

ISSN-1682-0533

Научно-Техническое Общество «КАХАК»

ИЗВЕСТИЯ

Научно-Технического Общества «КАХАК»

2018, № 2 (61)

Алматы, 2018

ИЗВЕСТИЯ НАУЧНО-ТЕХНИЧЕСКОГО ОБЩЕСТВА «КАХАК»

Алматы, 2018 г., № 2 (61)

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Пак И.Т. – заслуженный деятель науки и техники РК,
доктор технических наук, профессор

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Бияшев Р.Г. – доктор технических наук, профессор; **Калтаев А.** – доктор физико-математических наук, профессор; **Мукашев Б.Н.** – доктор физико-математических наук, профессор, академик НАН РК; **Мун Г.А.** – доктор химических наук, профессор, *заместитель главного редактора*; **Огай В.Б.** – кандидат биологических наук; **Сон Э.Е.** – доктор физико-математических наук, профессор, академик РАН (Москва, РФ); **Цой О.Г.** – доктор медицинских наук, профессор; **Цой С.В.** – доктор технических наук, профессор; **Khatskevich V.Kh.** – доктор технических наук, профессор (Нью-Йорк, США); **Kim Byung-Soo** – PhD (Сеул, Республика Корея); **Park Kinam** – PhD, профессор (Уэст Лафейетт, США); **Ю В.К.** – доктор химических наук, профессор, *ответственный секретарь*; **Югай О.К.** – кандидат химических наук, *зам. ответственного секретаря*.

EDITOR-IN-CHIEF

Pak I.T. – Honored Worker of Science and Technology of Kazakhstan,
Doctor of Technical Sciences, professor

THE EDITORIAL BOARD:

Biyashev R.G. – Doctor of Technical Sciences, professor; **Kaltayev A.** – Doctor of Physical and Mathematical Sciences, professor; **Mukashev B.N.** – Doctor of Physical and Mathematical Sciences, professor, NAS RK academician; **Mun G.A.** – Doctor of Chemical Sciences, professor, *Deputy Chief Editor*; **Ogay V.B.** – Candidate of Biological Sciences; **Son E.E.** – Doctor of Physical and Mathematical Sciences, professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russian Federation); **Tsoy O.G.** – Doctor of Medical Sciences, professor; **Tsoy S.V.** – Doctor of Technical Sciences, professor; **Khatskevich V.Kh.** – Doctor of Technical Sciences, professor (New-York, USA); **Kim Byung-Soo** – PhD (Seoul, Republic of Korea); **Park Kinam** – PhD, professor (West Lafayette, USA); **Yu V.K.** – Doctor of Chemical Sciences, professor, *Managing Editor*; **Yugay O.K.** – Candidate of Chemical Sciences, *Deputy Managing Editor*

Учредитель: Научно-техническое общество «КАХАК»

Издается с 1998 г.

Выходит 4 раза в год.

Свидетельство о регистрации издания № 1561-ж от 3 ноября 2000 г.

Выдано Министерством культуры, информатики и общественного согласия Республики Казахстан

Подписной индекс: 74838

Подписку можно оформить в отделениях связи АО «Казпочта».

Подписка продолжается в течение года.

Адрес редколлегии и редакции:

050010, г. Алматы, ул. Пушкина, 125, к. 108.

телефон 8-(727)-2727902, 2916069

e-mail: izv.ntokaxak@mail.ru

Сайт: www.ntokaxak.kz

ISSN-1682-0533

ОБЗОР

МРНТИ 31.25.19; 31.23.15

УДК 547.458.68+541.64

ПОЛИКОНДЕСАЦИОННЫЕ ЦИКЛОДЕКСТРИН-СОДЕРЖАЩИЕ ПОЛИМЕРЫ

Сейлханов Т.М.¹, Ю В.К.², Сейлханов О.Т.¹

¹Кокшетауский государственный университет им. Ш. Уалиханова, Кокшетау

²Институт химических наук им. А.Б. Бектурова, Алматы

Республика Казахстан

email: tseilkhanov@mail.ru

Рассмотрены современные достижения в области синтеза поликонденсационных циклодекстрин-содержащих полимеров. Поликонденсационные методы получения полимеров достаточно просты, не требуют сложного аппаратного оформления. Показано, что в качестве сомономеров чаще всего используется реакционноспособный эпихлоргидрин. Варьирование соотношением реагирующих компонентов, температурой и длительностью реакции позволяет получить как линейные, так и сетчатые полимерные циклодекстрины. Среди поликонденсационных методов фиксации циклодекстринов в полимерной матрице применяется сшивка циклодекстринов с бифункциональными реагентами, такими как диэпоксиды, диизоцианаты, ангидриды и хлорангидриды поликарбоновых кислот, а также сами кислоты. Оказалось, что возможно связывание циклодекстриновых колец на готовых макромолекулярных подложках с образованием как растворимых, так и нерастворимых полимеров. Описаны некоторые области практического применения поликонденсационных циклодекстрин-содержащих полимеров.

Ключевые слова: циклодекстрин-содержащие полимеры, поликонденсация, сшивающие агенты, эпихлоргидрин, диэпоксиды, диизоцианаты, ангидриды и хлорангидриды поликарбоновых кислот.

Поликонденсация жолымен алынған құрамында циклодекстриндері бар полимерлерді синтездеу саласындағы қазіргі кезеңдегі жетістіктері қарастырылған. Полимерлерді алудың поликонденсация әдісі қарапайым, күрделі аппаратуралық ресімдеуді қажет етпейді. Циклодекстриндерді қамтитын полимерлерді дайындаудың ең кең таралған тәсілі - бұл реакциялық белсенді және агрессивті эпихлоргидридті сомономер ретінде қолдану. Реакциялық компоненттердің арақатынасы, температурасы мен реакциясының ұзақтығы көрсетілген мақсаттарға қол жеткізуге мүмкіндік береді. Реакция жағдайларына байланысты сызықты және өзара байланысты полимерлерді алуға болады. Циклодекстриндерді полимерлі матрицаға біріктіру үшін циклодекстриндерді поликонденсациялық әдістері арқылы диэпоксидтер, ангидридтер мен и поликарбон қышқылдарының хлорангидридтері сияқты бифункционалды реагентте мең конденсацияланады, сондай-ақ қышқылдардың өзін қолданылады. Циклодекстриндердің сақиналарың дайын макромолекулярлық матрицаларға біріктіру нәтижесінде ерігіш және ерімейтін полимерлер дайындау мүмкін екен. Поликонденсация жолымен алынған құрамында циклодекстрині бар полимерлердің іс жүзінде қолданылатын кейбір салалары сипатталған.

Тірек сөздер: құрамында циклодекстрині бар полимерлер, поликонденсация, біріктіруші агенттер, эпихлоргидрин, диэпоксидтер, диизоцианаттар, поликарбон қышқылдардың ангидридтері мен хлорангидридтері.

Modern achievements in the field of synthesis of polycondensation cyclodextrin-containing polymers are considered. Polycondensation methods for obtaining polymers are fairly simple, they do not require complicated instrumentation. It has been shown that a reactive epichlorohydrin is most often used as a comonomer. Varying the ratio of the reacting components, the temperature and the duration of the reaction makes it possible to obtain both linear and mesh polymer cyclodextrins. Among the polycondensation methods for fixing cyclodextrins in a polymer matrix, cross-linking cyclodextrins with bifunctional reagents such as diepoxides, diisocyanates, anhydrides and chloroanhydrides chloroanhydrides of polycarboxylic acids, as well as acids themselves, is used. It turned out that it is possible to bind cyclodextrin rings on prepared macromolecular substrates with the formation of both soluble and insoluble polymers. Some areas of practical application of polycondensation cyclodextrin-containing polymers are described.

Keywords: cyclodextrin-containing polymers, polycondensation, crosslinking agents, epichlorohydrin, diepoxides, diisocyanates, anhydrides and chloroanhydrides of polycarboxylic acids.

Циклодекстрин-содержащие полимеры являются новыми и перспективными для применения многофункциональными материалами. Введение в полимерные макромолекулы циклодекстрина (ЦД) и его многочисленных функциональных производных позволит придать макромолекуле высокую биосовместимость и уникальные возможности образовывать комплексы включения, а также мощную функциональную способность, что делает их особенно привлекательными в качестве новых инженерных материалов для биомедицинского применения [1–3].

Создание ЦД-содержащих полимеров является обширной областью полимерной, супрамолекулярной и фармацевтической химии. Интерес к полимерным материалам с циклодекстриновыми группировками растёт в связи с поиском и конструированием супрамолекулярных систем адресной доставки лекарств и генов к клеткам-мишеням [4,5]. Последнее возможно в результате супрамолекулярной самосборки, основанной на принципах молекулярного распознавания, является одним из бурно развивающихся направлений современной химии, приводящей к созданию новых материалов с новыми свойствами [6–8]. Супрамолекулярная самосборка и самоорганизация играют важную роль в формировании вторичных структур белков, ДНК, клеточных мембран, ферментов, вирусов и других биологических систем [9]. Среди известных в настоящее время рецепторов фармацевтических препаратов наиболее предпочтительными являются ЦД, так как они являются сравнительно доступными соединениями и производятся из возобновляемого сырья – крахмала. Важнейшей чертой ЦД является способность к супрамолекулярной самосборке комплексов включения с гидрофобным связыванием молекулы субстрата с полостью молекулы [10–12].

Большой интерес химиков-исследователей, фармацевтов и медиков к созданию ЦД-содержащих полимеров основан на применении при их изготовлении нанотехнологий с получением наноразмерных частиц [4]. Ожидается, что в ближайшем будущем будет создана новая медицина – наномедицина, основанная на использовании наночастиц в качестве лекарственных средств.

ЦД фрагменты в полимерах могут присутствовать в обычной ковалентно-связанной форме со структурными звеньями полимерной матрицы или образовывать супрамолекулярные связи с основными цепями или боковыми ответвлениями полимера, образуя супрамолекулярные полимеры. ЦД-содержащие полимеры обладают различной архитектурой строения: изменяясь от линейного, привитого, блок и разветвлённого до гиперразветвлённого и дендритной формы [4].

Синтез ЦД-содержащих полимеров может быть осуществлён как посредством традиционных методов полимеризации, сополимеризации, поликонденсации и химической модификации готовых высокомолекулярных соединений с формированием случайных, чередующихся, блочных последовательностей, так и путём супрамолекулярной самосборки, основанной на взаимодействиях по типу гость-хозяин (субстрат-рецептор) взаимодействиях. Макроциклы на основе супрамолекулярных полимеров получают как в виде растворов, геля, так и в твердом состоянии. ЦД-содержащие полимеры из-за возможности обратимых взаимодействий по типу «гость-хозяин» обладают комплексом весьма интересных физико-химических свойств, включая чувствительность к внешним раздражителям [13].

Отмечается, что макроциклы на основе супрамолекулярных полимеров могут реагировать на pH изменения, ионный состав раствора, температуру и растворитель. Если обычные традиционные ЦД-содержащие полимеры уже нашли многочисленные применения, то супрамолекулярные олигомеры и полимеры находятся на начальном этапе своего использования. Следует отметить, что большинство супрамолекулярных полимеров имеют ротаксановые или катенановые структуры [14].

В последние годы интерес к супрамолекулярным ЦД-содержащим полимерам одинаково велик как из-за получения новых интригующих топологических структур последних, так и из-за открытия потенциальных областей применения в качестве функциональных материалов. По сравнению с традиционными полимерами, супрамолекулярные полимеры показывают некоторые преимущества при изготовлении обратимых и функциональных материалов.

О большом растущем интересе полимерщиков, органиков, фармацевтов, медиков и инженеров нано- и супрамолекулярных технологий к ЦД-содержащим полимерам свидетельствует ежегодное увеличение опубликованных статей в высокоцитируемых изданиях с описанием способов получения и многочисленных областей их применения.

В последние десятилетия 2000 годов получением и исследованием свойств ЦД-содержащих полимеров активно занимаются Harada A. (Osaka University, Osaka, Japan), Hashidzume A., Miyauchi M. (Japan Science and Technology Agency, Tokyo, Japan), van de Manakker F., Vermonden T., van Nostrum C.F., Hennink W.E. (Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences, Utrecht University, Utrecht, The Netherlands).

В ряд исследователей, внёсших значительный вклад в развитие науки и практики ЦД-содержащих полимеров можно отнести имена: Szejtli J. (Chinoin Pharmaceutical and Chemical Works Ltd., Budapest, Hungary), Zhang J. (Third Military Medical University, Chongqing, China), Ma P.X. (University of Michigan, Ann Arbor, USA), Wintgens V., Layre A.-M., Hourdet D., Catherine Amiel C. (East Paris Institute of Chemistry and Materials Science, Paris, France), Danel C., Azaroual N., Chavarria C., Odou P., Martel B., Vaccher V. (University Lille Nord de France, Lille, France), Renard E., Sebille B. (Universid Paris Val de Mame, Thiais, France).

Впервые ЦД-содержащие полимеры были получены в 1964 г. Solms J. и Egli R.H. поликонденсацией смеси ЦД с эпихлоргидрином в щелочной среде. Авторам удалось получить стабильную смолу с глицерильными мостиками между ЦД-новыми звеньями. Полученные ЦД-содержащие полимеры могли образовывать специфические комплексы включения со многими соединениями [15–17].

ЦД-содержащим полимерам, их получению, исследованиям свойств и применению посвящён ряд обзоров [1–5, 13,14,18–20]. Наиболее важные результаты, полученные в этой области, систематизированы в обзоре Harada A., Hashidzume A., Miyauchi M., опубликованном в книге [20] в 2006 г. Следует отметить, что монографий, охватывающих

весь обширный спектр получения, исследования свойств и выбора областей эффективного применения ЦД-содержащих полимерных материалов на сегодняшний день нет. Получение и свойства ЦД-содержащих полимеров, полученных в более ранние периоды до 1988 г., представлены в небольшом разделе монографии Szejtli J. [21].

Целью настоящего обзора является анализ основных результатов, полученных за период с 2006 г. по 2018 г., в области синтеза поликонденсационных ЦД-содержащих полимерных материалов. Для сопоставительного рассмотрения полученных данных будут также представлены работы, выполненные в более ранние сроки.

Циклодекстринам и их модифицированным производным, их структурам, характеристикам и свойствам посвящены ряд книг [22–27] и много обзорных статей [28–33]. ЦД представляют собой торические циклические олигосахариды, содержащие от шести до двенадцати структурных звеньев глюкозы (рисунок 1).

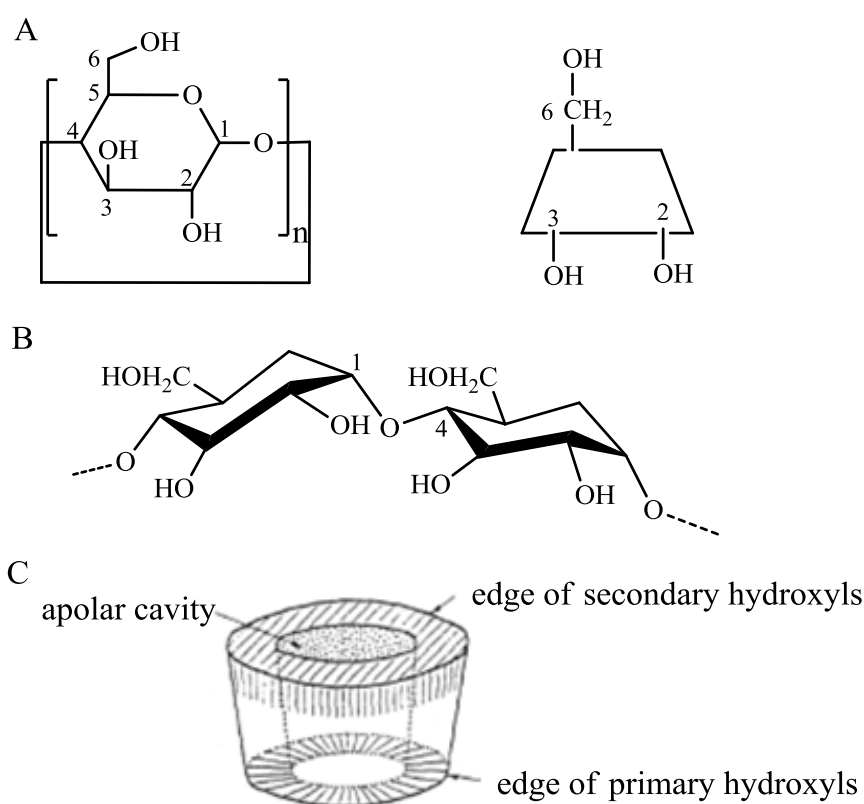


Рисунок 1 – Исходные циклодекстрины (А, цифры указывают систему нумерации, используемую для описания глюкозного кольца); схема соединения двух глюкопиранозных единиц с иллюстрацией α -(1,4)-гликозидной связи и конформации кресла D-глюкопиранозного цикла (В); структура ЦД (С) [22–27]

Элементарные глюкозные звенья находятся в конформации «кресла» и образуют между собой α -(1,4)-гликозидные связи при формировании циклической структуры.

ЦД, содержащие менее шести структурных звеньев глюкозы в цикле, не могут образоваться по стерическим причинам и неизвестны. Хотя циклические ЦД могут содержать до двенадцати единиц глюкозы. При этом идентифицированы, выделены и изучены только три первых гомолога: α -ЦД, циклогексаамилоза; β -ЦД, циклогептаамилоза

и γ -ЦД, циклооктаамилоза, которые состоят из шести, семи и восьми α -1,4-связанных D(+)-глюкопиранозных единицы соответственно (рисунок 2).

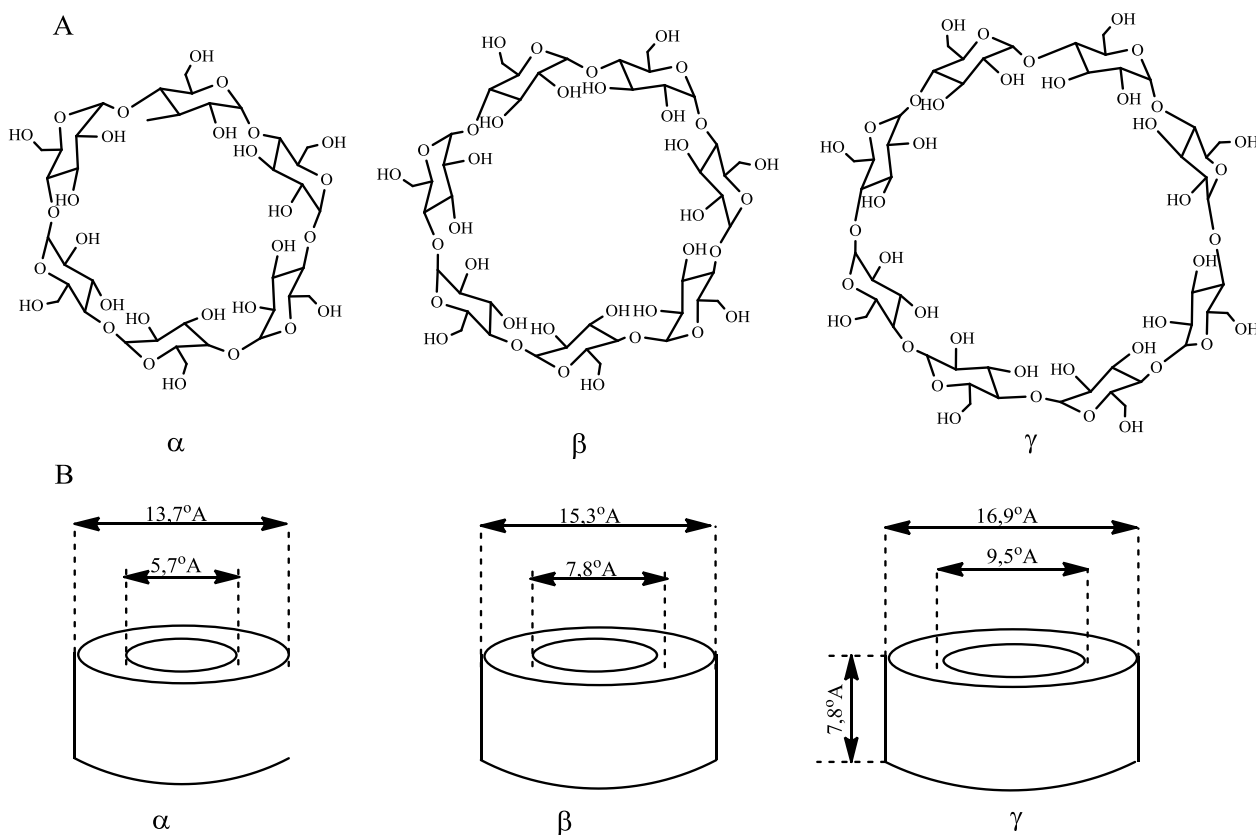


Рисунок 2 – α -, β - и γ -ЦД (A) и их размеры (B) [19–20]

Синтез полимеров можно осуществлять либо из низкомолекулярных соединений – мономеров, либо из высокомолекулярных соединений путём полимераналогичных превращений. Из низкомолекулярных соединений полимеры получают методами поликонденсации и полимеризации. Современный этап развития химии высокомолекулярных соединений определяется созданием новых полимерных материалов, нахождением более эффективных способов синтеза уже известных полимеров.

Одним из путей синтеза ЦД-содержащих полимеров является поликонденсационное введение в макромолекулы ЦД звеньев. Совокупность результатов, полученных в этой области химии высокомолекулярных соединений, свидетельствует о возможности успешного синтеза большого количества новых полимеров на основе ЦД-нов, а также использовании ЦД в качестве исходного материала при получении известных поликонденсационных полимеров, но принципиально новыми методами синтеза.

Среди поликонденсационных методов фиксации ЦД в полимерной матрице часто используется сшивка циклодекстринов с бифункциональными реагентами, такими как диэпоксиды, диизоцианаты, ангидриды, хлорангидриды и сами поликарбоновые кислоты. Возможно также связывание ЦД колец на готовых макромолекулярных подложках. При использовании первого способа образуются как растворимые, так и нерастворимые полимеры. Во втором случае формируются так называемые иммобилизованные циклодекстриновые комплексы.

ЦД можно иммобилизовать путём прививки к любым природным или синтетическим полимерам. Арсенал методов фиксации ЦД на носителях в настоящее время очень широк.

Одним из первых исследователей, получивших ЦД-содержащие полимеры поликонденсацией ЦД-на с эпихлоргидрином в щелочной среде, являются Solms J. и Egli R.H. [15–17]. Сшивая смесь α -, β - и γ -ЦД с эпихлоргидрином в щелочи, авторам удалось получить стабильную смолу с глицерильными мостиками между ЦД звеньями. Отмечается, что полученные ЦД-содержащие полимеры образовывали специфические комплексы включения со многими соединениями. Схема синтеза поликонденсационного полимера и возможные структуры таких полимеров представлены на рисунках 3 и 4.

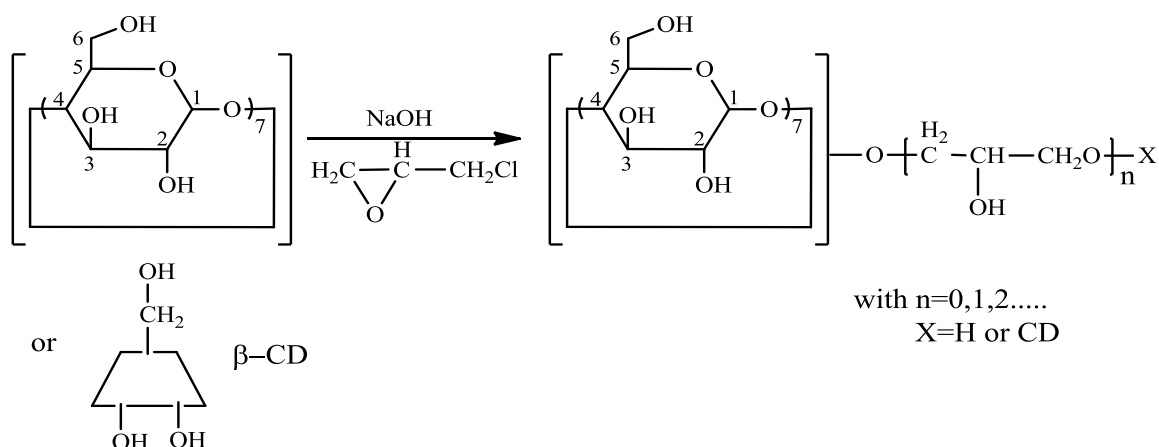


Рисунок 3 – Схема синтеза поликонденсационных ЦД-содержащих полимеров с применением эпихлоргидрина [34]

Развивая поликонденсационный способ введения ЦД в полимерную матрицу, Renard E. и Sebillе B. с сотр. [35, 36] изучили влияние условий поликонденсации ЦД с эпихлоргидрином на структуру образовавшегося полимера и на водорастворимость. В результате регулирования соотношения реагирующих компонентов, концентрации щелочи, времени и температуры конденсации авторы синтезировали ряд водорастворимых полимеров, молекулярная масса которых достигала более 1×10^6 . Особое внимание при управлении поликонденсацией акцентировали на получении ЦД-содержащих полимеров высокой молекулярной массы и водорастворимости. ЦД фрагменты в макромолекулах были определены с помощью ^{13}C ЯМР-анализа и стандартного анализа метилирования полисахаридов.

Fenyvesy E. отмечает [37], что наличие связанных друг с другом ЦД колец позволяет солюбилизатору оказывать гораздо более высокую растворимость, чем исходный циклодекстрин. Это повышение растворимости особенно высоко в случае использования β -ЦД полимера. Комплексы таких полимеров хорошо растворимы; они не осаждаются из раствора и поэтому эти полимеры являются хорошими солюбилизаторами для включенных гостевых соединений.

О получении водорастворимых ЦД-содержащих полимеров поликонденсационным методом сообщается в работе Szejtli J. с сотр. [38]. Изучение влияния молекулярно-массового состава на комплексообразующую способность полимера показало, что низкомолекулярные

фракции образовывали довольно устойчивые комплексы с малыми молекулами-гостями, тогда как высокомолекулярные соединения эффективны при связывании больших молекул субстратов.

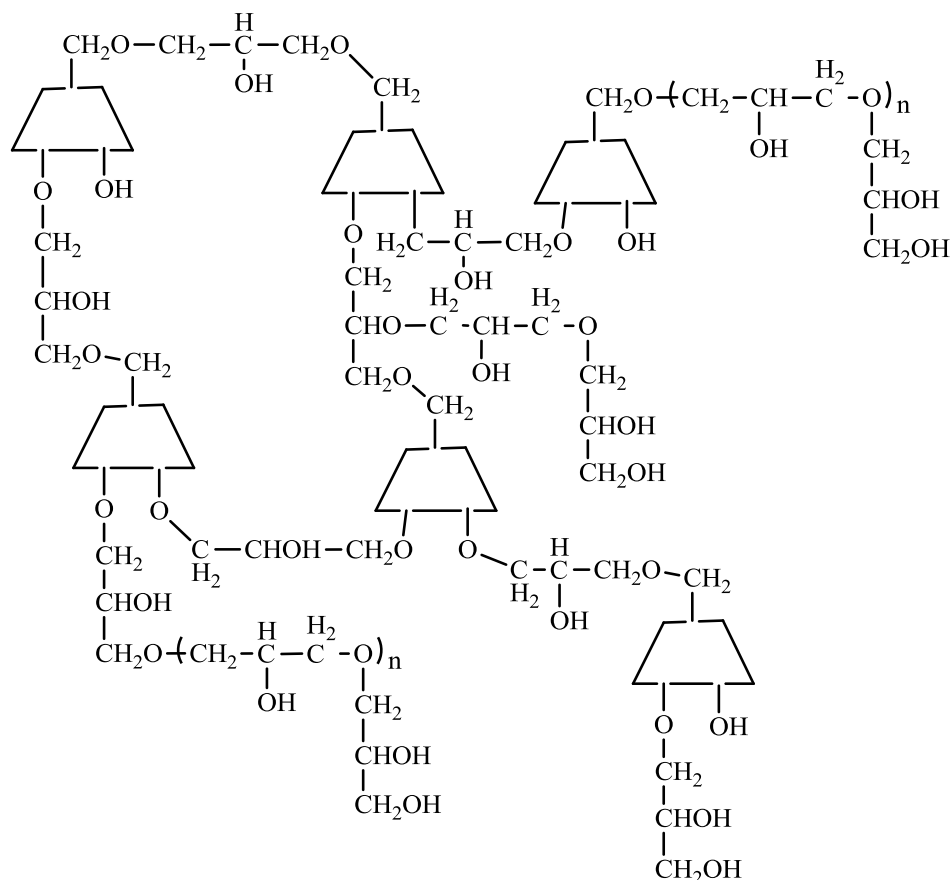


Рисунок 4 – Возможные структуры поликонденсационных ЦД-содержащих полимеров [34]

Поликонденсационные ЦД-содержащие полимеры с использованием эпихлоргидрина получены также Harada A. с сотр. [39]. Показано, что поликонденсационные ЦД-содержащие полимеры при комплексообразовании с маленькими субстратами обладают меньшей устойчивостью по сравнению с низкомолекулярным ЦД, тогда как при комплексообразовании с большими субстратами с двумя гостевыми фрагментами происходит значительное увеличение устойчивости поликонденсационного комплекса в сравнении с ЦД-новыми и полимерными ЦД-акрилатными формами макромолекул.

Suzuki N. с сотр. [40] исследовали поликонденсационные полимеры, полученные по методу Harada A. с сотр. [39]. Некоторые свойства ЦД-содержащих эпихлоргидриновых полимеров представлены в таблице 1.

Для улучшения гидродинамических свойств ЦД-содержащих полимерных адсорбентов, используемых в хроматографии, Wiedenhof N. с сотр. [41] при поликонденсации применили бисер-полимеризацию с получением адсорбентов гладкой и правильной круглой формы. Авторы считают, что такая морфология сорбентов даёт возможность получать воспроизводимые результаты в хроматографических исследованиях. Свойства полученных сорбентов показали правильность научной гипотезы. Смолы демонстрировали способность

к набуханию и термостойкость, их можно было использовать для разделения разных веществ на колонке за счет способности формировать соединения включения с различными субстратами, проиллюстрированное на разделении бензойной и хлорбензойной кислот [42].

Таблица 1 – Свойства ЦД-содержащих полимерных продуктов [39]

Полимер	Содержание циклодекстрина, %	Молекулярная масса
α -ЦД – эпихлоргидрин	61	4700
α -ЦД – эпихлоргидрин	59	1400
α -ЦД – эпихлоргидрин	60	8200
α -ЦД – эфир этиленгликоля с бисэпихлоргидрином	65	3600
β -ЦД – эпихлоргидрин	60	8200
γ -ЦД – эпихлоргидрин	59	7500

Для придания поликонденсационным ЦД-содержащим полимерам повышенного сродства к ароматическим соединениям при поликонденсации α - и β -ЦД с эпихлоргидринами использовали карбоксиметиленовые и сульфопропиленовые производные полисахаридов [43].

Не В.Л. с сотр. [44] улучшили сорбционные свойства к мочеvine поликонденсационных эпихлоргидриновых ЦД-содержащих полимеров путём окисления сшитой полимерной матрицы. Было обнаружено, что новый сорбент обладает более высокой сорбцией мочевины по сравнению с оксикрахмалом и оксигеллюлозой. Сорбенты могут использоваться для удаления избытка мочевины из организма человека с гемоперфузией. Наибольшая ёмкость сорбции мочевины достигала 65,0 мг/г сорбента при 37 °С и рН 7,0 при концентрации мочевины в буферный раствор 1300 мг/л.

Высокая реакционная способность эпихлоргидрина в поликонденсационных процессах использована Velaz I. с сотр. [45] для получения растворимых и сетчатых β -ЦД полимеров путём сшивания β -ЦД-на по схеме, представленной на рисунке 5.

Содержание ЦД-на в растворимых полимерах составляло 39 % и 48 %, в нерастворимых образцах – 65 % и 74 %. Авторы пытались сделать корреляционные зависимости влияния содержания ЦД-на в полимере на сорбционную способность. Установлено, что изменяя условия синтеза, можно индуцировать структурные изменения в гидрогелевых сетях, которые могут улучшить практические характеристики ЦД-полимеров.

С целью создания эффективных улавливающих адсорбентов для летучих органических соединений из газовой фазы Favier I.M. с сотр. [46] подвергли сшиванию эпихлоргидрином низкометилированный β -ЦД. Вариация условий реакций и соотношения реагентов привела к получению растворимых и сетчатых ЦД-содержащих полимеров. Первые результаты показали, что некоторые из синтезированных полимеров являются эффективными адсорбентами толуола из газовой фазы.

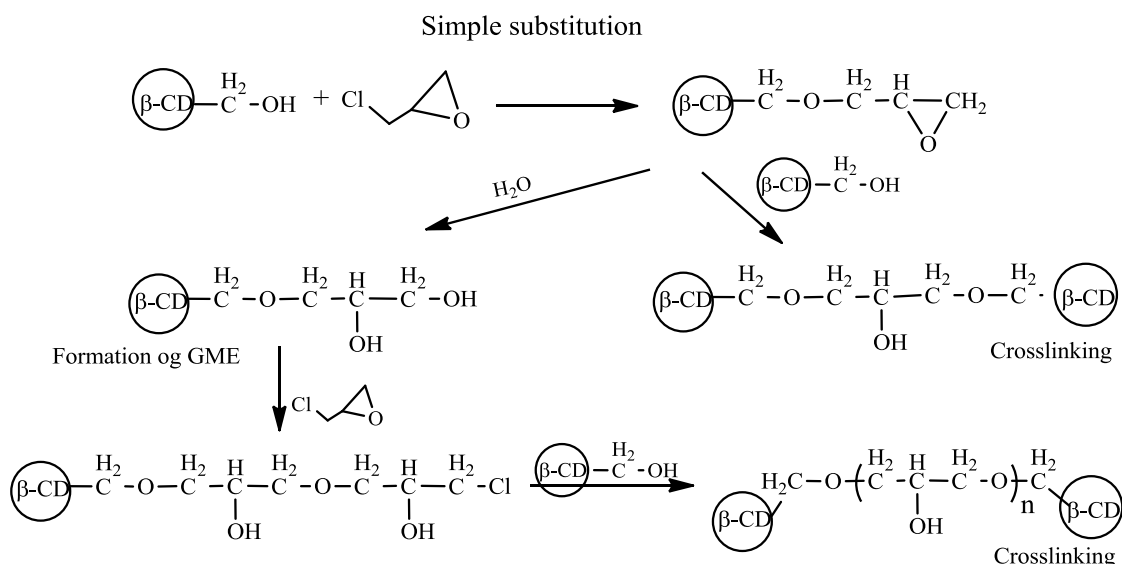


Рисунок 5 – Схема реакции β -ЦД с эпихлоргидрином [45]

Zhang X.M. с сотр. [47] исследовали влияние молекулярных структур и функциональных групп на адсорбционную способность ЦД-содержащих полимеров, синтезированных химической сшивкой НР- β -ЦД, СМ- β -ЦД и АЕ- β -ЦД. Химические структуры соответствующих полимеров и маршрут синтеза полимеров на основе АЕ- β -ЦД представлены на рисунках 6 и 7. Структура полимеров, идентифицированная спектрами FT-IR, показала существование гидроксипропильных, карбоксиметильных и аминогрупп. Исследования адсорбции фуксина на синтезированных полимерах выявило, что виды функциональной группы на полимерах существенно влияют на поглощательную способность. Если полимеры на основе СМ- β -ЦД являлись наиболее эффективными экстрагентами и поглощали 54,6 мг/г фуксина, то адсорбенты на основе АЕ- β -ЦД и НР- β -ЦД извлекали 16,5 и 32,3 мг/г фуксина соответственно.

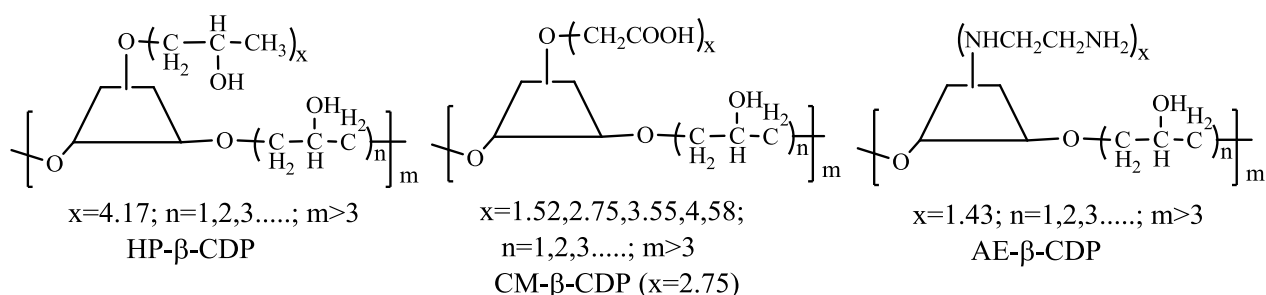


Рисунок 6 – Химическая структура ЦД-содержащих полимеров [47]

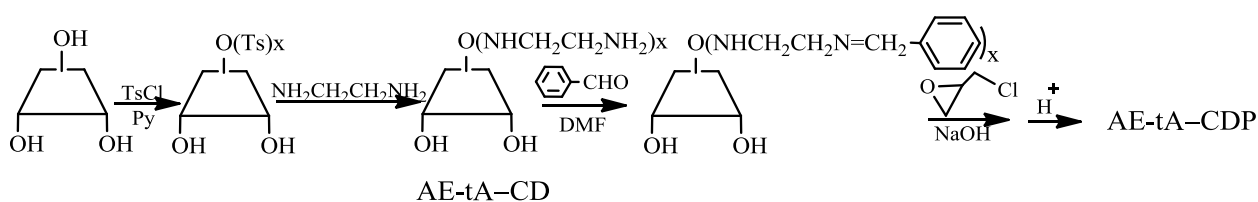


Рисунок 7 – Синтетический маршрут получения полимеров на основе АЕ- β -ЦД [47]

Сшитые эписхлоргидрином гели β -ЦД были модифицированы поли-N-изопропилакриламидом (PIPA) M_n 4900 (рисунок 8) Nozaki T. с сотр. [48].

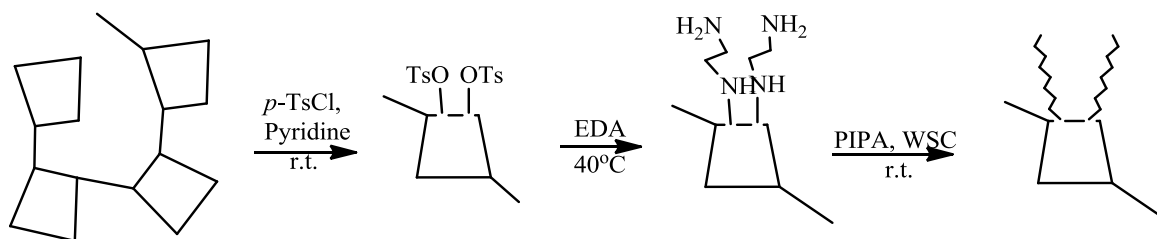


Рисунок 8 – Схема образования ЦД-PIPA полимера [48]

Полученный гель в значительной степени отклонялся от линейной зависимости выше температуры перехода конформации *спираль-глобула* отдельных цепей PIPA. Кроме того, наблюдалась более значительное влияние температуры на стереоселективную адсорбцию фенилаланина на ЦД-PIPA-полимере. Эти результаты предполагают, что адсорбционную способность ЦД-PIPA-полимера, образующего комплексы включения, можно будет контролировать изменением температуры.

Акцентируя внимание на адсорбционных и разделительных свойствах β -ЦД-содержащих полимеров, Zhao D. с сотр. [49] при получении сорбентов вводили в их состав сульфонатные группы. Процесс включал использование в качестве сшивающего агента эписхлоргидрина и в качестве модификатора тирона (1,2-дигидроксibenзол-3,5-дисульфоновая кислота) (рисунок 9).

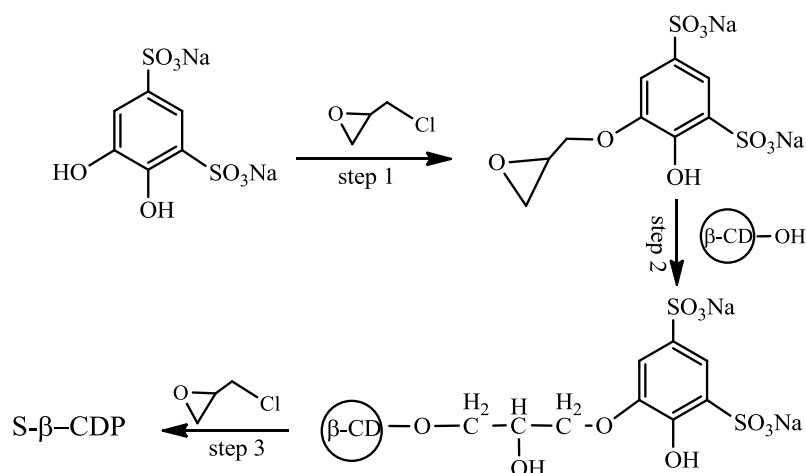


Рисунок 9 – Реакционный механизм получения S- β -ЦД-вого полимера [49]

Для синтезированного S- β -ЦД полимера обнаружено резкое увеличение адсорбционной способности по отношению метиленовому синему и базовому пурпуру в сравнении с полимерами, не содержащими сульфонатные группы.

Следует отметить, что наиболее многочисленные ЦД-содержащие полимеры образованы при использовании в качестве сшивающего агента эписхлоргидрина. В литературе описаны различные области применения сорбентов и в качестве катализаторов на основе ЦД-содержащих полимеров – в медицине, пищевой промышленности и др.

Также для сшивки ЦД часто используются бифункциональные соединения, такие как диэпоксиды, диизоционаты, ангидриды и хлорангидриды поликарбоновых кислот.

В работе [50] с целью изменения гидрофобности некоторых этоксилированных нонилфенолов и трибутилфенолов с поверхностно-активными веществами получены растворимые ЦД полимеры. Полимеры получали сшиванием β -ЦД и его карбоксиметилированных производных как с бисэпоксипропильным эфиром этиленгликоля и бисэпоксипропильным эфиром бутенгликоля в щелочном водном растворе, так и с эпихлоргидрином. Реакционную смесь очищали диализом, содержание ЦД в лиофилизированных продуктах измеряли методом иодометрического титрования восстановленных концевых групп после гидролиза. Содержание карбоксильных групп в карбоксиметилированных ЦД полимерах определяли кислотно-основным титрованием. Среднемассовые молекулярные массы полимерных продуктов, измеренные методом гель-проникающей хроматографии, составляли около 3500–4000. Некоторые характеристики полученных полимеров представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Некоторые характеристики растворимых ЦД-содержащих полимеров [50]

№ пп	Сшивающий агент	COO ⁻ / ЦД, молярное отношение	Содержание ЦД, %
1	эпихлоргидрин	-	64
2	эпихлоргидрин	-	51
3	эпихлоргидрин	1,3	61
4	эпихлоргидрин	2,0	54
5	бисэпоксипропильный эфир этиленгликоля	-	59
6	бисэпоксипропильный эфир этиленгликоля	1,6	57
7	бисэпоксипропильный эфир бутенгликоля	-	66
8	бисэпоксипропильный эфир бутенгликоля	2,0	58

Ступенчатый регрессионный анализ показал, что комплексная способность к образованию поверхностно-активных веществ у полимеров уменьшается с увеличением диаметра гидрофобных субстратов. Свойства сшивающих агентов, используемых для приготовления полимеров, не оказывают существенного влияния на «хозяин-гость» взаимодействия. Присутствие карбоксильных групп в полимерах значительно улучшало устойчивость комплекса.

