

Институт катализа им. Г.К. Борескова СО РАН
Институт технической химии УрО РАН
Научный совет по катализу ОХНМ РАН

II Конференция
**ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ НАУКА
В ИНТЕРЕСАХ РАЗВИТИЯ ХИМИЧЕСКОЙ И
ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ
ПРОМЫШЛЕННОСТИ**

16 - 19 ноября 2004 г.

г. Пермь

ТЕЗИСЫ ДОКЛАДОВ

Новосибирск-2004

© Институт катализа им. Г.К. Борескова СО РАН , 2004

ПЛЕНАРНЫЕ ДОКЛАДЫ
ПД-2÷ПД-8

КРУГЛЫЙ СТОЛ
«ПРОДВИЖЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ
ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ
В ПРАКТИЧЕСКИЕ РАЗРАБОТКИ»

ПД-9, КСД-5, КСД-6

АНТИАРИТМИКИ – СОЗДАНИЕ И ВНЕДРЕНИЕ В МЕДИЦИНСКУЮ ПРАКТИКУ

Юнусов М.С., Джахангиров Ф.Н., Муринов Ю.И., Толстиков Г.А.¹, Толстикова Т.Г.¹, Цырлина Е.М., Юнусова С.Г., Зарудий Ф.А., Басченко Н.Ж., Хисамутдинова Р.Ю.

Институт органической химии УНЦ РАН, Уфа

¹*Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, Новосибирск*

E-mail: msyunusov@anrb.ru

Разработаны две технологические схемы получения препарата аллапинин. Учитывая некоторые нежелательные побочные действия аллапинина, с целью повышения его доступности и снижения себестоимости, создан новый препарат глиалин – комплекс лаппаконитина – действующего вещества препарата аллапинин – и глицирризиновой кислоты.

В 1987 г. был разрешен к широкому медицинскому применению антиаритмический препарат аллапинин [1]. Источниками его получения являются растения Аконит белоустый (Киргизстан, Казахстан) и Аконит северный (Россия). Лекарственные формы препарата – таблетки и ампулы. Разработаны две технологии получения субстанции аллапинина – водно-спиртовая и водно – ацетоновая экстракции растительного материала [2, 3]. На протяжении последних десяти лет аллапинин включается в «список жизненно необходимых важнейших лекарственных средств» МЗ России. Ряд побочных действий препарата (тошнота, головокружение, диклопия) требуют снижения его дозировки и не позволяют в ряде случаев использовать все его преимущества. Кроме того, как и все фитопрепараты, аллапинин имеет ограниченную доступность и достаточно дорог. В связи с этим на основе алкалоида лаппаконитина, действующего вещества препарата аллапинин, создан новый препарат глиалин (LG-3) [4], который представляет собой комплекс лаппаконитина и глицирризиновой кислоты. Препарат по активности и спектру действия близок к аллапинину, но примерно в 10 раз менее токсичен. Содержание лаппаконитина в препарате в 6 раз меньше, чем в аллапинине, что делает препарат более доступным и дешевым. В связи с этим целесообразно провести клинические испытания глиалина с целью создания препарата аналогичного аллапинину, но лишенного недостатков, присущих последнему.

На основе выявленной зависимости структура – активность ведется поиск аналогов аллапинина также среди синтетических аза- и диазабициклононанов.

		ED₅₀ (CaCl₂) (mg/kg)	LD₅₀	AI CaCl₂	ED₅₀ Aconitine model
GLYCYRRHIZIC ACID	LG⁻³	0,25	50,0	200	0,34
		ED₅₀ (CaCl₂) (mg/kg)	LD₅₀	AI CaCl₂	ED₅₀ Aconitine model
ALLAPININ	LG⁻⁶	0,10	30,0	300	0,85
		0,29	6,0	20,8	0,15

Литература

1. Авторское свидетельство «Противоаритмическое средство Аллапинин», №1335293 (1987)
2. Авторское свидетельство «Способ получения лапаконитина гидробромида», №1196004 (1985)
3. Патент «Способ получения лапаконитина гидробромида», № 2123347 (1998)
4. Патент «Лекарственный препарат для лечения различных форм нарушения ритма сердца», № 2180583 (2002).

КОНЬЮГАТЫ ГЛИКОЛИПИДНОГО ТИПА КАК ОСНОВА ДЛЯ СОЗДАНИЯ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Толстиков А.Г.

Институт технической химии УрО РАН, Пермь

E-mail: tolstikov@presidium.ras.ru

Доклад посвящен проблеме синтеза нового класса биологически активных соединений, представляющих собой конъюгаты гликозилированных сфингозиновых и сфинганиновых оснований с фармаконами различного терапевтического действия. Будет рассмотрена стратегия стереоспецифического синтеза базовых O-гликозидов с алифатическими полифункциональными агликонами, основанная на каталитических трансформациях гликалей из восстанавливаемых олигосахаридов. Предполагается обсудить результаты биологических испытаний некоторых конъюгатов гликолипидного типа.

ИССЛЕДОВАНИЯ В ОБЛАСТИ РАЗРАБОТКИ ОТЕЧЕСТВЕННОГО АНТИСЕПТИКА – ДИБУТИРИНА

Кейко Н.А., Вдовина Г.П.¹, Коростелева Л.К.¹, Одегова Т.Ф.¹, Степанова Л.Г.

Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, Иркутск

E-mail: keiko@iroch.irk.ru

¹*ЗАО «Медисорб», Пермская государственная фармацевтическая академия, Пермь*

E-mail: medisorb@nm.ru, atamanperm@mail.ru

Разработан высокоэффективный нетоксичный антисептик дибутирин, не имеющий аналогов по химической структуре в мировой практике. Он обладает широким спектром антимикробного действия, а также активен в отношении некоторых патогенных грибов, в частности, возбудителей трихофитии. Дибутирин не вызывает местного кожнораздражающего действия, нарушения эстрального цикла и репродуктивной функции у самок крыс, не обладает избирательной токсичностью для различных видов животных и гонадотоксичным, эмбрионотоксичным, мутагенным, тератогенным и канцерогенным действиями, не оказывает повреждающего действия на иммунную систему и систему кроветворения. У него отсутствуют материальная, функциональная кумуляция и аллергический эффект.

На основе дибутирина разработаны мази на гидрофильных и жировых основах, предназначенные для терапии раневых инфекций в I и II фазу раневого процесса. Они показали высокое ранозаживляющее и притивовоспалительное действие при лечении резаных и ожоговых ран.

Технология получения дибутирина включает три стадии, проста в исполнении. Она была опробована на экспериментальном участке Усолье-Сибирского ХФК.

Актуальность поиска новых соединений, обладающих антибактериальной активностью, обусловлена ростом числа больных с гнойной инфекцией, частой ее генерализацией, высокой нетрудоспособностью и летальностью среди больных, страдающих сепсисом и длительно текущей инфекцией. Эпидемическая обстановка в Российской Федерации до сих пор остается напряженной. Число инфекционных заболеваний составляет более 40 млн случаев в год. Ежегодные прямые и косвенные экономические потери от инфекционных заболеваний составляют более 15 млрд рублей. Недостатками имеющихся антисептиков являются недостаточная активность, токсичность, агрессивность, канцерогенность, мутагенность, аллергенность и некоторые другие. В связи с большим распространением антибиотикоустойчивых штаммов возрастает роль синтетических антибактериальных препаратов. Разнообразие форм и видов бактериальной флоры, вызывающей заболевания кожи и подкожной клетчатки, обуславливает необходимость создания средств медицинского и бытового назначения с широким антимикробным спектром (перевязочные материалы и белье, резиновые изделия, пластыри, мыла, шампуни, эликсиры, зубные пасты, губные бальзамы и т.д.).

Цель исследования: разработка и внедрение в медицинскую практику высокоэффективных оригинальных, доступных, безопасных субстанций и их лекарственных препаратов.

С этой целью в Иркутском институте химии им. А.Е. Фаворского СО РАН создан оригинальный антисептик – дибутирин (патенты РФ № 1727243 и № 2030412). Этот препарат по химической структуре не имеет аналогов в отечественной и зарубежной практике. Способ производства его достаточно прост и основан на отечественном сырье. Доклинические фармакологические исследования показали, что он обладает широким спектром антимикробного действия и пригоден как для общерезорбтивного, так и местного лечения; активен против грамположительной (80 антибиотикоустойчивых штаммов стафилококка) и грамотрицательной (синегнойная палочка, кишечная палочка) микрофлоры. По активности дибутирин находится на уровне современных антибиотиков, при этом он значительно менее токсичен (LD (per os) = 9000 мг/кг; LD (per cutan) = 15000 мг/кг). По параметрам острой и хронической токсичности при внутрижелудочном и кожном путях введения в организм он классифицируется как малотоксичное соединение (IV класс, VII разряд). По сравнению с дибутирином препарат сравнения - хлоргексидин биглюконат при относительно равной (или даже меньшей) активности по отношению к золотистому стафилококку обладает большей токсичностью (III класс) и имеет различную токсичность для разных возрастных групп. Он в 2,6 раза токсичнее для новорожденных, как при внутрижелудочном, так и при кожном поступлении в организм.

Установлено, что дибутирин не вызывает местного кожнораздражающего действия, нарушения эстрального цикла и репродуктивной функции у самок крыс, не обладает избирательной токсичностью для различных видов животных и гонадотоксичным, эмбрионотоксичным, мутагенным, тератогенным и канцерогенным действиями, не оказывает повреждающего действия на иммунную систему и систему кроветворения. У него отсутствуют материальная, функциональная кумуляция и аллергический эффект.

Минимально активной концентрацией дибутирина, дающей зону задержки роста золотистого стафилококка в 4 мм, явилась – 1,3 мкг/мл, синегнойной палочки – 5,3 мкг/мл, кишечной палочки – 0,13 мкг/мл. Он обладает высокой специфической

активностью в отношении патогенных грибов возбудителей трихофитии, не уступающей по действию импортному препарату клотримазолу.

Изучение сравнительной устойчивости большого числа штаммов синегнойной палочки, протей, золотистого стафилококка к дибутирину и сравнение его активности с известными антисептиками хлоргексидином биглюконатом, хлорамином, хлорной известью, диметилсульфоксидом показало, что он в 10 – 100 раз эффективнее и обладает пролонгированным действием при нанесении на поверхность.

Учитывая вышеизложенное, на первом этапе разработки лекарственных препаратов дибутирина нами была выбрана лекарственная форма мазь, предназначенная для лечения резаных, гнойных, ожоговых ран и различных кожных повреждений. Для выбора оптимальной концентрации дибутирина в лекарственных формах, обеспечивающих достаточный антимикробный эффект в очаге поражения при минимуме повреждающего действия на ткани, были проведены микробиологические опыты «in vitro» методом диффузии в агар. В качестве тест-культур микроорганизмов использовали *St. aureus*, *E. coli*, *Ps. aerug*, как наиболее часто высеваемые из раневого экссудата. Полученные данные показали, что концентрация дибутирина влияет на его противомикробную активность. Так, с увеличением концентрации до 5% антимикробное действие усиливается, но дальнейшее повышение концентрации до 10 % ведет к снижению эффекта.

При создании многокомпонентных мазей для лечения инфицированных ран были разработаны такие составы, которые наряду с антисептическим действием обеспечивали бы на всех стадиях раневого процесса наилучшее состояние жизнедеятельности ткани. Результаты анализа скрининга мазей дибутирина, приготовленных на различных основах (гидрофильных, гидрофобных, абсорбционных, эмульсионных), показали, что вид основы оказывает существенное влияние на антимикробную активность дибутирина, а в некоторых случаях сводит ее на нет, например, композиция вазелина с твином – 80 и подсолнечное масло с аэросилом. Только в семи из восемнадцати композиций активность дибутирина проявилась в отношении обоих штаммов микроорганизмов. Установлено, что наилучшую активность проявляют мази дибутирина на гидрофильных основах. С помощью математического планирования эксперимента «латинского куба» второго порядка изучено влияние комплекса фармацевтических факторов (вид основы, способ введения действующего вещества, вид и количество эмульгатора) на антимикробную активность и реологические свойства лекарственной формы и выбран оптимальный состав мази.

На основании анализа полученных данных при изучении у мазей дибутирина выбранных составов осмотической активности, стабильности в процессе хранения и сравнительной оценке антимикробной активности с препаратом сравнения установлено, что они являются структурированными системами, обладают упруго-вязко-пластичными и тиксотропными свойствами, способностью к дегидратации, стабильностью и высокой антимикробной активностью, не уступающей хлоргексидину биглюконату.

Предлагая лекарственное средство для лечения ран и ожогов, необходимо знать его влияние на регенерацию поврежденных тканей, иметь четкое представление о безопасности длительного нанесения препарата на слизистые оболочки и поврежденную кожу, располагать данными о влиянии препарата на течение воспалительного процесса, так как воспаление резко замедляет регенерацию кожи. Кроме того, необходимо иметь данные о возможности комбинированного применения дибутирина со стимуляторами регенерации и местными анестетиками, которые широко используются при лечении ран и ожогов в составе многокомпонентных мазей. С этой целью были проведены исследования фармакологической эффективности и безопасности мазей дибутирина в опытах на животных. Установлено, что разработанные мази дибутирина обладают выраженным ранозаживляющим и противовоспалительным действиями при лечении резаных и ожоговых ран кожи крыс. Резорбтивное и раздражающее действие у них отсутствует. Показано, что введение 3% тримекаина в состав мази позволяет увеличить глубину анестезии в 1,67 раза, а продолжительность – в 1,47 раза по сравнению с 3% водным раствором тримекаина.

Таким образом, проведенные исследования позволили разработать оригинальный, высокоэффективный, безопасный анестетик дибутирин, его лекарственный препарат и нормативную документацию с целью внедрения в медицинскую практику.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант 03-03-33143).

НАПРАВЛЕННЫЙ СИНТЕЗ ФОСФИНОВ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ НА ОСНОВЕ ЭЛЕМЕНТНОГО ФОСФОРА: ДИЗАЙН НОВЫХ ПЕРСПЕКТИВНЫХ ЛИГАНДОВ ДЛЯ МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСНЫХ КАТАЛИЗАТОРОВ

Трофимов Б.А., Гусарова Н.К., Сухов Б.Г., Малышева С.Ф.

Иркутский институт химии СО РАН, Иркутск

E-mail: sukhov@irioch.irk.ru

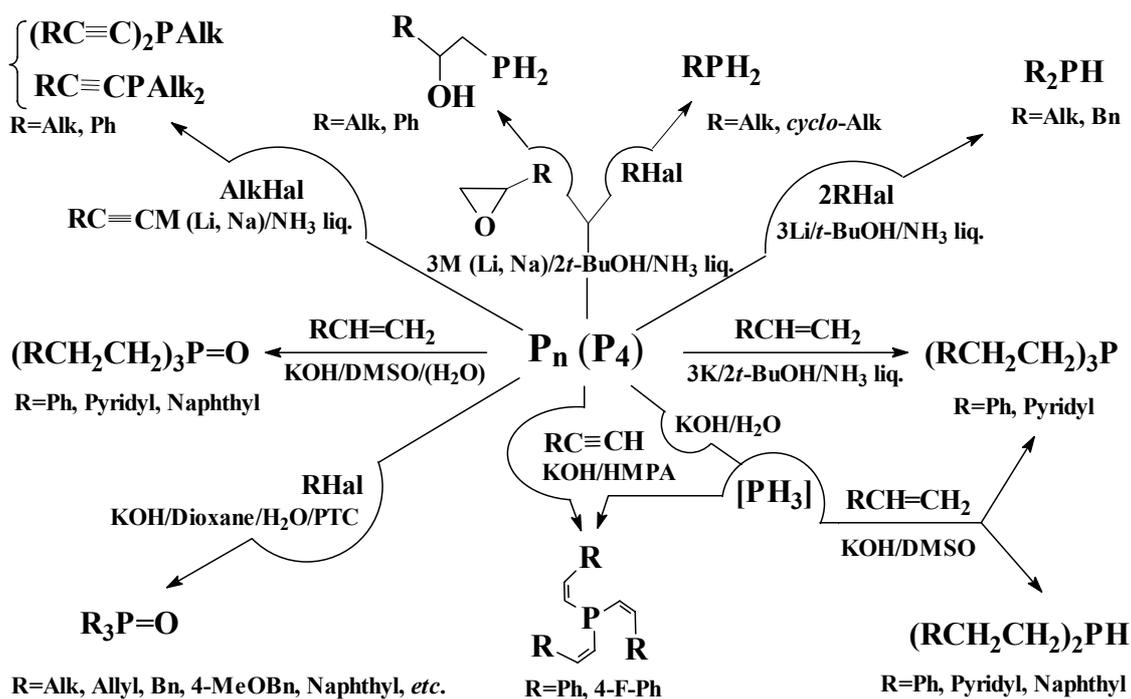
Разработаны теоретические основы и новые удобные подходы к созданию перспективных фосфорсодержащих лигандов для дизайна катализаторов нового поколения на базе новых прямых реакций элементного фосфора с олефинами, ацетиленами, органическими галогенидами и окисями алкенов, приводящих к фосфинам и их производным, в том числе, к оптически активным, полиидентным, ненасыщенным и функциональным.

Фосфорорганические соединения, в первую очередь, органические фосфины и фосфиноксиды привлекают внимание исследователей как уникальные лиганды эффективных металлокомплексных катализаторов, в том числе, для энантиоселективных процессов получения оптически активных соединений медицинского назначения.

В то же время отсутствие простых и удобных методов синтеза фосфинов и фосфиноксидов является серьезным препятствием для широкого использования в практике этих базовых фосфорорганических соединений. В России фосфины и фосфиноксиды не выпускаются ни в промышленном масштабе, ни в качестве химических реактивов. Беден их ассортимент и в каталогах зарубежных фирм и, кроме того, они дороги.

Нами разработан принципиально новый метод активации элементного фосфора (в том числе, его наименее активной красной модификации) в гетерогенных высокоосновных средах, включая условия механо-, ультразвуковой и радиационной активации, открывающий принципиально новый подход к формированию С-Р связи и позволяющий осуществлять прямое фосфорилирование элементарным фосфором (или генерируемым из него фосфином) электрофилов (доступных ацетиленов, органилгалогенидов, алкенов, оксиранов и др) и легко получать таким образом фосфорорганические соединения, в том числе, хиральные и полифункциональные фосфины и их производные [1, 2] (Схема 1).

Схема 1

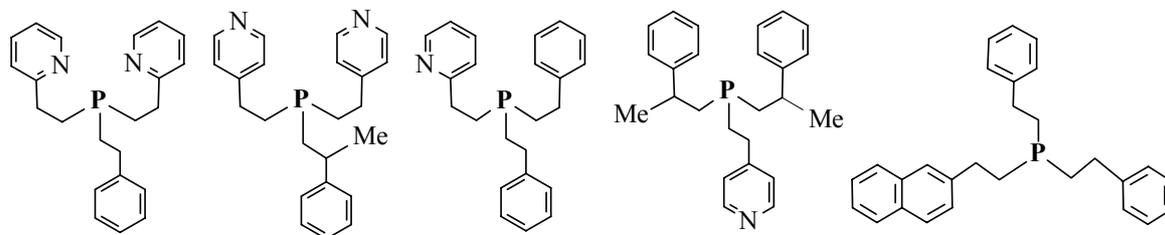


На основе прямых реакций ставших доступными первичных и вторичных фосфинов с алкенами разработаны удобные атом-экономные технологичные методы синтеза ранее неизвестных или труднодоступных третичных фосфинов. Гидрофосфинирование легко реализуется как в нуклеофильных условиях для арил- и гетарилалкенов (Схема 2) [2],

Схема 2



Примеры:

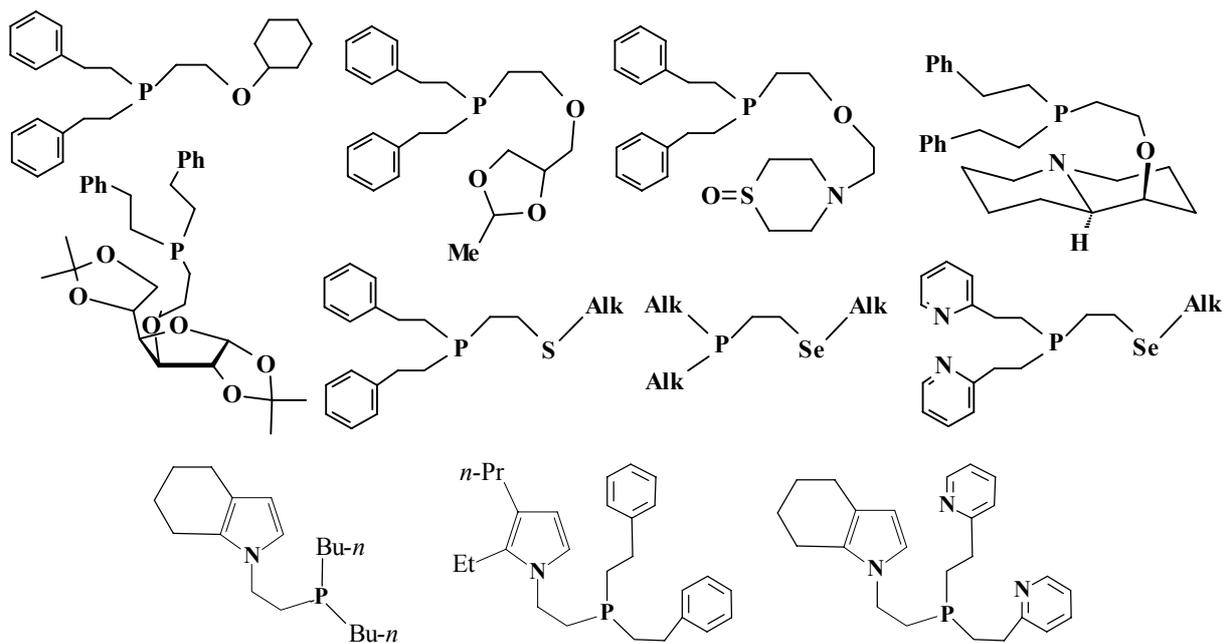


так и в присутствии радикальных инициаторов в случае виниловых эфиров (в том числе, оптически активных виниловых эфиров природных спиртов), сульфидов, селенидов, винилпирролов (Схема 3) [2, 3]:

Схема 3



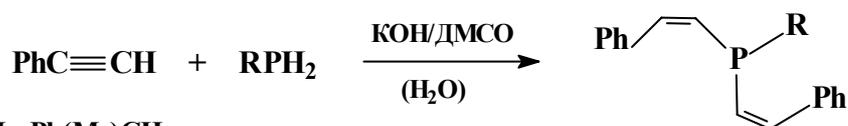
Примеры:



На примере фенилацетилена и цианоацетиленов разработана общая, простая и атом-экономная стратегия синтеза ненасыщенных полифункциональных третичных фосфинов реакцией нуклеофильного присоединения первичных и вторичных фосфинов к тройной связи.

Первичные фосфины реагируют с фенилацетиленом в присутствии сильных оснований регио- и стереоселективно, образуя с высоким выходом третичные дистирилфосфины Z-конфигурации (Схема 4) [2]:

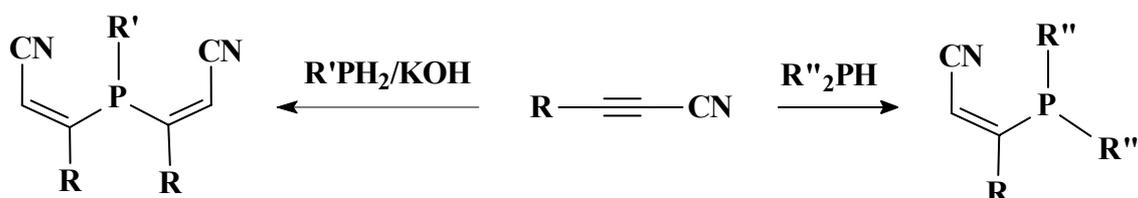
Схема 4



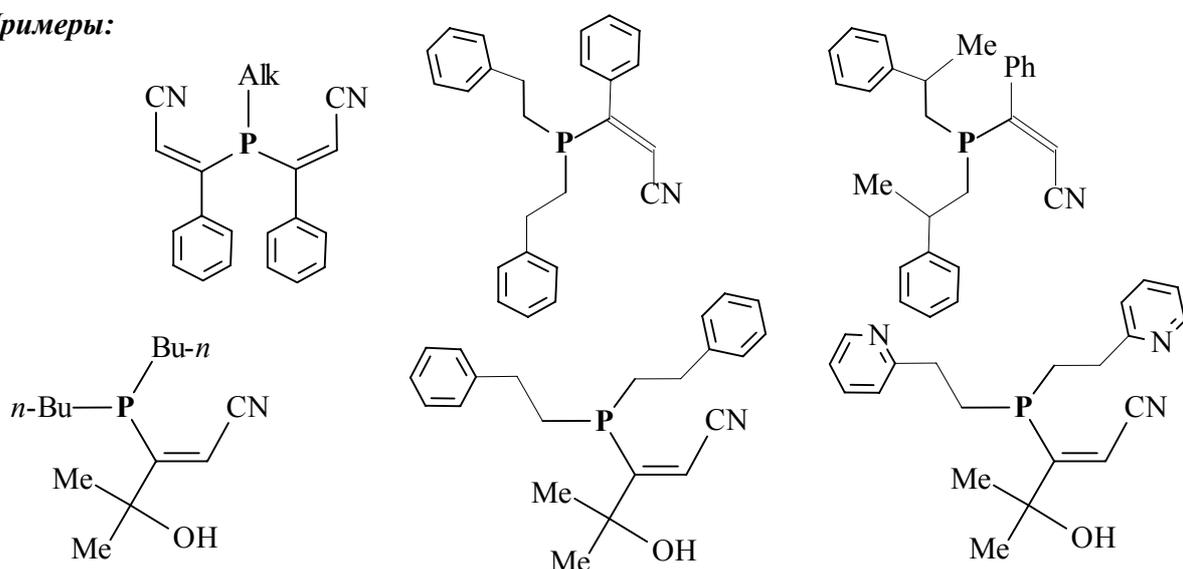
R = Alk, PhCH₂CH₂, Ph(Me)CH

Первичные и вторичные фосфины практически количественно присоединяются к доступным цианоацетиленам в мягких условиях (20-24°C, система KOH – диоксан для первичных и некаталитические условия для вторичных фосфинов), образуя стерео- и региоселективно *Z*-изомеры соответствующих третичных фосфинов (Схема 5) [4]:

Схема 5



Примеры:



Таким образом, на основе прямых реакций доступных первичных и вторичных фосфинов с алкенами и ацетиленами, протекающих со 100% экономией атомов, разработаны удобные технологичные методы синтеза третичных фосфинов – перспективных полидентных лигандов, экстрагентов редкоземельных и трансурановых элементов, антипиренов, материалов для микро- и оптоэлектроники, когерентной и нелинейной оптики.

Работа выполнена при финансовой поддержке Президентом Российской Федерации ведущих научных школ (грант № НШ-2241.2003.3) и РФФИ (грант № 02-03-32648).

Литература

1. Трофимов Б.А., Рахматулина Т.Н., Гусарова Н.К., Мальшева С.Ф. // Успехи химии. 1991. Т. 60. № 12. С. 2619-2632; Гусарова Н.К., Мальшева С.Ф., Арбузова С.Н., Трофимов Б.А. // Изв. АН. Сер. хим. 1998. № 9. С. 1695-1702; Трофимов Б.А., Арбузова С.Н., Гусарова Н.К. // Успехи химии. 1999. Т. 68. № 3. С. 240-253; Сухов Б.Г., Гусарова Н.К., Мальшева С.Ф., Трофимов Б.А. Изв. АН. Сер. хим. 2003. № 6. С. 1172-1185.
2. Мальшева С.Ф., Арбузова С.Н. / В кн. Современный органический синтез. М.: Химия. 2003. 516 с.
3. Trofimov B.A., Gusarova N.K., Malysheva S.F., Ivanova N.I., Sukhov B.G., Belogorlova N.A., Kuimov V.A. // Synthesis. 2002. № 15. P. 2207-2210; Trofimov B.A., Malysheva S.F., Sukhov B.G., Belogorlova N.A., Schmidt E.Yu., Sobenina L.N., Kuimov V.A., Gusarova N.K. // Tetrahedron Letters. 2003. V. 44. № 13. P. 2629-2632.
4. Gusarova N.K., Shaikhudinova S.I., Arbuzova S.N., Vakul'skaya T.I., Sukhov B.G., Sinegovskaya L.M., Nikitin M.V., Mal'kina A.G., Chernysheva N.A., Trofimov B.A. // Tetrahedron. 2003. Vol. 59. № 26. P. 4789-4794.

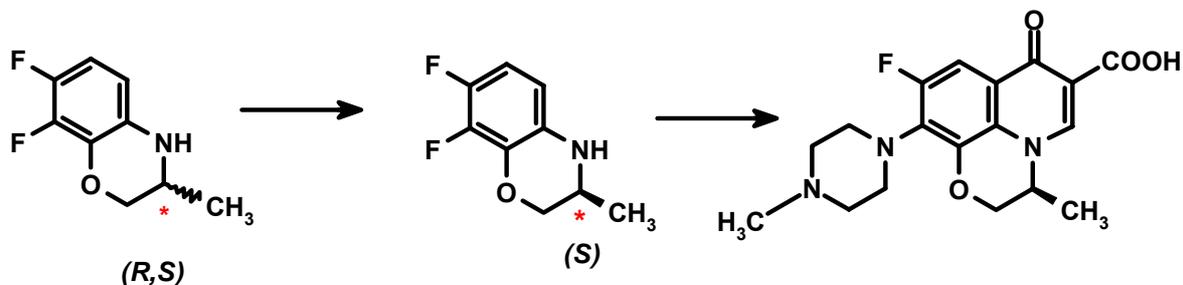
ФТОРСОДЕРЖАЩИЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ: СИНТЕЗ И ПРИМЕНЕНИЕ

Чарушин В.Н., Чупахин О.Н.

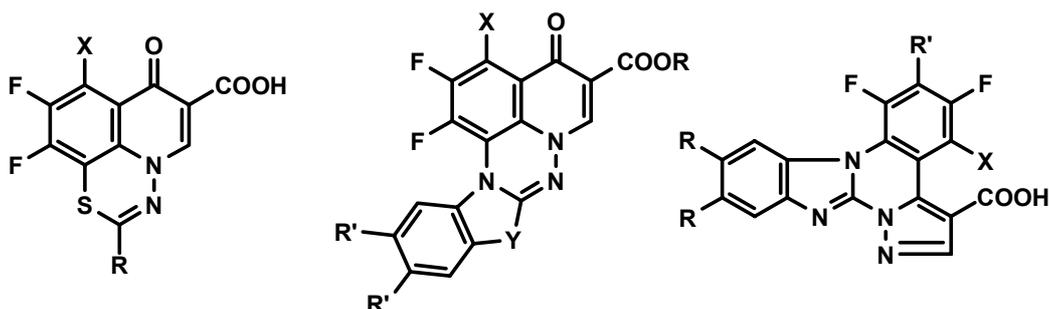
Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, Екатеринбург

E-mail: charushin@prm.uran.ru

Осуществлен направленный синтез ингибиторов ДНК-гиразы в ряду фторированных производных 4-оксо-1,4-дигидрохиолин-3-карбоновой кислоты, включая новый подход к получению энантимерно чистого левофлоксацина [1], тиа-, аза-, а также полициклических аналогов известных антибактериальных препаратов фторхинолонового ряда.



Развиты новые методологии синтеза конденсированных фторхинолонов, хиназолинов, бензимидазолов, конденсированных 1,2,4-триазинов, хиноксалинов и других производных фторсодержащих азаетероциклов.



Обсуждаются данные по антибактериальной, противоопухолевой и антивирусной активности синтезированных веществ..

Работа поддержана грантом 04-03-96090 Российского фонда фундаментальных исследований, а также грантом 1766.2003.3 «Ведущие научные школы».

1. V.N. Charushin, V.P. Krasnov, G.L. Levit, M.A. Korolyova, M.I. Kodess, O.N. Chupakhin, *Tetrahedron: Asymmetry*, **10**, 2691 (1999).

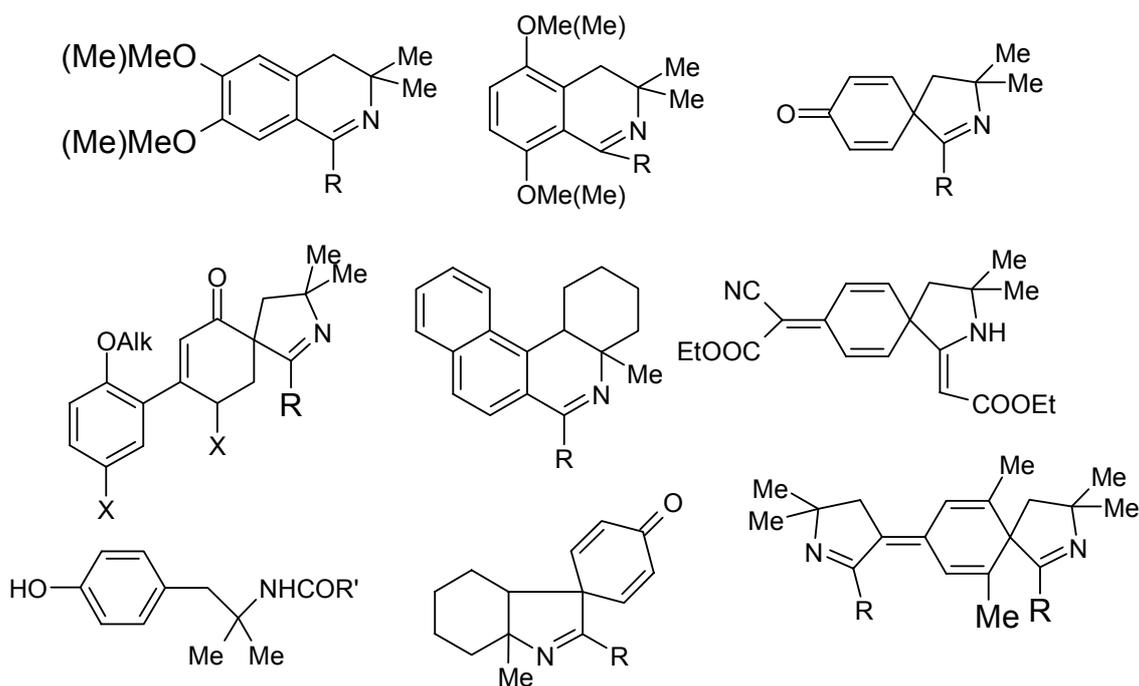
НОВЫЕ ПУТИ ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИИ АРЕНОВ – ПОДХОД К СИНТЕЗУ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ИЗОХИНОЛИНА, ИНДОЛИНОВ, СПИРАНОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Шкляев Ю.В.

Институт технической химии УрО РАН, Пермь

E-mail: cheminst@mpm.ru

В докладе обобщаются данные по превращениям нитрильных ионов – интермедиатов реакции Риттера, генерированных различными путями. Показано, что, в зависимости от способа генерации иона, характера и положения заместителей в ароматическом ядре образуются производные 3,4-дигидроизохинолина, гексагидрофенантридина и их бензоаналогов, спиропирролинов, пергидроиндолинов, продукты каскадной гетероциклизации и 4-гидроксифенэтиламиды.



Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента РФ для поддержки ведущих научных школ НШ-2020.2003.3, программы Президиума РАН «Новые принципы и методы направленного синтеза веществ с заданными свойствами» и гранта РФФИ р Урал а 04-03-96045.

КАТАЛИТИЧЕСКОЕ ОКИСЛЕНИЕ ОРГАНИЧЕСКИХ СУБСТРАТОВ ПЕРОКСИДОМ ВОДОРОДА В ДВУХФАЗНЫХ РАСТВОРАХ

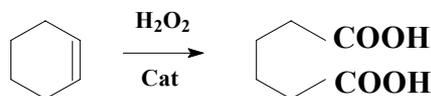
Пай З.П.

Институт катализа им. Г.К. Борескова СО РАН, Новосибирск

E-mail: zpai@ catalysis.nsk.su

Настоящее сообщение посвящено разработке эффективных подходов к синтезу ряда практически ценных моно- и дикарбоновых кислот, представляющих интерес в качестве продуктов тоннажного производства (адипиновой, пробковой, бензойной и др.), либо являющихся интермедиатами в тонком органическом синтезе биологически активных соединений.

Учитывая стремительное развитие межфазного катализа в последние десятилетия, идея прямого каталитического окисления непредельных углеводородов с получением карбоновых кислот заслуживает особого внимания. Одним из наиболее подходящих окислителей для этих целей является пероксид водорода, а точнее его водные растворы.



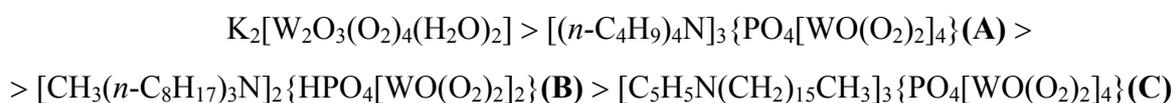
Преимущества такого метода очевидны: одностадийность, экономичность и экологичность процесса.

В качестве катализаторов окислительного расщепления непредельных углеводородов в двухфазной среде наиболее эффективными признаны системы на основе пероксополиоксометаллатов (ППОМ) в сочетании с катализаторами межфазного переноса – четвертичными аммониевыми солями [1, 2, 5].

При осуществлении синтеза катализатора *in situ* происходит образование смеси пероксокомплексов, отличающихся своей структурой, например, для пероксокомплексов вольфрама: $\text{Q}_3\{\text{PO}_4[\text{WO}(\text{O}_2)_2]_4\}$, $\text{Q}_2[\text{W}_2\text{O}_3(\text{O}_2)_4(\text{H}_2\text{O})_2]$, $\text{Q}_2\{\text{HPO}_4[\text{WO}(\text{O}_2)_2]_2\}$. Наибольшую каталитическую активность проявляет комплексный анион $\{\text{PO}_4[\text{WO}(\text{O}_2)_2]_4\}^{3-}$ [3]. Поэтому для проведения реакций окисления органических субстратов использовали каталитический комплекс, содержащий именно этот анион. В качестве катализаторов межфазного переноса использовали: тетра-*n*-бутиламмоний фторид тригидрат – $[(n\text{-C}_4\text{H}_9)_4\text{N}]\text{F}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (>98%, «Fluka Chemie»); тетра-

n-бутиламмоний хлорид - $[(n-C_4H_9)_4N]Cl$ (95%), *N*-гексадецилпиридиний хлорид - $[C_5H_5N(CH_2)_{15}CH_3]Cl \cdot H_2O$ и метилтри-*n*-октиламмоний хлорид - $[CH_3(n-C_8H_{17})_3N]Cl$ (Aliquat® 336, «Acros»).

Было установлено, что из всех синтезированных комплексов наиболее стабильным во времени является тетра(дипероксовольфрамо)фосфат-тетра-*n*-бутиламмоний, который можно хранить при комнатной температуре в течение месяца. Изменения в ИК-спектре ди(дипероксовольфрамо)гидрофосфатметил-три-*n*-октиламмония обнаруживаются через трое суток. Менее устойчивым является комплекс тетра(дипероксовольфрамо)фосфат-*N*-гексадецилпиридиний, который сохраняется только в течение суток. Таким образом, ряд устойчивости синтезированных комплексов будет представлять следующую последовательность:



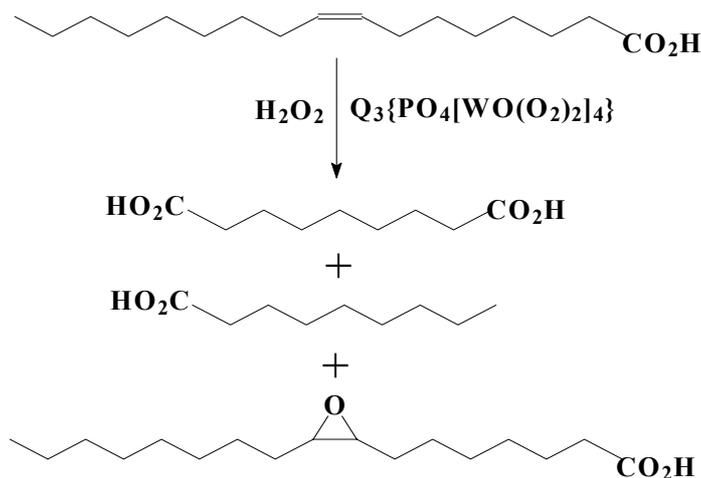
Результаты, полученные при окислении различных органических субстратов, приведены в табл. 1. Окисление с расщеплением двойной связи протекает при температурах выше 80 °С. При этом достигаются высокие выходы соответствующих моно- и дикарбоновых кислот. Так, при окислении циклоолефинов за 3 часа при 85 % конверсии циклогексена и циклооктена достигаются выходы по адипиновой кислоте 72 % (70 % за 24 час в работе [2]), а по пробковой не менее 60 %.

Окисление линейных спиртов пероксидом водорода, проведенное на примере реакции окисления 1-октанола при $[Sub] / [Kat] = 200$ и температуре 90 °С через 3 часа, приводит к 80 % выходу октановой кислоты против 85 % за 6 часов, указанных в работе [3]. При окислении бензилового спирта при 83 °С достигнут выход бензойной кислоты на уровне 98-99 % (85 % при 90 °С в работе [1]) за счет более тщательного подбора оптимального соотношения $[H_2O_2]/[Sub] = 3$. Несмотря на то, что в соответствии со стехиометрией реакции данное соотношение равно 2, для более полного протекания процесса окисления необходим избыток H_2O_2 .

Характер зависимости выхода бензойной кислоты от $[H_2O_2]/[Sub]$ указывает на наличие переходного участка в области величин соотношений от 1,8 до 3,0. В связи с этим, предлагаемый в работе [4] прием дозировки раствора пероксида водорода (3-мя равными порциями в течение реакции) в реакционную смесь, по-видимому, является оправданным. Так как в этом случае исключается или, по крайней мере, сводится к

минимуму протекание реакции разложения H_2O_2 , следовательно, можно ожидать, что величина соотношения $[H_2O_2]/[Sub]$ будет близка к стехиометрическому значению.

Окислительное расщепление ненасыщенных жирных кислот при $80^\circ C$ в присутствии тетра(дипероксовольфрамо)фосфат-*N*-гексадецилпиридиния протекает с образованием дикарбоновой и монокарбоновой кислот, а также в реакционной смеси обнаруживается в небольших количествах (около 5 %) продукт неполного окисления – эпоксид. Указанные выходы существенно превышают выходы кислот, приведенных в



работе [5], где окисление олеиновой кислоты проводили в аналогичных условиях, но при $90^\circ C$. При этом суммарный выход азелаиновой и нонановой кислот через 5 ч. ведения реакции составлял 57 %, а через 10 ч. 64 %.

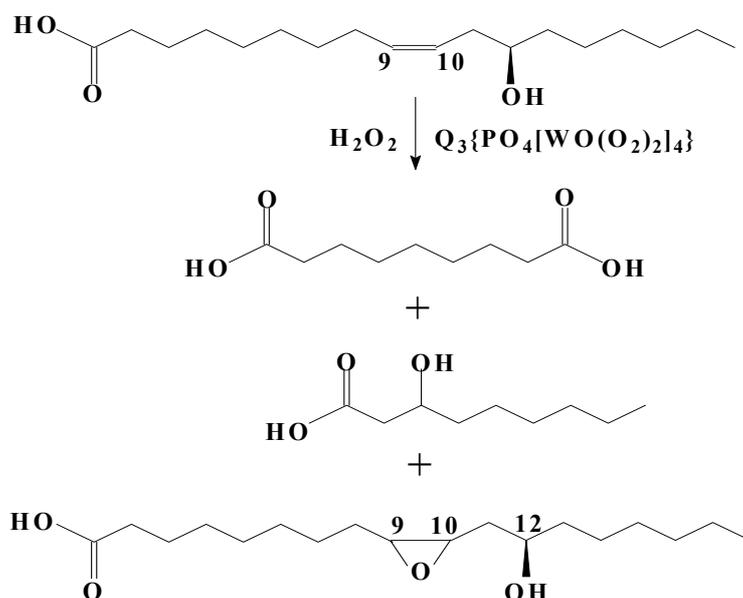
Таблица 1. Каталитическое окисление непредельных углеводородов пероксидом водорода. *Условия:* Время – 3 ч; $[Sub] / [Kat] = 200$.

Субстрат (Sub)	Катализатор	T, °C	$[H_2O_2]/[Sub]$	Выход, %	Продукт (кислота)
1	2	3	4	5	6
Циклогексен	A	90	2	72,0	Гександиовая (Адипиновая)
Циклооктен	A	85	8	60,0	Октандиовая (пробковая или субериновая)
1-октанол (Октиловый спирт)	C	90	2	80,0	Октановая (Каприловая)
	A	90	6	81,0	Октановая (Каприловая)
Фенилметанол (Бензиловый спирт)	B	90	2	67,0	Бензолкарбоновая (Бензойная)
			2	81,0	Бензолкарбоновая (Бензойная)
		90	5	98,0	Бензолкарбоновая (Бензойная)

Субстрат (Sub)	Катализатор	T, °C	[H ₂ O ₂]/[Sub]	Выход, %	Продукт (кислота)
1	2	3	4	5	6
Цис-9-октадеценовая кислота * (Олеиновая кислота)	В	80	4	86	1,7-гептан-дикарбоновая (Азелаиновая)
				82	Пеларгоновая (Нонановая)
12-гидрокси-цис-9-октадеценовая кислота * (Рицинолевая кислота)	В	80	4	84	1,7-гептан-дикарбоновая (Азелаиновая)
				84	3-гидроксинонановая

* Время реакции 1 час, [Sub] / [Kat] = 50.

Окисление рицинолевой кислоты протекает с селективностью 95-96 % с образованием азелаиновой (84 %) и 3-гидроксинонановой (84 %) кислот. В реакционной смеси присутствует также 12-гидрокси-9,10-эпоксистеариновая кислота (~4 %).



В целом полученный экспериментальный материал позволяет: оптимизировать методики приготовления перспективных каталитических систем на основе пероксокомплексов вольфрама и уточнить условия проведения реакций окисления различных органических субстратов для получения промышленно важных моно- и дикарбоновых кислот.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского Фонда фундаментальных исследований (проект № 01-03-32425), ОХМН РАН (проект № 6.5.2.) и ФЦНТП (Гос. контракт №41.015.1.1.2455).

Литература

1. C. Venturello and M. Gambaro, *J. Org. Chem.*, 1991, **56**, 20, 5924-5931.
2. Y. Ishii, K. Yamawaki, T. Ura et al., *J. Org. Chem.*, 1988, **53**, 3587.
3. М.Н. Тимофеева З.П. Пай, А.Г. Толстиков и др. *Изв. АН, Сер. Хим.* 2003, 2, 458-463. [*Russ. Chem. Bull., Ent. Ed.*, 2003, **52**, 480-486].
4. Bi Ying-li, Zhou Mei-juan, Hu Hong-yu et al., *React. Kinet. Catal. Lett.*, 2001, **72**, 1, 73.
5. S.E. Turnwald, M.A. Lorier et al., *J. Materials Sci. Lett.*, 1998, **17**, 15, 1305.

ХИМИЯ И МАЛЫЙ ВЫСОКОТЕХНОЛОГИЧНЫЙ БИЗНЕС

Бузник В.М.

Центр трансфера технологий СО РАН, Новосибирск

E-mail: bouzник@catalysis.ru

В лекции рассматривается схема взаимосвязи науки, предпринимательства, общества и условия устойчивого развития системы в целом.

Анализируется место химии как науки и производства в развитии цивилизованного общества. Дается классификация разделов химической науки и обсуждается роль химии в устойчивом развитии общества. Рассматриваются причины централизующей позиции химии во взаимодействии с другими науками.

Анализируется инновационная деятельность, как прогрессивная форма развития общества. Обсуждаются определения инновации и вопрос о том, должна ли Академия наук заниматься инновационной деятельностью.

Дается определение высокотехнологичного предпринимательства и его роли в развитии современного общества. Рассматривается схема технологической, производственной и коммерческой реализации научно-технических разработок. Анализируются формы предпринимательской реализации научных разработок и обсуждаются их достоинства и ограничения.

Рассматриваются требования к высокотехнологичному продукту, обеспечивающие возможность его производства в рамках малого предпринимательства, и мотивации занятию малым высокотехнологическим предпринимательством. Дается классификация малых предприятий и анализируется специфика малого предприятия и малого предпринимательства в целом.

Обсуждается степень инновационной активности от научной направленности. Сопоставляются качества исследователя и предпринимателя, их схожесть и различие. Анализируется ментальность химической ориентации научного сотрудника по отношению к предпринимательской деятельности.

