса карбоната кальция, минус масса выделившегося углекислого газа:

$$n(\text{CO}_2) = n(\text{CaCO}_3) = 0,1 \text{ моль}$$

$$m(\text{CO}_2) = 0,1 \cdot 44 = 4,4 \text{ г}$$

$m_{\text{р-ра}} = 150 \cdot 1,04 + 10 - 4,4 = 161,6 \text{ г}$. За правильный третий этап решения задачи начисляется еще один первичный балл.

Четвертый этап решения задачи: расчет массовой доли хлорида кальция в образовавшемся растворе:

$$n(\text{CaCl}_2) = n(\text{CaCO}_3) = 0,1 \text{ моль}$$

$$m(\text{CaCl}_2) = 0,1 \cdot 111 = 11,1 \text{ г}$$

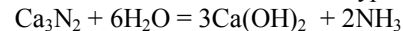
$w(\text{CaCl}_2) = 11,1 / 161,6 = 0,069$ или 6,9%. Правильный данный этап оценивается одним первичным баллом. Таким образом, расчетная задача

по химии оформляется по своему алгоритму, элементы решения задачи обязательно должны быть отражены в листе ответа №2.

Задача С4 из другого варианта.

Газ, выделившийся после взаимодействия 7,4 г нитрида кальция с 9 г воды, полностью поглощён 200 мл 3,5%-ного раствора соляной кислоты (с = 1,05 г/мл). Определите массовую долю хлорида аммония в образовавшемся растворе.

Для выпускников школ проблемой стало написание реакции между нитридом кальция и водой, реакция гидролиза бинарных соединений. Первый элемент ответа: составлены уравнения реакций:



Второй элемент: определено количество вещества аммиака и воды и указано, что вода дана в избытке:

$$n(\text{Ca}_3\text{N}_2) = 7,4 / 148 = 0,05 \text{ моль},$$

$n(\text{H}_2\text{O}) = 9 / 18 = 0,5 \text{ моль}$, следовательно, вода в избытке. Поэтому продукт первой реакции определяем по количеству вещества нитрида кальция:

$$n(\text{NH}_3) = 2n(\text{Ca}_3\text{N}_2) = 0,1 \text{ моль (один первичный балл)}$$

Третий элемент задачи. Определено количество вещества NH_4Cl и указано, что кислота HCl в избытке:

$$n(\text{HCl}) = v \cdot c \cdot M = 200 \cdot 1,05 \cdot 0,035 / 36,5 = 0,2 \text{ моль}$$

по уравнению реакции $n(\text{NH}_3) = n(\text{HCl})$, следовательно, HCl в избытке; тогда $n(\text{NH}_3) = n(\text{NH}_4\text{Cl}) = 0,1 \text{ моль}$ (один первичный балл).

Четвертый элемент задачи: определена масса раствора как сумма из двух слагаемых: масса раствора кислоты плюс масса газа – аммиака. Вычислена масса и массовая доля NH_4Cl :

$$m(\text{NH}_4\text{Cl}) = 0,1 \cdot 53,5 = 5,35 \text{ г},$$

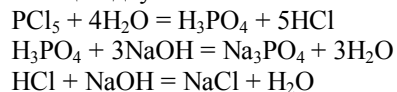
$w(\text{NH}_4\text{Cl}) = 5,35 / (200 \cdot 1,05 + 17 \cdot 0,1) = 0,025$ или 2,5%. (данный элемент задачи оценивается одним первичным баллом).

Интересна задача С4 из следующего варианта. В работах школьников очень много неверных ответов из-за неправильно написанных реакций. Блок тем, касающихся гидролиза бинарных соединений, гидролиза двух солей требует к себе внимательного изучения.

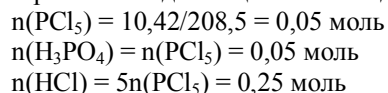
Хлорид фосфора(V) массой 10,42 г полностью гидролизован в избытке воды. Какой объём раствора гидроксида натрия с массовой долей 20% и плотностью 1,15 г/мл необходим для полной нейтрализации полученногораствора.

К сожалению в работах школьников не записаны обе реакции взаимодействия раствора щелочи с полученными кислотами; в основном школьники записали реакцию нейтрализации только соляной кислоты, хотя в условиях задачи говорится о полной нейтрализации полученного

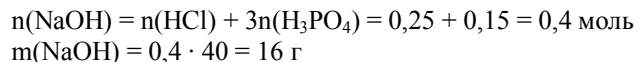
раствора. За правильные уравнения реакций гидролиза хлорида фосфора и нейтрализации двух кислот начисляется один первичный балл.



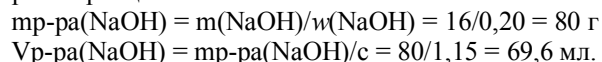
В дальнейшем необходимо вычислить количества веществ хлорида фосфора(V) и обеих кислот, образовавшихся при гидролизе. Данный элемент решения задачи оценивается одним первичным баллом.



Третий элемент решения задачи: рассчитаны необходимое суммарное количество вещества гидроксида натрия с учетом стехиометрических соотношений в реакциях нейтрализации и масса щелочи. Правильный ответ за данный элемент оценивается одним первичным баллом.



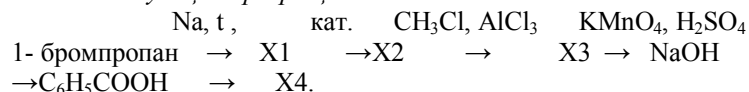
Следующий этап решения задачи: вычисляется масса раствора и объём раствора щёлочи:



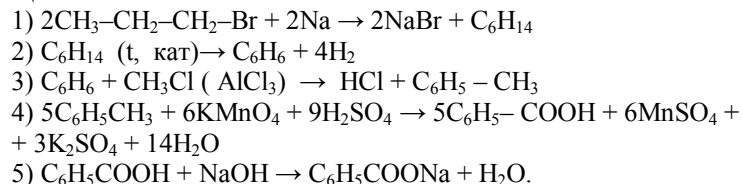
За правильный последний элемент решения задачи школьник получает следующий первичный балл.

Довольно низкий процент выполнения по республике приходится на задание С3. Это задание на классическую цепочку превращения органических веществ, следует отметить, что это самое дорогое задание, за него можно получить пять первичных баллов. Особенностью оценивания заданий С3 в 2012 году явилось обязательная запись органических молекул в структурном виде. Рассмотрим несколько вариантов задания С3.

С3. *Напишите уравнения реакций, с помощью которых можно осуществить следующие превращения:*



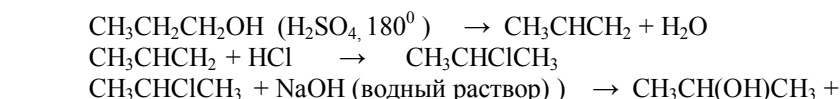
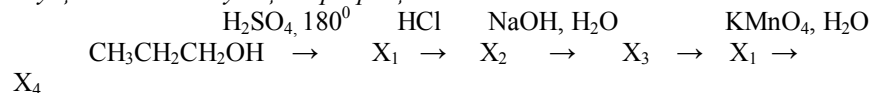
Написаны уравнения реакций, соответствующие схеме превращений:



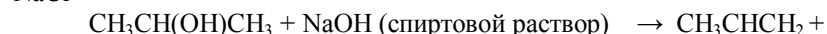
Наибольшее количество ошибок выпускники совершают при написании реакций окисления-восстановления органических соединений. Часто в работах школьников вместо реакций написаны схемы реакций, которые не оцениваются.

Задание С3 из следующего варианта вызывает у школьников большие затруднения, так как не подсказаны все промежуточные соединения, хотя подсказки имеются. Продукты первой и четвертой стадии цепочки превращения одни и те же (X₁), подсказками являются предложенные реагенты над стрелкой и условия проведения реакций.

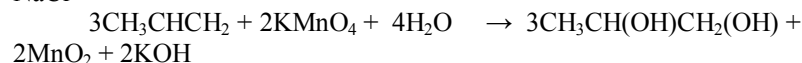
Напишите уравнения реакций, с помощью которых можно осуществить следующие превращения:



NaCl



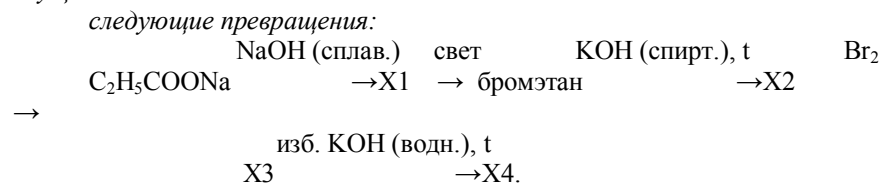
NaCl



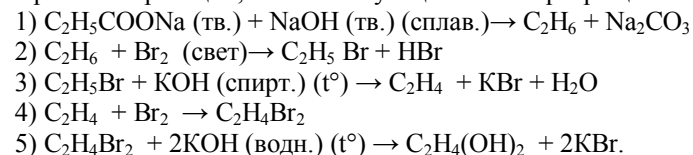
Из предложенных пяти реакций наибольшую трудность выпускники испытывают при написании реакций между галогеналканами и спиртовым раствором щелочи, также сложной является реакция окисления алкенов.

Задание С3 из следующего варианта

Напишите уравнения реакций, с помощью которых можно осуществить



Уравнения реакций, соответствующие схеме превращений:



Таким образом, основным условием хорошей подготовки к экзамену по химии является систематическая работа по школьной программе, обязательным является работа по вариантам ЕГЭ прошлых лет. Школьнику необходимо привыкнуть к формулировкам заданий; знать формы заданий в вариантах ЕГЭ по химии. Следует отметить, что в демоверсии ЕГЭ по химии 2013 года принципиальных изменений нет: число заданий, оценка заданий остались на уровне 2012 года..

УДК 543.552.054.1

**КЛАССИФИКАЦИЯ РАСТВОРОВ ЭЛЕКТРОЛИТОВ С
ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СИСТЕМЫ РАЗДЕЛЕННЫХ ЯЧЕЕК И
МОДИФИЦИРОВАННЫХ ПОЛИАРИЛЕНФТАЛИДКЕТОНАМИ
ЭЛЕКТРОДОВ**

Зильберг Р.А., Сидельников А.В., Бикмеев Д.М.,
Кудашева Ф.Х., Майстренко В.Н.
Башкирский государственный университет, г.Уфа, Россия

Интерес к модифицированным электродам в первую очередь связан с потребностями ряда областей науки и практики в химических сенсорах – устройствах для экспрессного определения различных веществ без предварительной пробоподготовки анализируемых объектов, зачастую непосредственно на месте отбора пробы. Многие сенсоры созданы на основе модифицированных электродов. Поэтому тематика научных исследований и разработок, связанных с модифицированием электродной поверхности для придания электроду специфических свойств, которые проявляли бы себя при обнаружении и идентификации различных веществ, является актуальной. Повышенное внимание к модифицированным электродам обусловлено не только их применением в химических сенсорах. Перспективным оказалось использование модифицированных электродов в биосенсорах, число которых непрерывно растет, в электрохимических детекторах, работающих в потоке жидкости, в топливных элементах. Модифицированием электродной поверхности токопроводящими полимерными пленками, которые содержат специфические функциональные группы, можно создать настолько благоприятные условия, что сигнал сенсора будет не только высокочувствительным, но и специфичным [1-3]. Применение модифицированных поли-ариленафталидикетонами (ПАФК) электродов в составе устройств на основе системы с разделенными ячейками с хемометрической обработкой вольтамперометрических данных позволяет создать системы типа «электронный язык». На рис. 1 приведена общая схема вольтамперометрического «электронного языка». Основная его идея – использование массива неспецифических сенсоров, обладающих перекрестной чувствительностью, и обработка полученных данных методами хемометрики, с помощью которых анализируемые объекты относят к соответствующим классам.

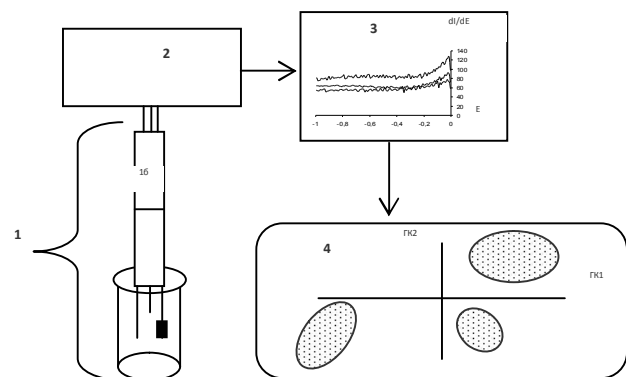


Рис. 1. Общая схема вольтамперометрического «электронного языка» на основе системы разделенных ячеек. Вольтамперограф (2) регистрирует вольтамперограмму нитросоединения и передает информацию в компьютер (3), на 4 этапе проводится хемометрический анализ вольтамперометрических данных.

В работе представлены результаты апробации системы разделенных ячеек с использованием модифицированных полиариленталидикетонами стеклоуглеродных электродов (СУЭ/ПАФК) и методов хемометрики для идентификации и классификации растворов солей. В таблице 1 приведены химические составы модификаторов ПАФК1, ПАФК2, ПАФК3. В качестве нитросоединения-маркера использовали $1 \cdot 10^{-3}$ М раствор *o*-нитроанилина на фоне 0,1 моль/л HCl. Для установления схожести и различия между вольтамперограммами солей проводили МГК-моделирование. Для идентификации солей использовали SIMCA-классификацию.

УДК547.811.78

РЕАКЦИИ 1, 3- ДИПОЛЯРНОГО ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЯ С-ФЕНИЛКАРБАМОИЛ -N-ФЕНИЛНИТРОНА С НЕКОТОРЫМИ ПОЛИЕНАМИ

Ишбаева Р. Р., Сагитдинова Х.Ф.

Федеральное бюджетное государственное учреждение высшего профессионального образования «Башкирский государственный университет», г.Уфа.

В настоящей работе мы изучили реакцию С-фенилкарбамоил-N-фенилнитрона **I** с полиенами, имеющими различное взаимное расположение и экранирование двойной связи. По реакционной способности **I** близок к С-бензоил-N-фенилнитрону, однако в отличие от последнего не вызывает дальнейшего превращения аддукта.

Среди ациклических полиенов Е-пиперилен **II** полностью присоединяет нитрон **I** за 15 мин, под действием Е, Е – 2, 4 - гексадиена **III** за это время **I** расходуется на 20%. Сопряженная винильная группа в **IV** за 3 часа образует аддукт **XII** с количественным выходом. Менее активным является 2, 7 – диметилгексадиен – 1,3,7 **V**, который через 72 часа дает изоксазолидин **XIII** с выходом 48 %.

Чрезвычайно пассивны Z, Z –диены с изолированными двойными связями: так 4,5-диметил-Z, Z-2,6-октадиен не вступает в реакцию с **I**. Винильная группа 2,5-диметил-1,5-гексадиена **VI** присоединяет нитрон с образованием моноизоксазолидина **XIV**, этот олефин с изолированными кратными связями обнаруживает такую же диполярофильную активность, как и **III**.

Винилциклогексен **VII**, лимонен **VIII** присоединяют нитрон **I** исключительно по экзоциклической кратной связи. Внутрикольцевая Z-связь сохраняется. При продолжительности реакции 10-20 дней выход **XV**, **XVI** составляет 50%. Из **VIII** нами были получены изомерные изоксазолидины **XVII** и **XVIIa**. Норборнодиен **IX** с исходным нитроном дает моно- **XVIII** или бисаддукты **XIX** в зависимости от соотношения вводимых в реакцию 1,3-циклоприсоединения нитрона и олефина.

Сопряженная Z- связь в циклопентадиене **X** при длительном контакте присоединяет **I**, образуя 2-окса-3-аза-бицикло [3,3,0] октен-6 **XX**.

ИК и ПМР спектры полностью подтверждают строение синтезированных соединений. Для всех аддуктов **X– XVII** характерно наличие полос поглощения С-О группы изоксазолидинового кольца (1060, 1090 cm^{-1}), С=О группы (1690 cm^{-1}), амидной группы (3300, 3380 cm^{-1}) и другие [2].

В спектрах ПМР полученных соединений отчётливо проявляются сигналы протонов изоксазолидинового кольца, ароматических ядер, олефиновых протонов. Рассмотрение спектров ПМР аддуктов из Е-пиперилена **X** и гексадиена-2,4 **XI** показывает, что имеет место нормальное присоединение нитрона с образованием 5-замещённых изоксазолидинов [3]. В их спектрах ПМР сигналы протонов H^3 и H^5 наблюдаются в слабом поле; в случае обратной ориентации метиленовые протоны изоксазолидинового кольца резонировали бы в более слабом поле, а метиновые – в более сильных полях. Аналогично можно показать на основании спектров ПМР, что такая же ориентация нитрона имеет место и для аддуктов **XII**, **XIII**. Соотнесение сигналов протонов изоксазолидинового кольца было сделано с помощью ЯМДР.

Анализ спектров ПМР аддуктов из 5-метилгептатриена-1,3,6 **XII** и 2,7-диметилгептатриена-1,3,7 **XIII**, содержащих сопряжённую и изолированную двойные связи, показывает, что присоединение нитрона имеет место по сопряжённой связи с образованием 5-замещённых изоксазолидинов.

Спектры ПМР аддуктов из винилциклогексена и лимонена указывают на присоединение нитрона по экзоциклической двойной связи. Например, в спектре ПМР соединения **XIV** имеются сигналы протонов двух метиновых и метиленовых групп изоксазолидинового цикла.

Для лимонена характерно образование диастереомерных изоксазолидинов, различающихся расположением заместителя у C^3 -кольца. В спектре изомера **XV_а** сигналы протона H^3 и метиленовой группы проявляются в форме триплета и дублета, соответственно. В спектре изомера **XVII** сигналы этих же протонов наблюдаются в виде квартетов.

Рассмотрение спектра ПМР аддукта из циклопентадиена позволило установить ориентацию нитрона по отношению к двойной связи. В спектре сигнал протона H^5 изоксазолидинового кольца наблюдается в более слабом поле, чем сигнал такового в аддуктах **X**-**XV** по-видимому, протон H^5 связан с углеродом при двойной связи.

УДК 661.183.544.732.212

ПОЛИМЕРНЫЕ КОМПОЗИТЫ НА ОСНОВЕ УЛЬТРАДИСПЕРСНЫХ ПОЛИЭТИЛЕНА И УГЛЕРОДНЫХ МАТЕРИАЛОВ

Назарова А.Ю., Зинатуллина Р.С., Базунова М.В.
Башкирский государственный университет, г. Уфа, Россия

При решении задач охраны окружающей среды, в медицине, в процессах очистки и осушки углеводородных газов незаменимыми являются эффективные сорбенты, полученные на основе доступного сырья. Для получения сорбентов, сочетающих и высокую сорбционную активность, и удобство в применении, предложены формованные полимерные композиты на основе смесей порошков активированного углеродного волокна (АУВ) (размеры частиц 5-50 мкм), нанодисперсного полиэтилена низкой плотности (ПЭНП) (размеры частиц 80-150 нм), активированного угля (АУ) и целлюлозы (ЦЗ) (размеры частиц менее 110 мкм).

При формовании композитов в качестве исходных материалов использовались именно порошковые компоненты, в том числе и связующее (ПЭНП), т.к. формование из расплава смесей полимера с активными компонентами имеет существенные недостатки: расплав при высоких степенях наполнения теряет текучесть, при низких же степенях наполнения невозможно достичь необходимой функционализации материала. ПЭНП обеспечивает гидрофобность и механическую прочность сорбентов.

Порошки ПЭНП, ЦЗ получены высокотемпературным сдвиговым измельчением (ВТСИ) [1]. Порошок АУВ получен размолотом волокна на мельнице «Herzog HSM-SG» в течение 10 с. Смесей формовали в виде таблеток термобарическим прессованием при температуре 120 °С и давлении 127 кПа. Исходя из результатов определения коэффициента влагоудерживания и физико-механических характеристик формованных образцов было выбрано оптимальное содержание ПЭНП в композиции, равное 20 % мас.