Сшиванием 2-гидроксипропил- β -ЦД (2-НР- β -ЦД) этиленгликольдиглициловым эфиром в мягких условиях Rodriguez-Tenreiro С. с сотр. [51] удалось создать ЦД-гидрогели с хорошими механическими свойствами и настраиваемой способностью к поглощению и

высвобождению амфифильных лекарственных средств. При этом кажущиеся и усреднённые константы связывания полимерных ЦД в пять раз выше, чем у низкомолекулярных аналогов. Авторы связывают такие изменения наличием полимерной сетки и стерическими затруднениями при гидрофобном включении лекарств в ЦД полости. Кроме того, поли-ЦД показали очень высокие энантиоселективные способности, а также могут быть использованы как эффективные хиральные селекторы. Наиболее эффективные результаты получены при поглощении и высвобождении диклофенака.

Аналогичные исследования по получению гидрогелей для связывания эстрадиола и контроля его высвобождения выше упомянутые авторы [52] провели сшиванием метил-β-ЦД (М-β-ЦД), 2-НР-β-ЦД и сульфобутил-β-ЦД (SB-β-ЦД) диглицидиловым эфиром этиленгликоля в отсутствие и в присутствии гидроксипропилметилцеллюлозы (НРМС) с применением автоклава и без него. Низкая растворимость в воде β-ЦД и высокий анионный характер SB-β-ЦД препятствовали процессу сшивания, поэтому они не использовались для приготовления гидрогелей. Гидрогели, приготовленные на основе М-β-ЦД и 2-НР-β-ЦД извлекали до 24 мг эстрадиола на грамм смолы, что в 500 раз больше, чем количество лекарственного средства, которое может быть растворено в водной фазе. Стадия десорбции эстрадиола из гидрогелей занимала почти неделю.

При получении нанопористых ЦД-содержащих полимеров в виде твёрдых гранул и порошков Ма М. с сотр. [53] конденсировали индивидуальные ЦД-ны с диизоцианатными соединениями при молярном соотношении 1: 8 в сухом растворе ДМФА при 70 °С в течение 16–24 ч (рисунок 10).

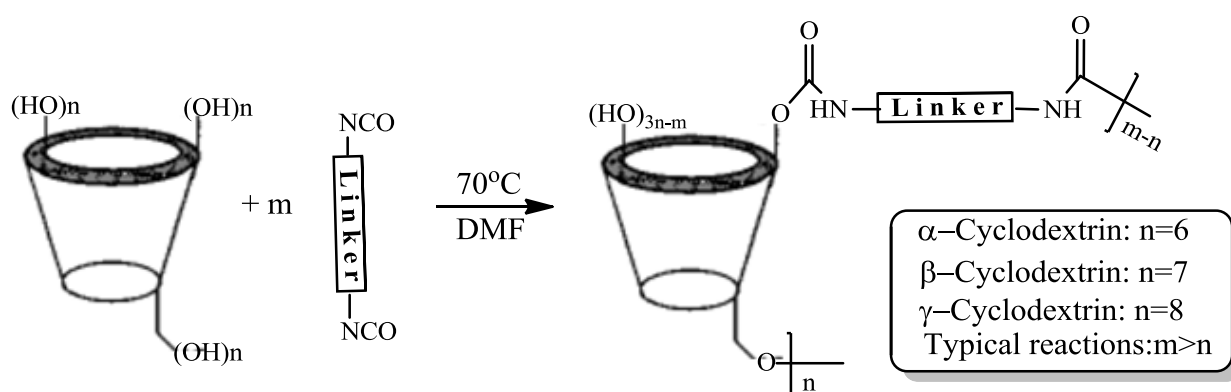


Рисунок 10 - Схема синтеза поликонденсационных ЦД-содержащих полимеров с применением диизоцианатов [53]

В качестве диизоцианатных компонентов использовали гексаметилендиизоцианат и 2,6-диизоцианат толуола. Конденсация протекала со 100 %-ным выходом. Химическое превращение контролировалось с помощью инфракрасной спектроскопии, которая показывала полное исчезновение поглощения при 2270 см^{-1} , характерное для изоцианатной группы. Полученные нанопористые полимеры достигали ёмкости до 40 мг органических веществ на 1 см^3 сорбента.

Основываясь на полученных ранее результаты по синтезу поликонденсационных ЦД-содержащих полимеров, Binello A. с сотр. [54] применили высокоинтенсивный ультразвук при сшивании β-ЦД эпихлоргидрином, дифенилкарбонатом и гексаметилендиизоцианатом. Это привело к существенному сокращению времени реакции и

более узкому распределению размера образующихся частиц. Схемы протекающих процессов представлены на рисунках 11 и 12.

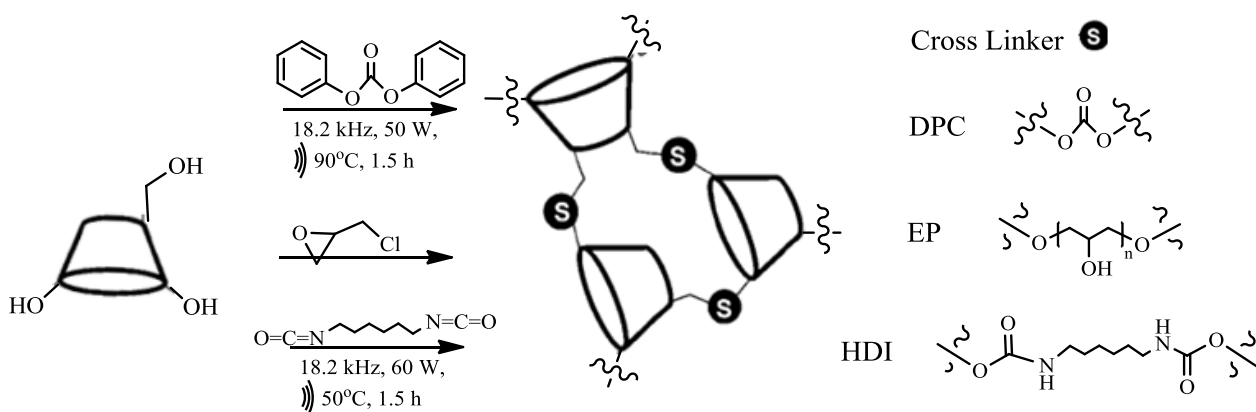


Рисунок 11 – Схема получения нерастворимых сетчатых полимеров [54]

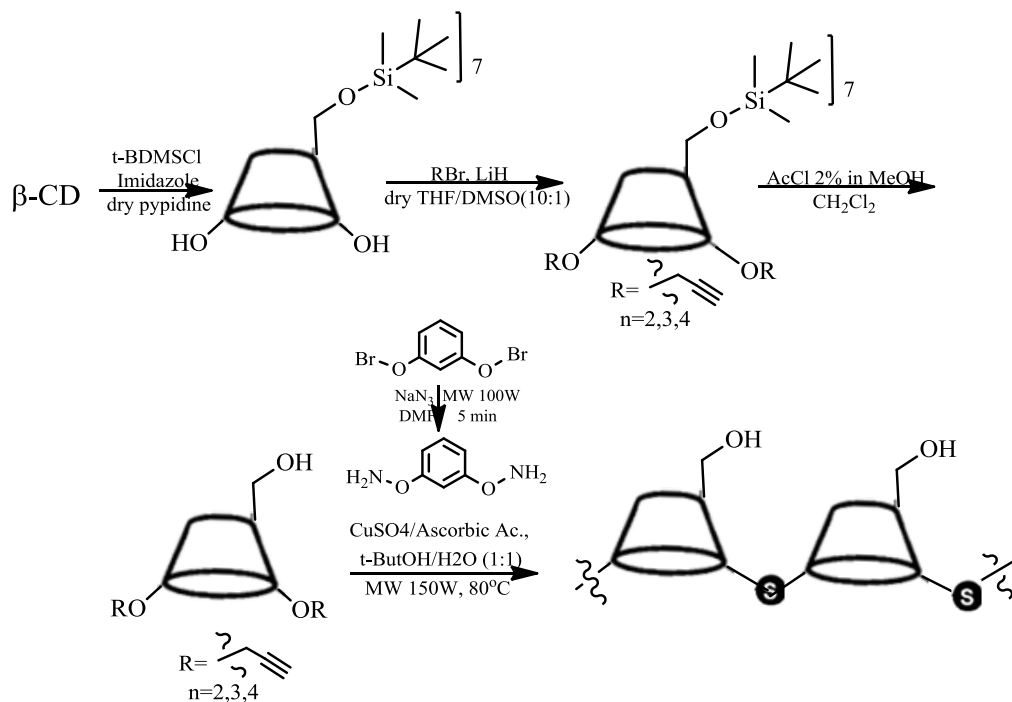


Рисунок 12 – Синтез β -ЦД-АМВ полимера, сшитого через вторичные ОН-группы [54]

Показано, что сетчатые полимеры эффективно секвестрируют нарингин из водных растворов, образуя комплексы включения с препаратом. После этого они могут легко регенерироваться противоточным промыванием этанолом без заметной потери секвестрационной силы. Растворимые полимеры с успехом маскировали запахи цитрусовых, флаваноидов и лимонина.

Tang S. с сотр. [55] получили ЦД-содержащие сетчатые полимеры поликонденсацией β-ЦД с гексаметилендиизоцианатом в сухом пиридине при 65 °С в течение 2 ч. Для получения сшитого полимера реакцию смесь помещали в ацетоновую среду.

Полученные полимеры показывали хорошие результаты при адсорбции ароматических аминокислот из фосфатных буферных сред.

В работе Cadars S. с сотр. [56] ЦД-полимеры были получены конденсацией 3,6-ангидро- α -ЦД-на с гексаметилендиизоцианатом. Авторы считают, что полученные полимерные материалы нового типа имеют ряд привлекательных характеристик в качестве потенциальных экстрагентов хромат- и дихромат-ионов. Эксперименты показали, что экстракция хрома высока и, кроме того, не происходит разрушения полимеров, которые могут быть дополнительно регенерированы. Предполагаемая структура ЦД-полимера представлена на рисунке 13.

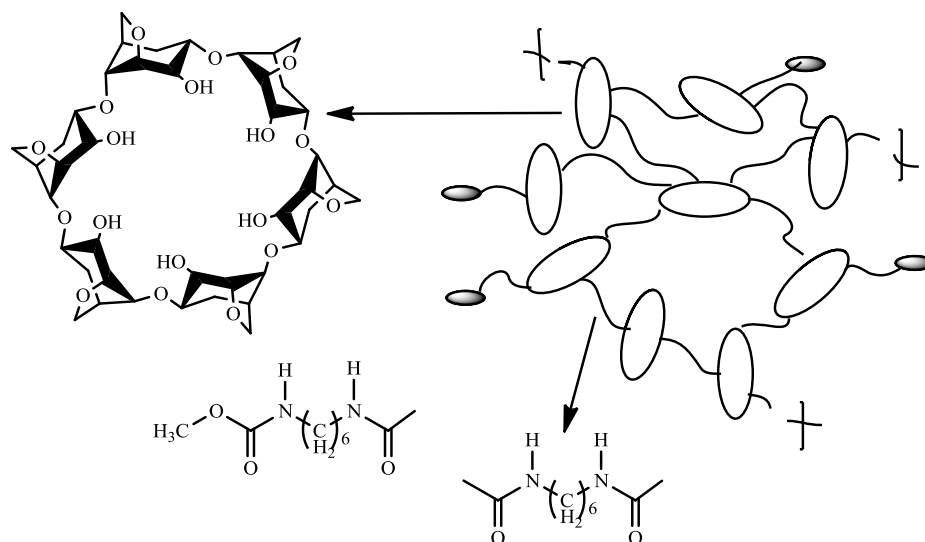


Рисунок 13 – Структура ЦД-полимера [56]

Продолжая стратегию синтеза авторов [56], Gerbaud G. с сотр. [57] конденсировали 3,6-ангидро- α -ЦД с 2,4-диизоцианаттолуолом, 1,4-диизоцианатфениленом, 1,6-диизоцианатгексаном и 1,12-диизоцианатдодеканом в качестве мостиковых составляющих. Вариация размерами и структурой сшивающего агента по стратегии авторов могла изменить величину адсорбционной полости ЦД и соответственно увеличить экстракционную селективность полимеров по отношению к ионам хрома. Структура полученных полимеров была подтверждена данными одно- и двумерной твердофазной ЯМР-спектроскопии и представлена на рисунке 14. Полученные сорбенты рекомендованы авторами для экстракции дихромат-ионов из водных сред.

Arrell M. с сотр. [58] получили нерастворимые полиуретан- β -ЦД полимеры, сшивая циклический полисахарид 2,4-диизоцианаттолуилом. ЦД полимер проявил способность экстрагировать и анализировать в яблочном соке микотоксин (патулин). Патулин – микотоксин, продуцируемый грибами, который загрязняет фрукты, соки и другие сельскохозяйственные товары. Сорбционные свойства полиуретана- β -ЦД оценивали на способность удалять патулин из растворов, включая яблочный сок. Анализ изотермы Фрейндлиха показали, что полимеры обладают степенью неоднородности. Квантовохимические исследования взаимодействия патулина и β -ЦД с использованием полуэмпирического PM3 метода предполагают, что патулин способен связываться с полимером в нескольких вариантах (рисунок 15) с участием межмолекулярных водородных связей.

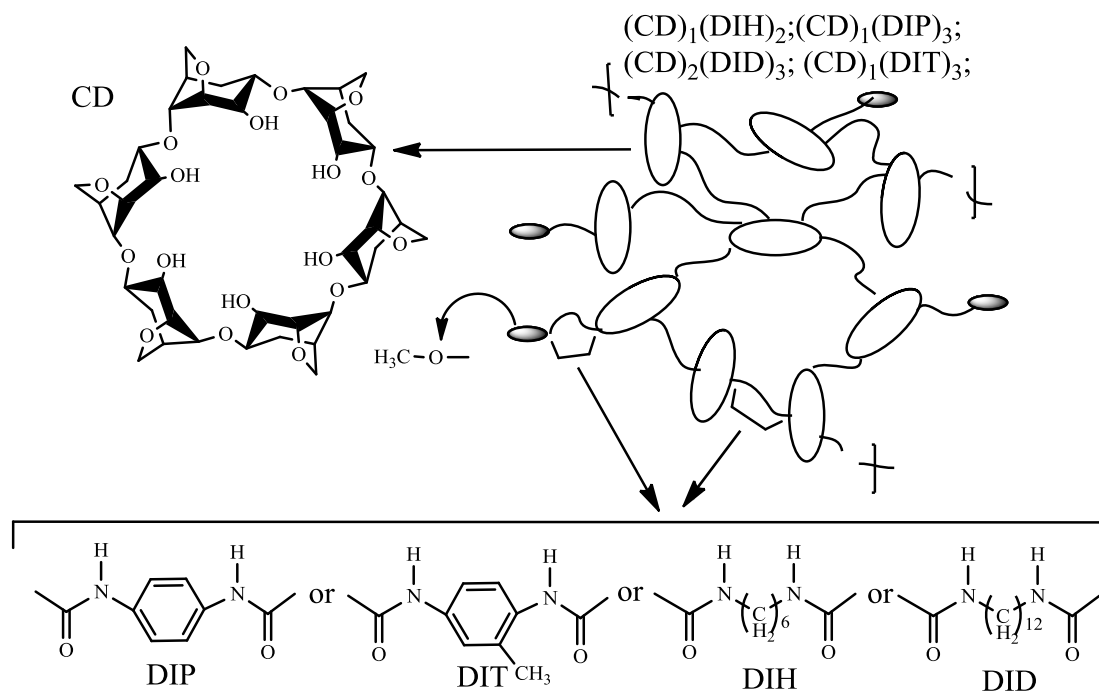


Рисунок 14 – Структура ЦД-полимеров [57]

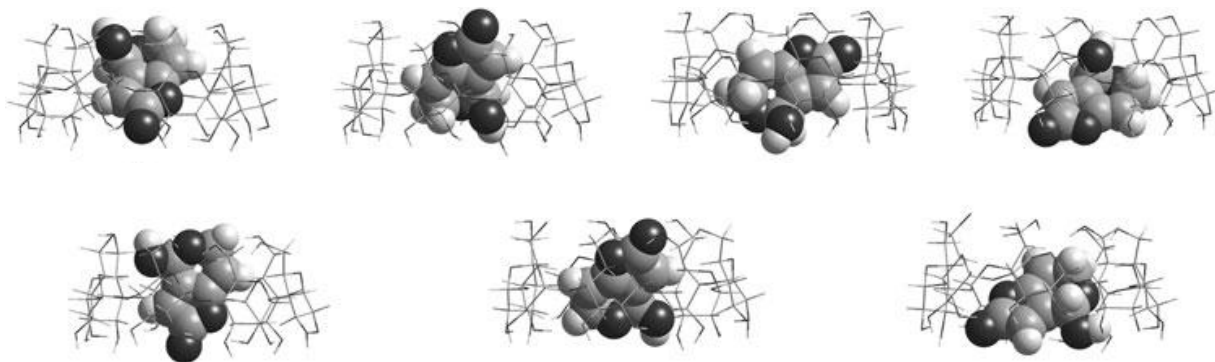


Рисунок 15 – Молекулярные модели, представляющие связывание патулина с β -ЦД, в нескольких вариантах привязки [58]

Ангидриды малеиновой [59] и янтарной [60] кислот использованы для сшивания β -ЦД в безводном ДМФА в присутствии NaH. Girek T. с сотр. полагают, что ЦД легко реагирует с гидридом натрия с депротонированием гидроксильной группы в основном в С-2 положении структурного звена. Параллельно протекает внутримолекулярная нуклеофильная замена у атома С-3 ЦД с превращением в 2,3-эпоксидную группировку ЦД. У полученных полимеров молекулярная масса возрастала по мере повышения температуры до 130 °С, достигая 200000. Позднее полученные полимеры подвергнуты термогравиметрическим и калориметрическим исследованиям [61, 62], которые показали увеличение молекулярной массы полимеров с ростом температуры. Оптимальными соотношениями для получения полимера на основе янтарного ангидрида являются 1 моль β -ЦД на 7 моль ангидрида и 7 моль ДМФА при 100 °С,

тогда как в случае малеинового ангидрида это соотношение составляло 1:4:4 при той же температуре.

Gu Т. с сотр. [63] предложили новый способ получения поликонденсационных ЦД-содержащих полимеров реакцией ангидрида 1,2,4,5-бензолтетракарбоновой кислоты с ЦД-нами. Выбор в качестве сшивающего агента ангидрида 1,2,4,5-бензолтетракарбоновой кислоты аргументируется тем, что полифункциональный сшивающий агент не велик по размерам и устойчивый по структуре. Ангидрид поликарбоновой кислоты имеет четыре функциональные группы и очень прочное ароматическое кольцо в качестве основы и может образовывать сильно сшитый сополимер с ЦД путем этерификации гидроксильных групп ЦД с большим содержанием циклодекстриновых фрагментов. Проведённые эксперименты подтвердили гипотезу учёных. Синтезированные полимеры содержали до 70 мас.% ЦД-на. Большое содержание ЦД в смоле увеличило плотность полимера до 3 г/см³ и привело к уменьшению скорости набухания в воде и органических растворителях. Синтезированный полимер обладал повышенной адсорбционной способностью к молекулам фенилаланина, триптофана и аспартама.

Синтез поли-β-ЦД Flores J. с сотр. [64] осуществляли сшиванием β-ЦД хлорангидридом адипиновой кислоты в сухом ДМФА (рисунок 16).

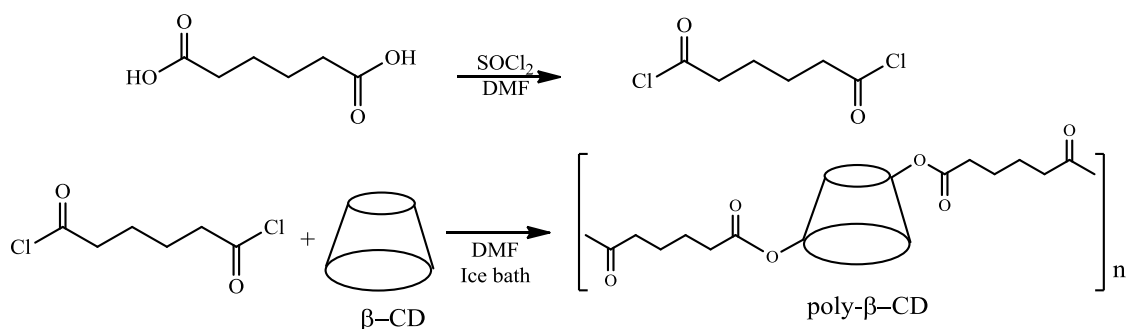


Рисунок 16 – Синтез поли-β-ЦД-на [64]

Полученный полимерный продукт сохранял рецепторные свойства исходного β-ЦД по отношению к некоторым производным фенола. Анализ влияния молярных соотношений реагирующих компонентов показал, что повышение молярного соотношения хлорангидрида с 1:6 до 1:10 по отношению к ЦД приводит к повышенной сшивке полимерной матрицы с последующим уменьшением сорбционной способности полимера. Оптимальные характеристики образующейся полимерной ЦД матрицы наблюдались при соотношении реагентов 1:8. Предложенная авторами структура образованного ЦД-содержащего полимера представлена на рисунке 17.

Martel В. с сотр. [65] для получения ЦД-содержащих полимеров конденсировали нативные ЦД и некоторые их производные с поликарбоновыми кислотами (РСА): лимонной (СТР), 1,2,3,4-бутантетракарбоновой (ВТСА) и полиакриловой (РАА) кислотами. Реакции проводили в безводной среде при температуре 140°C и выше. Предполагаемый авторами механизм конденсации ЦД-нов с поликарбоновыми кислотами представлен на рисунке 18.

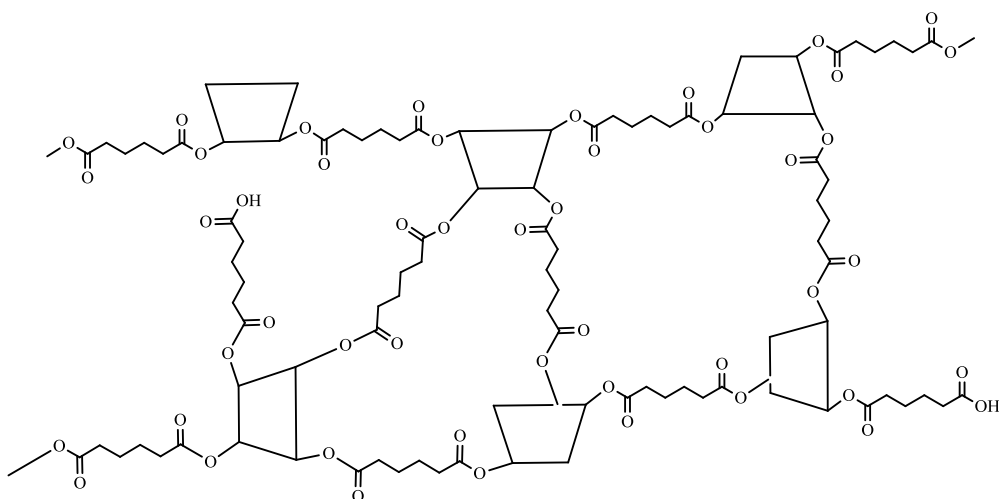


Рисунок 17 – Схематическое изображение связей в поли-β-ЦД [64]

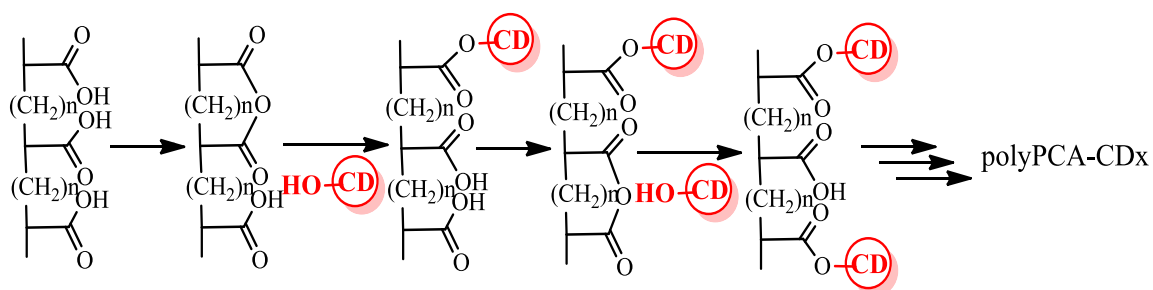


Рисунок 18 – Механизм полиэтерификации поликарбоновых кислот с ЦД при содержании три и более карбоксильных групп ($n=0$ или 1) [65]

Повышенные температуры и длительность реакции, а также высокое содержание поликарбоновых кислот в реакционной смеси способствовали образованию нерастворимых полимеров. В мягких условиях образовывались растворимые полимеры. Влияние на выход растворимых ЦД-содержащих полимеров от природы ЦД представлены на рисунке 19.

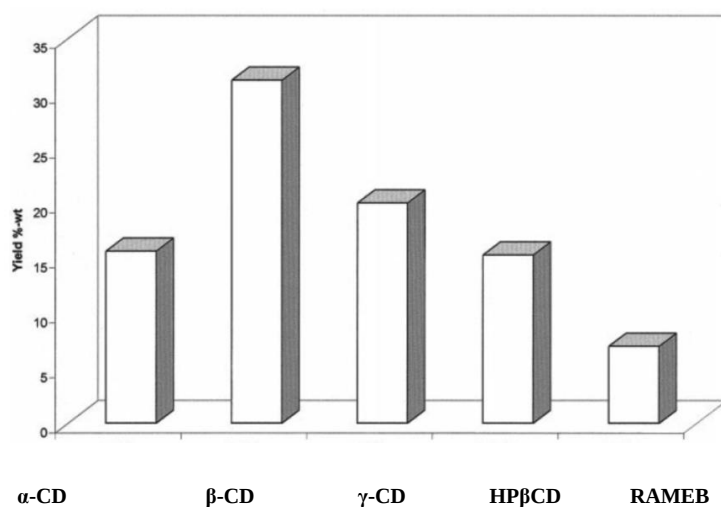


Рисунок 19 – Выход растворимый фракций поли-CTR-ЦД (температура 140 °С, пониженное давление, молярное отношение CTR / ЦД = 5, время реакции - 30 мин) [65]

На рисунке 20 представлена предполагаемая структура образованных в результате полиэтерификации полимеров.

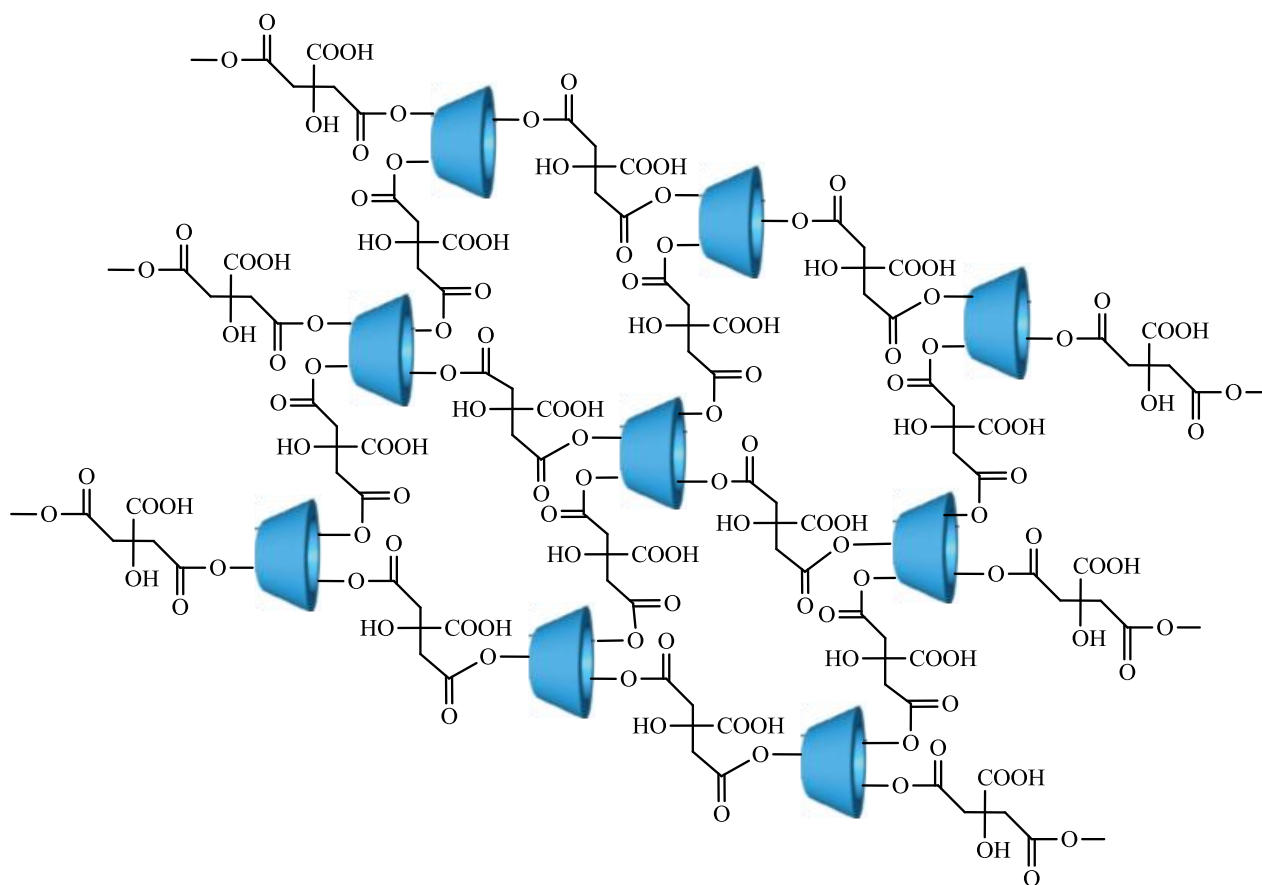


Рисунок 20 – Предполагаемая структура поли-ЦД, полученных при полиэтерификации лимонной кислотой ЦД [66]

Skiba M. с сотр. [67] оптимизировали процедуру синтеза растворимых ЦД-новых полимеров, получаемых конденсацией ЦД-нов лимонной кислотой в присутствии катализатора, описанных в методе Woltrowski M. с сотр. [68]. При сополиконденсации в течение 1 ч при 150 °С выход растворимых полимеров достигал 40 % массовых. Максимальный выход нерастворимого полимера составил 99 % при проведении процесса в течение 2 ч при 170 °С. Полимеры содержали в своём составе сложноэфирные группы, которые нашли подтверждение при проведении ИК-спектроскопии, термогравиметрическом анализе. Учитывая лёгкость изготовления и относительную химическую стабильность сложноэфирной связи, эти полимеры могут быть широко использованы в фармацевтике.

В работе Zhao D. с сотр. [69] сообщается о синтезе нерастворимого β-ЦД-содержащего полимера, полученного на основе β-ЦД-на с использованием лимонной кислоты в качестве сшивающего агента, дигидрофосфата натрия в качестве катализатора и PVA-1799 (коммерческий поливиниловый спирт) в качестве добавки. Механизм синтеза полимера показан на рисунке 21.

Процедура синтеза была проведена в рамках «зеленой технологии», так как ни органические растворители, ни вредные химические вещества не были использованы. Выход β-ЦД полимера после очистки составлял 65 %. набухание в воде составляла 130 %. ИК-Фурье спектры показали, что β-ЦД-полимер содержит сложноэфирные и карбоксильные

группы, которых не присутствовали в исходном полисахариде. Это свидетельствует о том, гидроксильные группы β -ЦД конденсируются с карбоксильными группами лимонной кислоты с образованием трёхмерной полимерной сетки. Наблюдалась чёткая корреляция в ИК-спектрах низкомолекулярного и полимерного ЦД, что свидетельствует о наличии ЦД фрагментов в полимере. Полимерный ЦД проявлял селективную адсорбционную способность по отношению к фенолу и метиленовому голубому.

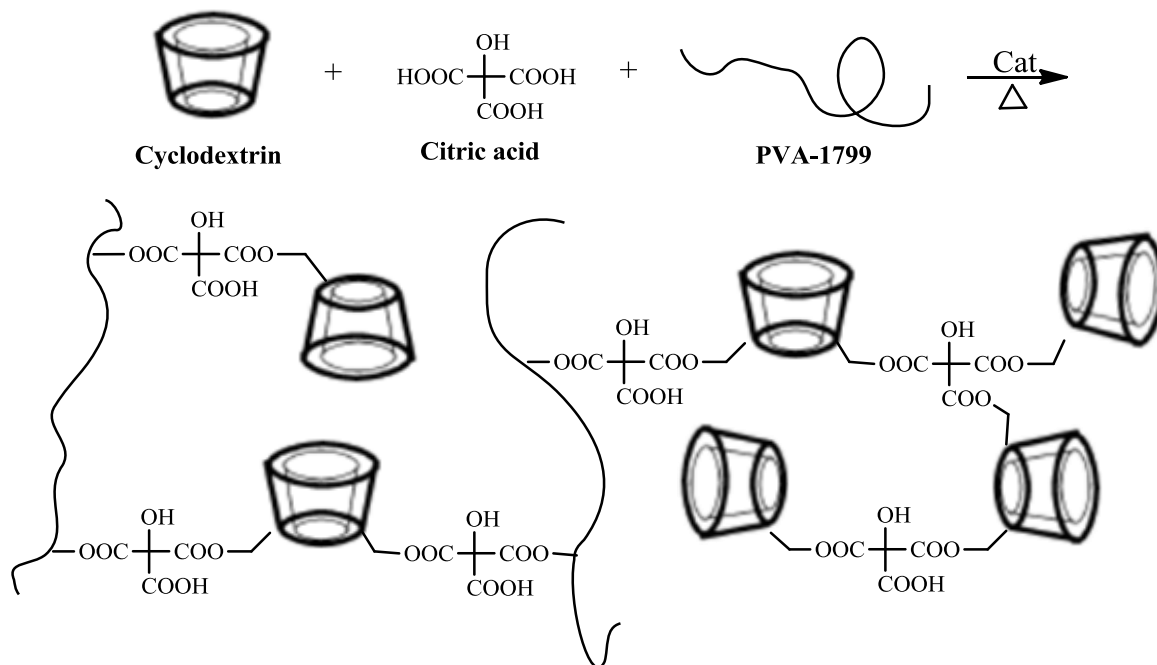


Рисунок 21 – Механизм синтеза β -ЦД-полимера [69]

С целью повышения адсорбционного разделения четырёх фенольных соединений (рисунок 22) Idrissi M.E. с сотр. [70] были получены поли-ЦД-ны взаимодействием β -ЦД с шестью различными функциональными сомономерами: 1,4-фенилендиизоцианатом (PDI), гексаметиленди-изоцианатом (HDI), 2,2-бис(гидроксиметил)пропионовой кислотой (DMPA), дигидроксibenзойной кислотой (DHBA), 1,4-дигидрокси-2-нафтойной кислотой (DHNA) и 2,5-дигидрокситерефталевой кислотой (DHTA) (рисунок 23).

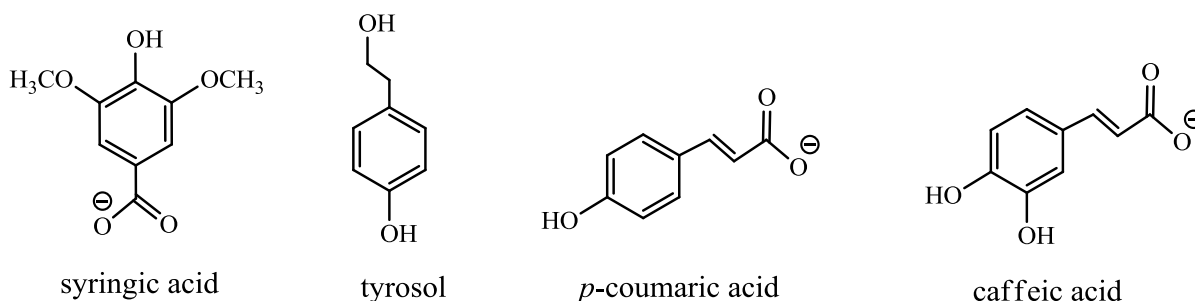


Рисунок 22 – Химическая структура адсорбируемых фенольных соединений на поли-ЦД [70]

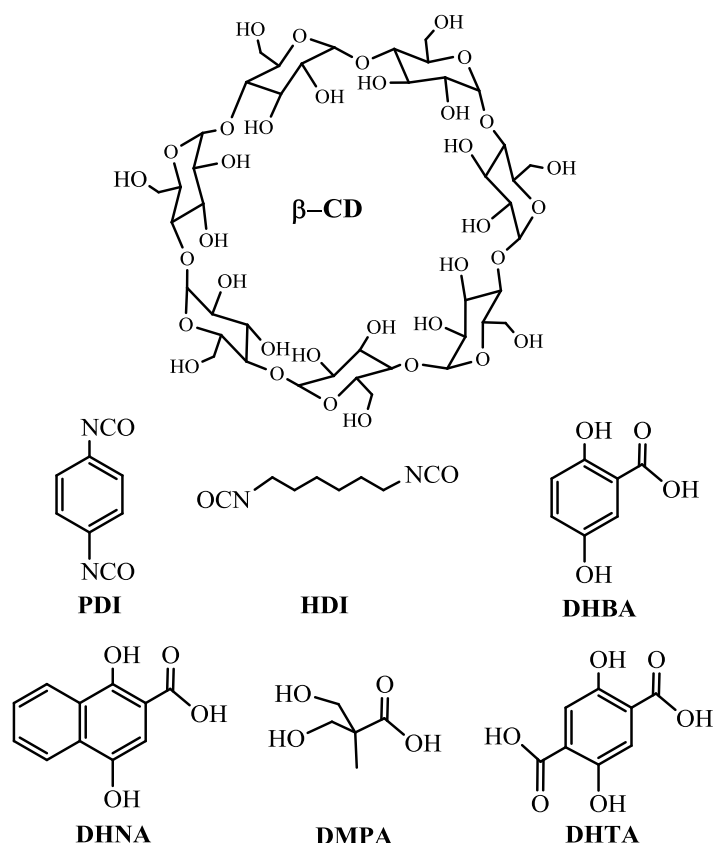


Рисунок 23 – Химическая структура β -ЦД-на и мономеров, образующих поли-ЦД [70]

Вариация при синтезе полимеров длиной сшивающего агента и его концентрацией позволили авторам получить сорбенты с относительно хорошей поглощающей способностью по фенольным соединениям.

Принимая во внимание, что катионные полимеры демонстрируют перспективность для доставки макромолекулярных препаратов *in vitro* и *in vivo*, Gonzalez H. с сотр. [71] получили новые линейные катионные ЦД-содержащие полимеры, предназначенные для доставки макромолекулярных терапевтических средств. Полимеры синтезируются путем сополимеризации дифункциональных аминопроизводных β -ЦД (рисунок 24) с диметилсуберимидатом солянокислым (DMS) и дитиобиссукцинимидилпропионатом (DSP) по схеме, представленной на рисунке 25.

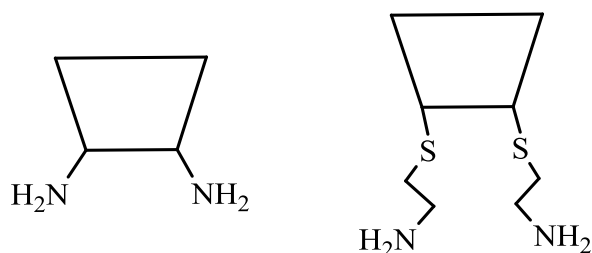


Рисунок 24 – Аминопроизводные β -ЦД [71]

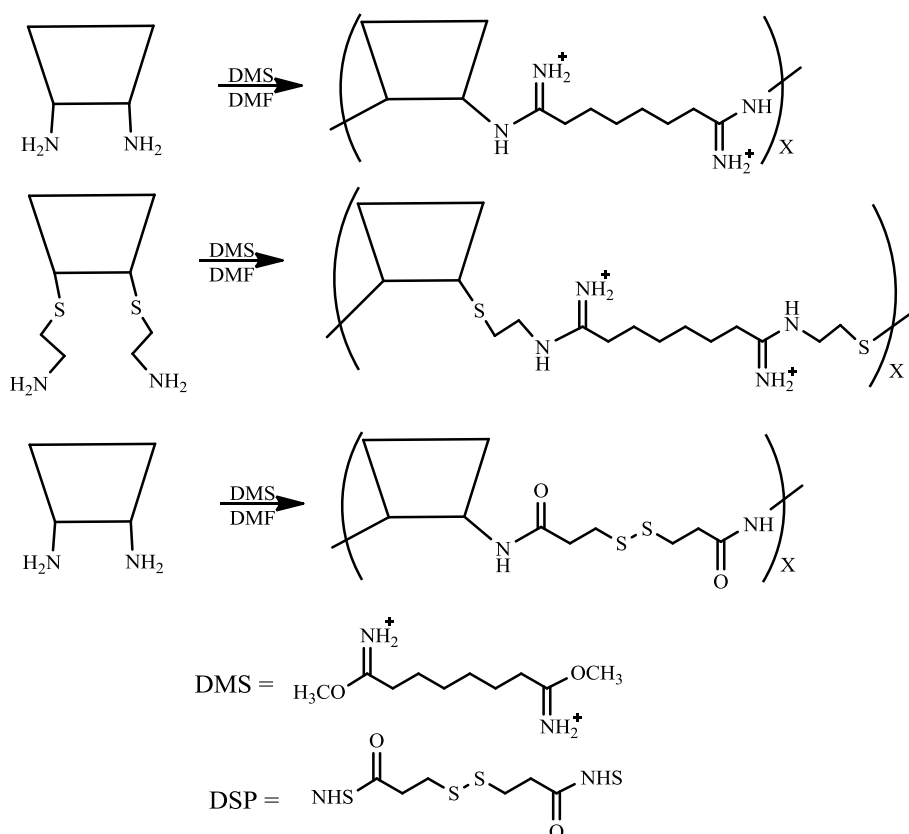


Рисунок 25 – Схема синтеза ЦД-полимеров [71]

Полученные ЦД-полимеры, в большинстве случаев, обеспечивали эффективность *in vitro* трансфекции клеток, оставаясь нетоксичными для организма.