ПРОИЗВОДСТВО И ПРИМЕНЕНИЕ УЛЬТРАДИСПЕРСНОГО ПОЛИТЕТРАФТОРЭТИЛЕНА

Бузник В.М., Цветников А.К.¹

Институт катализа им. Г.К. Борескова СО РАН, Новосибирск

¹*Институт химии ДВО РАН, Владивосток*

E-mail: bouznik@catalysis.ru

Академическими исследованиями процессов термодеструкции политетрафторэтилена была обнаружена возможность получения порошка полимера, при особых газодинамических условиях. Исследования вылились в разработку термогазодинамического метода диспергации полимеров, который был запатентован. Получаемый таким способом порошок имеет малые размеры частиц, менее одного микрона, а потому может быть отнесен к категории ультрадисперсных материалов; он проявляет свойства, делающие его перспективным для широкого практического применения, в качестве ресурсосберегающего материала. Для материала был зарегистрирован товарный знак – «ФОРУМ»[®] (Фтор ОРганический Ультрадисперсный Материал). Попытки организовать производство материала и товарных продуктов на его основе на промышленных предприятиях не увенчались успехом, по разным причинам. В этой ситуации разработчики были вынуждены приступить к организации производства собственными силами, в стенах академического института. Впоследствии, когда продукт был коммерчески «раскручен», а организационные и коммерческие риски сведены к минимуму, появилась заинтересованность производителей в освоении производства продукта.

На настоящий момент, из всего разнообразия возможного практического применения, «ФОРУМ»[®] нашел успешное коммерческое продвижение лишь как материал добавок к машинным маслам. Такой продукт обеспечивает антифрикционность, уменьшает износ и увеличивает защищенность механизмов, использующих смазочные материалы. В частности, для двигателей внутреннего сгорания «ФОРУМ»[®] обеспечивает: повышение мощности на 6 %, экономию горючего на 10 –12 %, уменьшение в два раза угара масла и увеличение в четыре раза его ресурса, значительное, в несколько раз, уменьшение износа механизмов.

Поскольку устройства и оборудование, необходимые для производства рассматриваемого продукта, промышленностью не выпускались, авторами последовательно были разработаны и изготовлены три поколения установок для производства порошка и другого оборудования.

При лаборатории фторидных материалов Института химии ДВО РАН был создан опытно-производственный участок, в качестве неструктурного подразделения. Были опробованы разные формы производственного, финансового взаимодействия разработчиков, лаборатории и института, обеспечившие возможность производственной деятельности. В процессе производства, которое реализуется в течение десяти лет, были апробированы различные организационные формы: собственное производство в рамках материнской научной организации; стратегическое партнерство со сторонней коммерческой структурой. Опыт работы позволил выявить многие особенности апробированных форм, включая их недостатки и достоинства.

Особую проблему для авторов составило продвижение продукта на рынок, сложность была усугублена розничным характером реализации продукта. Была организована дилерская сеть вне института, позволившая вести реализацию продукта не только в России, но также в странах Юго-Восточной Азии. В Новосибирске и Самаре создано совместное производство продукта. Разработчики получили опыт организации рекламы высокотехнологичного продукта и его продвижения на рынок.

Следует отметить, что производство и реализация продукта не привели к ослаблению исследовательской работы, более того, она активизировалась, поскольку, с одной стороны, появилась возможность привлекать финансовые и материальные средства, полученные от коммерциализации произведенной продукции, с другой – появилась настоятельная необходимость глубже изучать продукт, чтобы обеспечить его преимущества перед конкурентами. В настоящее время по материалам исследований опубликованы десятки статей в международных и отечественных журналах, подготовлена монография.

Десятилетний, небезуспешный опыт инновационной деятельности разработчиков по данному проекту демонстрирует возможность организации малого эффективного производства в стенах академического института.

**ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ РАЗВИТИЯ
ХИМИКО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В РАМКАХ
МАЛОГО ИННОВАЦИОННОГО ПРЕДПРИЯТИЯ**

Кудрявцев П.Г.

ООО НПП «Тривектр», Пермь

E-mail: www.trivektr.ru, trivektr@inbox.ru

Вектор мировой химической промышленности и накопленный опыт работы НПП позволяет с большой степенью вероятности прогнозировать перспективные направления развития.

Разработанные в лаборатории НПП и внедренные в производство способы получения и выделения неопентилгликоля и этриола, 2-этилгексанатов и алкоголятов металлов позволили приобрести необходимые навыки работы и создать задел для перехода к новым более сложным технологиям производства новых наукоемких продуктов.

В качестве перспективных нами рассматривается производство эфиров на основе неопентилгликоля и этриола, также металлоорганических соединений, в частности литийорганических, все более широко применяемых в качестве интермедиатов тонкого органического синтеза.

Отдельным направлением работ рассматривается возможности производства металлоценовых структур - железа, марганца, хрома и др.

УСТНЫЕ ДОКЛАДЫ

**Секция I «Синтез биоактивных соединений и
медпрепаратов»
УД-I-1÷ УД-I-14**

**Секция II «Фитохимия»
УД-II-1÷ УД-II-19**

**ОКИСЛЕНИЕ 2,3,6-ТРИМЕТИЛФЕНОЛА И 2-МЕТИЛ-1-НАФТОЛА В
СООТВЕТСТВУЮЩИЕ ПАРА-ХИНОНЫ КИСЛОРОДОМ В ПРИСУТСТВИИ
Мо-V-ФОСФОРНЫХ ГЕТЕРОПОЛИКИСЛОТ – КЛЮЧЕВЫЕ СТАДИИ
СИНТЕЗА ВИТАМИНОВ E И K**

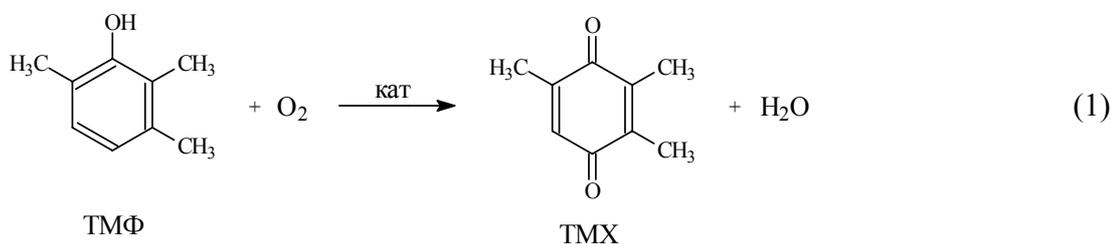
Жижина Е.Г., Одяков В.Ф., Матвеев К.И.

Институт катализа имени Г.К. Борескова СО РАН, Новосибирск

E-mail: zhizh@catalysis.nsk.su

Мо-V-фосфорные гетерополикислоты (ГПК) оказались эффективными катализаторами окисления алкилфенолов бензольного и нафталинового рядов кислородом в соответствующие алкил-1,4-хиноны. Важными продуктами таких реакций являются 2,3,5-триметил-1,4-бензохинон (ТМХ, ключевой полупродукт синтеза витамина E) и 2-метил-1-нафтол (менадион, МД, витамин K₃).

В промышленных способах каталитического синтеза ТМХ окислением 2,3,6-триметилфенола (ТМФ) катализатором является CuCl₂ (с разными добавками) [1].



Основным недостатком этих катализаторов является то, что, помимо основной реакции, происходит хлорирование ТМХ и побочных продуктов в экологически опасные хлорорганические соединения, родственные диоксинам. Последние приходится выделять и обезвреживать. При снижении концентрации Cl⁻-ионов снижается хлорирующая способность катализатора, однако при этом резко падает его активность (A), поскольку в отсутствие хлорид-ионов Cu²⁺-ионы теряют окислительные свойства.

В начале 90-х годов был предложен способ синтеза ТМХ [2], в котором в качестве катализатора реакции (1) использовались Мо-V-фосфорные ГП-кислоты состава H_{3+x}PMo_{12-x}V_xO₄₀ (ГПК-х, 2 ≤ x ≤ 6), имеющие структуру Кеггина. Реакцию проводили

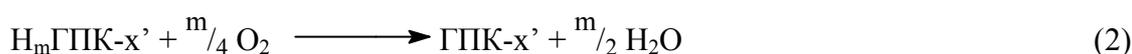
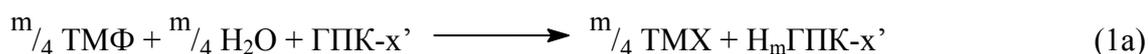
в 75–90%-ной водной уксусной кислоте при 20–70 °С в атмосфере кислорода. Катализаторы на основе ГПК-х обладали высокой активностью и не давали хлорпроизводных, однако их избирательность (S) не превышала 86 %. Они довольно быстро дезактивировались и требовали глубокой регенерации после каждого цикла реакции.

Наши исследования показали, что повысить S и A катализаторов на основе ГПК-х можно увеличением значения x (числа атомов V в молекуле ГПК-х) и концентрации ГПК-х, а также выбором подходящего органического растворителя, который растворяет ТМФ и продукты реакции, но не смешивается с водным раствором ГПК-х. Однако, при увеличении концентрации ГПК-х, а также значения x сверх четырёх уменьшалась гидролитическая устойчивость катализатора, и он начинал выделять ванадийсодержащие осадки. Его состав при этом непрерывно менялся в сторону снижения x и [ГПК-х]. Это не позволило создать катализатор с высокой S и гидролитической устойчивостью.

Для решения этой проблемы мы синтезировали новые, не известные ранее Mo-V-фосфорные ГП-кислоты общего состава $H_aP_zMo_yV_xO_b$ (ГПК-х'), не отвечающие структуре Кеггина. В общем виде их составы удовлетворяли следующим условиям: $1 \leq z \leq 3$; $8 \leq y \leq 16$; $1 \leq x' \leq 12$; $a = 2b - 6y - 5(x' + z)$; $40 \leq b \leq 89$ [3].

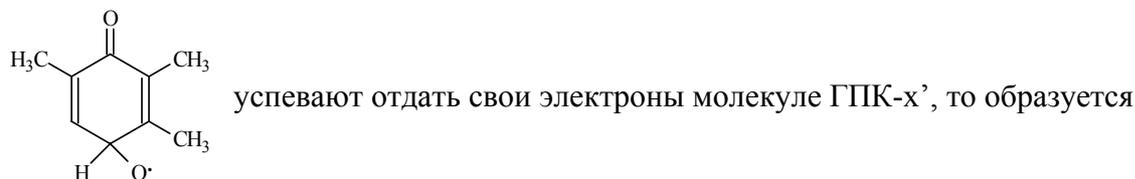
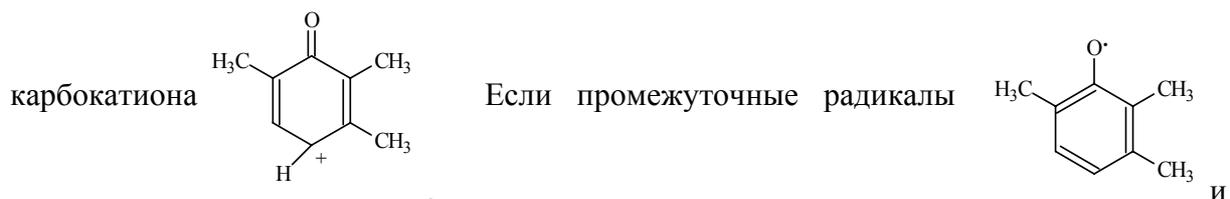
Растворы ГПК-х' имели высокую гидролитическую устойчивость и не давали осадков при эксплуатации. Новые катализаторы обеспечили высокие значения A, S (> 98 %) и производительности в реакции (1). В их присутствии окисление ТМФ в ТМХ осуществляли при 20–60 °С в двухфазной системе (катализатор + органический растворитель) при интенсивном перемешивании фаз в атмосфере O₂. Водной фазой был раствор ГПК-х' (или ее кислой соли), а органической фазой – раствор ТМФ в органическом растворителе [3].

Реакция (1) является сложной; она складывается из реакций (1а) и (2), каждая из которых состоит из многих стадий.



Избирательность катализатора ГПК-х' определяется относительными скоростями основного и побочных превращений на отдельных этапах реакции (1а). Эта реакция протекает через ряд элементарных стадий, включающих отрыв двух протонов и

четырёх электронов от молекулы ТМФ с гидролизом промежуточного



целевой продукт ТМХ. При замедлении передачи электронов на молекулу ГПК-х' увеличивается вероятность конденсации промежуточных радикалов с другими частицами (радикалами и не радикалами) с образованием высокомолекулярных побочных продуктов (смола).

Максимально повысить S катализатора удалось использованием первичных неразветвлённых спиртов, избирательно сольватирующих активные точки промежуточных радикалов и затрудняющих их реакции. Положительное влияние растворителей убывало в ряду: n-спирты > n-карбоновые кислоты > их сложные эфиры > кетоны > простые эфиры. Рис. 1 иллюстрирует влияние длины углеродной цепи неразветвлённого первичного спирта на S реакции (1а), рис. 2 – зависимость S и производительности (П) от числа атомов V в молекуле ГПК-х.

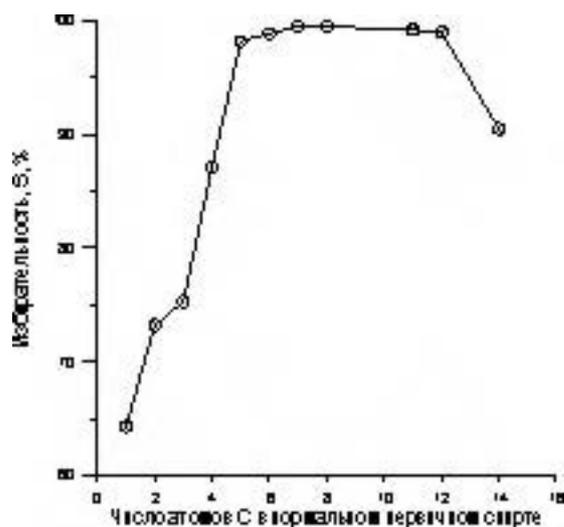


Рис. 1. Влияние длины цепи неразветвлённого первичного спирта на избирательность каталитической системы в реакции окисления ТМФ в ТМХ при 60 °С в атмосфере кислорода (1 ата). Катализатор - 0,3 М $H_{14}P_2Mo_{10}V_8O_{62}$.

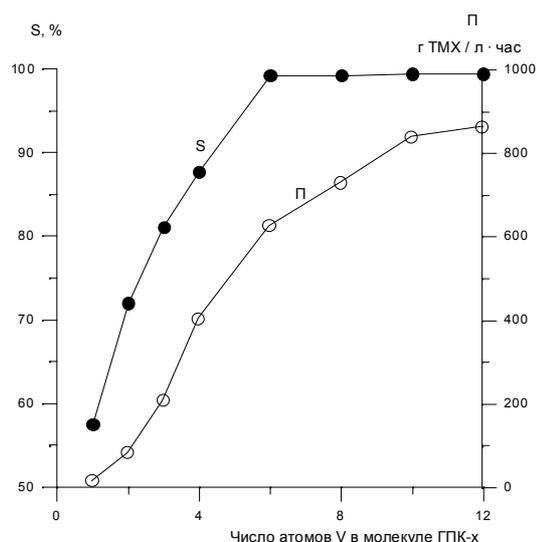


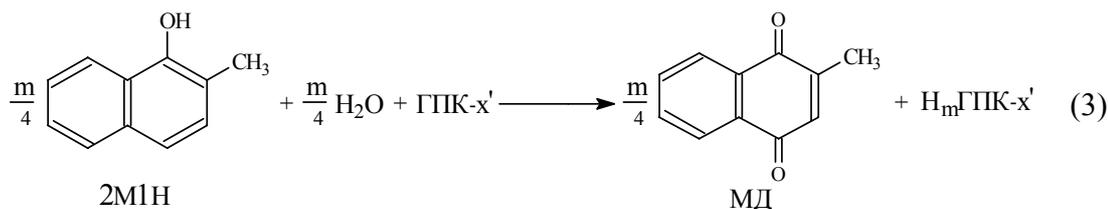
Рис. 2. Зависимость избирательности (S) и производительности (П) окисления ТМФ в ТМХ от числа атомов ванадия в молекуле ГПК-х'. Растворитель – $n-C_6H_{13}OH$.

При температурах ниже 100 °С реакция (2) (регенерация ГПК-х') протекает с невысокой скоростью. Поэтому по завершении реакции (1а) и отделения органического растворителя с продуктами реакции восстановленную форму ГПК-х' нужно доокислить по реакции (2). Очень быстро эта реакция протекает при 140–160 °С под давлением O₂ до 2–4 ата.

Способ получения ТМХ [3] по реакциям (1) + (2) может быть включён в новую высокоэкологичную технологию производства витамина Е.

Основным способом промышленного получения витамина К₃ (МД) является некаталитическое окисление 2-метилнафталина хромовой смесью [4]. Производство МД по этой технологии неэкологично вследствие обилия сточных вод, содержащих токсичные соединения хрома, смолы и кислоты. Оно неэкономично, поскольку S целевой реакции не превышает 50 %, а 2-метилнафталин является дефицитным сырьем.

Мы разработали новый способ получения МД окислением 2-метил-1-нафтола (2М1Н) гетерополикислотой [5] по реакции (3) в двухфазной системе в атмосфере инертного газа.



Восстановленную форму H_mГПК-х' окисляют кислородом по реакции (2). Таким образом, весь процесс получения МД проводят двухстадийно, поскольку присутствие O₂ на стадии (3) сильно снижает выход МД. В этом процессе ГПК-х' выступает в качестве обратимо действующего окислителя.

Наиболее эффективными катализаторами в процессе синтеза МД оказались ГП-кислоты новых составов, не отвечающих структуре Кеггина (ГПК-х'). В их присутствии удалось получить S = 90 %. Лучшим органическим растворителем оказался трихлорэтилен. Максимальная S достигается в присутствии 10–15 % (об.) уксусной кислоты в водном растворе. Полученные результаты легли в основу новой технологии “Викасиб” синтеза витаминов группы К [6].

Литература

1. Пат. 475272, 1995, Европа.
2. А.с. 1719392, 1992, СССР.
3. Пат. 2165406, 2001, Россия.
4. Шнайдман Л.О. Производство витаминов. 2-е изд. – М.: Пищепромиздат, 1973 – С.330-335.
5. Пат. 2162837, 2001, Россия.
6. Матвеев К.И., Жижина Е.Г., Одяков В.Ф. // Химическая пром-сть - 1996 - №.3 - С.173-179.

СИНТЕЗ И ПРОТИВОМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ МОНО- И БИКВАТЕРНИЗОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ДИПИРИДИЛЭТАНОВ И ДИПИРИДИЛЭТИЛЕНОВ

Внутских Ж.А., Ельчищева Н.В., Чекрышкин Ю.С., Сыропятов Б.Я.¹, Одегова Т.Ф.¹,
Шкляев Ю.В., Толстиков А.Г.

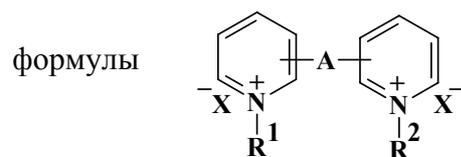
Институт технической химии УрО РАН, Пермь

¹*Пермская государственная фармацевтическая академия, Пермь*

E-mail: cheminst@mpm.ru

Методами алкилирования алкилгалогенидами и по реакции Ортолева-Кинга осуществлен синтез моно- и бикватернизованных 1,2-дипиридилэтанов(этиленов) и 2,2'-пиридоина, а также продуктов конденсации 2,2'-пиридоина с диаминами. Изучена их противомикробная активность в отношении штаммов грам-отрицательной кишечной палочки и грам-положительного золотистого стафилококка от строения соединений. Установлено, что монокватернизованные дипиридилэтаны (этилены) проявляют более высокую антимикробную активность, чем соединения, имеющие два ониевых атома азота (ср. соед. 1 и 2, 4 и 5, табл.), а производные дипиридилэтанов менее активны, чем производные дипиридилэтиленов (табл., соед. 1 и 4).

Таблица
Противомикробная активность (минимальная подавляющая активность) соединений



№	R ¹	R ²	A	Поло- жение A	X ⁻	МПА, мкг/мл	
						St. aureus	E.coli
1	C ₁₆ H ₃₃	-	-CH ₂ -CH ₂ -	3	Cl	3,9	3,9
2	C ₁₆ H ₃₃	C ₁₆ H ₃₃	-CH ₂ -CH ₂ -	3	Cl	-	-
3	C ₁₂ H ₂₅	-	-CH=CH-	3	Br	2,0	2,0
4	C ₁₆ H ₃₃	-	-CH=CH-	3	Cl	7,8	7,8
5	C ₁₆ H ₃₃	C ₁₆ H ₃₃	-CH=CH-	3	Cl	500	500
6	C ₁₆ H ₃₃	-	-CH=CH-	4	Cl	1	1

Высокую минимальную подавляющую активность (1мкг/мл) имеет 1-[N- цетил-(4-пиридиний)]-2-(4-пиридил)этилен, а также кватернизованные додецилбромидом продукты конденсации 2.2'-пиридила с диаминами.

ИЗОМЕРИЗАЦИЯ 3-КАРЕНА В ПРИСУТСТВИИ КАТАЛИЗАТОРА Na/C

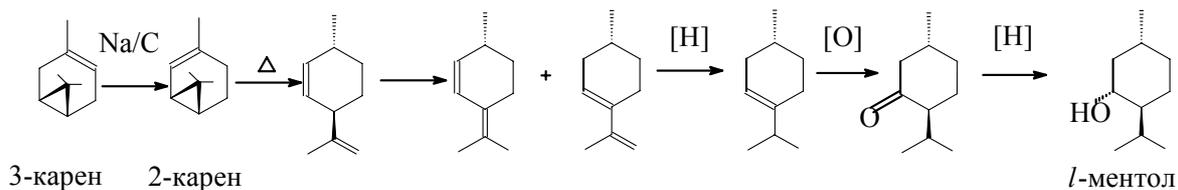
Симакова И.Л., Семиколенов В.А.

Институт катализа им. Г.К. Борескова СО РАН, Новосибирск

E-mail: simakova@catalysis.nsk.su

Введение

3-Карен – один из 4 основных компонентов скипидара - побочного продукта переработки целлюлозы - представляет большой интерес в качестве дешевого промышленного источника для получения ценного коммерческого продукта *l*-ментола. *l*-Ментол обладает характерным мятным запахом и широко используется в косметике, парфюмерии, при производстве зубных паст, жевательных резинок и сигаретно-табачной продукции, а также в фармацевтике в качестве местного успокаивающего и болеутоляющего средства.



Первой стадией многостадийного процесса синтеза *l*-ментола является превращение 3-карена в 2-карен. Наряду с несомненной промышленной значимостью, селективная изомеризация 3-карена в 2-карен представляет собой сложную научную задачу. Молекула 3-карена содержит различные реакционные центры, такие как C=C двойная связь в шестичленном кольце, 3 типа аллильных атомов водорода и циклопропановое кольцо. Маршрут превращения 3-карена может изменяться в зависимости от используемого катализатора. Согласно [1] изомеризация 3-карена с образованием 2-карена может протекать селективно в присутствии основных катализаторов, таких как Na или K, нанесенных на Al₂O₃.

Целью данной работы является изучение реакции парофазной каталитической изомеризации 3-карена в присутствии Na/C для селективного получения 2-карена.

Экспериментальная часть

Эксперименты по парофазной изомеризации 3-карена проводились в атмосфере гелия в стеклянном проточном реакторе, снабженном системой подачи и вывода

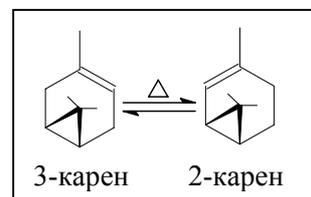
реагентов. 3-Карен (87,2 %) получали из живичного скипидара вакуумной ректификацией. Октан предварительно осушали кипячением с небольшим количеством металлического Na в атмосфере гелия. Исходный раствор 3-карена в октане (10 % масс.) подавали в реактор с помощью инфузионного шприцевого насоса НИШ 01-Р.

Катализатор готовили нанесением металлического Na на углеродный носитель Сибунит (0.8-1.0 мм), предварительно прокаленный при температуре 820 °С. Навеску катализатора загружали в реактор в атмосфере гелия, затем помещали в печь с обдувом.

Продукты реакции идентифицировали методом масс-спектропии на VG-7070, используя капиллярную кварцевую колонку 30м × 0,2мм (Silicone SE-30). Продукты реакции в реакционной смеси анализировали методом ГЖХ на капиллярной кварцевой колонке 50м × 0,5мм (Carbowax-20).

Результаты и обсуждения

В ходе изомеризации 3-карена в присутствии катализатора Na/C по данным ГЖХ анализа образуется только один основной продукт. Согласно данным масс-спектропии, этот целевой продукт реакции - 2-карен. Важно заметить, что пик, соответствующий исходному 3-карену, уменьшаясь, не исчезает в ходе превращения. Это указывает на то, что в ходе изомеризации устанавливается термодинамическое равновесие, и полное превращение 3-карена в 2-карен не может быть достигнуто в условиях реакции. Помимо 2-карена, среди продуктов реакции обнаружены незначительные количества продуктов раскрытия цикла (*p*- и *m*-цимены) и примесей, содержащихся в исходной реакционной смеси (дипентены).



Влияние температуры

Заметное превращение 3-карена в 2-карен в условиях парофазной изомеризации наблюдается при температуре свыше 120 °С. При температуре 180 °С содержание продуктов раскрытия 3-членного цикла становится весьма заметным. Дальнейшее повышение температуры до 220 °С приводит к резкому снижению выхода

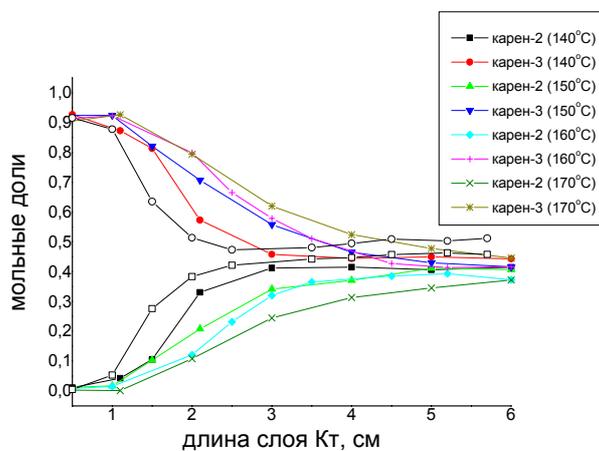


Рис. 1. Влияние температуры на состав продуктов изомеризации 3-карена: $T = 140 \div 170$ °С, 1% Na/C, $W_{3\text{-карена}} = 0,05$ мл/мин, $W_{\text{гелия}} = 10$ мл/мин.

2-карена, образованию большого количества побочных продуктов и уменьшению скорости превращения 3-карена, что может свидетельствовать о частичной дезактивации катализатора. Эксперименты по влиянию температуры на скорость и селективность превращения 3-карена проводили в интервале 130÷170 °С (Рис. 1). Установлено, что по мере роста температуры наблюдается уменьшение соотношения 2-карен/3-карен, а также снижение селективности образования 2-карена. По-видимому, это связано с тем, что по мере роста температуры скорость превращения 3-карена по маршруту раскрытия цикла становится сопоставима со скоростью изомеризации.

Влияние времени контакта По мере увеличения времени контакта содержание 3-карена в реакционной смеси резко уменьшается, а 2-карена возрастает (Рис. 2). По-видимому, переход к проточно-циркуляционному режиму позволит значительно повысить эффективность реактора и увеличить выход 2-карена. В полулогарифмических координатах зависимость концентрации 3-карена от времени контакта представляет собой прямую линию. Это указывает на первый порядок реакции по концентрации 3-карена.

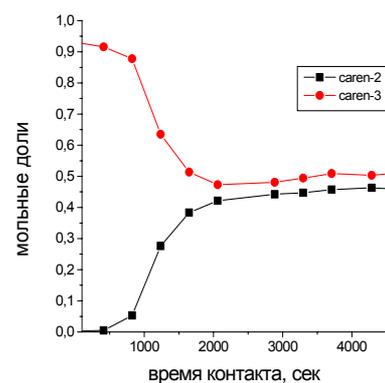


Рис. 2. Влияние времени контакта на состав продуктов изомеризации 3-карена: $T = 130\text{ }^{\circ}\text{C}$, 1% Na/C, $W_{3\text{-карена}} = 0,05\text{ мл/мин}$, $W_{\text{гелия}} = 10\text{ мл/мин}$.

Заключение

Установлено, что основной катализатор Na/C является эффективным катализатором изомеризации 3-карена в 2-карен. Миграция C=C двойной связи в шестичленном цикле протекает достаточно селективно в интервале температур 130÷170 °С, причем проведение реакции при более низких температурах способствует увеличению отношения содержаний 2-карен/3-карен. Уменьшение времени контакта приводит к увеличению выхода 2-карена. Предложены условия, при которых выход 2-карена составляет более 50 %.

Благодарности

Авторы выражают признательность В.А. Уткину (ИК СО РАН) за идентификацию продуктов методом масс-спектрологии.

Литература

1. US Pat 3,407,241 (1968)

СИНТЕЗ НОВЫХ ХИРАЛЬНЫХ ЛИГАНДОВ ДЛЯ КАТАЛИЗАТОРОВ АСИММЕТРИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ

Хлебникова Т.Б., Сивкова Е.В., Конев В.Н., Пай З.П., Толстикова А.Г.

Институт катализа им. Г.К. Борескова СО РАН, Новосибирск

E-mail: khleb@catalysis.nsk.su

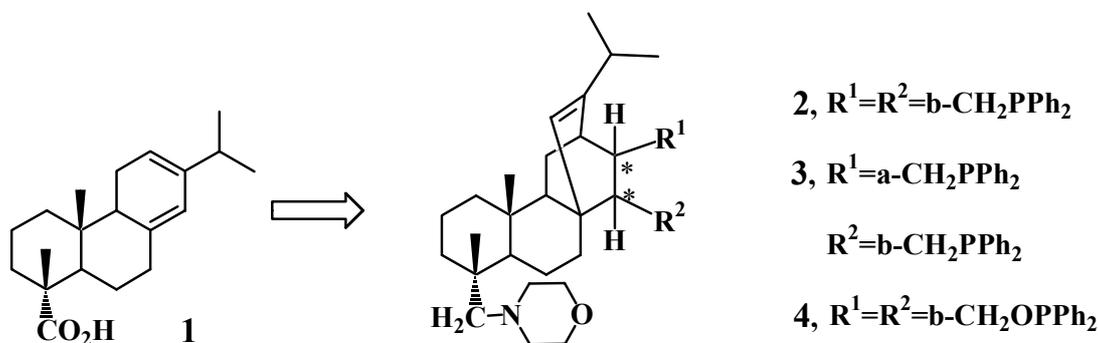
Исходя из терпенов растительного происхождения синтезированы хиральные азот- и фосфорсодержащие лиганды, исследованные в составе металлокомплексных катализаторов асимметрических превращений.

Асимметрический металлокомплексный катализ является эффективным методом синтеза широкого спектра биологически активных соединений высокой оптической чистоты. К настоящему времени в асимметрическом катализе используются хиральные лиганды различных структурных типов. В то же время, ни один из синтезированных на их основе катализаторов не обладает универсальностью. С другой стороны, существенным препятствием для широкого распространения эффективных катализаторов в ряде случаев является высокая стоимость лиганда. Прежде всего, это относится к хиральным соединениям, синтез которых включает стадию оптического расщепления. В связи с этим, расширение области применения метода асимметрического катализа во многом определяется как возможностью подбора каталитической системы, позволяющей осуществить превращение субстрата с максимальными оптическими и химическими выходами, так и доступностью выбранного катализатора [1].

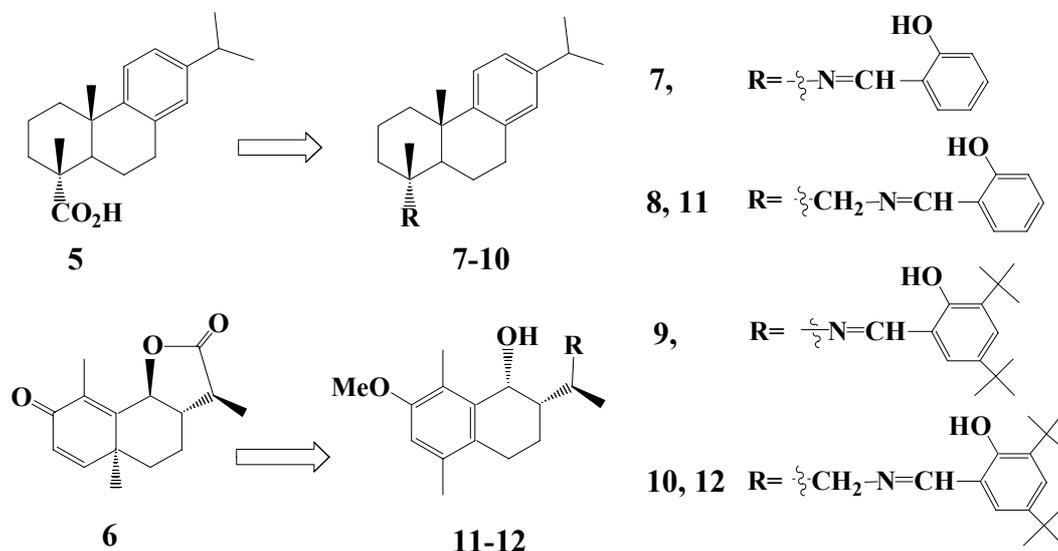
Относительно невысокая стоимость элементарноорганических производных природных оптически активных соединений во многом определяет многочисленность лигандов этого класса. В этом плане одним из перспективных подходов, являются химические трансформации доступных оптически активных сескви- и дитерпенов, выделяемых из многотоннажных продуктов переработки древесных и ландшафтных растений России.

Терпены растительного происхождения являются привлекательным объектом исследований на протяжении многих лет. Благодаря своей доступности, уникальности строения и оптической чистоте они нашли широкое применение в качестве исходного материала при получении высокоэффективных лекарственных средств и хиральных

реагентов. Однако возможность использования смоляных кислот в качестве удобных хиральных матриц в целенаправленном синтезе оптически активных лигандов для металлокомплексных катализаторов асимметрических реакций еще не была изучена. Основное внимание при получении лигандов из оптически активных природных соединений уделялось энантиоспецифическим трансформациям гидроксид- и аминокислот, а также углеводов. Меньшее распространение получил синтез лигандов на основе стероидов и терпеноидов [2]. В то же время, в литературе отсутствуют примеры использования высших терпенов в синтезе хиральных элементарноорганических лигандов. Между тем, высокая оптическая чистота и особенности строения молекул упомянутых соединений делают их привлекательными для трансформаций в хиральные лиганды новых структурных типов.



На основе энантиоспецифических превращений аддуктов левопимаровой кислоты (1) с малеиновым ангидридом и fumarовой кислотой были разработаны методы синтеза оптически активных фосфинов и фосфинитов (2-4). Полученные соединения были апробированы в качестве лигандов в составе металлокомплексного катализатора энантиоселективного гидрирования (Z)-N-ацетиламиноричной кислоты и ее производных [3].



Исходя из дегидроабиетиновой кислоты (5) и сантонина (6) синтезированы новые хиральные салицилальдимины (7-12), использованные в качестве лигандов *in situ* оксопероксокомплексов ванадия (IV) в реакции асимметрического окисления сульфидов в энантиомерно обогащенные сульфоксиды [4].

Таким образом, нами впервые показаны перспективы использования высших терпенов в синтезе оптически активных фосфор- и азотсодержащих лигандов новых структурных типов. Исходя из доступных производных левопимаровой и дегидроабиетиновой кислот разработаны удобные, легко воспроизводимые методы синтеза оптически чистых бисфосфинов, бисфосфинитов, азометинов и показаны возможности их применения в качестве хиральных лигандов металлокомплексных катализаторов асимметрических реакций.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского Фонда фундаментальных исследований (проект № 04-03-32063), интеграционного проекта СО РАН № 153 и ФЦНТП (Гос. контракт № 35.663.11.0087).

Литература

1. Толстиков А.Г., Толстиков Г.А., Ившина И.Б., Гришко В.Г., Толстикова О.В., Глушков В.А., Хлебникова Т.Б., Салахутдинов Н.Ф., Волчо К.П. Монография "Современные проблемы асимметрического синтеза". Изд. УрО РАН, г. Екатеринбург, 2003, 208 с.
2. Толстиков А.Г., Хлебникова Т.Б., Толстикова О.В., Толстиков Г.А. Природные соединения в синтезе хиральных фосфорорганических лигандов. Успехи химии.- 2003.- Т. 72.- С. 902-922.
3. Толстиков А.Г., Карпышев Н.Н., Толстикова О.В., Хлебникова Т.Б., Сальников Г.Е., Маматюк В.И., Гатиллов Ю.В., Багрянская И.Ю. Производные левопимаровой кислоты в синтезе хиральных фосфорорганических лигандов декагидрофенантренового ряда. // ЖОрХ.- 2001.- Т. 37.- Вып. 8. -С. 1193-1207.
4. Карпышев Н.Н., Толстикова О.В., Хлебникова Т.Б., Маматюк В.И., Сальников Г.Е., Толстиков А.Г. Синтез азотсодержащих производных (-)- α -метилдесмотропсантонина. // ЖОрХ.- 2000.- Т. 36.- Вып. 1.- С. 103-108.

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ДОБАВКИ И БИОФАРМПРЕПАРАТЫ ИЗ ПРИРОДНОГО СЫРЬЯ СЕВЕРО-ВОСТОКА РОССИИ: ОСОБЕННОСТИ СОСТАВА, НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ, ДОСТИЖЕНИЯ, ПЕРСПЕКТИВЫ

Кершенгольц Б.М., Ремигайло П.А., Кершенгольц Е.Б.

Институт биологических проблем криолитозоны СО РАН, Якутск

E-mail: kerschen@asrs.ysn.ru

Приведены результаты изучения биохимического состава тканей ряда перспективных с биотехнологической точки зрения растений и аборигенных животных Якутии; оптимальные технологии выделения из них комплексов биологически активных веществ (БАВ); состав, свойства и области применения выделяемых групп БАВ.

Результатами многочисленных исследований (включая хроматомасс-спектрометрический анализ) доказано, что в тканях организмов растений и животных, произрастающих (обитающих) в экстремальных климатических условиях (особенно на Северо-Востоке России), синтезируется в 1,5-2,5 раз больше биологически активных веществ (БАВ), представленных в 3-5 раз большим структурным разнообразием (гомологи, структурные и стереоизомеры, производные различной степени окисленности) [5, 8, 11]. Увеличение степени экстремальности погодных условий (например, температурно-влажностного коэффициента) также приводит к увеличению структурного разнообразия БАВ в растениях в существенно большей степени, чем к росту их количественного содержания [14]. Эти БАВ относятся к веществам защитного (антиоксиданты, активаторы систем репарации ДНК, иммуномодуляторы, радиопротекторы, комплекс природных антибиотиков) и регуляторного (регуляторы скоростей репликации, трансляции и др.) действия [5, 13, 15]. В организмах растений это - флавоноиды и флавогликозиды, алкалоиды, сапонины, витамины, изопреноиды и их производные, органические кислоты различной степени ненасыщенности и окисленности и др.

Структурно-функциональное разнообразие БАВ (определяемое множественностью аллелей и локусов в геноме каждого организма, кодирующих ферменты синтеза этих БАВ, разнообразием посттрансляционных модификаций, а также генетической гетерогенностью популяции), проявляемое в результате действия факторов среды, формирует биологическое разнообразие и адаптивный потенциал организма (популяции), их устойчивость к действию стресс-факторов, изменчивость и диапазон амплитуды индивидуальной реакции организмов на раздражители. То есть, адаптивный потенциал организма является функцией не столько их количественного содержания, сколько структурного разнообразия БАВ, а та или иная защитная или

регуляторная функция реализуется, как правило, набором изоформ соответствующего БАВ [1-4, 8]. Именно это позволяет северным организмам жить и эволюционировать в экстремальных климатических условиях.

Механизмы защитного и регуляторного действия этих БАВ во многом универсальны, то есть соответствующие эффекты проявляются при их введении в организмы других видов растений, животных и человека [8, 10, 15]. Это обуславливает возможности их применения в качестве активного комплекса биологически активных добавок (БАД) к пище, в корма, в качестве основы биофармацевтических препаратов, предпочтительная область применения которых – профилактика и лечение хронических заболеваний [10]. Выделяемые комплексы БАВ могут использоваться и в технических целях, например, для упрочнения строительных материалов [13].

По своей эффективности и отсутствию побочного действия такие гетерогенные комплексы природных БАВ превосходят монокомпонентные БАВ соответствующего действия и не могут быть получены синтетическим (в том числе генноинженерным) путём в силу многокомпонентности их составов.

При этом технологической задачей является разработка способов выделения комплексов БАВ из растительных (животных) тканей в интактном комплексном виде.

Всё многообразие современных методов выделения БАВ можно объединить в четыре группы: физические, химические, биологические и смешанные. Наиболее эффективными оказались смешанные способы выделения, которые объединяют фильтрационные и ультрафильтрационные технологии; экстракции газами (например, CO₂) в состоянии суперкритической жидкости; совместное таблетирование предварительно механически измельченных порошков нескольких видов полупродуктов, содержащих БАВ с взаимодополняющими биологическими (техническими) свойствами. Ультрафильтрационные технологии позволяют выделить группы БАВ регуляторного действия (не содержащие белки и липопротеидные комплексы) из любого вида биологического сырья: растительного, животного, микробиологического.

Еще более высокоэффективной «нетрадиционной» афинной технологией является экстракция газами в состоянии сверхкритической жидкости [12]. Чаще всего используют углекислый газ, который переходит в это состояние при температурах выше 31,3 °С и давлении более 73 атмосфер. При этом, его критическая плотность составляет 0,47 г/мл, вязкость уменьшается почти в 10 раз, коэффициент диффузии более чем в 10 раз превышает аналогичный параметр жидкой CO₂, поэтому экстрактивная способность в 15-50 раз превышает подобное свойство жидкой CO₂ [12]. Варьирование технологических условий – давления и температуры позволяет существенно изменять специфичность экстракции, появляется возможность за одну технологическую стадию извлекать только одну группу БАВ, вплоть до индивидуального вещества. Экстрагируемые при относительно низких температурах

БАВ сохраняют 100 % активность. Продуктом такой экстракции, после испарения CO₂ при понижении давления, является либо сухой порошок, либо однородная маслянистая фракция, быстро застывающая на воздухе - твердофазный продукт. Технология отличается малой трудоемкостью, получением чистого конечного продукта в твердой фазе за одну технологическую стадию, замкнутостью и цикличностью производства по отношению к экстрагенту, экологической чистотой. Преимуществами использования CO₂ в качестве экстрагента являются также дешевизна его получения и многократность использования. Преимуществами совместного таблетирования порошков БАВ является возможность получения гомогенных комплексов БАВ, выделяемых из разных источников биологического сырья и дополняющих друг друга по биологической активности, а также твердофазная форма продукта, удобная при транспортировке и для потребителя, непожароопасная, с существенно большими сроками хранения по сравнению с жидкофазными препаратами.

Все упомянутые технологии имеют оборудование российского производства, совместимы между собой в различные технологические цепи, позволяющие получать конечный либо промежуточный продукт (полупродукт) в заданной форме (жидкость, порошок, таблетка и др.) заданного состава и свойств.

Совместно с производителями оборудования нами разработаны технологические режимы (температура, давление и др. условия) и технологии афинной экстракции суперкритической CO₂ ряда групп БАВ из указанных ниже биологических источников, а также технологии использования выделенных БАВ в соответствующих областях медицины, пищевой и косметической промышленности, строительстве:

– Усنيновые кислоты и их производные (природные антибиотики) из тканей лишайников цетрарии и кладонии (ягель). Использование комплекса этих БАВ в качестве активного компонента антибиотических препаратов не приводит к формированию лекарственной устойчивости многих штаммов патогенных микроорганизмов, в том числе туберкулеза;

– Антиоксиданты, например, флавоноид - дигидрокверцитин из ядровой древесины лиственницы даурской - активный компонент ряда лекарственных препаратов (диквертин и др.) и консервантов жиросодержащих пищевых продуктов. Активные антиоксиданты выделены также из лишайников (орселиновые, леканоровые, гиофоровые, хиастовые кислоты, хиноны, в том числе гидроксинафтохиноны) и из тканей якутской лошади;

– Радиопротекторы и вещества, защищающие от действия УФ-излучения: полиненасыщенные жирные кислоты из тканей якутской лошади, гидроксипантрахиноновые и другие ароматические пигменты, депсидоны, антранорины из тканей заполярных лишайников;

– Комплекс веществ иммуномодуляторного действия из пантов северного оленя, корней и корневищ родиолы розовой, вздутоплодника сибирского, надземных органов

рододендрона золотистого и др. Из тканей рододендрона золотистого извлекаются также природный цитостатик колхиголин (область применения – онкология), вещества урежающие сердцебиение (гипотензивного действия) и бактерицидного действия;

– Аминоолигосахаридные комплексоны из тканей северных лишайников, связывающие катионы тяжелых металлов и токсические карбонильные соединения. Апробировано их использование при производстве вино-водочных изделий и в наркологии, они могут использоваться как фиксаторы запахов в парфюмерной и косметической продукции,;

– Комплекс бифильных поверхностно-активных сапонинов из коры лиственницы и древесины ряда видов ив. Используются в технологиях упрочнения и повышения водостойкости грунтов и пылеподавления в дорожном строительстве, при проведении горных работ и т.д.

К настоящему времени получен, лицензирован и производится ряд препаратов и пищевых продуктов профилактического действия [6, 7, 9], комплекс БАВ технического назначения [13], удостоенных золотых медалей на Международных и Российских инновационных выставках и салонах.

К экономическим и социальным преимуществам данного инновационного направления относятся:

– большие запасы возобновляемого, экологически чистого биосырья;

– создание новых рабочих мест в сельском хозяйстве для заготовок природного растительного и животного сырья, создания питомников наиболее ценных и редких видов растений, пантовых стад оленей других диких и полудиких животных и т.д;

– повышение уровня здоровья населения, особенно уязвимых групп (женщины в репродуктивном возрасте и дети; трудоспособное население, работающее в стрессогенных и экологически неблагоприятных условиях труда, геронтологическая группа);

– экспортная ориентированность твердофазной (таблетированной, капсулированной) форм продукции;

– экологическая чистота и безотходность технологий, т.к. остающийся шрот (при производстве фракционированных продуктов) является ценной биологически активной, профилактической и лечебной добавкой в корма животных.

Литература

1. Брехман И.И. с соавторами. Серия статей в сборнике научных трудов «Биологические ресурсы восточной и юго-восточной Азии и их использование». Владивосток. Изд-во ДВНЦ АН СССР. 1978. 143 с.
2. Голдовский А.М. Закон множественности представителей отдельных групп веществ в растительном организме // Успехи современной биологии. - 1941. - Т.14, вып.1. - С.140-146.
3. Гриневич М.А., Брехман И.И., Ким Бен Кю. Исследование сложных рецептов восточной медицины и их компонентов с помощью ЭВМ. Сообщ. 5: Наиболее часто используемые лекарственные растения традиционной медицины Японии и Кореи // Растительные ресурсы. - т.13, вып.2. - 1977. - С.261-267.
4. Доведова Е.Л., Герштейн Л.М. Состояние медиаторных систем как отражение модулирующего действия малых пептидов // Сборник тезисов 5-го Всес.биохимического съезда. Т.2 - М.: Наука. - 1986.- С.84-85.
5. Журавская А.Н., Филиппов Э.В., Кершенгольц Б.М. Влияние физиолого-биохимических адаптаций ольхи кустарниковой к повышенному естественному радиационному фону на выживаемость проростков и радиочувствительность ее семян // Радиобиология. Радиэкология. 2000. Т.40, №3. С.254-260.
6. Кершенгольц Б.М., Ахременко А.К., Рогожин В.В. Способ получения экстракта из пантов северного оленя // Авторское свидетельство РФ № 1822785 от 12.10.92.
7. Кершенгольц Б.М., Журавская А.Н., Черенова Л.К., Иванов Б.И и др. Композиция ингредиентов для тонизирующего бальзама “Симехин Эрчим” // Патент РФ № 2021342 от 28.10.92.
8. Кершенгольц Б.М. Неспецифические биохимические механизмы адаптации организмов к экстремальным условиям среды // Наука и образование. - 1996. - №3. - С.130-138.
9. Кершенгольц Б.М., Журавская А.Н., Иванов Б.И. и другие. Композиция ингредиентов для лекарственного средства (Роксилин) // Патент РФ № 2112524 от 10.06.98/
10. Кершенгольц Б.М., Петрова П.Г., Кершенгольц Е.Б. и др. Здоровье человека на Севере: физиологические и биохимические реакции организма на экотоксиканты, пути их оптимизации // Материалы X Российско-Японского международного медицинского симпозиума «Якутия-2003». Якутск: Сахаполиграфиздат. – 2003. – С.29-33
11. Макаров А.А. Биологически активные вещества в растениях Якутии. Якутск: Якутский научный центр СО АН СССР, 1989. –156 с.
12. Пичугин А.А., Тарасов В.В. Суперкритическая экстракция и перспективы создания новых бессточных процессов // Успехи химии. Т.60, выпуск 11. – 1991. – С.2412-2421.
13. Старженецкая Т.А., Кершенгольц Б.М., Слепцов С.К. и др. Способ укрепления грунта // Патент РФ № 2222668 от 27.01.2004 (приоритет от 22.10.01)
14. Филиппова Г.В., Иванова И.К., Журавская А.Н., Каширцев В.А., Кершенгольц Б.М. Изменения качественного и количественного состава эфирных масел полыней Якутии в зависимости от экстремальности погодных условий // Наука и образование. - №1. 2002. – С.45-49.
15. Шаройко В.В., Кершенгольц Б.М., Журавская А.Н. и др. Влияние катионов свинца (Pb) и некоторых комплексов БАВ растительного происхождения на активность и устойчивость генома растений.// Сибирский экологический журнал. №2. 2002. - С.127-135.