Формованная механическая смесь ПЭНП/АУВ/АУ состава 20/60/20 % мас. и ПЭНП/АУВ состава 20/80 % мас. обладают сорбционной ёмкостью по парам бензола, равной 0,46 см³/г и 0,54 см³/г соответственно, что существенно превышает ёмкость активированного угля (таблица 1). Статическая ёмкость этих же сорбентов по парам гептана значительно уступает ёмкости активированного угля, вероятно, это связано с низкой поляризуемостью молекул низкомолекулярных алканов. Следовательно, исследованные композиты селективно поглощают бензол и могут использоваться для разделения и очистки смесей углеводородов.

Имеются сведения об использовании пористых углеродных материалов, например, активированного угля, в качестве энтеросорбентов. Согласно общепринятым методикам, показателем, определяющим возможность применения пористых материалов в качестве энтеросорбентов, является способность поглощать маркеры биологической природы, например альбумин. Можно предположить, что и сорбенты на основе смесей порошков ПЭНП, и АУВ), имеющие развитую пористую структуру, будут обладать сорбционной активностью по отношению к патологическим агентам белковой природы.

Таблица 1.

Статическая емкость сорбентов, А (см³/г), по парам бензола, ацетона, н-гептана и воды

Состав, % мас.	Статическая емкость сорбентов, А (см ³ /г), по парам			
	Бензола	ацетона	н-гептана	воды
ПЭНП/АУВ 20/80	0,54	0,26	0,31	0,20
ПЭНП/АУВ/ЦЗ 20/60/20	0,40	0,29	0,35	0,10
ПЭНП/АУВ/АУ 20/60/20	0,46	0,29	0,38	0,08

Нами при оценке белковосвязывающей активности данных композитов в качестве биологического маркера использован раствор альбумина, полученный осаждением казеина из непастеризованного молока с последующим его отделением путём центрифугирования. Концентрация альбумина до сорбции и после неё определена спектрофотометрически по формуле:

$$\text{Содержание белка} = 1,45 \cdot A_{280} - 0,74 \cdot A_{260}, \text{ (мг/мл)},$$

где A_{280} – оптическая плотность раствора при 280 нм;

A_{260} – оптическая плотность раствора при 260 нм.

Данные по изменению концентрации белка представлены в таблице 2.

Как следует из данных, приведённых в таблице 2, максимальная белковосвязывающей активностью после сорбции в течение 24 часов обладают сорбенты ПЭ/ГЦЗ состава 20/80 и ПЭ/АУ/ЦЗ состава 20/60/20, понижающие концентрацию альбумина в модельном растворе соответственно на 46 и 26 %. Таким образом, полученные композиты проявляют сорбционную активность в отношении маркеров биологической природы.

Таблица 2.

Сорбционная способность композиций к поглощению веществ белковой природы (альбумина), температура 20⁰С

Состав композиции, % мас.	20/80 ПЭНП/АУВ	20/60/0/20 ПЭНП/АУ/ЦЗ	20/0/0/80 ПЭНП/ЦЗ
$\Delta C, \%$	-46	-26	+16,3

Выводы:

1. Формованные механические смеси ПЭ/АУВ/АУ состава 20/60/20 % мас. и ПЭ/АУВ состава 20/80 % мас. обладают сорбционной ёмкостью по парам бензола, равной 0,46 см³/г и 0,54 см³/г соответственно, что существенно превышает ёмкость активированного угля. Следовательно, исследованные композиты селективно поглощают бензол и могут использоваться для разделения и очистки смесей углеводородов.

2. Формованные композиты на основе ультрадисперсных порошков ПЭНП/АУВ состава 20/80 % мас. и ПЭ/АУ/ЦЗ состава 20/60/20 % мас. понижают концентрацию альбумина в модельном растворе соответственно на 46 и 26 %, что свидетельствует об их белковосвязывающей активности. Эти факты позволяют рекомендовать данные образцы для использования в качестве энтеросорбентов и для очистки сточных вод от токсикантов белковой природы.

Работа выполнена при финансовой поддержке ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009 – 2013 годы (мероприятие 1.1), номер заявки 2012-1.1-12-000-1015-027

Литература

[1] Акбашева Э.Ф., Базунова М.В. Таблетированные сорбенты на основе смесей порошка целлюлозы, ультрадисперсных полиэтилена и углерода. Материалы Открытой школы-конференции стран СНГ «Ультрамелкозернистые и наноструктурные материалы» 11-15 октября 2010 г. Уфа: БашГУ, 2010, С.106

КВАНТОВОХИМИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ ПРИСОЕДИНЕНИЯ ДИМЕРОВ ФОРМАЛЬДЕГИДА К АЛКЕНАМ ПО РЕАКЦИИ ПРИНСА

Купова О.Ю., Вакулин И.В., Талипов Р.Ф.
 Башкирский Государственный университет, г. Уфа
 Email: olgakupova@gmail.com

Реакция Принса [1] является удобным способом получения кислородсодержащих гетероциклов и нашла свое применение в крупнотоннажном синтезе [2]. Однако образование наряду с 4,4-диметил-1,3-диоксаном значительных количеств побочных продуктов снижает практическую ценность данной реакции. В этой связи уточнение механизма реакции Принса с целью поиска способов повышения селективности образования 1,3-диоксанов представляется актуальной задачей.

Одной из общепринятых схем протекания реакции Принса считается схема, согласно которой все продукты реакции образуются путем последовательного вовлечения в реакцию одной или двух молекул мономера формальдегида [3].

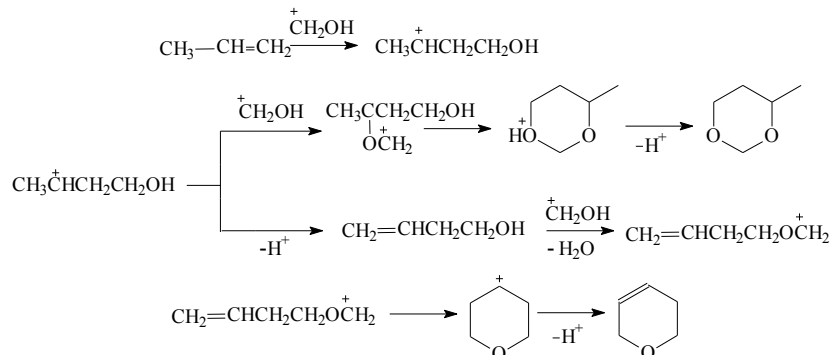


Рис. 1. Схема реакции Принса [3].

Экспериментальным [4] и расчетным путями [5], [6] убедительно показано, что наличие олигомеров формальдегида (ОФА) является одним из необходимых условий для образования 1,3-диоксанов, при этом ОФА на порядок реакционноспособнее мономера. Предполагается, что присоединение ОФА по кратной связи может быть описано как последовательное, псевдосинхронное или концертное [7]. Реализация двух последних механизмов согласуется с экспериментальными данными по стереоселективному протеканию реакции Принса для ряда циклоалкенов [8].

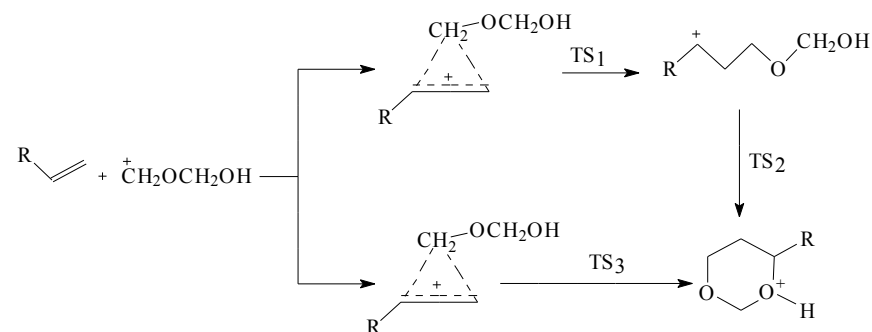


Рис. 2. Схема присоединения ОФА по кратной связи к алкенам.

Однако точный характер присоединения и его связь со строением алкенов все еще недостаточно изучен.

Поэтому целью нашей работы явилось уточнение методами квантовой химии механизма взаимодействия ОФА с алкенами. Для этого нами были определены термодинамические параметры реакций ($\Delta_f H^0 298$ и $\Delta_f G^0 298$), найдены ключевые интермедиаты и переходные состояния соответствующих превращений и рассмотрены особенности их строения, в зависимости от структуры вовлекаемого в реакцию алкена. В качестве модельных соединений были использованы следующие алкены: этилен, пропилен, бутен-1, изобутилен и бутен-2-транс. ОФА рассчитывались на примере димера формальдегида (ДФА).

Методика расчетов

При проведении квантовохимических расчетов использованы программы MOPAC-97 и PC GAMESS v7.1 [9].

Полуэмпирические расчеты осуществлялись в приближении MNDO в параметризации AM1 [10]. Ab initio расчеты осуществлялись с использованием валентно-расщепленного базисного набора 6-31G с использованием d- и p-поляризационных функций для всех атомов [11]. Учет электронной корреляции проводили по теории возмущений Меллера-Плессе второго порядка с замороженным остовом электронов (frozen core, FC).

Поиск равновесной геометрии переходных состояний производился в программе MOPAC процедурой SADDLE в приближении AM1 с последующим уточнением геометрии при помощи процедуры TS.

Найденная таким образом начальная геометрия переходного состояния оптимизировалась в программе GAMESS в приближении MP2(fc)/6-31G(d,p)//MP2/6-31G(d,p) путем задания RUNTYP=SADPOINT в группе \$CONTRL.

Контроль истинности переходного состояния производился решением колебательной задачи для полученной геометрии переходного

состояния с последующим анализом частот вычисленного ИК спектра, а также моделированием превращения переходного состояния в исходные вещества и конечные продукты процедурой IRC.

Результаты расчетов и их обсуждение

Ранее при изучении особенностей строения интермедиатов, предреакционных комплексов и переходных состояний нами было показано [12], что взаимодействие ОФА с алкенами на первой стадии приводит к образованию нескольких изомерных π -катионов, из которых только один способен к последующим превращениям. Анализ сечения поверхности потенциальной энергии, соответствующего координате реакции показывает, что только в случае этилена присоединение ОФА по С=С связи с образованием 1,3-диоксанов можно рассматривать как псевдосинхронное взаимодействие. Для других алкенов оно больше соответствует последовательному присоединению ОФА по кратной связи. Однако выявить существование устойчивого σ -катиона в ходе трансформации реакционноспособного π -катиона в 1,3-диоксаны не удается. При этом, согласно расчетам, взаимодействие ОФА с алкенами в газовой фазе или неполярных средах должно протекать как син-присоединение.

В данной работе нами определены термодинамические параметры реакций соответствующих различным вариантам взаимодействия ДФА с алкенами с образованием кислородсодержащих гетероциклов и проведен их сравнительный анализ.

1,3-диоксаны

На рисунке представлено сечение поверхности потенциальной энергии, соответствующей образованию 1,3-диоксана из ДФА и алкенов.

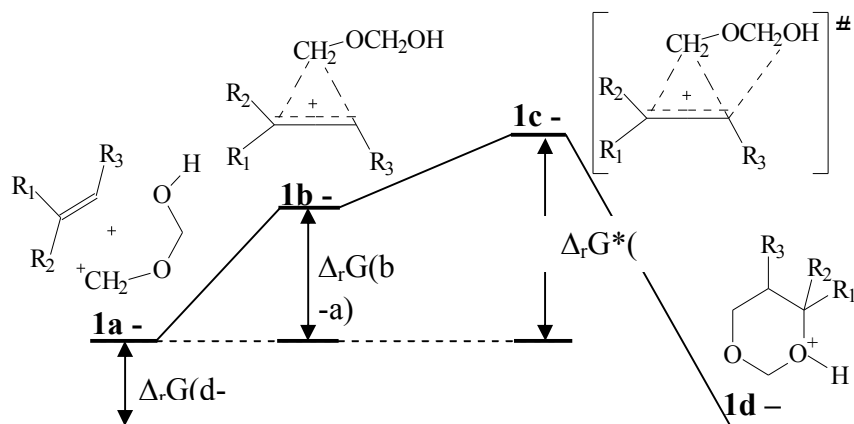


Рис. 3. Энергетический профиль реакции алкенов с димером формальдегида, где $R_1=R_2=R_3=H$ (1); $R_1=CH_3$, $R_2=R_3=H$ (2); $R_1=C_2H_5$, $R_2=R_3=H$ (3); $R_1=R_2=CH_3$, $R_3=H$ (4); $R_1=H$, $R_2=R_3=CH_3$ (5).

Расчетные значения соответствующих термодинамических параметров представлены в таблице 1.

Таблица 1

Энергетические параметры ключевых стадий реакции образования 1,3-диоксанов из алкенов и ДФА, кДж/моль.

Алкен	$\Delta_r G_{298}^\ddagger$	$\Delta_r G_{298}(b-a)$	$\Delta_r G_{298}(d-a)$	$\Delta_r G_{298}(c-b)$
1	138.7	110.9	-7.4	27.7
2	99.2	80.6	-27.6	6.6
3	72.2	53.7	-30.5	18.5
4	66.2	33.2	-33.8	32.9
5	114.7	43.0	-35.3	71.6

Согласно значениям свободной энергии Гиббса реакция образования диоксанов (1d-5d) является термодинамически выгодной, и она несколько увеличивается с ростом числа алкильных заместителей при кратной связи. Так, для этилена значение свободной энергии Гиббса реакции составляет -7.4 кДж/моль, тогда как для бутена-2 эта величина уже составляет -35.3 кДж/моль.

Отметим, что энергия активации Гиббса для этилена имеет наибольшее значение (138.7 кДж/моль) и, действительно, примеры вовлечения этилена в реакцию Принса неизвестны.

Введение алкильных заместителей по одному из концов кратной связи приводит к значительному снижению энергии активации (до 99.2 кДж/моль). Введение заместителей по обоим концам кратной связи снижает энергию активации в меньшей степени, что может объясняться стерическим фактором.

Гидрированные пираны

Согласно литературным данным [5], гидрированные пираны являются термодинамически более выгодным, по сравнению с 1,3-диоксанами, продуктом реакции. При этом считается, что их образование происходит с участием мономера формальдегида. Однако результаты наших расчетов показывают, что гидрированные пираны также могут образовываться из ОФА и алкенов.

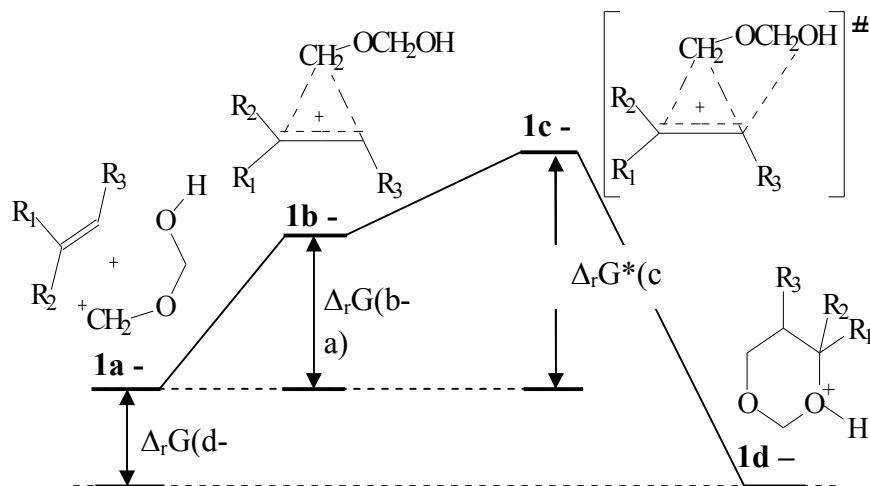


Рис. 4. Схема образования гидрированных пиранов из алкенов и ДФА.

Димер формальдегида предварительно образует с алкенами (2а-5а) соответствующие π-катионы (2b-5b), которые изомеризуются через переходное состояние (2e-5e) в σ-катионы (2f-2f), с их последующей трансформацией через переходные состояния (2g-5g) в пирановый цикл (2h-5h). Расчетные значения термодинамических параметров соответствующих стадий представлены в табл. 2.

Таблица 2
Энергетические параметры реакций образования гидрированных пиранов, кДж/моль.

Алкен	$\Delta_r G_{298}^\ddagger$	$\Delta_r G_{298}^\ddagger(e \rightarrow a)$	$\Delta_r G_{298}(b \rightarrow a)$	$\Delta_r G_{298}(h \rightarrow a)$	$\Delta_r G_{298}(f \rightarrow a)$
2	152.1	86.1	80.6	-158.1	29.9
3	136.8	82.3	53.7	-15.4	14.2
4	107.1	70.2	36.9	-65.2	36.9
5	140.7	87.7	43.0	-93.1	43.8

Согласно значениям свободной энергии Гиббса реакция образования катионов гидрированных пиранов является термодинамически выгодной.

Расчетные значения энергии активации Гиббса реакции показывают, что транс-бутен-2 труднее всего вступает в эту реакцию, что соответствует литературным данным [8]. В рассмотренном ряду алкенов наименьшее значение энергии активации характерно для реакции с участием изобутилена.

Переходные состояния 2e - 5e соответствуют переходным состояниям стадии отрыва молекулы воды. π-катионы 2b - 5b изомеризуются через переходное состояние (2e - 5e) в σ-катионы (2f - 5f), представляющие собой алкоксикарбениевые ионы, стабилизированные водой, которые при этом, согласно расчетным значениям свободной энергии Гиббса, более стабильны чем реагенты и π-катионы.

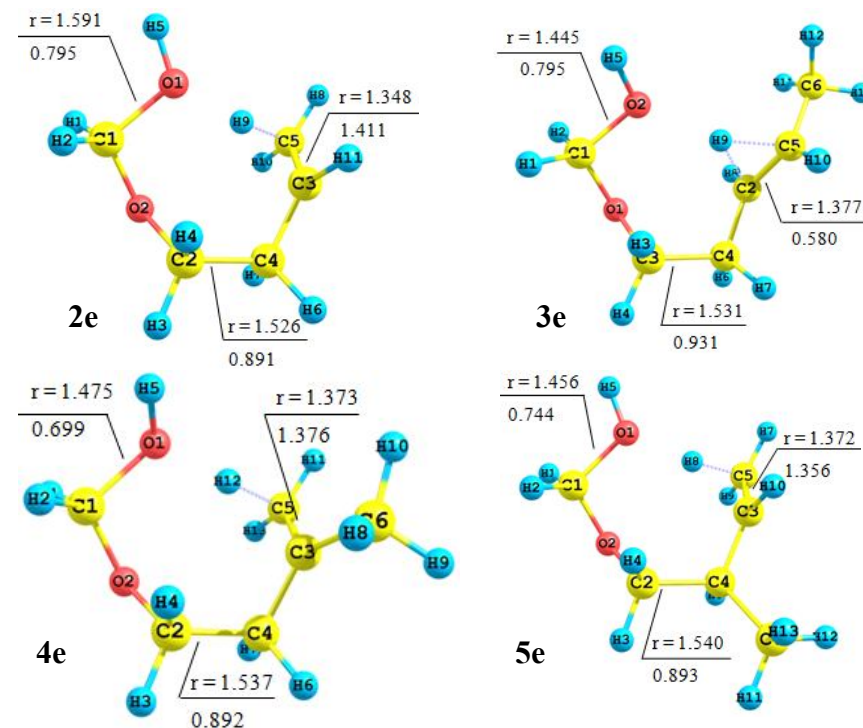


Рис. 5. Структурные параметры переходных состояний (2e-5e).

Переходные состояния 2g-5g соответствуют процессу образования пиранового цикла. На рисунке 6 представлено строение переходных состояний (2g-5g).