Новые фосфорсодержащие ЦД полимеры были синтезированы в мягких условиях «зеленой химии» Wintgens V. С сотр. [72, 73]. Простая поликонденсация между гидроксильными группами ЦД и нетоксичным триметафосфатом натрия (STMP) в щелочных условиях приводит к образованию растворимых полимеров со структурой, представленной на рисунке 26.

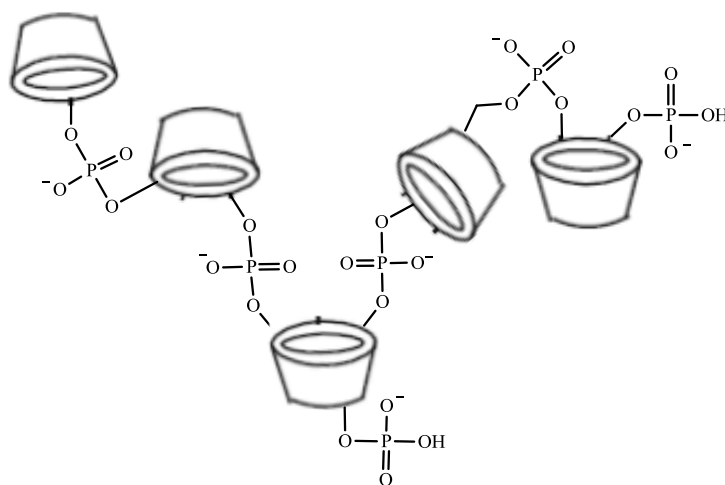


Рисунок 26 – Предполагаемая структура ЦД-полимеров [73]

На рисунке 27 представлен механизм связывания ЦД с помощью STMP с кратким изложением основных предлагаемых шагов [72].

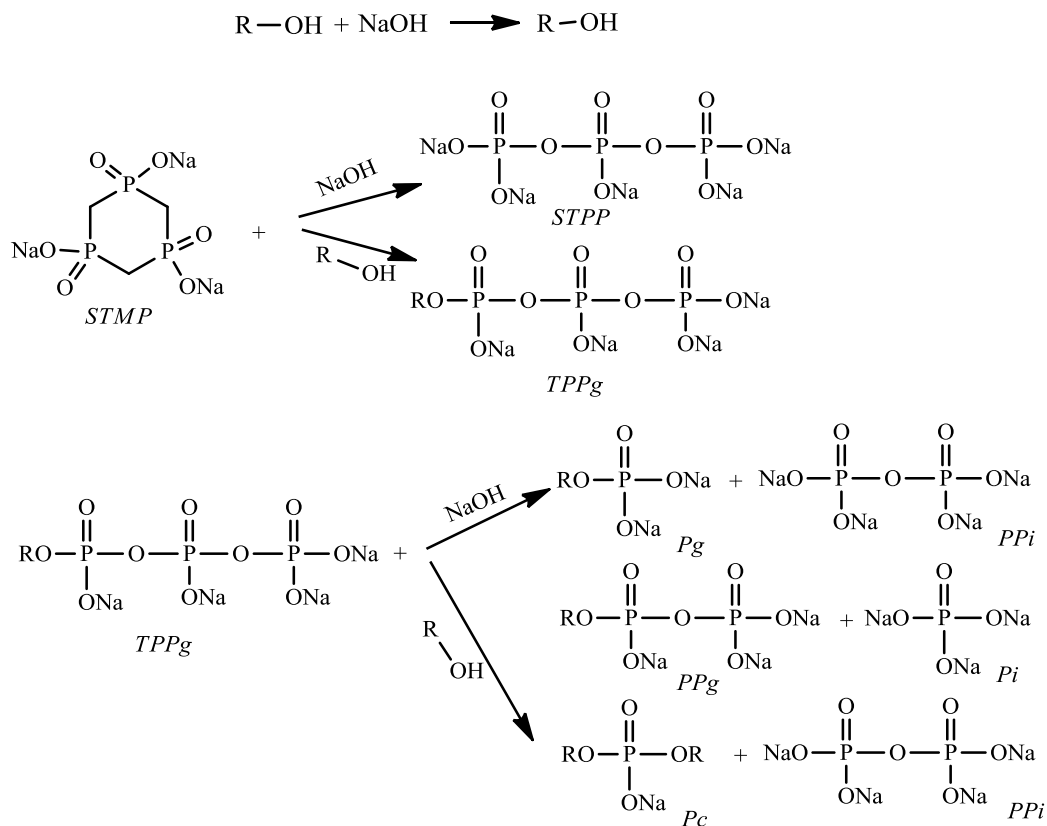


Рисунок 27 – Предполагаемый механизм связывания ЦД-на STMP [72]

Фосфатированные ЦД-содержащие полимеры нетоксичны, проявляли высокое сродство к гидроксиапатитовым поверхностям, которые используются в нанотехнологии в качестве носителей для биоактивных молекул.

Для связывания молекул α - и β -ЦД в сетчатые матрицы Morales-Sanfrutos J. с сотр. [74] предложено использовать сшивающие способности дивинилсульфона (DVS). Электронно-дефицитные двойные связи винилсульфоновых групп в DVS являются реакционноспособными по отношению к OH-группам, присутствующим в полисахаридах, в щелочных условиях. В молекулах ЦД-нов происходит депротонирование OH-групп с образованием алкоксида. Будучи активными нуклеофилами, алкоксидные группы образуют ковалентные связи с электрофильными двойными связями DVS. Авторами исследованы влияния соотношения реагентов и время реакции на содержание всех винилсульфоновых групп. ^1H -ЯМР-анализ показал, что независимо от стехиометрии DVS:ЦД виниловый сигнал исчезал после 7–8 ч реакции при комнатной температуре.

Полученные сорбенты протестированы на сорбционную способность по отношению к фенольным загрязнителям бисфенолу А и β -нафтолу, а также биоактивным соединениям: гормону прогестерона и куркумина. Данные, полученные из экспериментов по включению молекул гостя, показывают, что степень поперечной сшивки оказывает незначительное влияние на образование комплекса включения и больше связаны с размерами ЦД полостей. Сорбционные процессы, основанные на образовании комплексов включения, в целом, описывались изотермой Фрейндлиха.

Поликонденсационный метод получения полимеров достаточно прост, не требует сложного аппаратного оформления. Наиболее распространённым методом при получении ЦД-содержащих полимеров является использование в качестве сомономера реакционноспособного эпихлоргидрина. Варьирование соотношением реагирующих компонентов, температурой и длительностью реакции позволяет получить ЦД-содержащие полимеры. В зависимости от условий реакции возможно получение как линейных, так и сетчатых полимеров. Во многих рассмотренных работах авторами исследуются процессы доступности ЦД группировок в полимере, что весьма важно в дальнейшем использовании поликонденсационных ЦД-содержащих полимеров в таргетированной доставке лекарств к необходимым органам-мишеням.

Литература:

1. Harada A., Takashima Y., Nakahata M. Supramolecular Polymeric Materials via Cyclodextrin–Guest Interactions // *Acc. Chem. Res.* – 2014. – Vol. 47, Issue 7. – P. 2128–2140.
2. Hu Q.-D., Tang G.-P., Chu P.K. Cyclodextrin-Based Host–Guest Supramolecular Nanoparticles for Delivery: From Design to Applications // *Acc. Chem. Res.* – 2014. – Vol. 47, Issue 7. – P. 2017–2025.
3. Wintgens V., Layre A.-M., Hourdet D., Amiel C. Cyclodextrin Polymer Nanoassemblies: Strategies for Stability Improvement // *Biomacromolecules.* – 2012. – Vol. 13, Issue 2. – P. 528–534.
4. Zhang J., Ma P.X. Cyclodextrin-based supramolecular systems for drug delivery: Recent progress and future perspective // *Advanced Drug Delivery Reviews.* – 2013. – Vol. 65, Issue 9. – P. 1215–1233.
5. Rasheed A., Kumar A.S.K., Sravanthi V.V. Cyclodextrins as Drug Carrier Molecule: A Review // *Sci. Pharm.* – 2008. – Vol. 76, Issue 4. – P. 567–598.
6. Farran M.A., Santa Maria D., Garcia M.A., Claramunt R.M., Clarkson G.J. New macrocyclic compounds with naphthyridine units for molecular recognition studies of biotin and urea derivatives // *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* – 2015. – Vol. 81, Issue 1. – P. 57–69.
7. Tan Li.-Li., Yang Y.-W. Molecular recognition and self-assembly of pillarenes // *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* – 2015. – Vol. 81, Issue 1. – P. 13–33.
8. Hayashita T., Yamauchi A., Tong A.-J., Lee J.C., Smith B.D., Teramae N. Design of Supramolecular Cyclodextrin Complex Sensors for Ion and Molecule Recognition in Water // *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* – 2004. – Vol. 50, Issue 1. – P. 87–94.
9. Hou Y., Li S., Sun T., Yang J., Xing P., Liu W., Hao A. Organogels based on β -cyclodextrin system with molecular recognition property // *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* – 2014. – Vol. 80, Issue 3. – P. 217–224.
10. Szejtli J. Cyclodextrins and Their Inclusion Complexes. – Budapest: Akademiai Kiado, 1982. – 296 p.
11. Uekama K., Hirayama F., Irie T. Cyclodextrins Drug Carrier Systems // *Chem. Rev.* – 1998. – Vol. 98. – №5. – P. 2045–2076.
12. Rasheed A., Kumar A.S.K., Sravanthi V.V. Cyclodextrins as Drug Carrier Molecule: A Review // *Sci. Pharm.* – 2008. – Vol. 76, Issue 4. – P. 567–598.
13. Ma X., Tian H. Stimuli-Responsive Supramolecular Polymers in Aqueous Solution // *Acc. Chem. Res.* – 2014. – Vol. 47, Issue 7. – P. 1971–1981.
14. van de Manakker F., Vermonden T., van Nostrum C.F., Hennink W.E. Cyclodextrin-Based Polymeric Materials: Synthesis, Properties, and Pharmaceutical/Biomedical Applications // *Biomacromolecules.* – 2009. – Vol. 10. – №12. – P. 3157–3175.
15. Solms J., Egli K.H. Abstracts Sixth Intern. Congress of Biochemistry. – New York, 1964. – Vol. 2. – P. 180.
16. Solms J., Deuel H. European Food Research and Technology. – 1964. – Vol. 121, Issue 1. – P. 356.

17. Solms J., Egli R.H. Harze mit einschlusshohlrumen von cyclodextrin-struktur // *Helv. Chim. Acta.* – 1965. – Vol. 48, Issue 6. – P. 1225–1228.
18. Harada A., Hashidzume A., Takashima Y. Cyclodextrin-Based Supramolecular Polymers in Advances in Polymer Science. – Berlin Heidelberg: Springer, 2006. – Vol. 201. – P. 1–43.
19. Takashima Y., Harada A. Stimuli-responsive polymeric materials functioning via host–guest interactions // *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* – 2017. – Vol. 88, Issue 3. – P. 85–104.
20. Harada A., Hashidzume A., Miyauchi M. Polymers Involving Cyclodextrin Moieties in Cyclodextrins and their complexes: chemistry, analytical methods, applications / Edited by Dodziuk E. - Weinheim: Wiley-VCH, 2006. – P. 65–92.
21. Szejtli J. Cyclodextrin Technology. – Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1988. – P. 59–78.
22. Bender M.L., Komiyama M. Cyclodextrin Chemistry. – Berlin: Springer, 1978. – 96 p.
23. Szejtli J. Cyclodextrins and their Inclusion Complexes. – Budapest: Akademiai Kiado, 1982. – 296 p.
24. Duchene D. Cyclodextrins and their industrial uses. – Paris: Editions de Sant, 1987. – 448 p.
25. Szejtli J. Cyclodextrin Technology. – Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1988. – 450 p.
26. Duchene D. New trends in cyclodextrins and derivatives. – Paris: Editions de Sant, 1991. – 635 p.
27. Fromming K.H., Szejtli J. Cyclodextrins in Pharmacy. – Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1994. – 225 p.
28. Saenger W. Cyclodextrin Inclusion Compounds in Research and Industry // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* – 1980. – Vol. 19, Issue 5. – P. 344–362.
29. Hinze W.L. Applications of Cyclodextrins in Chromatographic Separations and Purification Methods // *Sep. Purif. Methods.* – 1981. – Vol. 10, Issue 2. – P. 159–237.
30. Clarke R.J., Coates J.H., Lincoln S.F. Inclusion Complexes of the Cyclomalto-Oligosaccharides (Cyclodextrins) // *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* – 1988. – Vol. 46. – P. 205–249.
31. Li S., Purdy W.C. Cyclodextrins and Their Applications in Analytical Chemistry // *Chem. Rev.* – 1992. – Vol. 92, Issue 6. – P. 1457–1470.
32. Shieh W.J., Hedges A.R. Properties and Applications of Cyclodextrins // *J. M. S. Pure Appl. Chem.* – 1996. – Vol. A33, Issue 5. – P. 673–683.
33. Connors K.A. The Stability of Cyclodextrin Complexes in Solution // *Chem. Rev.* – 1997. – Vol. 97, Issue 5. – P. 1325–1357.
34. Crini G., Morcellet M. Synthesis and applications of adsorbents containing cyclodextrins // *J. Sep. Sci.* – 2002. – Vol. 25, Issue 13. – P. 789–813.
35. Renard E., Barnathan G., Deratani A., Seville B. Polycondensation of cyclodextrins with epichlorohydrin. Influence of reaction conditions on the polymer structure // *Macromol. Symp.* – 1997. – Vol. 122, Issue 1. – P. 229–234.
36. Renard E., Deratani A., Volet G., Seville B. Preparation and characterization of water soluble high molecular weight β -cyclodextrin-epichlorohydrin polymers // *Eur. Polym. J.* – 1997. – Vol. 33, Issue 1. – P. 49–57.
37. Fenyvesy E. Cyclodextrin Polymers in the Pharmaceutical Industry // *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* – 1988. – Vol. 6, Issue 5. – P. 537–545.
38. Szeman J., Fenyvesi E., Szejtli J., Ueda H., Machida Y., Nagai T. Water Soluble Cyclodextrin Polymers: Their Interaction with Drugs // *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* – 1987. – Vol. 5, Issue 4. – P. 427–431.
39. Harada A., Furue M., Nozakura S. Inclusion of Aromatic Compounds by a β -Cyclodextrin-Epichlorohydrin Polymer // *Polymer J.* – 1981. – Vol. 13, Issue 8. – P. 777 – 781.
40. Suzuki M., Fenyvesi E., Szilasi M., Szejtli J., Marton K., Zsador B., Sasaki Y. Spectroscopic investigation of cyclodextrin monomer, derivatives, polymers and azo dyes (1) // *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* – 1984. – Vol. 2, Issue 3–4. – P. 715–724.
41. Wiedenhof J., Lammers J.N.J.J., van Panthaleon van Eck C.L. Properties of Cyclodextrins (Part III). Cyclodextrin-Epichlorohydrin Resins: Preparation and Analysis // *Starch.* – 1969. – Vol. 21, Issue 5. – P. 119 – 123.

42. Wiedenhof J. Properties of Cyclodextrins (Part IV). Features and Use of Insoluble Cyclodextrin-Epichlorohydrin-Resins // *Starch*. – 1969. – Vol. 21, Issue 6. – P. 163–166.
43. Lammers J.N.J.J., Koole J.L., Hurkmans J. Properties of Cyclodextrins (Part VI). Water-Soluble Cyclodextrin-Derivatives. Preparation and Analysis // *Starch*. – 1971. – Vol. 23, Issue 5. – P. 167–171.
44. He B.L., Zhao X.B. Study of the oxidation of crosslinked/3-cyclodextrin polymer and its use in the removal of urea. I // *Reactive Polymers*. – 1992. – Vol. 18, Issue 3. – P. 229–235.
45. Velaz I., Isasi J.R., Sanchez M., Uzqueda M., Ponchel G. Structural characteristics of some soluble and insoluble β -cyclodextrin polymers // *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* – 2007. – Vol. 57, Issue 1. – P. 65–68.
46. Favier I.M., Baudalet D., Fourmentin S. VOC trapping by new crosslinked cyclodextrin polymers // *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* – 2011. – Vol. 69, Issue 3–4. – P. 433–437.
47. Zhang X.M., Peng Ch.S., Xu G.C. Synthesis of modified β -cyclodextrin polymers and characterization of their fuchsin adsorption // *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* – 2012. – Vol. 72, Issue 1–2. – P. 165–171.
48. Nozaki T., Maeda Y., Kitano H. Cyclodextrin Gels Which Have a Temperature Responsiveness // *J. Polym. Sci. Polym. Chem.* – 1997. – Vol. 35, Issue 8. – P. 1535–1541.
49. Zhao D., Zhao L., Zhu Ch.-Sh., Wang J., Lv X.-H. A novel β -cyclodextrin polymer modified by sulfonate groups // *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* – 2012. – Vol. 73, Issue 1–4. – P. 93–98.
50. Cserhati T., Fenyvesi, E., Szejtli, J. Interaction of Nonylphenyl and Tributylphenyl Ethylene Oxide Ionic Surfactants with Highly Soluble Cyclodextrin Derivatives // *J. Polym. Sci. Polym. Chem.* – 1992. – Vol. 14, Issue 2. – P. 181–188.
51. Rodriguez-Tenreiro C., Alvarez-Lorenzo C., Rodriguez-Perez A., Concheiro A., Torres-Labandeira J. New cyclodextrin hydrogels cross-linked with diglycidylethers with a high drug loading and controlled release ability // *Pharmaceutical Research*. 2006. – Vol. 23, Issue 1. – P. 121–130.
52. Rodriguez-Tenreiro C., Alvarez-Lorenzo C., Rodriguez-Perez A., Concheiro A., Torres-Labandeira J. Estradiol sustained release from high affinity cyclodextrin hydrogels // *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. – 2007. – Vol. 66, Issue 1. – P. 55–62.
53. Ma M., Li D. New organic nanoporous polymers and their inclusion complexes // *Chemistry of Materials*. – 1999. – Vol. 11, Issue 4. – P. 872–874.
54. Tang S., Kong L., Ou J., Liu Y., Li X., Zou H. Application of cross-linked β -cyclodextrin polymer for adsorption of aromatic amino acids // *Journal of Molecular Recognition*. – 2006. – Vol. 19, Issue 1. – P. 39–48.
55. Girek T., Shin D.-H., Lim S.-T. Polymerization of β -cyclodextrin with maleic anhydride and structural characterization of the polymers // *Carbohydrate Polymer*. – 2000. – Vol. 42, Issue 1. – P. 59–63.
56. Cadars S., Foray M.-F., Gadelle A., Gerbaud G., Bardet M. High-resolution solid-state ^{13}C NMR study of per(3,6-anhydro)- α -cyclodextrin based polymers and of their chromium complexes // *Carbohydrate Polymer*. – 2005. – Vol. 61, Issue 1. – P. 88–94.
57. Gerbaud G., Hediger S., Gadelle A., Bardet M. Synthesis and solid-state NMR study of chromium complexes of per(3,6-anhydro)- α -cyclodextrin based polymers // *Carbohydrate Polymer*. – 2008. – Vol. 73, Issue 1. – P. 64–73.
58. Appell M., Jackson M.A. Synthesis and evaluation of cyclodextrin-based polymers for patulin extraction from aqueous solutions // *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* – 2010. – Vol. 68, Issue 1–2. – P. 117–122.
59. Girek T., Shin D.-H., Lim S.-T. Polymerisation of β -cyclodextrin with maleic anhydride and structural characterization of the polymers // *Carbohydrate Polymer*. – 2000. – Vol. 42, Issue 1. – P. 59–63.
60. Girek T., Kozłowski C.A., Koziol J.J., Walkowiak W., Korus I. Polymerisation of β -cyclodextrin with succinic anhydride. Synthesis, characterisation, and ion flotation of transition metals // *Carbohydrate Polymer*. – 2005. – Vol. 59, Issue 1. – P. 211–215.

61. Girek T., Ciesielski W. Polymerization of β -cyclodextrin with succinic anhydride and thermogravimetric study of the polymers // J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem. – 2011. – Vol. 69, Issue 3–4. – P. 439–444.
62. Girek T., Ciesielski W. Polymerization of β -cyclodextrin with maleic anhydride along with thermogravimetric study of polymers // J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem. – 2011. – Vol. 69, Issue 3–4. – P. 445–451.
63. Gu T., Tsai G.-J., Tsao G. T. Synthesis of rigid cyclodextrin-containing polymeric resins for adsorption // J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem. – 2006. – Vol. 56, Issue 3–4. – P. 375–379.
64. Flores J., Jimenez V., Belmar J., Mansilla H.D., Alderete J.B. Inclusion Complexation of Phenol Derivatives with a β -Cyclodextrin Based Polymer // J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem. – 2005. – Vol. 53, Issue 1–2. – P. 63–68.
65. Martel B., Ruffin D., Weltrowski M., Lekchiri Y., Morcellet M. Watersoluble polymers and gels from the polycondensation between cyclodextrins and poly(carboxylic acid)s: A study of the preparation parameters // Journal of Applied Polymer Science. – 2005. – Vol. 97, Issue 2. – P. 433–442.
66. Danel C., Azaroual N., Chavaria C., Odou P., Martel B., Vaccher C. Comparative study of the complex forming ability and enantioselectivity of cyclodextrin polymers by CE and ^1H NMR // Carbohydrate Polymer. – 2013. – Vol. 92, Issue 2. – P. 2282–2292.
67. Skiba M., Lahiani-Skiba M. Novel method for preparation of cyclodextrin polymers: physico-chemical characterization and cytotoxicity // J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem. – 2013. – Vol. 75, Issue 3–4. – P. 341–349.
68. US 6,660,804 B1. Procédé de fabrication de polymères solubles et insolubles à base de cyclodextrine(s) et/ou de dérivés de cyclodextrine(s) et polymères solubles à base de cyclodextrine(s) et/ou de dérivés de cyclodextrine(s) / Weltrowski M., Morcellet M., Martel B. – 2003.
69. Zhao D., Zhao L., Zhu Ch.-S., Huang W.-Q., Hu J.-L. Water-insoluble β -cyclodextrin polymer crosslinked by citric acid: synthesis and adsorption properties toward phenol and methylene blue // J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem. – 2009. – Vol. 63, Issue 3–4. – P. 195–201.
70. Idrissi M.E., Bacca A.E.M., Frascari D., Corvini Ph.F.-X., Shahgaldian P. Cyclodextrin-based polymeric materials for the specific recovery of polyphenolic compounds through supramolecular host–guest interactions // J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem. – 2017. – Vol. 88, Issue 1. – P. 35–42.
71. Gonzalez H., Hwang S.J., Davis M.E. New Class of Polymers for the Delivery of Macromolecular Therapeutics // Bioconjugate Chem. – 1999. – Vol. 10, Issue 1. – P. 1068–1074.
72. Wintgens V., Dalmas F., Sebillé B., Amiel C. Novel phosphorus-containing cyclodextrin polymers and their affinity for calcium cations and hydroxyapatite // Carbohydrate Polymer. – 2013. – Vol. 98, Issue 1. – P. 896–904.
73. Wintgens V., Dubot P., Volet G., Sebillé B., Amiel C. Phosphorus-containing cyclodextrin polymers: metal cations and hydroxyapatite affinities // J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem. – 2014. – Vol. 80, Issue 1. – P. 101–106.

Поступила 2 июня 2018 г.

ТЕХНИЧЕСКИЕ НАУКИ

МРНТИ 89.57.35

УДК 551.501: 629.195.1

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ МЕТАНА В АТМОСФЕРЕ ПО ТЕРРИТОРИИ КАЗАХСТАНА НА ОСНОВЕ ЧИСЛЕННОЙ ОБРАБОТКИ СПУТНИКОВЫХ ДАННЫХ

Ахмеджанов А.Х., Ахметов Н.Д., Караданов Т.К.

Национальный центр космических исследований и технологий

Алматы, Республика Казахстан

e-mail: model_lab@mail.ru

Рассмотрены особенности определения метана в атмосфере на территории Казахстана по данным космического зондирования. До высоты 200 гПа содержание метана остается практически постоянным, а затем резко уменьшается. На основе уравнения переноса длинноволнового излучения получено соотношение для расчета концентрации метана. В высотном распределении метана по территории Казахстана 2017 года на четырех участках (север, юг, восток, запад) отмечаются малые отклонения. В распределении содержания метана за февраль 2018 года в атмосфере на высоте 700 гПа имеются отдельные локальные максимумы (1913,4 ppb). Получены результаты статистического анализа изменений приземной концентрации метана по территории Казахстана за период 2003-2016 годы. В среднем по территории Казахстана с 2003 года по 2016 год приземная концентрация метана увеличилась на 2,35 %.

Ключевые слова: атмосфера, излучение, оптическая толщина атмосферы, парниковые газы, метан, концентрация, перенос излучения, дистанционное зондирование Земли.

Қазақстан аумағында атмосферадағы метанды анықтаудың кеңістіктік зондтау деректері бойынша ерекшеліктері қарастырылады. 200 hPa биіктігіне дейін метан мазмұны іс жүзінде тұрақты болып қалады, содан кейін күрт төмендейді. Ұзын толқындық сәуле беру теңдеуі негізінде метан концентрациясын есептеу үшін байланыс алынды. 2017 жылы Қазақстан арқылы метанның биіктік таралуы кезінде төрт учаскеде (солтүстік, оңтүстік, шығыс, батыс) шағын ауытқулар байқалады. Метан құрамын бөлу кезінде 2018 жылдың ақпан айына дейін атмосферада 700 гПа биіктікте жеке жергілікті тахіта (1913,4 ppb) бар. Қазақстан территориясындағы метанды беткі концентрациясының 2003–2016 жылдарға арналған өзгерулерін статистикалық талдаудың нәтижелері алынды. Қазақстан аумағында 2003 жылдан 2016 жылға дейін орташа метан концентрациясы 2,35% -ға өсті.

Тірек сөздер: атмосфера, сәулелену, атмосфераның оптикалық қалыңдығы, жылыжай газдар, метан, концентрация, сәулеленуді көшіру, Жерді қашықтықтан зондылау.

The features of determination of methane in the atmosphere on the territory of Kazakhstan from remote sensing data are considered. To the altitude of 200 hPa, the methane concentration remains nearly constant and then decreases sharply. On the basis of the long-wave radiation transport equation, the ratio for the calculation of methane concentration is obtained. In the high-altitude distribution of methane on the territory of Kazakhstan in 2017, there are small deviations in four areas (North, South, East, West). In February 2018, the distribution of methane content in the atmosphere at an altitude of 700 hPa has separate local

maxima (1913,4 ppb). The results of statistical analysis of changes in surface concentration of methane in the territory of Kazakhstan for the period 2003-2016 are obtained. An average, surface methane concentrations increased by 2.35% in Kazakhstan from 2003 to 2016.

Keywords: *atmosphere, shortwave radiation, optical thickness, greenhouse gases, methane, concentration, radiation transfer, remote sensing.*

Увеличение содержания метана в атмосфере способствует усилению парникового эффекта, так как занимает второе место после углекислого газа по эффективности поглощения теплового излучения Земли. Вклад метана в создание парникового эффекта составляет примерно 30 % от величины, принятой для углекислого газа. С ростом содержания метана изменяются химические процессы в атмосфере, что может привести к ухудшению экологической ситуации на Земле. Если молекулы метана попадают в атмосферу, то они вовлекаются в процессы переноса и вступают в химические реакции, которые хорошо известны как качественно, так и количественно. Метан поступает в атмосферу из литосферы, с поверхности Земли и океана [1]. В атмосфере метан не образуется. Этот газ является основным компонентом залежей природного газа, содержится в значительных количествах в месторождениях угля и нефти, является продуктом жизнедеятельности многочисленных микробов, растений и животного мира. Метан оказывает существенное влияние на радиационный баланс атмосферы, в развитии парникового эффекта он в 21 раз активнее углекислого газа. Дальнейшее повышение температуры атмосферы может привести к началу не контролируемого испарения метана со дна Мирового океана и территорий вечной мерзлоты Сибири [2]. Особенно серьезна ситуация с внутриконтинентальными морями, такими как Чёрное, Азовское и Каспий, которые будут прогреваться значительно быстрее, чем весь Мировой океан. Крупномасштабные выбросы метана из донных газовых гидратов могут вызывать огромные оползни морского дна и землетрясения. Учитывая, что газовые гидраты, в основном, располагаются по краям океанических бассейнов, то при изменении глобальной температуры или повышении уровня моря могут возникать региональные подводные землетрясения и цунами. Результаты измерения потоков метана и диоксида углерода в тайге Западной Сибири показали, что наибольшие значения удельных потоков метана наблюдаются на участках леса избыточным увлажнением, а наименьшие значения отмечены в лесах периодического сезонного заболачивания [3].

При спутниковых измерениях состава атмосферы используются два типа геометрии измерений: надирная и касательная (на горизонт планеты). При касательной геометрии может быть достигнуто относительно высокое вертикальное разрешение в зависимости от угловой апертуры спутникового прибора, но наблюдается довольно существенное горизонтальное осреднение извлекаемых из эксперимента характеристик состава атмосферы (200–300 км и более в зависимости от вертикального хода содержания МГС и орбиты спутника). При надирных измерениях имеет место обратная ситуация: вертикальное разрешение составляет 5–10 км и хуже, а горизонтальное может достигать ~2–3 км. Потолок зондирования для дистанционных методов определяется чувствительностью оптической аппаратуры, оптической плотностью в тех или иных полосах поглощения, геометрией измерений. При прочих равных условиях потолок зондирования при касательной геометрии измерений значительно выше по сравнению с надирной схемой, что объясняется существенно большими геометрическими путями при распространении излучения на этих

трассах. Пассивные инструменты дистанционного зондирования измеряют спектр интенсивности излучения в $[\text{Вт}/(\text{м}^2\text{см ср})]$. Переменные атмосферы, определяющие ее состояние, такие как температура или концентрация парниковых газов могут быть восстановлены из данных измерений интенсивности излучения путем решения обратной задачи. Возможность восстановления концентрации исследуемых газов, точность их определения зависят от конструкции измеряющего инструмента (от ширины спектрального диапазона, разрешения, величины радиометрического шума), от поглощательных свойств газа и априорного знания таких параметров, как температурный и влажностный профили и т.д. Прибор должен быть оптимизирован для определенного диапазона спектра, и только газы, имеющие интенсивные линии поглощения в этом диапазоне могут быть восстановлены с достаточной точностью. Одной из характеристик современных сенсоров является оптимальное сочетание спектрального разрешения и соотношения шум/сигнал, что позволяет определять и слабые поглотители. Определение концентрации с помощью спектрального излучения основывается на выборе спектральных каналов, где находится максимальная информация об исследуемом газе не «загрязненная» другими поглотителями. Некоторые каналы не могут быть использованы для этих целей из-за их насыщенности и практически полного поглощения.

Физической основой всех дистанционных методов измерений характеристик газового состава атмосферы является наличие спектрально локализованных полос поглощения разных малых газовых составляющих (МГС), имеющих различную физическую природу. В ближней инфракрасной БИК, инфракрасной ИК и микроволновой (МКВ) областях спектра находятся многочисленные колебательно-вращательные и вращательные полосы поглощения МГС, состоящие из сотен и тысяч отдельных спектральных линий. Постоянно проводятся как новые высококачественные измерения коэффициентов поглощения атмосферных газов и т. д. в УФ- и видимой областях спектра, так и исследования параметров тонкой структуры многочисленных полос поглощения МГС в ИК- и МКВ-областях спектра. С помощью оборудования высокого и сверхвысокого разрешения проведено большое количество лабораторных измерений положений, интенсивностей, полуширин и формы контура линий поглощения в десятках лабораторий различных стран. На основе этих результатов, а также теоретических исследований и расчетов сформирован ряд банков данных параметров тонкой структуры, которые постоянно дополняются и уточняются. На данный момент существуют множество таких банков, например HITRAN (High-resolution TRANsmission), GEISA (Gestion et Etude des Information Spectroscopiques Atmospheriques), ATMOS (Atmospheric Trace Molecule Spectroscopy), DU – база Денверского Университета. Каждая база имеет свой источник, свои характеристики и область применения. Одни были созданы для атмосферных задач, другие для экстремальных высокотемпературных приложений. Базы могут быть созданы в лабораторных условиях для универсального применения или для конкретного сенсора в процессе экспериментов. HITRAN и GEISA относятся к базам, которые были созданы лабораторным путем, для атмосферных приложений. Базы ATMOS и DU созданы путем непосредственных натурных измерений. Так, в версии банка данных HITRAN 2004 представлена информация о параметрах 1734470 спектральных линий 39 важнейших атмосферных газов и МГС, микроволновый, инфракрасный и видимый участки спектра в диапазоне от 0 до 22657 см^{-1} . База GEISA содержит информацию о центрах, интенсивностях, уширениях и сдвигах давлением для 1346256 линий по 42-м газам и охватывает диапазон от 0 до 22656 см^{-1} . Кроме того в базе содержится набор сечений (cross-section) для инфракрасного и ультрафиолетового/видимого участков спектра, а также индексы отражения

аэрозолей. База ATMOS создана на основе измерений инфракрасного солнечного спектра с помощью Фурье-спектрометра. С его помощью были записаны солнечные спектры в диапазоне $380\text{--}4800\text{ см}^{-1}$. Основными задачами, которые ставились при создании этой базы, были идентификация и детальный анализ особенностей стратосферных инфракрасных спектров высокого разрешения. Атлас содержит информацию о более чем 30 молекулах в спектральном диапазоне $700\text{--}000\text{ см}^{-1}$ с разрешением $0,02\text{ см}^{-1}$ и о 15 молекулах в спектральном диапазоне $760\text{--}3100\text{ см}^{-1}$ с разрешением $0,002\text{ см}^{-1}$. Для определения коэффициентов поглощения используется информационная система HITRAN, предназначенная для обеспечения доступа через Интернет к информации о параметрах спектральных линий атмосферных газов и загрязняющих веществ. Система состоит из стандартной базы данных HITRAN [4] и GEISA [5], которая в основном охватывает относительно хорошо изученную инфракрасную область спектра, но распространяется на более широкие спектральные диапазоны от микроволн до ультрафиолета. База данных интернет-портала по молекулярной спектроскопии может содержать списки параметров спектральной линии из разных источников данных. В банке атмосферных данных NASA имеются распределения плотности газов и их содержания в атмосферном столбе, рассчитанные на основе различных моделей. Но пока они покрывают не всю территорию Земли, поэтому актуальной остается задача расчета плотности атмосферных газов, поглощающих тепловое излучение. В работе [6] показано, что значения атмосферного содержания метана, восстановленные с использованием двух последних версий спектроскопической базы данных HITRAN, отличаются почти на 2 %.

Глобальный атмосферный реанализ спутниковых данных (MERRA) осуществляется НАСА (GMAO) на уровне глобального управления, моделирования и ассимиляции спутниковых данных. Цели MERRA-2 заключаются в том, чтобы обеспечить систематизированный, однородный учет глобальной атмосферы и включить дополнительные аспекты климатической системы, включая газовые компоненты и улучшенное представление поверхности Земли. MERRA-2 является одной из первых глобальных реанализов спутниковых данных для ассимиляции космических наблюдений газов и аэрозолей, а также представления их взаимодействия с другими физическими процессами в климатической системе. MERRA-2 предназначена заменить продукт MERRA. Он отражает современные достижения в моделировании атмосферы и усваивании данных. Результаты моделирования распределения метана представлены в работах [7,8]. Эти данные представлены на геопортале Giovanni. На краткосрочных ежедневных выборках по территории Казахстана на ряде участков нет данных. В случае небольших участков в два-три пикселя можно использовать методы интерполяции. Но во многих случаях это большие территории. Поэтому необходимо восстанавливать на этих участках необходимые данные теоретически обоснованными расчетными методами.

В случае длинноволновой радиации можно пренебречь рассеянием и считать, что выполняются условия термодинамического равновесия, при котором основные величины этой системы (температура, давление, объём, энтропия) колеблются возле своих средних значений с небольшими отклонениями при отсутствии сильного внешнего вмешательства. Измеряемое спутниками тепловое излучение, есть сумма всех излучений элементарных слоев атмосферы, характеризующаяся функцией ослабления теплового излучения, зависящая от давления P и температуры $T(p)$, а также от длины волны λ (или частоты ν), на котором фиксируется излучение, угла визирования со спутника.

Интенсивность восходящего теплового излучения в атмосфере в изобарической системе координат можно представить в виде уравнения переноса:

$$\frac{dI_{\uparrow}}{dz} = -\kappa_{\uparrow} I_{\uparrow} + \epsilon_{\uparrow} \quad (1)$$

где $I_{\uparrow}$ – восходящее тепловое излучение,
 $\kappa_{\uparrow}$ – функция Планка,
 p – давление на земной поверхности.

Функция ослабления теплового излучения определяется в виде

$$\kappa_{\uparrow} = \kappa_0 \frac{p}{p_0},$$

где κ_0 – оптическая толщина атмосферы,
 μ – массовый коэффициент поглощения излучения с размерностью [—],
 ρ – плотность газа — , поглощающее излучение.

Измеряемое на спутнике восходящее тепловое излучение (радианс) обозначим $I_{\uparrow}^s$, где h – высота спутника.

Для расчета плотности поглощающего газа соотношение перепишем в следующем виде

$$\frac{I_{\uparrow}^s}{p} = \frac{I_{\uparrow}}{p} \exp\left(-\int_p^p \kappa_{\uparrow} \frac{dp}{p}\right) + \int_p^p \epsilon_{\uparrow} \frac{dp}{p} \exp\left(-\int_p^p \kappa_{\uparrow} \frac{dp}{p}\right) \quad (2)$$

где $I_{\uparrow}$ – интенсивность излучения, измеряемого на платформе спутника с высоты h .

Если разбить на элементарные участки высоту с учетом малого значения оптической толщины атмосферы и угла зондирования близким к надиру, то можно получить систему приближенных уравнений для определения содержания газа CH_4 , поглощающего излучение на высоте h , на разных длинах волн

$$\frac{I_{\uparrow}^s}{p} = \frac{I_{\uparrow}}{p} \exp\left(-\int_p^p \kappa_{\uparrow} \frac{dp}{p}\right) + \int_p^p \epsilon_{\uparrow} \frac{dp}{p} \exp\left(-\int_p^p \kappa_{\uparrow} \frac{dp}{p}\right) \quad (3)$$

Эта система уравнений позволяет определять плотность газа, поглощающего излучение.

На рисунке 1 представлены графики распределения метана по высоте по территории Казахстана за январь и июль 2017 года на четырех участках (север, юг, запад, восток) территории Казахстана. Участки расположены в квадратах со стороной 5°: север 50°–55° с.ш., 66°–71° в.д.; юг 42°–47°; запад 46°–51° с.ш., 49°–54° в.д.; восток 46°–51° с.ш., 78°–83° в.д. На графиках наблюдается общее свойство CH_4 : концентрация метана по высоте мало меняется до высоты 200 гПа (порядка 12 км) и затем резко уменьшается. Сезонные и территориальные изменения в вертикальных профилях метана очень малы.

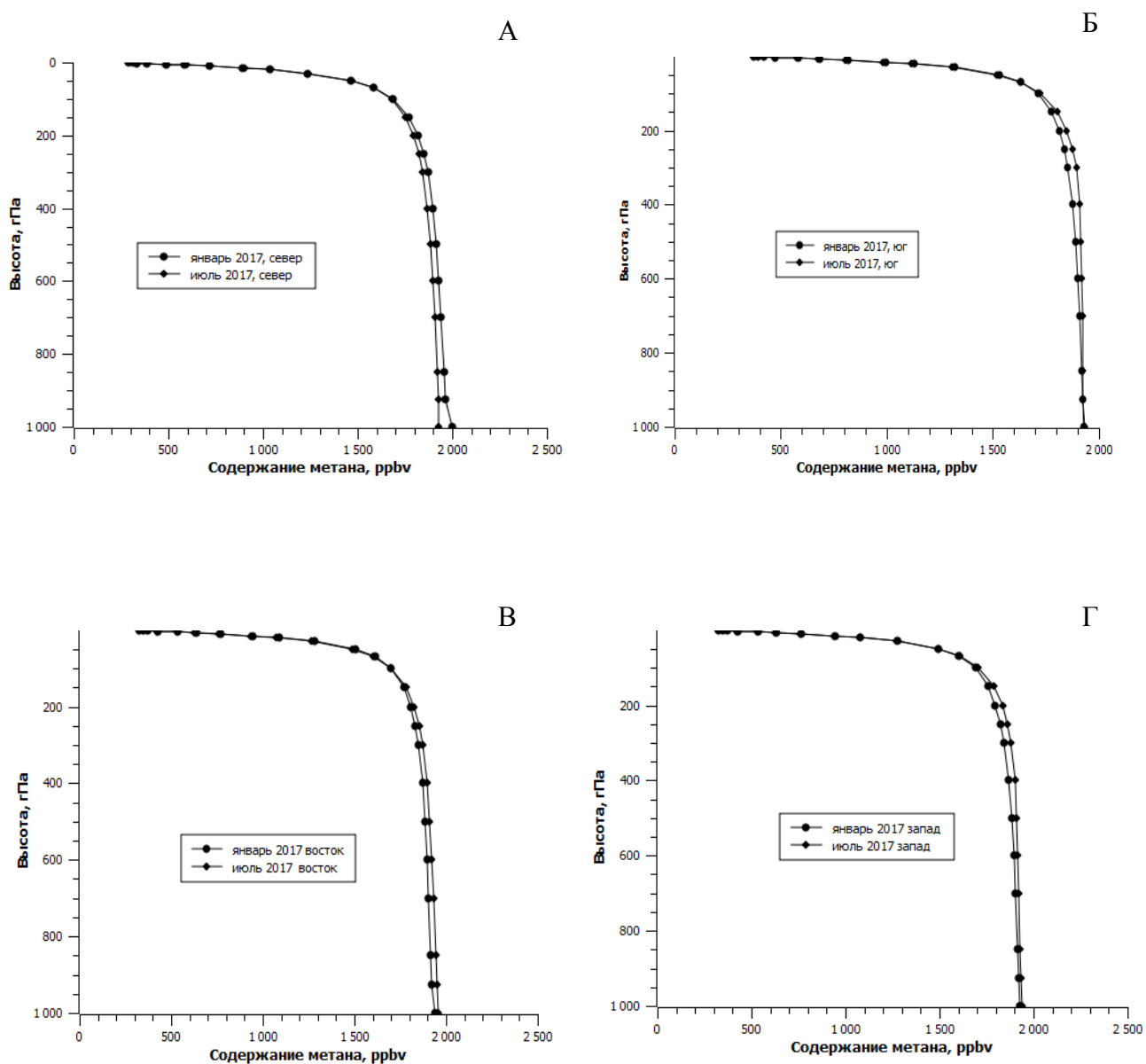


Рисунок 1 – Распределение метана по высоте по территории Казахстана за январь и июль 2017 года на четырех участках территории Казахстана (А – север, Б – юг, В – восток, Г – запад)

С учетом этого свойства метана можно определить концентрацию газа по следующему соотношению:

$$C = \frac{P}{P_0} \cdot C_0$$

Многие параметры последнего соотношения могут быть получены в результате обработки спутниковых данных: температура, давление, измеряемое на спутнике восходящее тепловое излучение называется радианс с размерностью —————

Поглощение атмосферными составляющими можно характеризовать с помощью спектральной зависимости коэффициентов молекулярного поглощения. Спектральный характер молекулярного поглощения, обусловленный сильной изменчивостью коэффициентов молекулярного поглощения, является основанием для допущения селективного поглощения в первом приближении. Вычисление спектральных профилей линий молекул газа основано на линейном методе, который суммирует стандартные формы линий отдельных линий поглощения. Позиции линейного центра и интенсивности регистрируются спектрометрами высокого разрешения в контролируемых лабораторных условиях. Если присутствует некоторое количество атмосферных газов, то с учетом свойства их селективности (избирательности) коэффициент молекулярного поглощения выбранным газом можно записать

где индекс суммирования n — соответствует отдельным линиям поглощения. Таким образом, общий коэффициент молекулярного поглощения в атмосфере представляет собой, в первом приближении, сумму коэффициентов поглощения в отдельных линиях поглощения атмосферного газа. Значения коэффициента поглощения конкретного газа могут быть получены из базы данных HITRAN. Метан интенсивно поглощает тепловое излучение Земли в инфракрасной области спектра на длине волны 7,66 мкм.