ГЕТЕРОГЕННЫЕ БИОКАТАЛИЗАТОРЫ И РЕАКТОРЫ ДЛЯ БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ

Коваленко Г.А., Перминова Л.В., Сухинин С.В.¹, Комова О.В., Рудина Н.А.

Институт катализа им. Г.К. Борескова СО РАН, Новосибирск

¹*Институт гидродинамики СО РАН, Новосибирск*

E-mail: galina@catalysis.nsk.su

В работе описаны отечественные инновационные разработки в области *гетерогенного биокатализа* для биотехнологических процессов получения сахаристых веществ (крахмальных патоки и инвертных сиропов) в пищевой промышленности. Для осуществления данных процессов с участием разработанных гетерогенных биокатализаторов на основе иммобилизованных ферментов сконструирован и изучен *роторно-инерционный биореактор (РИБ)*.

По мнению специалистов, эффективное развитие российской экономики в настоящий момент определяется активной инновационной деятельностью предприятий по внедрению передовых технологий [1]. Увеличивающийся поток иностранных технологий создает реальную опасность возникновения зависимости отечественной промышленности от зарубежных разработок [1]. Поэтому развитие и внедрение передовых отечественных разработок, которые являются альтернативой уже существующим в промышленности технологиям, является необходимым условием успешного развития и модернизации производства. Этому способствует также интенсивная информационная деятельность по созданию и развитию рынков современных инновационных технологий, в том числе, в Российской сети трансфера технологий (<http://www.rtt.n.ru/>).

В данной работе приведена информация об отечественных инновационных разработках в области *гетерогенного биокатализа* для пищевой промышленности, а именно, для процесса ферментативного гидролиза декстринизированного крахмала в производстве крахмальной патоки и глюкозных сиропов, а также для процесса инверсии сахарозы в производстве инвертного сахара (информация размещена также в Российской сети трансфера технологий <http://www.rtt.n.ru/frames.php?count=yes§or=1> за 22.09.2003). Данные разработки относятся к альтернативному технологическому подходу осуществления биотехнологических процессов, а именно, к *гетерогенному режиму* их проведения, преимущества которого становятся очевидными при сравнении с уже существующими промышленными гомогенными технологиями. Экономические

оценки, проведенные в [2], также убедительно продемонстрировали целесообразность проведения процесса гидролиза крахмала в гетерогенном режиме: затраты на производство снизились на 33 % по сравнению с технологией в гомогенных условиях.

Гетерогенный биокатализатор для гидролиза декстринизированного крахмала

В результате проведенных систематических исследований [3] по разработке высокостабильного гетерогенного биокатализатора на основе иммобилизованной глюкоамилазы для процесса гидролиза крахмала/декстринов было показано, что оптимальными адсорбентами-носителями для фермента являются керамические материалы, поверхность которых покрыта слоем *каталитического волокнистого углерода* (См. Рис. с электронно-микроскопическим изображением морфологии

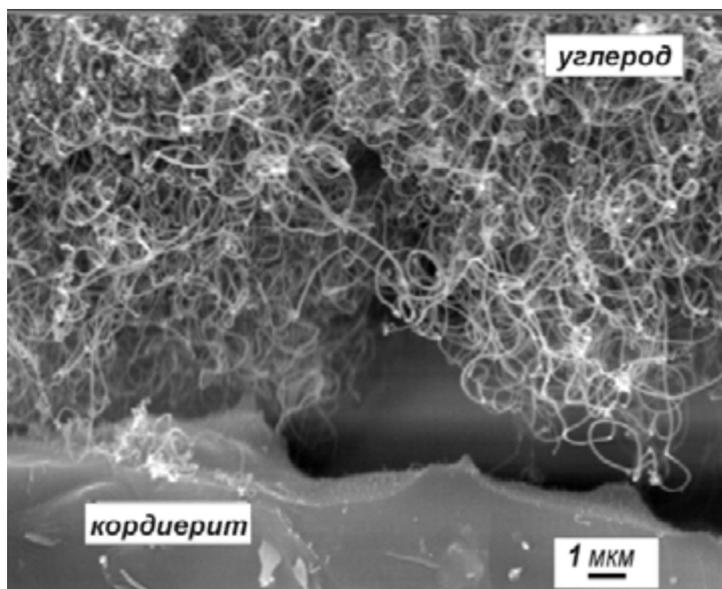


Рис. Электронно-микроскопическое изображение морфологии поверхностного слоя каталитического волокнистого углерода. Метка на рисунке соответствует расстоянию в мкм.

поверхностного слоя каталитического волокнистого углерода): на таких носителях стабильность глюкоамилазы возрастает на порядок по сравнению с ферментом в растворе. Иммобилизованная глюкоамилаза сохраняет высокую биокаталитическую активность через $\geq 1,5$ года хранения при 18-20 °С. Биокатализаторы обладают высокой операционной стабильностью, так, в условиях непрерывной работы при 50 – 55 °С данные биокатализаторы практически полностью сохраняют первоначальную активность через >200 часов.

Активность полученных биокатализаторов, измеренная в проточных реакторах с неподвижным слоем биокатализатора, составила 20000 ЕА/кг биокатализатора (1ЕА соответствует количеству *мкмоль* глюкозы, образовавшейся за 1 мин). Анализ литературных данных показал, что активность и стабильность предложенных биокатализаторов находится на уровне зарубежных аналогов или выше их показателей. Биокатализатор, способ его приготовления и способ гидролиза крахмала в реакторе с неподвижным слоем защищены Патентом РФ [4].

Гетерогенный биокатализатор для процесса инверсии сахарозы

В результате проведенных систематических исследований [5] по разработке высокостабильного *гетерогенного биокатализатора* для непрерывного процесса получения инвертного сахара было показано, что биокаталитические свойства дрожжевой инвертазы, иммобилизованной на макроструктурированных углеродсодержащих керамических носителях, зависят от морфологии синтезированного углеродного поверхностного слоя. Так, шероховатый углеродный слой, образованный *каталитическим волокнистым углеродом* (Рис.), обладает оптимальной морфологией для эффективной адсорбции и стабилизации дрожжевой инвертазы, в то время как на гладком графито-подобном углероде фермент при иммобилизации полностью дезактивируется. Стабильность биокатализаторов, полученных адсорбцией на КВУ-покрытой керамике, сравнительно высокая: за 1,5 года хранения при 18-20 °С биокатализаторы сохранили 50 % первоначальной активности. *Активность* биокатализатора, измеренная в проточных биореакторах с неподвижным слоем биокатализатора, составила 80000 ЕА/кг носителя.

Роторно-инерционный биореактор для биокаталитических процессов

С целью повышения производительности биотехнологических процессов за счет интенсификации процессов массопереноса и уменьшения диффузионных ограничений были разработаны и испытаны новые типы биореакторов, в том числе, *роторно-инерционный биореактор (РИБ)* [6]. Были изучены и подобраны оптимальные условия работы РИБа для проведения гетерогенных биокаталитических процессов гидролиза. Сравнительные исследования процесса осахаривания декстринизированного крахмала в реакторах различной конструкции показало, что *роторно-инерционный биореактор* по производительности в 1,5–2 раза эффективнее традиционного биореактора с *неподвижным слоем*, а также активность гетерогенного биокатализатора в РИБе в 3,3–3,5 раза выше.

Литература

1. Гапоненко Н. // Вопросы экономики. 1997. № 9. С.84.
2. Allen B.R., Charles M., Coughlin R.W. // Biotechnol. Bioeng. 1979. Vol. 21. № 4. P.689.
3. Коваленко Г.А., Комова О.В., Симаков А.В., Перминова Л. В., Хомов В.В., Боровцова О.Ю., Рудина Н.А. // Биотехнология. 2002. № 5. С.81.
4. Патент 2167197 (РФ). 2001.
5. Коваленко Г.А., Перминова Л.В., Комова О.В., Симаков А.В., Хомов В.В., Боровцова О.Ю., Рудина Н.А. // Биотехнология. 2003. № 4. С.52-62
6. Коваленко Г.А., Сухинин С.В., Симаков А.В., Перминова Л.В., Комова О.В., Хомов В.В. // Биотехнология. 2004. № 1. С. 83-90.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ПОЛИГИДРАТИРОВАННОЙ Hg (II) С ВИТАМИНОМ B₁₂ (МЕТИЛКОБАЛАМИНОМ)

Шагун В.А., Шевченко С.Г., Смирнов В.И., Фролов Ю.Л.

Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, Иркутск

E-mail: shagun@irioch.irk.ru

Методами квантовой химии исследован механизм взаимодействия полигидратированной Hg(II) с метилкобаламином. Рассмотрен процесс миграции метильной группы в кластере B₁₂-Hg(II)nH₂O, инициирующий образование метилртути. Изучена реакция замещения атома кобальта метилртутью в корриновом фрагменте B₁₂. Получены активационные и термодинамические характеристики этих процессов. Показана возможность существования ртутного аналога B₁₂ в двух принципиально отличающихся конформационных состояниях.

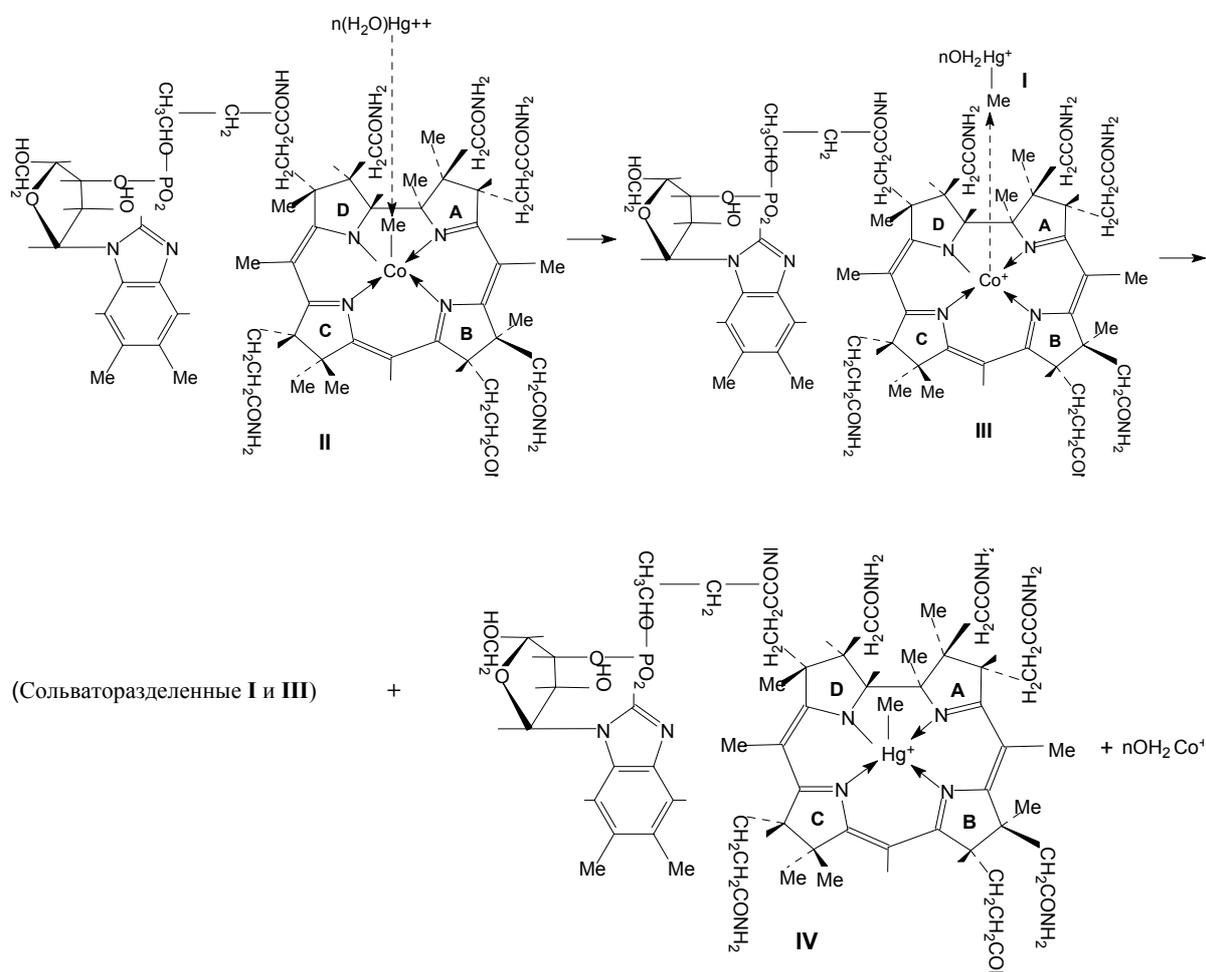
Среди соединений ртути органические производные (в частности метилртуть) занимают особое место в силу своей высокой токсичности [1,2]. Образование метилированных форм ртути происходит преимущественно в водной среде в результате взаимосвязанных химических, фотохимических и биохимических процессов, инициирующих генерирование и взаимодействие метильных групп и ионов ртути. Одним из основных путей образования метилртути в природных условиях является взаимодействие полигидратированной Hg(II) с витамином B₁₂. Характерный для ртути высокий коэффициент накопления (lgK=2÷4) указывает на возможность вытеснения ею других металлов из биомакромолекул. Это свойство в большей степени проявляется у метилртути, которая является более липофильной, чем ртуть в ионной форме. Поэтому существует вероятность замещения атома кобальта метилртутью в корриновом фрагменте кобаламина. Опосредовано это подтверждается антибатным изменением содержания тяжелых металлов и ртути в ряду: фитопланктон - микрозоопланктон - макрозоопланктон - планктоноядные рыбы - хищные рыбы - млекопитающие. В пользу высказанной гипотезы может свидетельствовать и высокое содержание ртути в тканях печени, которая является своеобразным депо витамина B₁₂.

Нами, на уровне молекулярного моделирования с использованием квантовохимических методов, исследован механизм взаимодействия полигидратированной Hg(II) с витамином B₁₂, получены термодинамические и кинетические параметры миграции метильной группы в процессе образования метилртути (I) и исследован механизм реакции замещения атома кобальта в катионе

кобаламина на метилртуть. Используются методы разных уровней B3LYP и HF с базисными наборами LANL2DZ и LANL2MB. В данной работе все значения приведены для HF/LANL2MB.

На первом этапе исследован процесс формирования гидратированных кластеров $\text{Hg(II)} \cdot (n-1)(\text{H}_2\text{O}) + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{Hg(II)} \cdot n(\text{H}_2\text{O})$, ($n = 1 \div 6$). Полученные в результате расчетов изменения энтальпии реакции показывают, что процесс формирования ближнесферного окружения дикатиона заканчивается при $n = 4$. Следующие молекулы воды однозначно вытесняются во вторую сольватную оболочку.

Исследование потенциальной поверхности взаимодействия гидратированной Hg(II) с метилкобаламином проведено в соответствии с приведенной схемой ($n = 2-4$):



Энергия стабилизации предреакционного комплекса $\text{II} \cdot \text{Hg(II)} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ по сравнению с изолированными партнерами II и $\text{Hg(II)} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ составляет 90.7 ккал/моль. В комплексе происходит незначительная структурная реорганизация. Более серьезные изменения происходят в перераспределении электронной плотности. Полярная

структура II ($\mu = 17.75$ Д) при взаимодействии с кластером $\text{Hg(II)} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ донирует его, понижая степень разделения зарядов в комплексе ($\mu = 11.04$ Д). Перераспределение зарядов затрагивает в первую очередь атомы металлов. Атом кобальта теряет 0.07 е, а атом ртути повышает свой эффективный заряд более чем на 0.8 е, по сравнению с изолированным состоянием.

На градиентном пути миграции метильной группы расчеты предсказывают существование устойчивого промежуточного состояния (интермедиат А) с пентакоординированным атомом углерода метильной группы.

Энергия активации перехода $\text{II} \cdot \text{Hg(II)} \cdot 2\text{H}_2\text{O} \rightarrow (\text{A})$ имеет значение 19.7 ккал/моль. Глубина потенциальной ямы интермедиата (А) - 3.1 ккал/моль, а активационный барьер перехода $(\text{A}) \rightarrow \text{III} \cdot \text{I} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ не превышает 2.2 ккал/моль. Таким образом, интермедиат с большей вероятностью скатывается в состояние с образованием катионов кобаламина и монометиловой ртути (аналогичное состояние получено при исследовании взаимодействия полигидратированных катиона гидроксония и монометилового катиона ртути [3], в процессе деметилирования I в средах с пониженным рН). Пентакоординированный атом углерода в (А) является сильным акцептором по отношению к атому ртути. Значение эффективных зарядов в триаде $\text{Co} \cdots \text{C} \cdots \text{Hg}$ из начального 0.516 , -0.117 и 0.367 становится равным 0.501 , -0.817 и 0.983 . Вероятно, высокие донорные способности, которые способен проявлять катион ртути благодаря сокращению энергетической щели между его $5d$ и $6s$ атомными орбиталями [4], и являются первопричиной метилирования полигидратированной ртути при ее взаимодействии с V_{12} . В результате миграции метильной группы ($\text{II} \cdot \text{Hg(II)} \cdot 2\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{III} \cdot \text{I} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) термодинамическая стабильность продукта повышается на 67.5 ккал/моль.

Энергия активации реакции замещения метилртутью атома кобальта в корриновом фрагменте имеет значение 47.9 ккал/моль. Эволюция структурной реорганизации кластера в этом процессе происходит следующим образом. Цепочка, связывающая пиррольный цикл корринового фрагмента и нуклеозидную группу, "раскрывается", унося с собой атом кобальта, который координационно связан атомом азота бензимидазольного фрагмента и атомом кислорода фосфорной группы. Теплота реакции замещения имеет величину 63.4 ккал/моль. Расчеты предсказывают возможность существования ртутного аналога витамина V_{12} в двух конформационных состояниях, различающихся пространственной упаковкой цепочки с нуклеозидной и

адениновой группами. Первое конформационное состояние изоструктурно конформационному состоянию V_{12} , с межатомным контактом Hg · · N (имидазол) - 3.71Å. Во втором, термодинамически более устойчивом состоянии ($\Delta H = 18.7$ ккал/моль) нуклеозидная цепочка в процессе оптимизации структурных параметров скатывается в стационарное состояние, в котором атом ртути координирует не с бензимидазольным атомом азота, а с атомом кислорода фосфорной группы, прочность связывания с которой сравнима с прочностью ковалентной связи. Расчеты показывают, что в естественных условиях вероятно существование ртутного аналога V_{12} в обоих конформационных состояниях, так как переходы между этими структурами требуют значительных энергетических затрат.

Исследование взаимодействия II с $Hg(II)3H_2O$ и $Hg(II)4H_2O$, проведенные по аналогии с таковыми для $Hg(II)2H_2O$, позволили получить зависимость термодинамических и кинетических характеристик рассматриваемой реакции от степени гидратации металла. Расчеты показывают, что увеличение количества молекул воды не вносит качественных изменений в полученные результаты. Теплота реакции с ростом n слегка повышается ($5 \div 8$ ккал/моль), а активационные барьеры как миграции метильной группы, так и реакции замещения, незначительно увеличиваются ($2 \div 4$ ккал/моль).

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 02-05-64813).

Литература

1. Сухенко С.А. Ртуть в водохранилищах: Новый аспект антропогенного загрязнения биосферы. - Новосибирск: Институт водных и экологических проблем, 1995. -58 с.
2. Кузубова Л.И., Шуваева О.В., Аношин Г.Н. Метилртуть в окружающей среде (распространение, образование в природе, методы определения) - Новосибирск: ГПНТБ СО РАН СССР, 2000. -82 с.
3. Methylmercury (Environmental health criteria 101) / World Health Organization (WHO). Geneva, 1990. -145 p.
4. Шагун В. А., Шевченко С. Г., Фролов Ю. Л. // ЖСХ. -2003. -44. -№5. -С. 805-810.
5. Шагун В. А., Фролов Ю.Л., Шевченко С.Г., Смирнов В.И., Коваль П.В. // ЖСХ. - 2004. 45. № 1. С. 41-46.

РАЗРАБОТКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ В ВИДЕ ПОЛИМЕРНЫХ ЛЕЧЕБНЫХ ПЛЕНОК

Батырбеков Е.О., Искаков Р.М., Болдырев Д.Ю., Ю В.К., Пралиев К.Д., Жубанов Б.А.

Институт химических наук им. А.Б. Бектурова Министерства образования и науки

Республики Казахстан, Алма-Ата, Казахстан

E-mail: erkeshbatyrbekov@mail.ru

Обобщены результаты комплексных исследований по разработке полимерных лечебных пленок с пролонгированным болеутоляющим, противотуберкулезным, гипотензивным, противоопухолевым и антибактериальным действиями.

Одним из перспективных направлений в области создания новых химико-фармацевтических препаратов является разработка лекарственных форм в виде полимерных пленок, обладающих пролонгированным лечебным действием. Такие препараты уже нашли широкое применение в медицинской практике для лечения различных глазных и сердечных заболеваний. Особый интерес представляют буккальные формы нитратов в виде пленок для аппликации на слизистую верхней десны (препараты тринитролонг и динитросорбилонг), а также глазные лекарственные пленки, содержащие пилокарпин и различные антибактериальные препараты. Полимерные лечебные пленки, разработанные российскими учеными, имеют значительные преимущества перед традиционными лекарственными формами. Они обладают не только продолжительным лечебным действием, но и позволяют вводить лекарственные вещества в организм по заданной программе, причем в ряде случаев непосредственно в орган-мишень.

В настоящей работе приведены результаты комплексных исследований по разработке полимерных лечебных пленок (ПЛП) с пролонгированным действием, проводимых в течение ряда лет в Институте химических наук им. А.Б. Бектурова Министерства образования и науки Республики Казахстан. Основное внимание уделено получению ПЛП с пролонгированным болеутоляющим, противотуберкулезным, гипотензивным, антибактериальным и противоопухолевым действиями [1].

ПЛП обезболивающего действия. Разработаны ПЛП пролонгированного обезболивающего действия на основе анальгетика просидола и местного анестетика казкаиона. Эти препараты впервые получены казахстанскими учеными совместно со

специалистами Новокузнецкого научно-исследовательского химико-фармацевтического института. Изучены закономерности связывания и характер взаимодействия препаратов с полимерной матрицей на основе различных полимеров. Показана возможность регулирования скорости диффузии анальгетиков из полимерных матриц путем варьирования их состава. Исследованы основные закономерности высвобождения лекарственных веществ в модельные биологические среды. Определены оптимальные технологические параметры производства ПЛП. Показана возможность использования ряда синтетических и природных высокомолекулярных соединений для создания буккальных и трансдермальных терапевтических систем в виде пленок для длительного введения в организм просидола и казкаина [2].

ПЛП противотуберкулезного действия. Разработаны монолитные и пористые ПЛП на основе синтетических полимеров - поливинилового спирта и полигидроксиэтилметакрилата, содержащие различные дозы противотуберкулезных препаратов. Изучено влияние различных физико-механических факторов, таких как толщина пленки, площадь контакта с окружающей средой на скорость высвобождения изониазида из монолитной терапевтической системы. Установлено, что лимитирующей стадией в процессе выхода терапевтического агента является диффузия туберкулостатики в матрице. Показана возможность регулирования скорости высвобождения изониазида из монолитной диффузионной терапевтической системы на основе поливинилового спирта. Медико-биологическими испытаниями установлено, что полимерное покрытие из сшитого полигидроксиэтилметакрилата не оказывало общетоксического раздражающего и аллергенного действия на организм подопытных животных. Клинические испытания на 30 больных показали, что использование лечебной повязки из гидрогеля при лечении эмпиемы плевры при туберкулезе позволили сократить сроки лечения в 3-4 раза по сравнению с традиционными методами [3,4].

ПЛП гипотензивного действия. Проведен комплекс исследований по созданию нового оригинального препарата длительного гипотензивного действия «Клофебукала» – буккальной лекарственной формы клофелина. Препарат предназначен для лечения больных гипертонической болезнью различной стадии путем буккального (защечного) использования. Разработана полимерная композиция на основе высокомолекулярного поливинилового спирта, содержащая различные дозы клофелина, изучен механизм высвобождения препарата из полимерных пленок. Показано, что выход клофелина из

полимерной матрицы подчиняется законам диффузии и зависит от концентрации препарата и толщины пленки.

Медико-биологическими и клиническими испытаниями показано, что «Клофебукал» соответствует по характеру фармакологического действия низкомолекулярному аналогу и снижает уровень артериального давления в среднем на 20-25 %, причем данный эффект выражен менее резко. Продолжительность гипотензивного действия увеличивается в 3-4 раза, а острая токсичность клофелина снижается более чем в 2 раза [5].

ПЛП противоопухолевого действия. Показана возможность использования ПЛП на основе полиуретанов, содержащих различные противоопухолевые препараты, для лечения злокачественных новообразований глазного дна. Установлено контролирующее влияние надмолекулярной структуры сегментированных полиуретанов на скорость высвобождения цитостатиков в биологические среды. Показано, что изменением длины и количества мягких сегментов в полимере можно регулировать продолжительность и скорость выделения противоопухолевых препаратов.

Медико-биологическими испытаниями ПЛП на основе блеоцина при лечении рабдомиосаркомы экспериментальных животных установлено, что использование полимера увеличивает продолжительность цитостатического действия до 20 суток, снижает токсическое действие блеоцина, сокращает общую терапевтическую дозу, требуемую на курс лечения [6, 7].

ПЛП противогрибкового действия. Разработаны ПЛП с пролонгированным антигрибковым действием для лечения кандидоза полости рта у протезоносителей. Изучены условия синтеза полиуретановых пленок и разработана методика введения в них лекарственных веществ (нистатин и леворин). Получены полимерные покрытия на съемный зубной протез, содержащие различные дозы растворенного или диспергированного антигрибкового препарата. Изучена динамика высвобождения лекарств в модельные биологические среды. Установлено, что выход осуществляется за счет диффузии через микропоры полимерной пленки и происходит в течение 15-18 суток.

Проведены клинические испытания полиуретанового покрытия у больных, страдающих кандидозом слизистой оболочки полости рта. К концу лечения установлено отчетливое уменьшение колоний грибов и показан ряд преимуществ при

использовании полимерного антигрибкового материала по сравнению с традиционными методами лечения с помощью таблеток, мазей, растворов и примочек.

Плп антибактериального действия. Проведены исследования по получению полимерных материалов на основе полиуретанов, предназначенных для использования в качестве покрытий на раны кожи. Осуществлена модификация полимерных пленок антибактериальными препаратами с использованием альгинатных гелей. Изучены закономерности выделения лекарственных веществ из полимерных систем. Установлено высокое антибактериальное действие разработанных материалов в отношении пяти госпитальных штаммов микроорганизмов [6, 7].

Таким образом, краткий обзор полученных в Институте химических наук МОН РК результатов свидетельствует о перспективности использования некоторых синтетических и природных полимеров для создания лекарственных пленок пролонгированного действия с улучшенными фармакологическими свойствами.

Литература

1. Жубанов Б.А., Батырбеков Е.О., Искаков Р.М. Полимерные материалы с лечебным действием. Алматы:Комплекс. 2000. - 220 с.
2. Жубанов Б.А., Пралиев К.Д., Батырбеков Е.О. и др. Буккальные лекарственные формы анальгетика просидола. // Химико-фармац. журн.- 1997.- № 8.- С.38-40.
3. Batyrbekov E.O., Iskakov R., Zhubanov B.A. Synthetic and natural polymers as drug carriers for tuberculosis treatment // Macromol.Symp. -1998.-V.127.-P.251-255.
4. Batyrbekov E.O., Rukhina L.B., Zhubanov B.A. et al. Drug delivery systems for tuberculosis treatment. // Polymer International.- 1997.- V.43.- P.317-320.
5. Жубанов Б.А., Пралиев К.Д., Батырбеков Е.О. и др. Лекарственный препарат - Клофебукал.// Новости науки Казахстана." 1996.-Вып.1.-С.61-63.
6. Iskakov R., Batyrbekov E., Zhubanov B. et al. Polyurethanes as Carriers of Antitumorous Drugs //Polymers for Advanced Technologies.-1998.-V.9.-P.266-270.
7. Iskakov R.M., Batyrbekov E.O., Leonova M.B., Zhubanov B.A. Preparation and release profiles of cyclophosphamide from segmented polyurethanes // J.Appl.Polym.Sci.-2000.- V.75.,N 1.-P.35-43.
8. Iskakov R., Batyrbekov E., Zhubanov B. et al. Segmented Polyurethanes as Antibacterial Drug Carrier Matrices// Macromolecules New Frontiers/ Srinivasan K.S.V.(Ed.), New Delhi: Allied Publishers Limited, 1998.- Vol. II.- P.560-562.

ПИРОКСИКАМ – ВЫСОКОЭФФЕКТИВНЫЙ, ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ, БОЛЕУТОЛЯЮЩИЙ, ЖАРОПОНИЖАЮЩИЙ ПРЕПАРАТ: ОРИГИНАЛЬНАЯ ДВУСТАДИЙНАЯ ТЕХНОЛОГИЯ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ И РАЗРАБОТКА НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ С ПОВЫШЕННОЙ БИОДОСТУПНОСТЬЮ

Медведева А.С., Сафронова Л.П.¹, Шахтшнейдер Т.П.¹, Болдырев В.В.¹

Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, Иркутск

E-mail: amedved@iriioch.irk.ru

¹*Институт химии твердого тела и механохимии СО РАН, Новосибирск*

Разработана новая высокоэффективная двухстадийная технология получения субстанции препарата пироксикам. Получены механокомпози́ты пироксикама с хитозаном, обладающие повышенной скоростью растворения и растворимостью в сравнении с исходной субстанцией.

Пироксикам (наш синоним – амидоксен) - (N-2-пиридил)-2-метил-4-гидрокси-2H-1,2-бензотиазин-3-карбоксамид-1,1-диоксид - высокоэффективное нестероидное противовоспалительное, жаропонижающее и болеутоляющее средство из группы оксикамов. Препарат обладает расширенным спектром действия, отличается от известных противовоспалительных аналогов [индометацин, вольтарен (ортофен), ибупрофен] в 7-60 раз превосходящей болеутоляющей и жаропонижающей активностью, эффективностью применения в малых дозах (суточная доза 20 мг), пролонгированным действием, хорошей переносимостью. ПИРОКСИКАМ предназначен для лечения ряда заболеваний опорно-двигательного аппарата, в том числе ревматоидного артрита, остеоартритов, анкилозирующего спондилита, болезни Бехтерева, заболеваний мягких тканей, таких как бурсита, периартропатии, острых приступов подагры, неревматических воспалительных заболеваний, зубо-врачебного вмешательства, в лапароскопии, при заболеваниях верхних дыхательных путей, в гинекологии. Расширяющееся применение пироксикама в хирургической практике в послеоперационный период позволяет существенно снизить потребление опиоидных анальгетиков.

В Иркутском институте химии СО РАН разработана патентно-чистая ресурсосберегающая технология получения препарата пироксикам, обладающая рядом существенных преимуществ перед зарубежной (например, фирмы PFIZER):

- а) сокращение процесса до двух стадий (вместо пяти - по традиционной технологии);
- б) удвоение общего выхода пироксикама;
- в) значительное сокращение расхода реагентов;
- г) существенное ускорение процесса;
- д) снижение расхода электроэнергии;
- е) упрощение технологической схемы;
- ж) улучшение экологических показателей;
- з) оптимизация экономических характеристик процесса в целом;
- и) снижение себестоимости пироксикама.

Разработанный нами метод получения пироксикама [1, 2] включает “one pot” технологию превращения 1,2-бензизотиазолин-3-он-1,1-диоксида (сахарина) в этил-4-гидрокси-2-метил-2Н-1,2-бензотиазолин-3-карбоксилат-1,1-диоксид («метилдиоксид») с общим выходом 73%. «Метилдиоксид» может использоваться в синтезе аналогов пироксикама – «оксикамов» - высокоэффективных нестероидных противовоспалительных, жаропонижающих и болеутоляющих препаратов нового поколения. Этот интермедиат может найти применение также в синтезе новых функционализированных гетероциклов – потенциально биологически активных соединений, а также как УФ-сорбент для стабилизации полимеров. Нами найдены катализаторы, позволяющие осуществлять высокоэффективный процесс превращения «метилдиоксида» в целевой пироксикам.

По разработанной нами технологии Усолье-Сибирским Химфармкомбинатом получена опытная партия субстанции пироксикама, завершены ее доклинические испытания. Фармкомитетом МЗ РФ показано высокое качество субстанции, его полное соответствие мировым стандартам. Субстанция пироксикама допущена к клиническим испытаниям. Разработана ФСП на таблетки и представлена в ФГУ «НЦЭСМП» МЗ РФ.

Одной из целей данной работы является исследование возможности применения механической активации для получения композиций пироксикама с хитозаном, характеризующихся повышенной скоростью растворения лекарственного вещества, а соответственно и повышенной биодоступностью. Поскольку все противовоспалительные препараты в той или иной степени имеют побочное – язворагенное действие, т.е. раздражающее желудочно-кишечный тракт, исследования, направленные на его снижение, имеют особую значимость.

Хитозан получали из хитина рачка – бокоплава *Gammarus* Алтайский. Механическую активацию проводили в планетарно-центробежной мельнице АГО-2 (конструкции ИХТТМ СО РАН) и вибрационной SPEX-8000 (США). С помощью ИК-спектроскопии показано, что при механической обработке происходит взаимодействие между хитозаном и пироксикамом с образованием молекулярного комплекса за счет водородных связей между компонентами. Скорость растворения и растворимость комплекса значительно превышают растворимость исходного лекарственного вещества.

Наибольшая скорость растворения и растворимость пироксикама наблюдались в случае физической смеси механически активированных компонентов. Можно предположить, что причиной этого является комплексообразование, протекающее в растворе. О взаимодействии в растворе свидетельствует сдвиг полос поглощения пироксикама в УФ-спектрах образцов. Следует заметить, что обработка обоих компонентов смеси является необходимым условием образования соединения, поскольку простое смешивание хитозана с пироксикамом к выделению их в раствор не приводит. Взаимодействию в растворе, по-видимому, способствует, с одной стороны, протекающий при механической обработке переход пироксикама в метастабильную форму, обладающую повышенной скоростью растворения и растворимостью, с другой – необходимым условием является крекинг цепей биополимера с образованием низкомолекулярного продукта. Таким образом, показана возможность получения композиций в системе пироксикам-хитозан, обладающих повышенной скоростью растворения и растворимостью лекарственного вещества [3].

Литература

1. Медведева А.С., Сафронова Л.П., Воронков М.Г., Подскребышев А.И., Закс А.С. и др. А.с. №1764296. Б.И. 1994. №14. С. 187.
2. Медведева А.С., Подскребышев А.И., Сафронова Л.П., Воронков М.Г., Закс А.С. Патент РФ № 2109738. Б.И. 1998. №12. С. 231.
3. G.L. Ivashchenko, T.P. Shakhtshneider, V.V. Boldyrev, N.G. Bazarnova, A.S. Medvedeva, L.P. Safronova. *Mendeleev Commun.* 2003, 3.

РАЗРАБОТКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ОСНОВЕ АНИЛОКАИНА

Панцуркин В.И., Алексеева И.В., Малкова Т.Л., Чащина С.В., Одегова Т.Ф.

Пермская государственная фармацевтическая академия

E-mail: perm@pfa.ru

В Пермской государственной фармацевтической академии осуществлены синтез, первичная фармакологическая оценка и совместно с ИТХ УрО РАН разработан новый отечественный местный анестетик анилокаин. Приказом МЗ РФ № 292 от 3.10.97 г. препарат включен в Государственный Реестр лекарственных средств России. Анилокаин аккумулировал в себе положительные качества широко используемых в настоящее время местных анестетиков новокаина и лидокаина - малую токсичность, доступность первого и эффективность при всех видах анестезии второго при практически в 2 раза меньшей с ним токсичности. В отличие от первых двух анестетиков анилокаину присущи также дополнительные положительные фармакологические свойства: противовоспалительная и умеренная антимикробная активность, что благотворно сказывается на применении лекарственных форм анилокаина.

По химической структуре препарат относится к группе амидных анестетиков. В отличие от новокаина анилокаин проявляет выраженную поверхностную анестезию, приближающуюся к активности дикаина. При проводниковой анестезии анилокаин действует в 3,2 раза более длительно, а при инфильтрационной анестезии в 5,4 раза дольше новокаина при 100 % глубине эффекта. Препарат обладает хорошо выраженным анестезирующим действием, вызывая все виды местной анестезии: инфильтрационную, проводниковую, перидуральную, спинномозговую. Хорошо комбинируется с адреналином, который способствует удлинению и выраженности эффекта.

В сравнении с лидокаином анилокаин: а) в 2 раза менее токсичен; б) проявляет более выраженную поверхностноанестезирующую активность; в) проявляет противовоспалительную, антимикробную активность.

Опыт практического применения 2 % инъекционного раствора анилокаина (1999-2002 гг.) свидетельствует о более целесообразном его применении в гнойной,

амбулаторной, косметологической хирургии, офтальмологии, бронхоскопии, урологии, акушерстве, гинекологии, ЛОР практике, амбулаторной стоматологии, неврологии, проктологии (см. обзор в ж. «Фармация», 2003 г., № 3, стр. 42-45).

Сочетание присущих анилокаину фармакологических свойств с выраженной поверхностноанестезирующей активностью позволило провести на основе анилокаина разработку эффективных обезболивающих средств наружного применения: 5% раствора для наружного применения, мази «Аникол» для лечения ран второй фазы, обезболивающих стоматологических пленок, перевязочных средств длительного действия (совместно с Институтом хирургии им. А.В.Вишневского РАМН). В настоящее время разработаны суппозитории для экстенпорального изготовления, апробированные в отделении колопроктологии ГКБ № 2. Эффективность суппозитория с анилокаином превышает активность применяющихся подобных отечественных лекарственных средств (суппозитория с новокаином, «Анузол» с анестезином и т.д.). Применение суппозитория с анилокаином устраняет боль, способствует проявлению репаративных процессов, ускоряет сроки лечения больных. Их использование позволит уменьшить расход наркотических средств, гормональных мазей, гелей. В стадии разработки мази на водорастворимой основе для лечения ран первой фазы, аэрозоль, карпульные формы.

АЦИЗОЛ, КОБАЗОЛ И ИХ АНАЛОГИ – НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВНЫЕ МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Байкалова Л.В., Станкевич В.К., Баринов В.А., Бабаниязов Х.Х.,
Бабаниязова З.Х., Трофимов Б.А.

Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, Иркутск

E-mail: ludabaik@irioch.irk.ru

Оригинальные отечественные препараты АЦИЗОЛ (антидот, антигипоксанта) и КОБАЗОЛ (стимулятор кроветворения) созданы на основе Zn- и Co-комплексов с 1-винилимидазолом. Для широкого ряда синтезированных металлокомплексов винильных производных имидазола и бензимидазола найдены области перспективного использования их в медицине в качестве радиопротекторов, стимуляторов противоопухолевой защиты, антидотов, транквилизаторов.

Одной из наиболее важных и сложных проблем современной фармакологии является разработка и внедрение в медицину перспективных лекарственных средств с использованием координационных соединений, ряда жизненно важных микроэлементов (металлокомплексов), лигандные системы которых, являясь частью биологически активных объектов организма, обладали бы достаточной активностью, способствующей реализации их физиологического эффекта на молекулярном уровне. Перспективы использования таких препаратов обусловлены тем, что они, обладая широким спектром направленного действия, малотоксичны, легко дозируемы, а самое важное – высокоэффективны. Благодаря своему огромному биологическому потенциалу для этих целей очень подходят металлокомплексы на основе азотсодержащих гетероциклов, например, производные имидазолов, входящие в структуру природных и синтетических физиологически активных соединений и принимающие активное участие в ферментативных процессах и связывании микроэлементов в живых организмах. Кроме того, азольные гетероциклы лидируют в ряду широко употребляемых в мировой медицине лекарственных средств (цимитидин, левамизол, метронидазол, дибазол и т.д.).

В Иркутском институте химии СО РАН в результате систематических исследований в области синтеза полифункциональных непредельных гетероатомных систем с использованием ацетилена и азотсодержащих гетероциклов разработаны оригинальные методы получения большой группы ранее недоступных 2,4,5-замещенных производных 1-винилимидазолов. Изучено донорно-акцепторное

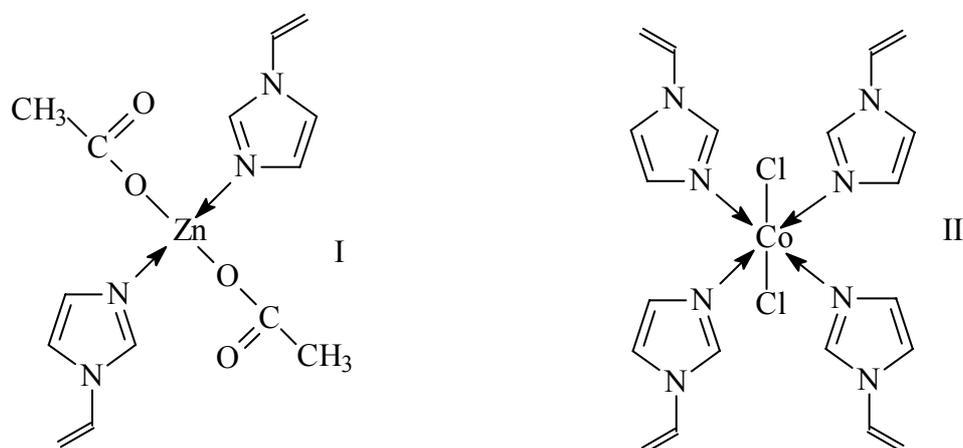
взаимодействие и конкурентная координация синтезированных потенциальных полидентатных винилимидазолов с разнообразными акцепторами электронов (H^+ , Zn^{2+} , Cd^{2+} , Cu^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+} , Fe^{3+} , Mn^{2+} , Pt^{2+} , Pt^{4+} , Pd^{2+}), установлены основные аспекты стереохимии образующихся мономерных молекулярных металлокомплексов и показана п-донорная природа связывания лиганда с акцептором осуществлен дизайн биомиметических комплексов, что позволило создать на их основе перспективные физиологически активные соединения и лекарственные препараты широкого спектра действия.

Нами в результате совместных исследований с 1-м Центральным научно-исследовательским институтом МО РФ (г. Санкт-Петербург) установлено, что многие комплексные соединения металлов, в частности цинка, меди, железа, кобальта оказывают защитное действие при остром смертельном отравлении монооксидом углерода. Особенно важное практическое значение в этом отношении имеют соединения цинка, которые превосходят по активности соединения других металлов, менее токсичны, при введении его в избытке он не кумулируется, а выводится из организма. Кроме того, цинк абсолютно необходим в микроколичествах всем живым организмам.

При проверке на различных моделях гипоксии установлено, что координационные соединения цинка обладают в целом большей защитной активностью при остром отравлении монооксидом углерода, чем его соли. Существенным при защите от отравлений угарным газом является характер аниона соли в металлокомплексе, активность которого падает в ряду: $Zn(CH_3COO)_2 > ZnCl_2 > ZnSO_4$. Введение во 2-е положение гетерокольца 1-винилимидазола имидазоллил-, CH_2OH -заместителя, а также аннелирование имидазольной системы к ароматическому кольцу приводит к снижению до 30-40 % антидотной активности Zn-комплексов на их основе. Выявлена высокая защитная активность при остром ингаляционном отравлении монооксидом углерода, диоксидом азота, гипобарической и гипоксической гипоксий комплексов Zn- солей органических (ацетаты, сукцинаты, аскорбаты, метилбензоксиацетаты) и неорганических (хлориды) кислот с производными 1-винилимидазола.

Нами впервые обнаружено, что соединение бис-(1-винилимидазол)цинкдиацетат (условное название АЦИЗОЛ, I) в дозе 60 мг/кг обладает хорошей переносимостью и высокой эффективностью при отравлениях CO, а также является эффективным антигипоксантом при кислородной недостаточности. Антидотное действие АЦИЗОЛа

при отравлении СО связано с его способностью уменьшать относительное сродство гемоглобина к монооксиду углерода, что проявляется в уменьшении константы Дугласа и ускорении элиминации СО из организма. Под влиянием АЦИЗОЛа повышается сродство гемоглобина к кислороду и происходит сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина влево. АЦИЗОЛ как антигипоксикант способен защитить при низком парциальном давлении кислорода в окружающей среде и недостаточной оксигенации гемоглобина. АЦИЗОЛ повышает устойчивость к гипоксии органов, наиболее чувствительных к недостатку кислорода (головной мозг, миокард, печень). Содержащийся в АЦИЗОЛе цинк, устраняя его дефицит в организме, нормализует каскады метаболических процессов, связанных с работой цинк-зависимых ферментных систем, и может быть использован при лечении цинк-дефицитных состояний (болезнь Прасада, иммунодефициты, алергодерматозы и др.). В результате клинических испытаний АЦИЗОЛа установлена его высокая эффективность как средства для лечения и профилактики псориаза. Препарат АЦИЗОЛ является самым мощным противогипоксическим средством в мире и рекомендован к применению в медицинской практике как антидот против острых отравлений смертельными дозами монооксида углерода и другими продуктами горения (регистрационное удостоверение Р № 001936/01-2002 от 02.12.2002 г., ФСП на субстанцию препарата 42-0409-2691-02).



На основе кобальтового комплекса с 1-винилимидазолом [тетра-(1-винилимидазол)кобальтдихлорид, II] в институте разрабатывается новый оригинальный стимулятор кроветворения широкого спектра действия КОБАЗОЛ, обладающий эритро- и лейкопоэзстимулирующим, иммуномодулирующим и антибактериальным действием, приближающийся по механизму действия к естественным стимуляторам кроветворения и превосходящий по эффективности железосодержащие препараты, витамин В₁₂, лейкоген. Для КОБАЗОЛа полностью закончены доклинические

испытания, разработаны ВФС на субстанцию (№42-28-86-97) и его лекформу – 2 % водного раствора в ампулах по 1 мл (№42-28-87-97). Согласно решению ФК МЗ РФ проведены клинические испытания КОБАЗОЛа в клиниках Иркутского региона и разработаны методические рекомендации для его использования в медицинской практике в качестве перспективного метода лечения различных видов анемий (постгеморрагические, железодефицитные, анемии, резистентные к препаратам железа, а также цитотоксические и постлучевые лейкопении). Создание такого отечественного гемостимулятора крайне актуально, поскольку анемические состояния организма представляют значительную проблему современной медицины, что обусловлено высокой частотой этого заболевания и способностью данного синдрома влиять на течение основного заболевания.

Оригинальные, простые и экономически выгодные технологии получения АЦИЗОЛа и КОБАЗОЛа, разработанные в ИРИХ СО РАН, характеризуются патентной чистотой и отсутствием за рубежом аналогов по структуре и действию.

Испытания Zn-, Ni- и Co-комплексов на основе 1-винильных производных имидазола, 2,2'-биимидазолила, 2-гидрокси метилимидазола и бензимидазола выявили у них достаточно высокую радиозащитную активность (30-50 %), которая, в зависимости от природы металла, изменяется в последовательности Ni > Co > Zn.

Металлокомплексы Cd²⁺, Pt²⁺, Pt⁴⁺, Pd²⁺ с 1-винилимидазолом, 1-винил-2-оксиметилимидазолом и сополимера 1-винилимидазола с 1-винил-2-пирролидоном проявили противоопухолевую активность. Испытания ионного Cd-комплекса с 1-винил-2-гидрокси метилимидазолом свидетельствуют об его антиметастатическом эффекте на метастазирующих опухолях меланомы В-16 и карциномы ЛЛ.