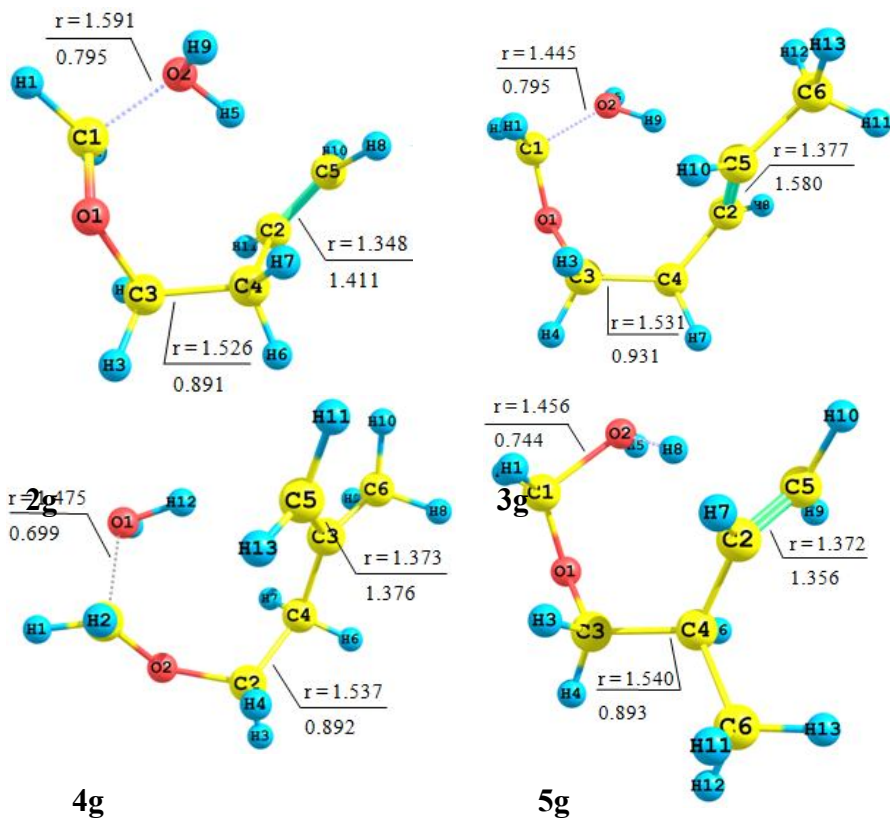


Рис. 6. Структурные параметры переходных состояний (2g-5g).

Таким образом, согласно расчетным данным, реакция образования гидрированных пиранов из ДФА и алкенов носит асинхронный характер.

Оксетаны

В ходе проведенного исследования нами установлен несколько неожиданный факт. Согласно результатам наших расчетов, образование оксетанов также может осуществляться с участием ОФА.

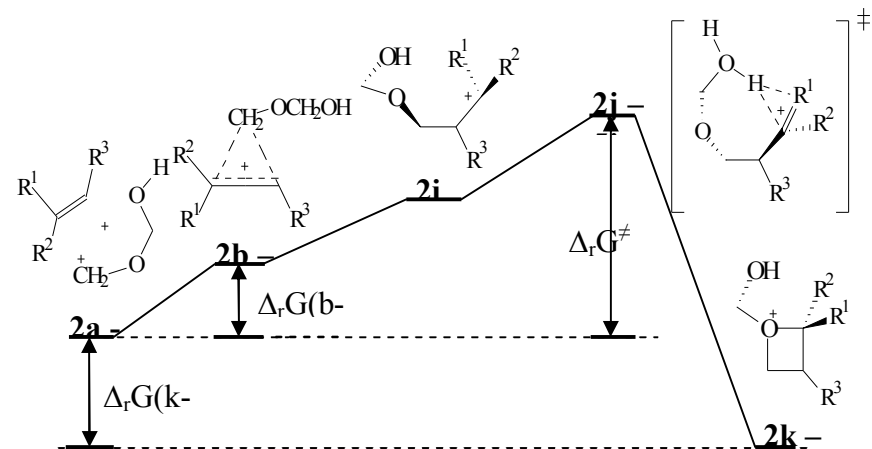


Рис.7. Схема образования оксетанов из алкенов и ДФА.

Согласно представленной схеме ДФА предварительно образует с алкенами (2a-5a) соответствующие π -катионы (2b-5b), которые изомеризуются в σ -катионы (2i-5i). σ -катионы трансформируются через переходное состояние (2j-5j) в оксетановый цикл (2k-5k). Расчетные значения соответствующих термодинамических параметров представлены в таблице 7:

Таблица 7

Энергетические параметры реакций образования оксетанов, кДж/моль.

Алкен	$\Delta_r G_{298}^\ddagger$	$\Delta_r G_{298}(\text{b} \rightarrow \text{a})$	$\Delta_r G_{298}(\text{k} \rightarrow \text{a})$	$\Delta_r G_{298}(\text{j} \rightarrow \text{b})$
2	270.5	92.0	15.7	178.2
3	197.5	53.7	5.2	143.8
4	98.2	36.9	4.5	64.9
5	188.5	43.0	5.3	143.6

Расчетные значения энергии активации Гиббса реакции показывают, что пропилен тяжелее всего вступает в эту реакцию. Наименьшие значения энергии активации принимает при вовлечении в реакцию замещенных алкенов – изобутилен, транс бутен-2.

Переходные состояния для реакций образования оксетана представлены на рис. 8.

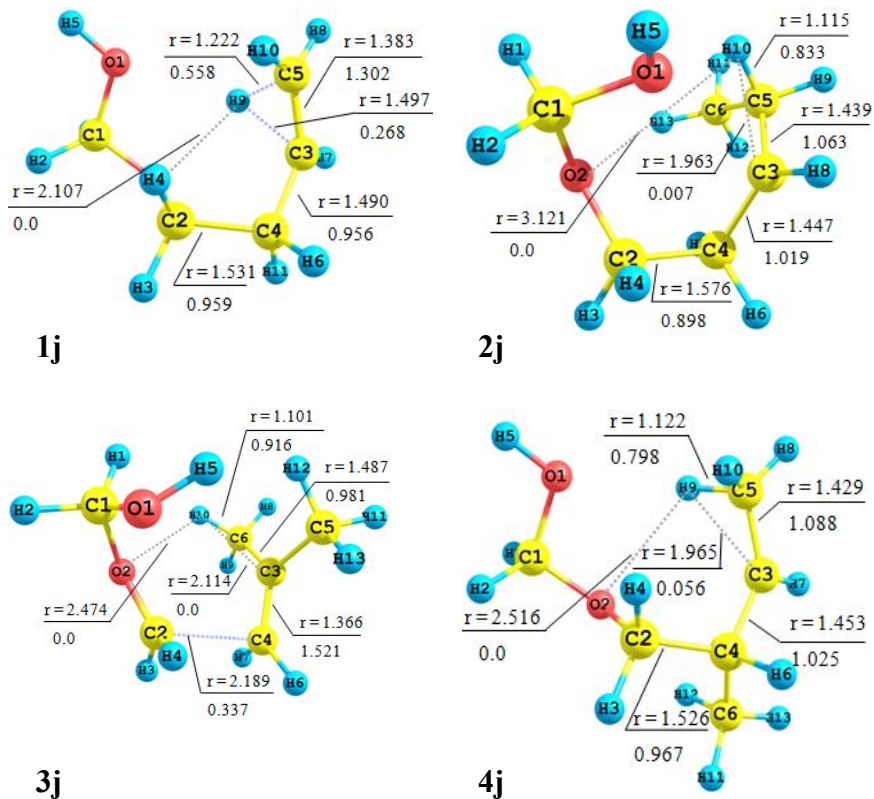


Рис. 8. Структурные параметры найденных переходных состояний реакции образования оксетанов.

Таким образом, согласно расчетным данным, при взаимодействии ДФА с алкенами, наряду с образованием алкилзамещенных 1,3-диоксанов, возможно образование гидрированных пиранов и оксетанов. При этом образование 1,3-диоксанов характеризуется меньшими значениями энергии активации по сравнению с гидрированными пиранами и оксетанами.

Выводы

Квантово-химическим моделированием установлено, что образование 1,3-диоксанов из ОФА и алкенов в газовой фазе или неполярных средах представляется как псевдосинхронное син-присоединение.

Наибольшая энергия активации наблюдается в случае реакции с этиленом, а введение алкильных заместителей при кратной связи приводит к снижению энергии активации.

Расчетным путем установлено, что образование гидрированных пиранов и оксетанов может осуществляться из ДФА и алкенов, наряду с образованием 1,3-диоксанов. Однако энергии активации этих реакций выше по сравнению с энергиями активации реакции образования 1,3-диоксанов.

Список литературы

1. Smith M.B., March J. March's advanced organic chemistry. Reactions, mechanisms, and structure (fifth edition). - New-York, John Wiley & Sons. – 2001.
2. С. К. Огородников, Г. С. Идлис. Производство изопрена. Химия, Ленинград, 1973
3. C.C. Price. Mechanisms of reactions at carbon-carbon double bonds. // New York, Interscience – 1946 - p. 44-46.
4. Талипов Р.Ф., Сафаров М.Г. // БашХЖ. 1997. Т.4, №3. С.10
5. Вакулин И.В. Исследование особенностей образования гетероциклов по реакции Принса и некоторые их превращения. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата химических наук. Москва, 2002. С. 5-11.
6. Шепелевич И.С., Талипов Р.Ф. Циклизация циклогексена с формальдегидом в трифторуксусной кислоте // БашХЖ. – 2003. – Т.10. - V.4. - С. 58-60.
7. Overman L.E., Pennington L.D. Strategic Use of Pinacol-Terminated Prins Cyclizations in Target-Oriented Total Synthesis // J. Org. Chem. – 2003 – V.68 (19) – p. 7143–7157.
8. Волинский Н.П. Циклоолефины в реакции Принса. М.: Наука, 1975. – 122с.
9. Granovsky A.A. <http://classic.chem.msu.su/gran/gamess/index.html>.
10. M. Dewar, W. Thiel, J. Amer. Chem. Soc. 99, 4499, 1977
11. HehreWJ, Radom L, Schleyer P v R, Pople J A Ab InitioMolecular Orbital Theory (New York: Wiley, 1986)
12. И.В. Вакулин, О.Ю. Купова, Р.Ф. Талипов. Квантовохимическое изучение особенностей присоединения олигомеров формальдегида к алкенам // Вестник Башкирского университета. - №15(2), 2010.

СИНТЕЗ 5-N-АЦЕТИЛАМИНОПРОИЗВОДНЫХ 1,3,6-ТРИМЕТИЛУРАЦИЛА

Руденко Е.С.¹, Фаттахов А.Х.^{1,2}, Гимадиева А.Р.², Латыпова Э.Р.¹,
Мустафин А.Г.^{1,2}, Абдрахманов И.Б.²

¹ФГБОУ ВПО «Башкирский государственный университет»

Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа

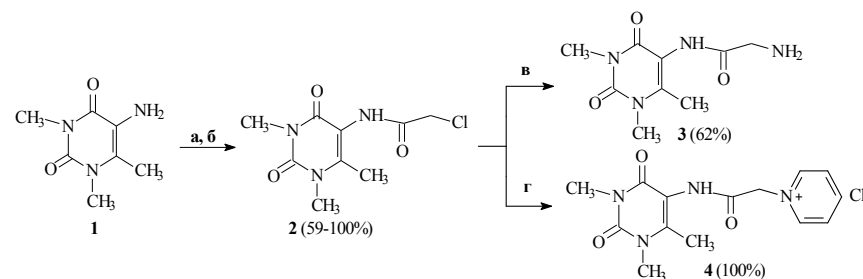
²ФГБУН Институт органической химии Уфимского научного центра
РАН, Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа

chemhet@anrb.ru

В процессе жизнедеятельности организма важная роль отводится обмену белков и нуклеиновых кислот в связи с этим весьма актуальной является задача создания препаратов, которые могли бы активно вмешиваться в эти биохимические процессы. Одним из путей дизайна биологически активных молекул является модификация природных соединений. Примерами таких превращений могут служить производные урацила, содержащие в своей структуре остаток аминокислоты, которые могут быть использованы для получения пептидных аналогов нуклеиновых кислот, в которых пентозофосфатный остов полинуклеотидной цепи заменен полипептидной цепью.

Ранее нами было осуществлено введение аминокислотного остатка в положения С(5) и N(1) 6-метилурацила и 5-гидрокси-6-метилурацила аминотимированием по Манниху [1, 2]. Еще один способ введения аминокислотного остатка – ацилирование С(5)-аминогруппы урацила производным аминокислоты. Синтезированный нами 5-амино-1,3,6-триметилурацил [3] при испытаниях в условиях *in vitro* показал более высокую антиоксидантную активность чем референтный оксиметилурацил [4, 5]. В продолжение исследований нами синтезирован ряд производных 5-амино-1,3,6-триметилурацила (1), содержащих в структуре остаток глицина.

Ацилированием 5-амино-1,3,6-триметилурацила (1) сплавлением с хлоруксусной кислотой в вакууме или действием хлорацетилхлорида получен хлорацетамид 2, служащий ценным исходным соединением для получения различных замещенных ацетамидов. Аминирование соединения 2 водным аммиаком привело с 62%-ным выходом к глицинамиду 3. В реакционной смеси также был идентифицирован продукт переаминирования по положению С(5) амин 1. Взаимодействие хлорацетамида 2 с пиридином привело к четвертичной пиридиновой соли 4 с количественным выходом.



Реагенты и условия: **а.** ClCH₂COOH, 90°C, 50 мм рт.ст., 4 ч; **б.** ClCH₂COCl, K₂CO₃, CH₂Cl₂; **в.** NH₄OH, 70°C, 16 ч г. Py, C₆H₆, Δ

Полученные конъюгаты интересны с точки зрения фармакологии, так как, будучи структурными аналогами природных биологически активных веществ могут обладать высоким уровнем биологической активности и хорошей переносимостью.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записаны на импульсных спектрометрах «Bruker AM-300», «Bruker AMX-300» с рабочей частотой 300.13 МГц (¹H) и 75.47 МГц (¹³C) и «Bruker Avance III 500 MHz» с рабочей частотой 500.13 МГц (¹H) и 125.73 МГц (¹³C) при постоянной температуре образца 298 К. Растворители - CDCl₃, DMSO-d₆. Химические сдвиги в спектрах ЯМР ¹³C, ¹H, приведены в миллионных долях (м.д.) относительно сигнала внутреннего стандарта - тетраметилсилана (ТМС). Температура плавления измерена на приборе «Voetius». Элементный анализ выполнен на приборе С-Н-N «Analyzer M-185B». Для качественного анализа ТСХ использованы пластины Sorbfil ПТСХ-АФ-В (ЗАО Сорбполимер, Краснодар) с обнаружением веществ парами иода, раствором нингидрина. Используемые в синтезах реагенты и растворители тщательно высушены и перегнаны непосредственно перед употреблением по известным методикам.

2-Хлоро-N-(1,3,6-триметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)ацетамид (2).

1 способ: 1 г (0.006 моль) соединения 1 сплавливали с 4 г (0.04 моль) хлоруксусной кислоты в течение 4 ч при давлении 50 мм.рт.ст. и температуре 90°C. Затем при давлении 7 мм.рт.ст. и той же температуре удаляли остаток хлоруксусной кислоты. Сплав растворяли в хлороформе, промывали водой, сушили над MgSO₄. Растворитель упаривали при

пониженном давлении. Перекристаллизовывали из изопропилового спирта. Получили 0.82 г (59%) соединения **2**.

2 способ: К раствору 1.7 г (0.010 моль) соединения **1** в 50 мл хлористого метилена добавили 1 г (0.07 моль) K_2CO_3 , прикапывали 0.96 мл (1.36 г, 0.012 моль) хлорацетилхлорида в 10 мл хлористого метилена. Контроль за ходом реакции вели по ТСХ, элюент хлороформ : CH_3OH 9:1. Осадок отфильтровывали, растворитель упаривали при пониженном давлении. Выход количественный. $T_{пл}$ 167-170⁰С. Спектр ЯМР ¹H ($CDCl_3$, δ , м.д.): 2.24 (с, 3H, CH_3-C^6), 3.39 (с, 3H, CH_3-N^3), 3.49 (с, 3H, CH_3-N^1), 4.22 (с, 2H, CH_2), 7.92 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C ($CDCl_3$, δ , м.д.): 16.48 (CH_3-C^6), 28.49 (CH_3-N^3), 32.57 (CH_3-N^1), 42.57 (CH_2), 108.45 (C^5), 149.40 (C^6), 151.17 ($C^2=O$), 160.40 ($C^4=O$), 166.18 ($C=O$). Найдено, %: C 44.42; H 4.97; Cl 14.32; N 16.81. $C_9H_{12}ClN_3O_3$. Вычислено, %: C 44.00; H 4.92; Cl 14.43; N 17.10.

N'-(1,3,6-Триметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)глицинамид (3).

В пальчиковый автоклав загружали 0.1 г (0.0004 моль) соединения **2**, 10 мл 24% водного раствора аммиака, нагревали 16 часов при 70⁰С. Реакционную смесь охлаждали, растворитель упаривали при пониженном давлении, остаток перекристаллизовывали из этанола. Получили 0.057 г (62%) продукта. $T_{пл}$ 270-272⁰С. Спектр ЯМР ¹H ($DMSO-d_6$, δ , м.д.): 2.19 (с, 3H, CH_3-C^6), 3.20 (с, 3H, CH_3-N), 3.39 (с, 3H, CH_3-N), 3.75 (с, 2H, CH_2), 8.22 (уш.с, 2H, NH_2), 9.66 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C ($DMSO-d_6$, δ , м.д.): 15.66 (CH_3-C^6), 26.62 (CH_3-N^3), 32.15 (CH_3-N^1), 46.77 (CH_2), 107.81 (C^5), 150.54 (C^6), 150.94 ($C^2=O$), 159.52 ($C^4=O$), 166.04 ($C=O$). Найдено, %: C 48.05; H 6.78; N 23.81. $C_9H_{14}N_4O_3$. Вычислено, %: C 47.78; H 6.74; N 24.77.

1-{2-Оксо-2[(1,3,6-триметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)амино]этил}пиридина хлорид (4).

0.163 г (0.0005 моль) вещества (**3**) растворяли в 15 мл кипящего бензола, после полного растворения вещества (**3**) добавляли 0.04 мл (0.0005 моля) пиридина. Реакционную смесь кипятили на водяной бане, контролируя ход реакции по ТСХ. Затем реакционную смесь охлаждали, растворитель упаривали при пониженном давлении. Выход количественный. Спектр ЯМР ¹H ($DMSO-d_6$, δ , м.д.): 2.22 (с, 3H, CH_3-C^6), 3.19 (с, 3H, CH_3-N^1), 3.37 (с, 3H, CH_3-N^3), 5.73 (с, 2H, CH_2), 8.21 (м, 2H, 2CH, ArH), 8.67 (м, 1H, CH, ArH), 9.08 (д, 2H, 2CH, ArH), 10.08 (уш.с., 1H, NH). Найдено, %: C 51.72; H 5.25; Cl 10.25; N 17.34. $C_{14}H_{17}ClN_4O_3$. Вычислено, %: C 51.78; H 5.28; Cl 10.92; N 17.25.

Литература

1. Чернышенко Ю.Н. Синтез новых производных 6-метилурацила, обладающих фармакологической активностью // Дисс. ... к.х.н. - Уфа. - 2008. - 133 с.
2. Фаттахов А.Х. Синтез и исследование таутомерных и кислотно-основных превращений биологически активных С(5)-, N(1)-, N(3)-замещенных производных урацила // Дисс. ... к.х.н. - Уфа. - 2011. - 149 с.
3. Фаттахов А.Х., Лобов А.Н., Гимадиева А.Р., Мустафин А.Г., Абдрахманов И.Б. Способ синтеза С(5)-аминопроизводных урацила // Вестник Башкирского университета. В печати. Отправлено 28.09.2012.
4. Якупова Л.Р., Сахаутдинова Р.А., Панкратьев Е.Ю., Сафиуллин Р.Л. Ингибирующее влияние 5-амино-6-метилурацила и его производных на свободно радикальное окисление 1,4-диоксана // Кинетика и катализ. - 2012. - Т.53. - №6.
5. Якупова Л.Р., Сахаутдинова Р.А., Фаттахов А.Х., Гимадиева А.Р., Сафиуллин Р.Л. Исследование антирадикальной активности 5-амино-1.3.6-триметилурацила в модельной системе радикально-цепного окисления этилбензола // Кинетика и катализ. В печати. Отправлено 20.04.2012.