Распределение содержания метана за февраль 2018 года в атмосфере на высоте 700 гПа (порядка 3 км) над территорией Казахстана по данным сканера AIRS представлено на рисунке 2, а его расчетный вариант — на рисунке 3. В основном распределение имеет широтный характер. Наблюдаются локальные максимумы концентрации CH_4 (1913,4 ppb).

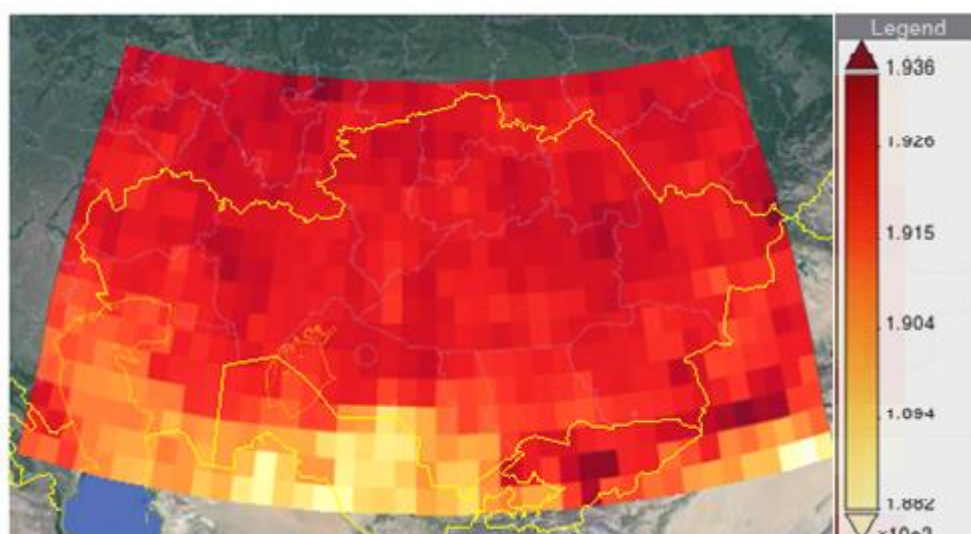


Рисунок 2 – Распределение содержания метана (ppb) на высоте 700 гПа за февраль 2018 года в атмосфере по территории Казахстана

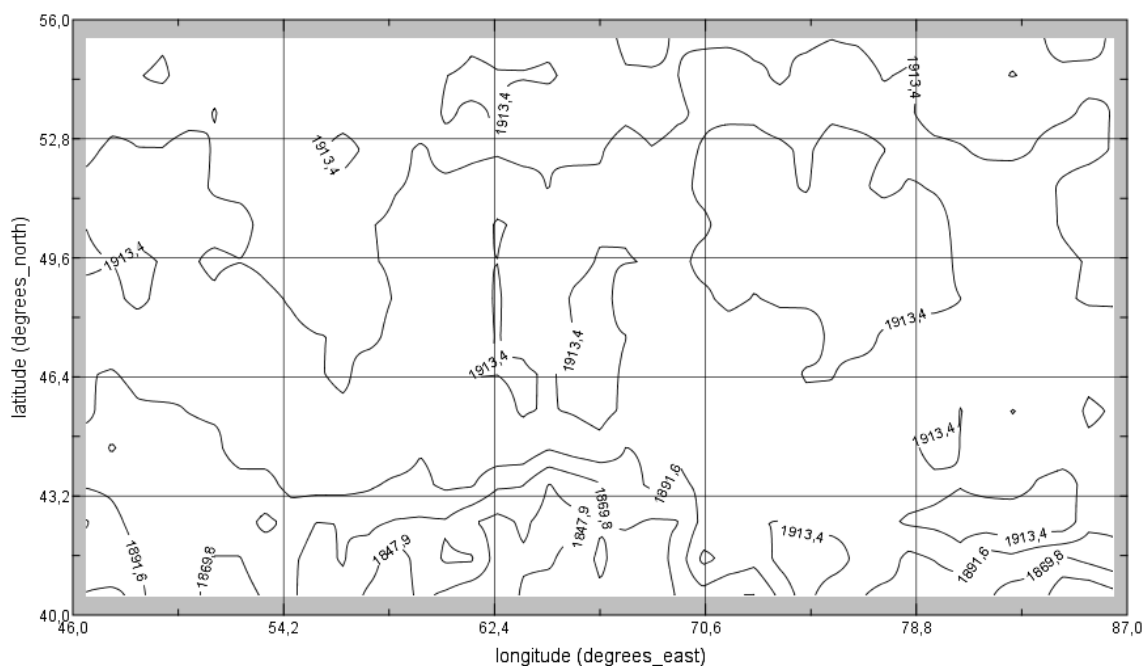


Рисунок 3 – Расчетное содержание метана (ppbv) на высоте 700 гПа за февраль 2018 года по территории Казахстана

Внутригодовые изменения приземного содержания метана в 2015 и 2017 годах показаны на рисунке 4. На графиках с марта по июнь наблюдается уменьшение содержания метана, а с июля по сентябрь – увеличение.

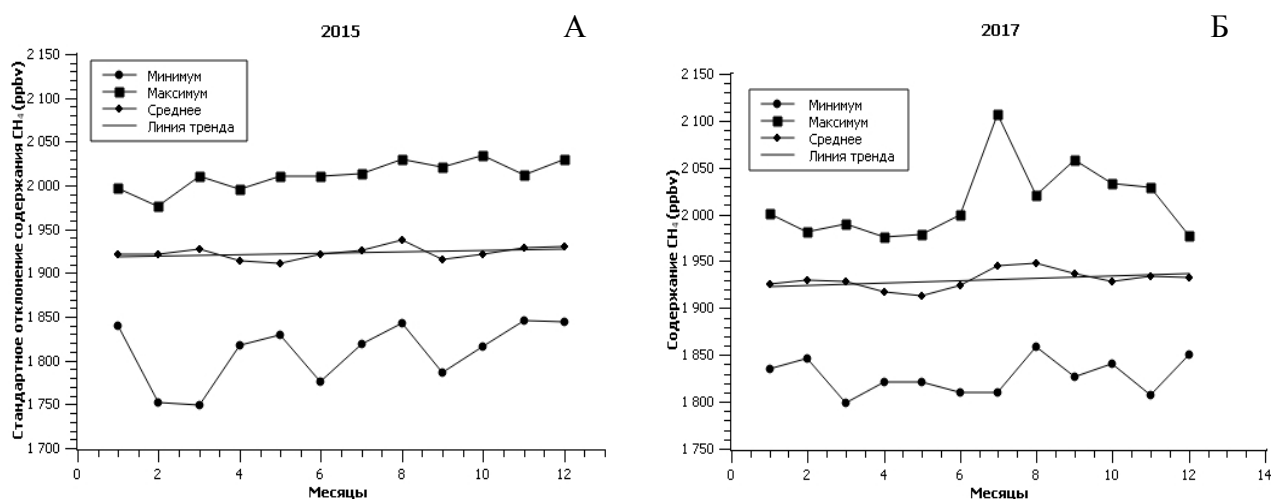


Рисунок 4 – Внутригодовые изменения приземного содержания метана в 2015 (А) и 2017 (Б) годах

Результаты статистического анализа изменений приземной концентрации метана по территории Казахстана за период 2003–2017 годы представлены на рисунке 5. За этот период среднее значение концентрации CH_4 выросло с 1887,281 ppbv до 1931,73 ppbv, минимальное – с

1805,8 ppb до 1870,8 ppb, максимальное – с 1940,9 ppb до 1967,7 ppb. В среднем по территории Казахстана с 2003 года по 2017 год концентрация углекислого газа увеличилась на 2,35 %.

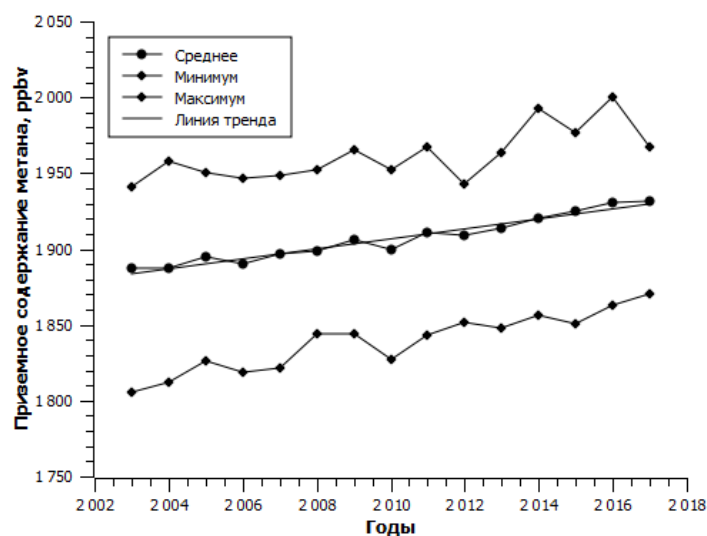


Рисунок 5 – Изменения приземного содержания метана по территории Казахстана за период 2003–2017 годы

Литература:

1. Адушкин В.В., Кудрявцев В.П. Глобальный поток метана в атмосферу и его сезонные вариации // Физика земли. – 2010. – № 4. – С. 78–85.
2. Гракович В.Ф., Токарев Ю.Н., Мельников В.В. Экологические и технологические аспекты энергетической безопасности России / Экология промышленного производства. – 2014. – Вып. 4. – С. 55–61.
3. Глаголев М.В., Ильясов Д.В., Терентьева И.Е., Сабреков А.Ф., Краснов О.А., Максютлов Ш.Ш. Потоки метана и диоксида углерода в заболоченных лесах южной и средней тайги Западной Сибири. // Оптика атмосферы и океана. – 2017. – Выпуск 4. – С 301–309.
4. Rothman L.S., Gordon I.E., Babikov Y., Barbe A., Chris Benner D., Bernath P.F., Birk M., Bizzocchi L., Boudon V., Brown L.R., Campargue A., Chance K., Coudert L.H., Devi V.M., Drouin B.J., Fayt A., Flaud J.-M., Wagner G. The HITRAN2012 Molecular Spectroscopic Database // J. Quant. Spectrosc. Radiat. Transfer. – 2013. – Vol. 130. – P.4–50.
5. Jacquinet-Husson N., Crepeau L., Armante R. The 2009 edition of the GEISA spectroscopic database // J. Quant. Spectrosc. Radiat. Transfer. – 2011. – Vol. 112. – P. 2395–2445.
6. Чеснокова Т.Ю., Ченцов А.В., Рокотян Н.В., Захаров В.И. Определение содержания парниковых газов из атмосферных спектров солнечного излучения с использованием различных спектроскопических данных по линиям поглощения // Оптика атмосферы и океана. – 2015. – В.5. – С. 489–495.
7. Fan S.-M., Rodriguez J.M., Ko M.K.W., Sze N.D. A Time-Dependent Two-Dimensional-Model Study of the Trend in Atmospheric Methane / Biogeochemistry of Global Change. Radiatively Active Trace Gases Selected Papers from the Tenth International Symposium on Environmental Biogeochemistry, San Francisco, August 19–24, 1991. – P. 98–112.
8. Ахмеджанов А.Х., Караданов Т.К., Исаков А.Н. Особенности распределения метана на территории Казахстана на основе спутниковых данных // Известия НТО «Кахак». – 2014. – №2(45). – С. 37–42.

Поступила 27мая 2018 г.

МРНТИ 73.31.41

УДК 621. 869

РАСЧЕТНО-КОНСТРУКТИВНЫЕ ОСОБЕННОСТИ И УСТАНОВЛЕНИЕ ГЕОМЕТРИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ РАБОЧИХ ОРГАНОВ ДРОБИЛКИ С ЦИКЛОИДАЛЬНЫМ ДВИЖЕНИЕМ

Ли С.В., Аекеева Ж.Н., Злавдинов А.Т.

Казахская автомобильно-дорожная академия им. Л.Б. Гончарова,

Алматы, Республика Казахстан

e-mail: lee.sergei@list.ru

В работе обоснованы конструктивные особенности новой валковой дробилки с циклоидальными валками и установлены ее геометрические параметры. Валки совершают сложное (циклоидальное) движение, обеспечивая минимально возможную энергоемкость процесса дробления. В рабочем органе машины использованы свойства взаимогогибающих циклоидальных кривых и тел постоянной ширины. Это позволило значительно уменьшить вес и габариты машины. Размеры поперечного сечения циклоидальных валков новой конструкции дробилки в два раза меньше, чем в традиционных валковых дробилках. В силу планетарно-роторного движения валков циклоидальной формы и их конструктивных особенностей величина минимального зазора между валками (ширина разгрузочной щели) остается постоянной. Это обеспечивает определенную максимальную крупность готового продукта дробления и выход кубообразного щебня.

Ключевые слова: валковая дробилка, рабочий орган, кубообразный щебень, циклоида, сложное (циклоидальное) движение, взаимогогибающие кривые, ротор, сателлит, гипотрохоида, удельная энергоемкость, металлоёмкость, разгрузочная щель, производительность.

Циклоидті роликтермен жаңа ролик-дробилдердің жобалау ерекшеліктері негізделген және оның геометриялық параметрлері белгіленеді. Роллдар кешенді (циклоидалық) қозғалысты жүзеге асырады, бұл ұсақтау үрдісінің ең аз қуат қарқындылығын қамтамасыз етеді. Машинаның жұмыс бөлігінде өзара иілгіш циклоид қисықтардың және тұрақты ендердің телімдерінің қасиеттері пайдаланылады. Бұл машина салмағын және мөлшерін айтарлықтай азайтуға мүмкіндік береді. Дөңселектің жаңа дизайнын циклоидті роликтердің көлденең қимасы дәстүрлі роликті ұсақтағыштардың жартысы. Циклоидті роликтердің планетарлы-ротордың қозғалысы мен олардың құрылымдық ерекшеліктеріне байланысты роликтер арасындағы ең аз ара қашықтығы (ағымның бос ені) тұрақты болып қалады. Бұл аяқталған ұнтақталған өнімнің максималды мөлшерін және текше тәрізді қиыршық тастың өнімділігін қамтамасыз етеді.

Тірек сөздер: роликті қырғыш, жұмыс органы, ұсақ қиыршық тас, циклоид, күрделі (циклоидалық) қозғалыс, өзара бүгілу қисықтары, ротор, спутниктік, гипотрохоидтық, нақты энергия сыйымдылығы, металдың сыйымдылығы, разрядтық босату, өнімділік.

The design features of the new roller crusher with cycloidal rollers are justified and its geometric parameters are established. Rolls perform complex (cycloidal) motion, providing the minimum possible energy intensity of the crushing process. The working part of the machine uses the properties of mutually bending cycloid curves and bodies of constant width. This allowed to significantly reduce the weight and dimensions of the machine. The cross-sectional dimensions of the cycloidal rolls of the new design of the

crusher are half that of conventional roll crushers. Due to the planetary-rotor motion of cycloidal rolls and their design features, the value of the minimum gap between the rolls (width of the discharge gap) remains constant. This ensures a certain maximum size of the finished crushing product and the yield of the cube-shaped crushed stone.

Keywords: roller crusher, working organ, cuboid crushed stone, cycloid, complex (cycloidal) motion, mutually bending curves, rotor, satellite, hypotrochoid, specific energy intensity, metal capacity, discharge gap, productivity.

Рабочее оборудование валковой дробилки с циклоидальным движением рабочих органов (РО), предназначено для выполнения определенных операций и состоит из: рабочего органа, непосредственно взаимодействующего с разрабатываемым, материалом; исполнительных механизмов, обеспечивающих заданные движения рабочего органа; несущих конструкций, воспринимающих нагрузки от рабочего органа и передающих их на раму базовой машины. В рабочих органах с планетарным движением движущее усилие от привода к соответствующим элементам рабочего оборудования передается через эксцентриковый вал–водило на сателлиты и соответствующий ротор (обычно планетарный редуктор выполняется встроенным в корпус рабочего органа) [1].

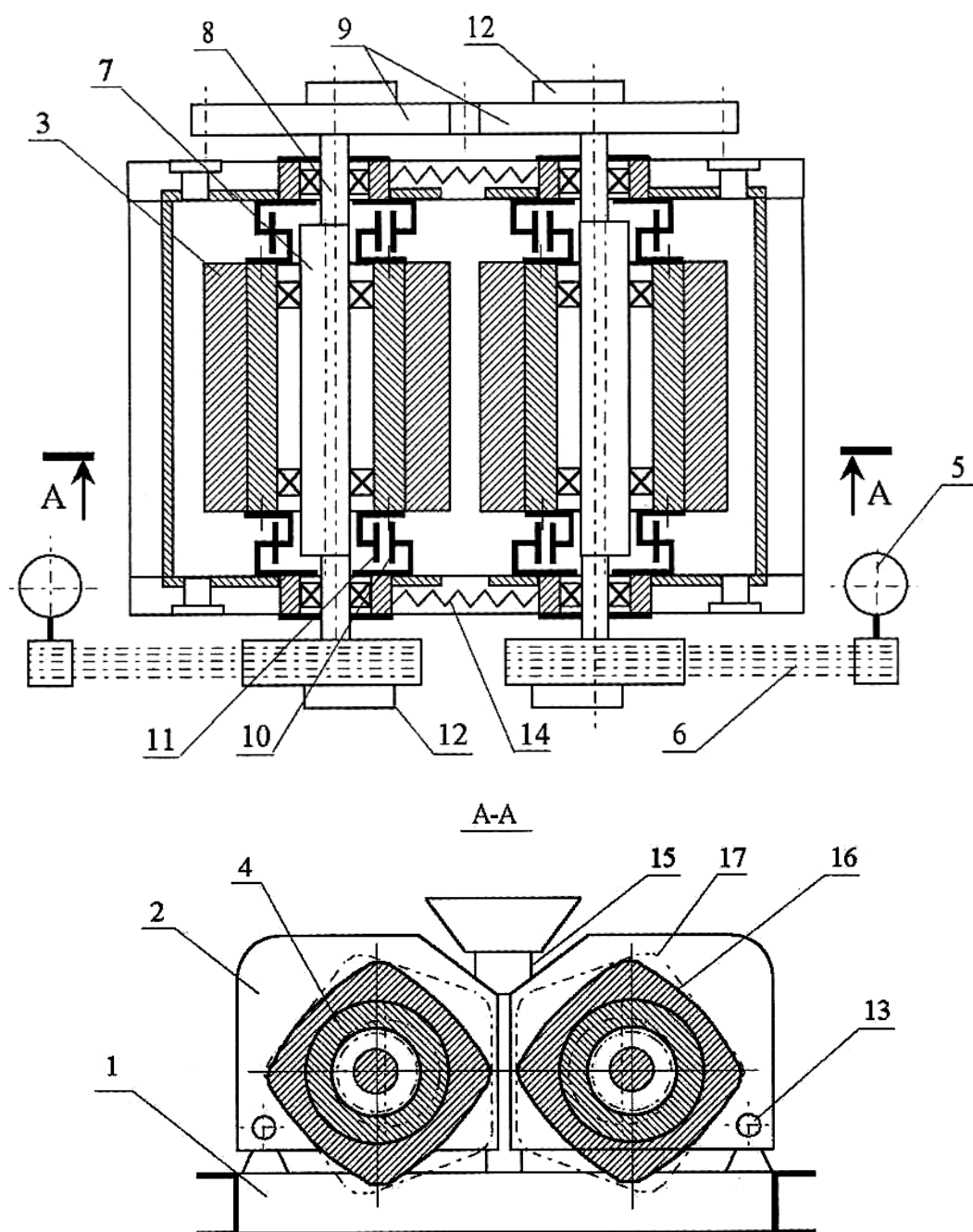
На рисунке 1 приведена схема конструкции дробилки с циклоидальным движением валков. При вращении рабочих органов вокруг двух параллельных осей вершины каждого из сечений будут описывать одинаковые циклоиды с прямолинейными ветвями, а боковые образующие сечений будут перекашиваться с некоторым скольжением по этим ветвям, как по направляющим. Именно эта особенность движения рабочих органов (по взаимогогибающим кривым) используется в дробильной машине, что позволяет получить минимальные удельные энергозатраты по рабочему процессу. Рабочие органы дробильной машины выполнены по циклоидальным кривым (тело постоянной ширины) и они движутся по взаимогогибаемым циклоидальным кривым. Рабочий орган (валок) имеет больший периметр, чем традиционный валок и, следовательно, будет меньше изнашиваться. Такое движение (планетарное) РО позволяет не только значительно уменьшить вес и габариты машины, но и получить новые технологические возможности для дробильных машин. Вследствие изменения скорости движения РО (они движутся не равномерно по определенному закону) получается импульсное (вибрационное) воздействие на обрабатываемый материал, что снижает усилие дробления и соответственно энергозатраты на рабочий процесс.

Внешний контур поперечного сечения каждого из циклоидальных валков представляет собой равносторонний многоугольник, совпадающий с внутренней огибающей семейства гипоциклоид.

Валки являются РО дробления четырехгранной формы. Внутри вала расположена планетарная передача с внутренним зацеплением. За счет планетарной передачи простое вращательное движение вала преобразует в сложное движение наружных поверхностей плит вала, обеспечивая постоянный зазор между поверхностями отдельных плит, число плит равно $z=4$. Причем величина минимального зазора между валками остается постоянной в силу конструктивных особенностей рабочего органа (здесь нами использовано свойство кривых постоянной ширины – гипоциклоид).

Практически вся рабочая поверхность вала является активной, то есть взаимодействует с дробимым материалом. Она примерно в 2 раза больше, а следовательно, интенсивность

износа во столько же раз меньше, чем в традиционной дробилке при одинаковой производительности. Это позволяет повысить срок службы дробящих плит, что в свою очередь приводит к сокращению затрат, связанных с их заменой и простоем оборудования и в конечном итоге к снижению себестоимости готовой продукции [2].



- 1 – рама, 2 – блок, 3 – дробящая плита, 4 – ступица, 5 – электродвигатель,
 6 – клиноременная передача, 7 – водило, 8 – приводной эксцентриковый вал,
 9 – зубчатые колеса, 10 – коронное колесо планетарного редуктора, 11 – саттеллит,
 12 – противовесы, 13 – шарнир, 14 – пружина, 15 – упор, 16 – многоугольник (сечение валка), 17 – гипоциклоида.

Рисунок 1 – Схема конструкции дробилки

При одинаковой кривизне рабочих поверхностей размеры поперечного сечения валков примерно в два раза меньше, чем в обычных валковых дробилках [1]. Кроме траектории движения и размеров звеньев рабочего оборудования, определяющих конфигурацию и размеры зоны его действия, кинематика рабочих органов определяется также скоростями и ускорениями его отдельных звеньев (ротора и эксцентрикового вала). Очевидно, что если нет каких-либо ограничений, налагаемых на скорости рабочих органов, обусловленных их спецификой взаимодействия со средой, то увеличение скорости, с точки зрения повышения производительности машины, является весьма значительным.

Кинематическая схема привода РО реализуется с помощью планетарного механизма Джеймса, который содержит центральное зубчатое колесо внутреннего зацепления, водило и сателлит (планетарный) внешнего зацепления, обкатывающийся внутри коронного зубчатого колеса. Водило получает вращение от приводного двигателя.

Рабочий орган валковой дробилки соосно связан с сателлитом и совершает с ним планетарное движение, при этом вершины описывают ту, или иную гипоциклоиду.

Рассмотрим геометрические характеристики рабочего органа (валка) с точки зрения конструкторской документации на опытно-промышленный образец, разработанный в КазАДИ на основе патента №29666 РК [3].

Эксцентриситет e эксцентриков (длину водила) принимаем равным $e=30\text{мм}$. Тогда диаметр сателита планетарного редуктора:

диаметр коронного колеса:

отношение

— —

Диаметр цилиндрического гладкого валка, эквивалентного по захватывающей способности четырехгранному валку с выпуклыми гладкими гранями (разрабатываемому) в мм.

где d – размер, характеризующий максимальную крупность исходных кусков дробимого материала, мм ($d=100\text{ мм}$).

Диаметр цилиндрического рифленого валка при указанных выше условиях

Радиус кривизны стороны поперечного сечения гладкого валка (2)

— —

Радиус кривизны поперечного сечения квадратного рифленого вала (рисунок 2)

— —

Ориентируясь на рифленые квадратные валки и обеспечивая некоторый запас по захватывающей способности, принимаем $R = 660$ мм. Тогда диаметр эквивалентного цилиндрического вала:

$$D = 2R = 2 \cdot 660 = 1320 \text{ мм.} \quad (6)$$

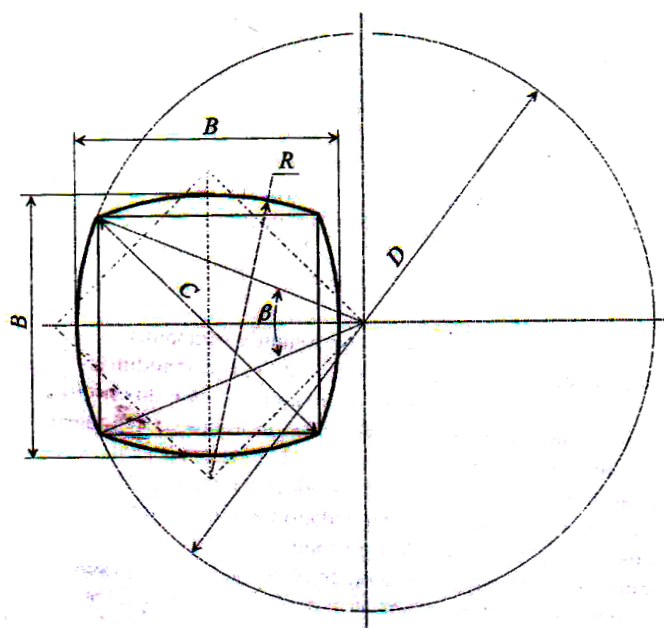


Рисунок 2 – К определению основных геометрических размеров вала

Ширина и высота поперечного сечения квадратного вала

$$B = R - 2e = 660 - 2 \cdot 30 = 600 \text{ мм.} \quad (7)$$

Диагональ поперечного сечения вала

$$C = B + 4e = 600 + 4 \cdot 30 = 720 \text{ мм.} \quad (8)$$

Длина дуги стороны поперечного сечения вала

$$l_d = \beta \cdot R, \quad (9)$$

где β – центральный угол обхвата дуги стороны поперечного сечения вала, рад ($\beta = \pi/4$).

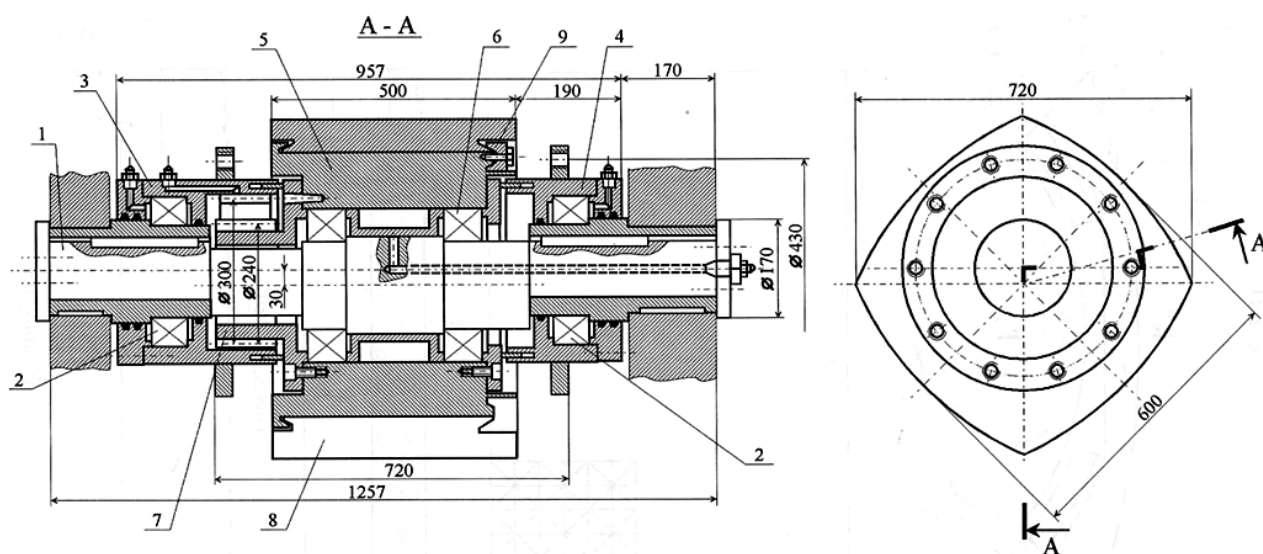
$$l_d = 3,14 \cdot 660 / 4 = 518,1 \text{ мм}$$

Длину валка принимаем $L = 500\text{мм}$.

Согласно расчетов по определению основных геометрических размеров валка разработан новый рабочий орган дробилки (см. рисунок 3) [4].

Боковая (рабочая) поверхность циклоидального вала образована рабочими поверхностями отдельных плит 8 (рисунок 3). Число плит равно $z = 4$. Плиты 8 жестко закреплены на ступицах сателлитов 7. Контур поперечного сечения вала совпадает с контуром внутренней огибающей семейства эпитрохонд, образованного точками гипотрохоиды, т.е. с контуром квадрата с выпуклыми сторонами. Ступицы сателлитов установлены на эксцентриковой части вала 1 на двухрядных сферических роликовых подшипниках 2. Эксцентрик вала работает как водило.

При вращении от привода валков сателлиты обкатываясь внутри зубчатых колес совершают планетарное движение вращаясь каждый вокруг двух параллельных осей: вокруг оси эксцентрика и вместе с ним вокруг оси вала. Планетарное движение совершают и жестко связанные со ступицами четырехгранные валки, образованные дробящими плитами, вращаясь навстречу друг другу.



1 – вал, 2 – подшипники, 3 – корпус зубчатого колеса, 4 – корпус, 5 – корпус, 6 – подшипник, 7 – сателлит, 8 – наружная поверхность плиты, 9 – прихват

Рисунок 3 – Рабочий орган (валок)

Таким образом, используя свойства циклоидальных кривых и тел постоянной ширины, а также циклоидальное (планетарное) движение рабочих органов, в КазАДИ разработана новая инновационная конструкция вала с циклоидальной формой.

Выводы:

1. Практически вся рабочая поверхность вала является активной, то есть взаимодействует с дробимым материалом. Она в несколько, примерно в z раз больше, а следовательно интенсивность износа во столько же раз меньше, чем в щековой дробилке при

одинаковой производительности. Это позволяет повысить срок службы дробящих плит, что в свою очередь приводит к сокращению затрат, связанных с их заменой и простоем оборудования и в конечном итоге к снижению себестоимости готовой продукции.

2. Криволинейная форма дробящих плит и планетарное движение валков позволяет создать значительные удельные давления на куски материала в зоне дробления, что улучшает условия для их разрушения.

3. Благодаря вращательному движению валков вокруг двух параллельных осей, динамические нагрузки, обусловленные инерционными силами и напряжения в элементах конструкции предлагаемой дробилки, ниже при прочих равных условиях, чем в элементах конструкции щековой дробилки с возвратно-качательным движением щеки, что позволяет снизить металлоемкость, повысить надежность работы.

4. При одинаковой кривизне рабочих поверхностей размеры поперечного сечения валков в предлагаемой конструкции дробилки примерно в два раза меньше, чем в обычных валковых дробилках.

Литература:

1. Ли С.В., Рабат О.Ж, Салманова А.Н. Дробильная машина со сложным движением рабочих органов. //Znanstvena misel. – 2017. – №13. – С. 52–57.
2. Клушанцев Б.В., Косарев А.И, Муйземнек Ю.А. Дробилки. Конструкция, расчет, особенности эксплуатации. – М.: Машиностроение, 1990. – 320 с.
3. Кабашев Р.А., Ли С.В., Рабат О.Ж., Кабашев А.Р. Патент №29666 РК «Валковая дробилка». Оpubл. БИ. – 2015. Бюл. №3. – С 5.
4. Салманова А.Н. Определение основных параметров валковой дробилки с циклоидальным движением рабочих органов. // Известия НТО «Кахак». – 2017. – №4. – С. 38–41.

Поступила 12мая 2018 г.

МРНТИ 49.37.33,49.03.09, 49.43.29

УДК 621.395

АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ТРАФИКА СЕТИ НА КАЧЕСТВО ОБЛУЖИВАНИЯ СОТОВОГО ОПЕРАТОРА

Чежимбаева К.С.¹, Камалов И.Т.²

¹Алматинский университет энергетики и связи

²Международный университет информационных технологий

Алматы, Республика Казахстан

e-mail: katipa67@yandex.ru, kamalov77796@mail.ru

В статье представлены результаты изучения структуры трафика и выявления присущих ему индивидуальностей. Рассматриваются предпосылки воздействия трафика сети на качество сервиса. Показано, что при ухудшении приема возрастает вероятность ошибочного приема. Это приводит к резко негативным последствиям, таким как возрастание очереди в буфере обмена, длительность передачи сообщения основного и повторного потока, увеличение количества повторно принятых кадров, переприемов пакетов и длительности передач. С повышением вероятности неверного приема увеличивается число вторично переданных кадров, что в свою очередь оказывает влияние на пропускную способность, скорость передачи информации как следствие на качество связи, в общем.

Рассмотрена возможность минимизирования неверного приема, в результате чего пульсации мультисервисного трафика не скажутся на качестве обслуживания вызовов и передачи информации. Также изучено влияние отношения сигнал/шум на входе в приемник, а также наличие освобожденных каналов.

Ключевые слова: анализ трафика, временной ряд, спектральная характеристика, статистический анализ, классификация трафика, качества обслуживания, интенсивность заявок.

Мақалада трафиктің құрылымын зерделеу және оның тектік ерекшеліктерін айқындау қарастырылған. Қызметтің сапасына желілік трафиктің әсер етуінің алғышарттары қарастырылады. Қабылдаудың нашарлауы кезінде қате қабылдау ықтималдығы арта түседі. Бұл айырбастың буферінде кезектің ұлғаюы, негізгі және жаңартылған хабардың ұзақтығы, қайта қабылданған кадрлар санының көбеюі, дестелердің қайта жіберілу санын ұлғайту және негізгі және қайта ағымдардың ұзақтығы сияқты күрделі теріс салдарға алып келеді. Дұрыс қабылдану ықтималдығының артуымен, екінші рет берілетін кадрлар саны артады, бұл, өз кезегінде, байланыс сапасына байланысты ақпаратты беру жылдамдығына әсер етеді.

Қате қабылдаудың ықтималдығы ең төменгі деңгейде екендігін зерттей отырып, мультисервистік қозғалыстың пульсациясы қоңырау қызметі мен ақпаратты беру сапасына әсер етпейді. Сондай-ақ, біз қабылдағышқа кіру кезінде сигналдан шуыл қатынасы, бос арналардың болуы да бар құндылықты қарастырамыз.

Тірек сөздер: трафикті талдау, уақыттық тізбек, спектральдық сипаттамалар, статистикалық талдау, трафиктің жіктелуі, қызмет көрсету сапасы, қолдану интенсивтілігі.

The article presents the results of studying the structure of traffic and identifying its inherent individualities. The prerequisites of the impact of network traffic on service quality are considered. It is

shown that with a worse reception, the probability of erroneous reception increases. This results in dramatically negative consequences, such as an increase in the queue in the clipboard, the duration of the message of the main and the re-stream, the increase in the number of re-received frames, the re-reception of packets, and the duration of the transmissions. With increasing probability of incorrect reception, the number of secondarily transmitted frames increases, which in turn affects the capacity, the speed of information transmission as a consequence of the quality of communication, in general.

The possibility of minimizing the wrong reception is considered, as a result of which the pulsations of multiservice traffic will not affect the quality of call service and information transfer. The influence of the signal-to-noise ratio at the input to the receiver, as well as the presence of the released channels, has also been studied.

Keywords: traffic analysis, time series, spectral characteristic, statistical analysis, traffic classification, service quality, application rate.

Целью данной статьи является анализ и исследование качества обслуживания вызовов в широкополосных сетях мобильной связи компании на базе технологий 3G/UMTS.

Развитие известности мультисервисных сетей связи – одна из наиболее приметных тенденций казахстанского рынка телекоммуникационных предложений в последние несколько лет.

В реальное время совместно с планомерным наращиванием скоростей передачи данных в телекоммуникациях возрастает доля интерактивного трафика, в высшей степени чувствительного к характеристикам среды транспортировки. Поэтому задача обеспечения качества обслуживания (Quality of Service – QoS) становится все более актуальной. Доступность услуг является важнейшим элементом QoS. Для успешного внедрения QoS необходимо обеспечить максимально высокую доступность сетевой инфраструктуры [1–6].

Для изучения вероятностно-временных характеристик по Iub-интерфейсу, запланировано промоделировать настоящие деяния по обмену трафиком меж телефоном и базисной станцией 3G и найти характеристики трафика. Для этого применим последующую методику:

- 1) Вероятность неправильного приёма кадра принимающей станцией :

(1)

- 2) Среднее количество повторных передач кадра для достижения его правильного приёма :

(2)

- 3) Математическое ожидание $E(\quad)$ случайной величины

(3)

4) Дисперсия $D(\quad)$ случайной величины $\quad$):

(4)

5) Интенсивность повторных передач неправильно принятых кадров $\quad$, 1/сек.:

(5)

Согласно приведенной методике, в работе произведено моделирование характеристик широкополосной сети мобильного связи поколения 3G, результаты анализа представлены на рисунках ниже. Зависимость интенсивности заявок от вероятности потерь представлено на рисунке 1.

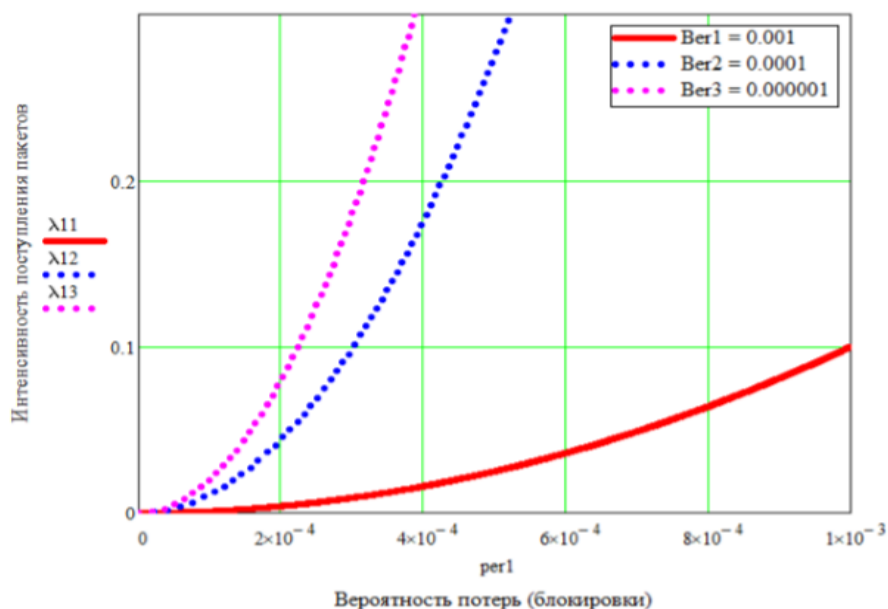


Рисунок 1 – Зависимость максимальной интенсивности поступления заявок от вероятности потерь

Анализируя полученные данные в результате моделирования, можно сделать следующие выводы, что максимальный поток входных данных зависит от вероятности потерь (блокировок). При малом значении вероятности потерь БС принимает большее число пакетов и интенсивность поступающих заявок соответственно возрастает, однако при ухудшениях условий приема вследствие постоянно переприема интенсивность заявок падает, что говорит о недостаточном качестве обслуживания заявок в сетях 3G/UMTS.

Зависимость количества повторных передач от вероятности потерь представлено на рисунке 2.

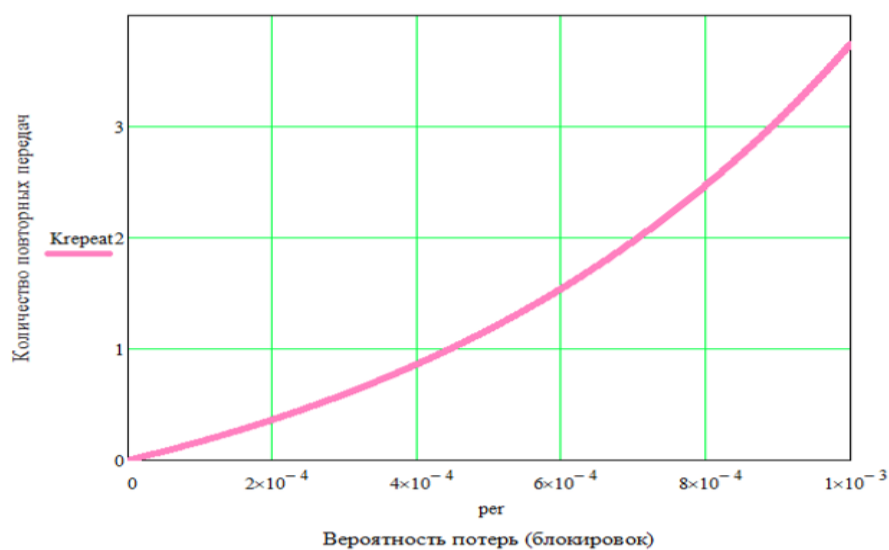


Рисунок 2 – Зависимость количества повторных передач кадров от вероятности ошибочного приема

Анализируя данные можно сделать выводы, что с увеличением вероятности ошибочного приема, возрастает количество повторно переданных кадров, что в свою очередь влияет на пропускную способность, скорость передачи информации и как следствие на качество связи в целом. Необходимо добиваться, чтобы вероятность ошибочного приема находилась на минимальном уровне, тогда пульсации мультисервисного трафика не скажутся на качестве обслуживания вызовов и передачи информации. Отношение сигнал/шум на входе в приемник и наличие свободных каналов также имеют большое значение.