Введение винильной группы в структуру дибазола позволило получить новое физиологически активное соединение 1-винил-2-бензилбензимидазол гидрохлорид, обладающее противосудорожным действием и препятствующее развитию мышечной утомляемости. Эти данные, а также отсутствие миорелаксантных свойств указывают на перспективность применения винильного производного дибазола как анксиолитического средства с мягким седативным действием.

В качестве перспективных синтонов для создания биологически активных соединений нами за последнее время разработаны удобные методы синтеза 1-алленильных и пропенильных производных азолов и их металлокомплексов.

ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ НА ОСНОВЕ СОЕДИНЕНИЙ ВИСМУТА

Юхин Ю.М., Дамина Т.В., Афолина Л.И., Бохонов Б.Б., Логутенко О.А.,
Апарнев А.И., Удалова Т.А., Евсеенко В.И.

Институт химии твердого тела и механохимии СО РАН, г.Новосибирск

E-mail: yukhin@solid.nsc.ru

Проведено сравнение способов синтеза соединений висмута для медицины: нитрата висмута основного (Викалин, Викаир), тартрата (Трепол), галлата (Дерматол), субсалицилата (Бисантол, Десмол), висмут-калий-аммоний цитрата (Де-нол), ранитидин – цитрата висмута (Пилорид) и показана целесообразность использования процессов гидролиза и гетерогенных реакций твердое – раствор для синтеза данных соединений высокой чистоты и реакционной способности.

В настоящее время в России и за рубежом широкое применение в медицине находят соединения висмута высокой чистоты и реакционной способности: основной и средний нитраты, основные карбонат, салицилат, тартрат, галлат, трибромфенолят, цитрат висмута [1-4]. Данные соединения используются в качестве субстанций при синтезе лекарственных препаратов "Викалин", "Викаир", "Ксероформ", "Дерматол", "Бисмоверол", "Бийохинол", "Де-нол", "Трибимол", "Телен", "Десмол", "Пилорид" и др. Особое внимание при этом уделяют новым висмутсодержащим препаратам "Де-Нол" и его аналогу "Трибимол", выпускаемым фирмами "Гис-Брокадес" Нидерланды, "Ваве Интернационал" Индия, "Эддер Фармацевтикелс" ЛТД Индия, "Яманучи Юроп" Япония, а также препарату Десмол, производимому компанией Лэбораториз. ИНК, США. Данные препараты относятся к числу наиболее эффективных противоязвенных препаратов. Фармакологически активной частью препарата «Де-нол» является коллоидный субцитрат, а препарата «Десмол» - субсалицилат висмута. Наряду с препаратом "Де-нол" в последнее время широко используется в лечебной практике препарат "Пилорид", фармакологически активной частью которого является ранитидин-цитрат-висмута, выпускаемый компаниями Glaxo Wellcome Operations (Великобритания), Tritec (USA) Pylorisin. Данное соединение сочетает антисекреторные эффекты ранитидина, а также гастропротективные и бактерицидные свойства соединений висмута в отношении *Helicobacter Pylory*.

Соединения висмута получают из металла марки Ви 1, согласно ГОСТ 10928 содержание висмута в котором составляет не менее 97,7 %, а примесных металлов не

более (в %): свинец – 2,0; цинк – $5 \cdot 10^{-3}$; железо – $5 \cdot 10^{-3}$; сурьма – $5 \cdot 10^{-3}$; медь – $1 \cdot 10^{-2}$; серебро – $1,8 \cdot 10^{-1}$; мышьяк – $3 \cdot 10^{-4}$; теллур – $1 \cdot 10^{-4}$. Синтез основан на осаждении соединений висмута из нитратных растворов. Недостатки существующей схемы синтеза соединений висмута - выделение токсичных оксидов азота на стадии получения висмутсодержащих нитратных растворов, сложность получения продуктов необходимой чистоты при гидролитической переработке и длительность процесса очистки.

Показано, что для получения растворов солей висмута из металлического висмута целесообразно предварительно переводить висмут в оксид с последующим его растворением в минеральных кислотах. Перевод металла в оксид позволяет в два раза снизить расход азотной кислоты на стадии получения растворов нитрата висмута и устранить выделение в атмосферу токсичных оксидов азота.

В литературе описано более двадцати нитратов висмута (III) основных. При этом соединению, используемому в медицине, в ранней литературе приписывали состав $5\text{Bi}_2\text{O}_3 \cdot 4 \text{N}_2\text{O}_5 \cdot 9 \text{H}_2\text{O}$. По данным фирм “Sigma” и ”Aldrich” США это соединение имеет состав, соответственно, $4\text{Bi}(\text{NO}_3)(\text{OH})_2 \cdot \text{BiO}(\text{OH})$ и $\text{BiONO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$. В монографии указано, что данное соединение представляет собой смесь $\text{Bi}(\text{NO}_3)(\text{OH})_2$, BiONO_3 и $\text{BiO}(\text{OH})$. В регистре лекарственных средств России [2] данному соединению приписан состав $\text{Bi}_5\text{O}(\text{OH})_9(\text{NO}_3)_4$ (CAS 1304-85-4) с расшифровкой, что это смесь BiONO_3 , $\text{Bi}(\text{NO}_3)(\text{OH})_2$, BiOOH . Однако, рентгенографические исследования свидетельствуют, что фармакопейный препарат является индивидуальным соединением и представляет собой оксогидроксонитрат висмута состава $[\text{Bi}_6\text{O}_5(\text{OH})_3](\text{NO}_3)_5 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$. По данным Лазарини [5], катион соединения представляет собой две клеткоподобные группы $[\text{Bi}_6\text{O}_5(\text{OH})_3]^{5+}$, симметрично связанные двумя мостиковыми атомами кислорода с анионами NO_3^- и молекулами воды. Молекулярная масса данного соединения составляет 1748,97, а массовая доля висмута оксида (Bi_2O_3) – 79,93 %, что согласуется с требованиями фармакопейной статьи ФС 42-2374-98. В работе [4] показана целесообразность его получения из металлического висмута путём гидролитической очистки висмута добавлением к нитратному раствору воды или раствора карбоната аммония при pH 0,55-1,0 и температуре процесса не менее 50 °С, с последующей промывкой осадка водой и сушкой продукта при 80-120 °С.

Цитрат висмута (III) используется для приготовления противоязвенных лекарственных препаратов, а также питательных сред при производстве бактериальных препаратов. Показано, что цитрат висмута (III) состава $\text{BiC}_6\text{H}_5\text{O}_7$ целесообразно

синтезировать как в лабораторных, так и в промышленных условиях осаждением из растворов нитрата висмута (III) добавлением раствора лимонной кислоты в области значений pH 0.1-0.7 при температуре процесса 60 ± 10 °C. Термическое разложение нитрата висмута (III) протекает при температуре выше 200 °C, что позволяет осуществлять его сушку при повышенной температуре.

Висмут (III) галловокислый основной широко применяется в виде лекарственного препарата «Дерматол». Проведенные исследования свидетельствуют о целесообразности его синтеза добавлением раствора нитрата висмута в раствор галловой кислоты при молярном отношении галловой кислоты к висмуту, равном 1,0-1,2, и концентрации свободной азотной кислоты в растворе 0,1-0,6 моль/л. Установлено, что удельная поверхность продукта в зависимости от температуры процесса и pH раствора может принимать значения от 1,5 до 25,0 м²/г.

Показано, что дитартрат висмута состава $[\text{Bi}(\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_6)(\text{C}_4\text{H}_5\text{O}_6)] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ целесообразно синтезировать осаждением из висмутсодержащих нитратных растворов добавлением винной кислоты при молярном соотношении тартрат-ионов и Bi(III) в растворе не менее 2, концентрации ионов H^+ 0,4-0,5 моль·л⁻¹ и температуре процесса 22 ± 3 °C. Установлено, что при соотношении тартрат-ионов и висмута (III) в растворе, равном 1, висмут осаждается в виде нитротриакватартрата состава $[\text{Bi}(\text{NO}_3)(\text{H}_2\text{O})_3] \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_6$, а при его осаждении тартратом натрия образуются натрийсодержащие тартраты.

Гидролитическая переработка висмутсодержащих нитратных растворов позволяет эффективно очищать висмут от основных примесных металлов при его осаждении в виде оксогидроксонитрата. При этом появляется возможность использовать реакции типа твердое – раствор в синтезе соединений висмута высокой чистоты для медицины. Данные по взаимодействию оксогидроксонитрата висмута состава $[\text{Bi}_6\text{O}_5(\text{OH})_3](\text{NO}_3)_5 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ с растворами азотной кислоты различной концентрации свидетельствуют, что нитрат висмута (III) пентаводный $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, который используется в медицине при синтезе его соединений, может быть получен, минуя стадию упаривания висмутсодержащих нитратных растворов, путем обработки оксогидроксонитрата висмута раствором азотной кислоты при концентрации свободной кислоты в растворе ≥ 1.7 моль. При этом устраняется операция упаривания висмутсодержащего азотнокислого раствора, которая связана с выделением оксидов азота. Показана также целесообразность синтеза моногидрата оксогаллата висмута

состава $C_2H_2(OH)_3COOBiO \cdot H_2O$ и дитартрата висмута состава $[Bi(C_4H_4O_6)(C_4H_5O_6)] \cdot 3H_2O$ высокой чистоты по реакции: твердый оксогидроксонитрат висмута – раствор галловой или винной кислоты.

В последние годы на рынки поступил новый висмутовый препарат «Де-Нол» и его аналог «Трибимол», выпускаемые фирмами "Гис-Брокадес" (Нидерланды), "Ваве Интернационал" (Индия), "Эддер Фармацевтикелс" (ЛТД Индия), "Яманучи Юроп" (Япония). Данный препарат, согласно мнению гастроэнтерологов, относится к числу наиболее эффективных противоязвенных препаратов и должен присутствовать в комплексной терапии практически каждого больного язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. Фармакологически активной частью препарата является висмут-калий-аммоний-цитрат. Разработана технология синтеза висмут-калий-аммоний-цитрата (Вискалцитрата) - субстанции для производства отечественных высокоэффективных противоязвенных препаратов типа "Де-Нол", "Трибимол", "Пилорид", которая состоит из стадии синтеза висмута нитрата основного фармакопейного, последующего перевода его в цитрат при обработке с раствором лимонной кислоты, растворением цитрата висмута в водном растворе гидроксида калия в присутствии лимонной кислоты и аммиака с последующим разбавлением полученного раствора водой или его распылительной сушкой. При этом удается в два раза сократить расход азотной кислоты и устранить выделение в атмосферу токсичных оксидов азота, эффективно очищать висмут от примесных металлов осаждением его в виде оксогидроксонитрата состава $[Bi_6O_5(OH)_3](NO_3)_5 \cdot 3H_2O$, получать продукт с высокой реакционной способностью и отказаться от использования этилового спирта на стадии таблетирования лекарственной формы.

Литература

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. В двух частях. Ч.1. М.: Новая волна, 1996. 736 с.
2. Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств. Ежегодный сборник РЛС. 2000. Вып. 9. 1504 с.
3. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. В двух частях. Ч.2. Специальная фармацевтическая химия. Пятигорск. 1996. 608 с.
4. Юхин Ю.М., Михайлов Ю.И. Химия висмутовых соединений и материалов. Новосибирск: Издательство СО РАН. 2001. 360 с.
5. Lazarini F. The Crystal Structure of Bismuth Basic Nitrate, $[Bi_6O_5(OH)_3](NO_3)_5 \cdot 3H_2O$ // Acta Crystallogr. 1978. V. B 34. N 11. P. 3169-3173.

**МОЛЕКУЛЯРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ И НАПРАВЛЕННЫЙ СИНТЕЗ
ПРЕПАРАТОВ ОБЛАДАЮЩИХ ЭФФЕКТИВНЫМИ СВОЙСТВАМИ
ДЕМЕТИЛИРОВАНИЯ И ДЕТОКСИКАЦИИ В ВОДНОЙ СРЕДЕ И
ЛИПИДНЫХ РАСТВОРАХ**

Шагун В.А., Смирнов В.И., Шевченко С.Г., Фролов Ю.Л.

Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, Иркутск

E-mail: shagun@irioch.irk.ru

На основе модельного анализа процесса комплексообразования полигидратированного монометилового катиона ртути с неорганическими лигандами типа ($X = Cl, Br, I, HO, HS, HSe$) выделены факторы, определяющие прочность $Hg-X$ – связывания и разрыхление связи $Hg-Me$. Одним из основных является степень стабилизации $5d$ – уровня ртути под влиянием лиганда, которая приводит к уменьшению ее донорных свойств. На основании полученных результатов проведен анализ органических лигандов типа RS и RSe , с широким варьированием свойств R . Получена зависимость термодинамических и кинетических характеристик процесса деметилирования от степени стабилизации $5d$ – уровня сольватированной метилртути. Выделены наиболее перспективные радикалы.

Сольватированный монометилловый катион ртути $MeHg(I)$ относится к числу наиболее экотоксичных форм трансформации ртути и ее неорганических соединений [1]. Катион благодаря уникальному взаимодействию с сольватным окружением является более устойчивым к комплексообразованию соединением, чем катионы других металлов [2]. Это свойство предопределяет его высокое время жизни и, как следствие, высокую проникающую способность через белково-фосфолипидные мембраны в клетку по механизму катионного транспорта. В этой связи исследования механизмов комплексообразования метилртути является определяющим для конструирования новых лекарственных препаратов.

В данной работе проведено квантовохимическое исследование эффектов комплексообразования сольватированной метилртути с противоионами неорганического ряда лигандов: $X = Cl, Br, I, HO, HS, HSe$. На основании полученных результатов, методами молекулярного моделирования выделены органические серу – (селен) и галогенсодержащие соединения, способные повысить термодинамическую и кинетическую вероятность процессов деметилирования метилртути. Учитывая характер электронных оболочек атомов, входящих в рассматриваемые системы, был использован метод $B3LYP$ с базисом $LANL2DZ$ программного комплекса $GAUSSIAN-98$.

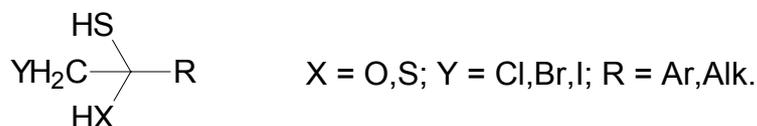
Алгоритм исследования потенциальной поверхности комплексообразования (I) с неорганическими анионными лигандами включал в себя расчет газофазных структур типа Me-Hg-X. После чего конструировалось полигидратное окружение из шести молекул воды и исследовались термодинамические и кинетические параметры перехода комплекса Me-Hg-X в сольваторазделенное состояние: катион метилртути и анион лиганда. С использованием полученных результатов конструировались соединения, способные образовывать прочные координационные связи с атомом ртути и приводить к низко барьерному вытеснению метильного радикала во внешнесферное сольватное окружение.

Образование полигидратного окружения у галогенсодержащих комплексов приводит к резкой поляризации связи Hg-Hal за счет донирования ближнесферным гидратным окружением атома галогена и обратным донированием атомом ртути полигидратного окружения. Такое взаимодействие комплексов с сольватной оболочкой приводит к тому, что связь Hg-Hal, несмотря на сильное повышение ее полярности, не упрочняется, а происходит ее разрыхление, которое увеличивается с ростом атомного номера галогена. Влияние полигидратного окружения в меньшей степени сказывается на прочности связи Hg-Me, разрыхление которой, в отличие от связи Hg-Hal, увеличивается с уменьшением атомного номера галогена. Этот факт может свидетельствовать об увеличении вероятности процессов деметилирования I под действием галогенид – ионов в водных средах в ряду: I, Br и Cl. Изменение относительной устойчивости связанных и сольваторазделенных хлорсодержащих комплексов составляет 87.9 кДж/моль в пользу связанного состояния. Относительная стабильность связанного состояния понижается при переходе к полигидратированным бром и иод - содержащим структурам (соответственно, 28.0 и 15.0 кДж/моль). Энергия активации перехода понижается с ростом атомного номера галогена и составляет, соответственно, 97.4, 67.1 и 49.8 кДж/моль для Cl, Br и I – содержащих кластеров. В кластерах с участием гидроксид – анионов, в отличие от галогенсодержащих аналогов равновесие сдвинуто в сторону сольваторазделенного состояния, которое немного предпочтительнее связанного состояния (8.0 кДж/моль). Анализ электронных характеристик комплекса показал, что гидроксид – группа является наиболее сильным акцептором по отношению к сольватному окружению среди рассматриваемых комплексов. Как следствие, атом ртути «вынужден» донировать полигидратное окружение. В результате связь Hg-O является наиболее полярной. Переход в несвязанное состояние происходит не за счет диссоциации связи Hg-O, а за счет

вытеснения гидроксид – аниона из ближнесферного окружения с помощью прототропного сдвига. Действие, оказываемое полигидратным окружением на структурные, электронные и термодинамические характеристики серу и селен содержащих комплексов, отличаются от таковых для кислородсодержащих аналогов. На электронном уровне влияние гетероатомов S и Se приводит к значительному ослаблению донорных свойств атома ртути по отношению к полигидратному окружению и, как следствие, к ослаблению связи метиловой ртути с ближнесферным окружением. Анализ потенциальной поверхности перехода полигидратированных S и Se комплексов в сольваторазделенное состояние указывает на возможность реализации двух градиентных путей. Первый, имеющий более высокий активационный барьер, связан с прямой диссоциацией связи Hg-X и образованием гидратированных аниона HS⁻ или HSe⁻ и монометилового катиона ртути. Энергия активации этого процесса составляет, соответственно, 152.6 и 129.5 кДж/моль для S и Se комплексов. Начальная стадия второго процесса сольваторазделения включает в себя миграцию тиольного или селенового протона к ближайшей молекуле воды и образование полигидратированной ионной пары: катиона гидроксония и метилтио(селено)ртутного аниона. Вероятно, это свойство является «защитным» по отношению к процессу диссоциации комплексов, и по термодинамическим параметрам наиболее благоприятно. Энергия активации прототропного перехода составляет, соответственно, 89.7 и 58.1 кДж/моль для S и Se содержащих кластеров. В результате перегруппировки донорные свойства атома ртути падают, а ее контакт с гидратным окружением ослабевает. В целом по относительной устойчивости связанные серу и селен содержащие кластеры превосходят сольваторазделенные состояния, соответственно, на 43.3 и 54.6 кДж/моль. Таким образом, S и Se содержащие кластеры, в отличие от кислородного аналога, по термодинамическому контролю с большей вероятностью находятся в связанном состоянии.

Полученные результаты показывают, что среди рассмотренных соединений, содержащих активные анионные центры, способные ингибировать монометиловый катион ртути за счет образования комплекса содержащего Hg-X – связь, ингибиторные свойства возрастают в ряду: HO⁻ << I⁻ < Br⁻ < HS⁻ < HSe⁻ < Cl⁻. Прочность связи Hg-Me в связанных кластерах меняется иным образом, повышаясь в ряду: HS ≈ HSe < I < Br < Cl << HO⁻. Первая зависимость симбатна величине расщепления 5d – уровней атома ртути на d_γ и d_ε, вторая антибатна относительной стабилизации d_γ – подуровней.

Среди проанализированных нами органических соединений наиболее перспективными к комплексообразованию, с последующим низко барьерным деметилированием (I), являются представители недавно синтезированных воднорастворимых галогенсодержащих гем-дитиолов и гем-ол-тиолов [3,4]:



Модельное исследование механизма комплексообразования 1-галоген-2-органилэтен-2,2-дитиола (X = S, Y = Cl, R = Ph) с монометиловой ртутью, сольватированной шестью молекулами воды, дает энергию стабилизации комплекса по сравнению с сольваторазделенным состоянием, в 169 кДж/моль. Энергия диссоциации связи Hg-Me в полученном кластере не превышает 18 кДж/моль. В результате деметилирования термодинамическая стабильность кластера повышается на 34 кДж/моль, и полная теплота реакции составляет величину 203 кДж/моль. Еще более высокое значение теплоты реакции деметилирования получено для гипотетического селенового аналога (X = Se, Y = Cl, R = Ph; ΔH = 263 кДж/моль). Полученные данные указывают на высокую перспективность проведения исследований в области получения новых препаратов, обладающих высокими свойствами деметилирования и детоксикации среди геминальных кислород, серу и селен содержащих органических соединений.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 02-05-64813).

Литература

1. Кузубова Л.И., Шуваева О.В., Аношин Г.Н. Метилртуть в окружающей среде. Распространение, образование в природе, методы определения. Серия «Экология», Аналитический обзор. 59. -Новосибирск: ГПНТБ СО РАН СССР, 2000. -88 с.
2. Шагун В. А., Шевченко С. Г., Фролов Ю. Л. // ЖСХ -2003. -44. -№5 –С. 805-810.
3. Шагун Л.Г., Дабижа О.Н., Шагун В.А., Воронков М.Г., Сарапулова Г.И., Албанов А.И., Тимохина Л.В. // ЖОХ. -2000. -70. -Вып.6. С. 983-986.
4. Шагун Л.Г., Дорофеев И.А., Ермолюк Л.П., Воронков М.Г. // ЖОрХ. -2001. -37. - Вып.9. С. 1273-1275.

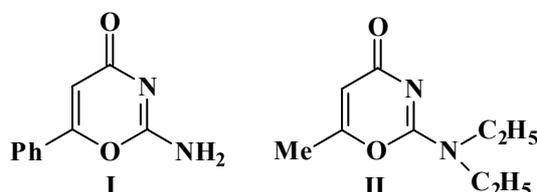
СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ 2-АМИНО-1,3-ОКСАЗИН-4-ОНА С ПРАКТИЧЕСКИ ПОЛЕЗНЫМИ СВОЙСТВАМИ ДЛЯ МЕДИЦИНЫ

Некрасов Д.Д.

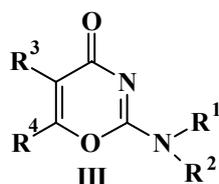
Пермский государственный университет, Пермь

E-mail: cheminst@mpm.ru

Из патентной литературы известно, что 2-амино-6-фенил-1,3-оксазин-4-он (I) используется как полупродукт в синтезе производных урацила, применяющихся в качестве противовоспалительных и противоартритных средств [1].

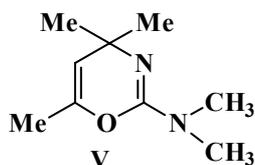


Получают I взаимодействием сульфата метилтиоизомиочевины с этилбензоилацетатом. На основе реакции 2,2,5-триметил-6-фенил-1,3-диоксин-4-она с диэтилцианамидом Като Т. предложил способ получения производных 2-амино-1,3-оксазин-4-она (II). Указывается, что эти соединения используются в качестве полупродуктов для получения пестицидов и лекарственных препаратов [2]. В японском патенте [3] сообщается об иммуномоделирующих свойствах аминоксазинов III.

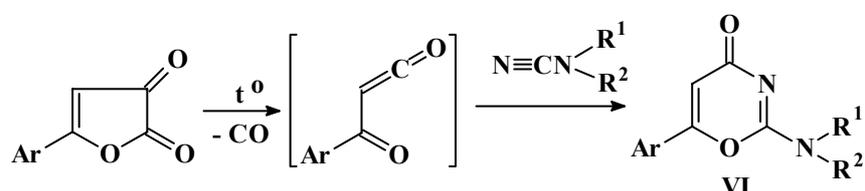


$R^1 = \text{Alk}; R^2 = \text{Alk, Ar}; R^3 = \text{H, Alk, Ph}; R^4 = \text{H, Alk, Hal}$

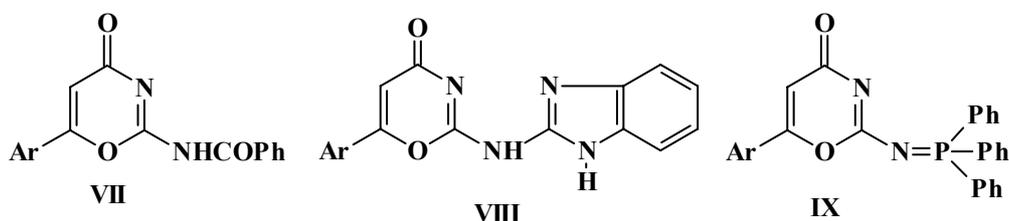
У близкого по структуре 4,4,6-триметил-2-диметиламино-1,3-оксазина (IV) выявлено выраженное радиозащитное действие [4].



Нами на основе реакции 5-арил-2,3-дигидрофуран-2,3-дионов с диалкилцианамидами разработан способ синтеза 2-диалкиламинозамещенных-1,3-оксазин-4-онов (VI) [5], у которых обнаружена умеренная анальгетическая [6] и транквилизирующая активность [7].

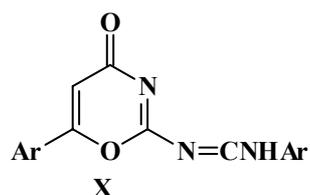


Позднее на основе этой реакции с бензоилцианамидом, бензимидазолцианамидом и N-цианотрифенилфосфинимином были получены соответствующие оксазины VII [8], VIII [9] и IX [10], которые фармакологическую активность не проявили.



Квантовохимическими методами изучено влияние электронных факторов на протекание данной реакции [11]. Методом РСА установлено пространственное расположение заместителей в молекуле IX [12], что имеет значение для установления механизма биологической активности в данном ряду [13]. Экспериментальные данные и квантовохимические расчеты показали, что исследованная реакция относится по классификации Сузмана к малоизученной реакции Дильса-Альдера с инверсией электронного влияния в аддендах.

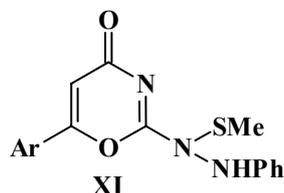
На основе выявленных закономерностей было показано, что в реакцию с ароилкетенами могут вступать не только цианамиды, но и цианамидины [14]. Этим методом были получены оксазины (X), которые проявили анальгетическую [15] и противовоспалительную [16] активности. Установлено влияние заместителей на силу эффекта [17].



Наши исследования показали, что применение 2-замещенных-1,3-оксазин-4-онов в виде солей приводит к значительному усилению фармакологической активности [17].

По-видимому, физиологическое действие этого типа соединений на организм связано с перегруппировкой их в кислой среде в производные урацила.

Использование в реакции с фурандионами N-циано-S-метилизотиомочевины привело к образованию оксазинонов (X) [18]. Проводится скрининг этих соединений.



Низкая токсичность изученных оксазинонов, широкий спектр биологического действия и достаточно высокая фармакологическая активность, превосходящая активность применяемых в настоящее время в медицине лекарственных препаратов, делает возможным использование их в фармации при лечении заболеваний с указанными симптомами.

Литература

1. H.I.Sculnic, H.W.Smith, R.I.Smith, W.Werenga USA Pat. 4495349; Chem. Abstr., 102, 185093 (1985).
2. T.Kato. Jpn. Pat. 59-172482; Chem. 102, 95660 (1985).
3. Sankyo Co, Ltd. Jpn. Pat. 8235515, Chem. Abstr. 97, 150761 (1982).
4. Ильюченко Т.Ю., Фригидова Л.М., Шадурский и др. Фармакология и токсикология. 42, 643 (1979).
5. А.с. 950721 (СССР). Андрейчиков Ю.С., Некрасов Д.Д., Питиримова С.Г. Б.И. 1982, № 30.
6. А.с. 1112747 (СССР). Андрейчиков Ю.С., Некрасов Д.Д., Семякина Н.В., Залесов В.С. Б.И. 1996, № 10.
7. А.с. 1088317 (СССР). Андрейчиков Ю.С., Некрасов Д.Д., Баргтейл Б.А., Залесов В.С. Б.И. 1996, № 10.
8. Андрейчиков Ю.С., Некрасов Д.Д. ХГС, 166 (1985).
9. Андрейчиков Ю.С., Некрасов Д.Д. ЖОрХ, 24, 2237 (1988).
10. Некрасов Д.Д., Андрейчиков Ю.С. ЖОрХ, 28, 1319 (1992).
11. Некрасов Д.Д., Шуров С.Н. Материалы междунар. конф. «Перспективы развития естественных наук в высшей школе». Пермь. 2001, Т.1. С.56-60.
12. Алиев З.Г., Некрасов Д.Д., Атовмян Л.О. Журн. Структ. Хим. Ч. 1, 1293 (2000).
13. Некрасов Д.Д., Андрейчиков Ю.С., Руденко М.А., Колла В.Э. Хим.-фарм. Журн., 38 (1991).
14. А.с. 1299106 (СССР). Андрейчиков Ю.С., Некрасов Д.Д. Б.И. 1991 № 21.
15. А.с. 1282494 (СССР). Андрейчиков Ю.С., Некрасов Д.Д., Руденко М.А., Залесов В.С., Колла В.Э. и др. Б.И. 1991, № 21.
16. А.с. 1302659 (СССР). Те же. Б.И. 1991, № 21.
17. Некрасов Д.Д. ХГС. 291 (2001).
18. Некрасов Д.Д., Шуров С.Н. ХГС. 2003, рег. № В 35/03, в печати.
19. Работа выполнена при финансовой поддержке Федеральной Целевой Программы «Интеграция науки и высшего образования России» (проект № ИО 573/1343).

ВОЗМОЖНОСТИ РАЗВИТИЯ ФАРМИНДУСТРИИ НА ЗАПАДНОМ УРАЛЕ

Панцуркин В.И.

Пермская государственная фармацевтическая академия, Пермь

E-mail: perm@pfa.ru

В развитых странах мира фармацевтическая индустрия по прибыли уступает лишь могущественным концернам военно-промышленного комплекса и топливно-энергетических отраслей. Объем фармацевтической продукции России значительно уступает развитым странам мира. Ограниченный и морально устаревший арсенал отечественных лекарственных средств открывает дорогу дорогим и далеко не всегда доступным для малоимущего населения импортным препаратам. Сравнительный анализ ассортимента лекарственных средств по основным фармакотерапевтическим группам показывает, что лекарства отечественного производства занимают в нем в настоящее время лишь около 31 процента, обеспечение населения России эффективными отечественными доступными лекарственными средствами по своей остроте является вопросом жизненной необходимости.

Фарминдустрия - это «клад», который необходимо развивать, и в перспективе с ее продукцией выходить на мировой рынок. Нефть и газ, на которых в настоящее время живет Россия, не беспредельны. И о будущем нужно думать уже сегодня. Надо сказать, что в России фармацевтическая деятельность далеко не у всех руководителей вызывает положительные эмоции. С одной стороны - непонимание этой сферы деятельности, с другой - несерьезное к ней отношение, сохранившееся с советских времен. Популистская ценовая политика на фармпрепараты в бывшем СССР, недостаточное внимание к совершенствованию и обеспечению конкурентноспособности отечественных лекарственных средств породили пренебрежительное отношение к отечественной фарминдустрии в целом. В бытность СССР руководители страны предпочитали вкладывать средства в строительство химфармзаводов в странах СЭВ, в то время как российские предприятия владели жалкое существование на уровне демидовских времен. И сейчас Россия пожинает плоды такого извращенного понимания этой проблемы.

Ясно, что подъем страны возможен только с подъемом ее экономики, одной из отраслей которой и является, в частности, химико-фармацевтическая промышленность. На прошедшей 30-31 марта 2004 г. Всероссийской конференции «Российская фармацевтическая промышленность. Сегодня и завтра», организованной компанией

«КСТГрупп» («Фармацевтический вестник», № 12 (333) от 6.04.04 г.), специалисты разных ведомств анализировали состояние и перспективы развития отечественного фармпроизводства. Объясняя срочную необходимость принятия в России Национальной лекарственной доктрины (НДЛ), председатель Комитета ТПП России по развитию биологической и медицинской промышленности В.Л.Хайкин назвал положение в отечественном производственном секторе и лекарственном обеспечении населения «в целом тревожным». Лечебные учреждения не обеспечиваются полностью эффективными лекарственными препаратами, остро стоит проблема доступности лекарственных средств (ЛС) для многих потребителей. Российские производители выпускают, в основном, устаревшие, дешевые и малоэффективные ЛС, а значит, лидерами фармрынка не являются. По мнению акад. А.И.Арчакова в экономически развитых странах результаты фундаментальной науки востребованы, на биологическом и медицинском рынках они превратились в товар. Конечно, развитие науки требует средств. К примеру, один Национальный институт здоровья США выделяет на эти цели 27 млрд долл. Весь мировой рынок ЛС в своем развитии подчиняется единой логике, согласно которой и российской науке нужно идти по пути поиска новых субстанций и на их основе создавать новые ЛС.

Какие же возможности развития фарминдустрии на Западном Урале? В Прикамье имеются предприятия, выпускающие медицинскую продукцию: НПО «Биомед», ЗАО «Медисорб», ГФП ГОУП «Пермфармация». Однако, на мой взгляд, это зародыши того, что в перспективе можно создать в Пермском крае. Фарминдустрия в Прикамье возможна и, более того, для её развития есть все необходимые условия: мощный научный потенциал, развитая химическая инфраструктура, трудовые ресурсы. В университете, фармакадемии, сельхозакадемии, педуниверситете имеется мощная экспериментальная синтетическая база, которая в плане отбора и разработки перспективных для практики соединений пока практически не используется. Имеются медицинские и биологические научные центры - медакадемия и ее клиническая база, фармакадемия, ЕНИ при ПГУ, ветеринарный факультет сельхозакадемии, ветеринарные лечебные центры, ветеринарный факультет военного училища МВД РФ, которые смогли бы проводить биологическую оценку синтезируемых соединений. Совместными усилиями синтетиков и фармакологов на взаимовыгодных условиях и при соблюдении авторских прав возможно проведение работ по отбору и доведению до практики новых перспективных синтезированных соединений. Для этого нужен межвузовский координирующий орган, наделенный соответствующими полномочиями и укомплектованный профессиональными специалистами. При этом химиков-синтетиков нацелить на направленный поиск фармакологически активных соединений,

премируя их за синтез соединений, отобранных для внедрения в практику. Естественно, отбор соединений для внедрения в практику должна проводить созданная для этого профессиональная экспертная комиссия при межвузовском органе, контролирующем ход внедрения.

И прецедент в Перми уже есть! Это создание нового отечественного местного анестетика анилокаина. Важным обстоятельством доведения анилокаина до практики является специфика фармакадемии, где он впервые был синтезирован, фармакологически апробирован и рекомендован для внедрения в практику. Фармакадемия - это комплекс кафедр и специалистов, позволяющих исследовать соединения по нужным параметрам и, соответственно, разрабатывать необходимую научно-техническую документацию. И этот потенциал (помимо подготовки студентов) с большей отдачей при соответствующей материальной поддержке можно было бы с успехом использовать и для работ по внедрению новых соединений в практику. При этом необходимо предусмотреть возможность отчисления определенного процента средств предприятий-производителей на научные исследования. О том, что это во сто крат окупится, говорить не приходится.

В г. Перми имеется институт по разработке полимерных материалов, где можно разработать и производить соответствующую времени упаковку для фармпрепаратов. Сылвенский стекольный завод, ищущий работу, можно использовать для производства фармацевтической стеклотары и ампул, машиностроительные предприятия - для производства современных тонких инъекционных игл и карпул. В г. Краснокамске производят техническую натрийкарбоксиметилцеллюлозу (NaКМЦ). Доочистив её, можно получить нужный продукт для основы лекарственных средств, которую Россия в настоящее время закупает за рубежом.

Чтобы проводить все это в жизнь и сказанное не было очередным сотрясением воздуха, нужен соответствующий орган, наделенный необходимыми полномочиями и обязанностями...

О социальной значимости развития фарминдустрии и говорить не приходится. Население получит эффективные и доступные ЛС и это будет истинная забота о населении. Возможность развития фарминдустрии позволит создать новые рабочие места, активизируется научно-исследовательская работа с ориентировкой на практический результат, а не на «полку». Производимая химфармпродукция насытит не только Пермский край, но и пойдет в другие регионы России и вне ее, пополнятся налоговые отчисления. И нужно только лицом повернуться к этой проблеме.

ПОЛУЧЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ПИЩЕВЫХ И ДРУГИХ ЦЕННЫХ ХИМИЧЕСКИХ ПРОДУКТОВ ПРИ КОМПЛЕКСНОЙ ПЕРЕРАБОТКЕ БИОМАССЫ БЕРЕЗЫ

Кузнецов Б.Н., Тарабанько В.Е., Кузнецова С.А., Данилов В.Г., Левданский В.А.

Институт химии и химической технологии СО РАН,

Красноярский государственный университет

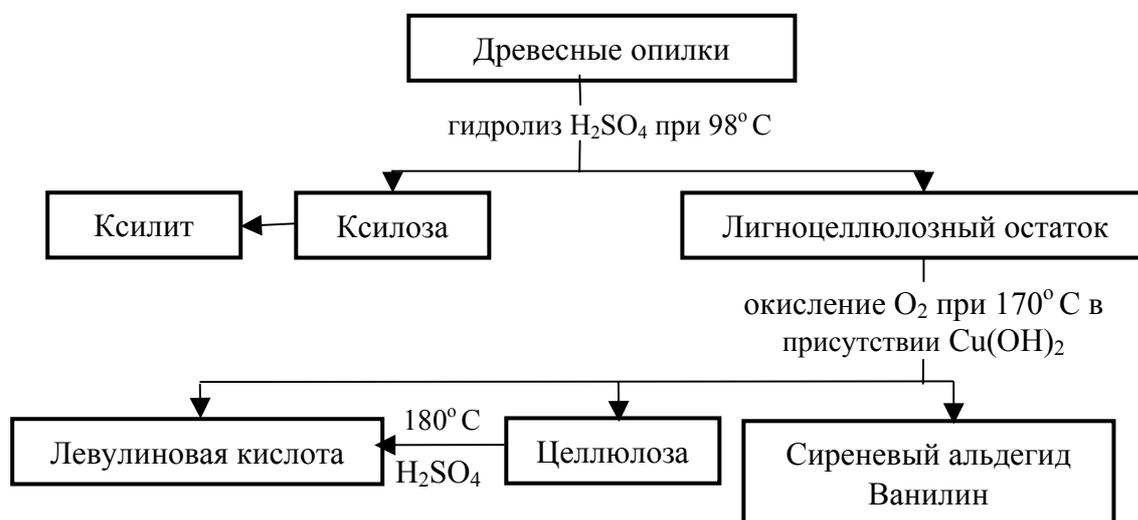
E-mail: bnk@icct.ru

Береза относится к числу основных лесообразующих пород России. Из-за особенностей строения (повышенная плотность) и химического состава (высокое содержание гемицеллюлоз) древесина березы не используется в отечественной целлюлозно-бумажной промышленности и находит лишь ограниченное применение в деревообработке. Однако, древесина и кора березы являются ценным сырьем для получения биологически активных и других востребованных химических продуктов.

В данном сообщении представлены результаты исследований по получению из основных компонентов березовой древесины и коры ценных химических продуктов с использованием каталитических и экстракционных процессов.

Химические продукты из древесины березы

Проведена оптимизация режимных параметров процесса комплексной переработки опилок березовой древесины, который включает стадии кислотного гидролиза гемицеллюлоз древесины с получением ксилозы, окисления лигноцеллюлозного остатка молекулярным кислородом с получением ароматических альдегидов (ванилин, сиреневый альдегид) и целлюлозы, кислотнo-каталитической конверсии целлюлозы в левулиновую кислоту по схеме:



Разработаны эффективные экстракционные способы выделения и разделения ванилина и сиреневого альдегида, использующие доступные и экологически безопасные экстрагенты.

Ксилоза используется для получения ксилита – заменителя сорбита. Мировые масштабы потребления ксилита в пищевой промышленности постоянно возрастают. Ароматические альдегиды применяются в фармацевтической, пищевой и парфюмерной промышленности. В частности, сиреневый альдегид целесообразно использовать для производства триметоприма – основного компонента фармацевтических препаратов бактрим, бисептол и других. Левулиновая кислота может найти широкое применение в пищевой и фармацевтической промышленности, в тонком органическом синтезе, производстве полимеров.

Общая стоимость получаемых из 1 тонны березовой древесины продуктов составляет свыше 3000 долларов США (табл. 1).

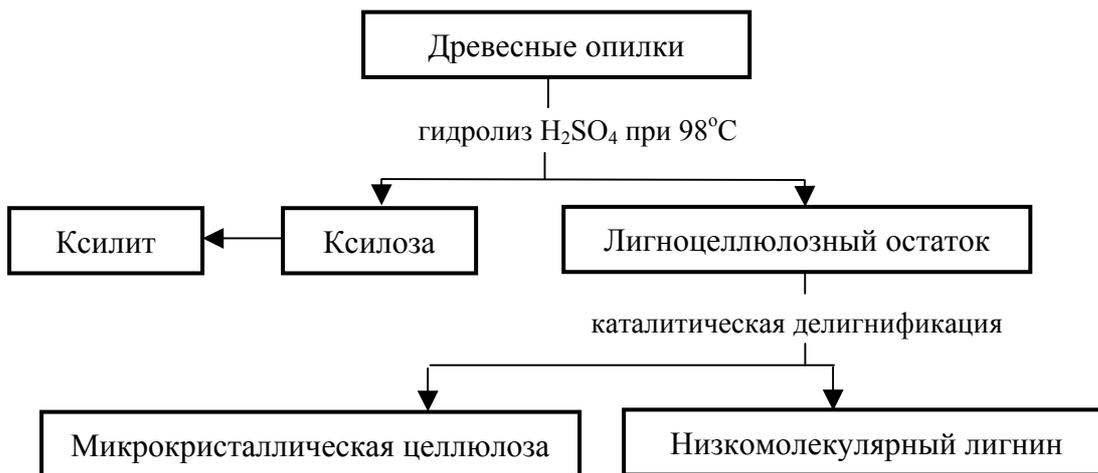
Таблица 1

Выход и стоимость продуктов из 1 тонны древесины березы

Продукт	Цена, \$ за кг	Выход, кг	Стоимость продукта, полученного из 1 т древесины, \$
Ксилоза	4	200-250	800-1000
Ванилин	10-15	10	100-150
Сиреневый альдегид	25-30	40	1000-1200
Левулиновая кислота	10	100	1000

Для сравнения следует отметить, что экспортная цена круглого леса и пиломатериалов составляет от 30 до 100 долларов США за 1 м³. Таким образом, общая стоимость химических продуктов, полученных из 1 тонны березовых опилок (составляет около 3000 долларов) намного превышает стоимость лесопильной продукции из качественных пород древесины.

Другой вариант комплексной переработки березовых опилок включает, наряду со стадией получения ксилозы, стадию каталитической делигнификации лигноцеллюлозного остатка предгидролиза древесины и его сольволиза с получением микрокристаллической целлюлозы (МКЦ) и химически активного низкомолекулярного лигнина по схеме:



Получены сведения о влиянии условий каталитической делигнификации опилок древесины березы в среде уксусная кислота/пероксид водорода (температура, продолжительность, состав реакционной среды, природа катализатора) на выход и состав целлюлозного продукта. Разработан новый органосольвентный метод получения микрокристаллической целлюлозы (МКЦ) из древесных опилок, основанный на каталитической делигнификации березовых опилок смесью уксусная кислота/пероксид водорода при 120-130 °С. Выход МКЦ зависит от условий процесса делигнификации и может достигать 30 % от веса сухой древесины. Согласно данным рентгеновского фазового анализа и Фурье ИК-спектроскопии, структура и состав получаемой из древесных опилок МКЦ соответствует аналогичным характеристикам МКЦ из хлопкового линтера. Преимущества этого метода по сравнению с традиционными технологиями получения МКЦ из древесины обусловлены низкой стоимостью сырья, меньшим числом технологических стадий, более высоким качеством продукта и отсутствием таких экологически опасных реагентов, как соединения серы и хлора. МКЦ находит широкое применение в фармацевтической, пищевой, косметической промышленности, в производстве сорбентов, эмульсий, красок, полимерных покрытий.

Химические продукты из березовой коры

Содержание березовой коры достигает 10-12 % от веса дерева. Береста и луб коры березы имеют различный химический состав, поэтому осуществлялась их отдельная переработка с получением продуктов, указанных в табл. 2.

Из бересты экстрагируется с выходом до 25-30 % масс. биологически активный тритерпеноид – бетулин. Он проявляет антисептическую противоопухолевую, противовирусную и антиоксидантную активность. На основе соединений бетулина разрабатываются новые препараты для лечения вирусных и прочих заболеваний.

Выход продуктов из 1 тонны березовой коры

Продукт	Выход, кг	Потребители
Бетулин	80-90	Фармацевтическая, косметическая, пищевая отрасли
Полифенолы	130-150	Производство дубителей, красителей, антиоксидантов, консервантов
Липиды	15-20	Медицина, производство косметики, кормовых добавок
Энтеросорбенты, биопрепараты, грунты и удобрения	450-500	Медицина, сельское хозяйство, рекреация парков и лесов

После выделения бетулина в бересте остается суберин, продукты конденсации которого могут использоваться в лакокрасочной промышленности. Гидролизом суберина получают жирные кислоты и оксикислоты. Из луба березы извлекаются липиды, дубильные вещества, пищевые красители. Твердый пористый остаток проэкстрагированного луба может использоваться для получения энтеросорбентов и биопрепаратов, препятствующих заболеваниям растений.

Для наработки опытных партий продуктов из березовой коры изготовлена пилотная установка с рабочим объемом реактора 120 литров.

Разработанные способы получения ценных химических продуктов из биомассы березы защищены патентами РФ [1-5].

Исследования выполнены по государственному контракту с Минпромнаукой России (№43.044.11.2638) при финансовой поддержке программы Университеты России (проект УР.05.01.021).

Литература

1. Патент РФ №2219048. Способ переработки древесины мелколиственных пород в ценные органические продукты. Тарабанько В.Е., Шамбазов В.К., Кузнецова С.А., Кузнецов Б.Н. 2003, БИ №35.
2. Патент РФ №2203995. Способ получения микрокристаллической целлюлозы. Данилов В.Г., Яценкова О.В., Кузнецова С.А., Кузнецов Б.Н. 2003, БИ №13.
3. Патент РФ №2181807. Способ получения целлюлозного полуфабриката. Кузнецов Б.Н., Данилов В.Г., Яценкова О.В., Кузнецова С.А., 2003, БИ №33.
4. Патент РФ №2178405. Способ переработки древесины мелколиственных пород. Тарабанько В.Е., Первышина Е.П., Кузнецов Б.Н. 2002, БИ №2.
5. Патент РФ №2131882. Способ получения бетулина. Левданский В.А., Полежаева Н.И., Еськин А.П., Винк В.А., Кузнецов Б.Н., 1999, БИ №17.
6. Патент РФ №2119503. Способ получения суберина из коры березы. Левданский В.А., Еськин А.П., Полежаева Н.И., Кузнецов Б.Н., 1998, БИ №27.

ПРОМЫШЛЕННОЕ ПРОИЗВОДСТВО МЕДИЦИНСКИХ ПРЕПАРАТОВ И БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ДОБАВОК ИЗ ДРЕВЕСИНЫ И КОРЫ ЛИСТВЕННОЙ

Бабкин В.А., Остроухова Л.А., Малков Ю.А., Иванова С.З., Иванова Н.В.,
Медведева Е.Н., Фёдорова Т.Е.

Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, Иркутск

E-mail: babkin@irioch.irk.ru

Глубокая химическая переработка древесины и коры лиственницы позволяет получить ряд практически значимых продуктов для медицины и сельского хозяйства. На основе флавоноидов, выделяемых из древесины лиственницы, создан медицинский препарат Диквертин и ряд биологически активных добавок к пище. Разработаны технологии получения природного полисахарида арабиногалактана из древесины и нового биологически активного комплекса из коры лиственницы.

В связи с интенсификацией ритма жизни и снижением социальной защищённости широких слоёв населения, повсеместным ухудшением экологической обстановки повысилась потребность в природных фармакологических средствах, обеспечивающих сохранение здоровья человека и повышение качества его жизни. Фитопрепараты обеспечивают активное и мягкое терапевтическое действие при минимуме побочных эффектов; комплекс биологически активных веществ, содержащихся в них, позволяет влиять на все звенья патологических процессов.

Комплексная безотходная технология переработки биомассы лиственницы сибирской и лиственницы Гмелина разрабатывается в течение ряда лет в лаборатории Химии древесины ИрИХ СО РАН. Имеющиеся у авторов наработки по исследованию химического состава древесины и коры лиственницы сибирских пород позволяют прогнозировать возможность их 100 %-ной химической переработки с получением ряда новых продуктов для медицины, сельского хозяйства, косметической промышленности [1, 2].