ИССЛЕДОВАНИЕ БИОРАЗЛОЖЕНИЕ ПЛЕНОЧНЫХ ПОКРЫТИЙ НА ОСНОВЕ ХИТОЗАНА С ВКЛЮЧЕННЫМ АНТИБИОТИКОМ ЦЕФАЗОЛИНОМ

Туктарова И.Ф., Чернова В.В., Кулиш Е.И.
*Башкирский государственный университет,
Россия, г. Уфа
E-mail: alenakulish@rambler.ru*

Введение

Разработка систем контролируемой доставки лекарственных средств является наиболее перспективным и быстро развивающимся направлением в современной фармакологии [1]. Главное достоинство этих систем заключается в возможности длительного и стационарного поддержания требуемого уровня лекарственного препарата в крови или тканях пациента на необходимый период времени. Это позволяет избежать высоких стартовых концентраций препарата и уменьшить число процедур. Успех конструирования систем с контролируемой доставкой лекарственных средств во многом определяется наличием адекватного материала, используемого в качестве матрикса для депонирования лекарства. Такие материалы должны быть абсолютно безвредными для организма, атравматичными, иметь определенные физико-механические свойства, например, высокую сорбционную способность и оптимальную газопроницаемость, обладать биоразрушаемостью без образования токсичных продуктов и не инактивировать лекарственные препараты. Перспективным материалом для получения систем с контролируемой доставкой лекарственных средств, является полисахарид хитозан (ХТЗ). Уникальные свойства ХТЗ - биосовместимость с тканями организма, бактериостатичность, способность усиливать регенеративные процессы при заживлении ран, а также способность к пленкообразованию, определяют возможность использования ХТЗ в качестве пленочных покрытий пролонгированного действия для защиты и лечения хирургических ран и ожогов [2]. Включение в такой защитный перевязочный материал лекарственных средств способствует подавлению развития инфекции и позволяет снизить вероятность нагноения. Одним из немаловажных преимуществ покрытий на основе ХТЗ является их способность к ферментативному разложению под действием ферментов, выделяемых раневой поверхностью. Биодegradуемые носители лекарственных препаратов постепенно разрушаются в организме, при этом на скорость биодegradации полимерного матрикса и, соответственно, выход лекарственного вещества влияют многие факторы: химическая

структура и состав; наличие дефектов в полимерной цепи, пространственная структура, молекулярный вес и распределение молекулярного веса и др. Кроме того, необходимо учесть, что и собственно сам лекарственный препарат способен определенным образом повлиять на скорость биодеструкции полимерной матрицы. В настоящей работе рассмотрены особенности биодеструкции пленочных полимерных покрытий на основе хитозана и антибиотика цефалоспоринового ряда – цефазолина, широко применяемого при лечении ожоговой травмы.

Экспериментальная часть

В качестве объектов исследования использован образец ХТЗ производства ЗАО «Биопрогресс» (Россия), полученный щелочным дезацетилированием крабового хитина и антибиотик цефалоспоринового ряда – цефазолина натрия соль (ЦФЗ). Пленки ХТЗ получали методом полива раствора полимера в уксусной кислоте на поверхность стекла с получением ацетата хитозана (ХТЗА). Массовая концентрация полимера в исходном растворе составляла 2 г/дл. Концентрация уксусной кислоты в растворе составляла 1 г/дл. Водный раствор антибиотика добавляли к раствору ХТЗ непосредственно перед формированием пленок. Содержание лекарственного препарата в пленке варьировалось от 0,002 до 0,05 моль/моль ХТЗ. Толщина пленок поддерживалась постоянной и равной 0.1 мм. Для моделирования процесса ферментативного гидролиза пленочного образца ХТЗ на раневой поверхности, пленку помещали на подложку, смоченную раствором ферментного препарата «Лириза», и выдерживали при температуре 36°С в течении определенного времени. Количество ферментного препарата составляло 5% масс. от массы ХТЗ. Далее пленочный образец растворялся в буферном растворе, состоящим из 0.3 М уксусной кислоты и 0.2 М ацетата натрия. Степень биодеструкции оценивали по падению характеристической вязкости, определенной на вискозиметре Уббеллоде.

Результаты и их обсуждение

Ферментный препарат, выпускаемый под торговой маркой «Лириза», представляет собой группу ферментов под общим названием гиалуронидаза, катализирующих реакции гидролитического расщепления бета-гликозидной связи основного компонента соединительной ткани – гиалуроновой кислоты. Гиалуроновые кислоты представляет собой высокомолекулярные линейные биополимеры, молекулы которых построены из чередующихся остатков D-глюкуроновой кислоты и N-ацетил-D-гликозамина, соединённых бета-(1-4)- и бета-(1-3)-связями. Поскольку хитозан является полимером гликозамина, соединённым между

собой также бета-гликозидными связями, в нем также под действием гиалуронидаз («Лиразы»), будет протекать процесс ферментативной деструкции. О протекающем процессе биодеструкции свидетельствует уменьшение характеристической вязкости ХТЗ, выделенного из пленочных образцов (рис.). Как видно из рисунка, наиболее сильно характеристическая вязкость падает в первые 10-20 минут, затем скорость биодеструкции несколько уменьшается.

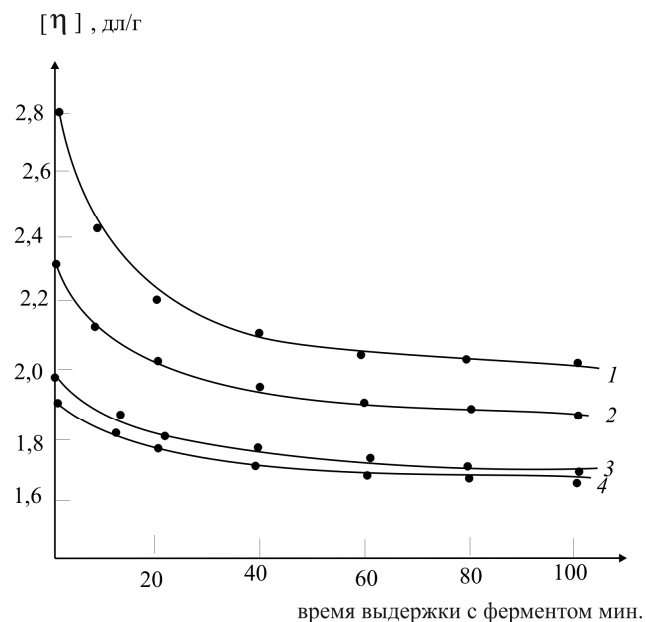


Рис.1. Зависимость характеристической вязкости хитозана, выделенного из пленочных образцов в отсутствие лекарственного препарата (1) и для системы ХТЗ - натриевая соль цефазолина (2-4) с содержанием лекарственного препарата 0,002 (2), 0,01 (3), 0,05 (4) моль на моль ХТЗ.

Сравнение кривых падения вязкости пленочных образцов ХТЗ, определенные в отсутствие и в присутствии лекарственного препарата позволяют сделать некоторые замечание. Значение характеристической вязкости пленочного образца ХТЗ, определенное в отсутствие лекарственного препарата ($[\eta]=2,8$ г/дл) существенно выше, чем в том случае, когда в пленке присутствует лекарственное вещество. Наиболее вероятная причина уменьшения значения характеристической вязкости ХТЗ, который не контактировал с ферментным препаратом, это

уменьшением размеров макромолекулярного клубка под действием лекарственного препарата. Поскольку при растворении в кислых средах аминогруппы ХТЗ протонируются, он становится поликатионом. Размер макромолекулярного клубка поликатиона при прочих равных условиях всегда больше размера незаряженного макромолекулярного клубка, вследствие отталкивания одноименно заряженных звеньев. Добавление лекарственного препарата –натриевой соли цефазолина сопровождается повышением ионной силы раствора и электростатическим взаимодействием протонированных аминогрупп с противоионами. Данный факт в свою очередь неизбежно должен отразиться на размере макромолекулярного клубка, который уменьшится при уменьшении активности аминогрупп ХТЗ.

Степень падения вязкости и скорость падения вязкости для пленки ацетата ХТЗ без лекарственных препаратов также выше, чем для лекарственных пленок. Так, за время выдержки равной 1 часу, пленка индивидуального ХТЗ уменьшает свою характеристическую вязкость с 2,8 до 2,1 г/дл, глубина падения составляет 0,7 единиц. В то же время ХТЗ во всех лекарственных пленках уменьшают свою характеристическую вязкость только на 0,2 единицы. Причину уменьшения скорости и степени падения вязкости ХТЗ в присутствии лекарственных препаратов можно объяснить следующим образом. Если введение лекарственных препаратов уменьшает размер клубка (см. пункт 1) доступность ХТЗ для взаимодействия с ферментным препаратом уменьшается вследствие увеличения плотности упаковки макромолекул ХТЗ в пленке. Следствием этого является уменьшение доступности хитозановых звеньев для взаимодействия с ферментным препаратом, а, следовательно и уменьшение степени ферментативного разложения ХТЗ в пленке. Необходимо учесть также и тот факт, что частичная замена аниона (ацетата на хлорид и сульфат) также может сказаться на изменении структуры полимерной матрицы, например плотности упаковки цепей (кривая 6 рисунка 3).

Таким образом, анализируя закономерности ферментативного гидролиза лекарственных хитозановых пленок с включенными внутрь полимерной матрицы антибиотиками цефазолином и амикацином можно сделать вывод о том, что они характеризуются большей ферментативной устойчивостью, нежели исходные хитозановые пленки. А это означает, что на раневой поверхности они прослужат дольше.

Работа выполнена при финансовой поддержке ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009 – 2013 годы (мероприятие 1.1), номер заявки 2012-1.1-12-000-1015-027

ЛИТЕРАТУРА

1. Скрябин К.Г., Вихорева Г.А., Варламов В.П. Хитин и хитозан. Получение, свойства и применение. М.: Наука. 2002. 365с.
2. Шпильман М. И. Полимеры медико-биологического назначения. Москва: ИКЦ «Академкнига», 2006. С.214.
3. Чернова В.В., Кулиш Е.И., Володина В.П., Колесов С.В. Влияние неспецифических ферментов на хитозан // Материалы IX Международной конференции «Современные перспективы в исследовании хитина и хитозана»: Росхит. 2008. С.234-236.
4. Чернова В.В., Володина В.П., Кулиш Е.И., Колесов С.В. Деструкция хитозана в растворе под действием фермента гиалуронидазы // Вестник башкирского университета. 2009. Т.14. №1. С.44-47.

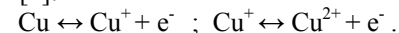
ОСОБЕННОСТИ ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКОГО ПОВЕДЕНИЯ МЕДИ В РАСТВОРАХ СЕРНОЙ КИСЛОТЫ

Тюрин А. Г., Бирюков А. И.

Челябинский государственный университет, г. Челябинск, Россия

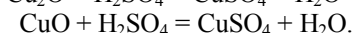
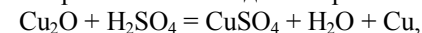
Введение

Взгляды на механизм электрохимического окисления меди в растворах серной кислоты довольно противоречивы. Предполагается, что в разбавленных растворах H_2SO_4 происходит активное растворение через две одноэлектронные стадии [1]:

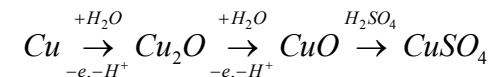


Металл ионизируется слабо и осуществляется каталитический механизм растворения. Катализатором выступает двухвалентная медь.

В концентрированных растворах серной кислоты медь пассивируется, причем пассивацию характеризуют как процесс, связанный с формированием на поверхности металла покрывающих слоев Cu_2O , CuO или $CuSO_4 \cdot mH_2O$ [2]. Возникновение на границе раздела фаз $Cu/электролит$ некоторого количества $CuSO_4$ связывают с взаимодействием поверхностных оксидов с серной кислотой по реакциям:



В работе [3] авторами предлагается следующая схема окисления меди в 1 – 10 М растворах H_2SO_4 :



В работе [4] установлено, что в кислых и нейтральных сульфатных растворах рост поверхностного слоя происходит по параболическому закону, и связывается в основном со слоем Cu_2O . В работах [5, 6] выдвигается предположение об образовании оксидной пассивирующей пленки с адсорбцией на ней сульфат ионов.

Таким образом, пассивация меди в растворах серной кислоты связывается в настоящее время с образованием оксидных (Cu_2O , CuO) и/или солевых ($CuSO_4 \cdot mH_2O$) слоев на поверхности металла.

Уточненная диаграмма электрохимического равновесия меди в воде построена в работе [7], из которой следует, что в области электрохимической устойчивости воды оксиды меди термодинамически

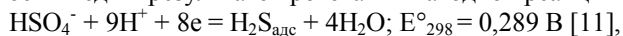
неустойчивы при $\text{pH} < 2$, т.е. в сильноокислых средах, а области устойчивости гидратированных сульфидов пока не установлены. На диаграмме потенциал – pH системы $\text{H}_2\text{SO}_4 - \text{H}_2\text{O}$ [8] в сильноокислых сульфатных растворах при различных pH и потенциалах возможно существование молекул сероводородной кислоты (H_2S), серы ($\text{S}_{\text{ромб}}$), тетратионат-ионов ($\text{S}_4\text{O}_6^{2-}$), сернистой кислоты (H_2SO_3), гидросульфат-ионов (HSO_4^-) и персульфат-ионов ($\text{S}_2\text{O}_8^{2-}$), т.е. гидросульфат-ионы – продукты диссоциации H_2SO_4 , принимают участие в катодных реакциях на меди.

Цель работы – анализ особенностей коррозионно-электрохимического поведения меди сильноокислых серноокислых средах.

Экспериментальная часть

Метод термодинамического моделирования диаграмм электрохимического равновесия металлов, сплавов, смешанных систем металл – неметалл разработан автором [9]. Результаты расчета диаграммы потенциал – pH системы $\text{Cu} - \text{H}_2\text{SO}_4 - \text{H}_2\text{O}$ при 25°C представлены на рис. 1 и в табл. 1.

На диаграмме можно выделить 12 областей преобладания (термодинамической устойчивости) различных фаз и фазовых составляющих системы: I – $\text{CuH}_{0,8} + \text{H}_2\text{S}$; II – $\text{Cu} + \text{H}_2\text{S}$; III – Cu_2S ; IV – Cu_9S_5 ; V – Cu_9S_6 ; VI – Cu_7S_6 ; VII – CuS ; VIII – Cu^{2+} , $\text{S}_4\text{O}_6^{2-}$; IX – Cu^{2+} , HSO_4^- ; X – $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$; XI – $\text{Cu}_2\text{O}_3 + \text{SO}_4^{2-}$; XII – $\text{Cu}_2\text{O}_3 + \text{HSO}_4^-$. Пять сульфидных фаз, присутствующих на диаграмме электрохимического равновесия меди в серноокислых растворах, определяются диаграммой состояния системы медь – сера [13]. Они способны образоваться на поверхности меди в результате протекания катодной реакции



конкурирующей с водородным электродом, и последующих электродных реакций (2) – (6).

Несмотря на многочисленные исследования системы $\text{Cu} - \text{S}$, она до настоящего времени еще полностью не изучена. Установлено, что Cu_2S (халькозин) может образовываться в трех аллотропических модификациях, Cu_9S_5 (дигениг) – в двух, Cu_9S_6 (джарлеит) – в трех, Cu_7S_6 и CuS (ковеллин) – в одной. В справочной литературе [6] приводятся термодинамические свойства только двух сульфидных фаз – халькозина и ковеллина.

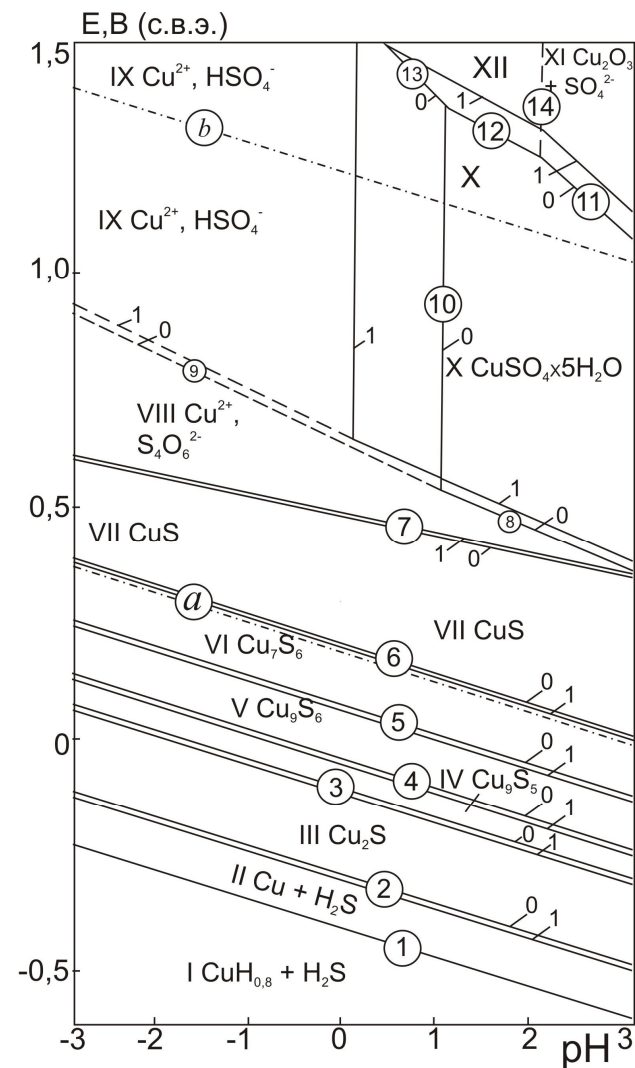


Рис. 1. Диаграмма $E - \text{pH}$ системы $\text{Cu} - \text{H}_2\text{SO}_4 - \text{H}_2\text{O}$ при 25°C , $P = 1$ бар (воздух), $a(\text{SO}_4^{2-}) = 1$ (0) и 10 (1) моль/л и $a(\text{Cu}^{2+}) = 1$

Г моль/л.

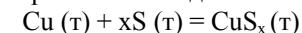
Г

Таблица 1
Основные химические и электрохимические равновесия в системе
Cu – H₂SO₄ – H₂O при 25°C, P = 1 бар (воздух)

№ п/п	Электродная реакция	Равновесный потенциал, В, или pH раствора	Ссылка
a	2H ⁺ + 2e = H ₂ (г); P _{H₂} ~ 5·10 ⁻⁷ бар	0,186 – 0,0591pH	[7]
b	O ₂ (г) + 4H ⁺ + 4e = 2H ₂ O	1,219 – 0,0591pH	[7]
1	5Cu + 4H ⁺ + 4e = 5CuH _{0,8} (г)	-0,417 – 0,0591pH	[10, 11]
2	Cu ₂ S + 2H ⁺ + 2e = H ₂ S + 2Cu	-0,351 – 0,0591pH – – 0,0295 lg a _{H₂S}	[11, 12]
3	2Cu ₉ S ₅ + 2H ⁺ + 2e = 9Cu ₂ S + H ₂ S	-0,101 – 0,0591pH – – 0,0295 lg a _{H₂S}	
4	Cu ₉ S ₆ + 2H ⁺ + 2e = Cu ₉ S ₅ + H ₂ S	-0,0368 – 0,0591pH – – 0,0295 lg a _{H₂S}	
5	9Cu ₇ S ₆ + 24H ⁺ + 24e = 7Cu ₉ S ₆ + 12H ₂ S	0,079 – 0,0591pH – – 0,0295 lg a _{H₂S}	
6	7CuS + 2H ⁺ + 2e = Cu ₇ S ₆ + H ₂ S	0,208 – 0,0591pH – – 0,0295 lg a _{H₂S}	
7	4Cu ²⁺ + S ₄ O ₆ ²⁻ + 12H ⁺ + 18e = 4CuS + 6H ₂ O	0,484 – 0,0394pH + +0,0131lg a _{Cu²⁺} + 0,0295 lg a _{H₂S}	[11, 12]
8	4CuSO ₄ ·5H ₂ O + 20H ⁺ + 14e = 4Cu ²⁺ + S ₄ O ₆ ²⁻ + 15H ₂ O	0,6285 – 0,0844pH + +0,0042lg(a _{Cu²⁺} ⁴ · a _{S₄O₆²⁻})	[11, 12]
9	4HSO ₄ ⁻ + 16H ⁺ + 10e = S ₄ O ₆ ²⁻ + 10H ₂ O	0,6285 – 0,0844pH + +0,0042lg($\frac{a_{HSO_4^-}^4}{a_{S_4O_6^{2-}}}$)	[8]
10	4CuSO ₄ ·5H ₂ O + H ⁺ = Cu ²⁺ + HSO ₄ ⁻ + 5H ₂ O	pH = 1,03 – – lg(a _{Cu²⁺} · a _{HSO₄⁻})	[11, 12]
11	Cu ₂ O ₃ + 2SO ₄ ²⁻ + 7H ₂ O + 6H ⁺ + 2e = 2CuSO ₄ ·5H ₂ O	1,623 – 0,1773pH + + 0,0591 lg a _{SO₄²⁻}	[7, 12]

12	Cu ₂ O ₃ + 2HSO ₄ ⁻ + 7H ₂ O + 4H ⁺ + 2e = 2CuSO ₄ ·5H ₂ O	1,505 – 0,1182pH + + 0,0591 lg a _{HSO₄⁻}	[7, 12]
13	Cu ₂ O ₃ + 6H ⁺ + 2e = 2Cu ²⁺ + 3H ₂ O	1,566 – 0,1773pH + + 0,0591 lg a _{Cu²⁺}	[7]
14	HSO ₄ ⁻ = SO ₄ ²⁻ + H ⁺	pH = 2,00 + lg $\frac{a_{SO_4^{2-}}}{a_{HSO_4^-}}$	[8]

Для общей реакции образования соединений меди с серой:



с помощью интерполяционной формулы Лагранжа [9] произведено прогнозирование термодинамических функций сульфидов Cu₉S₅, Cu₉S₆ и Cu₇S₆, для которых отсутствуют экспериментальные данные:

$$\Delta_f G_{298}^\circ(\text{CuS}_x) = -125300x + 74300x^2, \text{ Дж.}$$

С его помощью рассчитывались электродные реакции (3) – (6).