Зависимость времени доставки сообщений от интенсивности поступления заявок, при постоянных вероятностях потерь представлено на рисунке 3.

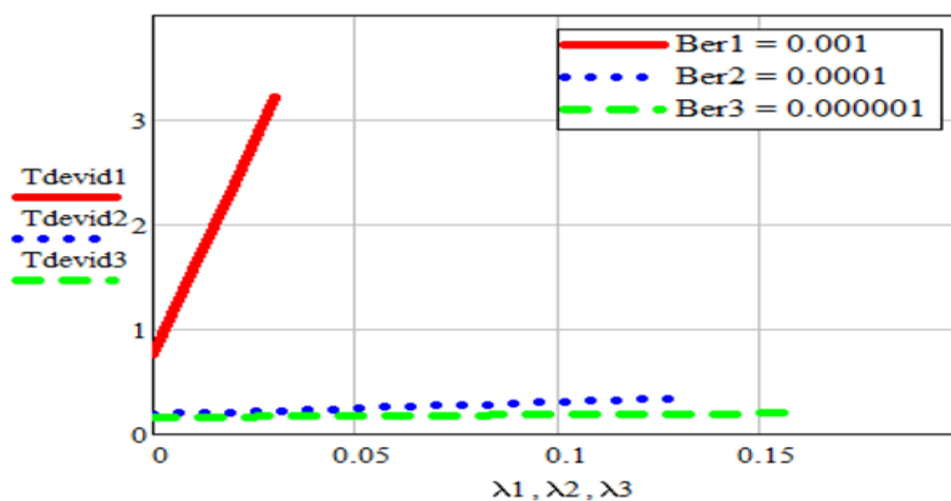


Рисунок 3 – Зависимость времени доставки кадров от интенсивности заявок при фиксированных значениях вероятности потерь

Анализируя данные можно сделать вывод, что время доставки линейно зависит от качества обслуживания вызовов. Чем больше интенсивность обслуживаемых заявок, тем более продолжительное время доставки. Однако на время доставки влияет также вероятность ошибки, при плохом канале связи, возрастает вероятность неправильного приема, что приводит к постоянным переспросам, повторным передачам сообщений и квитанций, поэтому время доставки сообщения возрастает в несколько раз.

Зависимость времени доставки кадров от вероятности потерь, при фиксированном значении длительности кадра представлено на рисунке 4.

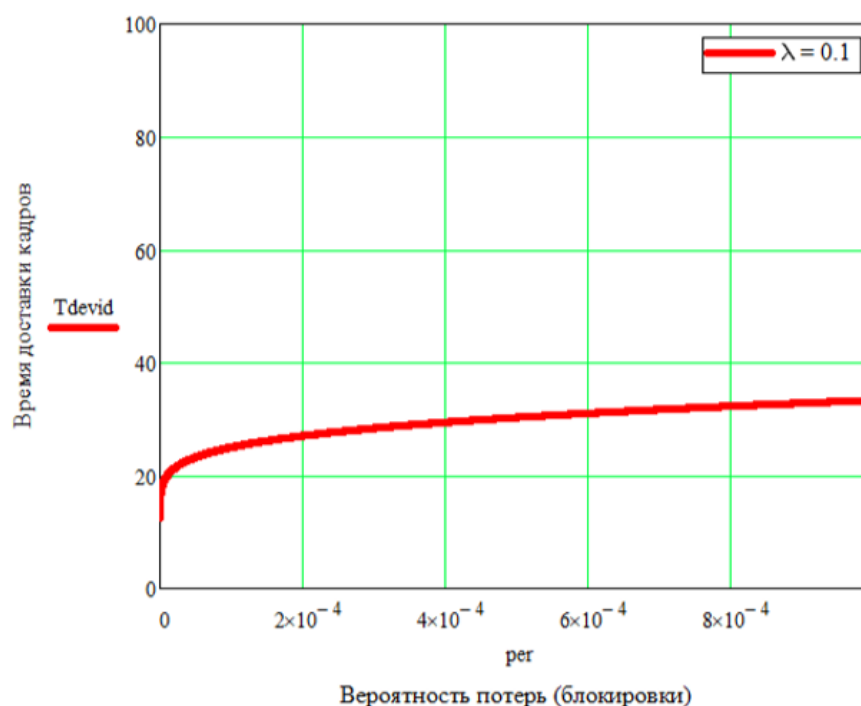


Рисунок 4 – Зависимость времени доставки кадров от вероятности потерь при фиксированном значении длительности кадра

Таким образом, можно сделать вывод, что при постоянном значении кадра (пакета пользовательской информации), при ухудшении условий приема и увеличении вероятности потерь время доставки увеличивается, так как буфер обмена приемника не успевает освобождаться быстро, при условии, что подтверждающие квитанции приходят своевременно. В данном случае качество передачи практически линейно зависит от времени передачи пакета, то есть необходимо уменьшать задержку пакетов в узлах коммутации сети 3G и обработки информации.

Анализируя данные, полученные в процессе моделирования, стоит сказать, что на качество обслуживания вызовов в сетях 3G влияют возможные ошибки в канале радиосвязи, так как он наиболее подвержен помехам. Плохой прием в широкополосных сетях, согласно протоколу, отрабатывает повторный запрос и как следствие повторные переприем, что приводит к увеличению передачи служебной информации и уменьшению полезной пропускной способности канала связи в целом.

Выводы: При ухудшении приема возрастает вероятность ошибочного приема, а это приводит к резко негативным последствиям, таким как возрастание очереди в буфере

обмена, длительности передачи сообщения, увеличения количества повторно принятых кадров, увеличения количества переприемов пакетов и длительности передач основного и повторного потока.

Нагрузка, поступающая от абонентов – это основной параметр при работе сети сотовой связи. Данный параметр определяет, в каком объеме необходимо устанавливать коммутационное оборудование, чтобы избежать нагрузки сети, которая влияет напрямую на качество обслуживания. Все эти факторы негативно сказываются на качестве связи в целом.

Литература:

1. Кудзиновская И. П. Анализ методов обеспечения качества обслуживания в высокоскоростных компьютерных сетях: // <http://www.masters.donntu.edu.ua/2010/fkita/tishenko/library/article1.htm>.
2. Назаров А.Н., Сычев К.И. Модели и методы расчета показателей качества функционирования узлового оборудования и структурно-сетевых параметров сетей связи следующего поколения. – Красноярск: Изд-во ООО «Поликом», 2010. – 389 с.
3. Гавлиевский С.Л. Методы анализа мультисервисных сетей связи с несколькими классами обслуживания – М.: ИРИАС, 2010. – 365 с.
4. Шринивас В. Качество обслуживания в сетях IP – М.: Вильямс, 2003. – 368 с.
5. Кучерявый Е. А. Управление трафиком и качество обслуживания в сети Интернет – С.Пб.: Наука и техника, 2004. – 336 с.
6. Квятковская И.Ю., Куанг Хиеп Фам. Система показателей оценки качества телекоммуникационных услуг и метод их оценки // Вестн. Астрахан. гос. техн. ун-та. Сер. управление, вычисл. техн. информ. – 2013. – № 2. – С. 98–103.

Поступила 20 марта 2018 г.

ХИМИЯ

МРНТИ 61.51.81

УДК 665.77

ПОЛУЧЕНИЕ НОВЫХ БИТУМОПОДОБНЫХ КОМПОЗИЦИОННЫХ МАТЕРИАЛОВ НА ОСНОВЕ ГУДРОНА

Бектенов Н.А.¹, Нугманова А.А.²

¹Институт химических наук им. А.Б. Бектурова

²Казахский национальный педагогический университет им. Абая

Алматы, Республика Казахстан

e-mail: bekten_1954@mail.ru

В статье были проанализированы новые методы получения органических вяжущих веществ путем модификации гудрона различными добавками. Битумы можно получать из гудрона его окислением кислородом воздуха при температуре 250 °С. При этом происходит превращение нафthenовых и ароматических соединений в смолы, которые, в свою очередь, переходят в асфальтены. Повышение содержания асфальтенов в тугоплавких битумах приводит к резкому снижению их растяжимости и пенетрации.

Получение битумоподобных материалов можно осуществлять также химической модификацией гудрона, поскольку входящие в его состав смолисто-асфальтеновые вещества являются чрезвычайно реакционноспособными в различных реакциях хлорметилирования, конденсации с альдегидами, сульфирования, сульфометилирования и др. Они проходят при низкой температуре, за короткий промежуток времени, с низкими значениями энергии активации. Реакции можно проводить на действующих химических производствах без изменения технологических схем.

Ключевые слова: битумоподобные композиционные материалы, гудрон, битум, асфальтены, пенетрация, дуктильность.

Мақалада органикалық қосылыстарды алу үшін жаңа әдістер талданды, бұл гудронды әртүрлі қоспалармен модификациялау арқылы. Битум 250 °С температурада ауаның оттегімен тотығу арқылы гудрон аяныуы мүмкін. Бұл жағдайда нафthenдік және хошіісті қосылыстар шайырға айналады, бұлөзкезегіндеасфальтендергеайналады. Отқа төзімді битумдардағы асфальтендердің құрамының ұлғаюы олардың кеңеюі мен енуінің күрт төмендеуіне алып келеді

Битум тәрізді материалдарды дайындау, сондай-ақ, гудронның химиялық модификациясы бойынша да жүзеге асырылуы мүмкін, өйткені оның құрамына кіретін шайырлы-асфальтенді заттар хлорометилдену, альдегидпенконденсациялау, сульфонация, сульфометилдеу және т.б. түрлі реакцияларда өте реакциялық болып табылады. Олар қысқа уақыт ішінде төмен температурада, белсендіру энергиясының төменгі мәндерімен өтеді. Реакциялар технологиялық схемаларды өзгертпестен қолданыстағы химиялық зауыттарда жүргізілуі мүмкін.

Тірек сөздер: битум тәрізді композиттік материалдар, гудрон, битум, асфальтендер, ену, кеңею.

The article analyzed new methods for obtaining organic binders by modifying tar with various additives. Bitumen can be obtained from tar oil by oxidation with air oxygen at a temperature of 250 °C. In this case, naphthenic and aromatic compounds are converted into resins, which in turn turn into asphaltenes. The

increase in the content of asphaltenes in refractory asphalts leads to a sharp decrease in their extensibility and penetration.

The preparation of bitumen-like materials can also be carried out by chemical modification of tar, since the resinous-asphaltene substances included in its composition are extremely reactive in various reactions of chloromethylation, condensation with aldehydes, sulfonation, sulfomethylation, etc. They pass at a low temperature, in a short period of time, with low values of the activation energy. Reactions can be carried out at existing chemical plants without changing the technological schemes.

Keywords: bitumen-like composite materials, tar, bitumen, asphaltenes, penetration, ductility.

При всем разнообразии строительных материалов битум в настоящее время практически незаменим, поскольку является составляющей частью различных мастик, эмульсий, лаков. Его используют помимо дорожного строительства для гидроизоляции фундаментов и кровли, защиты металлических конструкций от коррозии. Постоянный недостаток в промышленных битумах выдвинул проблему замены их битумоподобными материалами, представляющими собой органические вяжущие.

В гудроне содержится незначительное количество, по сравнению с высокопарафинистыми нефтями, твердых парафинов и гораздо больше асфальтенов (например, содержание асфальтенов в нефти месторождения Узень составляет 0,35–0,76 %) [1].

В качестве модифицирующих добавок нами были использованы ароматические соединения – стирол, толуол, а также в качестве сшивающих агентов – элементарная сера и параформ. Серная кислота является катализатором процесса. Варьированием соотношения исходных компонентов были найдены оптимальные составы для получения твердых битумоподобных материалов (таблица 1). Определены их выход и теплостойкость, то есть температура размягчения по кольцу и шару (КиШ) [2].

Из данных таблицы 1 следует, что в результате конденсации химических соединений, содержащихся в гудроне, с вводимыми нами модифицирующими добавками образуются битумоподобные вещества с достаточно высокими выходами (77,93–93,16 %). Битумы являются гетерогенными системами, состоящими из смеси многих органических веществ, в основном высокомолекулярных углеводородов [3]. Из твердого состояния в жидкое битумы переходят не сразу, а в широком интервале температур. Поэтому при исследовании битумов определяют температуру размягчения, которая точнее определяет их агрегатное состояние при нагревании. Ряд образцов (№2, 3 и 5) с температурами размягчения 63–69 °С имеет довольно высокую теплостойкость. Ее повышению способствует двукратное увеличение содержания серы в исходной смеси (образец №2), вероятно, за счет более густой сшивки [4].

Температура размягчения продукта возрастает и с увеличением в два раза содержания в смеси стирола (образец №3), однако дальнейшее повышение его концентрации до 33,38 % приводит к резкому падению теплостойкости (образец №4). Использование вместо стирола толуола также приводит к увеличению температуры размягчения (образец №5).

Для характеристики вязкости, точнее, величины обратной вязкости, то есть текучести битумов применяется условный показатель – глубина проникания иглы в битум (пенетрация) [5]. Величина растяжимости битума (дуктильность) характеризует его пластичность. Это особенно важно в строительных конструкциях, где битум испытывает растягивающие усилия [6]. При 25 °С для образца №3, полученного с максимальным выходом, были определены пенетрация и дуктильность, которые составляют соответственно 45 мм и 20 мм.

Таблица 1 – Исходный состав и некоторые свойства битумоподобных материалов на основе гудрона

№ образца	Содержание, г / %						Выход, %	Т раз- мягчения по КиШ, °С
	<i>Гудрон</i>	<i>СТ</i>	<i>ПФ</i>	<i>S</i>		<i>T</i>		
1	$\frac{25}{55,66}$	$\frac{5}{11,13}$	$\frac{4}{8,90}$	$\frac{10}{22,26}$	$\frac{0,9175}{2,04}$	–	77,93	50,0
2	$\frac{25}{45,53}$	$\frac{5}{9,11}$	$\frac{4}{7,28}$	$\frac{20}{36,41}$	$\frac{0,9175}{1,67}$	–	83,77	63,5
3	$\frac{25}{50,08}$	$\frac{10}{20,03}$	$\frac{4}{8,01}$	$\frac{10}{20,03}$	$\frac{0,9175}{1,8}$	–	93,16	65,0
4	$\frac{25}{41,72}$	$\frac{20}{33,38}$	$\frac{4}{6,68}$	$\frac{10}{16,7}$	$\frac{0,9175}{1,54}$	–	90,11	35,5
5	$\frac{25,5}{56,06}$	–	$\frac{4,04}{8,88}$	$\frac{10}{22,05}$	$\frac{0,9175}{2,01}$	$\frac{5}{11}$	83,54	69,0

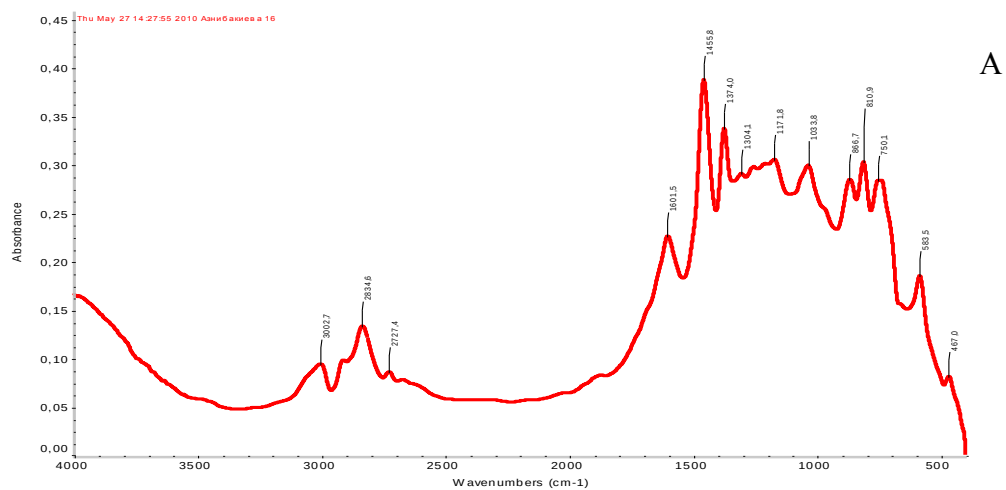
Если сравнить его физико-механические свойства с битумом марки БНД 40/60 [7], у которого температура размягчения по кольцу и шару должна быть не менее 51 °С, пенетрация – 40–60 мм, а дуктильность – не менее 400 мм, то можно сделать вывод, что полученный нами путем химической модификации гудрона битумоподобный материал по первым двум показателям соответствует этому битуму, уступая, однако по своей растяжимости, по-видимому, из-за высокой степени сшивания.

Таким образом, показана возможность получения твердых битумоподобных материалов не окислением гудрона, а путем его химической модификации.

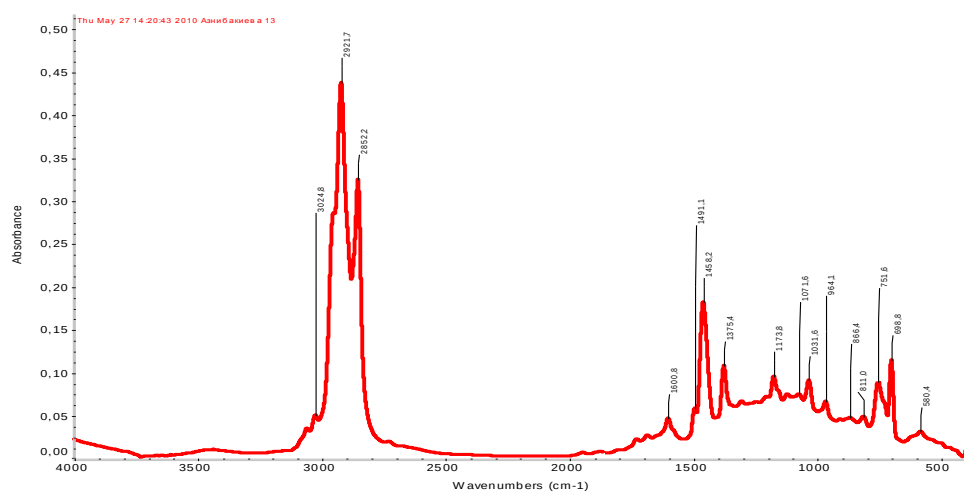
Новые битумоподобные материалы на основе гудрона получены нами путем его химической модификации стиролом, толуолом, параформом и серой в присутствии концентрированной серной кислоты при их различных соотношениях. Представляет интерес проведение сравнительного исследования их химической структуры в зависимости от исходного состава методом ИК-спектроскопии. ИК-спектры позволяют не только изучать химический состав битумов, но и делать выводы о его связи с различными физико-химическими свойствами [8].

ИК-спектры новых органических вяжущих, полученных путем химической модификации гудрона, приведены на рисунке 1.

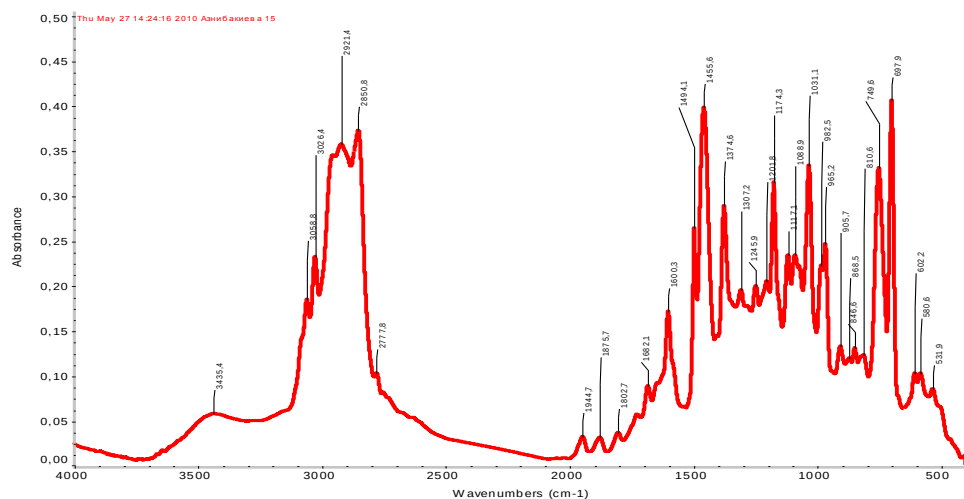
В ИК-спектрах органических вяжущих № 1–4, для получения которых использовали стирол, полосы поглощения 3025–3026 и 3040–3059 см⁻¹, характерные для валентных колебаний ароматического кольца стирола.



А



Б



В

Рисунок 1 – ИК-спектры органических вяжущих № 3 (А), № 4 (Б) и № 5 (В) на основе гудрона

При этом их интенсивность возрастает с увеличением его содержания в исходных смесях. В них присутствуют так же новые довольно интенсивные полосы поглощения с частотами 697–699 и 750–757 см^{-1} , относящиеся к внеплоскостным деформационным колебаниям атомов водорода ароматического кольца.

Роль элементарной серы как сшивающего агента, подтверждается образованием связей и , валентным колебаниям которых соответствует поглощение в областях 400–500 и 600–700 см^{-1} [9]. В исходном гудроне полосы поглощения в них отсутствуют. Известно [10], что поглощение связи (где = арил, винил) наблюдается при $\approx 600 \text{ см}^{-1}$. Поскольку в ИК-спектрах битумоподобных продуктов имеются две полосы с частотами 578–584 и 602–616 см^{-1} , то можно предположить, что сшивание серой происходит как по винильным группам, так и по бензольному кольцу ароматических соединений.

Благодаря присутствию в исходных смесях параформа, поглощение в области 1030–1118 см^{-1} можно объяснить формальдегидным компонентом. Полосы 1030–1032, 1088, 1104–1118 см^{-1} относятся к валентным колебаниям связей диоксиметиленовой цепи что, говорит об образовании таких мостиков между макромолекулами.

Таким образом, ИК-спектральным методом исследована химическая структура новых органических вяжущих, полученных путем модификации гудрона различными добавками. Установлено, что элементарная сера и параформ играют роль сшивающих агентов для получения твердых битумоподобных материалов.

Литература:

1. Петров С.М. Модификаторы полифункционального действия для получения окисленных дорожных битумов с улучшенными свойствами: дис. ... канд. техн. наук: 02.00.13 – Казань, 2009. – 187 с.
2. Сохадзе В.Ш. Полимерно-битумная мастика и способ ее получения // Пат 2345107. Россия, МПК C08 L95\00 (2006.01).
3. Киселев В. П., Бугаенко М. Б., Кузнецов Б. Н., Шарыпов В. И., Береговцова Н. Г. Использование продуктов совместной переработки каменных и бурых углей нефтяных остатков и синтетических полимеров для получения высококачественных дорожных вяжущих // Изв. вузов. Стр.-во. – 2008. – №9. – С. 17–22.
4. Поконова, Ю.В. Нефтяные битумы / Ю.В. Поконова. – СПб.: Санкт-Петербургская издательская компания «Синтез», 2005. – 154с.
5. Bibette J., Leal-Calderon F., Schmitt V., Poulin P. Emulsion Science. Basic Principles. An Overview // Tracts in modern physics. – 2002. – Vol. 181. – P.140–146.
6. Кемалов, Р. А. Получение окисленных битумов на основе модифицированного гудрона / Р. А. Кемалов, С. М. Петров, А. Ф. Кемалов // Нефтепереработка и нефтехимия. – 2008. – № 7. – С. 21–26.
7. Поконова Ю.В. Нефтяные битумы. – Скт.-Пет.: Санкт-Петербургская издательская компания «Синтез», 2005. – 154с.
8. Ланге К. Р. Поверхностно-активные вещества: синтез, свойства, анализ, применение – СПб: Из-во "Профессия", 2007. – 240 с.
9. Лабораторная установка исследований процесса окисления гудронов до битумов. // РЖ-химия, 2009, № 3, часть – II. П. 246 // Нефтепереработка – 2008: Материалы Межд. н/пр. конф., Уфа, 21 мая, 2008. Уфа: ИПНХП АН РБ, 2008, С. 222–223.
10. Кемалов, А. Ф., Кемалов Р. А., Гладий Е. А. Исследование структурно-динамических параметров гудронов различной химической природы с помощью импульсного ЯМР // Материалы III

международного симпозиума «Нефтяные дисперсные системы» / Мин. образования и науки РФ, РАЕН, РГУ им. Губкина. М., 2004. – С. 84–85.

Поступила 8июня 2018 г.

МРНТИ 31.21.19
УДК 577.127:547.973

СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНАЯ ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИЯ 2-ГИДРОКСИЛСОДЕРЖАЩИХ ХАЛКОНОВ

Ибраев М.К.¹, Аринова А.Е.², Сейлханов О.Т.³,
Щепеткин И.А.⁴, Исабаева М.Б.¹, Нуркенов А.О.¹

¹Карагандинский государственный технический университет, Караганда

²Институт органического синтеза и углехимии, Караганда

³Кокшетауский государственный университет им. Ш. Уалиханова, Кокшетау
Республика Казахстан

⁴Montana State University, Bozeman, USA
e-mail: seilkhanov@mail.ru, mkibr@mail.ru

В работе приведены данные по синтезу 2-гидроксилсодержащих халконов, а также осуществлен синтез флавононов внутримолекулярной гетероциклизацией из синтезированных халконов под действием этилового спирта и каталитических количеств триэтиламина. Показано, что процесс изомеризации халконов в флавононы в спирте катализируется молекулами воды. Исследованы строения синтезированных соединений методами ЯМР ¹H- и ¹³C-спектроскопии, а также данными двумерных спектров COSY (¹H-¹H) и HMQC (¹H-¹³C). Определены значения химических сдвигов, мультиплетность и интегральная интенсивность сигналов ¹H и ¹³C в одномерных спектрах ЯМР. С помощью спектров в форматах COSY (¹H-¹H) и HMQC (¹H-¹³C) установлены гомо- и гетероядерные взаимодействия, подтверждающие структуру исследуемых соединений. Приведены данные по противовоспалительной активности синтезированных халконов и флавононов. Установлено, что (E)-1-(2,4-дигидроксифенил)-3-(4-метоксифенил)проп-2-ен-1-он, (E)-1-(2-гидроксифенил)-3-(4-гидроксифенил)проп-2-ен-1-он, а также 2-(2-гидроксифенил)флавоон-4-он подавляли продукцию противовоспалительных цитокинов фактор некроза опухоли (ФНО) и/или интерлейкин-6 (ИЛ6) по механизму, не зависящему от подавления транскрипционной активности NF-κB. Одним из важных физико-химических параметров, определяющих биологическую активность ФНО и ИЛ6, является липофильность соединений.

Ключевые слова: ароматический альдегид, халкон, флавонон, изомеризация, ЯМР ¹H- и ¹³C-спектроскопия, противовоспалительная активность.

Мақалада этил спирті мен триэтиламиннің каталитикалық мөлшері әрекеті арқылы синтезделген 2-гидроксилқұрамды халкондардан молекулааралық гетероциклизациялау арқылы флавонондардың синтезі туралы мәліметтер келтірілген. Су молекулалары спирте катализденуі арқылы халкондардан флавонондарға изомерлену процесі жүретіні көрсетілді. Синтезделген гидразондардың құрылымдары NMR ¹H және ¹³C NMR спектроскопиямен, сондай-ақ екі өлшемді COSY (¹H-¹H) және HMQC (¹H-¹³C) спектрлерінің деректері бойынша зерттелген. Химиялық жылжулардың, ¹H және ¹³C сигналдарының бірөлшемді NMR спектрлеріндегі мультиплетті және интегралды қарқындылығы анық-талды. Біртекті және гетероядролық өзара әрекеттесу зерттелінетін қосылыстардың құрылымын растайтын COSY (¹H-¹H) және HMQC (¹H-¹³C) форматтарында спектрлерді қолдану арқылы құрылды. Синтезделген халкондар және флавонондардың қабынуға қарсы белсенділіктері бойынша деректер алынды. (E)-1-(2,4-дигидроксифенил)-3-(4-метоксифенил)проп-2-ен-1-он, (E)-1-(2-гидроксифенил)-3-(4-

гидроксифенил)проп-2-ен-1-он, сондай-ақ 2-(2-гидроксифенил)флавоон-4-он қабынуға қарсы цитокиндердің ісік некрозының факторын (TNF) және/немесе интерлейкин-6 (IL6) механизмі бойынша NF-κB транскрипциялық белсенділігін тоқтатудан тәуелсіз. Ең маңызды физика-химиялық параметрлері, ФНО және ИЛ6 биологиялық белсенділігін анықтайтын – ол липофильность бірлігі болып табылады.

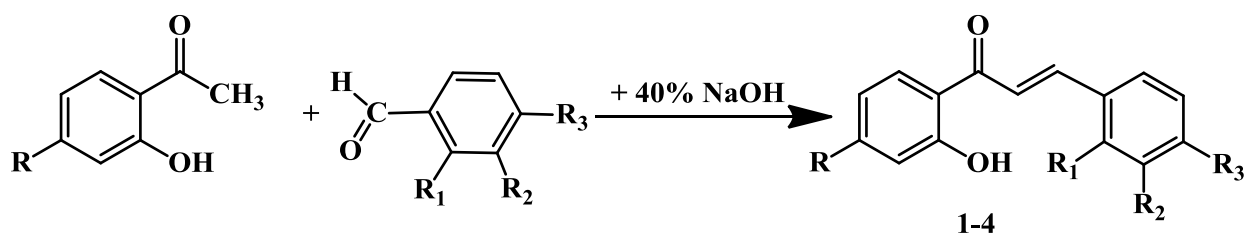
Тірек сөздер: ароматты альдегид, халкон, флавонон, изомерлену, ^1H - және ^{13}C -ЯМР спектроскопиясы, қабынуға қарсы белсенділік.

The work presents data on the synthesis of 2-hydroxylcontaining chalcones, as well as the synthesis of flavonones by intramolecular heterocyclization from synthesized chalcones under the action of ethyl alcohol and catalytic amounts of triethylamine. It is shown that the process of isomerization of chalcones into flavonones in alcohol is catalyzed by water molecules. The structures of the synthesized compounds were studied by ^1H and ^{13}C NMR spectroscopy, as well as with the data of the two-dimensional spectra of COSY (^1H - ^1H) and HMQC (^1H - ^{13}C). The values of chemical shifts, multiplicity and integrated intensity of the ^1H and ^{13}C signals in one-dimensional NMR spectra are determined. Homogeneous and heteronuclear interactions have been established using spectra in the formats COSY (^1H - ^1H) and HMQC (^1H - ^{13}C), confirming the structure of the compounds under study. Data on the anti-inflammatory activity of synthesized chalcones and flavonones are given. It was found that (E)-1-(2,4-dihydroxyphenyl)-3-(4-methoxyphenyl)prop-2-en-1-one, (E)-1-(2-hydroxyphenyl)-3-(4-hydroxyphenyl)prop-2-en-1-one, and 2-(2-hydroxyphenyl)-flavon-4-one suppressed the production of anti-inflammatory cytokines tumor necrosis factor (TNF) and/or interleukin-6 (IL6) by a mechanism that does not depend on the suppression of transcription activity of NF-κB. One of the important physicochemical parameters determining the biological activity of TNF and IL6 is the lipophilicity of the compounds.

Keywords: aromatic aldehyde, chalcon, flavonone, isomerization, ^1H and ^{13}C NMR spectroscopy, anti-inflammatory activity.

Синтетические халконы представляют значительный интерес, обусловленный легкостью их синтеза, высокой фармакологической активностью, а также возможностью использования в качестве синтонов в синтезе многих биологически активных гетероциклических соединений, в частности, флавонов. Соединения с халконовым фрагментом имеют значительную противоопухолевую, антибактериальную, противогрибковую, антивирусную, противомаларийную, антигипергликемическую, противовоспалительную и иммуномодулирующую активности, а также проявляют хемопротекторные и антиоксидантные свойства [1–11]. Кроме того, некоторые халконовые производные обладают способностью укреплять капилляры [5]. Традиционные методы получения халконов предусматривают применение в качестве катализаторов таких сильных оснований, как гидроксиды щелочных и щелочноземельных металлов [12]. В этой связи синтез новых халконов и азотсодержащих гетероциклических соединений на их основе представляется важной задачей.

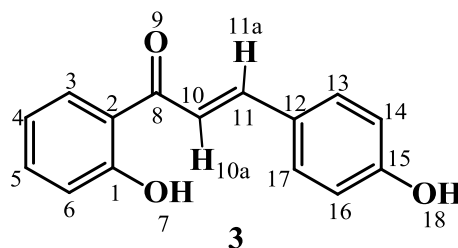
В настоящей работе нами изучены реакции взаимодействия 2-гидроксилзамещенных ацетофенонов с замещенными ароматическими альдегидами в присутствии водно-спиртового раствора щелочи (конденсация Кляйзена-Шмидта), которая идет по типу альдольной конденсации. Реакционную смесь перемешивали электромагнитной мешалкой при комнатной температуре; реакция имеет большую продолжительность и завершается в течение 62–85 часов. Конечный продукт содержит двойную связь в α,β-положении к карбонильной группе. Полученные халконы (**1–4**) – порошки от светло-желтого до оранжевого цвета, растворимые в бензоле, спирте.



- R = H; R₁ = HO; R₂ = R₃ = H (1).**
R = HO; R₁ = R₂ = H; R₃ = CH₃O (2).
R = R₁ = R₂ = H; R₃ = HO (3).
R = H; R₁ = H; R₂ = C₂H₅O; R₃ = HO (4).

Строение синтезированных халконов (**1-4**) доказано методами ИК и ЯМР ¹H, ¹³C спектроскопии.

В ИК спектре халконов (**1-4**) наблюдаются достаточно интенсивные полосы поглощения в области 1595-1582 см⁻¹, которые соответствуют колебаниям связи C=C, сопряженной с карбонильной группой.



В спектре ЯМР ¹H соединения **3** в дейтерированном ДМСО проявляется сигналы в диапазоне 6,70–8,30 м.д., в пределах которого резонируют протоны ароматических систем. Таким образом, можно произвести следующие соотношения сигналов: δ(*m*-H-14, *m*-H-16)=6,81-6,83 м.д., дублет; δ(*m*-H-4)=6,95 м.д., δ(*m*-H-6)=6,93 м.д., дублет; δ(*n*-H-5)=7,48-7,52 м.д., триплет; δ(*o*-H-13, *o*-H-17)=7,74-7,76 м.д., дублет; δ(*o*-H-3)=8,21-8,23 м.д., дублет. Протоны при *sp*²-гибридизованных C-10 и C-11 резонируют в области 7,79 м.д. Уширенный синглет при 10,20 м.д. можно отнести к протонам H-7 и H-18 гидроксильных заместителей фенильных радикалов.

Анализ спектров DEPT соединения **3** позволил определить наличие восьми групп сигналов, принадлежащих метиновым группам, которые были идентифицированы следующим образом: δ(C-14, C-16)=116,45 м.д.; δ(C-4)=118,11 м.д.; δ(C-10)=118,27 м.д.; δ(C-6)=119,57 м.д.; δ(C-3)=131,19 м.д.; δ(C-13, C-17)=132,09 м.д.; δ(C-5)=136,66 м.д.; δ(C-11)=146,23 м.д. (рисунок 1).

В спектре ЯМР ¹³C соединения **3** четвертичные атомам углерода C-1, C-2, C-12 и C-15 отвечают сигналы при 162,68, 121,00, 126,10 и 161,16 м.д. соответственно. Наиболее низкопольный сигнал (δ=194,09 м.д.) принадлежит карбонильному атому C-8.

Результаты интерпретации двумерных спектров COSY(¹H–¹H) и HMQC(¹H–¹³C) соединения **3**, позволяющих установить гомо- и гетероядерные взаимодействия, представлены на нижеприведенных рисунках 2 и 3.

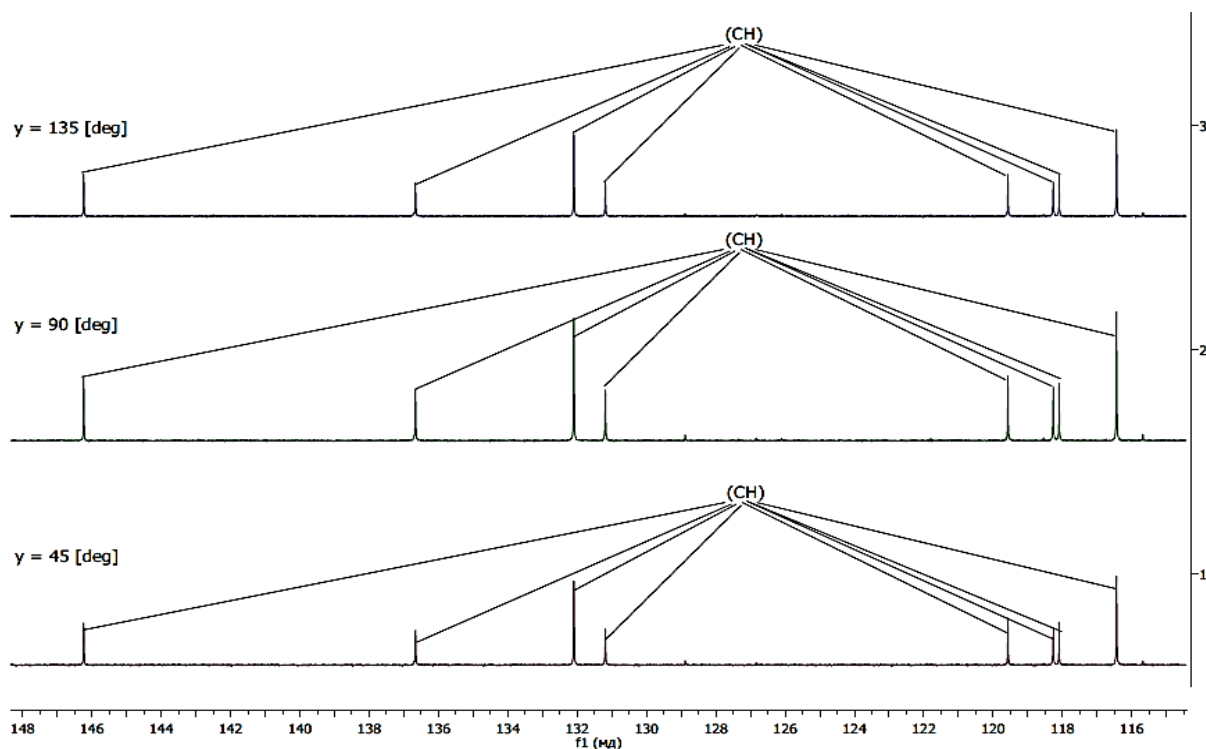


Рисунок 1 – Съёмка dept спектра соединения 3

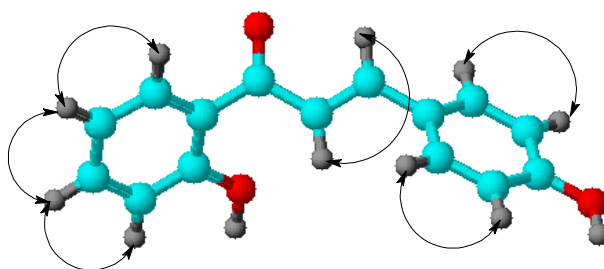


Рисунок 2 – Схема наблюдаемых корреляций в спектре COSY(^1H – ^1H) соединения 3

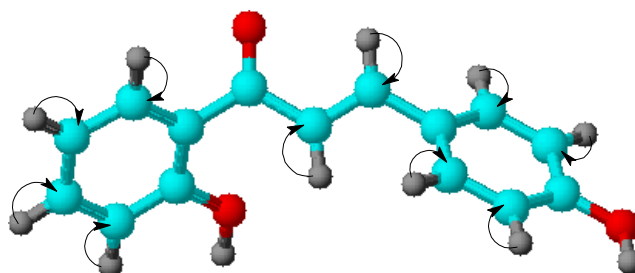
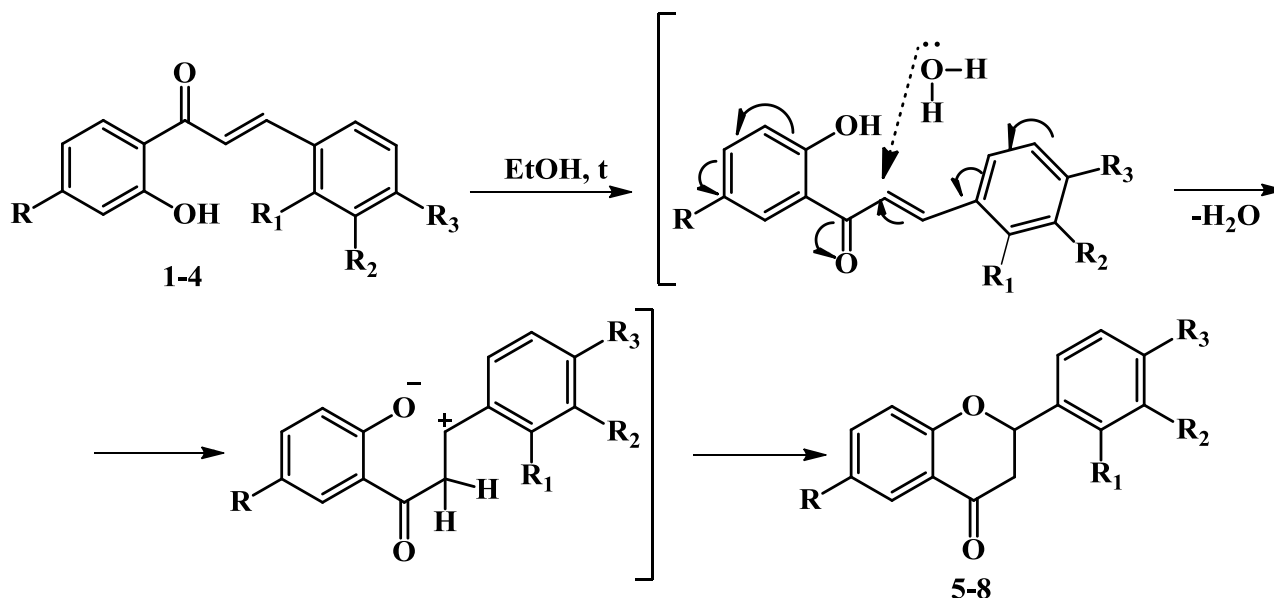


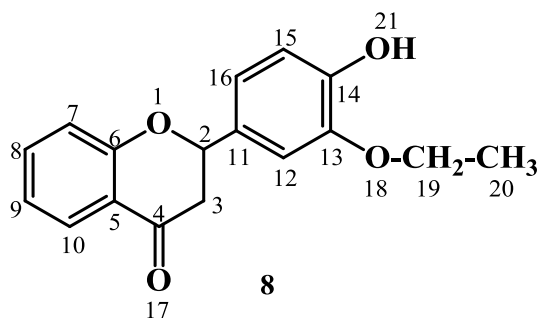
Рисунок 3 – Схема наблюдаемых корреляций в спектре HMQC(^1H – ^{13}C) соединения 3

С учетом общности некоторых процессов биогенеза халконов и флавоноидов в растительном организме представляется интересным сочетание структурных особенностей

данных соединений в одной молекуле для получения высокоэффективных биологически активных веществ [13, 14]. В связи с этим, нами были получены флавононы **5-8** из синтезированных 2-гидроксилсодержащих халконов под действием этилового спирта и каталитических количеств триэтиламина. Продолжительное кипячение в 95 %-ном этаноле приводит к изомеризации халконов **1-4** в флавононы **5-8**. Показано, что процесс изомеризации халконов в флавононы в спирте катализируется молекулами воды.