Предлагаемые технологии извлечения экстрактивных веществ из биомассы лиственницы отличаются от существующих высокими технико-экономическими показателями, отсутствием отходов производства, замкнутым водооборотом, минимальными затратами тепло- и энергоресурсов. Степень извлечения экстрактивных веществ достигает 85-95 % от содержания в древесине. При этом следует отметить, что

все извлекаемые вещества сохраняют свои нативные свойства и обладают высокой биологической активностью.

На основе разработанных технологий предложено создание опытной универсальной установки по переработке биомассы лиственницы. На этой установке предполагается использование новейших способов и технических решений, одним из которых является совмещение процесса экстракции бинарными системами растворителей с их дистилляцией. В основу установки положен модульный принцип организации производства с использованием унифицированного оборудования и однотипных технологических процессов для получения различных лесохимических продуктов. На установке предполагается переработка всей биомассы лиственницы: древесины и коры.

Разработки предыдущих лет создали прочную научно-техническую базу для продолжения работы по созданию медицинских препаратов и биологически активных добавок к пище человека и животных на основе экстрактивных веществ из древесины и коры лиственницы, наработаны опытные партии продуктов из древесины и коры, проведено их медико-биологическое тестирование.

К настоящему времени доведена до опытно-промышленного уровня технология получения из древесины лиственницы биофлавоноида дигидрокверцетина (ДКВ) [3], на основе которого создан монокомпонентный лекарственный препарат Диквертин, содержащий более 90 % ДКВ. Проведенные доклинические и клинические испытания нового препарата показали, что ДКВ, обладая свойствами мощного природного антиоксиданта, проявляет также капилляропротекторную, противовоспалительную, гастро- и гепатопротекторную, радиопротекторную и гиполипидемическую активность. На основе ДКВ создан ряд биологически активных добавок к пище.

Разработан способ выделения из коры лиственницы фитокомплекса (АОК) [4], который при предварительном тестировании проявил антиоксидантную активность в 1,5 раза выше, чем дигидрокверцетин.

По химическому составу АОК является смесью фенолокислот и флавоноидов. При исследовании флавоноидных соединений АОК [5] установлено, что они представлены мономерными, димерными, олигомерными и полимерными продуктами, которые находятся в биохимической взаимосвязи друг с другом. Среди мономерных продуктов идентифицированы: флаванон - нарингенин, флаванолы - дигидрокемпферол, дигидрокверцетин, флавонолы - кемпферол, кверцетин, изорамнетин, флаван-3-олы - (-)-эпиафцелехин, (+)-катехин, (-)-эпикатехин,

антоцианидин - листвинидин. В составе комплекса обнаружены спирибифлавоноидные соединения (до 10 масс. %), одно из которых – лиственол (синоним лариксинол) было идентифицировано ранее в коре лиственницы Гмелина [6].

Следует отметить, что спирибифлавоноиды - это новый класс флавоноидных соединений, и к настоящему времени, кроме лиственола, известно только одно аналогичное соединение, имеющее в структуре γ -лактонный цикл. Это соединение – витизинол было выделено из семян винограда *Vitis amurensis Rupr.* [7]. В составе антиоксидантного комплекса нами обнаружены еще два спирибифлавоноида [8].

По данным фармакологических исследований антиоксидантный фитокомплекс из коры лиственницы обладает выраженной капилляроукрепляющей активностью, высоким гастрозащитным эффектом при остром и профилактическом введении, достоверно увеличивает резервы системы антиоксидантной защиты организма.

Себестоимость нового антиоксидантного препарата из коры планируется на 40-50 % ниже диквертина. Это создает предпосылки вытеснения диквертином и новым антиоксидантным препаратом из коры дорогостоящих синтетических и природных аналогов зарубежного производства (Пикногенол, Танакан и др.).

Одним из продуктов, получаемых при переработке древесины лиственницы, является природный полисахарид арабиногалактан (АГ), выделяемый из древесины лиственницы экстракцией водой. Известно, что АГ является очень ценным продуктом и имеет множество разнообразных областей применения, таких как целлюлозно-бумажная, пищевая, фармацевтическая и косметическая промышленность, ветеринария и др.

Нами найдено, что наиболее перспективным способом очистки водных экстрактов древесины, содержащих АГ, является флокуляция. Этот метод является простым и высокоэффективным [9]. Флокуляция позволяет очистить экстракты от коллоидных и грубодисперсных примесей. Дальнейшая ультрафильтрация с применением мембран позволяет очистить растворы от фенольных примесей и сконцентрировать их до содержания АГ 40 %. Сушкой концентрированных растворов можно получить готовый продукт высокой степени чистоты.

Являясь источником растворимых диетических волокон, АГ улучшает питание, всасывание и сохранение в здоровом состоянии желудочно-кишечного тракта и может рекомендоваться как нутрицевтик или функциональная добавка к пище в ежедневной диете.

Таким образом, нами предложен для медицины и пищевой промышленности ряд ценных препаратов из экстрактивных веществ древесины и коры лиственницы.

Активная коррекция питания человека с использованием биологически активных веществ, данных нам природой, позволяет решить стоящую перед человечеством глобальную проблему оздоровления общества. С этой точки зрения биологически активные вещества, выделяемые из биомассы лиственницы, и разрабатываемые на их основе медицинские препараты и биологически активные добавки к пище внесут весомый вклад в решение проблемы рационального питания.

Литература:

1. В.А. Бабкин, Л.А. Остроухова, С.Г. Дьячкова, Ю.К. Святкин, Д.В. Бабкин, Н.А. Онучина, /Безотходная комплексная переработка биомассы лиственниц сибирской и даурской / Химия в интересах устойчивого развития, 5,(1997), 105-115.
2. В.А. Бабкин, Л.А. Остроухова, Ю.А. Малков, С.З. Иванова, Н.А. Онучина, Д.В. Бабкин / Биологически активные вещества древесины лиственницы / Химия в интересах устойчивого развития, 3,(2001), 363-367.
3. В.А. Бабкин, Л.А. Остроухова, Ю.А. Малков, Д.В. Бабкин / Способ получения дигидрокверцетина / Патент РФ № №2014841, Б. И. № 31, 2000 г.
4. В.А. Бабкин, Л.А. Остроухова, Н.В. Иванова, Ю.А. Малков, С.З. Иванова, Н.А. Онучина./ Фитокомплекс, обладающий антиоксидантной активностью и способ его получения / Патент РФ №2188031, Б.И.№24, 2002г.
5. С.З. Иванова, Т.Е. Федорова, Н.В. Иванова, С.В. Федоров, Л.А. Остроухова, Ю.А. Малков, В.А. Бабкин / Флавоноидные соединения коры лиственницы сибирской и лиственницы Гмелина / Химия растительного сырья, №4, 2002 г., стр.5-13.
6. Shen Z., Haslam E., Falshaw C.P., Begley M.J. / Phytochemistry. 1986. 25, P. 2629-2635.
7. Wang J.-N., Nano Y., Nomura T., Chen Y.-J. / Phytochemistry. 2000. Vol 53. P. 1097-1102
8. Т.Е. Федорова, С.З. Иванова, Н.В. Иванова, С.В. Федоров, Остроухова Л.А., В.А. Бабкин/ Лариксидинол - новый спирибифлавоноид из коры лиственницы сибирской и лиственницы Гмелина / Химия растительного сырья, 2003, №2, стр.5-8
9. В.А. Бабкин, С.А. Медведева, Ю.А. Малков, Г.П. Александрова, Л.А. Остроухова, Д.В. Бабкин, Л.И. Антонова / Способ получения высокочистого арабиногалактана / Патент РФ № 2143437, Б.И. .№36, 1999г.

ПОИСК НОВЫХ ПРОТИВОВИРУСНЫХ АГЕНТОВ И ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ СРЕДИ ПРОИЗВОДНЫХ ГЛИЦИРРИЗИНОВОЙ КИСЛОТЫ

Балтина Л.А., Кондратенко Р.М.¹, Балтина Л.А. (мл.)¹, Басченко Н.Ж., Фридман С.М.¹,
Плясунова О.А.², Покровский А.Г.², Толстиков Г.А.³

Институт органической химии Уфимского научного центра РАН, Уфа

¹*Башкирский государственный медицинский университет, Уфа*

²*Государственный научный центр «Вектор», Новосибирск*

³*Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, Новосибирск*

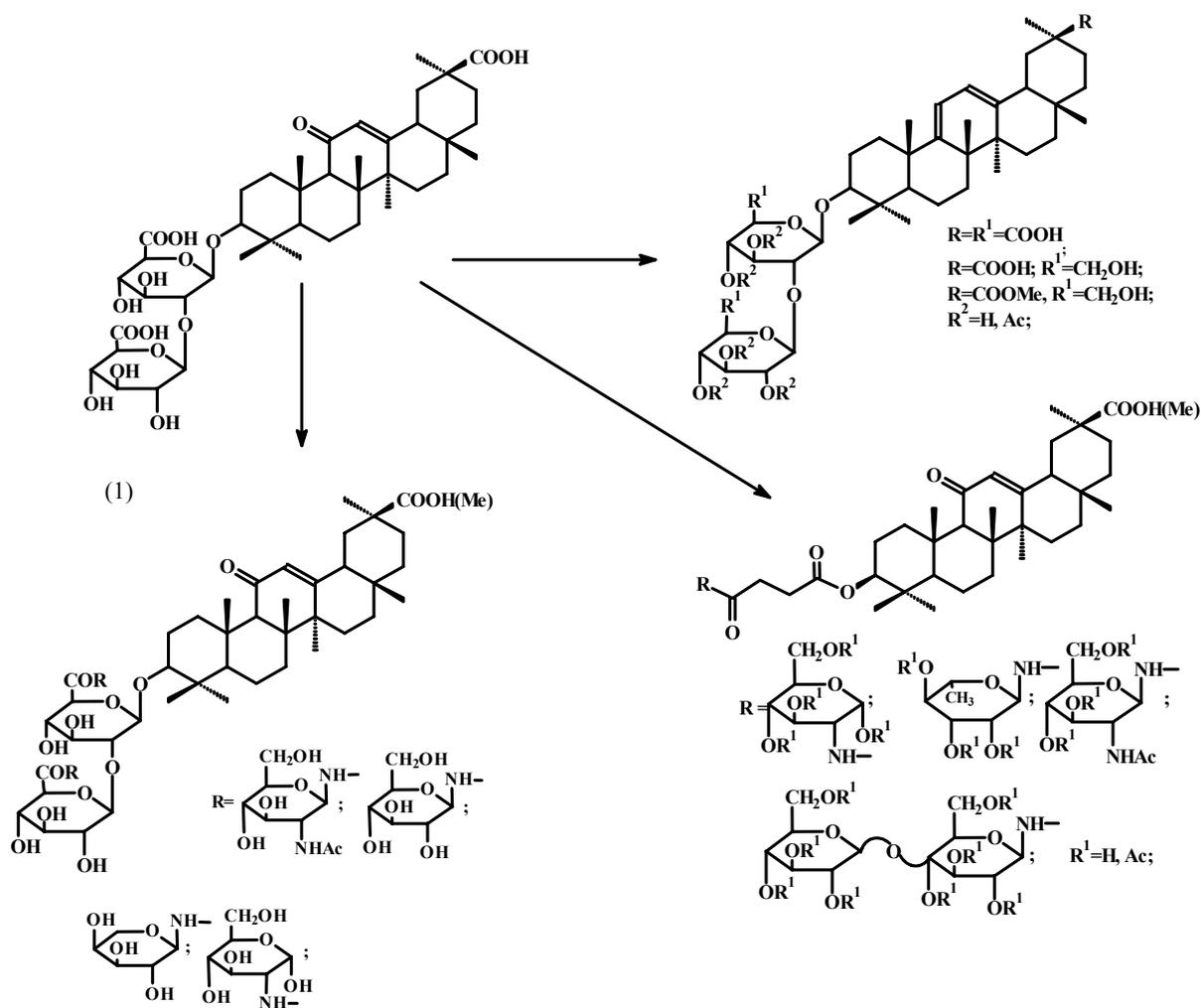
E-mail: baltina@anrb.ru

Синтезированы новые группы азотсодержащих производных глицирризиновой кислоты (ГК) (амиды, пептиды, конъюгаты ГК с аминокислотами и аминокислотами) и ее 3-О-гликозидных аналогов для изучения зависимости структура-активность. Среди производных ГК обнаружены ингибиторы ВИЧ-1 и SARS-CoV, превосходящие ГК по индексу селективности. Аминокислотные производные ГК стимулируют гуморальный иммунный ответ у мышей в дозе 2 мг/кг.

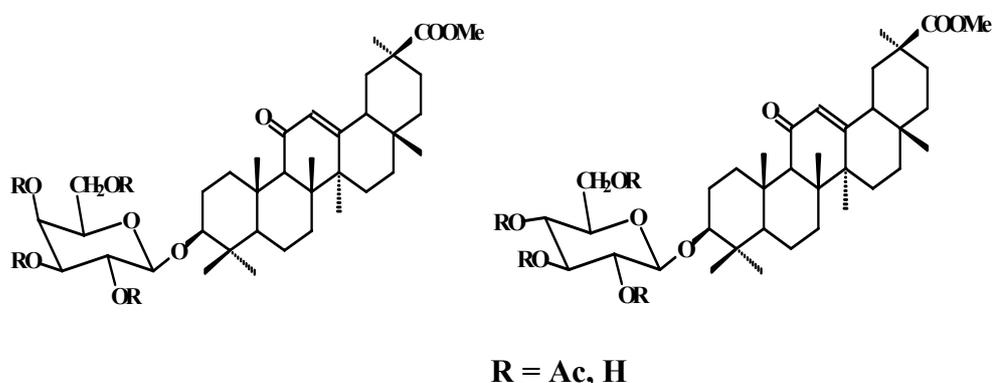
Создание новых высокоэффективных лекарственных препаратов для лечения вирусных инфекционных заболеваний и иммунодефицитов различной этиологии по-прежнему является одной из важнейших проблем медицинской химии. Эта проблема становится особенно актуальной по причине все более широкого распространения социально опасных вирусных инфекций (гепатиты В и С, ВИЧ, SARS, герпес, грипп и др.). Поэтому поиск новых средств для предотвращения и контроля за распространением этих болезней продолжается и направлен как на выявление соединений новых структурных типов с уникальным механизмом действия, так и на химическую модификацию уже известных веществ. В этом плане особого внимания заслуживают природные соединения и их модифицированные аналоги. К числу природных соединений, представляющих большую ценность для медицины в качестве основы для создания новых препаратов для лечения и профилактики вирусных инфекций и иммунодефицитов различной этиологии можно отнести глицирризиновую кислоту (ГК) - основной сапонин экстракта корней солодки голой (*Glycyrrhiza glabra* L.) и уральской (*Gl. uralensis* Fisher), который ингибирует ряд ДНК- и РНК-вирусов (*Vaccinia*, *New Castle*, *Vesicular stomatitis*, *Herpes simplex*, *Herpes B* и др.), вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), вирусы гепатитов В и С и др. [1].

ГК стимулирует выработку гамма-интерферона Т-клетками, выработку антител в культуре лимфоцитов человека, усиливает фагоцитоз макрофагов и активность лизоцима [1]. Химическая модификация ГК дает неисчерпаемые возможности для поиска новых более эффективных соединений, обладающих направленным специфическим действием и имеющих меньше побочных эффектов [2].

В продолжение наших исследований по поиску новых противовирусных агентов и иммуномодуляторов среди производных ГК осуществлен синтез новых групп биологически активных амидов ГК, содержащих фрагменты гетероциклических и ароматических аминов (урацилов, пиридинов, сульфаниламидов) дидецилогексилкарбодиимидным методом. Методом активированных эфиров получены производные ГК, содержащие по два остатка L-аминокислот или их эфиров, связанных с диглюкуронидной частью молекулы ГК, в том числе конъюгаты ГК с цистеином и алкиловыми (метиловыми, этиловыми, пропиловыми и бутиловыми эфирами аминокислот).



Впервые проведена химическая модификация углеводной цепи ГК с введением молекул α -D-глюкозамина и β -гликозиламинов (N-ацетил-D-глюкопиранозиламина, D-галактопиранозилзамина, L-рамнопиранозиламина, D-лактозамина и др.). Синтезированы тритерпеновые гликоконъюгаты спейсерного типа – модифицированные аналоги ГК на основе 3-O-ацилатов глицирретовых кислот и доступных аминокислот. С целью получения 11-дезоксо-аналогов ГК, лишенных побочного дезоксикортикостероидоподобного действия, проведены восстановительные превращения гликозида с получением 11(13)-гомодиеновых производных, софорозида глицирретовой кислоты и их биоактивных эфиров (никотинатов, салицилатов, циннаматов).



Предложен удобный метод получения 1,2-транс-гликозидов – аналогов ГК с модифицированной углеводной цепью путем гликозилирования метиловых эфиров 18β - и 18α -глицирретовых кислот, 11-дезоксо-и 18,19-дегидро-глицирретовых кислот пер-О-ацетатами моно- и дисахаридов в присутствии SnCl_4 . Впервые осуществлен синтез тритерпеновых гликозидов с α -конфигурацией гликозидного центра путем гликозилирования метилового эфира глицирретовой кислоты ацетатами и бензоатами нейтральных сахаров в присутствии промотора монобромид иода. Структура полученных соединений доказана спектрами ЯМР ^1H и ^{13}C , в том числе с использованием экспериментов NOE, 2DE.COSY, ^1H , ^{13}C -HSQC; ^1H , ^{13}C -HMBC и других двумерных спектров высокого разрешения.

Среди новых производных и аналогов ГК найдены перспективные ингибиторы ВИЧ-1 в культуре клеток MT-4 и SARS coV. Так, амид ГК с 5-аминоурацилом превосходит ГК по индексу селективности (IS), который составил по разным параметрам от 27,73 до 277,32 (ГК 4,45-24,0). Данное соединение в указанном

диапазоне концентраций обеспечивает полную защиту клеток от гибели в результате вирусной инфекции. Гликопептид ГК, содержащий фрагменты L-Cys, с высокой эффективностью ингибирует накопление вирусспецифического белка p24 ($ID_{50} = 3$ мкг/мл). Данное соединение также превосходит ГК по ингибирующей активности в отношении SARS-CoV, вызывающего атипичную пневмонию. Ряд аминокислотных производных ГК стимулировали выработку антителообразующих клеток в селезенке у мышей в дозе 2 мг/кг эффективнее известного иммуностимулятора N-ацетилмурамоилдипептида. Гликопептиды ГК также стимулируют выработку гемолизинов и агглютининов в крови у мышей в дозах 2 и 10 мг/кг и представляют интерес для дальнейших исследований в качестве стимуляторов первичного иммунного ответа.

Работа выполнена при финансовой поддержке грантов РФФИ-Австрия 03-03-20004 БНТС_а и Президента РФ № НШ-1488.2003.3.

Литература

1. Толстикова Г.А., Балтина Л.А., Шульц Э.Э., Покровский А.Г. Глицирризиновая кислота. // Биоорганическая химия, 1997, т.23, № 9, с.691-709.
2. Baltina L.A. Chemical modification of Glycyrrhizic acid as a route to new bioactive compounds for medicine. // Current Med. Chem., 2003, v. 10, N 2, p.155-171.

НАНОБИОКОМПОЗИТЫ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ НА ОСНОВЕ АРАБИНОГАЛАКТАНА

Александрова Г.П., Грищенко Л.А., Медведева С.А., Т.Д. Четверикова¹,
Красникова И.М.¹, Коновалова Ж.А.², Дубровина В.И.², Фадеева Т.В.³, Сухов Б.Г.,
Трофимов Б.А.

Иркутский институт химии СО РАН, Иркутск

¹*Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск*

²*Иркутский научно-исследовательский противочумный институт*

Сибири и Дальнего Востока, Иркутск

³*Центр реконструктивной и восстановительной хирургии ВСНЦ АМН, Иркутск,*

E-mail: msa@iriioch.irk.ru

Работа посвящена созданию принципиально нового типа наноразмерных биологически активных веществ, обладающих управляемым комплексом иммуномодуляторных, противоанемических и бактерицидных свойств.

Создание наноразмерных частиц с участием природных биополимеров привело к появлению нового типа веществ – нанобиокомпозитов, разнообразные уникальные свойства которых в значительной степени обусловлены размерами их частиц. Кроме того, нанобиокомпозиты могут проявлять характерный синергизм свойств как природной стабилизирующей матрицы, так и материалов центрального ядра.

Нами разработан новый общий подход к синтезу гибридных наноразмерных материалов (оксидов железа, кобальта, меди, никеля, ферритов, нульвалентных металлов - серебро, палладий, платина) на основе уникальной стабилизирующей полимерной матрицы – доступного природного полисахарида арабиногалактана [1]. Содержание металла в полученных образцах нанокомпозита, в зависимости от условий получения и использованного металлического иона, может изменяться в пределах 0,1 до 21,0 %. По данным рентгенодифракционного анализа наночастиц средний размер кристаллитов металлической и металлоксидной фазы составляет 10-25 нм. С помощью электронной микроскопии получена информация, что нанокомпозитные частицы представляют собой микросфероиды размером 1700-2500 нм, при этом установлено, что ядро микросфероида состоит из множества кристаллов, покрытых полисахаридной матрицей арабиногалактана.

Синтезированные нанокomпозиты обладают также высокой биологической активностью. Так, ферроарабиногалактаны [2] проявляют синергизм выраженной противоанемической активности, обусловленной составом ядра, с уникальными мембранотропными и иммуномодуляторными свойствами арабиногалактана. Ферроарабиногалактан за счет присутствия в его структуре связанного железа продемонстрировал ярко выраженную противоанемическую активность. Как показали исследования, парентеральное введение ферроарабиногалактана животным (белым крысам) приводит к нормализации количественных и качественных показателей системы эритроцитов и восполнению депо железа в организме [3]. При этом происходит более качественное восстановление структуры органов депо и более быстрое восстановление уровня гемоглобина по сравнению, например, с импортным препаратом феррум Лек. Кроме того, благодаря уникальному методу синтеза, ферроарабиногалактан сохранил не только мембранотропную активность арабиногалактана, но и его иммуномодуляторные свойства. При исследовании воздействия иммуномодуляторов природного происхождения при изучении специфического иммунитета против чумы, показано, что ферроарабиногалактан повышает перитонеальную активность перитонеальных макрофагов морской свинки по сравнению с соответствующими показателями в клетках животных, иммунизированных только живой чумной вакциной [4].

Высокая дисперсность (наноразмерность) частиц увеличивает бактерицидную способность препаратов серебра. Установлено, что серебросодержащие нанокomпозиты обладает высокой антимикробной активностью в отношении грамотрицательных энтеробактерий *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*, *Candida albicans*, *Bacillus subtilis* и *Staphylococcus aureus* [5]. Существование серебряных производных с обширным интервалом варьирования содержания серебра от 1 до 21 % дает возможности расширения спектра их применения. Производные с большим содержанием серебра могут быть использованы в качестве бактерицидных добавок к лакокрасочным покрытиям для медицинских учреждений.

Таким образом, предлагаемый новый подход к получению наноразмерных композитов различных классов (металлы, оксиды) на основе доступного природного полисахарида арабиногалактана открывает простые пути к синтезу материалов с необычным комплексом управляемых свойств. Такие новые материалы в настоящее время чрезвычайно востребованы в медицине и биологии для создания управляемых композиционных материалов, а также для получения новых лекарственных препаратов.

Литература

1. Трофимов Б. А., Сухов Б. Г., Александрова Г. П., Медведева С. А., Грищенко Л. А., Малькина А. Г., Феоктистова Л. П., Сапожников А. Н., Дубровина В. И., Мартынович Е. Ф., Тирский В. В., Семенов А. Л. Нанокomпозиты с магнитными, оптическими, каталитическими и биологически-активными свойствами на основе арабиногалактана. ДАН. 2003. Т. 393, № 5. С.1-2.
2. Медведева С.А., Александрова Г.П., Грищенко Л.А., Тюкавкина Н.А. Синтез железо(II, III)содержащих производных арабиногалактана. ЖОХ. 2002. №9. С.1569-1573.
3. Красникова И.М., Четверикова Т.Д., Куклина Л.Б., Колбасеева О.В., Макарова Н.Г., Носкова Л.К., Медведева С.А., Александрова Г.П., Грищенко Л.А., Сараева Н.А. Патогенетическое лечение экспериментальной железодефицитной анемии, обусловленной увеличением экскреции железа. Сибирский медицинский журнал. 2002. №1. С. 41-46.
4. Дубровина В.И., Голубинский Е.П., Коновалова Ж. А., Медведева С.А., Александрова Г.П. Изучение влияния железосодержащего производного арабиногалактана на фагоцитоз *Yersinia pestis*. Научно-практ. конф. "Актуальные проблемы эпидемической безопасности". Ставрополь. 2002. С.90-92.
5. Aleksandrova G. P., Grishchenko L.A., T.V. Fadeeva, Medvedeva S.A. Larch arabinogalactan - an effective stabilizer of colloid solutions. The Second international conference on chemical investigation and utilization of natural resources. 12-15 of August. Mongolia. 2003. P.106.

РАНОЗАЖИВЛЯЮЩИЕ СВОЙСТВА СОКА ИЗ ЛИСТЬЕВ ЛОПУХА БОЛЬШОГО

Арбузов А.Г., Боев Р.С., Буркова В.Н.

Институт химии нефти СО РАН, Томск

E-mail: Biolit111@ipc.tsc.ru

Лопух большой (*Arctium lappa* L.) травянистое двухлетнее растение высотой до 100-150 см, семейства сложноцветных (Compositae). Широко распространен в средней климатической зоне Европейской части, на Кавказе, в Средней Азии и Сибири [6].

В листьях лопуха обнаружены флавоноиды, антоцианы, органические кислоты, дубильные вещества, эфирные масла; в цветках – антоцианы, флавоноиды, эфирное масло; в плодах – жирное масло (22,1%), тритерпеновые спирты, стероиды, углеводороды [8]. Экстракты листьев и семян лопуха обладают гастрозащитным, антигипоксическим, противовоспалительным и антиоксическим действием [1, 2].

Нами проведены исследования ранозаживляющих свойств сока из свежих листьев лопуха большого на модели асептических ран у мышей и крыс.

Экспериментальная часть

Эксперименты проводили на 30 белых беспородных мышках-самцах массой 18-22 г и 30 белых беспородных крысах-самцах массой 200-220 г.

В эксперименте использовали концентрат сока из свежих листьев лопуха с содержанием сухого остатка 38 %. Вакуумная концентрация сока производилась при температуре ниже 55 °С. В качестве контроля изучали естественное заживление ран, а также заживление с использованием масла облепихи – средства, наиболее часто применяемого в клинике для лечения ран и ожогов.

Эксперименты проводили на модели асептических ран в два этапа. Первый этап – создавали поверхностные округлые кожные раны у мышей и оценивали сроки начала и окончания эпителизации, время появления грануляций и полного заживления. Второй этап – воспроизводили линейные кожные раны у крыс и измеряли массу, необходимую для разрыва образовавшегося рубца (тензиометрия раны) [7].

Поверхностные округлые кожные раны площадью приблизительно 0,82-0,85 см² мышам наносили на предварительно депилированные участки кожи на спине. Дно раны

было представлено мышечной тканью. Во избежание контракции края ран фиксировали кетгутовыми швами [4].

Масло облепихи и концентрат сока листьев лопуха большого наносили на раны в виде аппликаций в первые часы после создания у мышей ран. Препараты наносили ежедневно в течение двух недель. Контрольные животные оставались без лечения.

Проводили планиметрию ран, оценивали состояние воспалительной реакции, характер, а также сроки начала и окончания эпителизации, время появления грануляций и полного заживления [7] (табл. № 1).

Линейные кожные раны получали следующим образом: под эфирным наркозом крысам наносили на предварительно депилированные участки кожи в области спины рану длиной 5 см до мышечной фасции. На равном расстоянии накладывали три шва, сближающие края полученной раны [3, 5].

На раневые повреждения кожи крыс наносили концентрат сока из листьев лопуха большого сразу после получения раны. Препараты наносили на рану ежедневно в виде аппликаций 1 раз в день, в течение 9-и дней.

На 10-е сутки после нанесения ран выполняли эвтаназию крыс под легким эфирным наркозом методом цервикальной дислокации позвонков и проводили тензиометрию ран для определения прочности образовавшегося рубца [5,7]. Для тензиометрии использовался электронный прибор фирмы KERN & Sohn GmbH (Германия). Погрешность в измерении составляет ± 5 грамм.

Суть метода: кусочек кожи в области раны шириной 1 см, длиной 3 см (по 1,5 см в оба конца шва) фиксировали одним концом в верхней точке с помощью специального зажима, а к нижнему концу кусочка подвешивали другой зажим с электронным прибором. Фиксировали массу в граммах, необходимую для разрыва рубца. Чем больше масса, необходимая для разрыва рубца, тем больше прочность последнего (табл. № 2).

У мышей, получающих в качестве ранозаживляющей терапии концентрат сока из свежих листьев лопуха большого, период грануляции и эпителизации раны наступал в 1,5 раза быстрее, чем у не леченых животных. Почти в 2 раза уменьшался срок заживления ран (табл. № 1).

У крыс, получающих в качестве ранозаживляющей терапии концентрат сока из листьев лопуха большого, прочность рубца раны на 32 % больше, чем у не леченых животных (табл. № 2).

Заключение

Таким образом, в результате проведенных исследований выявлен выраженный ранозаживляющий эффект концентрата сока из листьев лопуха большого, не уступающий эффекту классического ранозаживляющего и противоожогового средства – маслу облепихи.

Таблица № 1

Влияние сока листьев лопуха на процесс заживления поверхностных округлых кожных ран у мышей
(M ± m)

Группы животных	Сроки, сутки		
	Появление грануляции	Начала эпителизации	Заживления
Контроль	3,7 ± 0,4	5,4 ± 0,2	10,2 ± 0,4
Масло облепихи	2,7 ± 0,2 ¹	3,8 ± 0,2 ¹	5,8 ± 0,2 ¹
Сок листьев лопуха	2,6 ± 0,2 ¹	3,6 ± 0,2 ¹	5,5 ± 0,2 ¹

Примечание: P ≤ 0,05

¹ - по отношению к контролю;

Достоверных различий между ранозаживляющими эффектами масла облепихи и сока листьев лопуха нет.

Таблица № 2

Влияние сока листьев лопуха на процесс заживления линейных кожных ран у крыс
(M ± m)

Группы животных	Показатель массы, при которой наступает разрыв рубца раны, граммы
Контроль	524,6 ± 15,5
Масло облепихи	655,8 ± 17,0 ¹
Сок листьев лопуха	690,5 ± 19,9 ¹

Примечание: P ≤ 0,01

¹ - по отношению к контролю;

Достоверных различий между ранозаживляющими эффектами масла облепихи и сока листьев лопуха нет.

Литература

1. Жданов В.Н. Влияние извлечений из лопуха войлочного на токсические эффекты этанола и гипоксию: Автореф. дис. канд. биол. наук. НИИ фармакологии ТНЦ СО РАМН. г. Томск, 1999. – 20 с.
2. Канакина Т.А. Противоязвенная активность извлечений из лопуха войлочного: Автореф. дис. канд. биол. наук. НИИ фармакологии ТНЦ СО РАМН. г. Томск, 1997. – 22 с.
3. Коллагенопластика в медицине / Под ред. Кованова В.В., Сыченикова И.А. – М.: Медицина, 1978. – С. 92 – 130.
4. Пак Р.Н., Тусулбекова М.М., Батралиева А.К. и др., Хим.-фарм. журн., 37 (6), 40 – 41 (2003).
5. Раны и их лечение в тибетской медицине / Убашев И.О., Назаров-Рыгдылон В.Э., Баторова С.М., Лоншакова К.С. – Новосибирск: Наука. 1990. – 192 с.
6. Соколов С.Я. Фитотерапия и фитофармакология: Руководство для врачей. М.: Медицинское информационное агентство, 2000. 976 с.
7. Фенчин К.М. Заживление ран. Киев, 1979.
8. Tarle D., Kosi-Culibrk E., Farm. Glas., 55(2), 53-58 (1999).

ПРОБЛЕМЫ ПОВЫШЕНИЯ СОРТНОСТИ ОЛЕИНОВОЙ КИСЛОТЫ

Аснин Л.Д., Чекрышкин Ю.С.

Институт технической химии УрО РАН, Пермь

E-mail: asnin@psu.ru

Обсуждаются вопросы очистки технической олеиновой кислоты от примесей других высших жирных кислот. С использованием экспериментальных данных материала подробно рассмотрен метод Твитчелла.

Техническая олеиновая кислота в зависимости от марки и производителя содержит 60-92 % основного продукта. Среди примесей основную долю занимают высшие жирные кислоты (ВЖК) - предельные (пальмитиновая и стеариновая ~ 5 %) и непредельные (линолевая ~ 20 %; линоленовая ~ 10 %; эруковая ~ 20 %). Оксикислоты (например, рицинолевая), жирные спирты и другие соединения, характеризующиеся наличием кислородсодержащих и полиненасыщенных фрагментов в углеродной цепи, составляют 2-3 %. Полагают, что эта группа легкоокисляющихся и легкополимеризующихся примесей отвечает за нестабильность товарного продукта при хранении, проявляющуюся в ухудшении его цветовой характеристики и некоторых технологических показателей.

Современное химическое производство предъявляет все более высокие требования к качеству олеиновой кислоты: содержание основного компонента не ниже 85 %, насыщенных кислот не более 3-5 %, увеличение времени хранения и т. д. Привлекает внимание и проблема извлечения олеиновой кислоты из некондиционных продуктов и отходов производства. Ввиду высокой стоимости олеиновой кислоты реагентной степени чистоты большое значение имеет разработка дешевых препаративных методов очистки.

Методы очистки олеиновой кислоты по способу организации процесса можно разделить на дистилляционные, кристаллизационные и адсорбционные. Каждую из этих групп можно разбить на подгруппы реагентных и безреагентных методов. Реагентные методы подразумевают на одной из стадий процесса взаимодействие кислоты-сырца с другим веществом. Другим удобным, вспомогательным видом классификации является подразделение на методы фракционной и групповой очистки. Под фракционной очисткой понимается разделение смеси кислот в зависимости от

длины углеродного радикала, под групповой очисткой – отделение примесей, принадлежащих одному химическому классу, например, насыщенных кислот.

Выбор одного из указанных способов очистки зависит от состава исходной смеси, требований к конечному продукту и экономических факторов. Дистилляция является методом фракционной очистки, она не дает существенного улучшения относительно технического полупродукта (если только он не обогащен фракцией С22-кислот), как правило, уже фракционно-чистого. Сочетание двух дистилляционных колонн позволяет избавиться от высококипящих окисляющихся примесей, ответственных за нестабильность товарного продукта при хранении.

Адсорбционные методы, реализованные по принципу фронтальной хроматографии, относятся к методам групповой очистки. В крупнотоннажном производстве они могут применяться для осветления и повышения стабильности товарного продукта. В мелкотоннажном производстве и в лабораторном масштабе важное значение имеет элюционная хроматография как кислот, так и их эфиров. Этим методом можно получать высокочистую олеиновую кислоту, характеризующуюся, однако, высокой стоимостью.

Кристаллизационные методы позволяют селективно удалять примеси или извлекать олеиновую кислоту из смеси ВЖК. Они не связаны с высоким энергопотреблением и легко реализуемы на практике. Безреагентные кристаллизационные методы применимы для групповой очистки; реагентные методы позволяют в отдельных случаях осуществлять фракционирование смеси ВЖК.

Учитывая перспективность кристаллизационных методов, подробно обсуждаются их особенности, даются различные схемы кристаллизационной очистки. Приводятся данные по очистке кислоты марки Б-115 и технологических смесей, содержащих олеиновую кислоту методом Твитчелла.

АДАМАНТИЛСОДЕРЖАЩИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ИМИДОВЫХ КИСЛОТ, ОБЛАДАЮЩИЕ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Но Б.И., Шишкин Е.В., Васильев П.М.¹, Васильев В.А., Шишкин В.Е.

Волгоградский государственный технический университет, Волгоград

¹*ЗАО «НПЦ «Сплайн», Волгоград*

E-mail: tons@vstu.ru

При взаимодействии N-замещенных имидоилхлоридов адамантана с нуклеофильными реагентами получены различные классы и типы биологически активных производных имидовых кислот.

Нами осуществлены синтез и исследование адамантилсодержащих производных имидовых кислот. В молекулах этих соединений одновременно присутствуют адамантильная и имидоильная группы, каждая из которых обуславливает проявление этими соединениями полезной биологической активности. По этой причине выбранное нами направление работы является целенаправленным синтезом биологически активных соединений адамантана. В качестве ключевых исходных реагентов нами используются N-замещенные адамантилсодержащие имидоилхлориды, которые получают из доступного сырья с высокими выходами. Они являются реакционноспособными соединениями. Именно в результате их взаимодействия с многочисленными и разнообразными нуклеофильными реагентами – продуктами промышленного органического синтеза, осуществляется синтез адамантилсодержащих производных имидовых кислот. Реакции имидоилхлоридов со вторыми реагентами проходят при умеренных температурах, без применения повышенного давления и катализаторов, в типовом оборудовании. Все процессы протекают селективно, что обеспечивает высокий выход целевых соединений.

Нами изучены реакции имидоилхлоридов адамантана различного строения со спиртами и фенолами, гликолями и двухатомными фенолами, алкоголями и фенолятами, с алифатическими и ароматическими первичными и вторичными аминами, диаминами, с замещенными гидразинами, с карбоновыми и аминокарбоновыми кислотами. На основе этих реакций созданы способы получения и синтезированы многочисленные производные адамантана: имидаты, бисимидаты, амидины,

бисамидины, амидоксимы, амидразоны, N-имидоилированные эфиры аминокарбоновых кислот, N,N-диациланилины.

На основе реакций диимилоилхлоридов адамантана осуществлен синтез дифункциональных производных адамантана. Среди них адамантилсодержащие диимидаты и диамидины различного состава и строения.

Большинство представителей синтезированных соединений адамантана являются твердыми, бесцветными веществами, которые очищаются перекристаллизацией из органических растворителей.

В целях изучения биологической активности синтезированных соединений нами осуществлен внеэкспериментальный скрининг с использованием программного комплекса «Микрокосм». У большинства исследованных соединений прогнозируется высокая вероятность проявления ими нескольких актуальных видов активности.

В докладе приводятся результаты прогноза биологической активности для соединений различных классов и типов. У большой доли соединений прогнозируется психотропная активность. Так, ноотропные, антидепрессантные и транквилизирующие свойства следует ожидать у бисамидатов, диимидатов, диамидинов, N-ацелированных имидатов и амидинов.

Прогнозируемые противовирусные свойства включают противогриппозную, антигерпесную и анти-ВИЧ активности. Из других актуальных видов активности необходимо назвать прогнозируемую противоопухолевую, анаболическую, противолейкемическую, местноанестезирующую и антинаркотическую.

Скринингом выявлено 6 % соединений, у которых прогнозируются канцерогенные свойства.

Для четырех соединений с возможной психотропной активностью нами проведены фармакологические испытания. В результате установлено, что два соединения обладают выраженной антидепрессантной и ноотропной активностями и рекомендованы для углубленных испытаний.

Авторы работы нуждаются в участии специализированных организаций и институтов РФ в совместной практической реализации положительных результатов наших исследований.

Работа выполнена при финансовой поддержке Минвуза РФ.

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МЕХАНИЧЕСКОЙ АКТИВАЦИИ ДЛЯ СИНТЕЗА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Молчанов В.В., Гойдин В.В., Буянов Р.А., Ткачев А.В.¹

Институт катализа им. Г.К. Борескова СО РАН, Новосибирск

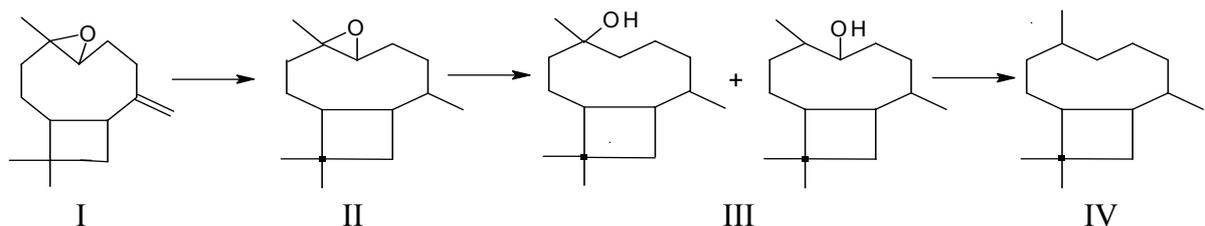
¹*Новосибирский институт органической химии, Новосибирск*

E-mail: molchanov@catalysis.nsk.su

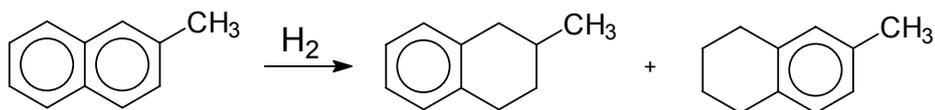
Показана высокая эффективность применения механической активации для проведения реакций тонкого органического синтеза. На примере кариофиллен- α -оксида показана возможность высокоселективного восстановления двойной связи и эпоксидной группы в гидроксильную. Широкий круг ароматических нитросоединений количественно превращается в аминсоединения при каталитическом гидрировании в условиях механической активации при повышенном давлении водорода. Высокая эффективность применения механической активации проявляется для реакций этерификации борной кислоты. Имеются примеры проведения реакций гидрохлорирования хлорароматических соединений, гидроалюминирования, превращений урсоловой кислоты в условиях механической активации.

Производство фармацевтических препаратов, как правило, представляет собой ряд последовательных реакций тонкого органического синтеза. Каждая реакция имеет свою селективность, а выход целевого продукта является произведением всех селективностей. В способах проведения процессов тонкого органического синтеза накоплен обширный экспериментальный материал и опробовано такое количество технологических приемов, что возможности усовершенствования методов синтеза ценных продуктов традиционными методами практически исчерпаны. Таким образом, поиск новых подходов к проведению процессов тонкого органического синтеза является актуальной задачей. Большие возможности открывает метод, названный нами механохимическим катализом, суть которого состоит в проведении каталитических реакций в условиях механохимической активации (МХА).

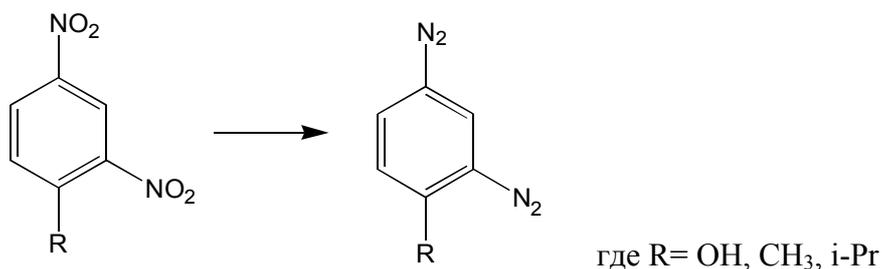
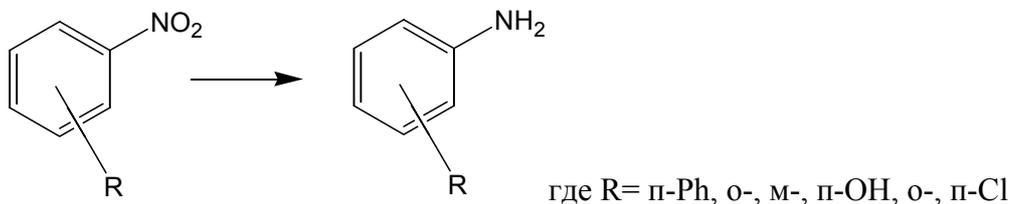
Впервые проведены каталитические реакции в условиях МХА при повышенном давлении водорода, кислорода, аммиака. Гидрирование в твердой фазе позволяет селективно восстанавливать функциональные группы и ненасыщенные связи. Так, кариофиллен- α -оксид (I) количественно переходит в дигидрокардиофиллен- α -оксид (II), затем восстанавливается эпоксидная группа, с образованием спиртов (III). При более жестких условиях МХА происходит образование дигидрокардиофиллена (IV).



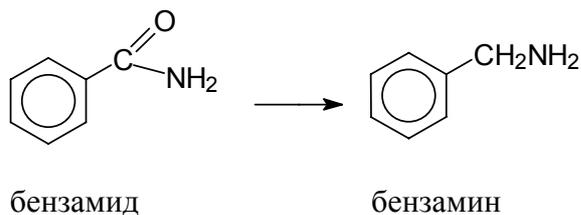
2-метил-нафталин гидрируется с образованием смеси тетралинов, степень превращения невысока и составляет 17 %.



Наблюдались количественные превращения ряда ароматических моно- и динитросоединений в ароматические аминосоединения:



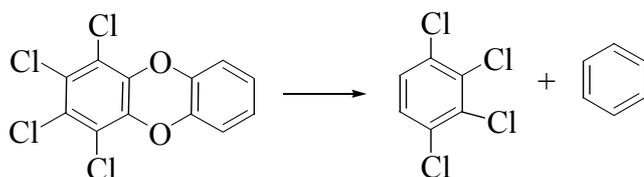
Бензамид количественно переходит в бензамин.



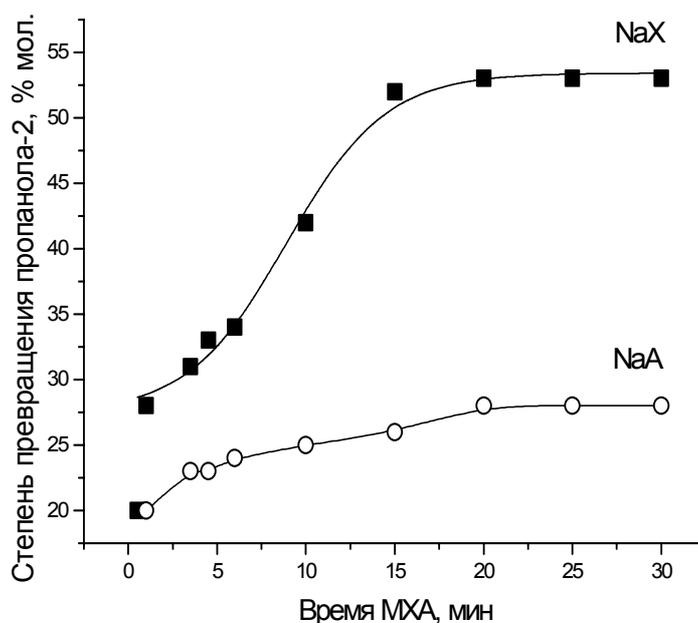
Проведены реакции гидродехлорирования токсичных хлорароматических соединений, в том числе полная деструкция 1,2,3,4-тетра-хлордибензопарадиоксида.

Таблица 1. Состав продуктов реакции взаимодействия гексахлорбензола с различными гидридами.

Гидрид	Время МХА, мин.	Продукты взаимодействия, % мол.		
		C_6Cl_6	C_6Cl_5H	$C_6Cl_4H_2$
LiH	15	13	80	7
Mg_2NiH_4	5	--	76	24
Mg_2FeH_6	15	--	100	--
Mg_2CoH_5	10	--	100	--

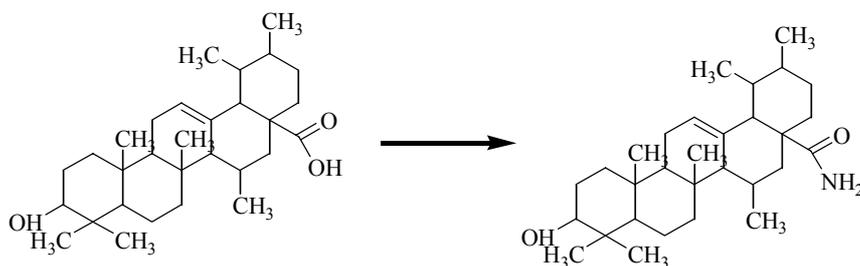


Найден новый высокоэффективный способ получения триизопропилбората путем МХА смеси борного ангидрида и изопропилового спирта. Сферические гранулы цеолитов использовались в качестве катализатора, мелющих тел и поглотителей воды. По сравнению с известными методами время синтеза сокращается с нескольких десятков часов до нескольких минут, что существенно при сопоставимых расходах энергии на единицу времени. Выход эфиров увеличивается с 30 % для известных методов до 50 %.



МХА позволяет осуществлять превращения соединений с крайне низкой реакционной способностью, таких как урсоловая кислота. При повышенных давлениях

кислорода проведены окислительные превращения урсоловой кислоты. При повышенном давлении аммиака получен амид урсоловой кислоты.



В условиях повышенной температуры и давления водорода проведены механохимические реакции гидроалюминирования гептена-1 и дигидромирцена с образованием соответствующих алюмопроизводных R_3Al . Механохимические реакции в подобных условиях проводились, по-видимому, впервые.