На рис.1 область I – это область гидридной (CuH_{0,8}) пассивности меди, область II – область иммунности (термодинамической устойчивости) меди, область III – VII – области сульфидной пассивности. В зависимости от потенциала здесь пассивационная пленка может содержать от одной до пяти сульфидных фаз: Cu/Cu₂S/Cu₉S₅/Cu₉S₆/Cu₇S₆/CuS/ раствор электролита. Области VIII и IX – это области активного растворения меди в сильноокислых водных растворах, область X – область сульфатной пассивности (CuSO₄·5H₂O), области XI и XII – области оксидной пассивации за счет оксида Cu (III). Изменение фазовых границ областей при изменении концентрации (активности) H₂SO₄ с 1 моль/л (10%) до 10 моль/л (60 – 70%) [9] отмечено линиями с индексами 0 и 1. Как видно из диаграммы состояния (рис. 1), низшие оксиды Cu (I) и Cu (II) термодинамически неустойчивы при всех потенциалах и pH < 3. Поэтому самопроизвольная пассивация меди в слабокислых, нейтральных и щелочных растворах с образованием пленки Cu₂O/CuO, невозможна.

Для проверки этих выводов термодинамики проводили исследования с помощью квазистационарных поляризационных измерений. Эксперименты осуществлялись в классической трехэлектродной ячейке со стационарным электродом из меди марки «х.ч.» на потенциостате IPC Pro MF в широком диапазоне потенциалов (-1,5) – (+1,0) В (Х.С.Э.) со скоростью развертки 1 мВ/с. Рабочим электролитом служили водные растворы H₂SO₄ различной концентрации (от 10 до 70%). Исследование проводили при стандартной температуре.

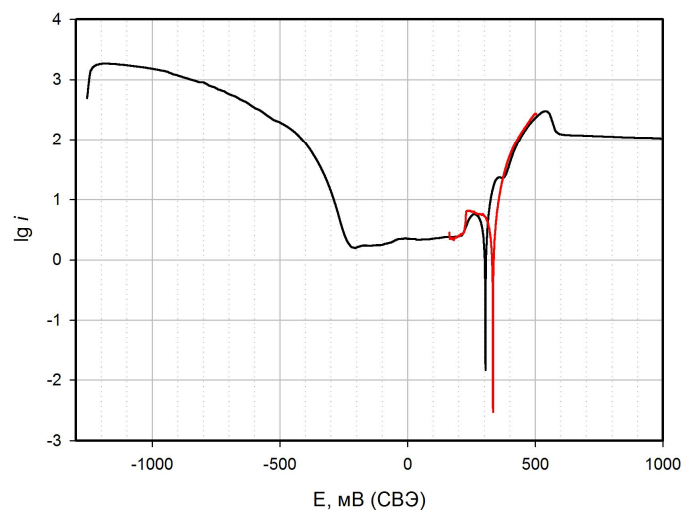


Рис. 1. Поляризационная кривая меди в 10% H_2SO_4 при температуре 25°C

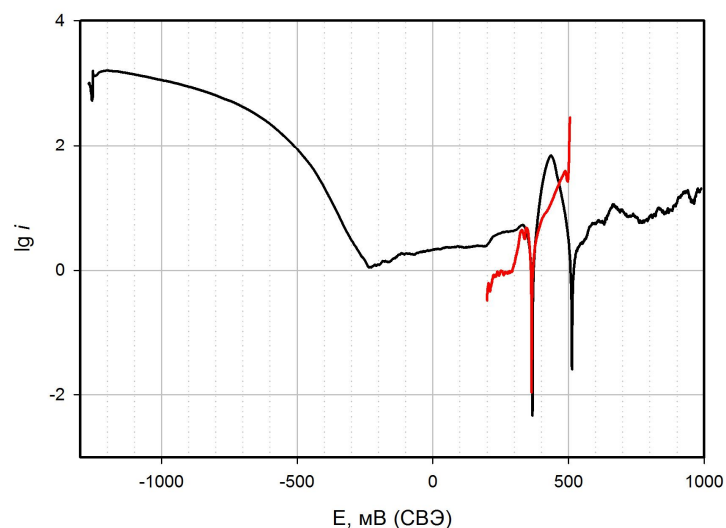


Рис. 2. Поляризационная кривая меди в 60% H_2SO_4 при температуре 25°C

Поляризационные кривые меди в 10% и 60% серной кислоте представлены на рис. 2 и 3. На них можно выделить катодную область

потенциалов $[(-1,5) - (\sim -0,2)]$ В, первую область пассивности $(\sim -0,2) - (\sim +0,2)]$ В, зону, прилегающую к стационарному (коррозионному) потенциалу меди $[(+0,32) - (+0,38)]$ В, с катодной и анодной сторон, вторую область пассивности $[\sim (+0,7) \text{ и выше}]$ В.

При комнатной температуре раствору 10% H_2SO_4 соответствует $pH \sim 0$, а 60% H_2SO_4 - $pH \sim -1,5$ [14]. Однако, за счет конкурирующих катодных реакций – водородного электрода и реакции восстановления гидросульфат-ионов до сероводорода, на поверхности меди pH растворов будет существенно выше. Если учесть этот фактор и наложить поляризационные кривые на диаграмму электрохимического равновесия (рис.1), то можно показать, что потенциалы саморастворения меди (коррозионные потенциалы) коррелируют с равновесием реакции (7), соответствуя области устойчивости внешнего сульфидного слоя CuS . Начало первой области пассивности коррелирует с равновесием реакции (2), т. е. с образованием на меди первого сульфида Cu_2S .

Начало второй области пассивности $(\sim +0,7 \text{ В})$ коррелирует с равновесием реакции (8), т.е. образованием на поверхности меди пленки гидратированного сульфата меди $CuSO_4 \cdot 5H_2O$

Таким образом, поляризационные кривые – «коррозионный паспорт» материала в данной среде [15], регистрируют на электроде потенциалы появления новых фаз и фазовые переходы на поверхности металлов, указывая границы начала и конца фазовых превращений. Для идентификации фазовых превращений на поляризационных кривых их необходимо совместить с соответствующей диаграммой электрохимического равновесия.

Выводы

1. Построена диаграмма электрохимического равновесия меди в водных растворах H_2SO_4 при 25°C.
2. Сняты поляризационные кривые меди в сильноокислых (10 – 70% H_2SO_4) сульфатных растворах при 25°C.
3. Показано, что в этих условиях медь может подвергаться сульфидной или сульфатной пассивации, но не оксидной с предполагаемым образованием пленки Cu_2O/CuO .

Список литературы

1. Ларин, И. В. Физико-химические закономерности химического и электрохимического растворения меди и ее сплавов в различных растворах / В. И. Ларин, Э. Б. Хоботова // Вісник Харківського національного університету. – 2004. – Вип.11(34). - №626. – С. 155-178.
2. Киш Л Кинетика электрохимического растворения металла. – М.: Мир. – 1990. – 272 с.

3. Гришина, Е. П. Анодное окисление меди в концентрированных растворах серной кислоты / Е. П. Гришина, А. М. Удалова, Е.М. Румянцев // Электрохимия. – 2002, том 38. – №9. – с.1155-1158.
4. Вальсюнас И. Начальные стадии коррозии меди в сульфитсодержащих растворах / И. Вальсюнас, П. Мечинкас, Я. Ясулайтене, К. Лейнартас // Защита металлов. – 2002, том 38. - №1. – с.77-83.
5. M.H Ghandehari. The electrochemical reduction of oxygen on copper in dilute sulphuric acid solutions / M.H Ghandehari, T.N Andersen, H Eyring // Corrosion science. – 1976, Volume 16. – p.123-135.
6. M.R. Vogt. In-situ STM study of the initial stages of corrosion of Cu(100) electrodes in sulfuric and hydrochloric acid solution / M.R. Vogt, A. Lachenwitzer, O.M. Magnussen, R.J. Behm // Surface science. – 1998, Volume 399. – p.49-69.
7. Николайчук П. А., Тюрин А. Г., Канатъева И. И. Уточненная диаграмма Пурбе для меди // Современные проблемы теоретической и экспериментальной химии: Межвузовский сборник научных трудов VII Всероссийской конференции молодых ученых с международным участием. – Саратов: Изд-во «КУБиК», 2010, с. 287-291.
8. Тюрин, А. Г. Термодинамика химической и электрохимической устойчивости коррозионно-активных неметаллических включений / А.Г. Тюрин, И. Ю. Пышминцев, И. В. Костицына, И. В. Зубкова // Защита металлов. – 2007. – т.43, №1. – с.39-49.
9. Тюрин А. Г. Термодинамика химической и электрохимической устойчивости твердых сплавов железа, хрома, никеля: монография. – Челябинск: Изд-во Челяб. гос. ун-та, 2011. – 241 с.
10. Tracz M., Burtovyy R. Decomposition of the hexagonal copper hydride at high pressure // Solid State Communications, – 2004, vol.132, – p.37-41.
11. Справочник по электрохимии / под ред. А. М. Сухотина. – Л.: Химия, 1981. – 488 с.
12. Рузинов Л. А., Гуляницкий Б. С. Равновесные превращения металлургических реакций. – М.: Металлургия, 1975. – 416 с.
13. Двойные и многокомпонентные системы на основе меди / под ред. С. В. Шухардина. – М.: Наука, 1979. – 378 с.
14. Тюрин А. Г. Диаграмма электрохимического равновесия стали Ст.3 в сильноокислых сульфатных растворах / А. Г. Тюрин, А. И. Бирюков // Вестник Казанского Национального Исследовательского технологического университета. – 2012. – Вып. №18. – с. 40 – 45.
15. Новаковский В. М. Истоки идей. Некоторые этапы и мотивы научного творчества Я. М. Колотыркина // Защита металлов. – 1991. – т.27, №4. – с. 532-545.

УДК: 544.165

ИЗУЧЕНИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ «СТРУКТУРА-СВОЙСТВО» В РЯДУ АНТАГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРОВ ЛЕЙКОТРИЕНОВ ЛТВ₄ – BLT1 И BLT2

Хайруллина В.Р.¹, Таипов И.А.¹, Герчиков А.Я.¹, Васильев М.Н.¹, Бегель Х.³, Зарудий Ф.С.²

¹Башкирский государственный университет, г. Уфа, Россия
gerchikov@inbox.ru, Veronika1979@yandex.ru

² Башкирский государственный медицинский университет, г.Уфа,

³Университет им. Мартина-Лютера,
г. Галле, Германия, Саксония - Анхальт
e-mail: horst.boegel@chemie.uni-halle.de

Аннотация

Выявлены структурные признаки, характерные для высоко- и среднеэффективных антагонистов рецепторов BLT1 и BLT2, оценена степень их влияния на целевое свойство. Построена модель прогноза ингибирующей активности в ряду серу-, азот-, и кислородсодержащих гетероциклических соединений с уровнем достоверного прогноза более 80 % по двум методам распознавания. Выявленные структурные закономерности могут быть использованы для виртуального скрининга потенциальных лекарственных средств на наличие у них противоаллергической активности, обусловленной блокадой чувствительных к лейкотриенам ЛТВ₄ рецепторов BLT1 и BLT2.

Ключевые слова: взаимосвязь «структура-свойство», лейкотриены ЛТВ₄, рецепторы BLT1 и BLT2, структурные дескрипторы.

Введение

Лейкотриены ЛТВ₄ являются медиаторами аллергических и воспалительных процессов в живых организмах (гнойное воспаление, ревматоидный артрит) [1-2]. Они образуются в результате окислительного метаболизма арахидоновой кислоты под действием липоксигеназной ферментативной системы [1-2]. Влияние лейкотриенов ЛТВ₄ на развитие воспаления в клетках реализуется посредством двух связанных с G-протеинами рецепторов: BLT1 и BLT2 [3-6]. Блокада BLT1 и BLT2 с помощью антагонистов этих рецепторов позволит предотвратить развитие воспалительных и аллергических процессов, включая бронхиальную астму, острую дыхательную недостаточность и хронический бронхит. В связи с этим актуальной практической задачей является изучение взаимосвязи «структура – активность» в ряду природных и синтетических блокаторов

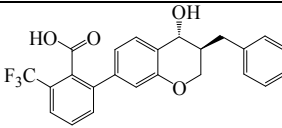
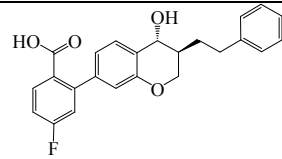
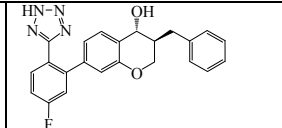
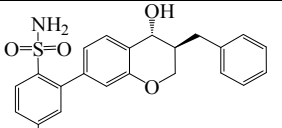
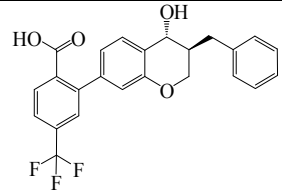
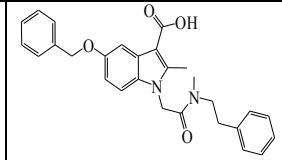
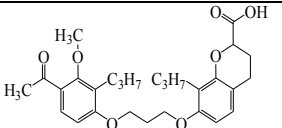
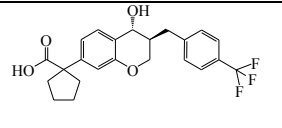
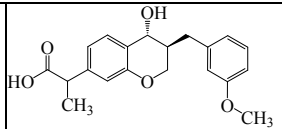
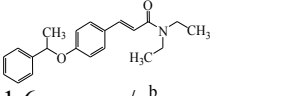
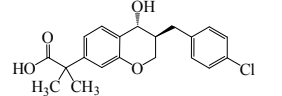
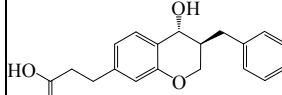
BLT1 и BLT2 для прогнозирования новых эффективных антагонистов данных рецепторов. Первым этапом для практической реализации подобных исследований служит построение математических моделей прогноза и распознавания целевой активности, что и является целью нашей работы.

Экспериментальная часть

Исследования взаимосвязи «структура – активность» проводили в рамках основных процедур компьютерной системы SARD-21 (Structure Activity Relationship & Design [7]). С использованием основных процедур SARD-21 были построены две модели прогноза и распознавания высокоэффективных блокаторов рецепторов BLT1 и BLT2 – M1 и M2. На первом этапе исследований были сформированы две обучающие выборки на основе 206 биологически активных веществ (БАВ), включая синтетические и природные антагонисты BLT1 и BLT2 [3-6, 8-10]. Структуры соединений, вошедшие в каждый из обучающих массивов, классифицированы на две группы с альтернативными свойствами («высокоэффективные – среднеэффективные антагонисты рецепторов BLT1 и BLT2) по параметру IC_{50} , экспериментально найденному методами измерения функциональной активности рецепторов BLT1 и BLT2 (хемотаксис нейтрофилов человека) для построения модели M1, а также методом связывания их с лигандами (методом связывания рецепторов BLT1 и BLT2 из полиморфонукулярных клеток с радиолигандами) для построения модели M2 соответственно. Ряд А обучающего массива M1 содержит 34 высокоэффективных антагониста рецепторов BLT1 и BLT2 ($IC_{50} \leq 1$ мкмоль/л), в ряд В включено 43 средне- и низкоэффективных соединения с $IC_{50} > 1$ мкмоль/л. В обучающую выборку модели M2 вошли 81 высокоэффективных антагониста рецепторов BLT1 и BLT2 ($IC_{50} < 1$ мкмоль/л), (класс А) и 48 среднеэффективных соединений с $IC_{50} > 1$ мкмоль/л (класс В). Типичные структуры соединений, вошедших в обучающую выборку, а также соответствующие значения IC_{50} представлены в табл. 1.

Таблица 1

Структуры соединений обучающего массива

Активные ($IC_{50} < 1$ мкмоль/л)		
 0,024 мкмоль/л ^f	 0,032 мкмоль/л ^f	 0,110 мкмоль/л ^f
 0,037 мкмоль/л ^b	 0,056 мкмоль/л ^b 0,0024 мкмоль/л ^f	 0,090 мкмоль/л ^b
Неактивные ($IC_{50} > 1$ мкмоль/л)		
 2,300 мкмоль/л ^f	 6,0 мкмоль/л ^f	 12,2 мкмоль/л ^f
 1.6 мкмоль/л ^b	 4.0 мкмоль/л ^b	 12.0 мкмоль/л ^b

f - значения IC_{50} определены методом измерения функциональной активности рецепторов BLT1 и BLT2 (хемотаксис нейтрофилов человека);

b - значения IC_{50} определены методом связывания рецепторов из полиморфонукулярных клеток с радиолигандом.

В дальнейшем структуры химических соединений представляли на языке фрагментарных дескрипторов (ФД) [7]. Использовали три типа ФД: 1) исходные фрагменты, в том числе элементы циклических систем, а также сами циклические системы; 2) субструктурные дескрипторы, состоящие из нескольких химически связанных исходных фрагментов; 3) логические сочетания (конъюнкции, дизъюнкции, строгие дизъюнкции), сгенерированные на основе дескрипторов первого и второго типов [7]. Характер влияния ФД на блокирование рецепторов BLT1 и BLT2 оценивали по коэффициенту информативности r [7]:

$$r = \frac{n_1 \times n_4 - n_2 \times n_3}{\sqrt{N_1 \times N_2 \times N_3 \times N_4}}$$

где n_1 и n_2 – число структур активных (более токсичных) соединений группы А, содержащих и не содержащих данный фрагмент; n_3 и n_4 – то же для неактивных (менее токсичных) соединений группы В; N_1 и N_2 – число структур в группах А и В; $N_3 = n_1 + n_3$; $N_4 = n_2 + n_4$. Значение r изменяется в интервале $-1 < r < 1$, причем, чем выше абсолютное значение информативности, тем выше вероятность влияния данного признака на проявление целевого свойства (положительного и отрицательного соответственно знаку «+» и «-») [7].

Полное дескрипторное описание исследуемых групп соединений является избыточным. В связи с этим сокращение его размерности проводили до оптимального уровня, и определяли наиболее значимый фактор оценки активности – решающий набор признаков (РНП). Критериями включения признаков в РНП являются максимальная информативность, минимальная взаимозависимость и оптимальное узнавание распознаваемых химических структур. Модели теоретической оценки целевой активности формировали в результате совместного применения РНП и алгоритмов распознавания структур: геометрический подход и метод «голосования». По геометрическому подходу отнесение исследуемой структуры к группе активных или неактивных соединений (группы А или В) происходит после определения расстояния этой структуры в евклидовой метрике до расчетных эталонов групп А и В. По методу «голосования» подсчитываются и сравниваются количества признаков альтернативных групп из РНП, совпадающих с признаками структуры.