Строение флавононов **5-8** доказано методами ИК и ЯМР ^1H , ^{13}C спектроскопии. Так, в спектре ЯМР ^1H флавонона **8** триплетный сигнал с центром 1.29 м.д. и мультиплет в области 3.98-4.03 м.д. относятся к протонам этокси-группы при C^{20} и C^{19} . Протоны метиленовых и СН-групп системы конденсированных ядер проявляются на следующем участке спектра: H^2 при 5.47, H^3 – 2.69-3.31, H^7 - 7.06, H^8 – 7.55, H^9 – 7.76 и H^{10} – 7.04 м.д. Для СН-групп фенильного радикала характерно резонирование при 6.77–6.90 м.д. В наиболее слабом поле при 9.00 м.д. наблюдается сигнал H^{21} гидроксильной группы.



Интерпретация спектров DEPT позволила соотнести восемь сигналов углеродного спектра с метиновыми группами, два сигнала – с метиленовыми и один – с метильной. Подробный

анализ спектра ЯМР ^{13}C соединения **8** показал, что сигнал при 15.29 м.д. соответствует CH_3 -группе при атоме C^{20} . CH_2 -группы проявляются в области 44.03 (C^3) и 64.55 (C^{19}) м.д. Восемь сигналов CH -групп резонируют при 79.57 (C^2), 113.10 (C^{12}), 115.86 (C^{15}), 118.57 (C^7), 120.20 (C^{16}), 121.81 (C^9), 128.81 (C^{10}) и 136.71 (C^8) м.д. Кроме того, в спектре ЯМР ^{13}C наблюдаются сигналы при 121.15, 130.18, 147.20, 147.77 и 161.76 м.д., которые можно отнести к атомам C^5 , C^{11} , C^{14} , C^{13} и C^6 , соответственно. Наиболее низкопольный сигнал при 192.47 м.д. относится карбонильному атому C^4 .

Результаты интерпретации спектра соединения **8** в форматах COSY(^1H - ^1H) и TOCSY(^1H - ^1H), позволяющих установить спин-спиновые взаимодействия гомоядерной природы в молекуле исследуемого образца, представлены на рисунке 4.

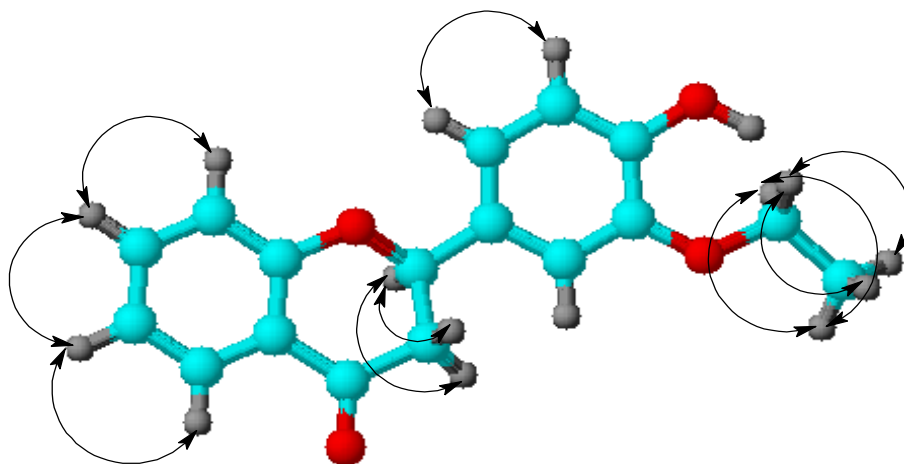


Рисунок 4 – Схема корреляции COSY(^1H - ^1H) и TOCSY(^1H - ^1H) соединения **8**

Три халкона (**2-4**) и три флавонона (**5**, **7**, **8**) были исследованы для оценки их противовоспалительной и цитотоксической активностей на культурах человеческих моноцитарных линий клеток MonoMac-6 и THP-1Blue. Результаты исследований биологической активности халконов (**2-4**) и флавонов (**5**, **7**, **8**) показаны в таблице.

Установлено, что халкон **4** и флавонон **8** были цитотоксичными в отношении моноцитарных клеток MonoMac-6, и поэтому мы не можем корректно оценить их противовоспалительный потенциал в этой клеточной культуре. Хотя флавонон **7** подавлял продукцию противовоспалительных цитокинов интерлейкин-6 (ИЛ6) и фактор некроза опухоли (ФНО), вряд ли эти соединения могут рассматриваться как перспективные из-за их низкой активности ($\text{IC}_{50} > 30$ мкМ). Халконы **2,3**, а также флавонон **5** подавляли продукцию ФНО и/или ИЛ6. Механизм подавления продукции ИЛ6 и ФНО этими соединениями, по-видимому, не зависит от транскрипционной активности NF- κB , так как ингибирование активности NF- κB , оцениваемой по уровню продукции щелочной фосфатазы в клетках THP-1Blue, было очень низким (соединения **2,3**) или отсутствовало (соединение **5**). Эти соединения, а также их близкие аналоги, могут быть рекомендованы для последующего исследования противовоспалительной активности, поскольку они не обладали (**5**) или практически не обладали (**2,3**) цитотоксической активностью в зоне концентраций с найденными IC_{50} в тесте подавления продукции цитокинов.

Таблица – Противовоспалительная активность (*in vitro*), цитотоксичность и физико-химические параметры исследованных халконов, пиразолинов и флавононов

Соеди- нение	Клетки MonoMac-6			Клетки THP-1Blue		S, Å ²	lg P	E _h , ккал/ моль
	ФНО ^б	ИЛ6 ^б	Токсич- ность	ЩФ	Токсичность			
	IC ₅₀ , мкМ							
Халконы								
2	15.6 (A)	18.5 (A)	75.0	51.2	36.5	430.5	2.85	-17.49
3	10.9 (A)	19.7 (A)	69.5	53.0	71.2	368.4	3.11	-16.12
4	17.4 (-)	Н.А. (-)	32.1	48.4	27.8	442.5	3.20	-15.62
Флавононы								
5	35.0 (N)	15.5 (A)	Н.Т	Н.А.	Н.Т	308.9	2.56	-8.78
7	51.0 (N)	50.0 (N)	Н.Т	Н.А.	Н.Т	334.7	2.56	-10.86
8	24.5 (-)	9.0 (-)	35.5	>50	34.1	412.1	2.65	-10.43

^а Н.А или Н.Т., нет подавления продукции или цитотоксичности при концентрациях <100 мкМ. ЩФ, щелочная фосфатаза; S, lg P, E_h, соответственно площадь молекулярной поверхности, липофильность и энергия гидратации, оцененные с помощью программы HyperChem 7.

^б В скобках отмечены соединения, считавшиеся активными (A, IC₅₀<30 мкМ) или условно неактивными (N, IC₅₀>30 мкМ) при проведении классификационного анализа.

Экспериментальная часть. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C соединений **1-8** снимали на спектрометре JNN-ECA Jeol 400 (частота 399.78 и 100.53 МГц соответственно) с использованием растворителя ДМСО-d₆. Химические сдвиги измерены относительно сигналов остаточных протонов или атомов углерода ДМСО-d₆. Контроль за ходом реакции и чистотой полученных соединений осуществляли методом тонкослойной хроматографии на пластинках Silufol UV-254 в системе изопропиловый спирт:бензол:аммиак=10:5:2. Пластинки проявляли парами иода.

Общая методика получения халконов 1-4.

К 20 мл 40 %-ного раствора гидроксида натрия при перемешивании и комнатной температуре прикапывали раствор 0,013 моль замещенного ацетофенона и 0,013 моль ароматического альдегида в 20 мл этанола. По мере прибавления альдегида реакционная смесь приобретала желтую окраску. Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 62–95 часов. Затем реакционную смесь подкисляли разбавленной соляной кислотой до нейтральной среды и оставляли на ночь в холодильнике (при температуре -15 °C). Выпавший светло-коричневый порошок отфильтровали, высушили и перекристаллизовывали из бензола.

(Е)-1,3-Бис(2-гидроксифенил)проп-2-ен-1-он (1). Выход продукта **1** составил 84 %, т. пл. 154–155 °C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 6.85 т (H, H¹⁴, ³J 8.7 Гц), 6.90-6.98 м (3H, H^{4,6,10}), 7.26 т (1H, H¹⁵, ³J 8.2 Гц), 7.51 т (1H, H⁵, ³J 7.8 Гц), 7.81 д (1H, H¹⁷, ³J 9.6 Гц), 7.89 д (1H, H¹⁶, ³J 15.6 Гц), 8.07-8.13 м (2H, H^{3,10}). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 116.75 (C¹⁴), 118.04 (C¹⁰), 119.87

(C⁶), 121.03 (C⁴), 121.11 (C¹⁶), 121.45 (C²), 121.83 (C¹²), 129.55 (C¹⁷), 131.08 (C³), 132.80 (C¹⁵), 136.64 (C⁵), 140.95 (C¹¹), 158.10 (C¹³), 194.44 (C⁸).

(Е)-1-(2,4-Дигидроксифенил)-3-(4-метоксифенил)проп-2-ен-1-он (2). Выход продукта **2** составил 23,4 %, т. пл. 175–176 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 3.78 с (3H, H²⁰), 6.08 д (1H, H⁶, ⁴J 2.3 Гц), 6.26 дд (1H, H⁴_{аром}, ³J 2.1, 8.9 Гц), 6.97 д (2H, H^{15,17}, ³J 8.7 Гц), 7.69–7.77 м (2H, H^{11,12}), 7.79 д (2H, H^{14,18}, ³J 8.7 Гц), 8.01 д (1H, H³, ³J 9.2 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 55.88 (C²⁰), 110.54 (C⁶), 111.51 (C⁴), 114.91 (C²), 114.92 (C^{15,17}), 119.52 (C¹¹), 128.06 (C¹³), 131.21 (C^{14,18}), 133.08 (C¹²), 142.94 (C³), 161.73 (C¹⁶), 166.92 (C¹), 167.30 (C⁵), 190.52 (C⁸).

(Е)-1-(2-Гидроксифенил)-3-(4-гидроксифенил)проп-2-ен-1-он (3). Выход продукта **3** составил 37 %, т. пл. 155–156 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 6.82 д (2H, H^{13,17}, ³J 8.7 Гц), 6.94 м (1H, H⁴), 6.96 д (1H, H¹¹, ³J 11.9 Гц), 7.49 м (1H, H³), 7.69–7.75 м (2H, H^{5,6}), 7.72 д (2H, H^{14,16}, ³J 8.7 Гц), 8.5 д (1H, H¹⁰, ³J 7.8 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 116.37 (C¹³), 116.67 (C¹⁷), 118.39 (C¹¹), 119.60 (C⁴), 121.20 (C²), 126.17 (C¹²), 131.05 (C¹⁰), 131.87 (C¹⁴), 131.94 (C¹⁶), 136.53 (C³), 146.10 (C^{5,6}), 161.12 (C¹⁵), 162.51 (C¹), 194.13 (C⁸).

(Е)-1-(2-Гидроксифенил)-3-(3-этоксифенил)-4-гидроксифенил)проп-2-ен-1-он (4). Выход продукта **4** составил 72 %, т. пл. 151–152 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.33 т (3H, H⁹, ³J 6.9 Гц), 4.11 к (2H, H⁸, ³J 6.9 Гц), 6.83 д (1H, H¹⁷, ³J 8.2 Гц), 6.93 т (1H, H³, ³J 8.2 Гц), 6.97 д (1H, H¹², ³J 7.8 Гц), 7.27 дд (1H, H¹⁸, ³J 8.2, 1.8 Гц), 7.50 м (2H, H^{4,6}), 7.75 м (2H, H^{19,20}), 8.19 д (1H, H¹¹, ³J 7.8 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 15.26 (C⁹), 64.82 (C⁸), 114.11 (C⁴), 116.39 (C¹⁷), 118.06 (C¹¹), 118.45 (C³), 119.36 (C²⁰), 121.14 (C¹⁵), 125.35 (C¹⁸), 126.16 (C⁵), 131.28 (C¹²), 136.67 (C⁶), 146.59 (C¹⁹), 147.77 (C¹), 153.13 (C²), 162.59 (C¹⁶), 194.17 (C¹³).

Общая методика получения флаванонов 5-8.

Реакционную смесь из 0,001 моль замещенного халкона и каталитического количества триэтиламина в 15 мл 95 %-ного этанола нагревали с обратным холодильником в течение 8 ч. Выпавший осадок отфильтровали. Сушили при комнатной температуре.

2-(2-Гидроксифенил)флаван-4-он (5). Выход продукта **5** составил 94 %, т. пл. 147–148 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.76 дд (1H, H^{3ax}, ²J 16.7 Гц, ³J 2.7 Гц), 3.14 дд (1H, H^{3eq}, ²J 17.0, Гц, ³J 13.3 Гц), 5.75 дд (1H, H², ³J 13.3, 2.8 Гц), 6.77–6.83 м (3H, H^{13,14,15}), 7.05 д (1H, H¹⁶, ³J 7.8 Гц), 6.86 д (1H, H⁷, ³J 8.2 Гц), 7.13 т (1H, H¹⁰, ³J 8.2 Гц), 7.49 т (1H, H⁸, ³J 7.8 Гц), 7.54 т (1H, H⁹, ³J 6.9 Гц), 8.09 с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 43.02 (C³), 74.85 (C²), 116.31 (C¹³), 118.27 (C⁵), 118.71 (C⁷), 119.78 (C¹⁵), 121.64 (C⁸), 122.07 (C⁹), 125.58 (C¹⁶), 126.89 (C¹⁰), 127.34 (C¹⁴), 130.04 (C¹¹), 136.79 (C¹²), 154.84 (C⁶), 162.03 (C⁴).

7-Гидрокси-2-(4-метоксифенил)флаван-4-он (6). Выход продукта **6** составил 76 %, т. пл. 146–147 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.59 дд (1H, H^{3ax}, ²J 16.9 Гц, ³J 2.8 Гц), 3.08 дд (1H, H^{3eq}, ²J 16.7 Гц, ³J 16.1 Гц), 3.71 с (3H, H²⁰), 5.45 дд (1H, H², ³J 12.8, 2.3 Гц), 6.29 с (1H, H⁷), 6.46 д (1H, H⁹, ³J 8.0 Гц), 6.97 д (2H, H^{13,15}, ³J 8.2 Гц), 7.39 д (2H, H^{12,16}, ³J 8.7 Гц), 8.14 д (1H, H¹⁰, ³J 8.7 Гц), 10.62 уш. с (1H, OH¹⁸). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 43.67 (C³), 55.65 (C²⁰), 79.25 (C²), 103.09 (C⁷), 111.08 (C⁹), 114.33 (C^{13,15}), 114.94 (C⁵), 128.74 (C^{12,16}), 131.54 (C¹⁰), 133.51 (C¹¹), 159.85 (C¹⁴), 165.16 (C⁶), 166.34 (C⁸), 190.59 (C⁴).

2-(4-Гидроксифенил)флаван-4-он (7). Выход продукта **7** составил 95 %, т. пл. 184–185 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.73 дд (1H, H^{3ax}, ²J 16.9 Гц, ³J 3.2 Гц), 3.18 дд (1H, H^{3eq}, ²J 16.5, Гц, ³J 12.8 Гц), 5.48 дд (1H, H², ³J 12.8, 2.8 Гц), 6.77 д (2H, H^{13,15}, ³J 8.2 Гц), 7.30 д (2H, H^{12,16}, ³J 8.3 Гц), 7.00–7.05 м (2H, H^{7,9}), 7.52 т (1H, H⁸, ³J 8.2 Гц), 7.75 д (1H, H¹⁰, ³J 7.9 Гц), 9.48 уш. с (1H, OH¹⁸). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 43.94 (C³), 79.40 (C²), 115.82 (C¹³), 115.92 (C¹⁵), 118.76 (C^{7,9}), 121.19 (C⁵), 128.54 (C¹²), 128.91 (C¹⁶), 129.69 (C¹¹), 136.80 (C⁸), 158.19 (C¹⁴), 161.77 (C⁶), 192.40 (C⁴).

2-(3-Этокси-4-гидроксифенил)флавоон-4-он (8). Выход продукта **8** составил 96 %, т. пл. 127–128°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.29 т (3H, H^{20} , ^3J 6.9 Гц), 2.71 дд (1H, $\text{H}^{3\text{ax}}$, ^2J 17.0 Гц, ^3J 2.7 Гц), 3.26 дд (1H, $\text{H}^{3\text{eq}}$, ^2J 17.0 Гц, ^3J 13.3 Гц), 4.00 к (2H, H^{19} , ^3J 6.9 Гц), 5.47 дд (1H, CH_2 , ^3J 12.8, 2.8 Гц), 6.78 д (1H, H^{16} , ^3J 8.2 Гц), 6.89 д (1H, H^{12} , ^3J 8.2 Гц), 7.02–7.06 м (3H, $\text{H}^{7,10,15}$), 7.53 т (1H, H^8 , ^3J 8,2 Гц), 7.76 т (1H, H^9 , ^3J 7.8 Гц), 9.00 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 15.29 (C^{20}), 44.03 (C^3), 64.55 (C^{19}), 79.57 (C^2), 113.10 (C^{12}), 115.86 (C^{15}), 118.57 (C^7), 120.20 (C^{16}), 121.15 (C^5), 121.81 (H^9), 126.81 (C^{10}), 130.18 (C^{11}), 136.71 (C^8_{a}), 147.20 (C^{14}), 147.77 (C^{13}), 161.76 (C^6), 192.47 (C^4).

Методы биологического тестирования.

Противовоспалительный эффект (*in vitro*) тестируемых соединений был оценен как способность соединения подавлять липополисахарид-индуцированную продукцию провоспалительных цитокинов ИЛ6 и ФНО в моноцитарных клетках MonoMac-6, а также NF- κ B-зависимой продукции щелочной фосфатазы в трансфицированных моноцитарных клетках THP-1Blue. Клетки были обработаны с соединением 30 мин, а затем в культуру клеток был добавлен бактериальный липополисахарид из *Escherichia coli* (Sigma-Aldrich, США) в конечной концентрации 0.5 мкг/мл. После 24-часовой инкубации клеток в CO_2 -инкубаторе (37 °C) концентрации цитокинов в клеточных супернатантах были измерены при помощи иммуноферментного анализа, а продукция щелочной фосфатазы была измерена при помощи специфического субстрата Quanti-BlueTM (Promega, США). Уровень цитотоксичности исследуемых соединений был оценен при помощи хемилюминесцентного набора CellTiter-GloTM (Promega, США). Эффективная концентрация, вызывающая подавление биологического ответа (продукция цитокинов и щелочной фосфатазы, или цитотоксичность) на 50% (IC_{50}) была найдена при помощи регрессионного анализа с использованием дозо-зависимых кривых (не менее 5-ти концентраций).

Литература:

1. Miranda C.L., Aponso G.L.M., Stevens J.F., Deinzer M.L., Buhler D.R. Antioxidant and prooxidant action of prenylated and nonprenylated chalcones and flavanones in vitro // J. Agric. Food Chem. – 2000. – № 48. – P. 3876–3884.
2. Sivakumar P.M., Prabhakar P.K., Doble M. Synthesis, antioxidant evaluation and quantitative structureactivity relationship studies of chalcones // Med. Chem. Res. – 2011. – Vol. 20. – № 4. – P. 482–492.
3. Tiwari K.N., Monserrat J.P., Arnaud Hequet A., Ganem-Elbaz C., Cresteil T., Jaouen G., Vessières A., Hillard E.A. Jolival C. In vitro inhibitory properties of ferrocene substituted chalcones and aurones on bacterial and human cell cultures // Dalton Trans. – 2012. – Vol. 41. – P. 6451–6457.
4. Dao T.T., Nguyen P.H., Lee H.S., Kim E., Park J., Lim S., Oh W.K. Chalcones as novel influenza A (H1N1) neuraminidase inhibitors from Glycyrrhiza inflata // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2011. – Vol. 21. – № 1. – P. 294–298.
5. Hsieh H.K., Tsao L.T., Wang J.P. Synthesis and anti-inflammatory effect of chalcones // J. Pharm. Pharmacol. – 2000. – Vol. 52. – № 2. – P. 163–171.
6. Awasthi S.K., Mishra N., Kumar B., Sharma M., Bhattacharya A., Mishra L.C., Bhasin V.K. Potent antimalarial activity of newly synthesized substituted chalcone analogs in vitro // Med. Chem. Res. – 2009. – Vol. 18. – № 6. – P. 407–420.
7. Achanta G., Modzelewska A., Feng L., Khan S.R., Huang P.A. A boronic chalcone derivative exhibits potent anticancer activity through inhibition of the proteasome // Mol. Pharmacol. – 2006. – Vol. 70. – P. 426–433.
8. Barford L., Kemp K., Hansen M., Kharazmi A. Chalcones from Chinese liquorice inhibit proliferation of T cells and production of cytokines // Int. Immunopharmacol. – 2002. – Vol. 2. – P. 545–550.

9. Satyanarayana M., Tiwari P., Tripathi K., Srivastava A.K., Pratap R. Synthesis and antihyperglycemic activity of chalcone based aryloxypropanolamines // Bioorg. Med. Chem. – 2004. – Vol. 12. – № 5. – P. 883–889.
10. Hamdi N., Fischmeister C., Puerta M.C., Valerga P. A rapid access to new coumarinyl chalcone and substituted chromeno[4,3-c]pyrazol-4(1H)-ones and their antibacterial and DPPH radical scavenging activities // Med. Chem. Res. – 2011. – Vol. 20. – № 4. – P. 522–530.
11. Lahtchev K.L., Batovska D.I., Parushev S.P., Ubiyvovk V.M., Sibirny A.A. Antifungal activity of chalcones: A mechanistic study using various yeast strains // Eur. J. Med. Chem. – 2008. – Vol. 43. – № 10. – P. 2220–2228.
12. Daskiewicz J.B., Comte G., Barron D., Di Pietro A., Thomasson F. // Tetrahedron Lett. – 1999. – Vol. 40. – P. 7095–7099.
13. Литвиненко В. И. Природные флавоноиды. – Харьков: ГНЦЛС, 1995. – 56с.
14. Айтмамбетов А., Кубжетерова А.А. Усовершенствованный метод синтеза флаванонов // Биоорганич. химия. – 2002. – Т. 28. – №2. – С. 189–190.

Поступила 12 июня 2018 г.

МРНТИ 31.21.27

УДК 547.057

СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТЕРМОДИНАМИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ГИДРАЗОНОВ ИЗОНИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ

Нуркенов О.А.¹, Карипова Г.Ж.¹, Сейлханов О.Т.², Тухметова Ж.К.³, Нурлан Г.⁴

¹Институт органического синтеза и углехимии, Караганда

²Кокшетауский государственный университет им. Ш. Уалиханова, Кокшетау

³Карагандинский государственный медицинский университет, Караганда

⁴Карагандинский государственный технический университет, Караганда

Республика Казахстан

e-mail: seilkhanov@mail.ru, nurkenov_oral@mail.ru, tuhmetova@kgmu.kz

В статье приведены данные по синтезу гидразонов, полученные конденсацией гидразида изоникотиновой кислоты с функционально замещенными ароматическими альдегидами. Исследованы строения синтезированных гидразонов методами ЯМР ^1H - и ^{13}C -спектроскопии, а также данными двумерных спектров COSY (^1H - ^1H) и HMQC (^1H - ^{13}C). Определены значения химических сдвигов, мультиплетность и интегральная интенсивность сигналов ^1H и ^{13}C в одномерных спектрах ЯМР. С помощью спектров в форматах COSY (^1H - ^1H) и HMQC (^1H - ^{13}C) установлены гомо- и гетероядерные взаимодействия, подтверждающие структуру исследуемых соединений. Приближенными расчетными методами Караша и Фроста вычислена стандартная энтальпия сгорания синтезированных гидразонов изоникотиновой кислоты. Эмпирическим уравнением вычислена энтальпия плавления исследуемых соединений. На основании расчетных данных по циклу Гесса определена стандартная энтальпия образования соединений в жидком и твердом состояниях.

Ключевые слова: гидразид изоникотиновой кислоты, ароматические альдегиды, конденсация, гидразоны, ЯМР ^1H - и ^{13}C -спектры, термодинамические свойства, стандартная энтальпия образования.

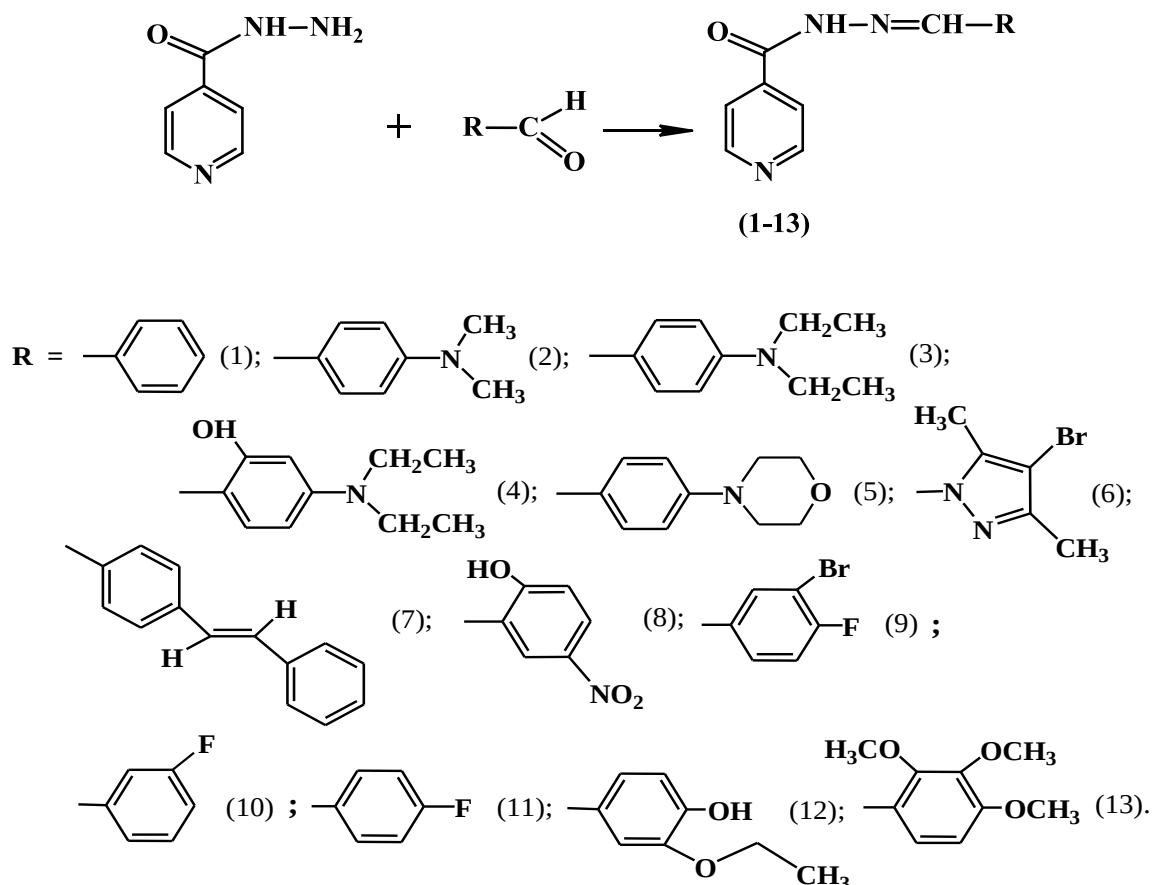
Мақалада изоникотин қышқылының гидразидті функционалды түрде алмастырылған ароматты альдегидтермен конденсациялау арқылы алынған гидразондар синтезі туралы мәліметтер келтірілген. Синтезделген гидразондардың құрылымдары NMR ^1H және ^{13}C NMR спектроскопиямен, сондай-ақ екі өлшемді COSY (^1H - ^1H) және HMQC (^1H - ^{13}C) спектрлерінің деректері бойынша зерттелген. Химиялық жылжулардың, ^1H және ^{13}C сигналдарының бірөлшемді NMR спектрлеріндегі мультиплетті және интегралды қарқындылығы анықталды. Біртекті және гетероядролық өзара әрекеттесу зерттелінетін қосылыстардың құрылымын растайтын COSY (^1H - ^1H) және HMQC (^1H - ^{13}C) форматтарында спектрлерді қолдану арқылы құрылды. Қараи пен Фросттың шамамен есептеу әдістері синтезделген изоникотин қышқылының гидразондарының жануының стандартты энтальпиясын есептелді. Зерттелген қосылыстардың балқуының энтальпиясы эмпирикалық теңдеу арқылы есептелді. Гесс циклы бойынша есептелген деректер негізінде сұйық және қатты күйдегі қосылыстардың қалыптасуының стандартты энтальпиясы анықталған.

Тірек сөздер: изоникотин қышқылы гидразиді, ароматты альдегидтер, конденсациясы, гидразондар, NMR ^1H - және ^{13}C спектрі, термодинамикалық қасиеттері, қалыптасудың стандартты энтальпиясы.

The article presents data on hydrazone synthesis obtained by condensation of isonicotinic acid hydrazide with functionally substituted aromatic aldehydes. The structures of the synthesized compounds were studied by ^1H and ^{13}C NMR spectroscopy, as well as with the data of the two-dimensional spectra of COSY (^1H - ^1H) and HMQC (^1H - ^{13}C). The values of chemical shifts, multiplicity and integrated intensity of the ^1H and ^{13}C signals in one-dimensional NMR spectra are determined. Homo- and heteronuclear interactions were established using spectra in the formats COSY (^1H - ^1H) and HMQC (^1H - ^{13}C), confirming the structure of the compounds under study. Approximate calculation methods of Karash and Frost calculated the standard enthalpy of combustion of synthesized isonicotinic acid hydrazones. The enthalpy of melting of the investigated compounds is calculated by the empirical equation. Based on the calculated data on the Hess cycle, the standard enthalpy of the formation of compounds in the liquid and solid states is determined.

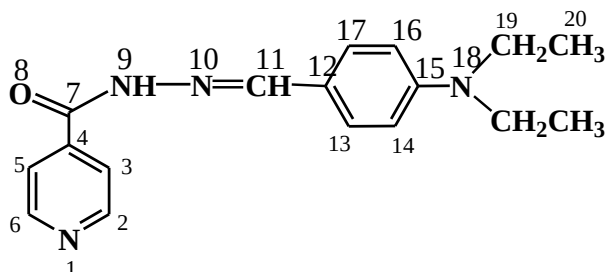
Keywords: isonicotinic acid hydrazide, aromatic aldehydes, condensation, hydrazones, NMR ^1H - and ^{13}C spectra, thermodynamic properties, standard enthalpy of formation.

В последние годы интерес к гидразонам вновь возрос [1–5], что связано с широким спектром их биологических свойств. Гидразоны применяются в медицинской практике и сельском хозяйстве [2, 4]. Достаточно вспомнить фтивазид, салюзид и родственные им препараты, использующиеся для лечения туберкулеза [6]. Представлялось интересным получить на основе гидразида изоникотиновой кислоты (ГИНК) гидразоны, содержащие фармакофорные группировки. Так, *N*-арилиден(алкилиден)гидразоны (1–13) были синтезированы конденсацией гидразида изоникотиновой кислоты с различными ароматическими альдегидами. Реакцию конденсации осуществляли путем нагревания эквимольных количеств альдегида и ГИНК-а в среде этилового спирта при 60–70 °С в течение 3–5 часов.



Строение соединений **1–13** подтверждены данными ИК-, ЯМР ^1H и ^{13}C -спектроскопии.

Так, в ИК спектре соединения **3** присутствует интенсивная полоса поглощения в области 3028–3094 cm^{-1} , соответствующая валентным N–H колебаниям, 3016–3049 cm^{-1} , соответствующая валентным C–H колебаниям пиридинового кольца, 1870–1955 cm^{-1} – обертоны пиридинового кольца, 1642–1651 cm^{-1} – колебаниям C=O связи, колебания C=N связи прописываются в области 1543 cm^{-1} .



В спектре ЯМР ^1H соединения **3** эквивалентные протоны N-диэтильного фрагмента наблюдаются шестипротонным триплетом (H-20, 22) с 3J 6,9 Гц при 1,06 м.д. и четырехпротонным мультиплетом (H-19, 21) при 3,30–3,35 м.д. Двухпротонными дублетами при 6,66 м.д. с 3J 10,1 Гц и 7,48 м.д. с 3J 9,6 Гц резонировали бензилиденовые протоны H-14, 16 и H-13, 17 соответственно. Протоны пиридинового цикла H-3, 5 и H-2, 6 резонировали также ожидаемыми дублетами дублетов при 7,77 м.д. с 3J 6,9 и 2,3 Гц и 8,72 м.д. с 3J 6,0 и 2,3 Гц соответственно. Ненасыщенный бензили-деновый протон H-23 проявился однопротонным синглетом при 8,25 м.д. В наиболее слабopольной части спектра при 11,72 м.д. сигнализировал гидразидный протон H-9.

В спектре ЯМР ^{13}C соединения **3** сигналы N-диэтильного фрагмента наблюдаются при 12,96 (C-20, 22) и 44,26 (C-19, 21). Углеродные ядра бензилиденового фрагмента резонировали при 111,56 (C-14, 16), 120,76 (C-12), 129,56 (C-13, 17), 141,37 (C-11) и 150,41 (C-15). Углероды пиридинового цикла проявились при 122,00 (C-3, 5), 141,37 (C-4) и 149,57 (C-2, 6). В области слабого поля при 161,48 м.д. появился сигнал карбонильного атома C⁷.

Строение соединения **3** было подтверждено также методами двумерной спектроскопии ЯМР COSY (^1H - ^1H) и HMQC (^1H - ^{13}C), позволяющей установить спин-спиновые взаимодействия гомо- и гетероядерной природы. Наблюдаемые корреляции в молекуле представлены на схемах. В спектрах ^1H - ^1H COSY соединения наблюдаются спин-спиновые корреляции через три связи соседних алифатических протонов в N-диэтильном фрагменте H^{20,22}-H^{19,21} (1,03; 3,33 и 3,32; 1,05), бензилиденового ядра H^{14,16}-H^{13,17} (6,65; 7,48 и 7,48; 6,66) и пиридинового кольца H^{3,5}-H^{2,6} кросс-пиками с координатами при 7,76; 8,72 и 8,71; 7,77 (рисунок 1). Гетероядерные взаимодействия протонов с атомами углерода через одну связь были установлены с помощью спектроскопии ^1H - ^{13}C HMQC для пар: H^{20,22}-C^{20,22} (1,03; 12,93), H^{14,16}-C^{14,16} (6,63; 111,53), H^{13,17}-C^{13,17} (7,45; 129,54), H^{3,5}-C^{3,5} (7,76; 121,92) и H^{2,6}-C^{2,6} (8,70; 150,73) (рисунок 2).

Физико-химические характеристики новых производных ГИНК-а представлены в таблице 1.

Немалый интерес представляет определение термодинамических характеристик (энтальпии, энтропии, функции Гиббса) ГИНК и его аналогов необходимых при изучении процессов их получения.

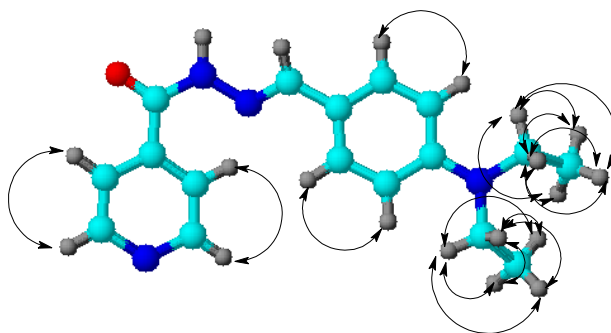


Рисунок 1 – Схема корреляций COSY (^1H - ^1H) соединения (3)

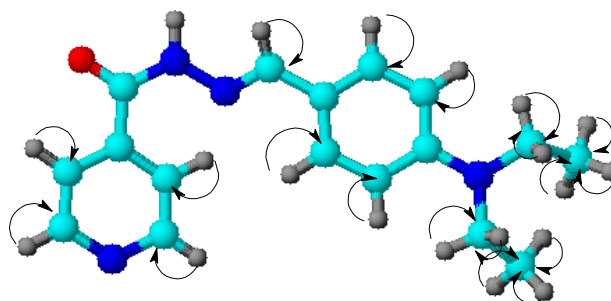


Рисунок – 2 Схема корреляций HSCQ (^1H - ^{13}C) соединения (3)

Разработка новых химико-технологических процессов, изучение и их практическая реализация невозможны без предварительного термодинамического анализа, который предполагает необходимость приобретения знаний о методах расчета термодинамических характеристик и сведений о термодинамических свойствах веществ, участвующих в анализируемом процессе. Термодинамические расчеты позволяют решать, не прибегая к опыту, многие важнейшие задачи, встречающиеся в производственной, проектной и научно-исследовательской работе.

В связи с этим в данной работы нами проведен расчет энтальпийных характеристик, таких как стандартные энтальпии сгорания и образования, теплота плавления ряда новых производных ГИНК-а.

Для расчета стандартной энтальпии образования исследуемых производных изоникотиногидразида проведена оценка их стандартной теплоты сгорания по методам Караша и Фроста [7], как наиболее подходящие для учета вкладов различных групп в теплоту сгорания.

Уравнение Караша имеет следующий вид:

$$\Delta H_{\text{сгор}}^0(298,15) = -26,05 (4C + H - p) + \sum k_i \Delta_i, \text{ ккал/моль}, \quad (1)$$

где 26,05 ккал/моль – теплота разрыва С-С, С-Н и последующего образования CO_2 и H_2O ; С – число атомов углерода в соединений; Н- число атомов водорода в соединений; р – число частично смещенных электронов в молекуле соединения; k – число одинаковых заместителей; Δ_i – соответствующая данному заместителю тепловая поправка.

Таблица 1 – Физико-химические характеристики новых производных ГИНК

№ соед.	Соединение	Брутто- формула	Т. пл., °С
1	N-бензилиденизоникотиногидразид	C ₁₃ H ₁₁ N ₃ O	195–197
2	N-(4-(диметиламино)бензилиден)- изоникотиногидразид	C ₁₅ H ₁₆ N ₄ O	164–165
3	N-4-диэтиламинобензилиденизоникотиногидразид	C ₁₇ H ₂₀ N ₄ O	192–193
4	N-4-диэтиламино-2-гидрокси бензилиденизоникотиногидразид	C ₁₇ H ₂₀ N ₄ O ₂	224–225
5	N-(4-морфолинобензилиден)изоникотиногидразид	C ₁₇ H ₁₈ N ₄ O ₂	256–257
6	N-(4-(4-бром-3,5-диметил-1Н-пиразол-1- ил)бензилиден)изоникотиногидразид	C ₁₈ H ₁₆ BrN ₅ O	182–183
7	N-4-стирилбензилиденизоникотиногидразид	C ₂₁ H ₁₇ N ₃ O	255–256
8	N-(2-гидрокси-5-нитро)бензилиден- изоникотиногидразид	C ₁₃ H ₁₀ N ₄ O ₄	287–288
9	N-(3-бromo-4-фторбензилиден)- изоникотиногидразид	C ₁₃ H ₉ BrFN ₃ O	199–200
10	N-(3-фторбензилиден)изоникотиногидразид	C ₁₃ H ₁₀ FN ₃ O	202–203
11	N-(4-фторбензилиден)изоникотиногидразид	C ₁₃ H ₁₀ FN ₃ O	185–186
12	N-(3-этокси-4-гидрокси бензилиден)изоникотиногидразид	C ₁₅ H ₁₅ N ₃ O ₃	245–247
13	N-(2,3,4-триметоксибензилиден)- изоникотиногидразид	C ₁₆ H ₁₇ N ₃ O ₄	200–202

Уравнение Фроста:

$$\Delta H_{\text{сгор}}^0(298,15) = -(104,2n_c + 26,05 n_h + 13,0n_{=} + 46,1 n_{\equiv} + 6,5 n_{=u} - 3,5 n_{\text{Ar-Alk}} - 6,5 n_{\text{Ar-Ar}}), \quad (2)$$

ккал/моль,

где n_c – число атомов углерода в молекуле;

n_h – число атомов водорода;

$n_{=}$ – число двойных связей в молекуле алкенов или в боковых цепях циклических соединений;

$n_{\equiv}$ – число тройных связей в молекулах алкинов;

$n_{=u}$ – число двойных связей в кольце цикленов;

$n_{\text{Ar-Alk}}$ – число связей между арильными и алкильными группами;

$n_{\text{Ar-Ar}}$ – число связей между арильными группами.

Если в методе Караша учитывается наличие кислорода, азота и разных функциональных групп, которые имеются в молекулах исследуемых соединений, а по Фросту дополнительно принимается во внимание оценка стандартных теплот сгорания ароматических колец, двойных связей как в кольце, так и в их боковых цепях.

По приведенным уравнениям вычислена стандартная энтальпия сгорания для 13 новых соединений, значения которых приведены в таблице 2.

Используя усредненные значения $\Delta H_{\text{сгор}}^0$ по циклу Гесса, исходя из уравнения:

$$(C_a H_b N_c H a l_d O)_{(ж)} + O_{2(г)} = a CO_{2(г)} + \frac{1}{2} b H_2 O_{(ж)} + \frac{1}{2} c N_{2(г)} + \frac{1}{2} d H a l_2 - \Delta H_{\text{сгор}}^0(298,15), \quad \text{кДж/моль} \quad (3)$$

(где $Hal - Br, F$) определены стандартные энтальпии образования исследуемых соединений в жидком состоянии (таблица 2). Следует отметить, что методы Караша и Фроста применимы только для расчета $\Delta H_{сгор}^0(298,15)$ жидких органических соединений. Необходимые для расчета значения $\Delta H_f^0(298,15) CO_{2(г)}$ и $H_2O_{(ж)}$ были заимствованы из [8].