На многочисленных примерах показано, что применение МХА позволяет селективно проводить каталитические реакции гидрирования, окисления, гидродеchlorирования, гидроалюминирования, этерификации и аминирования в твердой фазе. Появляется возможность вовлекать в химические превращения нерастворимые соединения с крайне низкой реакционной способностью, такие как урсоловая кислота и хлорсодержащие диоксины. Применение МХА позволяет находить новые, более эффективные пути проведения реакций тонкого органического синтеза. В том числе практически неосуществимые для традиционного катализа, например, реакции типа твердый реагент – твердый катализатор.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 02-03-32327) и Минпромнауки РФ (грант НШ-2120.2003.3).

МЕХАНОХИМИЯ КАРБОКСИЛ- И ГИДРОКСИЛЗАМЕЩЕННЫХ АЛИ- И ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ И ЕЕ ТЕХНОЛОГИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

Ломовский О.И., Королев К.Г.

Институт химии твердого тела и механохимии СО РАН, Новосибирск

E-mail: issc@solid.nsc.ru

Изучены механохимические превращения некоторых карбоксил- и гидроксилзамещенных алициклических и гетероциклических соединений. Вещества с такой функциональной природой являются основным носителем биологических функций; подобные соединения техногенного происхождения, как правило, обладают выраженной физиологической активностью. Исследованные объекты представляют широкий практический интерес и находят применение в биотехнологии, растениеводстве, животноводстве, медицине, ветеринарии и др.

Поиск экологически безопасных и экономически эффективных решений в переработке природного органического сырья является актуальной задачей для современной технологии. Применение так называемых «сухих» методов, основанных на протекании в ходе механической обработки химических превращений с участием твердых фаз, характеризуется экологическими и экономическими преимуществами [1].

Роль механической обработки сводится к нарушению структуры обрабатываемого материала, например, разрушению клеточных стенок, повышению реакционной способности компонентов, увеличению границы раздела реагирующих фаз, ускорению процессов переноса и протеканию химических реакций. Механохимические методы позволяют в ряде случаев сократить число стадий, увеличить выход продуктов, уменьшить или вовсе исключить использование растворителей. Использование предварительной механической активации природного органического сырья в смеси со специально подобранными реагентами позволяет, не проводя предварительного обезжиривания, с высокой эффективностью извлекать водорастворимые компоненты.

Предложенные в рамках настоящей работы подходы базируются главным образом на кислотно-основных превращениях, протекающих в условиях механического воздействия, и могут быть использованы для интенсификации выделения

тритерпеновых кислот, экистероидов, фитостеринов, приготовления высоко активных биологических препаратов, а также получения гетероциклов.

Проведена селективная механохимическая нейтрализация тритерпеновых кислот, содержащихся в хвое пихты [2]. Технологический результат заключается в том, что разработан принципиально новый экологически безопасный способ получения биологически активного препарата, действующими веществами которого являются солевые формы тритерпеновых кислот. Готовый к использованию продукт получают по одностадийной безотходной технологии, которая не включает использование органических и водных растворителей [3]. Эффективность предложенного подхода подтверждена инструментальными методами. Биологические испытания показали достоверный стимулирующий эффект, выраженный в ускорении роста тканей растений *in vitro* и *in vivo* [4].

Изучены химические последствия солубилизации углеводными водорастворимыми коллекторами гидрофобных соединений – фитостеринов и фитоэкистероидов. Показано, что механическая обработка системы фитостерин (фитоэкистероид) – углеводов приводит к образованию водорастворимых форм гидрофобных соединений, вероятно, за счет образования молекулярных комплексов [5]. Исследование поведения водорастворимого коллектора (глюкозы) в условиях интенсивной механохимической обработки показало, что солубилизация может протекать вследствие гликозилирования. Так, механическая активация в присутствии твердой органической кислоты приводит к О-гликозидам – продуктам реакции Фишера и реверсии (димеризации) глюкозы.

Литература

1. О.И. Ломовский, *Химия в интересах устойчивого развития*, **2** (1994) 473
2. K.G. Korolev, O.I. Lomovskii, O.A. Rozhanskaya, V.G. Vasil'ev, *Chem. Natural compounds*, **39**:4 (2003) 366-372
3. И.П. Самсонов, К.Г. Королев, О.И. Ломовский, В.П. Старостин, Способ получения препарата, содержащего водорастворимые формы тритерпеновых кислот, заявка на пат. РФ № 2003117852, приоритет от 16.06.2003
4. О.А. Рожанская, Н.В. Юдина, О.И. Ломовский, К.Г. Королев, *Сиб. вестн. с.-х. науки*, **2** (2003) 108-112
5. Oleg Lomovsky, Kirill Korolyov, Young Soon Kwon, *Proceedings of the 7-th Russian-Korean International Symposium on Science and Technology "KORUS-2003"*, **1** (2003) 7

МЕХАНОХИМИЧЕСКИЙ ПУТЬ ПОЛУЧЕНИЯ ТВЕРДЫХ ДИСПЕРСНЫХ СИСТЕМ КАК ОСНОВЫ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Душкин А.В., Болдырев В.В.

Институт химии твердого тела и механохимии (ИХТТМ) СО РАН, Новосибирск

E-mail: dushkin@solid.nsk.su

Как правило, в медицине лекарственные вещества используются в виде так называемых лекарственных форм - специальным образом приготовленных смесей фармацевтически активных ингредиентов с многофункциональными вспомогательными веществами. Именно состав этих веществ, а также способы приготовления смесей - твердых дисперсных систем - во многом определяют эффективность и безопасность лекарств.

В Институте химии твердого тела и механохимии СО РАН разработана оригинальная технология получения быстрорастворимых твердых дисперсных систем реакционно-способных компонент - органических кислот и оснований - фармацевтических веществ. Суть технологического процесса заключается в механической обработке порошкообразной смеси исходных веществ ударно-стирающими воздействиями в специальных мельницах. В результате формируются композитные частицы порошка с развитой поверхностью контакта твердых фаз компонент. Уникальной особенностью таких материалов является быстрая реакция нейтрализации при гидратации (растворении) с образованием раствора соли фармацевтического вещества.

Аналогичным образом получают твердые дисперсные системы малорастворимых лекарственных веществ и хорошо растворимых наполнителей, их твердые растворы и межмолекулярные комплексы.

На основе вышеописанной технологии получены лабораторные образцы растворимых лекарственных форм широкого круга лекарственных веществ.

Разработано лекарственное средство растворимого аспирина, по эффективности действия не уступающая лучшим импортируемым аналогам, но имеющая потребительские преимущества и сниженную себестоимость. Проведены ее фармакологические испытания, препарат зарегистрирован в РФ. В ИХТТМ СО РАН оборудован цех производства быстрорастворимой субстанции. Выпуск готового лекарственного средства в виде растворимых таблеток планируется на специализированных фармацевтических предприятиях.

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА «ЭСОБЕЛ» ПРОИЗВОДСТВА ООО «БИОЛИТ» НА ТЕЧЕНИЕ ОСТРЫХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ

Мозжелин М.Е.

Институт химии нефти СО РАН, Томск

E-mail: Biolit111@ipc.tsc.ru

Препарат «Эсобел» представляет собой водорастворимый экстракт иловосульфидной грязи. Препарат содержит комплекс водорастворимых биологически активных минеральных и органических веществ. Состав минеральных солей определяется, в основном, катионами Na^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , K^+ и анионами Cl^- , SO_4^{2-} , CO_3^{2-} , HCO_3^- . Основными микроэлементами являются Ag, Co, P, Zn. Водорастворимые органические соединения составляют аминокислоты, ненасыщенные жирные кислоты, дикарбоновые кислоты, гуминовые и фульвовые кислоты, простогландиноподобные вещества.

Экспериментальная часть

Острые воспалительные реакции вызывали у 60-ти белых крыс-самцов массой 150-180 г однократным введением под плантарный апонефроз задней лапки одного из следующих флогогенов: 1 % раствор каррагинина [6], 6 % раствор декстрана [3], 0,1 % раствора гистамина [4], 0,01 % раствора серотонина [5], 2 % раствора формалина [2]. Величину отека измеряли онкометрически, процент угнетения отека рассчитывали по формуле [1]:

$$\% = (V_o/V_k - 1) \times 100,$$

где V_o – разность между начальным объемом конечности и ее объемом во время замера в экспериментальной группе; V_k – аналогичная разность в контрольной группе.

На фоне каррагининового отека объем конечности измеряли через 1, 2, 3, 4, 8 и 24 ч; при применении декстрана, гистамина и серотонина – через 15, 30, 45 мин; 1,5, 3 и 6 ч; при введении формалина – через 4, 6, 8, 24, 48, и 72 ч после инъекции флогогена. Эсобел вводили за 3 ч, 30 мин до и через 30 мин после инокуляции каррагинина, декстрана, гистамина и серотонина, а также за 3 ч, 30 мин до и ежедневно однократно в течение 3-х суток после инъекции формалина.

При остром воспалительном отеке, вызванном каррагенином, объем пораженной конечности через 2-4 ч после инъекции флогогена увеличивался в 1,5-1,7 раза, спустя 8 ч прирост объема составлял 40,8 %. Через сутки стимулирования каррагенином экссудация прекращалась и объем конечности возвращался к исходному.

В условиях каррагенинового воспаления эсобел проявлял значительное антиэкссудативное действие. Прирост объема конечности, в которую вводили каррагенин, у леченных эсобелом животных составлял на пике воспалительной реакции через 2-4 ч всего 34,8-45 %. Степень угнетения отека на протяжении 8 ч наблюдения достигала 39,6-53,3 %, через 24 ч – возрастала до 75 % (табл. 1).

Декстран приводил к быстрому развитию отека конечности так, что через 15 мин ее объем увеличивался в 1,5 раза, в течение 30 мин – 3 ч он оставался возросшим в 1,8-2,4 раза, спустя 6 ч экссудация несколько снижалась, хотя объем конечности сохранялся увеличенным в 1,5 раза. На фоне лечения животных эсобелом объем конечности, подвергнутой инокуляции декстраном, повышался через 30 мин – 3 ч умеренно, в 1,4-1,9 раза. Степень угнетения отека составляла в период нарастания экссудации 28,1-45,6 %, через 6 ч – 20 %.

Медиаторы воспаления гистамин и серотонин вызывали сильный отек конечности на протяжении всего периода наблюдения с 15 мин до 6 ч, при этом объем воспаленной конечности увеличивался в 1,6-2,1 раза после инъекции гистамина и в 2-3,2 раза в условиях действия серотонина. Эсобел проявил значительный антагонизм с биогенными аминами. Под влиянием терапии эсобелом гистамин увеличивал объем конечности лишь в 1,4-1,8 раза, серотонин – в 1,6-2,5 раза. Степень угнетения эсобелом гистаминового отека через 15-30 мин была незначительной (12,8-18,8 %), несколько увеличивалась к 45-90 мин (26,9-30,7 %) и становилась выраженной в конце периода исследования (42,5-54,5 %). Напротив, ингибирование серотонинового отека максимально проявилось через 15-30 мин после инъекции флогогена (45,5-62,3 %), а затем ослаблялось (20,2-37,4 %) (табл. 2).

Таблица 1

Антиэкссудативное действие эсобела при каррагениновом воспалении ($M \pm m$)^{*}

Процент угнетения отека					
Время после введения каррагенина, ч					
1	2	3	4	8	24
39,6 ± 4,8	49,7 ± 8,7	41,9 ± 6,2	47,2 ± 8,4	53,3 ± 5,0	75,0 ± 4,8

*приведены средние данные 6 определений

При формалиновом воспалении отек достигал пика в ранние сроки после введения флогогена – через 4-8 ч с увеличением объема конечности в 2,5-3 раза. Спустя 24-72 ч происходило постепенное уменьшение вызванной формалином экссудации. В условиях применения эсобела объем конечности повышался всего на 40-48 %, степень угнетения отека через 6-72 ч составляла 54,9-67 % (табл. 3).

Таблица 2

Антиэкссудативное действие эсобела при воспалении, вызванном декстраном, гистамином и серотонином ($M \pm m$)^{*}

Процент угнетения отека					
Время после введения флогогенов					
15 мин	30 мин	45 мин	1,5 ч	3 ч	6 ч
Декстран					
28,2 ± 2,6	36,8 ± 2,2	38,2 ± 5,9	45,6 ± 4,0	35,5 ± 3,9	20,0 ± 3,4
Гистамин					
18,8 ± 2,1	12,8 ± 3,0	30,7 ± 4,2	26,9 ± 2,6	42,5 ± 4,8	54,5 ± 5,1
Серотонин					
62,3 ± 5,3	45,5 ± 4,6	29,9 ± 4,8	20,2 ± 3,6	25,6 ± 5,8	37,4 ± 4,8

*приведены средние данные 6 определений

Таблица 3

Антиэкссудативное действие эсобела при формалиновом воспалении ($M \pm m$)^{*}

Процент угнетения отека					
Время после введения формалина, ч					
4	6	8	24	48	72
22,7 ± 3,6	54,9 ± 4,2	55,5 ± 5,1	63,9 ± 3,2	67,1 ± 4,7	61,6 ± 6,3

*приведены средние данные 6 определений

Заключение

Таким образом, в результате проведенного исследования выявлен значительный противовоспалительный эффект препарата эсобел. Препарат тормозит экссудацию при остром воспалении, спровоцированном каррагенином, декстраном и формалином за счет снижения продукции и освобождения медиаторов воспаления – гистамина, серотонина, кининов, простагландинов, лейкотриенов, тромбосанов, а также стабилизации лизосом.

Литература

1. Тринус Ф.П., Мохорт Н.А., Клебанов Б.М. Нестероидные противовоспалительные средства. – Киев: Здоровья, 1975. – 240 с.
2. Domenjoz R. Pharmacological evaluation of anti-inflammatory agents, a contribution to the pharmacology of phenylbutazone // Ann. Univ. Saraviensis Med. 1. – 1953. – P. 317-325.
3. Domenjoz R. Pharmacotherapeutische Kntwicklung der Antipyretica-Analgetica // Arch. Pharmacol. Und exper. Pathol. – 1955. – Bd 225. – S. 14-44.
4. Horakova Z., Muratova I. Means of influencing the oecematous component of inflammation // Int. Symp. On nonsteroidal anti-inflammatory drags. Amsterdam, 1965. – P. 237-244.
5. Moradorf K. Untersuchungen uber die Bedeutung des serotoninins (5-Hydroxytryptamine) als moglicher Mediator der experimentellen Entzuncung dei der Ratte. – Bonn, 1961.
6. Winter C., Risley E., Nuss G. Carragenin-induced edema in hihd paw of the rat as an assay for anti-inflamatory drags // Proc. Soc. Exptl. Biol. And Med. – 1962. – Vol. 111, № 3. – P. 544-547.

АЗАЦИКЛАНЫ КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Пралиев К.Д., Ю В.К., Исакова Т.К., Фомичева Е.Е., Ахметова Г.С., Нагимова А.Д.

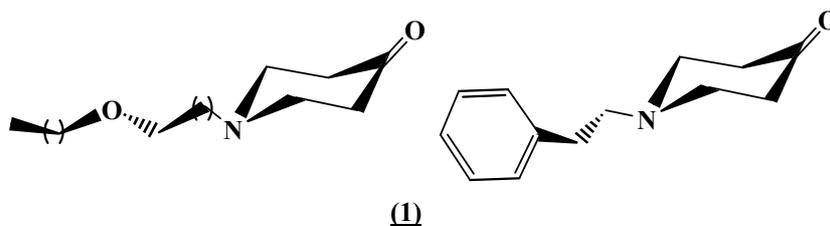
Институт химических наук им. А.Б. Бектурова, Алматы, Казахстан

E-mail: yu_vk@rambler.ru

Одним из приоритетных направлений органической химии является синтез новых практически полезных веществ. Диапазон их применения весьма широк - от биологически активных препаратов для медицины и сельского хозяйства до бытовой химии. В мире ежегодно синтезируются новые органические вещества различного практического назначения, поэтому научные исследования в области синтетической органической химии остаются на сегодняшний день актуальными и широко востребованными.

Интерес к химии насыщенных азотистых гетероциклов вызван их высокой биологической активностью, а также комплексом других практически полезных свойств. Введение азагетероцикла в молекулу, в частности, пиперидина, осуществляется множеством разнообразных синтетических путей. Комбинация пиперидинового цикла с радикалами различной химической природы существенно сказывается на свойствах молекулы, поэтому синтетический поиск веществ в ряду полифункциональных производных пиперидина ведется интенсивными темпами и имеет тенденцию к расширению масштабов. Необходимо отметить, что успех во многом зависит от исходного синтона органического синтеза.

В лаборатории химии лекарственных веществ (ХЛВ) ИХН МОН РК ключевыми объектами синтетических НИР определены моно- и бициклические пиперидоны-4 **(1)**, т.е. основным структурным фрагментом молекулы является 4-кетопиперидин.

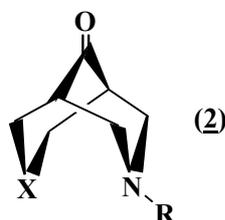


Опираясь на известный факт, что свойства молекулы существенно зависят от природы заместителя у атома азота пиперидинового цикла, применяемые пиперидоны-

4 (1) [1] имеют у азота алкоксиалкильные и арилэтильные заместители. Следует отметить, что исходным сырьем для получения одного из них - 1-(2-этоксиэтил)-4-оксопиперидина, служит виниловый эфир моноэтаноламина, выпускаемый на Карагандинском ОАО «Карбид». В настоящее время этот пиперидон-4 выпускается в промышленности, поскольку он является ключевым полупродуктом для получения анальгетика Просидола [2, 3], включенного в Реестры жизненно важных лекарственных препаратов Казахстана и России. Кроме того, на основе того же пиперидона синтезирован гидрохлорид 1-(2-этоксиэтил)-4-этинил-4-бензоилоксопиперидина (Казкаин) [4], рекомендованный на вторую стадию клинических испытаний по двум показаниям – в качестве местного анестетика и антиаритмика.

Нуклеофильным присоединением различных агентов по карбонильной группе 1-(алкоксиалкил- и арилэтил)-4-оксопиперидинов (1) синтезирован ряд веществ, среди производных которых найдены анальгетики, анестетики, сердечно-сосудистые, антибактериальные средства [5, 6]. Наличие реакционноспособных функциональных групп в структуре нуклеофила, в свою очередь, придает молекуле дополнительный синтетический потенциал.

В настоящее время в лаборатории ХЛВ интенсивно развивается другое направление – химия бицикло[3.3.1]нонан-9-онов (2).



Следует отметить, что 1-(алкоксиалкил- и арилэтил)-4-оксопиперидиновый фрагмент является обязательным в целевых бициклических кетонах. N-замещенный пиперидин находится в молекуле в сочетании с карбо-, аза-, окса- или тиациклическим фрагментом [7-10]. Эти НИР включают изучение вопросов реакционной способности, пространственного строения, конформационного анализа, взаимосвязи «структура – активность», обращая внимание на влияние природы гетероатома во втором цикле.

В последние годы получила развитие идея синтеза сложных молекул, содержащих в своем составе фармакофорный пиперидиновый цикл в сочетании с другими гетероциклами, такими как гидантоиновый, тиофеновый, тиазолиновый и др., и

изучения их фармакологических свойств [11]. В этой связи в лаборатории проводятся исследования по изучению химического поведения N-(алкоксиалкил- и арилэтил)пиперидонов-4 в реакциях гетероциклизации с участием карбонильной группы и альфа-водородов. Гетероциклизацией 1-(2-этоксиэтил)-3,5-диарилидензамещенных пиперидонов-4 были получены бициклические пиразолиновые производные 1-(2-этоксиэтил)-4-пиперидона. Синтезированные соединения оказались малотоксичными веществами, некоторые из них обладали выраженной анальгетической, антибактериальной и антиаритмической активностью [12].

Литература

1. Пралиев К.Д., Ю В.К., Фомичева Е.Е. Ахметова Г.С. //Новости науки Казахстана. 2000. № 4. С. 24-26.
2. Патент РК № 1221. Ю В.К., Пралиев К.Д., Соколов Д.В. Бюл. №3. 1994.
3. Патент РК № 527. Пралиев К.Д., Соколов Д.В., Босяков Ю.Г., Куриленко В.М., Хлиенко Ж.Н., Моисеева Л.М. Бюл. №1. 1994.
4. Патент РК № 3139. Пралиев К.Д., Исин Ж.И., Ю В.К., Тараков С.А., Шин С.Н., Филимонова Л.А. Бюл. №1. 1996.
5. Нагимова А.Д., Пралиев К.Д., Ю В.К., Шин С.Н., Де Кимпе Н.// Хим. фарм. жур. 2002. № 7. С. 59-61.
6. Пралиев К.Д.// Материалы 1-й межд. конф. «Химия и биологическая активность азотистых гетероциклов и алколоидов». 2001.Москва: т. 1. С.130-138.
7. Исакова Т.К., Шин С.Н., Жуманова Н.А., Жаксибаева Ж.М., Пралиев К.Д., Ю В.К., Берлин К.Д.// В сб. “Состояние и перспективы развития органической химии в республике Казахстан. 2002. С.155-158.
8. Исакова Т.К., Жуманова Н.А., Ю В.К., Пралиев К.Д., С.Г. Клепикова, Берлин К.Д. //Изв. МОН РК. 2002. Сер.хим. №3. С. 103-110.
9. Мухашева Р.Д., Фомичева Е.Е., Пралиев К.Д., Ю В.К., Берлин К.Д. //В сб. “Theoretical and experimental chemistry”, посвящ. 30-летию КарГУ. 2002. С.109-111.
10. Ю В.К., Пралиев К.Д., Шин С.Н., Мухашева Р.Д., Фомичева Е.Е., Берлин К.Д.// В сб. “Состояние и перспективы развития органической химии в республике Казахстан. 2002. С.232-235.
11. Пралиев К.Д.,Ю В.К.,Фомичева Е.Е.,Абдрахманов К.А., Шин С.Н.// Изв. МН-АН РК. Сер. хим. 1998. №3. С. 32-38.
12. Исмагулова Н.А., Исакова Т.К., Пралиев К.Д., Шин С.Н., Ю В.К., Де Кимпе Н. В сб. «Новости науки Казахстана». вып. 4. «Лекарственная химия». Алматы. 2000. С. 36-38.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕСТНОГО МИНЕРАЛЬНОГО СЫРЬЯ В ХИМТЕХНОЛОГИИ МОЮЩИХ СРЕДСТВ

Авсеенко Н.Д., Ланцова И.И., Коновалова Н.А.

Забайкальский государственный педагогический университет

им. Н.Г. Чернышевского, Чита

E-mail: lantsova@pochta.ru

В известных схемах химтехнологии моющих средств, в частности, мыла горячим или холодными способами основным компонентом, наряду с жирами или маслами является каустическая сода. Однако, разработанная нами схема химтехнологии твердого хозяйственного мыла соответствующая ГОСТу 30266.95, позволяет использовать местное минеральное сырье из озера Доронинское под названием гуджир.

Гуджир представляет собой ($\text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$) мелкокристаллический с кремовым оттенком порошок. При горячем способе изготовления твердого и жидкого мыла, кальцинированной и каустической соды в схему химтехнологии нами введен гуджир, что является перспективным направлением в связи с тем, что на территории Восточного Забайкалья, по данным сотрудников кафедры аналитической химии ИГУ (Н.А. Власов и др. 1952), соленых озер насчитывается около 100. Из них большое число относят к карбонатным, с минерализацией 25 г/л. По содержанию карбонатов озеро Доронинское Улетовского района занимает первое место. Использование местного минерального сырья, согласно экономическим расчетам, при производстве мыла выгодно в связи с тем, что исключает затраты на закупку соды и транспортные расходы. История применения гуджира насчитывает более 200 лет. За этот период времени неоднократно карбонатное озеро изучалось с целью эксплуатации, и даже с начала XX века до 1952 года на берегу озера находился содовый завод.

Практическое значение мыла, а также других моющих средств трудно переоценить, а кроме того, твердые мыла необходимы для производства некоторых лекарств, используются в производстве красителей, цветной туши, чернил, а также в службе прогноза погоды. Несмотря на популярность различных ароматических добавок и большого спектра средств дезинфекции, мыло остается эффективным и безопасным дезинфицирующим веществом.

Нами разработана технология производства нескольких вариантов мыла с использованием жира (отходы Иркутского масложиркомбината) и гуджира озера Доронинское, получено несколько десятков лабораторных образцов мыла хозяйственного.

**БИОДЕСТРУКЦИЯ НЕ ПРИГОДНЫХ К МЕДИЦИНСКОМУ
ИСПОЛЬЗОВАНИЮ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ АКТИНОБАКТЕРИЯМИ
РОДА *RHODOCOCCLUS SENSU STRICTO***

Ившина И.Б., Рычкова М.И., Вихарева Е.В.¹, Чекрышкина Л.А.¹, Мишенина И.И.¹,
Солонина А.В.¹

Институт экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН, Пермь

¹*Пермская государственная фармацевтическая академия, Пермь*

E-mail: ivshina@ecology.psu.ru

Изучена возможность биологической деструкции не пригодных к использованию лекарственных веществ, содержащих в своей структуре фенольный гидроксил, с использованием актинобактерий рода *Rhodococcus sensu stricto*. Установлено, что отдельные представители родококков трансформируют парацетамол до образования *n*-аминофенола и пирокатехина. Разработан эффективный способ идентификации и количественного определения объектов деструкции (парацетамола, в частности) и продуктов их метаболизма в культуральных жидкостях. Полученные предварительные экспериментальные данные и отобранные штаммы могут быть использованы при разработке биотехнологических способов утилизации лекарственных средств – фальсифицированных, бракованных и с истекшим сроком годности.

По данным экспертов, доля фальсифицированных лекарственных средств на российском фармацевтическом рынке составляет в настоящее время от 7 до 12 % . Общее количество забракованных лекарственных препаратов возросло с 660 серий в 1994 г. до 1107 в 2002 г. [3]. В соответствии с Приказом МЗ РФ № 382 [2], не пригодные к использованию лекарственные средства, в том числе с истекшим сроком годности, фальсифицированные и бракованные препараты подлежат обязательному уничтожению. Однако, рекомендуемые методы их уничтожения (слив в канализацию, сжигание и захоронение на свалках) не являются экологически безопасными и требуют существенной доработки. Сегодня приоритет по показателям эффективности, безопасности и экономичности признается за биотехнологическими способами утилизации опасных отходов. Согласно Базельской конвенции, лекарственные средства относятся к опасным для окружающей среды отходам.

Основу многих лекарственных средств составляют органические соединения, содержащие в молекуле фенольный гидроксил. Для проведения прямого окисления данных органических субстратов перспективно использование микроорганизмов, обладающих активностью оксигеназного ферментного комплекса. В качестве

эффективных объектов химических трансформаций могут быть использованы актинобактерии рода *Rhodococcus*, обладающие высокой активностью оксигеназ и широкими метаболическими способностями [4, 6]. Типично бактериальный, а не мицелиальный характер роста родококков, способность их усваивать многие труднодоступные для других микроорганизмов органические субстраты в широком диапазоне концентраций, расти на минимальных средах делают использование этой группы микроорганизмов технологически перспективным. В Институте экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН создана наиболее полная в России и за рубежом коллекция чистых идентифицированных культур родококков. На базе коллекции ведутся исследования по изучению процессов биотрансформации и деструкции органических соединений различной структуры. Установлено неспецифическое действие синтезируемых родококками ферментов, осуществляющих первичную атаку на необычные для микробной клетки вещества. Способность коллекционных культур родококков атаковать разнообразные компоненты чужеродных субстратов может быть использована для деградации лекарственных средств, содержащих фенольный гидроксил, а также соединений других химических групп.

Цель настоящей работы - оценка возможности использования чистых культур актинобактерий рода *Rhodococcus* для биотрансформации и биодеструкции лекарственных веществ, содержащих в молекуле фенольный гидроксил.

Рабочая коллекция включала 56 культур родококков, поддерживаемых в Региональной профилированной коллекции алканотрофных микроорганизмов ИЭГМ [1, <http://www.ecology.psu.ru/iegmcol>]. В результате скрининговых исследований способности коллекционных культур к биотрансформации парацетамола, ацетилсалициловой и салициловой кислот был отобран наиболее активный штамм *Rhodococcus ruber* ИЭГМ 77, используемый в дальнейших экспериментах по выбору модельного соединения среди обозначенных лекарственных веществ. Для определения минимальных бактерицидных концентраций исследуемых веществ в отношении чистых культур родококков использовали модифицированный нами метод микроразведений в жидкой питательной среде [5]. При изучении динамики процесса биотрансформации лекарственных веществ бактериальные клетки выращивали в условиях периодического культивирования в колбах Эрленмейера на орбитальных шейкерах (150 об/мин) при температуре 28 °С. Базовый состав среды культивирования включал следующие компоненты, г/л: NaCl - 1,0; KNO₃ - 1,0; MgSO₄ - 0,2; CaCl₂ - 0,02; KH₂PO₄ - 1,0; K₂HPO₄ - 1,0; FeSO₄·7H₂O - 0,01. В качестве единственного источника

углерода и энергии использовали парацетамол, ацетилсалициловую или салициловую кислоты – от 0,75 до 500 мкг/мл. Посевным материалом ($3,2 \times 10^7$ клеток/мл) служили клетки родококков, предварительно выращенные на минеральной среде в присутствии *n*-гексадекана и отобранные в экспоненциальной фазе роста. Продукты биотрансформации исследуемых органических веществ анализировали методами хромато-масс-спектрометрии на газовом хроматографе Agilent 6890N с квадрупольным масс-спектрометром Agilent MSD 5973N в качестве детектора и кварцевой колонкой HP-5MS SN US 15189741-1 и тонкослойной хроматографии на пластинах «Силуфол». Нами предварительно были разработаны оптимальные условия разделения и детектирования парацетамола и продуктов его биодеструкции в культуральных жидкостях. Количественные характеристики процесса биодеструкции парацетамола изучали фотометрическим методом по модифицированной нами методике определения содержания *n*-аминофенола в порошке парацетамола и культуральных средах. Об активности процесса биотрансформации судили по приросту первичного метаболита (*n*-аминофенола) на основе реакции конденсации последнего с *n*-диметиламинобензальдегидом, а также по степени исчезновения парацетамола из среды инкубирования, регистрируемой методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на хроматографе модели HP 1090 с использованием колонки ZORBAX Extend-C18 длиной 250 мм. Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью компьютерной программы Microsoft Excel 2000.

В результате проведенных исследований установлено, что родококки сохраняют жизнеспособность в присутствии парацетамола, ацетилсалициловой или салициловой кислот в концентрациях до 250-500 мкг/мл. По нашим данным, парацетамол менее токсичен в отношении к *Rhodococcus ruber* ИЭГМ 77. Минимальная ингибирующая рост бактериальных клеток концентрация парацетамола составляет 500 мкг/мл. В связи с этим в дальнейших экспериментах парацетамол использовался нами в качестве модельного соединения. При динамических исследованиях процесса биодеструкции парацетамола с использованием штамма *Rhodococcus ruber* ИЭГМ 77 показано, что на первые сутки культивирования родококков фиксируются видимые внешние изменения: на стенках колб появляется темный налет, среда культивирования родококков приобретает коричневый цвет с красным оттенком и становится непрозрачной. Использование метода тонкослойной хроматографии в системе растворителей хлороформ – этанол в соотношении 8:2 при детектировании в ультрафиолетовом свете

позволило обнаружить появление *n*-аминофенола уже на первые сутки инкубации родококков, а на третьи сутки - пирокатехина. Аналогичные результаты получены и при хромато-масс-спектрометрическом анализе интермедиатов. На пятые сутки эксперимента количество выявляемого *n*-аминофенола составляло 8,8 %, которое увеличивалось до 33 % на 28 сутки биотрансформации парацетамола. При этом конверсия исходного ростового субстрата составила 35 %.

Исследования поддержаны грантом РФФИ-2004 «Окислительная биодеструкция не пригодных к использованию лекарственных средств актинобактериями рода *Rhodococcus*».

Литература

1. Каталог штаммов Региональной профилированной коллекции алканотрофных микроорганизмов//Под ред. И.Б. Ившиной. - М.: Наука,1994. - 163 с.
2. Приказ МЗ РФ N. 382 от 15.12.2002 «Об утверждении Инструкции о порядке уничтожения лекарственных средств».
3. Хабриев Р.У., Ягудина Р.И. Качество лекарственных средств, поступающих на российский фармацевтический рынок//Фармация. - 2003. - N. 5. - С. 39-40.
4. Ivshina I.B. Operation and establishment of a Russian biological resource centre//*WFCC Newsletter*. - 2001. - N. 33. - P. 8-14.
5. Haines J.R., Wrenn B.A., Holder E.L., Strohmeier K.L., Harrington R.T., Venosa A.D. Measurement of hydrocarbon degrading microbial population by a 96-well plate most-probable-number procedure//*J. Ind. Microbiol.* - 1995. - V. 16. - P. 36-41.
6. Warhust A.M., Fewson Ch.A. Biotransformation catalyzed by the genus *Rhodococcus*//*Crit. Rev. Biotechnol.* - 1994. - V. 14. - N. 1. - P. 29-73.

НОВЫЕ ОРГАНИЧЕСКИЕ ИНГРЕДИЕНТЫ МОЮЩИХ И ДЕЗИНФИЦИРУЮЩИХ СРЕДСТВ

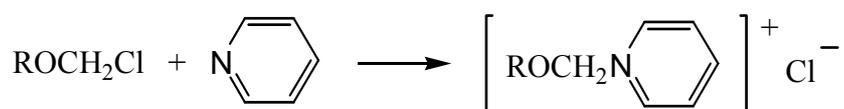
Панкратов В.А., Коноплев А.В., Янковский С.А.

Московский государственный университет прикладной биотехнологии, Москва

E-mail: vital93@bk.ru

Большинство наиболее эффективных моющих и дезинфицирующих средств носят щелочной характер. Наилучшим антимикробным компонентом этих средств являются поверхностно-активные соли четвертичных аммониевых оснований. Синтезирован и исследован большой ряд таких солей, разработаны средства на их основе. При создании жидких моющих средств проблемой является плохая совместимость неионогенных поверхностно-активных веществ со щелочами. Для получения устойчивых водных систем синтезированы и исследованы моноэфир дикарбоновых кислот, содержащие оксиэтиленовые группировки.

Поверхностно-активные четвертичные аммониевые соли давно используются в качестве мягких дезинфектантов в медицине и некоторых отраслях пищевой промышленности [1]. Более широкому их применению препятствует сравнительно высокая стоимость кристаллических солей, связанная с трудностью их выделения и очистки. Для облегчения этих процессов мы разработали способы получения четвертичных аммониевых и пиридиниевых солей с алкоксиметильными радикалами при атоме азота, исходя из высших спиртов, третичных аминов или азотистых гетероциклов, например:



Полученный на основе синтетических спиртов фракции C₁₂ – C₁₄ препарат «Ампик» недорог и показал хорошие результаты при использовании в косметических средствах и в ветеринарии.

Антимикробные свойства четвертичных аммониевых солей усиливаются в щелочной среде и в присутствии неионогенных поверхностно-активных веществ. Наиболее сильными бактерицидами являются свободные основания [2].

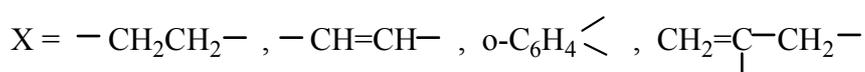
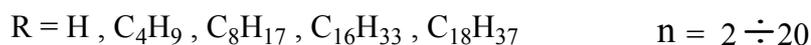
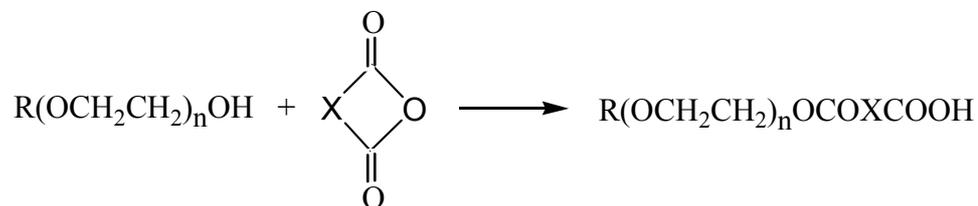
Проведены работы по усилению дезинфицирующего действия моющего средства «РиК», содержащего щелочь и неионогенные поверхностно-активные вещества [3] путем добавления четвертичных аммониевых солей. Обнаружен большой синергический эффект. Содержащиеся в «РиК» щелочные компоненты и неионогенные поверхностно-активные вещества более, чем на два порядка, повышают бактерицидную активность четвертичных аммониевых солей. На основе результатов исследования разработано моющее-дезинфицирующее средство «РиК-Д». Полученное средство эффективно моет и дезинфицирует сильно загрязненные и обсемененные (в том числе и сальмонеллами) поверхности из металлов, керамики и пластических масс.

Моющие средства группы «РиК» выпускаются, в том числе, в Перми и Новосибирске, и хорошо зарекомендовали себя по всей стране.

Порошкообразные средства удобны для транспортировки и хранения, однако на многих производствах требуются жидкие препараты. Жидкие моющие средства находят широкое применение в быту, текстильной, пищевой и ряде других отраслей народного хозяйства. Производство жидких моющих средств не требует сложного оборудования, больших затрат энергии и топлива, не загрязняет окружающую среду вредными выбросами. Однако, жидкие моющие средства имеют ряд недостатков, вызванных тем, что ограниченная растворимость большинства поверхностно-активных веществ в воде в присутствии электролитов не позволяет ввести в рецептуру необходимое количество веществ, увеличивающих моющую и комплексообразующую способность синтетических моющих средств. Особенно это относится к щелочам. Поэтому ассортимент жидких моющих средств ограничен, они находят применение, в основном, для стирки изделий из шерстяных, шелковых и синтетических тканей, а также для мытья посуды и других хозяйственно-бытовых целей. Что касается технических моющих средств, то там, где используются моечные машины, обычно применяют импортные жидкие моющие средства. Такие препараты, как правило, дороги и недостаточно эффективны. Созданию сильно щелочных жидких средств препятствует плохая совместимость неионогенных поверхностно-активных веществ со щелочами.

Для получения стабильных щелочных растворов используют смеси простых эфиров гидроксипропановой кислоты ROCH_2COOH , содержащие в радикале оксиэтиленовые группировки. С их помощью получают композиции, содержащие до 7-8 % щелочи.

Нами предложено использовать в этих целях моноэфирные дикарбоновые кислот и оксиэтилированных спиртов. Они сравнительно недороги, так как синтезируются в одну стадию и не требуют сложных способов очистки



Такие моноэфиры позволяют получить устойчивые системы, содержащие 10 – 15 % щелочи и до 5 % неионогенных поверхностно-активных веществ.

Установлено, что жидкие моющие средства на основе синтезированных моноэфиров дикарбоновых кислот, содержащие как щелочь, так и катионные и неионогенные поверхностно-активные вещества, сохраняют прозрачность и стабильность в широком интервале температур, обладают хорошей моющей и обезжиривающей способностью различных поверхностей: металлических, керамических, пластмассовых, а также высокими бактерицидными свойствами.

Литература

1. А.Шварц, Дж.Перри, Дж.Берч. Поверхностно-активные вещества и моющие средства., М., 1960
2. В.И.Комков, И.П.Комков, Е.Е.Одинец, В.А.Панкратов. Бактерицидные свойства некоторых четвертичных аммониевых оснований. Труды ЦНИДИ, вып. 19, 1970, с.116-118
3. Патент РФ № 2010844, Бюл.изобретений, 1994, № 7, с. 77

НОВЫЙ ПОДХОД ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ТРАДИЦИОННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ХЕЛИКОБАКТЕРНОЙ ИНФЕКЦИИ

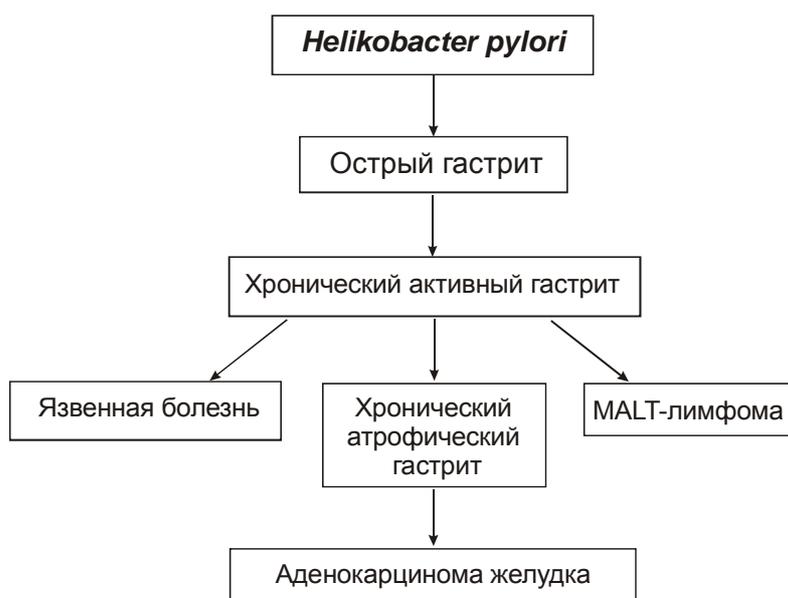
Суханов А.В., Пикерский И.Э., Распутин И.М.

Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, Иркутск

E-mail: sukhanov1970@mail.ru

Наиболее распространёнными заболеваниями слизистой оболочки желудка являются хронические гастриты. Установлено, что чаще всего их возбудителями являются микроорганизмы, получившие название *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Естественной средой обитания хеликобактерий является слизь желудка. Благодаря своему строению и метаболизму они способны проникать сквозь неё, прикрепляться к клеткам желудочного эпителия, колонизировать и повреждать слизистую оболочку, что вызывает развитие хронического патологического процесса [1].

В настоящее время число инфицированных во всем мире превышает 1 млрд человек, из чего следует вывод: *H. pylori* является весьма распространённым патогеном. Хеликобактер обнаруживается в 70-80 % случаев язвы двенадцатиперстной кишки и 50-60 % случаев язвы желудка [2]. Инфицирование *H. pylori* является причиной как минимум 327 тыс. новых случаев рака желудка в год [3].



За двадцать лет изучения данной инфекции были определены механизмы взаимодействия микро- и макроорганизма [4], разработаны и научно обоснованы

современные методы лечения и профилактики хронических болезней желудочно-кишечного тракта [5]. В соответствии с ними, для лечения *H. pylori* применяются схемы одновременного приёма нескольких лекарств: антибиотиков, нитрофуранов, антисекреторных средств и препаратов висмута.

Следует заметить, что *H. pylori* размножается относительно медленно, в связи с чем трудно поддается действию антимикробных препаратов [6]. Поэтому длительность антибактериальной терапии не должна быть менее недели, а часто пролонгируется до 10 – 14 дней. Дозы применяемых антибиотиков – средние или выше средних, что может приводить к развитию побочных эффектов, таких как антибиотикоассоциированная диарея, дисбактериоз и дисбиоз кишечника, псевдоаллергические реакции.

Целью настоящего исследования являлось изучение возможности снижения дозы лекарств за счёт их более эффективного использования местно, непосредственно в зоне нахождения *H. pylori*.

Желаемый результат можно получить за счёт замедления клиренса (очищения) слизистой оболочки желудка от применяемых лекарств. Для этого используются суспензированная смесь с антибактериальными препаратами, входящими в утверждённые схемы лечения, которая обладает способностью адсорбироваться и длительное время задерживаться в месте поражения слизистой оболочки желудка. При этом формируется депо лекарственных средств, откуда, последние диффундируют сквозь слой слизи непосредственно в поражённую область к месту нахождения *H. pylori* и оказывают лечебное действие местно, в зоне локализации инфекционного агента.

Суспензированную смесь готовят смешиванием в течение 10-15 минут предварительно измельчённых в стерильной фарфоровой или агатовой ступке требуемых количеств лекарственных средств с суспензией, обладающей способностью задерживаться на слизистой оболочке.

Указанный метод использовался в лечении пациентов с хроническим поверхностным гастритом, ассоциированным с *H. pylori*. Антибактериальные препараты применяли в дозах, уменьшенных по отношению к общепринятым в 5 и 10 раз. Всем испытуемым дважды (до и после лечения) проводилась эзофагогастродуоденоскопия с забором биопсийного материала на гистологическое и цитологическое исследование с определением степени обсеменённости *H. pylori* в соответствие с требованиями Российской гастроэнтерологической ассоциации.

Все пациенты страдали хроническим распространённым поверхностным гастритом со значительной или умеренной степенью обсеменённости *H. pylori*. В течение 7-14 дней пациенты получали антибактериальную терапию в виде суспензированной смеси антибиотиков на фоне антисекреторного лечения омепразолом в общепринятых дозах (20 мг 2 раза в день). Контрольная эзофагогастродуоденоскопия проводилась через 4-5 недель после окончания приёма лекарств.

В результате было установлено, что у всех пациентов улучшилось состояние (уменьшились диспептические расстройства) и более чем у 75 % пролеченных пациентов снизилась степень обсеменённости *H. pylori*, а у четверти наступило полное излечение (эрадикация).

Современное лечение заболеваний желудка, ассоциированных с *H. pylori*, предусматривает использование антибиотиков в субмаксимальных дозах не менее семи дней. Следует отметить, что практически все препараты, применяемые для эрадикации (за исключением солей висмута), проявляют свой лечебный эффект не непосредственно в месте обитания возбудителя, а, минуя его, начинают действовать лишь после всасывания в тонком кишечнике в системный кровоток и диффундируя из капиллярной сети слизистой оболочки через базальную мембрану эпителия.

Традиционный метод лечения не лишен серьезных недостатков. Так, в организм вводятся большие дозы антибиотиков для лечения ограниченного процесса, локализованного на небольшой площади слизистой ЖКТ. Через системный кровоток к непосредственному месту нахождения *H. pylori* доставляется минимальное количество лекарств, тогда как большая часть введённого препарата бесцельно распределяется в биологических средах организма, вдобавок оказывая неблагоприятное воздействие на нормальную микрофлору, что нередко приводит к развитию дисбактериоза и дисбиоза различной степени тяжести. Не учитываются значительные индивидуальные различия в скорости и полноте всасывания лекарственных препаратов, зависящие от большого количества факторов, таких как: состояние слизистой оболочки и подслизистого слоя тонкого кишечника, интенсивность кровотока в нём, приём препарата в различные периоды пищеварения, индивидуальные различия в дезинтоксикационной и биотрансформационной способности печени. Кроме того, немаловажен тот факт, что суммарная стоимость курса эрадикационной терапии достаточно высока.

Предлагаемый нами способ устраняет эти недостатки:

во-первых, лекарства проникают прямо из полости органа сквозь слизь, к месту нахождения возбудителя и непосредственно на него воздействуют;

во-вторых, применяемые препараты задерживаются на слизистой оболочке и воздействуют на инфекционный агент, не поступая в системный кровоток и не биотрансформируясь в печени, а, следовательно, не теряют своей эффективности;

в третьих, отсутствие системного воздействия препаратов позволяет **ИСКЛЮЧИТЬ** целый ряд отрицательных моментов:

- а) необходимость введения больших доз антибиотиков;
- б) изменения микробного пейзажа организма;
- в) уменьшения биодоступности используемых препаратов (так как в предлагаемом способе последние оказывают свой фармакодинамический эффект не соединяясь с белками крови).

Предлагаемый метод позволяет значительно уменьшить дозировку используемых антибактериальных препаратов, что значительно снижает риск развития побочных эффектов и стоимость лечения.

Литература

1. Огороков А.Н. Диагностика болезней внутренних органов. Т. 1. Москва: Мед лит; 1999.
2. Баранская Е.К. Язвенная болезнь и инфекция *Helicobacter pylori*. БОП 2000; 1:8-14.
3. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л. Гастроэнтерология XXI века. РМЖ 2000; 17:697-703.
4. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. Москва: Триада-Х; 1998.
5. Periti P., Tonelli F., Capurso L., Nicoletti P. Managing *Helicobacter pylori* infection in the new millennium: a review. J Chemotherapy 1999; 11(Suppl 4):3-55.
6. Vaara M., Vaara T. Polycations as outer membrane-disorganizing agents. Antimicrob Agents Chemother 1983; 24:1114-1122.

СУЛЬФУРИЗАЦИЯ ПОЛИ-*n*-БУТИЛВИНИЛОВОГО ЭФИРА— ПУТЬ К НОВЫМ ПОЛИМЕРАМ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ

Трофимов Б. А., Морозова Л. В., Михалева А. И., Татарина И.В.

Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, Иркутск

E-mail: morozova@irioch.irk.ru

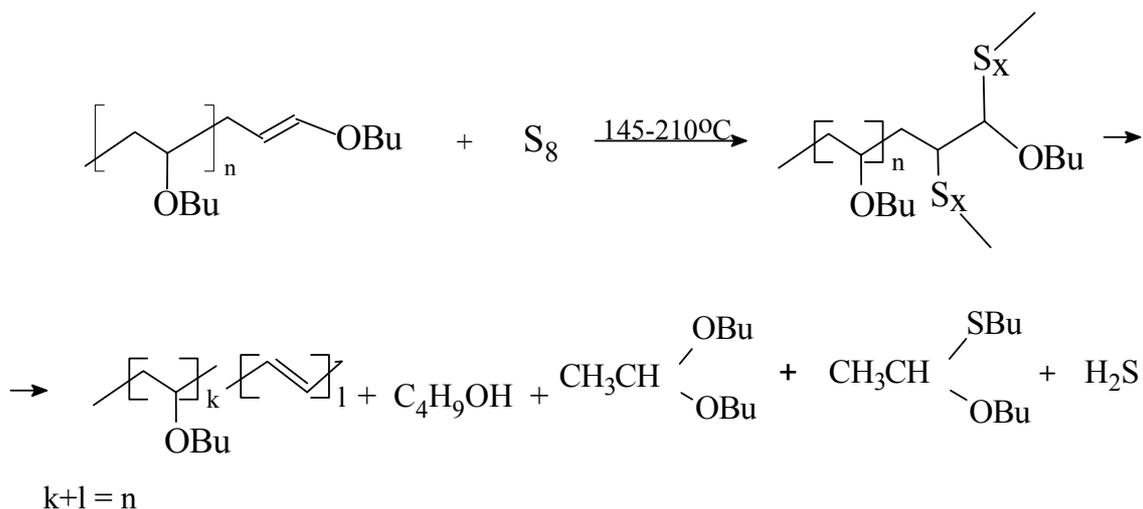
Разработан простой и эффективный метод синтеза принципиально новых полимеров бутилвинилового эфира с большим медицинским и техническим потенциалом взаимодействием полибутилвинилового эфира (ПБВЭ) с элементарной серой в присутствии каталитических количеств $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$

Полибутилвиниловый эфир – широко известный продукт для технологии и медицинский препарат для заживления ран, ожогов, язв (Бальзам Фаворского-Шостаковского, Вилин, Винизоль), серусодержащий ПБВЭ (препарат Роск) рекомендован для лечения больных трихофитией [1-4]. Подходы к изменению физико-химических свойств ПБВЭ немногочисленны [5, 6]. Вместе с тем модификация свойств ПБВЭ может расширить области его использования.

Нами разработан простой и эффективный метод синтеза принципиально новых полимеров с комплексом ценных физико-химических свойств, с большим медицинским и техническим потенциалом взаимодействием ПБВЭ с элементарной серой в присутствии каталитических количеств $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$. Степень сульфуризации ПБВЭ зависит от температуры реакции и содержания серы в реакционной смеси. Получена серия ПБВЭ с разной степенью сульфуризации, резко различающихся по физико-химическим свойствам (таблица). Сера входит в структуру макромолекул и не удаляется при пересаживании образцов ПБВЭ или отмывании глубоко осерненных сшитых продуктов горячим бензолом. С ростом степени сульфуризации увеличивается молекулярная масса (ММ) модифицированных полимеров, их консистенция изменяется от коричневых густых растворимых смол до эластичных нерастворимых материалов, далее до черных порошков с металлическим блеском (таблица).

Можно предположить, что на первой стадии реакции сера присоединяется по двойным связям ПБВЭ, присутствующим в полимере вследствие специфических процессов обрыва и передачи цепи в процессе катионной полимеризации [5].

В отличие от широко известных процессов модификации полимерных материалов, когда относительно небольшие количества серы (исключение – эбониты) присоединяются к ненасыщенным участкам цепи [7], в данном случае последующие этапы сульфуризации ПБВЭ сопровождаются его дегидрированием, выделением сероводорода и встраиванием серы в макромолекулу:



Условия реакции ПБВЭ с элементарной серой (катализатор – 1 мас.% $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$)

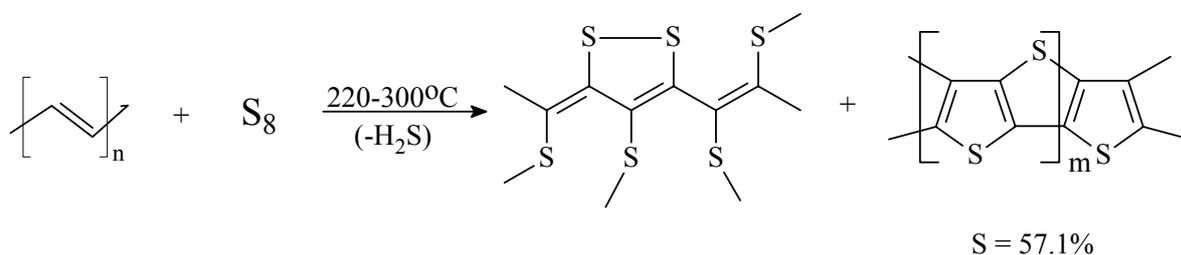
Образец	Содержание серы в реакционной смеси, мас. %	Т, °С	Время, ч	Выход*, %	Найдено, %			Продукт**
					С	Н	S	
S2	25	145	3	95	66.5	10.9	4.4	Смола (7600)
S3	55	145	7	87	65.9	10.8	7.2	Эластичный материал
S7	55	145	3	92	66.5	10.9	5.0	Смола (8700)
S8	80	175	7	81	29.6	7.3	45.5	Эластичный материал
S9	80	210	9	75	27.5	5.9	50.7	Черный порошок

* По отношению к массе ПБВЭ (ММ ПБВЭ = 2800). ** В скобках указана ММ.

Предложенный маршрут подтверждают результаты анализа продуктов реакции методами ГЖХ, масс-спектрометрии и ИК-спектроскопии.

Сформированные на ранних стадиях блоки полиацетилена при нагревании выше 210 °С сульфурятся, выделяя сероводород и образуя черные блестящие

парамагнитные продукты с содержанием серы до 56.7%. Элементный анализ, ИК-спектры полученных полимеров соответствуют политиотиофеновым структурам:



Таким образом, разработан способ синтеза новых серусодержащих полимеров бутилвинилового эфира с большим медицинским и техническим потенциалом.

Литература

1. Трофимов Б.А. // Химическая энциклопедия. М.: Советская энциклопедия, 1992. Т. 3. С. 617.
2. Tedeshi R.J. // Encyclopedia of Physical Science and Technology. New York: Acad. Press, 1992. V. 1. P. 63.
3. Машковский М. Д. Лекарственные средства. Вильнюс: Вильгис, 1993. Т. 2.
4. Шостаковский М.Ф., Власов В.М., Шостаковский З.Ф., Ижевский К.М. Биология и медицина, 1965. Т. VIII. № 6.
5. Трофимов Б.А., Морозова Л.В., Михалева А.И., Маркова М.В. // Высокомолек. соед. Б. 1993. Т. 35. № 3. С. 119.
6. Трофимов Б. А., Морозова Л.В., Татарина И. В., Хилько М.Я., Иванова Н.И., Михалева А.И., Skotheim Т.А. // Высокомолек. соед. Б. 2002. Т. 44. № 11. С. 2048.
7. Воронков М.Г. Вязанкин Н.С., Дерягина Э.Н., Нахманович А.С., Усов В.А. Реакции серы с органическими соединениями. Новосибирск: Наука, 1979.

ТЕХНОЛОГИЯ ХИМИЧЕСКИ ОСАЖДЕННОГО КАРБОНАТА КАЛЬЦИЯ С ВЫСОКИМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ КАЧЕСТВА

Михайлова Е.А., Лобойко А.Я., Найда Н.В., Панасенко В.А.¹

*Национальный технический университет «Харьковский политехнический институт»,
Харьков, Украина*

¹*Государственный научно-исследовательский и проектный институт основной химии
«ННХОХИМ», Харьков, Украина
E-mail: dnm@kpi.kharkov.ua*

Представлены область применения и основные способы производства высококачественного химически осажденного карбоната кальция, применяемого как наполнитель в различных отраслях промышленности. Предложена технология получения высокодисперсного продукта из отходов содового производства.

Технология химически осажденного карбоната кальция относится к малотоннажным процессам основной химии, которая занимается вопросами получения минеральных наполнителей с высокими показателями качества: содержанием основного вещества, чистотой, белизной, дисперсностью и поверхностными свойствами. В настоящее время данная проблема вызывает повышенный интерес со стороны специалистов, о чем свидетельствует значительное количество публикаций за последние годы [1]. Практически во всем мире синтетический карбонат кальция является достаточно дефицитным продуктом по сравнению с природным карбонатом. Объясняется это тем, что природные известняк и мел в силу определенных причин не могут быть использованы в некоторых отраслях промышленности в качестве наполнителя, а получение высокодисперсного химически осажденного карбоната кальция является процессом достаточно сложным.

Благодаря своим свойствам синтетический карбонат кальция находит широкое применение в качестве основного компонента зубных паст и порошков, в производстве пищевых кислот, медицинских препаратов и косметических средств. Как наполнитель он используется в производстве резины, пластмасс, кабельных пластиков, бумаги, лаков и красок. Химически осажденный CaCO_3 применяется в сельском хозяйстве в качестве добавки корма животных для регулирования кальциевого баланса в организме, а также в производстве химических средств защиты растений.

Существенными достоинствами осажденного карбоната кальция как наполнителя являются огнестойкость, термостабильность (800°C), инертность в отношении разных химических веществ (кроме соляной кислоты), отсутствие токсических свойств [2], а также значительная дешевизна в сравнении с другими минеральными наполнителями.

Широкое использование химически осажденного карбоната кальция в промышленности и постоянное повышение требований к качеству наполнителей стимулирует усовершенствование существующих технологий получения высокодисперсного CaCO_3 , в том числе и путем создания новых способов производства.

Все современные способы получения химически осажденного карбоната кальция подобны и основываются на переработке природного карбонатного сырья, которое загрязнено различными примесями и обладает низкими дисперсионными, поверхностными свойствами и высокой насыпной плотностью. После обработки сырья физическими методами измельчения и классификации получают суспензию или раствор, содержащие соединения кальция, а затем проводят осаждение CaCO_3 при заданных условиях технологического процесса с помощью соответствующих реагентов, содержащих карбонатные ионы. Полученный таким образом продукт должен иметь высокую чистоту, заданную дисперсность, иметь кристаллическую структуру в виде конкретной кристаллографической разновидности CaCO_3 , относительно предусмотренного использования [3, 4].

В настоящее время большинство заводов по производству химически осажденного карбоната кальция работают по способу карбонизации суспензии гидроксида кальция углекислым газом, образующимся при обжиге карбонатного сырья в известковых печах [5]. Однако, в силу природных свойств сырья известковый способ не дает возможности получить продукт, который удовлетворяет современным требованиям к качеству наполнителей. Это касается степени дисперсности и насыпной плотности, зависящих от параметров процесса карбонизации, а также остаточной свободной щелочности продукта в виде CaO , что является следствием низкой степени конверсии. Кроме того, процесс характеризуется высокой энергоемкостью, малой интенсивностью и высокими требованиями к чистоте сырья, поскольку очистка от примесей в технологии не предусмотрена. Основные недостатки известкового способа могут быть ликвидированы, если в качестве источников ионов кальция использовать нейтральные растворы солей кальция.

В качестве доступного и дешевого сырья для производства химически осажденного карбоната кальция может стать дистиллерная жидкость, которая является многотоннажным отходом производства кальцинированной соды аммиачным способом, образуемая в количестве 8 – 10 м³ на каждую тонну продукта. В настоящее время жидкие отходы содового производства практически полностью сбрасываются в шламонакопители, занимающие сотни гектаров земельных угодий, требующие для своего строительства и содержания больших капитальных затрат и наносящие необратимый ущерб окружающей среде. Между тем, на базе дистиллерной жидкости, содержащей 120 – 180 г/см³ CaCl₂ и NaCl можно организовать производство товарных продуктов, которые найдут применение в различных отраслях промышленности.

Химически осажденный карбонат кальция может быть получен из дистиллерной жидкости путем ее аммонизации и карбонизации или в результате ее реакции с растворами, содержащими карбонатные ионы [6]. В первом случае к существенным недостаткам относятся сложность и многостадийность процесса, кроме того, использование газообразных реагентов предполагает необходимость строгого соблюдения определенных скоростей подачи NH₃ и CO₂ и соотношения между ними. Практически неизбежные в производственных условиях нарушения подачи газа негативно сказываются на качестве получаемого CaCO₃, в связи с этим представляется целесообразным подавать в реактор с дистиллерной жидкостью раствор карбоната аммония, предварительно полученный из конденсата и газообразных NH₃ и CO₂ [7].

Существенно упростить процесс можно, если использовать в качестве источника карбонатных ионов содовый раствор. Однако, с экономической точки зрения стоимость получаемого таким образом осажденного CaCO₃ будет определяться стоимостью кальцинированной соды и будет не ниже, а в некоторых случаях даже выше стоимости продукта полученного известковым способом. Этого можно избежать, если для осаждения использовать содовые растворы, образующиеся в производстве пищевой соды, которые также являются отходами и сбрасываются в шламонакопители.

Как известно, на свойства продукта значительно влияют природа исходного сырья и технологические параметры процесса осаждения. В настоящее время проводятся эксперименты по получению химически осажденного карбоната кальция из дистиллерной жидкости производства кальцинированной соды, содержащие ионы кальция, и избыточных маточников производства очищенного бикарбоната натрия,

содержащие карбонатные и гидрокарбонатные ионы. При этом исследуется влияние условий процесса получения CaCO_3 на основные показатели качества продукта. Рассматривается влияние таких факторов, как способ и последовательность смешения реагентов, их молярное соотношение, температура, время проведения процесса осаждения, рН реакционной среды на свойства получаемых осадков, а именно, на степень дисперсности, значения насыпной плотности и удельной поверхности вещества, кристаллическую структуру, степень использования исходных реагентов и т.д.

Разработка и создание новой технологии по производству химически осажденного карбоната кальция из отходов содового производства дает возможность решить не только некоторые экологические проблемы предприятий по производству содопродуктов, но и получить качественный товарный продукт, нашедший широкое применение в различных отраслях промышленности, потребление которого в течение последних лет устойчиво возрастает. Таким образом, имея все необходимые сырьевые и конъюнктурные предпосылки, данную проблему можно рассматривать как достаточно перспективное научное направление, имеющее прикладное значение.

Литература

1. Бердоносков С.С., Бердоноскова Д.Г., Знаменская И.В. Промышленный синтез, свойства и практическое применение высокодисперсного карбоната кальция // Химическая технология. – 2002. – № 8. С.2 – 11.
2. Кац Г.С., Милевски Д.В. Наполнители для полимерных композиционных материалов: Справочное пособие / Под ред П.Г. Бабаевского – М.: Химия, 1981. – 736с.
3. Kraszeninnikow S.A., Poleszczuk G. Otrzymywanie kredy stracanej. Cz. I. // Chemik. – 1990. – 43, № 4. – С. 87 – 92.
4. Kraszeninnikow S.A., Poleszczuk G. Otrzymywanie kredy stracanej. Cz. II. // Chemik. – 1990. – 43, № 5. – С. 115 – 119.
5. Валиуллин А.К. Производство химически осажденного мела. – М.: НИИТЭХИМ, 1984. – 74с.
6. Лебедев А.Т., Кононенко В.Ю. Дослідження можливості одержання високодисперсного карбонату кальцію з дистилерної рідини содового виробництва шляхом її амонізації і карбонізації // Хімічна промисловість України. – 2001. – № 2. – С. 26 – 30.
7. Крашенинников С.А., Греф Т.С., Лебедев А.Т., Тихонова Н.И., Чембарова О.Ю. получение высокодисперсного карбоната кальция из дистиллерной жидкости содового производства // Хим. пром. – 1990. – № 10. – С. 29 – 30.

Секция III

Сообщения CO-1÷ CO-32

Семинар молодых ученых

«Химия для медицины»

Сообщения CO-8÷ CO-18

НОВЫЕ ФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫЕ ПОКРЫТИЯ ДЛЯ ИММУННОГО И ГЕНЕТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

Анненков В.В., Даниловцева Е.Н., Филина Е.А., Трофимов Б.А.

Иркутский институт химии им А.Е. Фаворского СО РАН, Иркутск

E-mail: annenkov@irioch.irk.ru

Разработан универсальный способ получения функционализированных органо-неорганических покрытий на материалах различной природы (стекло, металл, полистирол). Благодаря уникальной структуре покрытия достигается высокая (до 700 шт/нм²) поверхностная плотность активных групп (амино, эпокси, карбокси и др.). Метод предназначен для создания носителей в иммунном и генетическом анализе, сорбентов и катализаторов.

Реакции на твердых носителях хорошо известны и используются как в органическом синтезе, так и в биологии и медицине, в частности, в иммуноферментном анализе, в системах геной диагностики [1, 2]. Традиционно – для модификации поверхности (стекло, силикагель, полистирол), получая при этом монослой функциональных групп. Имеющиеся на рынке носители (например, стекла фирмы "TeleChem International, Inc." с амино- или эпокси группами) дороги (> \$10 за стекло площадью 20 см²) и не всегда удовлетворительны по типу, количеству и качеству функциональных групп. Существенное увеличение поверхностной плотности функциональных групп возможно при нанесении покрытия с высокоразвитой поверхностью, создающего своеобразный "холмистый" рельеф.

Ранее нами продемонстрирована возможность получения нового органо-неорганического материала путем прививки полисилоксановых цепей на макромолекулы поливинилбутирала реакцией гидролиза тетраэтоксисилана в присутствии поливинилбутирала [3]. Данная композиция позволяет получать прозрачные, стойкие покрытия, обладающие высокой адгезией к

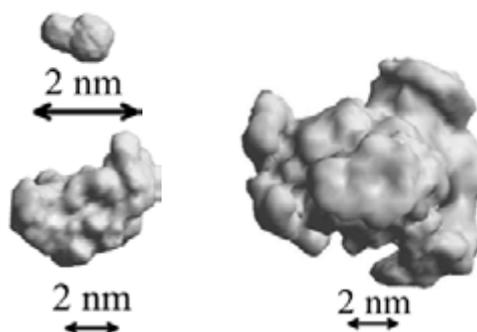
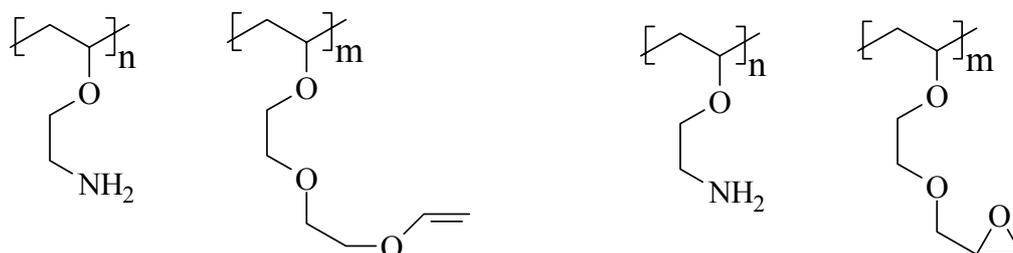


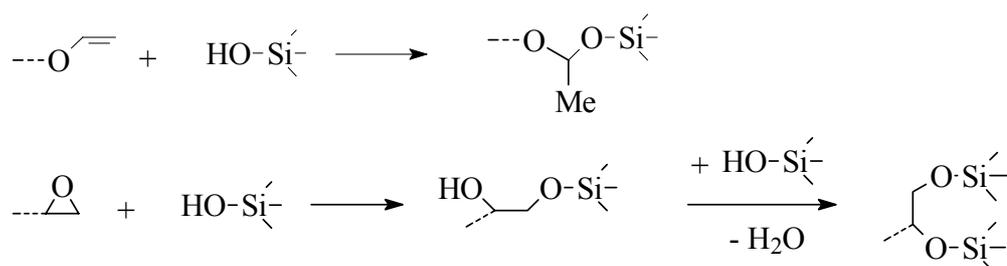
Рисунок. Характерный вид кремний-содержащих частиц пленок на основе сополимера ПВБ-ТЭОС. (малоугловое рентгеновское рассеяние, данные Института синтетических полимерных материалов им. Ениколопова Н. С. РАН)

различным материалам: стекло, металл, полистирол. Получаемое покрытие обладает развитой пористой структурой, размер фрагментов которой изменяется от 1.5 до 10 нм, в зависимости от способа получения (Рисунок).

Содержащиеся в сополимере высокореакционноспособные силанольные и этоксисилильные группы открывают широкие возможности для модификации и введения других функциональных групп. В частности, покрытия с высоким содержанием аминогрупп получены введением в композицию сополимеров винилового эфира моноэтаноламина с винилглицидиловым эфиром или дивиниловым эфиром диэтиленгликоля:



Получены покрытия на стекле и полистироле с высокой (до 700 шт/нм²) плотностью аминных групп, которая невозможна в случае монослойной модификации гладкой поверхности и свидетельствует о "холмистом" рельефе покрытия. Данные материалы удовлетворяют требованиям по стабильности и функциональности, предъявляемым к носителям для иммобилизации олигонуклеотидов. Прочное связывание функционализирующих сополимеров достигается за счет следующих реакций с силанольными группами:



Разработанный подход открывает универсальный путь получения покрытий с высоким содержанием функциональных групп: аминных, эпoxidных, карбоксильных, гидразидных.

Литература

1. Young-Sam Lee, M. Mrksich. *Trends in Biotechnology*. **2002**. V. 20. P. 14.
2. F. F. Bier, F. Kleinjung. *Fresenius J. Anal. Chem.* **2001**. V. 371. P. 151.
3. V. V. Annenkov, E. N. Danilovtseva, E. A. Filina, A. I. Mikhaleva, T. A. Skotheim, B. A. Trofimov. *Polym. Intern.* **2004**. V. 53. P. 494.

СИНТЕЗ N-АЛЛИЛФЛУОКСЕТИНА И N,N-ДИАЛЛИЛНОРФЛУОКСЕТИНА

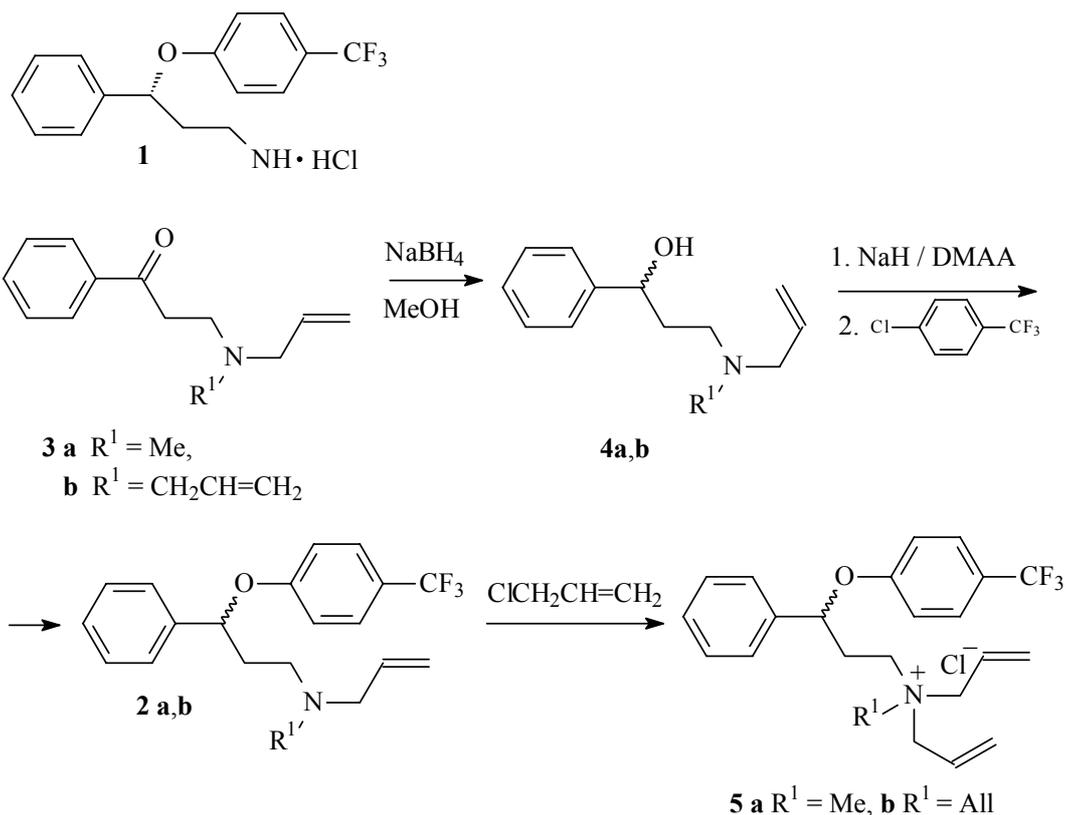
Глушков В.А., Толстиков А.Г.

Институт технической химии Уральского отделения Российской академии наук, Пермь

E-mail: cheminst@mpm.ru

Осуществлен синтез N-аллилфлуоксетина и N,N-диаллилнорфлуоксетина в рацемической форме.

Известный антидепрессант флуоксетин (**1**) является эффективным ингибитором обратного захвата серотонина и широко используется в терапевтической практике [1-4]. Описано множество способов энантиоселективного синтеза обоих энантиомеров флуоксетина, а также его аналогов по действию – нециклических антидепрессантов (R)-томоксетина, (R)-низоксетина, (S)-дулоксетина [5-11].



Целью данной работы является синтез N-моноаллилфлуоксетина (**2a**) и N,N-диаллилнорфлуоксетина (**2b**) в рацемической форме. С этой целью продукты реакции Манниха **3a,b** были восстановлены до соответствующих спиртов **4a,b**, которые были проалкилированы п-трифторметилхлорбензолом до соединений **2a,b**. Кватернизация

соединений **2a,b** хлористым аллилом приводит к солям **5a,b**, представляющим интерес как мономеры для сополимеризации с сернистым ангидридом с целью получения олигомерных аналогов флуоксетина. Строение соединений **2-4a,b** подтверждено данными ИК и ЯМР ^1H спектров.

Экспериментальная часть

ИК-спектры получены на приборе UR-20. Спектры ЯМР записаны для растворов в CDCl_3 на спектрометре «Varian Mercury+» (рабочая частота – 300 МГц). Тонкослойную хроматографию проводили на пластинках Silufol в системе хлороформ-ацетон (9:1), проявление 10 %-ным раствором фосфорномолибденовой кислоты в этаноле с нагреванием до 150 °С. Для колоночной хроматографии применяли силикагель 60 фирмы Merck, в качестве элюэнта использовали смесь CHCl_3 - MeOH-водн. NH_4OH 30:6:1.

3-(N-Метил-N-аллиламино)-1-фенилпропанол-1 (4a). 1.78 г (7.4 ммоль) гидрохлорида β -(N-метил-N-аллиламино)-пропиофенона (**3a·HCl**) растворили в смеси 50 мл метанола, прибавили 50 мл 1н. NaOH и 0.81 г (21 ммоль) NaBH_4 , перемешивали при комнатной температуре 4-6 ч (контроль по ТСХ), после чего метанол отогнали в вакууме, к остатку прибавили 30 мл воды и экстрагировали 5 раз по 20 мл CH_2Cl_2 . Сушили сульфатом магния, после отгонки растворителя получили 0.83 г (47 %) бесцветного масла, которое без дополнительной очистки использовали на последующей стадии. ИК спектр (тонкая пленка), ν , cm^{-1} : 3180 (шир., OH), 1640 (C=C), 1600 (C=C)_{аром.} Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 1.77 (м, 2 H, $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2$); 2.24 (с, 3 H, NCH_3); 2.49 (м, 1 H, CH_2N); 2.71 (м, 1 H, CH_2N); 2.96 (м, 1 H, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{}$); 3.08 (м, 1 H, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{}$); 4.84 (м, 1 H, $\text{PhCH}(\text{OH})$), 5.10 (д, 1 H, =CH); 5.14 (д, 1 H, =CH); 5.82 (м, 1 H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{}$); 6.20 (уш.с, 1 H, OH); 7.16 (т, 2 H, $\text{H}_{\text{аром.}}$); 7.29 (м, 3 H, $\text{H}_{\text{аром.}}$). $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}$.

3-(N-Метил-N-аллиламино)-1-(п-трифторметилфенокси)-1-фенилпропан, гидрохлорид (2a·HCl). Растворили 0.83 г (4 ммоль) аминспирта **3a** в 20 мл сухого диметилацетамида в токе аргона, прибавили 200 мг (5 ммоль) NaH (60 %-ная суспензия в минеральном масле). Перемешивали 1 ч при комнатной температуре, затем прибавили 0.8 мл (4 ммоль) п-хлорбензотрифторида, нагревали на водяной бане (60-70 °С) 4-6 часов (контроль по ТСХ, R_f 0.71). После завершения реакции экстрагировали гексаном 10 раз по 25 мл (контроль по ТСХ), гексановый слой промывали 30 мл насыщенного раствора NaCl, сушили сульфатом магния, отгоняли

растворитель на роторном испарителе, остаток хроматографировали на колонке. Получили 0.66 г (47 %) прозрачного слегка желтоватого масла, которое растворяли в 3 мл пропанола-2, насыщенного HCl, и по испарении растворителя получили 0.71 г стеклообразного гидрохлорида **2a·HCl**. C₂₀H₂₂F₃NO·HCl.

3-(N,N-Диаллиламино)-1-фенилпропанол-1 (4b). Соль **3b·HCl** (6.20 г, 23 ммоль) переводили в основание растворением в воде, обработкой NaHCO₃, выделившееся вещество экстрагировали эфиром, сушили MgSO₄, эфир отгоняли. Маслообразный остаток растворяли в 40 мл метанола, прибавляли 1.1 г (29 ммоль) NaBH₄ и перемешивали при комнатной температуре 4-6 ч, контроль по ТСХ (R_f основания **3b** 0.32, R_f аминспирта **4b** 0.23), после чего метанол отогнали на роторном испарителе, к остатку прибавили 30 мл воды и экстрагировали 5 раз по 20 мл CH₂Cl₂. Сушили MgSO₄, растворитель отогнали, получили 4.45 г (73 %) соединения **4b** в виде бесцветного масла, которое использовали для алкилирования без дополнительной очистки. ИК спектр (тонкая пленка), ν, см⁻¹: 3180 (шир., OH), 1640 (C=C), 1600 (C=C)_{аром.} Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 1.74 (м, 2 H, CH(OH)CH₂); 2.55 (м, 1 H, CH₂N); 2.78 (м, 1 H, CH₂N); 2.95 (м, 2 H, NCH₂CH=); 3.24 (м, 2 H, NCH₂CH=); 4.80 (м, 1 H, PhCH(OH)), 5.10 (д, 2 H, =CH); 5.14 (д, 2 H, =CH); 5.80 (м, 2 H, CH₂CH=); 6.20 (уш.с, 1 H, OH); 7.17 (т, 2 H, H_{аром.}); 7.24 (м, 3 H, H_{аром.}). C₁₅H₂₁NO.

3-(N,N-Диаллиламино)-1-(п-трифторметилфенокси)-1-фенилпропанол-1 (2b). Растворили 4.80 г (20.7 ммоль) соединения **4b** в 30 мл сухого диметилацетамида, и при интенсивном перемешивании и охлаждении водяной баней в токе аргона прибавили порциями в течение 5 мин. 1.7 г (26 ммоль) 60 %-ной суспензии гидрида натрия в минеральном масле, промытой сухим гексаном, и нагревали 1 ч при 70 °С, после чего охладили до 20 °С и в течение 10 мин. прибавили 5.8 г (4,3 мл, 33 ммоль) п-трифторметилхлорбензола. Нагревали (80-90 °С) 4-5 ч, контролируя ход реакции по ТСХ (R_f **2b** 0.65). Охладили, прибавили к реакционной смеси 5 мл воды, отогнали большую часть диметилацетамида в вакууме масляного насоса, к остатку прибавили 50 мл воды, экстрагировали хлористым метиленом 7 раз по 20 мл (контроль по ТСХ), сушили MgSO₄, отгоняли растворитель, остаток очищали колоночной хроматографией. Получали 3.3 г (53 %) соединения **2b** в виде бледно-желтого масла. C₂₂H₂₄F₃NO.

Работа поддержана грантами программы Президиума РАН «Направленный синтез веществ с заданными свойствами и создание функциональных материалов на их основе», «Президент РФ молодым российским ученым и поддержка ведущих научных

школ» (№ НШ-2020.2003.3), и Целевой программы междисциплинарных проектов, выполняемых в содружестве учеными УрО и СО РАН.

Литература

1. B. B. Molly and K. K. Schmiegel, US Patent 4 018 895, April 19, 1977. (*C. A.*, 1978)
2. D. W. Robertson, N. D. Jones, J. K. Swrtzendruber, K. S. Yang, and D. T. Wang, *J. Med. Chem.*, 1988, **31**, 185.
3. D. W. Robertson, J.H. Krushinski, R. W. Fuller, and J. D. Leander, *J. Med. Chem.*, 1988, **31**, 1412.
4. A. Kumar, D. H. Ner, and S. Y. Dike, *Tetrahedron Lett.*, 1991, **32**, 1901.
5. Y. Gao and K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.*, 1988, **53**, 4081.
6. M. Srebnik, P. V. Ramachandran, and H. C. Brown, *J. Org. Chem.*, 1988, **53**, 2916.
7. E. J. Corey and G. A. Reichard, *Tetrahedron Lett.*, 1989, **30**, 5207.
8. G. Fronza, C. Fuganti, P. Grasselli, and A. Mele, *J. Org. Chem.*, 1991, **56**, 6019.
9. J. W. Hilborn, Z.-H. Lu, A. R. Jurgens, Q. K. Fang, P. Byers, S. A. Wald, and C. H. Senanayake, *Tetrahedron Lett.*, 2001, **42**, 8919.
10. B. M. Trost, P. L. Fraisse, and Z. T. Ball, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2002, **41**, 1059.
11. H.-L. Liu, B. H. Hoff, and T. Anthonsen, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2000, 1767.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЙ АКТИВНОСТИ ЭКСТРАКТОВ ТРАВЫ СОЛЯНКИ ХОЛМОВОЙ, ВЫРАЩЕННОЙ В ГОРНОМ АЛТАЕ И НОВОСИБИРСКОЙ ОБЛАСТИ, СОБРАННОЙ В РАЗЛИЧНЫЕ ФАЗЫ ЗРЕЛОСТИ

Арбузов А.Г., Боев С.Г., Буркова В.Н.

Институт химии нефти СО РАН, Томск

НИИ высоких напряжений при Томском политехническом университете, Томск

E-mail: Biolit111@ipc.tsc.ru

Солянка холмовая (*Salsola collina* Pall. var. *Subhirta* С.А. Mey) семейства маревые (*Chenopodiaceae*) – однолетнее, гладкое или негусто покрытое отстоящими жесткими волосками полукустарниковое растение.

Ареал солянки холмовой проходит полосой от юга европейской части России по Средней Азии, Казахстану, югу Сибири до Дальнего Востока. Произрастает на песках, каменистых пустынных местностях [3].

Химический состав солянки холмовой характеризуется большим удельным весом макро- и микроэлементов, особенно калия, натрия, кальция, магния, алюминия, кремния, железа, фосфора, а также бора, кадмия, кобальта, меди, молибдена, никеля, хрома, цинка. Растение содержит 10,5 % белка.

Органическая часть представлена также стеринами (β -ситостерин, стигмастерин, кампестерин, 24-этилхолестенол и их гликозиды, включающие в качестве углевода D-глюкозу), жирными кислотами (пальмитиновая, стеариновая, олеиновая), каротиноидами, токоферолами, фенольными соединениями (сложноэфирные производные феруловой кислоты, флавоноиды, кумарины, дубильные вещества пирокатехиновой группы), солями дикарбоновых и кетодикарбоновых кислот, алкалоидами изохинолиновой группы (салсолин, салсолидин), полярными и неполярными сапонинами, четвертичными аммониевыми основаниями (глицинбетаин, холин) [2].

Нами проведены исследования гепатопротекторной активности сухих экстрактов солянки холмовой, собранной в фазу цветения, восковой спелости и плодоношения, выращенной на плантациях в Горном Алтае и Новосибирской области.

Экспериментальная часть

В эксперименте использовали: сухие экстракты из травы солянки холмовой, выращенной ООО «Биолит» (г. Томск) в Горном Алтае и солянки холмовой, собранной в фазу плодоношения в Новосибирской области. В качестве препарата сравнения использовали гепатопротектор карсил, производства АО «Софарма» г. София. Каждое драже карсила содержит 35 мг силимарина. Карсил вводили в перерасчете на действующее вещество силимарин.

Эксперименты проводили в осенне-зимние сезоны на 72 белых беспородных мышах – самцах массой 18-22 г. Животные находились в стандартных условиях вивария, в параллельно исследуемых группах (по 10-12 мышей), имели одинаковую массу тела, контролируемую ежедневным взвешиванием для коррекции вводимой дозы препаратов.

Продолжительность исследования составляла 7 дней. Животным 1 раз в день, в течение 6 дней, вводили в желудок 1 мл/кг CCl_4 в 10 % масляном растворе [1]. С 1-го дня интоксикации мыши получали внутривентрикулярно ежедневно сухие экстракты из травы солянки холмовой (100 мг/кг), карсил (100 мг/кг в пересчете на силимарин). Дозы препаратов являются эффективными в условиях монотерапии. Контрольным животным вводили внутривентрикулярно соответствующий объем воды очищенной.

Интервал между введением CCl_4 и лекарственных средств составлял 2 часа – время, необходимое для полного всасывания веществ из кишечника.

Через сутки после последнего введения препаратов мышам вводили внутривентрикулярно раствор гексенала 80 мг/кг для оценки продолжительности гексеналового наркоза. После изучения продолжительности гексеналового наркоза измеряли относительную массу печени (отношение массы печени к массе тела), которая характеризует степень выраженности воспалительных процессов в органе. Определяли степень жировой дистрофии печени [1].

В результате введения тетрахлорметана у животных развивался острый токсический гепатит. Продолжительность гексеналового наркоза увеличивалась в 3,2 раза, масса печени – в 2 раза, степень жировой дистрофии печени составляла 3,7 балла (табл.).

Защита печени карсилом сопровождалась регрессом нарушений, вызванных введением тетрахлорметана. По сравнению с показателями, определенными после 6-ти дневного введения тетрахлорметана, у леченных карсилом мышей продолжительность

гексеналового наркоза снижалась в 1,4 раза, масса печени – в 1,3 раза, степень жировой дистрофии печени уменьшалась в 1,7 раза (табл.).

Таблица

Сравнительный анализ гепатопротекторной активности экстрактов травы солянки холмовой, выращенной на плантациях в Горном Алтае и Новосибирской области, собранной в различные фазы зрелости

Группы животных	Относительная масса печени животного %	Продолжительность гексеналового наркоза, мин	Степень жировой дистрофии, баллы
Контрольные животные	4,56 ± 0,11	19,6 ± 0,8	0
CCl ₄ -гепатит	8,73 ± 0,10 ¹	63,7 ± 2,5 ¹	3,7 ± 0,2 ¹
Карсил	6,82 ± 0,11 ^{1,2}	45,1 ± 1,8 ^{1,2}	2,2 ± 0,2 ^{1,2}
Экстракт солянки холмовой фаза цветения (Горный Алтай)	5,86 ± 0,10 ^{1,2,3}	31,1 ± 1,3 ^{1,2,3}	1,6 ± 0,2 ^{1,2,3}
Экстракт солянки холмовой фаза восковой спелости (Горный Алтай)	5,78 ± 0,12 ^{1,2,3}	29,3 ± 1,2 ^{1,2,3}	1,4 ± 0,2 ^{1,2,3}
Экстракт солянки холмовой фаза плодоношения (Горный Алтай)	5,65 ± 0,11 ^{1,2,3}	28,7 ± 1,2 ^{1,2,3}	1,4 ± 0,2 ^{1,2,3}
Экстракт солянки холмовой фаза плодоношения (Новосибирская область)	6,36 ± 0,10 ^{1,2,3,4,5,6}	37,1 ± 1,3 ^{1,2,3,4,5,6}	1,8 ± 0,3 ^{1,2}

Примечание: P ≤ 0,05

1. по отношению к контрольным животным;
2. по отношению к CCl₄-гепатиту;
3. по отношению к карсилу;
4. по отношению к экстракту солянки холмовой, фаза цветения (Горный Алтай);
5. по отношению к экстракту солянки холмовой, фаза восковой спелости (Горный Алтай);
6. по отношению к экстракту солянки холмовой, фаза плодоношения (Горный Алтай).

Экстракт травы солянки холмовой, собранной в фазу плодоношения в Новосибирской области, также как и карсил, обладал гепатопротекторной активностью,

а по некоторым показателям (продолжительность гексеналового наркоза, масса печени) превосходил его. В результате лечения острого токсического гепатита экстрактом травы солянки холмовой, собранной в фазу плодоношения в Новосибирской области продолжительность гексеналового наркоза уменьшилась в 1,7 раза, масса печени – в 1,4 раза, степень жировой дистрофии печени уменьшалась в 2 раза (табл.).

Экстракты травы солянки холмовой, собранной в фазу цветения, восковой спелости и плодоношения в Горном Алтае обладали выраженным гепатопротекторным эффектом, превосходящим действие карсила; продолжительность гексеналового наркоза уменьшилась в 2 – 2,2 раза, масса печени – в 1,5 раза, степень жировой дистрофии печени уменьшилась в 2,3 – 2,6 раза (табл.).

Выводы

В условиях эксперимента сухие экстракты травы солянки холмовой, собранной в фазу цветения, восковой спелости и плодоношения на плантациях в Горном Алтае, обладали выраженным гепатопротекторным эффектом, превосходящим действие карсила.

Достоверной разницы фармакологической активности между экстрактами травы солянки холмовой, собранной в фазу цветения, восковой спелости и плодоношения на плантациях в Горном Алтае не обнаружено.

Литература

1. Ведомости Фармакологического комитета – 1999. – № 2. – С. 9-12.
2. Сырчина А.И., Верещагин А.Л., Семенов А.А. Стерины *Salsola collina* // Химия природ. соединений. – 1989. – № 5. – С. 731-732.
3. Федоров А.А. Растительные ресурсы СССР. Цветковые растения, их химический состав, использование. Семейство Chenopodiaceae. Л., – 1984. – С. 245–246.

СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ N-МОНОМЕТИЛАНИЛИНА

Бачурихин А.Л.¹, Голосман Е.З., Мортиков Е.С., Нечуговский А.И., Мамаева И.А.

*Новомосковский институт азотной промышленности (НИАП), Новомосковск
Тульской обл.*

¹*Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Москва*

E-mail: SECRETARY@ioc.ac.ru

Разработан и реализован в полупромышленном масштабе новый экономичный способ получения N-монометиланилина на основе использования в качестве исходных продуктов анилина или нитробензола и метанола, а в качестве катализаторов – промотированных алюминатов кальция, загруженных в трубчатый реактор с неподвижным слоем каталитического контакта. Способ отличается высоким качеством получаемого целевого продукта (конверсия анилина/нитробензола выше 90 % при селективности по N-монометиланилину 90–96 %), высокой стабильностью работы и хорошими прочностными характеристиками катализаторов, в сочетании с возможностью их регенерации непосредственно в установке, а также низкой энергоемкостью и высокими экологическими показателями. Однако, главной отличительной особенностью предлагаемого способа от ранее существовавших заключается в чрезвычайно высокой производительности по целевому продукту, которая в десятки раз превосходит аналогичные показатели уже реализованных в промышленном масштабе способов:

Существующие	Предлагаемый
примерно 150кг ММА с 1кг катализатора за весь срок службы — примерно 1200ч, промышленный масштаб	примерно 500кг ММА с 1кг катализатора за примерно 100 ч работы, полу-промышленные испытания

Краткие исходные данные о технологических параметрах испытаний:

Температура – 250–315 °С

Мол. отн. PhNO₂ (PhNH₂)/CH₃OH – 1/(1,5—5)

Объем. Скор. Подачи (ОСП) сырья – 2—15ч⁻¹

Дальнейшая отработка и оптимизация процесса в полупромышленном масштабе продолжаются.

НОВЫЕ МАТРИЦЫ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ БИОКАТАЛИТИЧЕСКИХ КОМПЛЕКСОВ

Воробьева О.В., Анисенко О.В., Кунижев С.М., Ищенко В.М.

Ставропольский государственный университет, Ставрополь

E-mail: biochem@stavsru.ru

В ходе исследований по построению матриц для иммобилизации природных биокатализаторов в качестве объекта для гетерогенизации поверхности твердого носителя – пирогенной двуокиси кремния аэросила и микрокристаллической целлюлозы (МКЦ), использовали белковый комплекс казеина. Полученные матрицы применяли для иммобилизации фермента уреазы. Иммобилизованные ферментные препараты сохраняют активность в пределах 98 – 100 % более трех месяцев и отличаются термостабильностью.

Одна из важных задач современной биотехнологии — создание гетерогенных биокаталитических комплексов на основе иммобилизованных ферментов для их использования в медицинских целях, пищевой промышленности, в биореакторах и многочисленных аналитических устройствах. Преимущество их перед нативными ферментами заключается в большей стабильности, возможности регенерирования и отделения иммобилизованного фермента от продукта реакции.

Получение биокаталитических комплексов предполагает селективный выбор носителя для иммобилизации фермента. При этом важно учитывать наличие таких положительных свойств твердых матриц, как: развитая удельная поверхность, термостабильность, механическая устойчивость, достаточная для обеспечения удовлетворительных гидродинамических характеристик при эксплуатации, малое изменение объема гранул при изменении рН или ионной силы, наличие функциональных групп, пригодных для селективной химической модификации и устойчивость к воздействию микроорганизмов.

В ходе исследований по построению матриц для иммобилизации природных биокатализаторов в качестве объекта для гетерогенизации поверхности твердого носителя – пирогенной двуокиси кремния аэросила и микрокристаллической целлюлозы (МКЦ) использовали белковый комплекс казеина. Использование казеина для модификации поверхности сорбента обусловлено наличием большого числа возможных центров связывания, расположенных в боковых радикалах аминокислот, входящих в состав казеина, которые могут участвовать в различных химических

реакциях. Модифицирование поверхности аэросила протекает при наличии силанольных $\equiv\text{Si-OH}$ связей, а МКЦ –концевых групп, образующихся при гидролитическом расщеплении глюкозидных связей высокополимерной целлюлозы.

Хемосорбция нейтральных макромолекул белкового комплекса казеина формирует полимерную фазу, не имеющую четкой границы с контактирующим раствором, а, следовательно, и большого избытка свободной энергии, локализованной на этой границе. Это обстоятельство позволяет специфически взаимодействовать с молекулами фермента.

Полученные матрицы применяли для иммобилизации фермента уреазы с удельной активностью 3400 Е/г фермента. Иммобилизованный фермент сохраняет активность в пределах 98 – 100 % более трех месяцев и отличается термостабильностью.

Моделирование процесса разработки новых матриц с заранее заданными свойствами с использованием программы Statistic V.6 и пакета программ Статистические нейронные сети (Statistic Neural Networks) позволило оптимизировать условия синтеза носителей для иммобилизации природных биокатализаторов. В результате проведенных исследований были получены результаты, свидетельствующие о том, что наибольший процент связывания фермента с носителем имел место при гетерогенизации поверхности матрицы казеином в количестве 5-10 мас. %, удельной поверхности 80 – 100 м² и радиусе пор 20 – 40 нм.

МЕХАНОКОМПОЗИТЫ С ЯНТАРНОЙ КИСЛОТОЙ ДЛЯ МЕДИЦИНЫ

Ворсина И.А., Григорьева Т.Ф., Тарасова В.А., Ляхов Н.З.

Институт химии твердого тела и механохимии СО РАН, Новосибирск

E-mail: grig@solid.nsk.su

На примере механокомпозиатов, содержащих анионы янтарной, аминокусусной и аскорбиновой кислот, показана возможность получения новых лекарственных препаратов и пищевых добавок с помощью твердофазного синтеза – механохимической активации биологически активных веществ с природными силикатами.

«Сухие» технологии, базирующиеся на химических реакциях в твердом состоянии, имеют не только экологические и экономические преимущества по сравнению с традиционными технологиями, но и позволяют получать новые вещества – механокомпозиаты, синтез которых невозможен в жидкофазном варианте. Так, при совместной механоактивации (МА) природного слоистого силиката и органической кислоты, независимо от её природы, механохимическое взаимодействие компонентов смеси осуществляется путем нейтрализации основных активных центров силиката, образующихся в ходе активации [1], протонами кислоты. Продукты реакции – вода и новый материал – дисперсный слоистый механокомпозит, фактически соль исходной кислоты. Об этом свидетельствует отсутствие в ИК-спектрах композита полос карбоксильной группы кислоты, ν OH и ν C=O; наличие полос, соответствующих колебаниям карбоксилат-иона, ν_{as} и ν_s COO⁻; уменьшение интенсивности до полного исчезновения полос валентных колебаний гидроксогрупп силиката (рис. 1) [2-4].