Результаты и их обсуждение

В ходе теоретических исследований установлено, что степень и характер влияния структурных признаков на проявление антагонистической активности в отношении рецепторов BLT1 и BLT2 зависит как от их химической природы, так и от способа их сочетания между собой (рис. 1).

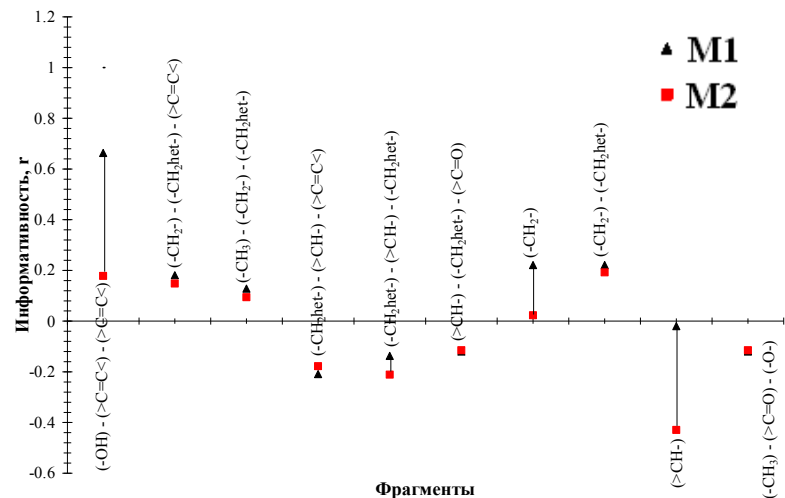


Рис.1. Ациклические признаки, характерные для высоко- и среднеэффективных блокаторов рецепторов BLT1 и BLT2.

Кроме того, степень выраженности антагонистической активности, а, следовательно, и характер влияния структурных признаков, зависят от метода измерения активности. Нами был проведен комплексный анализ структурных признаков двух моделей M1 и M2. На рис. 1 в качестве примера представлены ациклические признаки, характерные для высоко- и среднеэффективных антагонистов рецепторов BLT1 и BLT2. Циклические фрагменты, характерные для эффективных блокаторов рецепторов BLT1 и BLT2, представлены в табл.2.

В ходе дальнейших исследований сформирован РНП и построены две математические модели прогноза и распознавания блокаторов рецепторов BLT1 и BLT2 в ряду азот-, кислород и серасодержащих гетероциклических органических соединений. В РНП при автоматическом отборе в рамках алгоритма программы, вошли фрагментарные признаки и их логические сочетания, потенциально ответственные за наличие либо отсутствие антагонистической активности. В качестве примера в табл. 3 приведены структурные дескрипторы и их логические сочетания, характерные для высокоэффективных антагонистов рецепторов BLT1 и BLT2, найденные по модели M1.

Таблица 2
Циклические признаки, характерные для высоко- и
среднеэффективных блокаторов BLT1 и BLT2

 507*	 121*	 192*	 514*
 517*	 243*	 327	 508
 143	 290	 511	 513

* Признаки, характерные для высокоэффективных соединений.
Цифрами обозначены коды циклов при расчете

Таблица 3
Решающий набор признаков (M1)

№ признака	Содержимое признака	г
1	{{(-OH) - (1,2,4,5-тетразам.бензол)} # {(>C=C<) - (1,2,3,6,8-пентазам.-1,2,3,4-тетрагидронафталин)}}	0.770
2	{{(-OH) - (>C=C<)} # {(>C=C<) - (1,2,3,6,8-пентазам.-1,2,3,4-тетрагидронафталин)}}	0.770
3	{{(-O-) - (1,2,4,5-тетразам.бензол)} # {(>C=C<) - (1,2,3,6,8-пентазам.-1,2,3,4-тетрагидронафталин)}}	0.770
4	(F) # (2,3,5,7-тетразам.-4H-хромен) # (-CH ₂ het-)	0.000
5	(>CH-) # (2,4-тетразам.-хроман) # (1,2,4-тризам. бензол)	- 0.613
6	(1,2,3,6,8-пентазам.-1,2,3,4-тетрагидронафталин) # (2-зам.-1,3-бензоксазол) # (1,2,4-тризам. бензол)	- 0.634

Для проверки достоверности установленных зависимостей проведено тестирование РНП на соединениях обучающих массивов и экзаменационных выборках, содержащих 27 и 26 структур соединений с известной эффективностью антагонистического действия в отношении рецепторов BLT1 и BLT2. для моделей M1 и M2 соответственно. Уровень достоверного прогноза целевого свойства составляет более 80 % для соединений обучения и около 89 % для структур экзаменационного ряда по методам «голосования» и геометрического подхода (табл.4).

Установленные структурные закономерности могут быть использованы для виртуального скрининга потенциальных лекарственных средств на наличие у них антагонистической активности в отношении блокаторов рецепторов BLT1 и BLT2.

Таблица 5
Результаты распознавания обучающего и экзаменационного массивов с использованием решающего набора признаков (РНП)

Результат распознавания, %	Обучающий массив M1			Экзаменационная выборка (27 структур)
	Ряд А	Ряд В	Весь массив	
Геом.	88.6	88.4	88.5	81.5
Голос.	86.4	88.4	87.4	81.5
Результат распознавания, %	Обучающий массив M2			Экзаменационная выборка (26 структур)
	Ряд А	Ряд В	Весь массив	
Геом.	86.4	95.8	91.1	77.0
Голос.	88.9	72.9	80.9	80.8

Выводы

1. В результате изучения закономерностей связи «структура – свойство» в ряду азот-, кислород- и серасодержащих гетероциклических соединений сформирован решающий набор признаков (РНП), который позволяет прогнозировать наличие антагонистической активности в

отношении рецепторов BLT1 и BLT2 у широкого круга соединений, а также ранжировать их по эффективности целевого действия.

2. Математические модели прогноза высокоэффективных блокаторов рецепторов BLT1 и BLT2 обладают уровнем достоверного распознавания более 80% по двум методам теории распознавания образов («геометрический подход», «голосование»).

ЛИТЕРАТУРА

1. Pontiki E., Hadjipavlou-Litina D. // Medicinal Research Reviews. – 2008. – **28**, № 1. – С. 39.
2. Denisov E.T., Afanas'ev I.B. Oxidation and Antioxidants in Organic Chemistry and Biology. – Boca Raton: Taylor & Francis, 2005.
3. Chan W.K., Huang F.C., Morrisette M. M. et al. // J. Med. Chem. – 1996–**39**. – P. 3756.
4. Sawyer J.S., Bach N.J., Baker S.R. et al // J. Med. Chem. – 1995. – **38**. – P. 4411.
5. Reiter L.A., Melvin L.S., Crean G.L. et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. –1997. – N 7. – P. 2307.
6. Reiter L.A., Koch K., Piscopio A.D. et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 1999. – N 8. – P.1781.
7. Тюрина Л.А., Тюрина О.В., Колбин А.М. Методы и результаты дизайна и прогноза биологически активных веществ. – Уфа: Гилем, 2007.
8. Greenspan P.D., Fujimoto R.A., Marshall P.J. et al. // J. Med. Chem. – 1999. – **42**. – P.164.
9. Poudrel J.M., Hullot P., Vidal J.P. et al. // J. Med. Chem. – 2000. – **42**. – P. 5289.
10. Junek R., Brunová B., Kverka M. et al. // Eur. J. Med. Chem. – 2007–**42**. – P. 1084.

УДК 678.4

МОЛЕКУЛЯРНО-ДИНАМИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНОЙ ПОДВИЖНОСТИ ХИТОЗАНА

Храмцова К.А., Михайлов Г.П.

Уфимский государственный авиационный технический университет,
г. Уфа, Россия

В последние время резко возрос интерес к молекулярным нанообъектам самой различной природы. Это связано с тем, что многие физические, химические и биологические свойства наночастиц значительно отличаются от аналогичных характеристик крупных (макроскопических) объектов. Установлено, что отдельные атомы (или молекулы) можно использовать в качестве «кирпичиков» для направленного создания уникальных пространственных структур по методу «атом за атомом» и получать при этом совершенно новые, часто неожиданные, свойства, в т.ч. и биологические. Обнаруживаемые различия объясняются, в первую очередь, размерными эффектами, выраженными тем сильнее, чем меньше размер наночастиц. Одним из перспективных природных поликатионов, на основе которых возможно конструирование молекулярных наночастиц, является хитозан (ХТЗ) [1]. Наночастицы на основе фрагментов макромолекулы ХТЗ являются хорошими модельными объектами для изучения внутримолекулярных движений (колебаний атомов и атомных групп, вращения отдельных молекулярных фрагментов и т.д.) в нанометровом диапазоне расстояний. В настоящее время развитие биоинженерии, молекулярных технологий сделало актуальным использование методов молекулярной динамики (МД) не только для изучения свойств элементарных составляющих сложных молекулярных конструкций, но и для проектирования (дизайна) лекарств, биомолекулярных структур и функциональных наноструктур. Запись МД траекторий молекулярных частиц позволяет рассчитывать автокорреляционные функции (АКФ) случайных характеристик, которые характеризуют «память» изучаемых динамических процессов.

Целью настоящей работы является исследование особенностей внутримолекулярной подвижности фрагментов макромолекулы ХТЗ (олигомеров) в газовой фазе и в разбавленных водных растворах уксусной кислоты методом классической МД.

Методика расчета

Расчет оптимальной геометрии модельных фрагментов макромолекулы ХТЗ и МД моделирование проводились методом

молекулярной механики OPLS и полуэмпирического метода AM1 с помощью программного комплекса HyperChem 8.0 [2]. Явное задание водного окружения производилось с помощью молекул воды модели TIP3P [3], размещенных в кубическом боксе с длиной ребра 20 Å. Молекулярно-динамический эксперимент проводился в режиме моделирования постоянной температуры $T = 300$ К при нагревании от температуры 50 К с шагом 50 К, давлении $P = 0,1$ МПа в каноническом NVT ансамбле. Расчеты проводились с использованием разностной схемы Верле, в которой координаты каждого атома находятся на основании значений координат в два предшествующих момента времени, а значение силы определяется для предшествующего момента времени, и термостата Берендсена (значение постоянной релаксации 0,5 пс). Для количественного описания динамических характеристик использовался аппарат временных корреляционных функций. АКФ динамической переменной $X(t)$ рассчитывалась с помощью встроенной в Matcad 15 функции $\text{Isog}(x,x)$. Она показывает зависимость значений случайного сигнала в момент времени t от его значения в момент времени $t+\tau$, где τ – сдвиг по времени. Усреднение ведут по всему времени наблюдения за системой. Данная функция является нормированной. В начальный момент времени $C(\tau) = 1$ и для стационарного случайного процесса стремится к нулю при $t \rightarrow \infty$. Время корреляции (затухания) случайного процесса оценивалось как время затухания $C(\tau)$ в e раз. В качестве динамических переменных $X(t)$ использовались длины молекулярных цепочек и торсионные углы с участием амино-группы.

Результаты и обсуждение

Молекула ХТЗ, представляющая собой полимер D-глюкозамина, содержит в каждом мономерном звене (рис. 1) функциональные группы, которые могут участвовать в образовании как ковалентных связей, так и нековалентных - водородных и ионных связей. Молекула мономера ХТЗ содержит пять С-Н групп, одну CH_2 – группу, одну гидроксильную группу при первичном атоме углерода и две – при вторичном.

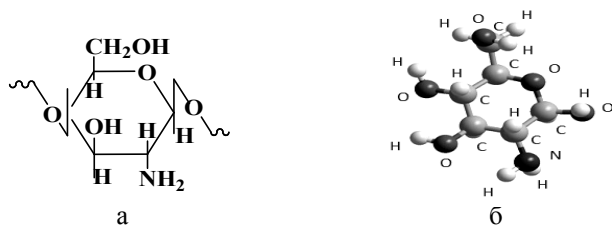


Рис. 1 Структурная формула (а) и пространственное расположение атомов (б) мономерного звена ХТЗ

Полные энергии фрагмента ХТЗ из десяти звеньев в транс- и цис конфигурациях практически равны, соответственно – 21602,8 и – 21600,8 ккал/моль. Молекула ХТЗ в цис-конфигурации проявляет тенденцию к сворачиванию в клубок, транс-ХТЗ – к линейной конфигурации (рис. 2).

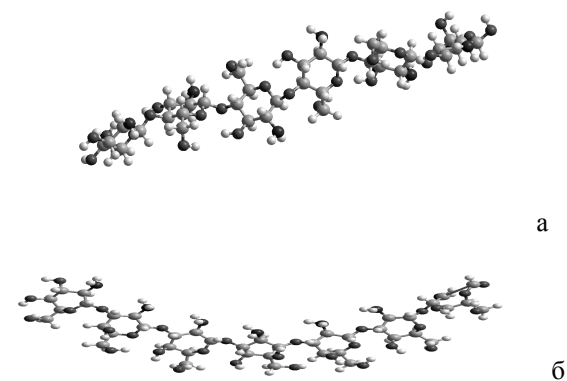


Рис.2 Транс (а) – и цис (б) – конфигурации фрагмента ХТЗ

Поэтому для МД моделирования была выбрана молекула ХТЗ в транс – конфигурации. Расстояние между крайними атомами водорода мономерного звена ХТЗ составляет 5,97 Å, а фрагмента ХТЗ из десяти звеньев – 5,24 нм. В этом случае мы имеем дела с наноразмерной молекулярной структурой. АКФ расстояний между концами ХТЗ с различным числом звеньев ($n = 1-10$) рассчитывались методом OPLS. Длительность молекулярно-динамической траектории после нагрева в течение 1 пс составляла 15 пс с шагом по времени 10 фс. АКФ расстояния между концами мономерного звена ХТЗ имеет вид, характерный для суперпозиции узкополосного случайного шума и высокочастотного периодического процесса [4] (рис. 3). С увеличением числа звеньев характер движения молекул качественно изменяется и АКФ приобретает вид, характерный для диффузионных процессов. Наблюдается переход от нелинейных высокочастотных колебаний к медленному стохастическому движению диффузионного типа. Этот переход обусловлен появлением дополнительных степеней свободы.

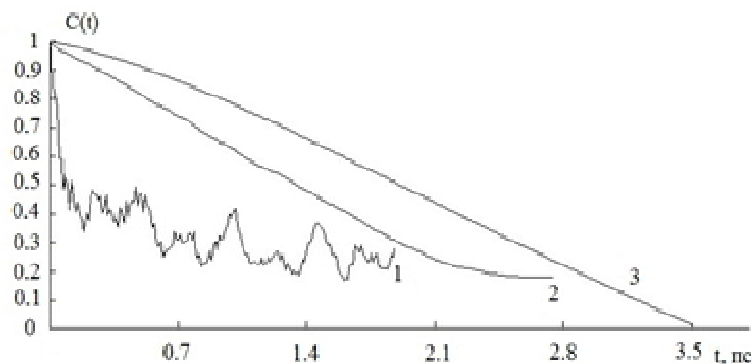


Рис.3 АКФ расстояний между концами молекулы ХТЗ: 1 – мономер; 2 –гексамер; 3 – декамер

Крупномасштабные флуктуации отдельных звеньев в макромолекуле ХТЗ оказываются скоррелированными. Это видно из того, что АКФ расстояния между концами фрагментов ХТЗ затухает медленнее по сравнению с АКФ расстояния между концами мономера. При этом флуктуации расстояний между концами фрагментов ХТЗ значительно уменьшаются, что проявляется в более гладком поведении АКФ. Увеличение числа звеньев в ХТЗ приводит к усилению жесткоцепности полимера, что проявляется в более медленном спадании АКФ и увеличении времен корреляции (табл. 1).

Таблица 1. Зависимость времени корреляции (τ) АКФ расстояния между концами ХТЗ от числа звеньев (n)

n	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
τ , пс	0,10	0,15	0,38	0,52	0,45	0,80	1,00	0,98	1,95	2,30

Наиболее часто для растворения ХТЗ используют разбавленные водные растворы уксусной кислоты. В процессе растворения ХТЗ происходит протонирование его аминогруппы, в результате чего ХТЗ становится поликатионом, и поэтому появляется дополнительная возможность ионного взаимодействия ХТЗ с ацетат-ионом. С использованием модели ТИЗР проведено МД моделирование протонированного тримера ХТЗ с ацетат-ионом длительностью 100 пс с шагом по времени 5 фс. На рис. 4 представлены АКФ расстояния между концами комплекса протонированного тримера ХТЗ с ацетат-ионом в газовой фазе и водной ячейке. Наличие водного кластера приводит к увеличению времени корреляции и отсутствию периодичности в поведении АКФ. Это свидетельствует об уменьшении флуктуаций

расстояния между концами протонированного тримера ХТЗ с ацетат-ионом и стохастическом движении диффузионного типа.

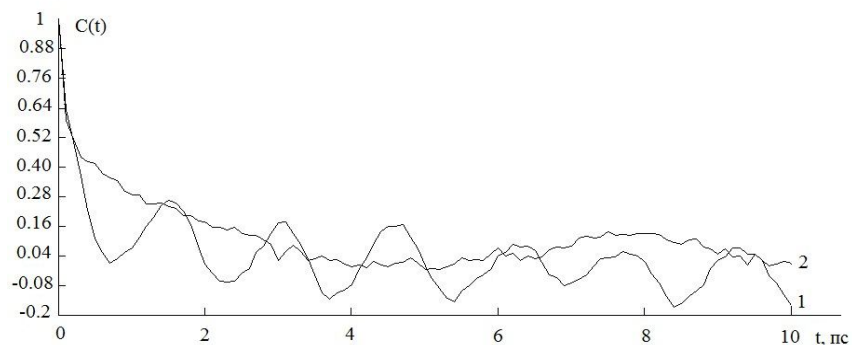


Рис. 4 АКФ расстояния между концами комплекса протонированного тримера ХТЗ с ацетат-ионом: 1 – газовая фаза; 2 – водная ячейка.

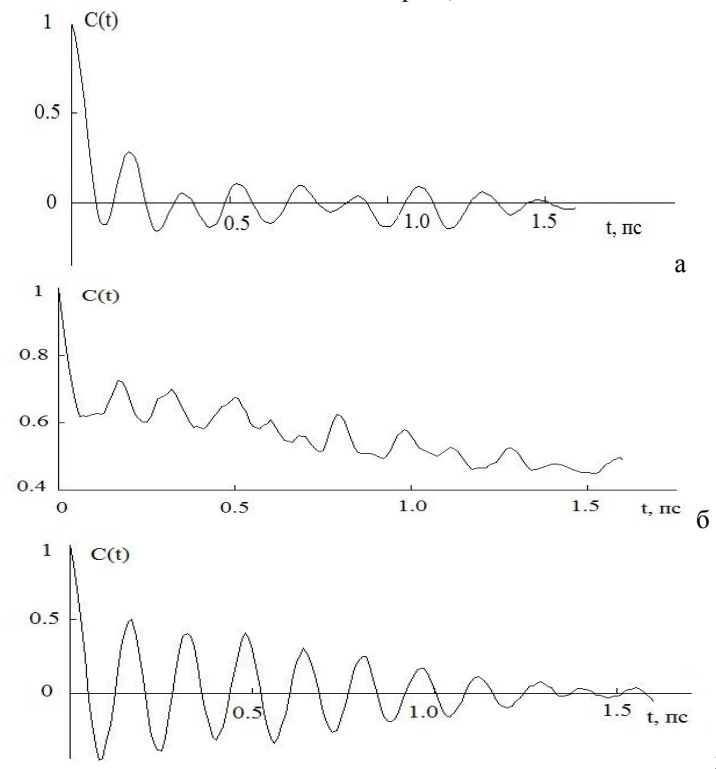


Рис.5 АКФ торсионного угла NH₂ – группы фрагментов ХТЗ в газовой фазе: а) мономер; б, в) димер

Расчет оптимальной геометрии модельных фрагментов макромолекулы ХТЗ ($n = 1-5$) и АКФ торсионного угла NH₂ групп проводились полуэмпирическим методом АМ1. Длительность МД траектории после нагрева в течение 1 пс составляла 15 пс с шагом по времени 10 фс. Для мономера наблюдается быстрый спад АКФ торсионного угла NH₂ группы, свидетельствующий о быстром вращении группы вокруг связи CN (рис. 5(а)). За время затухания АКФ показывает некоторую периодичность с периодом примерно 0,17 пс. В случае димера время корреляции АКФ торсионного угла одной из двух NH₂ групп примерно равно времени корреляции NH₂ группы, входящей в состав мономерного звена ХТЗ. Отличием является изменение периодичности в поведении АКФ. Для торсионного угла другой NH₂ группы димера ХТЗ время корреляции АКФ значительно увеличивается.