При стандартной температуре приведенные в таблице 1 соединения находятся в кристаллическом состоянии, возникает необходимость вычисления $\Delta H_f^0(298,15)$ их в твердой модификации. Для этого проводится оценка $\Delta H_{пл}$ соединений по уравнению Гамбилла, рекомендованному в [9]:

$$\Delta H_{пл}/T_{пл} = 20,72 \cdot 10^{0,00324M}, \text{ Дж/моль}, \quad (4)$$

где M – молекулярный вес соединения. Результаты вычисления приведены в таблице 2. Далее по уравнению

$$\Delta H_f^0(298,15)C_aH_bN_cHal_dO_{(тв)} = \Delta H_f^0(298,15)C_aH_bN_cHal_dO_{(ж)} - \Delta H_{пл}, \text{ кДж/моль} \quad (5)$$

рассчитаны стандартные энтальпии образования соединений в кристаллических состояниях (табл. 2).

Таблица 2 – Термодинамические свойства производных ГИНК

Соединение	$-\Delta H_{сгор}^0(298,15)$, кДж/моль			$-\Delta H_f^0(298,15)(ж)$, кДж/моль	$\Delta H_{пл}$, кДж/моль	$-\Delta H_f^0(298,15)(тв)$, кДж/моль
	по Карашу	по Фросту	среднее значение			
1	6894	6886	6880	-193	52	-141
2	8311	8283	8297	-108	73	-35
3	9619	9590	9604	-43	88	45
4	9851	9591	9721	-174	106	-68
5	9401	9373	9387	-125	111	-14
6	9564	9646	9605	-236	184	-52
7	10828	10600	10714	94	30	124
8	6527	6757	6642	-98	98	0
9	6619	6757	6688	-286	108	-178
10	6785	6757	6771	-227	60	-167
11	6785	6757	6771	-227	58	-169
12	7998	8174	8086	-40	90	50
13	8856	8828	8842	-317	103	-214

Таким образом, впервые были определены термохимические константы, такие как стандартная энтальпия сгорания и стандартная энтальпия образования 13 новых синтезированных производных изоникотиногидразида.

Так как большинство органических соединений не удаётся получить прямым синтезом из простых веществ, поэтому энтальпии их образования экспериментально не могут быть определены. Для них опытным путём может быть определена энтальпия сгорания. Зная энтальпию сгорания веществ, участвующих в реакции, можно рассчитать энтальпию

образования вещества. В нашем случае в связи с отсутствием соответствующего оборудования для измерения энтальпии сгорания были использованы расчетные методы, наиболее подходящие для исследуемых соединений. Стандартная энтальпия образования соединения – мера его термодинамической устойчивости. Как видно из таблицы 2, стандартные энтальпии образования различных производных имеют разные значения, как отрицательные, так и положительные. Среди исследуемых производных ГИНК-а сравнительно устойчивым является N-4-стирилбензилиденизоникотиногидразид (**7**), чем другие соединения. А наименьшей устойчивостью при стандартных условиях обладает N-(2,3,4-триметоксибензилиден)изоникотиногидразид (**13**).

Полученные энергетические данные по ГИНК в результате термохимических расчетов представляют интерес в качестве исходных информационных массивов для направленного синтеза новых соединений с участием исследуемых веществ, а также других производных изоникотиногидразида.

Экспериментальная часть. ИК спектр снимали на спектрометре с Фурье-преобразователем AVATAR-320 Nicolet в таблетках с КВг. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C соединений (**3–13**) снимали на спектрометре JNM-ECA Jeol 400 (частота 399.78 и 100.53 МГц соответственно) с использованием растворителя DMSO-d_6 относительно внутреннего стандарта ТМС. Химические сдвиги измерены относительно сигналов остаточных протонов или атомов углерода дейтерированного диметилсульфоксида. Температуру плавления вещества определили на приборе Voetius. ТСХ анализ выполнили на пластинках Silufol UV-254, система 2-пропанол:25 % водный раствор аммиака:вода = 10:5:2, проявление парами йода.

Общая методика синтеза гидразонов (3–13).

К раствору 0,01 моль гидразида изоникотиновой кислоты в 10 мл спирте при перемешивании добавляли 0.01 моль соответствующего альдегида растворенную в 5 мл спирте. Смесь перемешивали от 20 до 120 мин при температуре 50 °С с обратным холодильником. Ход реакции контролировали по ТСХ. Образовавшийся продукт, отфильтровывали, промывали спиртом и перекристаллизовывали из соответствующих растворителей.

N-(4-(диэтиламино)бензилиден)изоникотиногидразид (1) получен с выходом 96 % с т. пл. 195–197 °С (этилацетат).

N-(4-(диметиламино)бензилиденизоникотиногидразид (2) получен аналогично с выходом 73,9 % с т. пл. 164–165 °С (бензол).

N-(4-(диэтиламино)бензилиден)изоникотиногидразид (3) получен аналогично с выходом 94 % с т. пл. 192–193 °С (этилацетат). Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6), δ , м.д.: 1.06 т (6H, 2CH_3), 3.31–3.35 м (4H, 2CH_2), 6.66 д (2H, $\text{CH}^{14,16}_{\text{Ar}}$, ^3J 8.7), 7.48 д (2H, $\text{CH}^{13,17}_{\text{Ar}}$, ^3J 8.7), 7.77 д (2H, $\text{CH}^{3,5}$, ^3J 4.6), 8.25 с (1H, $\text{N}=\text{CH}$), 8.72 д (2H, $\text{CH}^{2,6}$, ^3J 4.6), 11.72 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO-d_6), δ , м.д.: 12.96 (2CH_3), 44.26 (2CH_2), 111.56 ($\text{CH}^{14,16}_{\text{Ar}}$), 120.76 ($\text{C}^{12}_{\text{Ar}}$), 122.00 ($\text{CH}^{3,5}$), 129.56 ($\text{CH}^{13,17}_{\text{Ar}}$), 141.37 (C_4 , $\text{N}=\text{CH}$), 149.57 ($\text{CH}^{2,6}$), 150.41 ($\text{C}^{15}_{\text{Ar}}$), 161.48 ($\text{C}=\text{O}$).

N-диэтиламино-2-гидроксибензилиденизоникотиногидразид (4) получен аналогично с выходом 93,5 % с т. пл. 224–225 °С (изопропиловый спирт). Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6), δ , м.д. (J, Гц): 1.05 т (6H, 2CH_3 , ^3J 6.9), 3.29–3.35 м (4H, 2CH_2), 6.08 с (1H, CH^{16}), 6.23 д (1H, CH^{14} , ^3J 8.2), 7.19 д (1H, CH^{13} , ^3J 8.7), 7.78 д (2H, $\text{CH}^{3,5}$, ^3J 2.7), 8.40 с (1H, $\text{N}=\text{CH}$), 8.73 д (2H, $\text{CH}^{2,6}$, ^3J 2.7), 11.26 с (OH), 11.99 с (NH). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO-d_6), δ , м.д.: 13.04 (2CH_3), 44.34 (2CH_2), 97.89 (CH^{16}), 104.27 (CH^{14}), 106.77 (C^{12}), 121.94 ($\text{CH}^{3,5}$), 132.15 (CH^{13}), 140.77 (C^4), 150.84 ($\text{CH}^{2,6}$), 151.32 ($\text{N}=\text{CH}$), 160.32 ($\text{C}^{17}\text{-OH}$), 161.10 ($\text{C}=\text{O}$).

N-(4-(морфолинобензилиден)изоникотиногидразид (5) получен аналогично с выходом 80 % с т. пл. 256–257 °С (этанол). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д. (J, Гц): 3.16–3.18 м (4H, $\text{H}^{3,5}$), 3.68–3.70 м (4H, $\text{H}^{2,6}$), 6.97 д (2H, $\text{H}^{8,12}$, ^3J 8.7), 7.57 д (2H, $\text{H}^{9,11}$, ^3J 8.7), 7.78 д (2H, $\text{H}^{19,23}$, ^3J 5.5), 8.32 с (1H, H^{13}), 8.74 д (2H, $\text{H}^{20,22}$, ^3J 5.5), 11.84 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 47.87 ($\text{C}^{3,5}$), 66.47 ($\text{C}^{2,6}$), 114.84 ($\text{C}^{8,12}$), 122.03 ($\text{C}^{19,23}$), 124.65 (C^{10}), 129.05 ($\text{C}^{9,11}$), 141.24 (C^{13}), 149.82 (C^{13}), 150.82 ($\text{C}^{20,22}$), 152.93 (C^7) и 161.75 (C^{16}) м.д.

N-(4-(4-бром-3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)бензилиден)изоникотиногидразид (6) получен аналогично с выходом 90 % с т. пл. 182–183 °С.

N-(4-(E)-стирил)бензилиденизоникотиногидразид (7) получен аналогично с выходом 87,8 % с т. пл. 255–256 °С (изопропиловый спирт). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д. (J, Гц): 7.21 уш.с (1H, CH^{23}), 7.25 т (2H, 2CH_2 , ^3J 7.3), 7.33–7.37 м (4H, $\text{CH}^{14,16}$, $\text{CH}^{21,25}$), 7.57–7.71 м (4H, $\text{CH}^{13,17}$, $\text{CH}^{22,24}$), 7.78 д (2H, $\text{CH}^{3,5}$, ^3J), 8.46 с (1H, $\text{N}=\text{CH}$), 8.75 д (2H, $\text{CH}^{2,6}$, ^3J 4.1), 11.86 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 122.07 ($\text{CH}^{3,5}$), 127.20 ($\text{CH}^{14,16}$), 127.46 ($\text{CH}^{21,25}$), 128.21 ($\text{CH}^{13,17}$), 128.49 ($\text{CH}^{18,23}$), 129.30 ($\text{CH}^{22,24}$), 130.27 (CH^{19}), 133.66 (C^{12}), 137.36 (C^{20}), 139.61 (C^4), 140.99 (C^{15}), 144.92 ($\text{N}=\text{CH}$), 149.11 ($\text{CH}^{2,6}$), 162.10 ($\text{C}=\text{O}$).

N'-(2-гидрокси-5-нитробензилиден)изоникотиногидразид (8) получен аналогично с выходом 95,4 % с т. пл. 286–287 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J, Гц): 7.05 д (1H, H^{14} , ^3J 9.2 Гц), 8.11 д (1H, H^{15} , ^3J 8.6), 8.69 с (1H, H^{17}), 8.75 д (2H, $\text{H}^{2,6}$, ^3J 5.5 Гц), 7.80 д (2H, $\text{H}^{3,5}$, ^3J 5.5 Гц), 8.54 с (1H, H^{11}), 12.15 уш. с (1H, OH), 12.37 уш. с (1H,). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 117.60 (C^{14}), 120.51 (C^{12}), 127.35 (C^{15}), 140.34 (C^{16}), 145.48 (C^{17}), 162.12 (C^{13}), 122.05 ($\text{C}^{3,5}$), 150.89 ($\text{C}^{2,6}$), 140.45 (C^4), 123.91 ($\text{N}=\text{CH}$), 163.09 ($\text{C}=\text{O}$).

N'-(3-бром-4-фторбензилиден)изоникотиногидразид (9) получен аналогично с выходом 98 % с т. пл. 200–201 °С (1,4-диоксан). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J, Гц): 7.45 т (1H, H^{16} , ^3J 8.5), 7.78 д (3H, $\text{H}^{3,5,17}$, ^3J 4.9), 8.05 д (1H, $\text{H}^{2,6}$, ^3J 6.7), 8.39 с (1H, H^{11}), 8.75 д (2H, $\text{H}^{2,6}$, ^3J 4.3), 12.20 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 109.22–109.44 (C^{14}), 117.79 (C^{16}), 122.09 ($\text{C}^{3,5}$), 129.09 (C^{17}), 132.39 (C^{13}), 132.90 (C^{12}), 140.78 (C^4), 146.81 (C^{11}), 150.89 ($\text{C}^{2,6}$), 158.53–161.00 (C^{15}) и 162.30 (C^7) м.д.

N-(3-фторбензилиден)изоникотиногидразид (10) получен аналогично с выходом 95 % с т. пл. 202–203 °С (бензол). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J, Гц): 7.22–7.26 м (1H, H^{15}), 7.44–7.56 м (3H, $\text{H}^{13,14,17}$), 7.80 д (2H, $\text{H}^{3,5}$, ^3J 6.1 Гц), 8.44 с (1H, H^{11}), 8.75 д (2H, $\text{H}^{2,6}$, ^3J 4.6 Гц), уш. с 12.15 (1H, H^9). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 113.74 (C^{17}), 117.63 (C^{15}), 122.07 ($\text{C}^{3,5}$), 124.15 (C^{13}), 131.46 (C^{14}), 137.13 (C^{12}), 140.84 (C^4), 148.15 (C^{11}), 150.87 ($\text{C}^{2,6}$), 162.30 (C^7) и 162.94 (C^{13}) м.д.

N-(4-фторбензилиден)изоникотиногидразид (11) получен аналогично с выходом 96,4 % с т. пл. 185–186 °С (этилацетат). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J, Гц): 7.24–7.29 м (2H, $\text{H}^{14,16}$), 7.76–7.79 м (4H, $\text{H}^{3,5,13,17}$), 8.43 с (1H, H^{11}), 8.75 д (2H, $\text{H}^{2,6}$, ^3J 6.1 Гц), уш. с 12.05 (1H, H^9). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 116.49 ($\text{C}^{14,16}$), 122.05 ($\text{C}^{3,5}$), 129.98 ($\text{C}^{13,17}$), 131.15 (C^{12}), 140.96 (C^4), 148.44 (C^{11}), 150.86 ($\text{C}^{2,6}$), 162.18 (C^7) и 163.83 (C^{15}) м.д.

N-(3-этокси-4-гидроксибензилиден)изоникотиногидразид (12) получен аналогично с выходом 91 % с т. пл. 245–247 °С (1,4-диоксан). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J, Гц): 1.32 т (3H, H^{20} , ^3J 7.6), 4.03 к (2H, H^{19} , ^3J 7.6), 6.84 д (1H, H^{16} , ^3J 9.2 Гц), 7.08 д (1H, H^{17} , ^3J 6.2), 7.28 с (1H, H^{13}), 7.78 д (2H, $\text{H}^{3,5}$, ^3J 6.1), 8.31 с (1H, H^{11}), 8.74 д (2H, $\text{H}^{2,6}$, ^3J 6.1), 9.50 уш. с (1H, OH), 11.85 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 15.23 (C^{20}), 64.43 (C^{19}), 110.95 (C^{13}), 116.10 (C^{16}), 122.02 ($\text{C}^{3,5}$), 122.90 (C^{17}), 125.91 (C^{12}), 141.22 (C^4), 147.76 (C^{14}), 150.09 (C^{15}), 150.15 (C^{11}), 150.81 ($\text{C}^{2,6}$) и 161.88 (C^7) м.д.

N-(2,3,4-триметоксибензилидин)изоникотиногидразид (13) получен аналогично с выходом 83,7 % с т. пл. 201–202 °С (этилацетат). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J, Гц): 3.74 с (3H,

H^{21}), 3.82 с (6H, $H^{19,23}$), 6.91 д (1H, H^{16} , 3J 8.6), 7.61 д (1H, H^{17} , 3J 8.5), 7.80 д (2H, $H^{3,5}$, 3J 4.3), 8.74 д (2H, $H^{2,6}$, 3J 4.3), 8.62 с (1H, H^{11}), 11.97 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 56.49 (C^{23}), 61.00 (C^{21}), 109.26 (C^{16}), 120.59 (C^{12}), 121.20 (C^{17}), 142.04 (C^{14}), 153.32 (C^{13}), 155.95 (C^{15}), 122.03 ($C^{3,5}$), 150.82 ($C^{2,6}$), 141.05 (C^4), 145.08 (C^{11}) и 161.81 (C^7).

Литература:

1. Лисина С.В., Брель А.К., Мазанова Л.С., Спасов А.А. Синтез и жаропонижающая активность новых производных салициловой кислоты // Хим.-фарм. журн. – 2008. – Т. 42. – № 10. – С. 24–26. – DOI: 10.1007/s11064-009-0184-4.
2. Беликов В.Г. Синтетические и природные лекарственные средства. – М.: Высшая школа, 1993. – 85 с.
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – М.: ООО РИА «Новая волна», 2012. – 1216 с.
4. Машковский М.Д. Лекарства XX века. – М.: ООО «Новая волна», 1998. – 320 с.
5. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. – М.: Высшая школа, 1985. – С. 339–354.
6. Щукина М.Н., Першин Г.Н., Сазонова Е.Д. Ароматические изоникотиноилгидразоны – новый класс химиотерапевтических противотуберкулезных веществ // Химия и медицина. Фтивазид. – 1954. – С. 12–26.
8. Казанская А.С., Скобло В.А. Расчеты химических равновесий. – М.: Высшая школа, 1974. – 288 с.
9. Рябин В.А., Остроумов М.А. Свит Т.Ф. Термодинамические свойства веществ. Справочник. – Л.: Химия, 1977. – 329 с.

Поступила 15 июня 2018 г.

МРНТИ 31.17.29;31.21.01; 31.21.27;31.21.29; 31.25.19

УДК 547.823+547.458.68+543.429.2

СУПРАМОЛЕКУЛЯРНЫЙ КОМПЛЕКС ВКЛЮЧЕНИЯ β-ЦИКЛОДЕКСТРИНА С ДИМЕТИЛ[1-(2-ФЕНИЛЭТИЛ)-4- ГИДРОКСИПИПЕРИДИН-4-ИЛ)]ФОСФОНАТОМ

Сейлханов Т.М.¹, Малмакова А.Е.², Пралиев К.Д.², Даулетбай П.²,
Кыстаубаева Н.³, Сейлханов О.Т.¹, Ю В.К.²

¹Кокишетауский государственный университет им. Ш. Уалиханова, Кокишетау

²Институт химических наук им. А.Б. Бектурова, Алматы

³Казахстанско-Британский технический университет, Алматы

Республика Казахстан

e-mail: tseilkhonov@mail.ru

Методом спектроскопии ЯМР установлено, что комплексообразование β-циклодекстрина (рецептор) с диметил[1-(2-фенилэтил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)]фосфонатом (субстрат) сопровождается входением гидрофобного ароматического фрагмента молекулы субстрата во внутреннюю сферу молекулы рецептора. Показано супрамолекулярное взаимодействие гидрофильной части молекулы субстрата с внешней поверхностью рецептора. В результате образуется комплекс состава 1:1. Реакция 1-(2-фенилэтил)пиперидона-4 с диметилфосфитом в присутствии метилата натрия в гексане приводит к образованию оксифосфоната с выходом 78 %. При взаимодействии оксифосфоната с β-циклодекстрином образуется его супрамолекулярный комплекс включения. Доказательство строения субстрата, комплекса включения β-циклодекстрина с субстратом построено на анализе спектров ЯМР.

Ключевые слова: диметил[1-(2-фенилэтил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)]фосфонат, β-циклодекстрин, комплекс включения, спектроскопия ЯМР, стимулятор роста растений, иммунокорректор.

β-Циклодекстриннің (рецептор) диметил[1-(2-фенилэтил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)]фосфонатпен (субстрат) кешен түзуі субстрат молекуласының гидрофобты ароматты фрагментінің рецептор молекуласының ішкі сферасына кіріктірілуімен жүзеге асырылатындығы, ЯМР спектроскопия әдісімен анықталған. Субстрат молекуласының гидрофильді бөлігінің рецептордың сыртқы бетімен супрамолекулалық әрекеттесуі көрселген. Нәтижесінде 1:1 құрамды кешенні түзілген. 1-(2-Фенилэтил)пиперидон-4-тің диметилфосфитпен натрий метилаты қатысында гександағы реакциясы 78 % шығымды оксифосфонатқа алып келген. Оксифосфонаттың β-циклодекстринмен әрекеттесуі кезінде супрамолекулалық қосындысының кешені түзілген. Субстраттың, β-циклодекстриннің субстратпен қосындысы кешенінің құрылысының дәлелдемесі ЯМР спектрлердің сараптамасымен негізделген.

Тірек сөздер: диметил[1-(2-фенилэтил)-4-гидроксипиперидин-4-ил)]фосфонат, β-циклодекстрин, қосынды кешені, ЯМР спектроскопия, өсімдіктер өсімін ынталандырушы, иммундық түзеткіш.

It had been found by NMR spectroscopy that the complexation of β-cyclodextrin (receptor) with dimethyl [1-(2-phenylethyl)-4-hydroxypiperidine-4-yl)]phosphonate (substrate) is accompanied by the entry of the

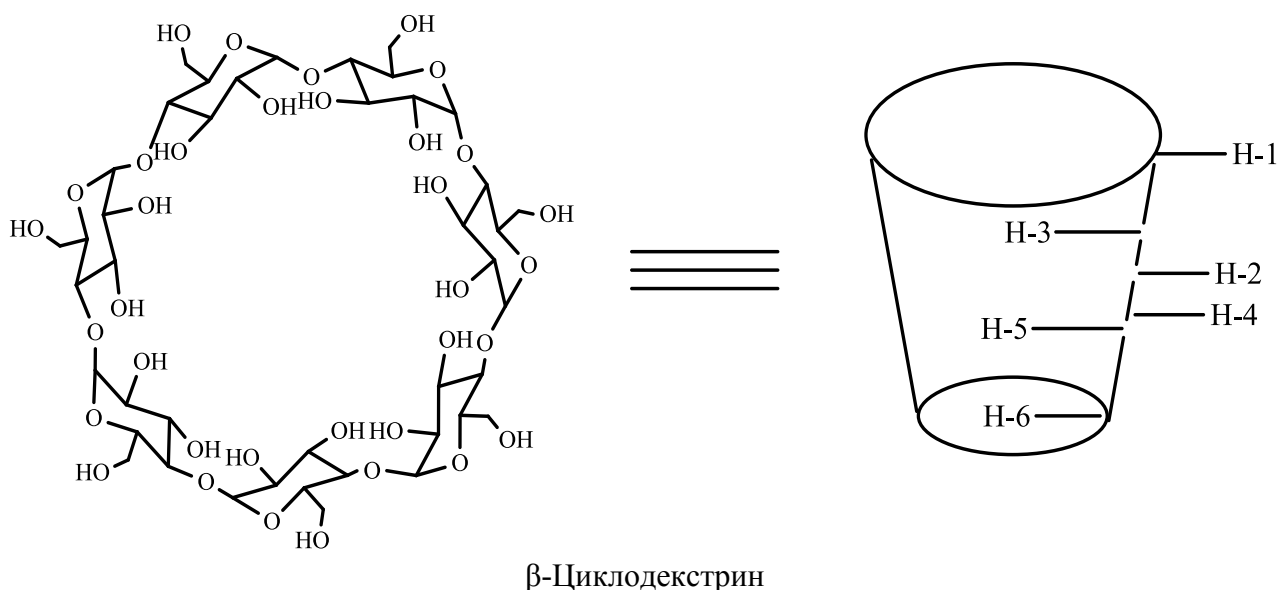
hydrophobic aromatic moiety of the substrate molecule in the inner sphere of the receptor one. The supramolecular interaction of the hydrophilic part of the substrate molecule with the outer surface of the receptor is shown. As a result, a complex of 1:1 ratio is formed. Reaction of 1-(2-phenylethyl)piperidone-4 with dimethyl phosphite in the presence of sodium methoxide in hexane gives oxyphosphonate in 78% yield. When the oxyphosphonate interacts with β -cyclodextrin, its supramolecular inclusion complex is formed. The determination of structure of the substrate, the complex of inclusion of β -cyclodextrin with the substrate, is based on the analysis of NMR spectra.

Keywords: dimethyl[1-(2-phenylethyl)-4-hydroxypiperidin-4-yl]phosphonate, β -cyclodextrin, inclusion complex, NMR spectroscopy, plant growth stimulant, immunocorrector.

К одной из наиболее перспективных и интенсивно развивающихся областей современной супрамолекулярной химии относится получение и исследование комплексов включения фармацевтически активных соединений с циклодекстринами (ЦД) [1–3]. Известно, что упомянутые супрамолекулярные комплексы включения с биологически активными соединениями позволяют регулировать растворимость последних в воде, снижают токсичность, позволяют перевести жидкие субстанции в твёрдые, кроме того повышают стабильность веществ к окислению и гидролизу [4–6].

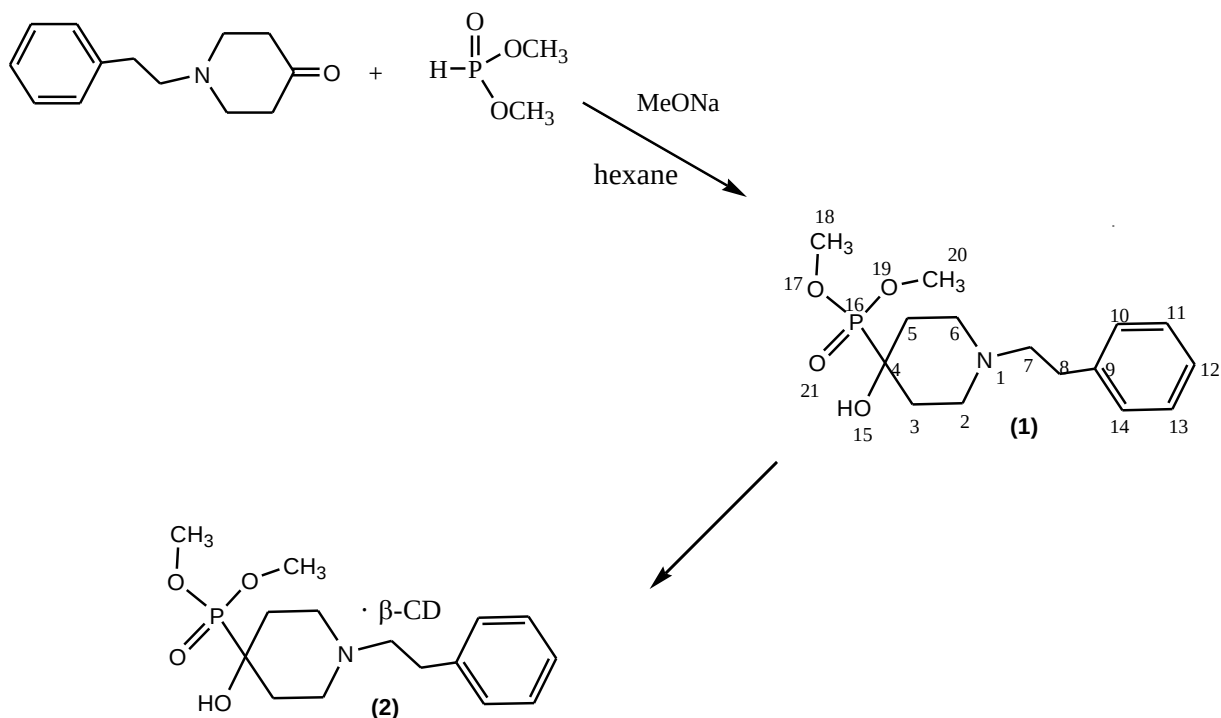
Выбор 1-(2-фенилэтил)-4-диметоксифосфорил-4-гидроксипиперидина (**1**) в качестве субстрата супрамолекулярной самосборки с β -ЦД обусловлен тем, что в ряду пиперидиновых производных [7,8] и пиперидиноксифосфонатов [9,10] найдены перспективные биологически активные соединения. Кроме того, 1-(2-фенилэтил)пиперидиновый фрагмент относится к структурам-лидерам [11,12].

Повышенный интерес к ЦД обусловлен, прежде всего, их циклической структурой и способностью за счёт внутренней полости образовывать супрамолекулярные комплексы включения типа «хозяин–гость» с разнообразными гидрофобными субстратами. Привлекательность ЦД в качестве молекул хозяев объясняется их доступностью и нетоксичностью [13]. В супрамолекулярной химии определяющую роль играют размеры и форма или геометрическая комплементарность взаимодействующих компонентов, поэтому для получения комплекса включения с субстратом (**1**) выбран β -ЦД.



В настоящей работе синтезирован 1-(2-фенилэтил)-4-диметоксифосфорил-4-гидроксипиперидин (**1**), от которого ожидаются свойства как стимулятора роста растений, так и иммунокорректора, получена супрамолекулярная форма с β -ЦД и установлена их структура.

Целевой 1-(2-фенилэтил)-4-диметоксифосфорил-4-гидроксипиперидин (**1**) получают взаимодействием пиперидона-4 с диметилфосфитом в присутствии метилата натрия с выходом 78 %:



Оксифосфонат (**1**) представляет собой кристаллическое вещество белого цвета с т.пл. 118–121 °С. Супрамолекулярный комплекс включения (**2**) образуется при смешивании эквимолекулярных количеств этанольного раствора субстрата (**1**) с водным раствором β -ЦД при комнатной температуре с последующим выпариванием этанола и воды при 50–55 °С.

Исследование методом спектроскопии ЯМР супрамолекулярных комплексов основано на определении разницы в значениях химических сдвигов ^1H и ^{13}C субстрата (**1**) и рецептора (β -ЦД) в свободном состоянии и в составе комплексов в результате межмолекулярного взаимодействия. По величине химсдвигов внутренних или внешних протонов β -ЦД можно выявить образование соответственно внутренних или внешних комплексов. Изменение химических сдвигов ^1H и ^{13}C в спектрах субстратов позволяет определить направление вхождения последнего в полость β -ЦД [14, 15].

В спектре ЯМР ^1H субстрата (**1**), снятого в CDCl_3 , наблюдаются сильнополюсные мультиплетные сигналы при 1,87–1,91 и 1,98–2,04 м.д., соответствующие аксиальным $\text{H}^{3a,5a}$ и экваториальным протонам $\text{H}^{3e,5e}$ пиперидинового цикла. Мультиплетным сигналом в форме несимметричного триплета при 2,43–2,48 м.д. резонируют аксиальные протоны пиперидинового цикла $\text{H}^{2a,6a}$. Оставшиеся экваториальные пиперидиновые протоны $\text{H}^{2e,6e}$ и метиленовые протоны H^8 после наложения сигналов проявляются в виде мультиплета в области 2,78–2,78 м.д. Мультиплет в области 2,58–2,63 м.д. отнесен к протонам метиленового мостика H^7 , синглеты при 3,78 и 3,81 м.д. – к водородам метокси-групп H^{17} и

H^{20} соответственно. В ароматической области спектра мультиплеты при 7,18–7,20 и 7,25–7,29 м.д. соответствуют фенильным протонам $H^{11,12,13}$ и $H^{10,14}$. Гидроксильный протон H^{18} представляет уширенный синглет при 3,94 м.д.

В спектре ЯМР ^{13}C оксифосфоната (**1**) сигналы пиперидинового цикла наблюдаются при 31,72 ($C^{3,5}$), 47,59 ($C^{2,6}$) и 69,38 (C^4) м.д. При использовании широкополосной протонной развязки из-за сохранения спин-спиновых взаимодействий ^{13}C - ^{31}P через одну, две и три связи происходит расщепление синглетных углеродных сигналов на дублетные с последовательным уменьшением величины J_{C-P} от атома C^4 к углеродным атомам $C^{3,5}$ и $C^{2,6}$. Углеродные атомы метокси-групп $C^{17,20}$ резонируют при 53,75 м.д., метиленовые атомы углерода – в области 33,80 (C^8) и 60,77 (C^7) м.д. В ароматической области наблюдаются сигналы углеродов фенильного заместителя при 126,12 (C^{12}), 128,49 ($C^{11,13}$), 128,79 ($C^{10,14}$) и 140,47 (C^9) м.д.

Строение соединения подтверждено также методами двумерной спектроскопии ЯМР COSY (1H - 1H) и HMQC (1H - ^{13}C), позволяющей установить спин-спиновые взаимодействия гомо- и гетероядерной природы. Наблюдаемые корреляции в молекуле представлены на схеме:

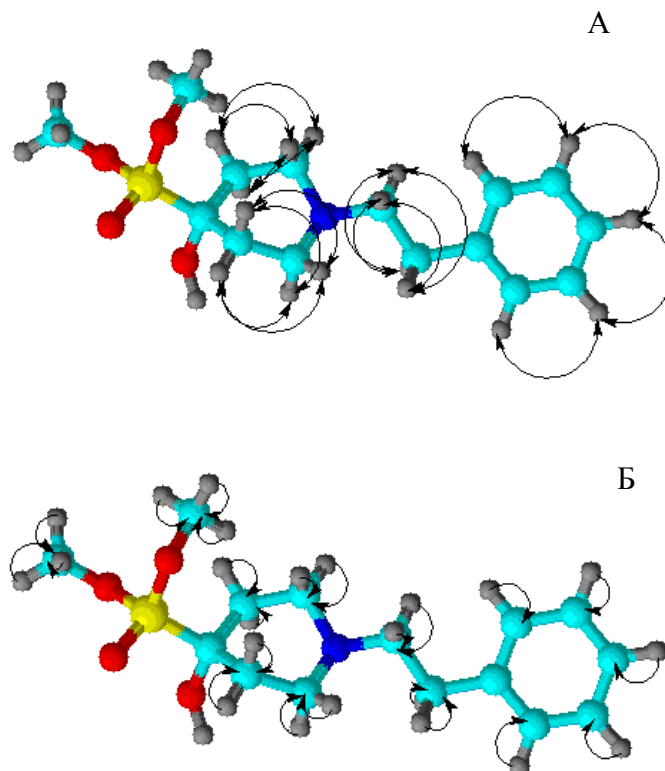


Схема корреляций в спектрах COSY (А) и HMQC (Б)

В спектрах 1H - 1H COSY соединения наблюдаются спин-спиновые корреляции через три связи протонов соседних метиленовых групп пиперидинового цикла $H^{3,5}$ - $H^{2,6}$ (1,89; 2,05 и 2,08; 1,89; 1,99; 2,45 и 2,43; 2,00; 2,01; 2,79 и 2,00; 2,43; 2,43; 2,79 и 2,80, 2,47), H^7 - $H^{2,6}$ (2,58; 2,78 и 2,78; 2,60) и $H^{11,12,13}$ - $H^{10,14}$ (7,19; 7,29 и 7,29; 7,19) фенильного кольца.

Гетероядерные взаимодействия протонов с атомами углерода через одну связь были установлены с помощью спектроскопии 1H - ^{13}C HMQC для следующих пар: $H^{3,5}$ - $C^{3,5}$ (1,87;

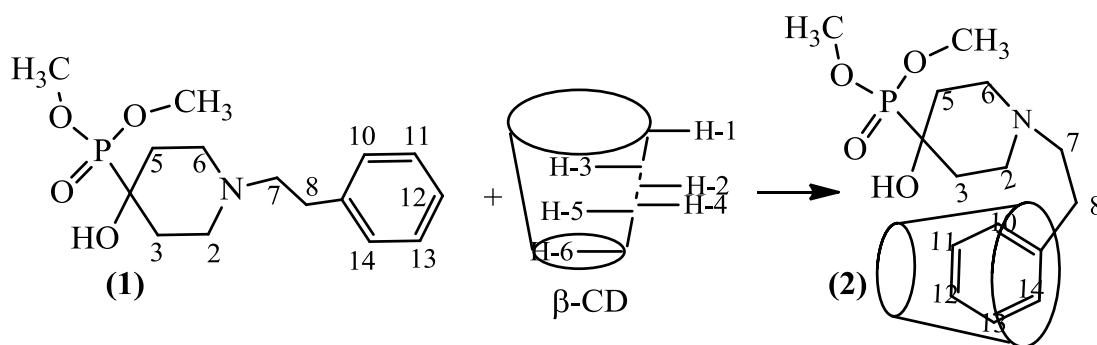
31,71 и 2,00; 31,59), $H^{2,6}-C^{2,6}$ (2,45; 47,62 и 2,79, 47,49), H^8-C^8 (2,83; 33,71), H^7-C^7 (2,57; 60,82), $H^{17,20}-C^{17,20}$ (3,78; 53,78), $H^{10,14}-C^{10,14}$ (7,19; 128,71), $H^{11,12,13}-C^{11,12,13}$ (7,18; 126,17).

При анализе спектров ЯМР 1H (таблица 1) оксифосфоната (1) и супрамолекулярного комплекса включения (2), снятого в D_2O , оказалось, что наибольшее экранирование в процессе комплексообразования в субстрате (1) претерпевают протоны H^{12} , $H^{11,13}$, и $H^{10,14}$ фенильного гидрофобного заместителя, пиперидиновые протоны $H^{3e,5e}$ и $H^{2a,6a}$, а также метиленовые протоны H^8 .

Таблица – Значения химических сдвигов атомов 1H и ^{13}C оксифосфоната (1), β -циклодекстрина (δ_0) и их комплекса (2) (δ)

№ атома	Группа CH _x	δ ₀ , м.д.		δ, м.д.		Δδ=δ-δ ₀	
		¹ H	¹³ C	¹ H	¹³ C	¹ H	¹³ C
1-(2-фенилэтил)-4-диметоксифосфорил-4-гидроксипиперидин (1)							
3 ^a ,5 ^a	CH ₂	1,87–1,91	31,75	1,75–1,79	29,85	-0,12– (-0,12)	–1,65
3 ^e ,5 ^e		1,98–2,04		1,84–1,90		-0,14– (-0,14)	
2 ^a ,6 ^a	CH ₂	2,43–2,48	47,59	2,24–2,38	46,64	-0,19– (0,10)	–0,95
2 ^e ,6 ^e		2,78–2,81		2,78–2,80		0–(-0,10)	
4	>C<	–	69,38	–	68,52	–	–0,86
8	CH ₂	2,78–2,81	33,80	2,66–2,68	32,04	-0,12– (-0,12)	-1,76
7	CH ₂	2,58–2,63	60,77	2,53–2,55	59,88	-0,05– (0,08)	-0,89
17	CH ₃	3,78	53,75	3,70	54,44	-0,08	0,69
20	CH ₃	3,81	53,75	3,72	54,44	-0,09	0,94
12	CH	7,18–7,20	126,12	7,04–7,05	126,56	-0,14– (-0,15)	0,44
11, 13	CH	7,18–7,20	128,49	7,04–7,05	128,44	-0,14– (-0,15)	-0,05
10, 14	CH	7,25–7,29	128,79	7,14–7,15	128,44	-0,11– (-0,14)	-0,35
9	>C<	–	140,47	–	139,35	–	-1,12
β-ЦД							
1	CH	4,87	102,43	4,89	102,11	0,02	-0,32
2	CH	3,45	72,87	3,48	72,00	0,03	-0,87
3	CH	3,77	73,54	3,70	73,32	-0,07	-0,22
4	CH	3,39	82,00	3,45	80,93	0,06	-1,07
5	CH	3,68	72,52	3,65	72,00	-0,03	-0,52
6	CH ₂	3,68	60,40	3,68	59,88	-0,03	-0,52

В молекуле β -циклодекстрина максимальные изменения значений химсдвигов наблюдаются для находящегося во внутренней гидрофобной полости рецептора протона Н-3 и находящегося на гидрофильной внешней поверхности усеченного конуса протона Н-4. Можно предположить, что наибольшее супрамолекулярное взаимодействие молекул «гость-хозяин» осуществляется с участием вышеназванных протонов в процессе формирования комплекса включения по схеме:



Сравнение интегральных интенсивностей протонов β -ЦД и субстрата (1) в комплексе (2) свидетельствует о формировании супрамолекулярного соединения, в котором на одну молекулу гостя приходится одна молекула хозяина.

Таким образом, синтезирован диметил[1-(2-фенилэтил)-4-гидроксиперидин-4-ил]фосфонат, молекула которого взаимодействует своей гидрофобной частью с гидрофобной поверхностью рецептора, а более гидрофильная часть молекулы субстрата расположена близко к внешней гидрофильной части циклодекстринового рецептора.

Экспериментальная часть. Ход реакции и индивидуальность контролировали методом ТСХ на окиси алюминия II степени активности, с проявлением парами йода. ИК спектр записан на спектрометре «Nicolet 5700 FT-IR» в растворе CCl_4 . Спектры ЯМР ^{13}C в CDCl_3 регистрировали на спектрометре марки JNM-ECA 400 производства компании «Jeol» (Япония) с рабочей частотой 399,78 МГц на протонах и 100.53 МГц – на атомах углерода.

Диметил[1-(2-фенилэтил)-4-гидроксиперидин-4-ил]фосфонат (1). К охлажденному (10°C) перемешиваемому раствору 5 г (0,0246 моль) 1-(2-фенилэтил)пиперидин-4-она и 2,7 г (0,0246 моль) диметилфосфита в 20 мл гексана медленно добавляют по каплям 0,7 мл метилата натрия раствора с такой скоростью, чтобы температура реакционной смеси не повышала 30°C . Реакционный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 4 ч. По мере добавления по каплям раствора CH_3ONa , наблюдается образование осадка, который затем отфильтровывают, промывают гексаном и сушат в вакуумном эксикаторе. Получают 6,04 г (78 % от теоретического) диметил[1-(2-фенилэтил)-4-гидроксиперидин-4-ил]фосфоната (1), т.пл. $118\text{--}121^\circ\text{C}$. ИК (KBr): 2224 cm^{-1} ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1656 cm^{-1} ($\text{C}=\text{C}$).

Найдено, %: С 57,54; Н 7,56. $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{NO}_4\text{P}$.

Вычислено, %: С 57,50; Н 7,72.

Комплекс диметил[1-(2-фенилэтил)-4-гидроксиперидин-4-ил]фосфоната с β -циклодекстрином (2). Из 0,63 г (0,002 моль) диметил[1-(2-фенилэтил)-4-гидроксиперидин-4-ил]фосфоната (1) и 2,29 г (0,002 моль) β -циклодекстрина получают

2,81 г (96,2 % от теорет.) комплекса (2) с β -циклодекстрином в виде белого порошка, плавящегося с разложением выше 250°C.

Найдено, %: С 60,50; Н 8,16. $C_{57}H_{94}NO_{39}P$.

Вычислено, %: С 60,32; Н 8,35.