В случае тримера ХТЗ поведение АКФ торсионного угла для одной NH₂ группы близко к АКФ для NH₂ группы, входящей в состав мономера. Для двух других АКФ торсионного угла время корреляции значительно увеличивается и примерно равно 1,5-2 пс. Для тетрамера характер затухания АКФ торсионного угла для двух крайних NH₂ групп примерно одинаков и похож на поведение АКФ для NH₂ группы мономера. Время затухания одной из двух других АКФ увеличено и близко ко времени затухания АКФ торсионного угла для заторможенного вращения NH₂ группы в составе димера. В случае пентамера времена затухания АКФ для четырех NH₂ групп примерно одинаковы. Таким образом, с увеличением числа звеньев ХТЗ различие в затухании АКФ торсионного угла NH₂ групп уменьшается. Близость времен корреляции АКФ торсионных углов NH₂ групп, входящих в состав фрагментов ХТЗ, свидетельствует о равноценности вращения отдельных NH₂ групп.

Литература

- [1] Хитин и хитозан: Получение, свойства и применение. /Под ред. К.Г. Скрябина, Г.А. Вихоревой, В.П. Варламова. М.: Наука (2002) 315-326
[2] www.hyper.com
[3] W. Jorgensen, J. Chandrasekhar, J. D. Madura, R. Impey, M. Klein // J. Chem. Phys. — 1983. — Vol. 79. — P. 926–935.
[4] Бендат Дж., Пирсол А. Применение корреляционного и спектрального анализа. М.: Мир, 1983. – 312

УДК 541.64:536.7

ВЛИЯНИЕ УСЛОВИЙ ФОРМИРОВАНИЯ ПЛЕНОЧНЫХ ОБРАЗЦОВ ХИТОЗАНА НА ПРОЦЕСС ИХ ФЕРМЕНТАТИВНОГО РАЗЛОЖЕНИЯ

Чернова В.В.¹, Кулиш Е.И.¹, Володина В.П.², Колесов С.В.²

¹Башкирский государственный университет,
г. Уфа, Россия

²Институт органической химии Уфимского научного центра РАН
г. Уфа, Россия

e-mail: my_life@mail.ru

Одним из преимуществ использования хитозана для получения самых различных медицинских материалов – пленок, нитей, покрытий, гелей, является его способность к ферментативному разложению под действием ферментов живого организма [1]. Следует учитывать, однако, что реакции с участием полимеров во многих случаях могут контролироваться надмолекулярной структурой полимера и плотностью упаковки макромолекулярных цепей [2], которые закладываются еще на стадии получения полимерного материала. В данной работе обнаружена взаимосвязь между степенью ферментативного разложения пленочного хитозанового покрытия и предисторией формирования пленок.

Экспериментальная часть

В качестве объекта исследования был выбран образец хитозана (ХТЗ) (ТУ 6-09-05-296-76, фирмы «Химмед», Россия), полученный щелочным дезацетилизацией крабового хитина. Для приготовления пленочных образцов ХТЗ готовили полуразбавленные (2 г/дл) растворы путем растворения навески сухого полимера при комнатной температуре в течение 8-10 часов. В качестве растворителя была использована уксусная кислота с концентрацией 1-70 г/дл. Пленочные образцы ХТЗ толщиной 0.1 мм готовили методом полива раствора полимера на поверхность стекла. Вискозиметрические исследования проводили согласно стандартной методике на вискозиметре Уббелодде при 25°C. Для этого порошок исходного образца ХТЗ растворяли в ряде ацетатных буферов с pH=3,6; 4,0; 4,5 и 4,8. Для изучения процесса ферментативного превращения, хитозановые пленки, полученные из растворов уксусной кислоты различной концентрации, помещали на подложку, смоченную раствором ферментного препарата и выдерживали при 35 °С в течение определенного времени. Степень ферментативного разложения пленок оценивали по разнице значений исходной характеристической вязкости растворов ХТЗ в

ацетатном буфере с рН=4,5, полученных из пленочных образцов, и характеристической вязкости $[\eta]_{\text{разл}}$ растворов из пленочных образцов, подвергнутых ферментативному разложению в течении 1 часа. В качестве ферментного препарата использовали коллагеназу пищевую (ЗАО Биопрогресс, Щелково). Концентрация ферментного препарата на подложке составляла 5% масс. от массы ХТЗ.

Обсуждение результатов

При описании вязкостных свойств разбавленных растворов, как правило, исходят из линейной зависимости приращения вязкости от концентрации полимерного раствора. Однако, в случае полярных полимеров, к которым относится и ХТЗ, существует вероятность протекания обратимых агрегационных процессов, которые могут иметь место не только в области полуразбавленных, но даже и в области разбавленных растворов. В этом случае вклад в вязкость вносят не отдельные частицы с объемом V_0 , а их агрегаты, объем которых $V(n)$ зависит не только от числа составляющих его частиц n , но и от плотности их упаковки, характеризуемой фрактальной размерностью D [3]:

$$V(n) = V_0 \cdot n^{3/D} \quad (1)$$

В результате неплотной упаковки частиц в агрегате их вклад в вязкость начинает зависеть от концентрации нелинейно:

$$\Delta\eta \sim \eta_0 c^\delta, \delta > 1 \quad (2)$$

Следовательно, любое отклонение показателя δ от единицы свидетельствует о том, что данная система является структурированной.

Обработка экспериментальных зависимостей удельной вязкости растворов ХТЗ от концентрации в растворах ацетатного буфера с различным рН в двойных логарифмических координатах позволяет определить степенной показатель δ в зависимости (2), соответствующие значения которых представлены в табл. 1. В таблице приведены также значения исходной характеристической вязкости, константы Хаггинса и концентрации точки кроссовера C^* , позволяющие судить о качестве используемых растворителей. Анализ этих данных позволяет говорить об ухудшении качества растворителя и уменьшении размеров клубков с увеличением рН растворителя. Сравнение полученных значений показывает, что во всех рассматриваемых случаях, значения показателя δ превышают значение 1, даже в области концентраций до точки кроссовера, что однозначно говорит о том, что процессы агрегации в полимерном растворе начинаются еще в области разбавленных растворов. Данный экспериментальный факт подтверждает довольно многочисленные работы

по изучению свойств растворов ХТЗ в уксусной кислоте [4-6] и позволяют говорить о том, что они представляют собой структурированные системы.

Таблица 1.

Физико-химические характеристики растворов используемого образца хитозана

Тип используемого хитозанового материала	рН используемого ацетатного буфера	$[\eta]_{\text{исх}}$	K_x	C^*	δ
1	3.6	3.72	0.36	0.22	1.25
1	4.0	3.65	0.44	0.23	1.28
1	4.5	3.45	0.47	0.24	1.31
2	4.5	2.78	0.32	0.22	1.18
1	4.8	3.09	0.49	0.25	1.32

1 – растворы, полученные из исходного порошка ХТЗ

2 – растворы, полученные из пленки, сформированной из 1% уксусной кислоты

При получении пленочных образцов ХТЗ из растворов в уксусной кислоте надмолекулярная структура ХТЗ и степень его структурированности (агрегации) изменяется. Об этом свидетельствует не только уменьшение характеристической вязкости пленочного образца, но и значительное уменьшение показателя δ (табл. 1). Принципиально важным, однако, является то, что предыстория получения пленки сказывается как на степени структурирования системы δ , так и на степени ферментативного разложения пленок. Варьирование концентрации уксусной кислоты, используемой для приготовления пленок, изменяет не только термодинамическое качество растворителя по отношению к ХТЗ и надмолекулярную структуру раствора [4], но и надмолекулярную структуру сформированных из раствора пленок. Как следствие, полученные в результате растворения пленок растворы ХТЗ в ацетатном буфере, характеризуются различным уровнем агрегации и различной степенью ферментативной устойчивости (табл.2). Более того, повышая степень структурирования пленок посредством их термомодифицирования [7] можно также существенно повысить их устойчивость к ферментативному разложению.

Табл. 2.

Физико-химические характеристики пленочных образцов хитозана

Концентрация уксусной кислоты (г/дл), используемой при приготовлении пленок	Время термомодифицирования пленки, мин	Степень агрегирования δ разбавленного раствора ХТЗ в ацетатном буфере с pH=4,5	Степень ферментативного разложения пленок, $\Delta\eta$
1	0	1.18	1.08
5	0	1.13	1.38
5	30	1.17	1.29
5	60	1.22	1.25
10	0	1.14	1.36
10	60	1.20	1,13
20	0	1.17	1.09
50	0	1.10	1.58
50	60	1,21	1,22
70	0	1.09	1.59
70	60	1.22	1.10

Как видно из данных таблицы 2 увеличение времени модифицирования сопровождается закономерным увеличением показателя δ и соответствующим уменьшением степени ферментативного разложения пленок.

Таким образом, предыстория формирования пленочной композиции – варьирование концентрации используемой в качестве растворителя уксусной кислоты, а также проведение термической модификации пленок, сказывается на степени ферментативного разложения пленки, поскольку в процессе приготовления и модификации пленочных образцов удается формировать системы с различной степенью структурирования.

Работа выполнена при финансовой поддержке ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009 – 2013 годы (мероприятие 1.1), номер заявки 2012-1.1-12-000-1015-027

ЛИТЕРАТУРА

1. Скрябин К.Г., Вихорева Г.А., Варламов В.П. Хитин и хитозан. Получение, свойства и применение. М.: Наука, 2002, – 365с.
2. Кулиш Е.И., Володина В.П., Фаткуллина Р.Р., Колесов С.В., Заиков Г.Е. Макромолекулярные эффекты при ферментативной деструкции хитозана в растворе. // Высокомолекулярные соединения. 2008. Серия Б. Т.50. №7. С.1277–1280.
3. Аринштейн А.Э. Влияние агрегационных процессов на вязкость суспензий. // Журнал экспериментальной и теоретической физики. 1992. Т.101. Вып.4. С.1209–1215.
4. Вихорева Г.А., Роговина С.З., Пчелко О.М., Гальбрайт Л.С. Фазовое состояние и реологические свойства системы хитозан–уксусная кислота–вода. // Высокомолекулярные соединения. 2001. Серия Б. Т.43. №6. С.1079–1084.
5. Нудьга Л.А., Петрова В.А., Бочек А.М., Каллистов О.В., Петрова С.Ф., Петропавловский Г.А. // Высокомолекулярные соединения. 1997. Серия Б. Т.39. №7. С.1232–1236
6. Гамзаде А.Н., Скляр А.М., Павлова С.А., Рогожин С.В. О вязкостных свойствах растворов хитозана. // Высокомолекулярные соединения. 1981. Серия А. Т.23. №3. С.594–597
7. Зоткин М.А., Вихорева Г.А., Кечекьян А.С. // Высокомолекулярные соединения. 2004. Серия Б. Т.46. №2. С.359–363.

РАНЕВЫЕ ПОКРЫТИЯ НА ОСНОВЕ ХИТОЗАНАШуршина А.С.¹, Кулиш Е.И.¹, Колесов С.В.²¹Башкирский государственный университет,*г. Уфа, Россия*e-mail: anzhela_murzagil@mail.ru²Институт органической химии Уфимского научного центра РАН*г. Уфа, Россия,***Введение**

Среди современных материалов, используемых для доставки лекарственных средств, очень перспективными являются трансдермальные терапевтические системы на основе биосовместимых полимерных материалов. Трансдермальные материалы предназначены для непрерывной атравматической подачи лекарственных веществ в системный кровоток с заранее заданной скоростью в течение длительного времени. Основной частью таких систем является полимерная матрица, содержащая лекарственное вещество и определяющая скорость и характер его высвобождения на кожу. При этом, лекарственное вещество, с одной стороны, может быть закреплено собственно на макромолекулярной цепи посредством каких-либо других связей, а с другой - находится в свободном объеме, образуемого полимерной матрицей. В данной работе в качестве полимера-носителя антибактериальных препаратов был использован полимер биогенного происхождения хитозан. Выбор хитозана (ХТЗ) как полимера носителя лекарственного препарата, в данном случае не случаен, так как этот полимер обладает целым спектром уникальных свойств, делающих его незаменимым для медицины полимером [2]. Это и высокая микробиологическая активность ХТЗ, его биосовместимость с тканями живого организма, способность к биодеградации и т.п. В работе рассмотрены некоторые подходы к созданию трансдермальных пленочных материалов на основе ХТЗ для контролируемой подачи лекарственных препаратов-антибиотиков, используемых для лечения ран различной этиологии.

Экспериментальная часть

В качестве объектов исследования использованы образцы ХТЗ производства ЗАО «Биопрогресс» (Россия), полученные щелочным деацетилизацией крабового хитина (степень деацетилирования ~84%), с $M_{sd}=334000$ (ХТЗ-1) и $M_{sd}=115000$ (ХТЗ-2) и антибиотики: цефалоспоринового ряда – цефазолина натрия соль (ЦФЗ); цефотоксима

натриевая соль (ЦФТ) и аминогликозидного ряда – амикацин сульфат (АМС); гентамицин сульфат (ГМС). Изучение взаимодействия лекарственных препаратов с ХТЗ проводилось методами ИК-, и УФ-спектроскопии. ИК-спектры образцов записывали на спектрометре "Shimadzu" (таблетки KBr, пленки) в области 700-3600 см⁻¹. УФ-спектры всех образцов снимали в кварцевых кюветках толщиной 1 см относительно воды на спектрофотометре "Specord M-40" в области 220 - 350 нм. Для контроля pH растворов использовали pH-метр АНИОН 4100.


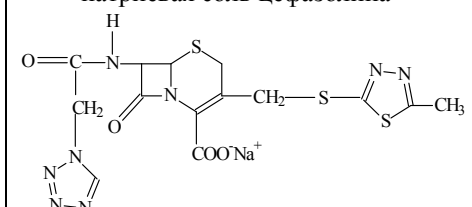
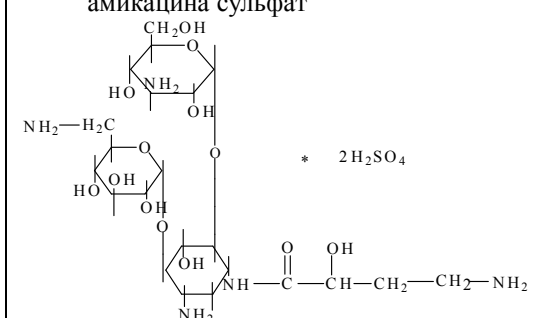
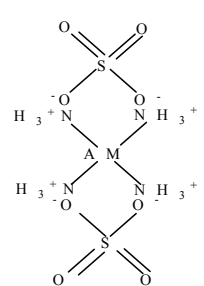
Пленки ХТЗ получали методом полива раствора полимера в уксусной кислоте на поверхность стекла с получением ацетата хитозана (ХТЗА). Массовая концентрация полимера в исходном растворе составляла 2 г/дл. Концентрация уксусной кислоты в растворе составляла 1, 10 и 70 г/дл. Водный раствор антибиотика добавляли к раствору ХТЗ непосредственно перед формированием пленок. Содержание лекарственного препарата в пленке составляло 0.1 моль/моль ХТЗ. Толщина пленок во всех экспериментах поддерживалась постоянной и равной 0.1 мм. Кинетику высвобождения антибиотиков из пленочных образцов ХТЗ в водную среду изучали спектрофотометрически при длине волны, соответствующей максимуму поглощения лекарственного препарата.

Для регулирования способности ХТЗ растворяться в воде варьировалась природа аниона при получении солевых форм ХТЗ. Так, пленочный материал ХТЗА-ЦФЗ является полностью растворимой в воде. Добавление к раствору ХТЗА-ЦФЗ водного раствора сульфата натрия в количестве 0,2 моля/моль ХТЗ позволяет получить нерастворимую пленку ХТЗА-ЦФЗ-Na₂SO₄. Напротив, формируемый пленочный материал ХТЗА-АМС при используемом в работе соотношении компонентов является не растворимой в воде. Получить растворимую в воде пленку можно, если перевести сульфат амикацина в хлорид амикацина (АМХ). В этом случае формируемая пленка ХТЗА-АМХ будет полностью растворимой в воде. Таким образом, в работе были проанализированы следующие пленочные материалы: ХТЗА-ЦФЗ и ХТЗА-ЦФТ (водорастворимые формы); ХТЗА-ЦФЗ-Na₂SO₄ (нерастворимая в воде форма); ХТЗА-АМХ (водорастворимая форма); ХТЗА-АМС и ХТЗА-ГМС (нерастворимые в воде формы). С целью определения количества лекарственного препарата, удерживаемого полимерной матрицей, проводили синтез аддуктов взаимодействия ХТЗ:антибиотик в мольном отношении 1:0,1 в растворе уксусной кислоты. Синтезированные аддукты выделяли двукратным переосаждением реакционного раствора в раствор NaOH, с последующей отмывкой выпавшего осадка комплекса изопропиловым спиртом. Далее осадок высушивали в вакууме до постоянной массы. Количество препарата, прочно удерживаемого хитозановой матрицей, определяли по данным элементного анализа на анализаторе марки EUKO EA – 3000.

Обсуждение результатов

Исходя из химического строения изучаемых лекарственных соединений (табл. 1) можно предположить, что они способны образовывать с ХТЗ полимерные аддукты двух типов – комплексы ХТЗ-антибиотик за счет водородных связей и полимерные соли, образуемые в результате обменного взаимодействия.

Таблица 1. Формулы некоторых изучаемых объектов

структурная формула	условное обозначение
<p>мономерное звено ацетата хитозана</p>  <p>$\text{PNH}_3^+\text{CH}_3\text{COO}^-$</p>	
<p>натриевая соль цефазолина</p>  <p>$\text{ЦФЗ}^-\text{Na}^+$</p>	
<p>амикацина сульфат</p>  <p>$* 2\text{H}_2\text{SO}_4$</p>	

Образование комплексов будет сопровождаться закреплением некоторого количества лекарственного вещества на полимерной цепи. В случае же образования полимерных солей возможность «закрепления» антибиотика на макромолекуле будет определяться растворимостью соли и ее способностью к диссоциации.

Данные о количестве антибиотиков в полимерных аддуктах, полученных из растворов в уксусной кислоте, представлены в табл.2.

Таблица 2.

Количество антибиотика, определенное в аддуктах реакции

CH_3COOH г/дл в исходном растворе	Используемый антибиотик	Кол-во антибиотика в аддукте реакции, % масс.	
		ХТЗ-1	ХТЗ-2
1	ЦФЗ	2,2	1,9
	ЦФТ	3,0	2,7
	АМС	31,8	28,6
	ГМС	28,5	25,7
10	ЦФЗ	1,3	1,0
	ЦФТ	1,1	0,9
	АМС	26,6	24,1
	ГМС	24,0	22,9
70	ЦФЗ	0,7	0,5
	ЦФТ	0,5	0,3
	АМС	20,1	18,2
	ГМС	19,6	17,8

Как видно из представленных данных, во-первых, количество амикацина и гентамицина, входимого в комплекс является весьма существенным по сравнению с количеством цефазолина и цефотаксима. Во-вторых, молекулярная масса хитозана оказывает влияние на количество входимого в комплекс лекарственного вещества. В случае высокомолекулярного хитозана антибиотика входит больше.

Об имеющем место взаимодействии между изучаемыми лекарственными соединениями и ХТЗ свидетельствуют данные УФ-спектроскопии. Так, например, максимум поглощения ЦФЗ и ЦФТ при их концентрации 10^{-5} моль/л в 1% уксусной кислоте соответствует 273 и 261 нм, соответственно. При добавлении в раствор сравнимого количества ХТЗ, интенсивность пика поглощения лекарственного препарата заметно возрастает, а максимум поглощения сдвигается примерно на 5-10 нм в область больших длин волн. Электронный спектр АМС и ГМС при их концентрации 10^{-2} моль/л в 1% уксусной кислоте характеризуются наличием максимума поглощения при 267 нм и 286 нм. Добавление раствора ХТЗ приводит к выпадению осадка, однако анализ надосадочной жидкости показал, что в ней также происходит сдвиг максимума поглощения на 5-7 нм. Наблюдаемые изменения однозначно свидетельствуют о

воздействии ХТЗ на электронную систему лекарственного вещества и образовании аддуктов реакции комплексной природы. Определенные по методу молярных отношений соотношения стехиометрических коэффициентов для комплексов ХТЗ:ЦФЗ и ХТЗ:ЦФТ составило 1:1, для комплексов ХТЗ:АМС и ХТЗ:ГМС – 2:1 [3,4]. Энергии связи в комплексах, оцененные по сдвигу в УФ-спектрах, составляют порядка 5-12 кДж/моль. Это позволяет предположить, что комплексообразование осуществляется посредством водородных связей.

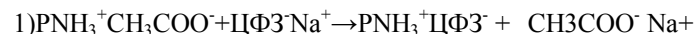
Взаимодействие изучаемых антибиотиков с ХТЗ подтверждается и данными ИК-спектроскопии. Например, в ИК спектре ХТЗ наблюдаются полосы поглощения в области 1640 см^{-1} и 1560 см^{-1} , соответствующие деформационным колебаниям ацетамидной и аминогруппы и наличие полос при 1458 и 1210 см^{-1} - плоскостные деформационные колебания гидроксильных групп. Анализ ИК-спектров аддуктов взаимодействия ХТЗ с антибиотиками позволяет говорить о ряде изменений, происходящих в ИК-спектрах. Так, имеет место изменение соотношений между интенсивностью полос ХТЗ, соответствующих гидроксильным и азотсодержащим группам, до и после взаимодействия с антибиотиками (за стандартную принималась полоса 2900 см^{-1} , соответствующая валентным колебаниям метильных и метиленовых групп) (табл.3).

Таблица 3.
Значения отношений интенсивностей полос поглощения в ИК-спектрах исследуемых образцов

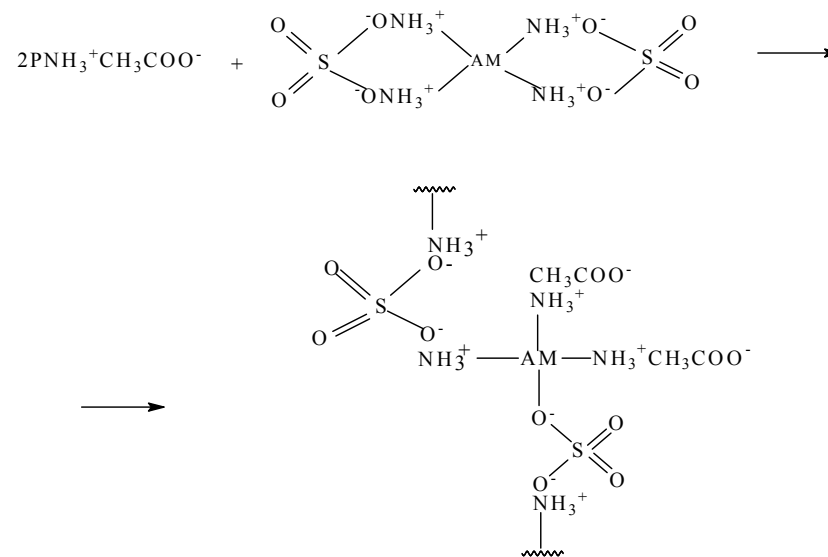
образец	отношение интенсивностей полос поглощения при длинах волн, (в нм)			
	1640/2900	1560/2900	1458/2900	1210/2900
ХТЗ-1	0,57	0,51	0,72	0,31
ГМС	0,35	0,33	0,49	0,22
ГМС-ХТЗ	0,17	0,17	0,32	1,00
ЦФТ-ХТЗ	0,31	0,37	0,69	0,34

Можно отметить также, что в ИК-спектрах полимерных аддуктов ХТЗ-ЦФЗ и ХТЗ-ЦФТ появляются полосы поглощения 1750 см^{-1} и 1710 см^{-1} , соответствующие валентным колебаниям С=О и С=N групп лекарственного соединения, а в ИК-спектре продукта реакции ХТЗ-АМС и ХТЗ-ГМС появляется полоса поглощения высокой интенсивности 619 см^{-1} для группы SO_4^{2-} . Кроме того, в ИК-спектрах всех анализируемых соединений наблюдается уширение полосы поглощения в диапазоне $3000\text{--}3500\text{ см}^{-1}$, соответствующей валентным колебаниям ОН- и NH-групп, по сравнению с соответствующими полосами антибиотиков и ХТЗ, что в совокупности позволяет действительно говорить об образовании комплексных соединений ХТЗ-антибиотик посредством водородных связей.

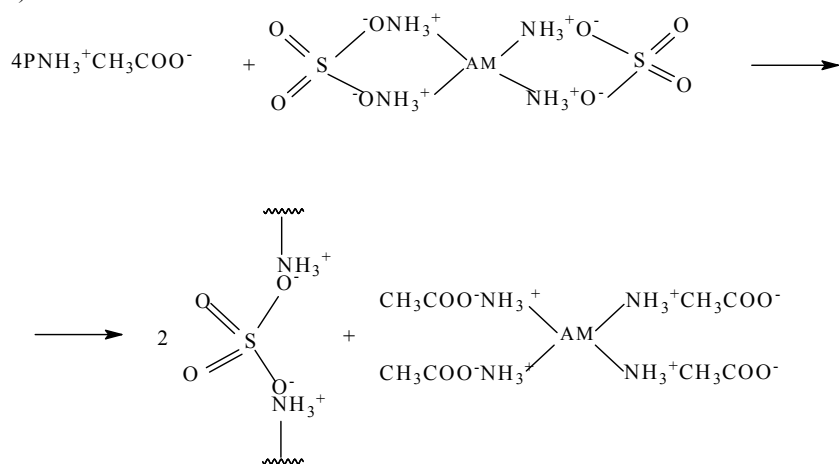
Обменные взаимодействия между раствором ХТЗ в растворе и изучаемыми антибиотиками могут протекать по следующей схеме:



2)



3)



Как видно из приведенной схемы, анионы ЦФЗ и ЦФТ могут взаимодействовать с поликатионом ХТЗ с образованием соответствующих солей, которые хорошо растворяются в воде. В случае использования сульфатов АМ и ГМ, вследствие двухосновности серной кислоты, можно предположить образование двух типов солей. Во-первых, нерастворимых в воде «двойных» солей - сульфатов ХТЗ-АМ или ХТЗ-ГМ, благодаря образованию которых некоторое количество антибиотика закрепляется на цепи полимера. Во-вторых, смеси солей - нерастворимого в воде сульфата ХТЗ и растворимых ацетатов АМ и ГМ.

В связи с этим, можно предположить, что в случае использования в качестве лекарственного средства выбранных антибиотиков цефалоспоринового ряда в аддуктах реакции будет присутствовать только комплекс ХТЗ-ЦФЗ. При использовании же в качестве лекарственного средства сульфатов антибиотиков аминогликозидного ряда в выделяемых аддуктах реакции будут присутствовать как нерастворимые соли ХТЗС и ХТЗ-АМС, так и комплекс ХТЗ-антибиотик. Соответственно, количество лекарственного препарата, удерживаемого макромолекулами, в случае использования сульфатов аминогликозидов будет существенно выше, чем при использовании цефалоспориновых антибиотиков.

В таблице 4 приведены данные по значениям скорости выхода АМ и ГМ из пленочных материалов, сформированных из растворов в уксусной кислоте различной концентрации. Скорость оценивалась только для нерастворимых в воде пленок, поскольку при использовании растворимых пленок выход антибиотика определялся не диффузией лекарственного

вещества из набухшей матрицы, а достаточно высокой скоростью растворения пленки.

Таблица 4.

Транспортные свойства хитозановых пленок в отношении выхода лекарственного препарата

Концентрация уксусной кислоты, г/дл	Используемый антибиотик	Выход, % масс./ ч для образцов хитозана	
		ХТЗ-1	ХТЗ-2
1	АМ	0,5	0,8
	ГМ	0,4	0,5
10	АМ	0,8	1, 2
	ГМ	0,5	1,8
70	АМ	1,5	3,0
	ГМ	1,3	2,2

Обращает на себя внимание следующее. Формально видна взаимосвязь между скоростью выхода антибиотиков из хитозановых пленок и их количеством, прочно закрепленном на цепи ХТЗ. Например, при увеличении концентрации уксусной кислоты, используемой в качестве растворителя, количество связанного с полимерной цепью лекарственного препарата уменьшается во всех рассматриваемых нами случаях. Соответственно этому, скорость выхода антибиотиков из нерастворимых в воде пленок увеличивается. Также, при переходе от одного образца ХТЗ-1 (более высокомолекулярного) к другому (с меньшей молекулярной массой), количество антибиотика, удерживаемого хитозановой матрицей уменьшается, как следствие, наблюдается увеличение скорости выхода лекарственного вещества из пленки.

Эффект влияния количества лекарственного средства, прочно закрепленного на хитозановой матрице, должен ярче всего проявиться при сравнении скоростей выхода антибиотиков аминогликозидного и цефалоспоринового ряда, поскольку количество аддуктов ХТЗ-АМ и ХТЗ-ГМ существенно больше, чем в том случае, когда в качестве антибиотика выступают ЦФТ и ЦФЗ. Однако пленки ХТЗ-ЦФЗ и ХТЗ-ЦФТ являются водорастворимыми, а ХТЗ-АМС и ХТЗ-ГМС – не растворяются в воде и сравнивать их друг с другом некорректно. Понятно, что если пленочные материалы в так называемой солевой форме легко растворяются в воде, а на раневой поверхности быстро разлагаются под действием ферментов, то время выделения антибактериального препарата, помещенного в такую хорошо растворимую пленку, будет определяться временем растворения этой пленки на ране. Говорить в этом случае о пролонгированной терапии смысла не имеет. Перевод ХТЗ в водонерастворимую форму позволяет решить эту проблему. Оказалось, что при переводе ХТЗ в нерастворимую

форму (путем добавления сульфата натрия), выход антибиотиков цефалоспоринового ряда составляет порядка 4% масс./час, при том, что количество прочно связанного с ХТЗ ЦФЗ составляет порядка 0,2% масс (при использовании образца ХТЗ-1, 1% уксусной кислоты в качестве растворителя и соотношения ХТЗ:ЦФЗ в исходном растворе 1:0,1) (рис.1). Напомним, что выход АМС и ГМС из нерастворимой в воде пленки составлял порядка 0,5% масс./час. Существенное снижение скорости выхода антибиотиков аминогликозидного ряда по сравнению с антибиотиками цефалоспоринового ряда объясняется очевидно именно большим количеством аддукта ХТЗ-антибиотик аминогликозидного ряда. При этом обращает на себя внимание тот факт, что и при получении водорастворимой пленки ХТЗА-АМХ, количество АМ, прочно закрепленного на цепи полимера хоть и несколько меньше (20,5% масс от исходно введенного количества АМХ), чем при использовании АМС, но все равно намного больше, чем при использовании цефалоспориновых антибиотиков.

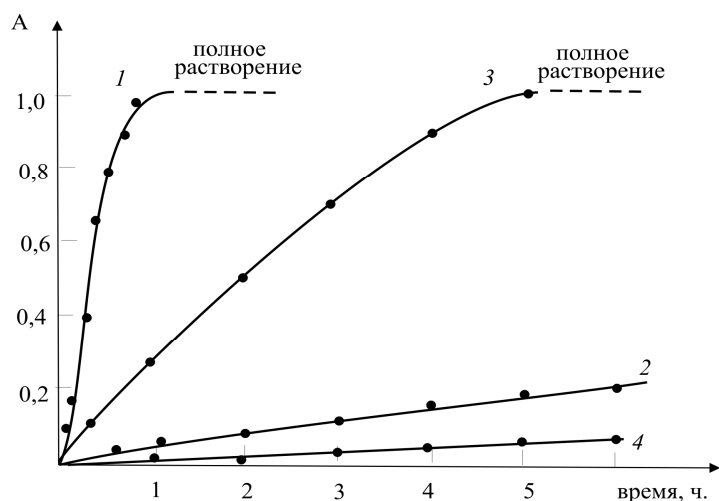


Рис.1. Кинетическая кривая выхода ЦФЗ (1,2) и АМ (3,4) из растворимых (1,3) и нерастворимых пленок (2,4).

Уменьшение количества связывания АМХ по сравнению с АМС понятно, если учесть, что, во-первых, при использовании АМХ не образуется «двойных» солей, вследствие одноосновности хлорид-аниона и, во-вторых, хлориды ХТЗ в отличие от сульфатов хорошо растворяются в воде. Очевидно, в случае использования АМХ мы имеем дело исключительно с образованием комплексного соединения (поскольку

образуемые соли хорошо диссоциируют) также как это имеет место при использовании ЦФЗ и ЦФТ. Именно большое количество комплексно связанных аминогликозидов приводит к модифицированию полимерной матрицы, о чем косвенно можно судить по существенному замедлению скорости растворения пленки. Например, пленка ХТЗА-АМХ растворяется в 5 раз медленнее, нежели пленки ацетата и хлорида ХТЗ.

Заключение

При создании пленочного материала для потенциального использования в качестве трансдермальной терапевтической системы, следует исходить из того, что лекарственный препарат может распределяться в полимерной матрице двояким образом. Часть его - связанная с полимерной цепью, например, посредством комплексообразования, достаточно прочно закрепляется на полимерной цепи. Другая его часть сосредоточена в свободном объеме полимера (в полимерных порах). Скорость выделения антибиотика из полимерного материала будет определяться с одной стороны, количеством комплексно связанного с ХТЗ антибиотика, а с другой стороны, - состоянием полимерной матрицы. Перевод ХТЗ в водонерастворимую форму позволяет получать пленочные антибактериальные материалы с пролонгированным выходом лекарственного препарата.

Работа выполнена при финансовой поддержке ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009 – 2013 годы (мероприятие 1.1), номер заявки 2012-1.1-12-000-1015-027

Список литературы:

1. Севастьянов В.И., Саломатина Л.А., Кузнецова Е.Г., Курьлева О.М. Матричные трансдермальные системы доставки кофеина на основе полимерной и эмульсионной композиций // Медицинская техника, 2008, № 3, с. 33-35.
2. Скрябин К.Г., Вихорева Г.А., Варламов В.П. Хитин и хитозан. Получение, свойства и применение. М.: Наука, 2002, – 365с.
3. Мударисова Р.Х., Кулиш Е.И., Колесов С.В., Монаков Ю.Б. Исследование взаимодействия хитозана с цефазолином // Журнал прикладной химии, 2009, Т.82, №5, с.347-349.
4. Мударисова Р.Х., Кулиш Е.И., Ершова Н.Р., Колесов С.В., Монаков Ю.Б. Изучение комплексообразования хитозана с антибиотиками амикацином и гентамицином // Журнал прикладной химии, 2010, Т.83, № 6, с.1006-1008.

СОДЕРЖАНИЕ

<p>Аmineва Г.Г., Борисова Н.С., Зимин Ю.С., Мустафин А.Г. 3 ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ОКИСЛЕННОГО АРАБИНОГАЛАКТАНА LARIX SIBIRICA С ПРОИЗВОДНЫМИ УРАЦИЛА</p>
<p>Бабаев М.С., Лагунова Е. В. 9 ПОЛУЧЕНИЕ НАНОРАЗМЕРНЫХ ЧАСТИЦ ПОЛИМЕР-КОЛЛОИДНЫХ КОМПЛЕКСОВ</p>
<p>Валиев Д. Р., Шарипова Э.А. 16 ОПТИМИЗАЦИЯ СООТНОШЕНИЯ КОМПОНЕНТОВ ПЕНООБРАЗОВАТЕЛЯ НА ОСНОВЕ АЛКИЛСУЛЬФАТОВ НАТРИЯ, НЕОНОЛА, АЛКИЛАМИДОПРОПИЛБЕТАИНА И ФТОР-ПАВ</p>
<p>Габитов И.Т., Ахметханов Р.М., Кучумова А.Р., Салимгареева Д.С. 22 ИЗУЧЕНИЕ АНТИОКИСЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ НЕКОТОРЫХ ТЕРПЕНФЕНОЛОВ ПРИ ТЕРМООКИСЛИТЕЛЬНОЙ ДЕСТРУКЦИИ ПОЛИВИНИЛХЛОРИДА</p>
<p>Гарифуллина Г.Г., Насретдинова Р. Н. 29 ИТОГИ ЕДИНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО ЭКЗАМЕНА ПО ХИМИИ. МЕТОДИКА ПОДГОТОВКИ ШКОЛЬНИКОВ К ТРУДНЫМ ЗАДАНИЯМ</p>
<p>Зильберг Р.А., Сидельников А.В., Бикмеев Д.М., Кудашева Ф.Х., Майстренко В.Н. 36 КЛАССИФИКАЦИЯ РАСТВОРОВ ЭЛЕКТРОЛИТОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СИСТЕМЫ РАЗДЕЛЕННЫХ ЯЧЕЕК И МОДИФИЦИРОВАННЫХ ПОЛИАРИЛЕНФТАЛИДКЕТОНАМИ ЭЛЕКТРОДОВ</p>
<p>Ишбаева Р.Р., Сагитдинова Х.Ф. 38 РЕАКЦИИ 1, 3- ДИПОЛЯРНОГО ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЯ С -ФЕНИЛКАРБАМОИЛ -N-ФЕНИЛНИТРОНА С НЕКОТОРЫМИ ПОЛИЕНАМИ</p>
<p>Назарова А.Ю., Зинатуллина Р.С., Базунова М.В. 40 ПОЛИМЕРНЫЕ КОМПОЗИТЫ НА ОСНОВЕ УЛЬТРАДИСПЕРСНЫХ ПОЛИЭТИЛЕНА И УГЛЕРОДНЫХ МАТЕРИАЛОВ</p>
<p>Купова О.Ю., Вакулин И.В., Талипов Р.Ф. 43 КВАНТОВОХИМИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ ПРИСОЕДИНЕНИЯ ДИМЕРОВ ФОРМАЛЬДЕГИДА К АЛКЕНАМ ПО РЕАКЦИИ ПРИНСА</p>

<p>Руденко Е.С., Фаттахов А.Х., Гимадиева А.Р., Латыпова Э.Р., Мустафин А.Г., Абдрахманов И.Б. 53 СИНТЕЗ 5-N-АЦЕТИЛАМИНОПРОИЗВОДНЫХ ТРИМЕТИЛУРАЦИЛА 1,3,6-</p>
<p>Туктарова И.Ф., Чернова В.В., Кулиш Е.И. 57 ИССЛЕДОВАНИЕ БИОРАЗЛОЖЕНИЕ ПЛЕНОЧНЫХ ПОКРЫТИЙ НА ОСНОВЕ ХИТОЗАНА С ВКЛЮЧЕННЫМ АНТИБИОТИКОМ ЦЕФАЗОЛИНОМ</p>
<p>Тюрин А. Г., Бирюков А. И. 62 ОСОБЕННОСТИ ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКОГО ПОВЕДЕНИЯ МЕДИ В РАСТВОРАХ СЕРНОЙ КИСЛОТЫ</p>
<p>Хайруллина В.Р., Таипов И.А., Герчиков А.Я., Васильев М.Н., Бегель Х., Зарудий Ф.С. 70 ИЗУЧЕНИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ «СТРУКТУРА-СВОЙСТВО» В РЯДУ АНТАГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРОВ ЛЕЙКОТРИЕНОВ ЛТВ₄ – BLT₁ И BLT₂</p>
<p>Храмцова К.А, Михайлов Г.П. 78 МОЛЕКУЛЯРНО-ДИНАМИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНОЙ ПОДВИЖНОСТИ ХИТОЗАНА</p>
<p>Чернова В.В., Кулиш Е.И., Володина В.П., Колесов С.В. 84 ВЛИЯНИЕ УСЛОВИЙ ФОРМИРОВАНИЯ ПЛЕНОЧНЫХ ОБРАЗЦОВ ХИТОЗАНА НА ПРОЦЕСС ИХ ФЕРМЕНТАТИВНОГО РАЗЛОЖЕНИЯ</p>
<p>Шуршина А.С., Кулиш Е.И., Колесов С.В. 89 РАНЕВЫЕ ПОКРЫТИЯ НА ОСНОВЕ ХИТОЗАНА</p>