Работа выполнена в рамках грантового финансирования Комитета науки МОН РК № AP05131025/GF5

Литература:

1. Malenkovskaya M.A., Vasyanina L.K., Grachev M.K. NMR Spectroscopy Study of Complex Formation between Dimeric Derivative of β -Cyclodextrine and Some Pharmacologically Important Compounds // Russ. J. Gen. Chem. – 2015. – Vol. 85. – № 7. – P. 1681–1685. – DOI: 10.1134/S1070363215070191.
2. Orgovan G., Kelemen H., Noszal B. Protonation and β -cyclodextrin complex formation equilibria of fluconazole // J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem. – 2016. – Vol. 84. – № 3. – P. 189–196. – DOI: 10.1007/s10847-016-0595-2.
3. Li J., Zhang S., Zhou Y., Guan S., Zhang L. Inclusion complexes of fluconazole with β -cyclodextrin and 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin in aqueous solution: preparation, characterization and a structural insight // J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem. – 2016. – Vol. 84. – № 3. – P. 209–217. – DOI: 10.1007/s10847-016-0598-z
4. Yanga R., Chena J.-B., Dai X.-Y., Huang R., Xiao C.-F., Gao Zh.-Y., Yang B., Yang L.-J., Yan S.-J., Zhang H.-B., Qing Ch., Lin J. Inclusion complex of GA-13315 with cyclodextrins: Preparation, characterization, inclusion mode and properties // Carbohydr. Polym. – 2012. – Vol. 89. – № 1. – P. 89–97. – DOI: 10.1016/j.carbpol.2012.02.054.
5. Yuan Ch., Jin Zh., Xu X. Inclusion complex of astaxanthin with hydroxypropyl- β -cyclodextrin: UV, FTIR, 1H NMR and molecular modeling studies // Carbohydr. Polym. – 2012. – Vol. 89. – № 2. – P. 492–496. – DOI: 10.1016/j.carbpol.2012.03.033.
6. Dandawate P.R., Vyas A., Ahmad A., Banerjee S., Deshpande J., Swamy K.V., Jamadar A., Dumhe-Klaire A.K. Padhye S., Sarkar F.H. Inclusion Complex of Novel Curcumin Analogue CDF and β -Cyclodextrin (1:2) and Its Enhanced In Vivo Anticancer Activity Against Pancreatic Cancer // Pharm. Res. – 2012. – Vol. 29. – № 7. – P. 1775–1786. – DOI: 10.1007/s11095-012-0700-1.
7. Kemelbekov U.S., Hagenbach A., Lentz D., Imachova Sh.O., Pichkhadze G.M., Rustembekov Zh.I., Beketov K.M., Praliyev K.D., Gabdulkhakov A., Guskov A., Saenger W. Pharmacology and structures of the free base of the anaesthetic kazcaine and its complex with β -cyclodextrin // J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem. – 2010. – Vol. 68. – № 3. – P. 323–330. – DOI: 10.1007/s10847-010-9791-7.
8. Iskakova T.K., Ibrayeva S.S., Praliyev K.D., Malmakova A.Ye., Baktybaeva L.K., Seilkhanov T.M. Synthesis and Myelostimulatory Activity of 1-(2-Ethoxyethyl)piperidine Derivatives// Procedia Chemistry. – 2014. – Vol. 10. – P. 358–363. – DOI: 10.1016/j.proche.2014.10.060.
9. Пред. пат. 5011 РК. МКИ⁶ C07F 211/48, A61N 43/40. 1-(2-этоксиэтил)-4-(диметоксифосфорил)-4-гидроксипиперидин, обладающий стимулирующей рост растений активностью / Ю В.К., Пралиев К.Д.; заявл. 28.12.95; опубл. 15.08.97, бюл. №3.
10. Джиембаев Б.Ж. α -Окси- и β -аминофосфонаты шестичленных (N,O,S,Se) гетероциклов / Монография. – Алматы, 2003. – 234 с.
11. Casy A.F. and Huckstep M.R. Structure – Activity Studies of Fentanyl // J. Pharm. Pharmacol. – 1988. – Vol. 40. – P. 605–608.

12. Пралиев К.Д., Ахметова Г.С., Ю В.К., Северова Е.Е., Поминова Н.М., Абдикалиев Н.А. Синтез и некоторые свойства сложных эфиров 1-(2-фенилэтил)-4-(винилэтинил-, бутил-) пиперидолов-4 // Изв. НТО «Кахак». – 1999. – № 2. – С. 56–62.
13. Nguyen T.A., Liu B., Zhao J., Thomas D.S., Hook J.M. An investigation into the supramolecular structure, solubility, stability and antioxidant activity of rutin/cyclodextrin inclusion complex // Food Chem. – 2013. – Vol. 136. – № 1. – P. 186–192. – DOI: 10.1016/j.foodchem.2012.07.104.
14. Nowakowski M., Ejchart A. Complex formation of fenchone with α -cyclodextrin: NMR titrations // J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem. – 2014. – Vol. 79. – N 3. – P. 337–342. – DOI: 10.1007/s10847-013-0356-4
15. Maheshwari A., Sharma M., Sharma D. Complexation of sodium picosulphate with beta cyclodextrin: NMR spectroscopic study in solution// J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem. – 2013. – Vol. 77. – № 1–4. – P. 337–342. – DOI: 10.1007/s10847-012-0251-4.

Поступила 1 июня 2018 г.

МРНТИ 31.25.15; 12.41.2

УДК 541.64

DEVELOPMENT OF POLYMERIC HYDROGEL FORMS FOR USE IN MEDICINE

**Urkimbayeva P.I., Tuleeva R.N., Rakhmetullaeva R.K., Toktabaeva A.K.,
Bakytzhanuly B., Kenessova Z.A.**

al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Republic of Kazakhstan

e-mail: urkimbayeva.perizat@gmail.com

Composition and method of obtaining polymeric drug forms were developed - polymer hydrogel dressings and ointments containing trimekain and piromekain. Hydrogel dressings were obtained on the basis of polyvinylpyrrolidone (PVP), agar and polyethylene glycol (PEG). The degree of swelling in various media is determined for the hydrogel dressings obtained. The study found that the resulting polymer matrix provides a high release of the drug. Ointments were obtained on the basis of carbopol (acrylic polymer) with additives of polypropylene glycol and sodium benzoate. Physicochemical, rheological properties and biological parameters of hydrogel dressings and ointments were investigated. It was found that the obtained ointments possess antibacterial properties with respect to Staphylococcus aureus and Escherichia coli.

Keywords: *hydrogel dressing, ointment, trimekain, piromekain, polyvinylpyrrolidone, polyethylene glycol, agar-agar, rheology, dynamic viscosity.*

Тримекаин мен пиромекаин құрайтын гидрогельді таңғыш пен сықпа май – дәрілік полимерлі формаларының құрамы және алу әдістемесі жасалған. Гидрогельді таңғыштар поливинилпирролидон (ПВП), агар-агар және полиэтиленгликоль (ПЭГ) негізінде алынған. Зерттеу барысында алынған полимерлік матрица дәрілік заттың жоғары мөлшерде шығарылуын қамтамасыз ететіндігі анықталды. Карбополь (акрил полимері) негізінде полипропиленгликоль және натрий бензоатының қоспалары бар сықпа майлар алынған. Гидрогельді таңғыштар мен сықпа майлардың физика-химиялық, реологиялық қасиеттері мен биологиялық параметрлері зерттелді.

Тірек сөздер: *гидрогельді таңғыш, сықпа май, тримекаин, пиромекаин, поливинилпирролидон, полиэтиленгликоль, агар-агар, реология, динамикалық тұтқырлық.*

Разработаны состав и метод получения лекарственных полимерных форм – гидрогелевых повязок и мазей, содержащих тримекаин и пиромекаин. Гидрогелевые повязки получены на основе поливинилпирролидона (ПВП), агар-агара и полиэтиленгликоля (ПЭГ). Для полученных гидрогелевых повязок определены степени набухания в различных средах. В ходе исследования установлено, что полученная полимерная матрица обеспечивает высокое высвобождение лекарственного вещества. Мази, получены на основе карбополя (акриловый полимер) с добавками полипропиленгликоля и бензоата натрия. Исследованы физико-химические, реологические свойства и биологические параметры гидрогелевых повязок и мазей. Установлено, что полученные мази обладают антибактериальными свойствами по отношению к Staphylococcus aureus and Escherichia coli.

Ключевые слова: *гидрогелевая повязка, мазь, тримекаин, пиромекаин, поливинилпирролидон, полиэтиленгликоль, агар-агар, реология, динамическая вязкость.*

Introduction. Currently interest in obtaining various forms of anesthetics based on polymers such as hydrogel wound dressing and ointment was increased. Hydrogel dressings have several advantages compared to traditional fat and hydrocarbon framework, in particular, provide active wound cleansing thanks to the draining effect, compatibility with a variety of drugs, to more complete and uniform release, prolonged action, which provides a high therapeutic effect. However, almost all known industrially produced hydrogel dressings do not contain drugs, which often limit the effectiveness of their use. In this regard, the possibility of obtaining hydrogel wound coatings with the inclusion of medicinal substances of various actions, the therapeutic properties of which provide a comprehensive effect on the wound surface, is of absolute interest and relevance. Also polymer-based ointments with the addition of anesthetics are full of interest, because of a number of advantages over ointments on fat or hydrocarbon bases. The latter are characterized by high hydrophobicity, which does not allow absorbing the wound discharge and does not provide exit of therapeutic agents from the composition. Polymer-based ointments differ from their existing hydrophilic (water-soluble) basis. Polymer gels used as carriers of ointments have a number of advantages over other drugs used for this purpose: they dissolve hydrophilic and hydrophobic substances that actively absorb wound exudates well applied to the wound surface. Ointment is evenly distributed, does not interfere with physiological function, well washed off with cold water, which is important in the treatment of wounds. In addition, their fundamental difference is high osmotic activity, providing the necessary dehydrating effect of ointments on the tissue in the focus of inflammation.

The purpose of this study was creation of different polymer forms containing anesthetics in their composition and investigation of their physical, chemical, rheological properties, as well as biological parameters.

Polymer hydrogels, which are used as a polymer matrix in wound healing dressings, were first invented by J. M. Rosiak et al. (1989), and they have many interesting properties: transparency required to observe the healing process of wound; absorption and prevention of fluid loss in the body; creating a barrier against bacteria; good adhesion; ease of application; oxygen permeability; dose control, etc. [1].

Two polymeric forms containing anesthetics were obtained in this work: hydrogel dressings and ointments. Hydrogel dressings were obtained on the basis of PVP, agar-agar and PEG with the addition of anesthetics. Ointments were obtained on the basis of acrylic acid gels known as Carbopol®. The choice of carbopol as the basis for the synthesis of gel with adsorption properties was due to high viscosity at low concentrations, compatibility with many active ingredients, good bioadhesive properties, stability when exposed to heat, excellent organoleptic characteristics and good acceptance by patients [2].

Trimekain and piromekain were used as anesthetics. Piromekain (1-butyl-2,4,6-trimethyl-2-pyrrolidinecarboxamido) is a local anesthetic used for surface anesthesia. Trimekain (α -diethylamino-2,4,6-trimethylacetyl) is an organic compound used as a local anesthetic.

Materials and methods. There are following initial reagents used in this work: PVP ($M_w = 10 \times 10^5$), PEG ($M_w = 2 \times 10^3 - 10^4$) of Merck Chemical Company (Germany), standard agar of SigmaAldrich, carbopol 940 NF (Russia), polypropylene glycol of SigmaAldrich. They were used without further purification. Distilled water is used as a solvent in all experiments. Isotonic solution (0.9 % sodium chloride solution) is obtained by dissolving the salt in distilled water until completely dissolved.

Preparation of polymer forms with anesthetics. Polymer hydrogels were synthesized in plastic containers for the convenience of radiation exposure. The container was filled with 500 mL of 7 % aqueous solution of PVP, agar and polyethylene glycol with the addition of 2 mass.% medicinal substance. The resulting mixture was packed in plastic containers and sent to radiation crosslinking. Irradiation of hydrogel polymer samples was carried out on a linear electron accelerator ELV-4. The total irradiation time was 4 minutes 37 seconds $\pm$ 2 seconds, the radiation dose was 20 kGy.

Carbopol[®] - based ointments were obtained by gradual dissolution of the required polymer mass in distilled water with moderate stirring at room temperature until a homogeneous consistency was obtained. According to the Lubrizol specification [3], non-neutralized Carbopol[®] has a pH in the range 2.5-3.5. Neutralization of Carbopol[®] was carried out with sodium hydroxide to pH = 6.5-7. Then polypropylene glycol and sodium benzoate were added to the neutralized Carbopol[®]. Trimekain and piromekain were added to the resulting mass until complete dissolution.

Rheological studies. The study of rheological characteristics was carried out on MCR102 PHYSICA rheometer (Anton-Paar, Austria) using the cylinder-in-cylinder system. S1, S2, cylindrical measuring device was used allowing to measure dynamic viscosity in the range of 1÷100000 PA·s. The measured material was placed in annular gap between two coaxial cylinders.

Calculations of dynamic viscosity were performed using the formula:

$$\eta = \frac{\tau}{\dot{\gamma}},$$

where: η – dynamic viscosity, Pa·s; τ – shear stress, Pa; $\dot{\gamma}$ – shear rate, s⁻¹.

The shear stress were calculated by the following formula:

$$\tau = z \cdot \alpha,$$

where: z – constant of cylinder, Pa/units of the scale; α – instrument reading, units of the scale. The values of the shear rate D and the cylinder constant z were tabular data.

Swelling degree investigation. The degree of swelling was studied by gravimetric method. The degree of swelling was calculated using the following formula:

$$\alpha = (m - m_0) / m_0,$$

where: m – mass of equilibrium swollen polymer hydrogel; m_0 – dry weight of the sample. Dry matter mass in gel was determined on the analytical balance Sartorius (Germany) after drying the sample in a vacuum cabinet to a constant weight with accuracy of 0.0001 g.

Study of the kinetics of drug release. To study the kinetics of drug release from the polymer matrix, samples were placed in water and 10 mL isotonic solution at a temperature of 310 K. Drug yield was determined by the calibration graph – dependence of optical density of drug on concentration. Drug content in the solution was determined by the spectrophotometer "UV-2401-PC Shimadzu "(Japan) at the maximum absorption in the UV.

Content of beaker, during the experiment, was constantly mixed with a magnetic mixer and at certain intervals the solution samples were taken, in which the drug content was determined. After

each measurement, the sample was returned to the beaker. The amount of the drug released during t was determined using a calibration line according to the formula:

$$W = \frac{C}{C_0} \cdot 100\%,$$

where: W – amount of released drug, C – drug concentration in the surrounding solution at a time, C_0 – drug concentration in the initial solution, and the amount of drug released was found in relation to the initial concentration in the hydrogel dressing composition. The amount of drug that should pass through the membrane when reaching equilibrium was taken for 100 %.

Study of antibacterial activity. Antibacterial activity of ointments was determined by the degree of inhibition of growth of microorganisms of the genus *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* after incubation with the drug in accordance with the European standard for determining the rate of inactivation of microorganisms (European Standard EN 1040, 1997).

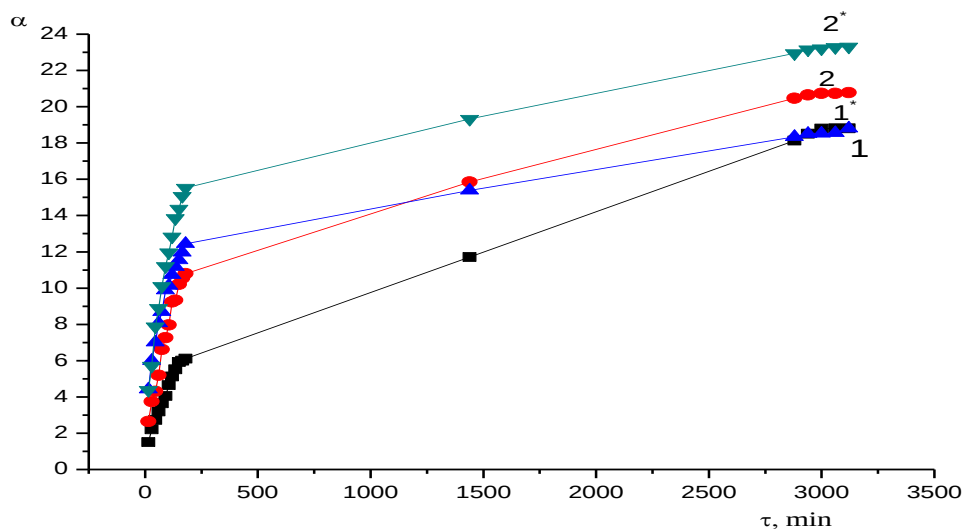
Hydrogel samples under aseptic conditions were supplemented with sterile distilled water and suspension of the daily culture of microorganisms. The total volume of samples of 50 ml with a concentration of 105 CFU/ml mushrooms was placed in flat-bottomed flasks. They were incubated at 37 °C under conditions of mixing on a laboratory shaker with a stirring speed of 100 Rev/min. After incubation of the respective flasks seeding was produced by loop into the Saburo medium according to the method of Gold. The number of CFU (colony forming units) of fungi per 1 ml of incubated suspensions were counted in accordance with the criteria of the method of Gold. A drug-free sample was used as a control.

Research result. The swelling of hydrogels plays a significant role in biomedical spheres and is mainly due to the presence of hydrophilic groups (-OH, -COOH, -CONH₂, -SO₃H) in polymer chains, the degree of cross-linking and the porosity of the polymer. In addition, swelling is a very important property for the practical application of hydrogels, for example, for hydrogels used as wound dressings, rapid capacious absorption of wound exudate is required [4]. For most pharmaceutical applications, it is important to know the swelling kinetics of the wound dressing, as this process has a direct effect on the drug release. In this paper, the kinetics of swelling of wound dressing in water and isotonic solution was studied. In these experiments, an isotonic solution was used to study the behavior of the dressing material under conditions close to the system in vivo. It was found that the rate of swelling of the hydrogel dressing in distilled water was faster than in isotonic solution (figure 1). This is due, firstly, to the formation or rupture of hydrogen bonds between the polymer chains, and secondly, with the activity of water in the equilibrium solution. In PVP hydrogen bonds are formed between two closely spaced functional groups. In addition, preference is given to groups belonging to different polymer chains, as they are more convenient for the formation of such a compound due to the mutual location. Thus, PVP in contact with water destroys some of the hydrogen bonds between groups C = O, which leads to swelling of the polymer. These results correspond to the literature data [5].

As can be seen from figure 1, the obtained hydrogel dressings swelled well enough in water and isotonic solution, which makes it possible to use them as wound dressings, where the release rate and the rate of absorption of exudate are fundamental.

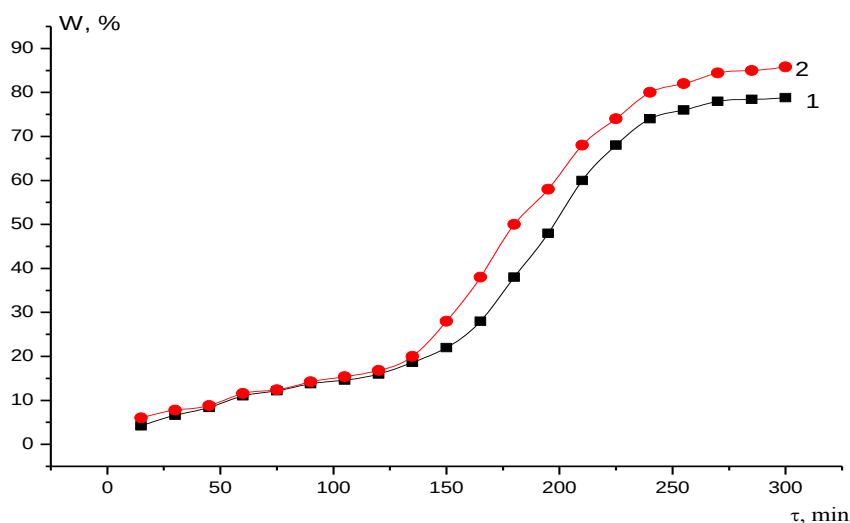
The wound dressings were characterized for drug release properties. Most modern dressings are made from polymers which can serve as vehicles for the release and delivery of drugs to wound sites. The release of drug in isotonic solution is faster than in water, because of the fact that under

the influence of osmotic pressure ionic strength salt in an isotonic solution shows more intense release (Figure 2).



[PVP] = 7 wt. %, [agar-agar] = 2 wt.%, [PEG] = 8 wt.%, radiation dose = 20 kGy

Figure 1 – The kinetics of the equilibrium degree of swelling of wound dressings based on PVP-PEG-agar in water (1) and an isotonic solution (2) with trimecaine (1,2) and pyromecaine (1*,2*)



[PVP] = 7 wt. %, [agar-agar] = 2 wt. %, [PEG] = 8 wt.%, radiation dose = 20 kGy

Figure 2 – The kinetics of the pyromecaine release from the wound dressing in water (1) and an isotonic solution (2)

At first time release of anesthetics of the polymer matrix in water and isotonic solutions occurs at the same rate, after 2.5 hours release of anesthetics in isotonic solution is faster than in water.

In this work, ointments based on Carbopol® containing anesthetics were also obtained. The composition of ointment with anesthetics based on carbopol was determined by Raman spectroscopy (Figure 3). The Raman spectrum shows intense vibrations of C=O groups at 1450–1500 cm^{-1} characteristic for Carbopol units. As well as the absorption band is present at 2850–2950 cm^{-1} , 3100–3250 cm^{-1} and 750–950 cm^{-1} for C-H, NH groups and aromatic compounds respectively.

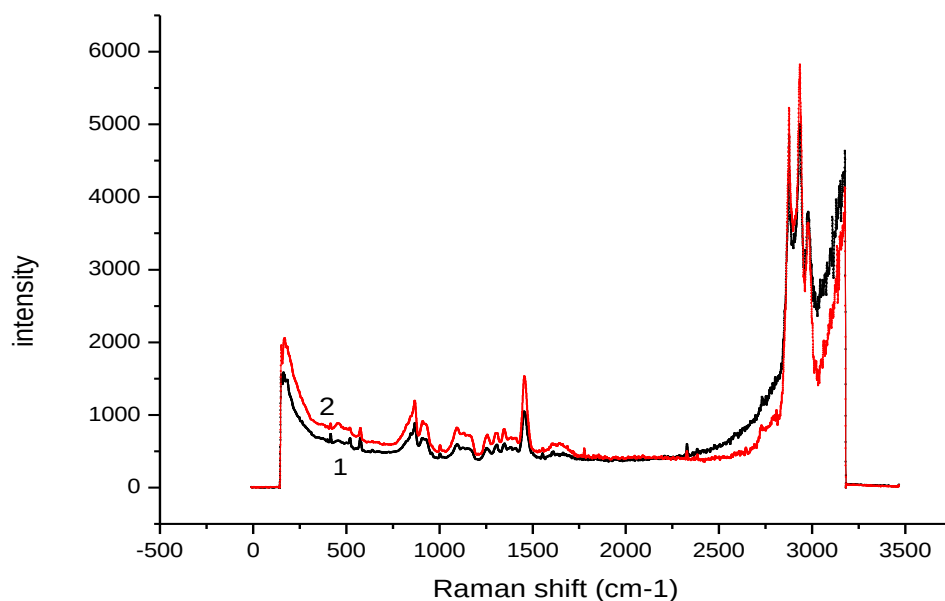


Figure 3 – Raman spectroscopy of ointment with pyromecaine 1 wt.%(1), ointment with trimecaine 1wt. % (2)

For the resulting ointments with different concentrations of medicinal substances rheological studies were conducted. Figure 4 shows the data of rheological studies of ointments with different content of anesthetics, presented in the form of curves of dependence " τ - γ ", where the shear stress (τ) is the shear rate (γ), which had minor deformations at initial site in the system. After applying higher shear stress values, a more significant strain was observed. Consequently, the dependence of the shear rate on the shear stress was nonlinear, which indicated the presence in aqueous solutions of the carbopol of a certain structure stabilized, obviously, by hydrogen bonds, as well as physical nodes of engagement. After reaching the critical value of the shear force, the further course of the curves indicated a partial destruction of the solution structure under the influence of mechanical stress and, accordingly, the deformation begun to increase faster than the applied stress. Hysteresis phenomena, namely, the mismatch of curves obtained in the cyclic mode of increase-decrease in voltage, also indicated the processes of formation and destruction of the physical grid in the investigated system of gel with drug.

As can be seen from figure 5, the gels obtained in the work on the basis of carbopol and the drug are not Newtonian liquids, but belong to pseudoplastic structured liquids, for which unlike the Newtonian flow process several elementary processes includes due to the processes of destruction and restoration of the liquid structure, as well as the orientation of macromolecules along the gradient of applied voltage. When the minimum viscosity value is reached, the three-dimensional structure of the hydrogel composition under study is completely destroyed, without having time to recover, and the macromolecules are oriented along the gradient of the applied voltage. It was found that with increase in anesthetic content in gels composition, the maximum dynamic viscosity decreased. But this value is not so significant and noticeable, since the components of drugs are well soluble in water.

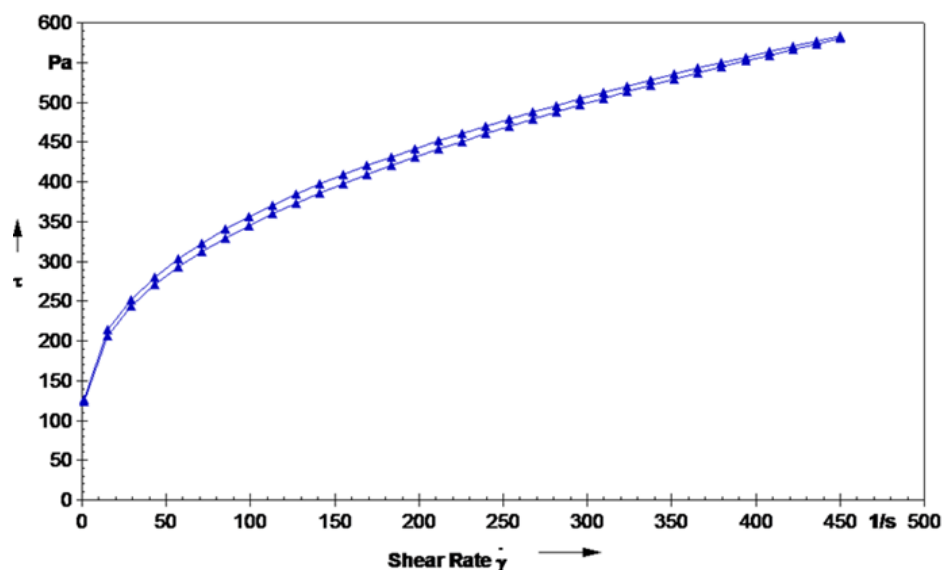


Figure 4 – Dependence of shear stress on the shear rate for ointments containing 0.5 wt.% trimecaine

The biological activity of ointments against *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* was investigated. Biological activity was assessed using the diffusion method. The results are presented in table 1.

Table 1 – Antibacterial activity of ointments containing trimecaine

№	The composition of ointment, wt. %	The diameter of the growth inhibition zone test organisms, mm	
		<i>Staphylococcus aureus</i> 3316	<i>Escherichia coli</i> 855
1	Trimecaine 1,0	10 be	9 be
2	Trimecaine 1,5	12 be	14 be
3	Trimecaine 3,0	20 be	25 be
be – bacteriostatic effect			

Samples of ointments containing 1.0 and 1.5 % trimecaine showed low antibacterial activity, mainly bacteriostatic effect. A sample with trimecaine 3.0 % had a bactericidal effect against the test organisms studied-both gram – positive (*Staphylococcus aureus*) and gram-negative (*Escherichia coli*) opportunistic pathogens: the diameter of the growth suppression zone of *S. aureus* was 20 mm, *E. coli* – 25 mm (figure 6). The studied samples of ointments had a more pronounced antibacterial effect against gram-negative bacteria and a less pronounced effect against gram-positive bacteria. It was found that as the drug concentration in ointments increases, the size of the inhibition zone increases. The study found that the ointment based on carbopol had good antibacterial activity.

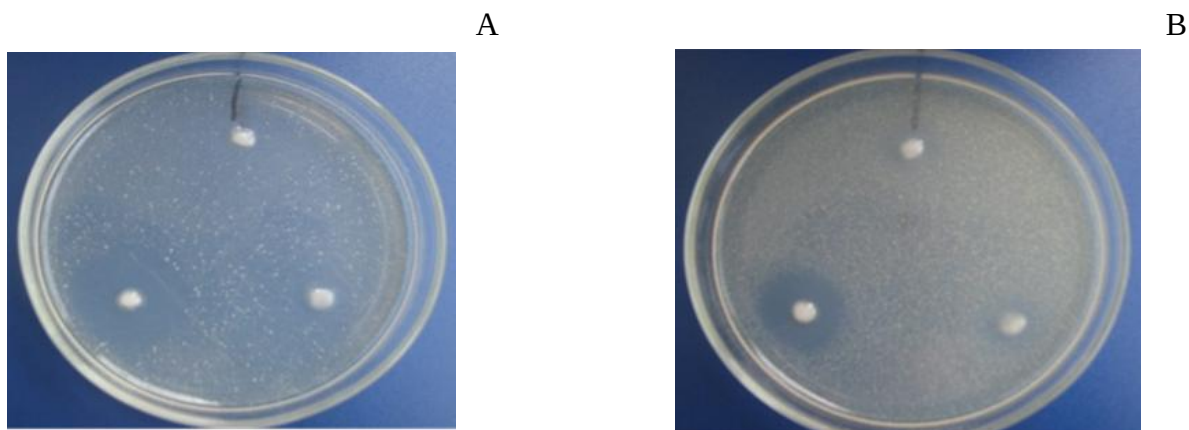


Figure 6 – Antibacterial activity against *Escherichia coli* 855 (A) and *Staphylococcus aureus* 3316 (B) (ointments trimecaine samples with a concentration of 1.0, 1.5 and 3 %)

Conclusion. In the present work, polymer hydrogel dressings based on PVP/agar-agar/PEG were obtained for the purpose of studying their potential use as dressings, which have anesthetic activity with improved characteristics of delayed release of drug. In order to expand the use of anesthetics, ointment were prepared on the basis of polyacrylates with a content of piromekain and trimecaine. Their rheological properties were studied, it was shown that the received ointments show antibacterial activity.

Acknowledgment. The work was carried out under the project «Developing radiation technology for manufacturing hydrogel wound dressings with antimicrobial activity» (2018–2020 yy., Ref. № AP05133221).

Литература:

1. Rosiak J.M., Rucinska R.A., Pekala W. Method of manufacturing hydrogel dressings / US patent 4871490, 1989.
2. Romanko T.V., Murinov Yu. I., Romanko V. G. Optimization of Rheological Properties of an Adsorption Vaginal Gel Based on Carbopol // Russian Journal of Applied Chemistry. – 2009. – Vol. 82. – № 8. – P. 1488–1493.
3. Pavaloiu R.D., Guzun A.S., Dobre T. Swelling studies of composite hydrogels based on bacterial cellulose and gelatin // U.P.B. Sci. Bull. Series B. – 2015. – Vol 77. – Issue 1. – P. 53–62.
4. Yudanov T.N., Rechetov I.V. Modern wound dressings: preparation and properties // Pharmaceutical Chemistry Journal. – 2006. – № 2. – P. 24–31.
5. Minghong Wu, Borong Bao, Fumio Yoshii, Keizo Makuucgi. Irradiation of Crosslinked, Poly (Vinyl Alcohol) Blended Hydrogel for Wound Dressing // Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry. – 2001. – Vol. 250. – № 2. – P. 391–395.

Поступила 25 июня 2018 г.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

1. Аекеева Ж.Н. – магистр, старший преподаватель кафедры транспортной техники и организации перевозок Казахской автомобильно-дорожной академии им. Л.Б. Гончарова
2. Аринова А.Е. – магистр, научный сотрудник лаборатории синтеза биологически активных веществ Института органического синтеза и углехимии
3. Ахмеджанов А.Х. – д.т.н., ведущий научный сотрудник лаборатории геомоделирования Института космической техники и технологий Национального центра космических исследований и технологий
4. Ахметов Н.Д.. – к.ф.-м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории математического моделирования процессов переноса излучения Национального центра космических исследований и технологий
5. Бакытжанулы Б.
Bakytzhanuly B. – Ph.D-докторант кафедры химии и технологии органических веществ, природных соединений и полимеров факультета химии и химической технологии Казахского национального университета им. аль-Фараби
6. Бектенов Н.А. – д.х.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории ионообменных смол и мембран Института химических наук им. А.Б. Бектурова
7. Даулетбай П. – инженер лаборатории химии синтетических и природных лекарственных веществ Института химических наук им.А.Б.Бектурова
8. Злавдинов А.Т. – магистрант Казахской автомобильно-дорожной академии им. Л.Б. Гончарова
9. Ибраев М.К. – д.х.н., профессор кафедры химии и химической технологии Карагандинского государственного технического университета
10. Исабаева М.Б. – к.х.н., доцент кафедры химии и химической технологии Карагандинского государственного технического университета
11. Камалов И.Т. – магистрант кафедры компьютерной инженерии и телекоммуникации Международного университета информационных технологий
12. Караданов Т.К. – к.т.н., заведующий лабораторией геомоделирования Института космической техники и технологий Национального центра космических исследований и технологий

13. Карипова Г.Ж. – инженер лаборатории синтеза биологически активных веществ Института органического синтеза и углехимии
14. Кенесова З.А.
Kenessova Z.A. – Ph.D, старший преподаватель кафедры химии и технологии органических веществ, природных соединений и полимеров факультета химии и химической технологии Казахского национального университета им. аль-Фараби
15. Кыстаубаева Н. – докторант НОЦХИ Казахстанско-Британского технического университета
16. Ли С.В. – д.т.н., профессор Казахской автомобильно-дорожной академии им. Л.Б. Гончарова
17. Малмакова А.Е. – PhD, старший научный сотрудник лаборатории химии синтетических и природных лекарственных веществ Института химических наук им.А.Б.Бектурова
18. Нугманова А.А. – магистрант 2 курса Казахского национального педагогического университета им. Абая
19. Нуркенов А.О. – магистрант кафедры химии и химической технологии Карагандинского государственного технического университета
20. Нуркенов О.А. – д.х.н., профессор, заведующий лабораторией синтеза биологически активных веществ Института органического синтеза и углехимии
21. Нурлан Г. – магистрант кафедры химии и химической технологии Карагандинского государственного технического университета
22. Пралиев К.Д. – академик НАН РК, д.х.н., профессор, заведующий лабораторией химии синтетических и природных лекарственных веществ Института химических наук им.А.Б.Бектурова
23. Рахметуллаева Р.К.
Rakhmetullaeva R.K. – к.х.н., старший преподаватель кафедры химии и технологии органических веществ, природных соединений и полимеров факультета химии и химической технологии Казахского национального университета им. аль-Фараби.
24. Сейлханов О.Т. – магистр физики, заместитель руководителя лаборатории инженерного профиля ЯМР спектроскопии Кокшетауского государственного университета им. Ш. Уалиханова
25. Сейлханов Т.М. – к.х.н., профессор руководитель лаборатории инженерного профиля ЯМР спектроскопии Кокшетауского государственного университета им. Ш. Уалиханова

26. Токтабаева А.К.
Toktabaeva A.K. – к.х.н., доцент кафедры химии и технологии органических веществ, природных соединений и полимеров факультета химии и химической технологии Казахского национального университета им. аль-Фараби
27. Тулеева Р.Н.
Tuleeva R.N. – магистрант кафедры химии и технологии органических веществ, природных соединений и полимеров факультета химии и химической технологии Казахского национального университета им. аль-Фараби
28. Тухметова Ж.К. – к.х.н., и.о. доцента кафедры биологической химии Карагандинского государственного медицинского университета
29. Уркимбаева П.И.
Urkimbayeva P.I. – к.х.н., доцент кафедры химии и технологии органических веществ, природных соединений и полимеров факультета химии и химической технологии Казахского национального университета им. аль-Фараби
30. Чежимбаева К.С. – к.т.н., доцент кафедры инфокоммуникационных технологий Алматинского университета энергетики и связи
31. Щепеткин И. – к.х.н., старший научный сотрудник отдела микробиологии и иммунологии Университета штата Монтана, Бозман, США
32. Ю В.К. – д.х.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории химии синтетических и природных лекарственных веществ Института химических наук им.А.Б.Бектурова

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОР

СЕЙЛХАНОВ Т.М., Ю В.К., СЕЙЛХАНОВ О.Т.

Поликондесационные циклодекстрин-содержащие полимеры 4

ТЕХНИЧЕСКИЕ НАУКИ

АХМЕДЖАНОВ А.Х., АХМЕТОВ Н.Д., КАРАДАНОВ Т.К.

Определение содержания метана в атмосфере по территории Казахстана на основе численной обработки спутниковых данных 30

ЛИ С.В., АЕКЕЕВА Ж.Н., ЗЛАВДИНОВ А.Т.

Расчетно-конструктивные особенности и установление геометрических параметров рабочих органов дробилки с циклоидальным движением 39

ЧЕЖИМБАЕВА К.С., КАМАЛОВ И.Т.

Анализ влияния трафика сети на качество обслуживания сотового оператора 46

ХИМИЯ

БЕКТЕНОВ Н.А., НУГМАНОВА А.А.

Получение новых битумоподобных композиционных материалов на основе гудрона 52

ИБРАЕВ М.К., АРИНОВА А.Е., СЕЙЛХАНОВ О.Т., ЩЕПЕТКИН И.А.,

ИСАБАЕВА М.Б., НУРКЕНОВ А.О.

Синтез, строение и внутримолекулярная гетероциклизация 2-гидроксилсодержащих халконов 58

НУРКЕНОВ О.А., КАРИПОВА Г.Ж., СЕЙЛХАНОВ О.Т., ТУХМЕТОВА Ж.К.,
НУРЛАН Г.

Синтез, строение и определение термодинамических характеристик гидразонов изоникотиновой кислоты 68

СЕЙЛХАНОВ Т.М., МАЛМАКОВА А.Е., ПРАЛИЕВ К.Д., ДАУЛЕТБАЙ П.,
КЫСТАУБАЕВА Н., СЕЙЛХАНОВ О.Т., Ю В.К.

Супрамолекулярный комплекс включения β -циклодекстрина с диметил[1-(2-фенилэтил)-4-гидроксипиперидин-4-ил]фосфонатом 77

URKIMBAYEVA P.I., TULEEVA R.N., RAKHMETULLAEVA R.K.,

ТОКТАБАЕВА А.К., BAKYTZHANULY B., KENESSOVA Z.A.

Development of polymeric hydrogel forms for use in medicine 85

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ 93

CONTENTS

REVIEW

SEILKHANOV T.M., YU VK., SEILKHANOV O.T.

Polycondensation cyclodextrine-containing polymers 4

TECHNICAL SCIENCES

AKHMEDZHANOV A.H., AKHMETOV N.D., KARADANOV T.K.

The determination of methane in the atmosphere using numerical processing of remote sensing data on the territory of Kazakhstan 30

LEE S.V., AEKEEVA Zh.N., ZLAVDINOV A.T.

Design and construction features and the establishment of geometric parameters of the working bodies of a crusher with cycloidal motion 39

CHEZHIMBAYEVA K.S., KAMALOV I.T.

Analysis of the impact of network traffic on the quality of service of a cellular operator 46

CHEMISTRY

BEKTENOV N.A., NUGMANOVA A.A.

Receiving new bitumophode composite materials based on hudron 52

IBRAEV M.K., ARINOVA A.E., SEILKHANOV O.T., SCHEPETKIN I.A.,

ISABAEVA M.B., NURKENOV A.O.

Synthesis, structure and intramolecular heterocyclezation 2-hydroxylcontaining chalcones 58

**NURKENOV O.A., KARIPOVA G.Zh., SEILKHANOV O.T., TUKHMETOVA Zh.K.,
NURLAN G.**

Synthesis, structure and determination of thermodynamic characteristics of hydrazons of isonicotic acid 68

SEILKHANOV T.M., MALMAKOVA A.E., PRALIEV K.D., DAULETBAI P.,

KYSTAUBAYEVA N., SEILKHANOV O.T., YU V.K.

Supramolecular complex of inclusion of β -cyclodextrine with dimethyl [1- (2-phenylethyl)-4-hydroxypyridine-4-il)]phosphonate 77

URKIMBAYEVA P.I., TULEEVA R.N., RAKHMETULLAEVA R.K.,

TOKTABAEVA A.K., BAKYTZHANULY B., KENESSOVA Z.A.

Development of polymeric hydrogel forms for use in medicine 85

THE INFORMATION ABOUT AUTHORS..... 93

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ

1. Журнал «Известия НТО «Кахак» публикует написанные на русском, казахском, английском и корейском языках оригинальные статьи, обзоры. Журнал дает информацию, связанную с деятельностью общества.

2. В оригинальных статьях могут рассматриваться результаты как теоретических, так и прикладных НИР.

3. Авторы, желающие опубликовать обзорную статью, должны предварительно согласовать ее тематику, представив аннотацию на 1–2 стр. В обзорах следует освещать темы, представляющие достаточно общий интерес по выбранной тематике или отражающие какой-либо важный аспект применения в промышленности, сельском хозяйстве, медицине и т.д. Допускается обобщение результатов многолетних исследований научных коллективов.

4. Объем статьи не должен превышать 10 страниц формата А4. Статья должна начинаться с введения. В нем должны быть даны: содержательная постановка рассматриваемого в статье вопроса, краткие сведения по его истории, отличие предлагаемой задачи от уже известных, или преимущество излагаемого метода по сравнению с существующим. Основная часть статьи должна содержать формулировку задачи и предлагаемый метод ее решения, заключительная часть – краткое обсуждение полученных результатов и, если возможно, пример, иллюстрирующий их эффективность и способы применения.

5. Все статьи проходят именное рецензирование.

6. Авторы могут представить электронную версию своей статьи по адресу: izv.ntokahak@mail.ru

Требования к оформлению рукописей

Статьи представляются в электронном виде в текстовом редакторе Word 97, формулы набираются с помощью редактора MS Equation 3.0 (2.0) или Chem Draw.

Шрифт Times New Roman 12 pt. Межстрочный интервал одинарный. Поля: верхнее – 2,0 см, нижнее – 2,0 см, левое – 2,0 см, правое – 2,0 см. Абзац – красная строка – 0,5 см.

Текст статьи должен начинаться с указания:

с левой стороны – **индексов МРНТИ и УДК**, *ниже* приводятся:

- название статьи (прописные буквы, форматирование по центру),
- фамилии и инициалы авторов (прописные/светлые, форматирование по центру),
- название организации и ее местонахождение,
- e-mail авторов
- резюме (краткое изложение содержания статьи, дающее представление о теме и структуре текста, а также основных результатах, **7–10 предложений**),
- ключевые слова, обеспечивающие полное раскрытие содержания статьи (**7–10 слов**),
- текст статьи,
- список литературы,
- Ф.И.О. авторов, название статьи, резюме, ключевые слова на трех языках (на казахском, английском и русском).

Рисунки должны быть представлены в отдельном файле.

Статья представляется в **doc** или **docx** формате, а также идентичная копия в **pdf** формате, на электронный адрес журнала, в отдельных файлах дублируются рисунки, таблицы, графики, схемы, а также приводятся сведения об авторах (имя, отчество, ученая степень, ученое звание, служебный адрес, место работы, должность и телефоны для связи).

Ссылки на литературные источники в тексте приводятся в квадратных скобках. Библиографический список оформляется в соответствии с требованиями ГОСТ 7.1–2003 «Библиографическая запись. Библиографическое описание: общие требования и правила составления».

Компьютерный набор и макетирование Ли У.П.

Адрес редакции: 050010, г. Алматы, ул. Курмангазы, 40 (Дом Дружбы), офис 34
Тел. 8(727)–2726774

Подписано в печать 28.06.2018 г.
Печать трафаретная. Формат 60х84 1/16. Бумага офсетная № 1.
Тираж 500 экз.

Отпечатано в «Print Express. Издательство и полиграфия»
Алматы, ул. Байтурсынова, 85
Тел. 8(727)-292-10-95, 8(727)-292-14-28