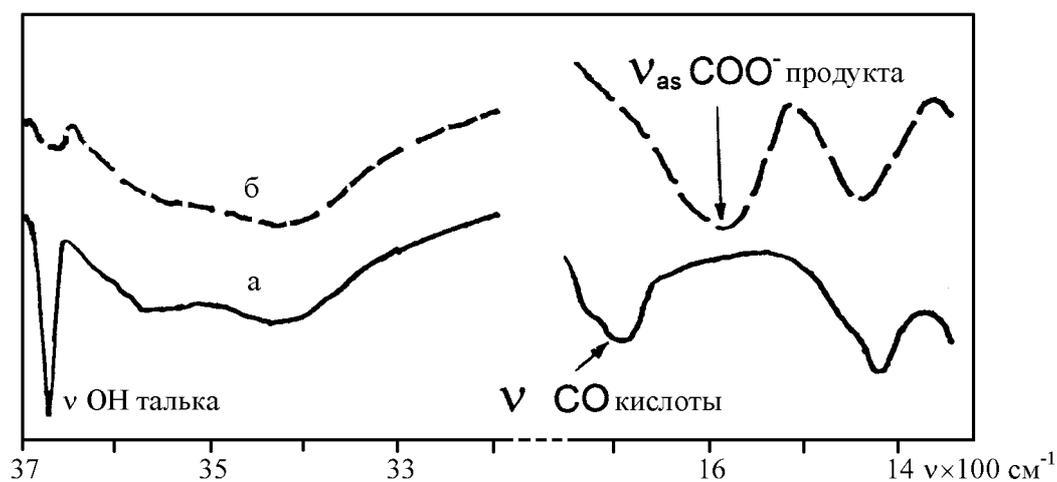


Рис. 1. ИК-спектры поглощения смеси тальк + янтарная кислота до (а) и после (б) активации в течение 3 минут

В композите металл-ионы силиката (носителя) химически связаны с анионами кислоты (рис. 2).

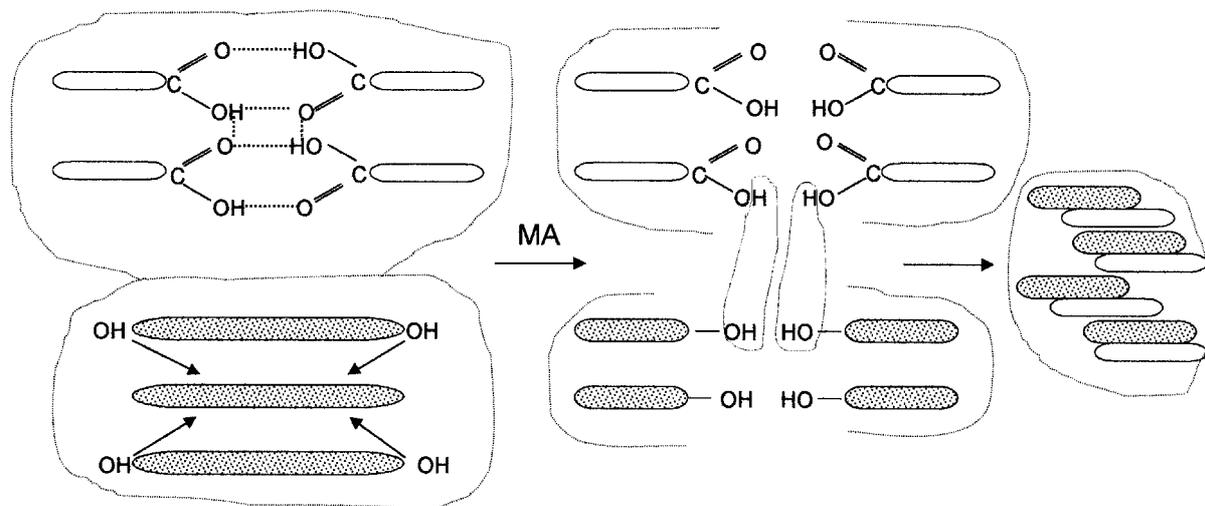


Рис. 2. Схематическое изображение механохимического взаимодействия органических кислот со слоистыми силикатами.

Максимально возможная концентрация анионов кислоты в механокомпозитах зависит от природы как кислоты, так и слоистого силиката.

В частности, получены механокомпозиты янтарной кислоты на основе каолинита и талька с различным содержанием анионов кислоты в композитах [4]. В отличие от имеющихся готовых препаратов этой кислоты: «Янтарь-антитокс», «Янтарь-геронто» и т.п., которые не рекомендуется принимать людям с повышенной кислотностью желудочного сока и при обострении язвенной болезни, механокомпозиты янтарной кислоты не должны иметь отрицательного действия на организм человека. Химически связанные с поверхностью носителя анионы кислоты достаточно легко отщепляются в условиях, имитирующих по кислотности среду желудка. Исследование процесса растворения таких образцов вольтамперометрическим методом показало, что процесс отщепления анионов кислоты от композита на основе каолинита и переход их в раствор происходит постепенно, в условиях эксперимента в течение 15÷20 мин. В случае композитов на основе талька этот процесс осуществляется практически полностью в течение 0,5÷1 мин, подобно растворению фармпрепарата «Янтарь-антитокс» рис.3. [5].

Получены также механокомпозиты, содержащие янтарную и аминокислотную, янтарную и аскорбиновую кислоты, которые могут быть использованы как основа для создания фармацевтических препаратов – пищевых добавок общеукрепляющего действия и для борьбы со стрессами.

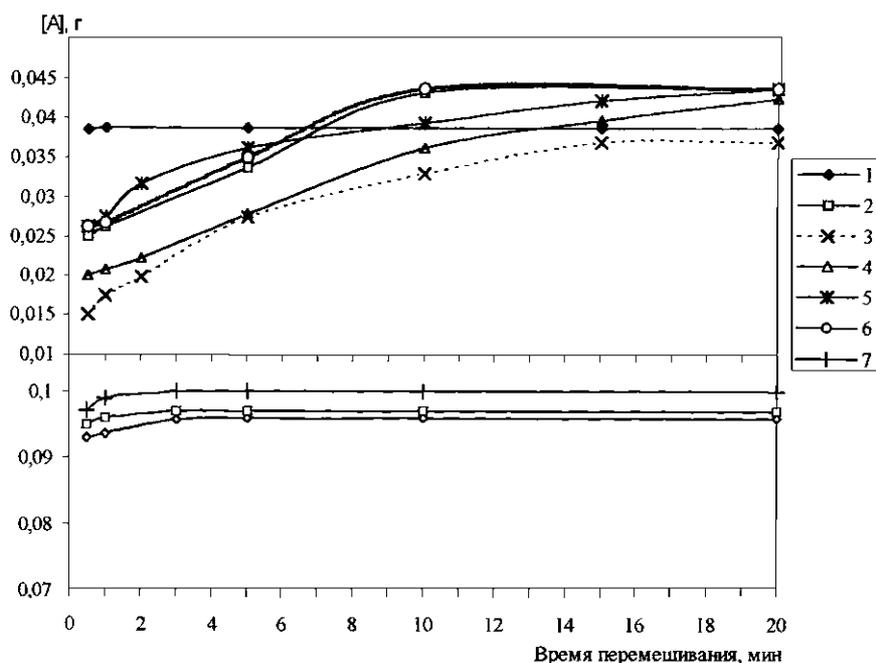


Рис. 3. Растворимость препаратов янтарной кислоты на основе талька (а,) и каолинита (б) от времени перемешивания и времени мехактивации: 1 – 30 сек; 2 – 1 мин; 3 – 3 мин; 4 – 5 мин; 5 – 7 мин; 6 – 9 мин. На рис. 1а 7 – препарат «янтарь-антитокс».

Нанометрический размер получаемых таким образом веществ в случае лекарственных препаратов решает проблему скорости их растворения и, следовательно, терапевтической эффективности. Высокая гомогенность позволяет повысить концентрацию активного компонента в препарате.

Возможность получения лекарственных препаратов с одним носителем, но с несколькими активными веществами, связанными с ним химически, также достоинство твердофазного синтеза.

Литература

1. Григорьева Т.Ф., Ворсина И.А., Баринаова А.П., Болдырев В.В. *Неорганические материалы*, 1996, т. 32, № 2, с. 214-220.
2. Григорьева Т. Ф., Ворсина И.А., Баринаова А.П., Болдырев В.В. *ДАН*, 1995, т.341, № 1, с. 66-68.
3. Grigorieva T.F., Vorsina I.A., Barinova A.P., Boldyrev V.V. *J. Mater. Synth. and Proc.*, 1996, v. 4, No 5, p. 299-305.
4. Ворсина И.А., Григорьева Т.Ф., Баринаова А.П., Ляхов Н.З. *Химия в интересах устойчивого развития*. 2000, т. 8, № 6, с. 783-788.
5. И.А. Ворсина, В.А. Тарасова, А.П. Баринаова, Н.З. Ляхов. *Химия в интересах устойчивого развития*, 2003, т. 11, № 5, с. 719-723.

КИНЕТИЧЕСКОЕ РАЗДЕЛЕНИЕ РАЦЕМИЧЕСКОГО АЦЕТАТА ПАНТОЛАКТОНА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЦЕЛЫХ КЛЕТОК РОДОКОККОВ

Гришко В.В., Ившина И.Б.¹, Толстиков А.Г.

Институт технической химии УрО РАН, Пермь

¹*Институт экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН*

E-mail; grishko@ecology.psu.ru

Получены УФ-модифицированные клетки родококков, катализирующие процесс гидролиза рацемического ацетата пантолактона с образованием оптически активного (S)-пантолактона (89.2 % ee).

Оптически активный пантолактон широко используется в тонком органическом синтезе, в частности, для промышленного получения D-(+)-пантотеновой кислоты (витамина В 5). В качестве альтернативы химическим методам синтеза хирального пантолактона с применением дорогих катализаторов на основе комплексов переходных металлов разработаны более экономичные биохимические подходы [1]. Так, для одностадийного кинетического разделения рацемического пантолактона используются окислительно-восстановительная биотрансформация пантолактона в присутствии специфических дегидрогеназ [2], гидролиз лактонгидролазами внутримолекулярной эфирной связи [3] или карбоксильными эстеразами и липазами межмолекулярной сложноэфирной связи ацетата пантолактона [4].

Цель настоящего исследования - поиск активных штаммов родококков, катализирующих стереоселективное расщепление межмолекулярной сложноэфирной связи молекулы ацетата пантолактона.

В качестве источника гидролитических ферментов служили штаммы (табл. 1) актинобактерий рода *Rhodococcus* из Уральской профилированной коллекции алканотрофных микроорганизмов ИЭГМ [5, <http://www.ecology.psu.ru/iegmcol>].

Таблица 1

Коллекционные штаммы *Rhodococcus* spp., использованные в работе

<i>Под, вид</i>	Кол-во штаммов	Номер штамма в коллекции ИЭГМ
<i>R. erythropolis</i>	10	10, 23, 179, 183, 188, 200, 252, 267, 487, 507
<i>R. opacus</i>	3	246, 261, 489
<i>R. rhodochrous</i>	3	64, 647, 654
<i>R. ruber</i>	13	75, 83, 86, 93, 172, 220, 233, 235, 322, 325, 333, 381, 468

При исследовании способности родококков к гидролизу межмолекулярной сложноэфирной связи использовали качественную реакцию с индофенилацетатом, который вводили в состав агаризованной минеральной среды. О наличии гидролитической активности родококков судили по образованию ареала просветленной зоны вокруг бактериального газона. В результате проведенного скрининга были отобраны активные в отношении индофенилацетата штаммы *R. ruber* ИЭГМ 381 и *R. rhodochrous* ИЭГМ 654, клеточные суспензии которых облучали в течение 5 мин ультрафиолетовым светом. В последующих экспериментах исследовали гидролитическую активность УФ-облученных клеток родококков в отношении рацемического ацетата пантолактона (рис. 1).

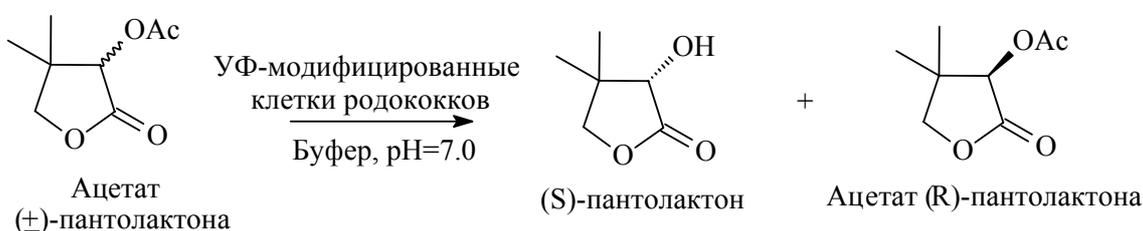


Рис. 1. Кинетическое разделение ацетата пантолактона с использованием целых клеток родококков.

Среди продуктов биотрансформации ацетата пантолактона с помощью *R. ruber* ИЭГМ 381 и *R. rhodochrous* ИЭГМ 654 обнаружено не более 10.0 % пантолактона. По данным хромато-масс-спектрометрии, использование УФ-модифицированных клеток родококков способствует расщеплению сложноэфирной связи ацетата пантолактона с образованием от 10.0 до 30.0 % целевого пантолактона (S). Наиболее активные варианты *R. ruber* ИЭГМ 381-УФ2 и *R. ruber* ИЭГМ 381-УФ18 были использованы нами в препаративных экспериментах. Установлено, что «покоящиеся» клетки *R. ruber* ИЭГМ 381-УФ2 и *R. ruber* ИЭГМ 381-УФ18 катализируют процесс гидролиза ацетата пантолактона с образованием до 37.3 % пантолактона. При этом под действием УФ-модифицированных клеток родококков образуются (S)-энантиомерно обогащенный пантолактон (73.8-89.2 % ee) и оптически активный ацетат (R)-пантолактона [6]. В результате проведенного исследования установлено, что УФ-модифицированные клетки родококков отличаются более выраженной гидролитической активностью по сравнению с таковой исходных клеток.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Анализ продуктов биотрансформации ацетата пантолактона, полученного на основе рацемического пантолактона (Витаминный завод, г. Уфа), осуществляли

методом хромато-масс-спектрометрии на газовом хроматографе Agilent 6890N с квадрупольным масс-спектрометром Agilent MSD 5973N в качестве детектора и кварцевой колонкой HP-5MS SN US 15189741-1. Оптическое вращение ацетата пантолактона и пантолактона определяли для соответствующих растворов в метаноле на поляриметре фирмы Перкин Элмер-341 при длине волны 589 нм. Колоночную хроматографию проводили на силикагеле (SiO_2) «Merck» (60-200 μ), соотношение вещества и сорбента $\approx 1:12$, элюент - гексан с добавкой от 5 до 40 % этилацетата. Качественный состав продуктов биотрансформации определяли методом ТСХ на SiO_2 пластинах (Sigma-Aldrich). Образование пантолактона регистрировали в УФ-лучах (254 нм) и парах йода.

Рабочая коллекция включала 29 штаммов родококков, полученных из Уральской профилированной коллекции алканотрофных микроорганизмов ИЭГМ (см. табл. 1). Изучение гидролитической активности коллекционных бактериальных культур проводили с использованием агаризованной минеральной среды «К» [5] с добавлением 1 г/л индофенилацетата (Sigma).

УФ-мутагенез. Родококки выращивали на минеральной среде состава, г/л: $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ – 2.0; K_2HPO_4 – 2.0; MgSO_4 – 0.1; $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ – 0.01; $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ – 0.01; глицерин – 10.0; дрожжевой экстракт – 4.0, при 160 об/мин и температуре 28 °С. Через 48 ч биомассу стерильно отделяли от среды культивирования центрифугированием (15 мин, 3000 об/мин), трижды промывали фосфатным буфером (50 мМ, рН 7.0). Полученную биомассу ресуспендировали в 10 мл буфера. УФ-облучение клеточной суспензии (5 мл, $\text{ОП}_{600}=2,518$) проводили с помощью бактерицидной лампы ДРТ-240 в течение 5 мин. Облученные клетки высевали на мясopептонный агар (МПА), полученные макроколонии переносили на скошенный МПА и через 48 ч выросшую биомассу использовали для скрининга гидролитической активности. Суспензии «покоящихся» клеток готовили в 1.5 мл фосфатного буфера (50 мМ, рН 7.0) с добавлением 10 мг ацетата пантолактона в 100 μ л этанола. Экстракцию продуктов биотрансформации осуществляли через 24 ч. В каждую пробу добавляли 1 мл этилацетата, смесь перемешивали и центрифугировали 15 мин при 3000 об/мин. Этилацетатную вытяжку сушили над сульфатом натрия.

Препаративная биотрансформация ацетата пантолактона с использованием «покоящихся» клеток родококков. Культуры *R. ruber* ИЭГМ 381-УФ2 и *R. ruber* ИЭГМ 381-УФ18 выращивали в жидкой минеральной среде с глицерином. Через 48 ч

биомассу стерильно отделяли центрифугированием (15 мин, 3000 об/мин), трижды промывали фосфатным буфером (50 мМ, рН 7.0). Отмытую биомассу ресуспендировали в 15 мл фосфатного буфера (50 мМ, рН 7.0) с добавлением 200 мг ацетата пантолактона в 0.5 мл этанола. Полученную клеточную суспензию ($ОП_{600}=0,426$) перемешивали при 160 об/мин и температуре 28 °С в течение 24 ч. Экстракцию продуктов биотрансформации осуществляли этилацетатом. Продукты биотрансформации, полученные при использовании *R. ruber* ИЭГМ 381-УФ2 (0.093 г) или *R. ruber* ИЭГМ 381-УФ18 (0.109 г), разделяли методом колоночной хроматографии на SiO₂, последовательно элюируя ацетат пантолактона (0.053 г и 0.042 г, соответственно) и пантолактон (0.028 г и 0.036 г, соответственно). По нашим данным, ацетат (R)-пантолактона, образующийся при использовании *R. ruber* ИЭГМ 381-УФ2, проявляет $[\alpha]_{589}^{+19} -10.98$ (с 2.65), *R. ruber* ИЭГМ 381-УФ18 — $[\alpha]_{589}^{+19} -13.39$ (с 1.79); (S)-пантолактон, образующийся при использовании *R. ruber* ИЭГМ 381-УФ2, — $[\alpha]_{589}^{+19} +25.03$ (с 1.4), *R. ruber* ИЭГМ 381-УФ18 — $[\alpha]_{589}^{+19} +20.71$ (с 2.11).

Работа поддержана грантами программы Президиума РАН «Направленный синтез веществ с заданными свойствами и создание функциональных материалов на их основе» и Целевой программы междисциплинарных проектов, выполняемых в содружестве учеными СО и УрО РАН.

Литература

1. Blaser H.U., Spindler F., Studer M. // Appl. Catal. 2001. V. 221. № 1-2. P. 119–143.
2. Shimizu S., Hattori S., Hata H., Yamada H. // Appl. Environ. Microbiol. 1987. V. 53. P. 519-522.
3. Shimizu S., Kataoka M., Honda K., Sakamoto K. // J. Biotechnol. 2001. V. 92. № 2. P. 187-194.
4. Baumann M., Bernhard H., Uwe H., Bornscheuer T. // Tetrahedron: Asymmetry. 2000. № 11. P. 4781–4790.
5. Каталог штаммов региональной профилированной коллекции алканотрофных микроорганизмов/Под ред. И.Б. Ившиной. М.: Наука, 1994. 163 с.
6. Serebryakov E.P. // Russ. Chem. Bull. 2001. V. 50, N 11. P. 1984-1997.

ПОЛУЧЕНИЕ КАТАЛИЗАТОРА ДЕЛИГНИФИКАЦИИ ДРЕВЕСИНЫ - СМЕСИ 9,10-АНТРАХИНОНА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ В ПРИСУТСТВИИ Мо-V- ФОСФОРНЫХ ГЕТЕРОПОЛИКИСЛОТ

Симонова М.В., Жижина Е.Г., Русских В.В.¹, Матвеев К.И.

Институт катализа имени Г.К. Борескова СО РАН, Новосибирск

¹*Новосибирский институт органической химии имени Н.Н. Ворожцова СО РАН,
Новосибирск*

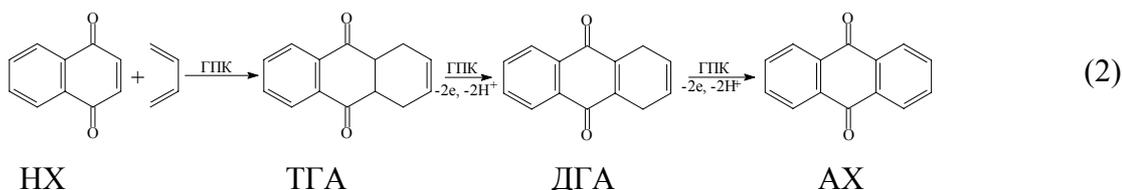
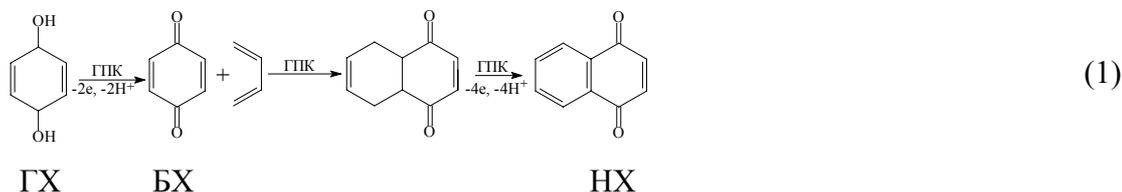
E-mail: zhizh@catalysis.nsk.su

Антрахинон (АХ) и его производные широко используются во многих странах с развитой целлюлозно-бумажной промышленностью в качестве катализаторов делигнификации древесины, позволяющих увеличить выход целлюлозы, степень ее отбеливания и прочностные свойства. Наиболее широкое распространение в зарубежной технологии делигнификации нашел «растворимый АХ» - натриевая соль полупродукта диенового синтеза антрахинона - 1,4,4а,9а-тетрагидроантрахинон (ТГА). ТГА, в отличие от АХ, не имеет начального периода восстановления в антрагидрохинон, который необходим в технологии для образования окислительно-восстановительной пары хинон-гидрохинон [1].

Все существующие методы получения АХ можно разделить на две большие группы. Первая группа включает реакции окисления антрацена в АХ сильными окислителями при 350-400 °С. Вторая группа методов базируется на реакциях циклизации, из которых главными являются реакции внутримолекулярного ацилирования и диеновый синтез [2, 3]. Недостатками существующих технологий является трудность выделения АХ и большое количество вредных отходов.

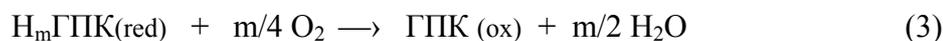
Мы предложили новый способ получения АХ с использованием катализаторов на основе растворов Мо-V-фосфорной гетерополикислоты (ГПК) брутто-состава $H_7PMo_8V_4O_{40}$ (ГПК-4). Поскольку Мо-V-Р ГПК являются сильными брэнстедовскими кислотами, они способны катализировать реакцию диенового синтеза (Дильса-Альдера), а благодаря окислительным свойствам сразу же окислять полученные аддукты. Идея проведения диенового синтеза и окисления аддуктов в одну технологическую стадию впервые возникла у нас. Благодаря возможности регенерации ГПК дешевым и экологичным окислителем – кислородом, метод получения АХ с помощью ГПК станет экономичным и экологически чистым.

Нами установлено, что бензохинон (БХ) и 1,4-нафтохинон (НХ) конденсируются с 1,3-бутадиеном при атмосферном давлении в присутствии раствора ГПК с образованием смеси АХ, ТГА, ДГА (дигидроантрахинона):



Поскольку в процессах делигнификации работает пара хинон-гидрохинон, полученная нами смесь может быть непосредственно использована как эффективный катализатор делигнификации. Кроме того, она может быть переработана в чистый АХ.

Процесс по схеме (1)+(2) осуществляется введением твердого субстрата (ГХ или БХ) в раствор ГПК и перемешиванием смеси при заданной температуре в атмосфере бутадиена. Восстановленная форма ГПК ($H_m\text{ГПК}$) регенерируется по уравнению (3) под давлением кислорода 2-4 атм при 150-160 °С за 15-20 минут:



При изучении влияния температуры на процесс синтеза АХ из НХ (схема 2) мы установили, что при 40 °С реакция практически не идет. С ростом температуры увеличиваются конверсия НХ и выход АХ, достигая максимальных значений при 80 °С (см. рис. 1).

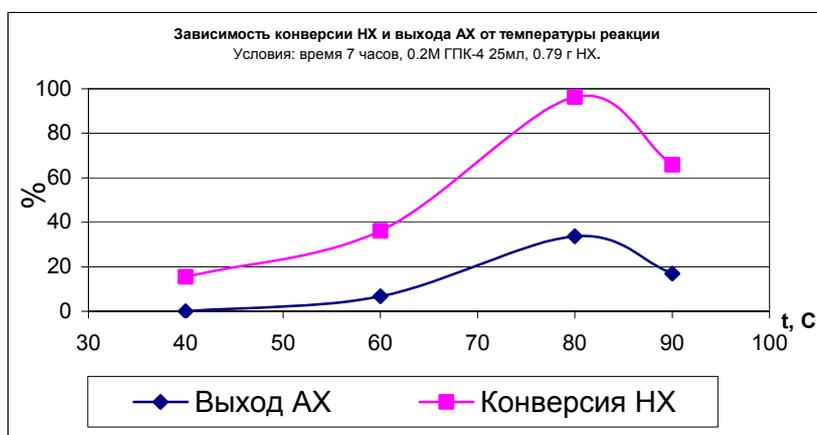


Рис. 1

При этом увеличивается скорость реакции и растворимость твердого НХ в растворе ГПК. При более высокой температуре при атмосферном давлении

наблюдается снижение конверсии из-за повышения парциального давления паров воды и снижения парциального давления ДВ.

Увеличение времени реакции увеличивает конверсию НХ и выход АХ. Зависимость состава продуктов от времени приведена на рис. 2. Поскольку в составе продуктов гораздо больше ДГА, чем ТГА, то, видимо, стадия окисления ТГА в ДГА более медленная, чем окисление ДГА в АХ.

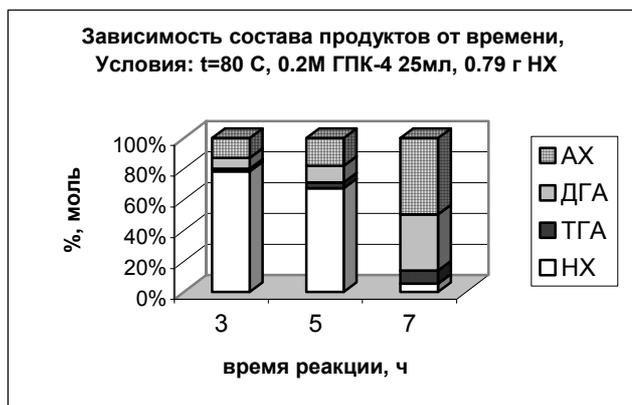


Рис. 2

При постоянном мольном отношении ГПК/НХ было исследовано влияние концентрации ГПК на конверсию НХ. При заданном количестве молей веществ была проведена реакция с 0.1 М, 0.2 М, 0.3 М водным раствором ГПК (было взято 16.7, 25.0, 50.0 мл). Реакцию вели при $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 5 часов. Составы продуктов в опытах с 0.2 М и 0.3 М оказались близки между собой (конверсия НХ=52 %). При уменьшении [ГПК] до 0.1 М наблюдается увеличение конверсии до 82 %. Изменение концентрации ГПК влияет на глубину протекания процесса, так как влечет за собой изменение кислотности раствора и его окислительного потенциала. В нашем случае увеличение конверсии НХ при снижении [ГПК] происходит вследствие увеличения растворимости реагентов (бутадиена и НХ).

Показано, что присутствие ряда таких растворителей, как толуол, бензол, хлороформ, не увеличивает конверсию НХ и выход АХ.

Изучено влияние количества окислителя (ГПК) на ход процесса. При одинаковом количестве ГПК варьировали количество НХ, тем самым меняя мольное отношение окислитель/субстрат. Результаты приведены в таблице.

Условия реакции: $80\text{ }^{\circ}\text{C}$, 25 мл 0.2 М ГПК-4, время реакции 5 ч			
навеска НХ, г	мольное отношение ГПК/НХ	выход АХ, масс %	конверсия НХ, $m_k / m_{\text{исхНХ}} * 100$
0,790	1	12,9	52,0
0,395	2	41,3	97,5
0,198	4	35,4	98,3
1,580	0,5	7,2	34,3

Видно, что повышение количества ГПК увеличивает конверсию НХ и выход АХ.

Таким образом, при изучении влияния разных параметров на процесс получения смеси (ТГА+ДГА+АХ) из НХ найдено, что максимальная конверсия (98 %) достигается за 5 часов при 80 °С и мольном отношении ГПК/НХ = 2.

Получение смеси (ТГА+ДГА+АХ) из ГХ осуществляется по схеме (1)+(2). В этом случае количество ГПК по отношению к субстрату и время реакции с ГХ нужно увеличивать.

В рассматриваемых процессах эффективны все ГПК состава $H_{3+x}PMo_{12-x}V_xO_{40}$, $2 \leq x \leq 6$, а также их соли.

К *преимуществам* предложенного нами метода следует отнести:

1) Использование Мо-V-P ГПК *одновременно* в качестве полифункционального (кислотного и окислительного) катализатора. В присутствии ГПК в одну технологическую стадию происходит конденсация хинонов с 1,3-бутадиеном по реакции Дильса-Альдера и окисление аддуктов в целевые продукты.

2) Реакция идет без растворителя.

3) Продукт легко отделяется от раствора катализатора простым фильтрованием, так как он выделяется в виде кристаллического осадка. Растворимость ТГА, ДГА и АХ в растворе ГПК низка, поэтому при полной конверсии исходного субстрата (ГХ и НХ) можно не проводить экстракцию продуктов из раствора катализатора.

4) Реакция осуществляется при $t < 100$ °С и атм. давлении 1,3-бутадиена.

Заключение

Показано, что в присутствии ГПК можно получать смесь (ТГА+ДГА+АХ), пригодную для делигнификации древесины при практически полной конверсии исходного субстрата (ГХ или НХ). Благодаря способности ГПК регенерироваться экологичным и дешевым окислителем - кислородом есть перспективы использования нового каталитического процесса в промышленности.

Литература

1. Русских В.В. Безавтоклавный синтез 1,4,4а,9а-тетрагидроантрахинона – катализатора делигнификации древесины // Химия в интересах устойчивого развития 7 (1999) 85.
2. Горелик М.В. Химия антрахинонов и их производных. Москва “Химия” 1983 с. 25
3. Tesser R., Di Serio M., Ambrosio M. Heterogeneous catalysts for the production of antraquinone from 2-benzoylbenzoic acid // Chemical Engineering Journal 90 (2002) 195.

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА ПЕРОКСОПОЛИОКСОМЕТАЛЛАТОВ – КАТАЛИЗАТОРОВ ОКИСЛЕНИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Бердникова П.В., Пай З.П., Кустова Г.Н., Толстиков А.Г.

Институт катализа им. Г.К. Борескова СО РАН, Новосибирск

E-mail: polina@catalysis.nsk.su

Синтезированы и охарактеризованы с помощью методов колебательной (ИК, КР) спектроскопии каталитические системы на основе тетра(оксодипероксовольфрамо)фосфата $\{\text{PO}_4[\text{WO}(\text{O}_2)_2]_4\}^{3-}$ в сочетании с четвертичными аммониевыми катионами. Впервые показано, что на формирование структуры пероксокомплекса оказывает влияние галоидный анион четвертичной аммониевой соли и определены температуры плавления индивидуальных каталитических комплексов. Подтверждено, что при осуществлении синтеза катализатора *in situ* происходит образование смеси пероксокомплексов: $\{\text{PO}_4[\text{WO}(\text{O}_2)_2]_4\}^{3-}$, $[\text{W}_2\text{O}_3(\text{O}_2)_4(\text{H}_2\text{O})_2]^{2-}$, $\{\text{HPO}_4[\text{WO}(\text{O}_2)_2]_2\}^{2-}$. Определены оптимальные условия проведения реакций окисления. Изучены различные факторы, влияющие на каталитическую активность систем на основе тетра(оксодипероксовольфрамо)фосфата(3-) в сочетании с четвертичными аммониевыми катионами в реакциях окисления 30 %-ым раствором пероксида водорода циклоолефинов (циклогексена, циклооктена) и спиртов (1-октанола, фенилметанола) с получением карбоновых кислот.

Интенсивное развитие межфазного катализа в последние десятилетия сделало возможным его использование в процессах прямого каталитического окисления различных органических субстратов. Данные процессы представляют значительный интерес для тонкого органического синтеза, так как образующиеся продукты, такие как эпоксиды, моно- и дикарбоновые кислоты, имеют самостоятельное значение или являются ценными полупродуктами синтеза биологически активных веществ.

В качестве окислителя для процессов данного направления почти идеально подходит пероксид водорода. Преимуществами таких процессов являются – одностадийность, доступность реагентов, мягкие условия протекания реакции, а отсюда – экономичность и экологичность.

Перспективными катализаторами окисления непредельных углеводородов и спиртов пероксидом водорода в двухфазных системах являются полиоксометаллаты вольфрама.

Из литературных данных и наших исследований [1] следует, что при осуществлении синтеза катализатора *in situ* происходит образование смеси пероксокомплексов - $\{\text{PO}_4[\text{WO}(\text{O}_2)_2]_4\}^{3-}$, $[\text{W}_2\text{O}_3(\text{O}_2)_4(\text{H}_2\text{O})_2]^{2-}$, $\{\text{HPO}_4[\text{WO}(\text{O}_2)_2]_2\}^{2-}$. Наибольшую каталитическую активность проявляет тетра(оксодипероксовольфрамо)-фосфат $\{\text{PO}_4[\text{WO}(\text{O}_2)_2]_4\}^{3-}$. Именно поэтому особое внимание в исследованиях уделялось каталитическим системам, содержащим именно этот анион. Для синтеза

использовались катализаторы межфазного переноса (КМФП) с различными анионами: фтора, хлора, брома. В качестве предшественника тетра(оксодипероксо вольфрамо)-фосфата использовалась вольфрамфосфорная гетерополикислота 12-го ряда структуры Кеггина, либо вольфрамовая и фосфорная кислоты. Для катализаторов, представляющих собой кристаллические вещества, были измерены температуры плавления.

ИК- и КР-спектроскопические исследования показали, что при использовании фторидных и хлоридных КМФП спектры комплексных соединений соответствуют аниону состава $\{PO_4[WO(O_2)_2]_4\}^{3-}$ и хорошо согласуются с литературными данными [2, 3, 4].

При использовании *N*-гексадецилпиридинийбромида уже на стадии синтеза тетра(оксодипероксовольфрамо)фосфата-*N*-гексадецилпиридиния наблюдались отклонения. ИК-спектр кристаллического вещества, полученного осаждением пероксокомплекса гексадецилпиридинийбромидом, не соответствует тетра(оксо дипероксовольфрамо)-фосфату гексадецилпиридиния.

Предположение о взаимодействии ионов брома с пероксокомплексом также подтверждается фактом, наблюдаемым нами при компактировании образцов синтезированных комплексов в таблетки с KBr для записи ИК-спектров. Спектры катализаторов, полученных осаждением пероксокомплекса тетра-*n*-бутиламмонийфторидом и *N*-гексадецилпиридинийхлоридом, снятые в таблетках с KBr и в виде суспензии в вазелиновом масле существенно отличаются. Спектры, записанные в масле, в отличие от спектров, записанных в KBr, соответствуют структуре синтезированных комплексов. Этот факт может быть обусловлен разрушением комплексов вследствие взаимодействия Br-ионов с пероксидными группами. При этом, чем больше время подготовки образца до момента экспозиции, тем больше отклонений в спектре. Таким образом, мы предполагаем, что бромсодержащие КМФП не позволяют осуществить синтез каталитических систем заданного состава, включающих пероксокомплексы вольфрама.

На основе ИК спектроскопических исследований был установлен ряд стабильности синтезированных каталитических систем во времени. Наиболее стабильным из активных каталитических систем является тетра(оксодипероксо-вольфрамо)фосфат тетрабутиламмония $[(n-C_4H_9)_4N]_3\{PO_4[WO(O_2)_2]_4\}$. Он не изменяет своей структуры в течение месяца. Изменения в ИК-спектре ди(дипероксовольфрамо)-

гидрофосфатметил-три-*n*-октиламмония $[\text{CH}_3(n\text{-C}_8\text{H}_{17})_3\text{N}]_2\{\text{HPO}_4[\text{WO}(\text{O}_2)_2]_2\}$ обнаруживаются через трое суток. Менее устойчивым является комплекс тетра(дипероксвольфрамо)фосфат-*N*-гексадецилпиридиния $[\text{C}_5\text{H}_5\text{N}(\text{CH}_2)_{15}\text{CH}_3]_3\{\text{PO}_4[\text{WO}(\text{O}_2)_2]_4\}$, который сохраняется только в течение суток.

Исследуемый нами пероксополиоксометаллат тетра(оксодипероксвольфрамо)-фосфат $\{\text{PO}_4[\text{WO}(\text{O}_2)_2]_4\}^{3-}$ в комбинации с КМФП эффективен в каталитическом двухфазном окислении органических соединений пероксидом водорода. Реакция протекает преимущественно в органической фазе. В комбинации с КМФП пероксополиоксометаллат является активным агентом транспорта кислорода к субстрату. Регенерируется тетра(дипероксвольфрамо)фосфат взаимодействием с пероксидом водорода на поверхности раздела фаз. Увеличение поверхности раздела фаз достигается за счет интенсивного перемешивания двухфазной системы в реакторе типа «каталитическая утка».

Из результатов, полученных нами при окислении различных органических субстратов, следует, что окисление с расщеплением двойной связи протекает при температурах выше 80°C. При этом достигаются хорошие выходы соответствующих моно- и дикарбоновых кислот. Так, при окислении циклоолефинов за 3 часа при 85 % конверсии циклогексена и циклооктена достигаются выходы по адипиновой кислоте 72 % (70 % за 24 час в работе [4]), а по пробковой не менее 60 %.

Окисление линейных спиртов пероксидом водорода, проведенное на примере реакции окисления октилового спирта, при температуре 90 °C приводит к 70 % выходу октановой кислоты (против 85 % за 6 часов, указанных в работе [2]). При окислении бензилового спирта при 83 °C был достигнут выход бензойной кислоты от 89 % (при $[\text{H}_2\text{O}_2]/[\text{Sub}] = 3$) до 98 % (при $[\text{H}_2\text{O}_2]/[\text{Sub}] \geq 5$) (85 % при 90 °C в работе [2]).

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ, грант №04-03-32425 и ОХНМ РАН грант №4.6.2.

Литература

1. М.Н. Тимофеева, З.П. Пай, А.Г. Толстикова, Г.Н. Кустова, Н.В. Селиванова, П.В. Бердникова, К.П. Брыляков, А.Б. Шангина, В.А. Уткин, *Изв. АН, Сер. Хим.* 2003, 2, 458-463. [*Russ. Chem. Bull., Ent. Ed.*, 2003, **52**, 480-486].
2. C. Venturello and M. Gambaro, *J. Org. Chem.*, 1991, **56**, 20, 5924-5931.
3. C. Venturello and R. D'Aloisio, *J. Org. Chem.*, 1988, **53**, 1553.
4. Y. Ishii, K. Yamawaki, T. Ura, H. Yamada, T. Yoshida, M. Ogawa, *J. Org. Chem.*, 1988, **53**, 3587.

КАТАЛИТИЧЕСКОЕ ЭПОКСИДИРОВАНИЕ ОЛЕФИНОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ В ДВУХФАЗНЫХ РАСТВОРАХ

Сапегина Ю.В., Селиванова Н.В., Роор О.Н., Хлебникова Т.Б., Пай З.П.,
Толстиков А.Г.

Институт катализа им. Г.К. Борескова СО РАН, Новосибирск

E-mail: natas@catalysis.nsk.su

Мировое производство растительных и животных масел и жиров в 1985 году составляло около 68 млн тонн, из которых только 14 % применялось в химической промышленности [1]. На сегодняшний день ситуация меняется, т.к. комплексная переработка возобновляемого сырья с использованием широкого спектра современных методов органического синтеза является привлекательной альтернативой как с экономической, так и с экологической точек зрения традиционному нефтехимическому подходу к синтезу ряда промышленно важных соединений. Так, по сравнению с 1985 годом уже в 1995 году производство жиров и масел значительно возросло, например, производство пальмового масла увеличилось примерно в 3 раза [1]. Особенности строения многих компонентов растительного сырья позволяют путем химических превращений (окисления, метатезиса, изомеризации) получать соединения, синтез которых из продуктов переработки нефти и природного газа экономически нецелесообразен, а в некоторых случаях вообще невозможен.

В природных растительных и животных жирах и маслах содержится большое количество жирных кислот. В связи с этим настоящая работа посвящена процессам окисления жирных ненасыщенных кислот до эпоксисоединений пероксидом водорода в условиях межфазного катализа на примере окисления олеиновой кислоты. В более ранних наших исследованиях [2] было показано, что весьма эффективными катализаторами окисления различных органических субстратов (спиртов и циклоолефинов) до эпоксисоединений и моно- и дикарбоновых кислот в двухфазных растворах являются пероксополиоксометаллаты – системы на основе соединений металлов с переменной валентностью в комбинации с четвертичными аммониевыми солями.

Процесс эпексидирования олеиновой кислоты (1) пероксидом водорода протекает по схеме 1.

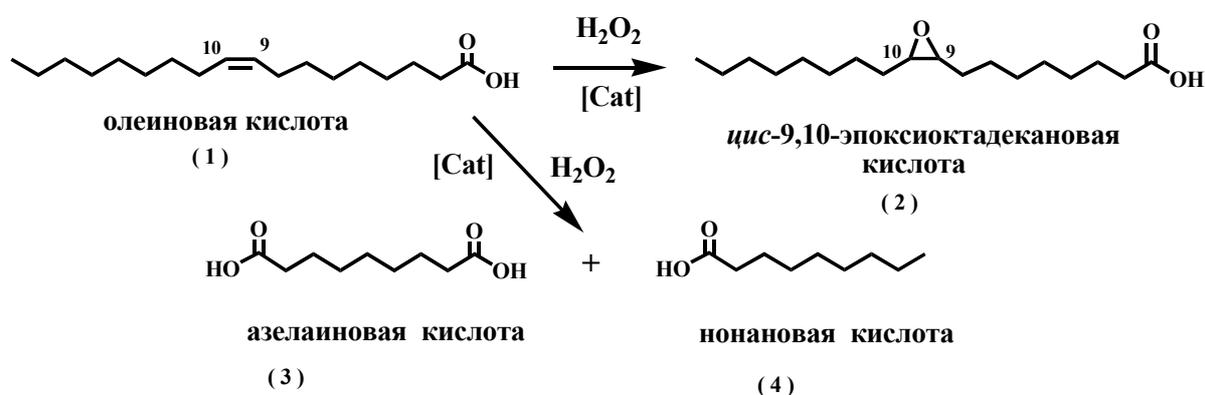


Схема 1. Каталитическое окисление олеиновой кислоты пероксидом водорода в двухфазных растворах

Реакции окисления проводили в стеклянных реакторах с использованием магнитной мешалки, число оборотов перемешивания достигало 400 об/мин. В качестве окислителя использовали водный 15÷35 % раствор пероксида водорода. Были протестированы следующие катализаторы: тетра(дипероксовольфрамо)фосфатметил-три-*n*-октиламмоний, тетра(дипероксовольфрамо)фосфат-*N*-гексадецилпиридиний, тетра(дипероксовольфрамо)фосфаттетра-*n*-бутиламмоний, методики синтеза которых описаны в работе [3]. Также, ранее было установлено, что реакция эпексидирования олеиновой кислоты может протекать в отсутствии растворителя.

Данные исследования показали, что:

- наиболее активная каталитическая система в реакциях окисления ненасыщенных жирных кислот – тетра(дипероксовольфрамо)фосфатметил-три-*n*-октиламмония;
- при температуре 60 °С в присутствии тетра(дипероксовольфрамо)фосфата-*N*-гексадецилпиридиния ($[C_5H_5N(CH_2)_{15}CH_3]_3\{PO_4[WO(O_2)_2]_4\}$) в качестве катализатора оптимальное соотношение $[H_2O_2] / [Sub] = 2$;
- при 40÷60 °С за 5÷7 часов с $[C_5H_5N(CH_2)_{15}CH_3]_3\{PO_4[WO(O_2)_2]_4\}$ реакция эпексидирования олеиновой кислоты протекает с конверсией кислоты 85 % с образованием *cis*-9,10-эпексидоктадекановой кислоты, достигая 80 % выхода.

Строение исходных соединений и полученных продуктов было подтверждено спектрами 1H , ^{13}C ЯМР.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ, грант №04-03-32425 и ФЦНТП, Гос. Контракт №41.015.1.2455

Литература

1. H. Baumann, M. Buhler, H. Fochem, F. Hirsinger, H. Zoebelin, J. Falbe, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1988, **27**, p. 41-62.
2. М.Н. Тимофеева, З.П. Пай, А.Г. Толстиков, Г.Н. Кустова, Н.В. Селиванова, П.В. Бердникова, К.П. Брыляков, А.Б. Шангина, В.А. Уткин, *Изв. АН, Сер. Хим.* 2003, 2, с. 458-463.
3. C. Aubry, G. Chottard, N. Platzler, J.-M. Bregeault, R. Thouvenot, F. Chauveau, C. Huet, H. Ledon, *Inorg. Chem.*, 1991, **30**, p. 4409.

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ЗАМЕЩЕННЫХ 1,3,2-ОКСАЗАФОСФОЛ-3-ИНОВ

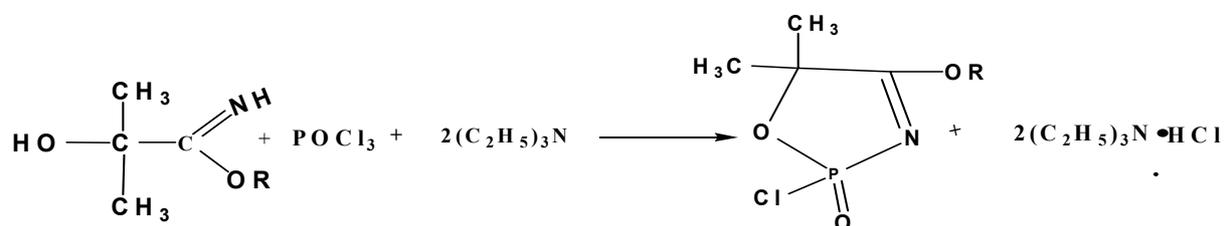
Шишкин В.Е., Юхно Ю.М., Уфимцев А.С., Листротенко Е.М.

Волгоградский государственный технический университет, Волгоград

E-mail: tons@vstu.ru

В ходе проведенных исследований было обнаружено, что фосфорилированные гидроксимидаты обладают полезной биологической активностью [1]. В связи с этим целесообразны дальнейшие исследования в этой области с целью поиска новых биологически активных веществ для нужд сельского хозяйства и медицины.

Нами изучена реакция гидроксимидатов с хлорокисью фосфора. Реакцию проводили в присутствии акцептора хлористого водорода триэтиламина при соотношении реагентов гидроксимидат : хлорокись фосфора : триэтиламин (1 : 1 : 2) и температуре 10 - 15 °С, в среде растворителя (бензол или диоксан). Синтезированы циклические фосфаты гидроксимидатов 2-хлор-2-оксо-4-алкокси-5,5-диметил-1,3,2-оксазафосфол-3-ины. Схема реакции:



В молекуле синтезированных гетероциклических соединений имеются несколько реакционных центров, что обуславливает возможность осуществления реакций с различными реагентами и синтеза на их основе замещенных 1,3,2-оксазафосфол-3-инов – потенциально биологически активных веществ. Реакции замещенных 1,3,2-оксазафосфолинов со спиртами и вторичными аминами в среде инертного растворителя, в присутствии акцептора хлористого водорода приводили к синтезу 2-алкокси (или 2-амино)-2-оксо-4-алкокси-5,5-диметил-1,3,2-оксазафосфолинов.

ИЗУЧЕНИЕ СТРУКТУРЫ И КАТАЛИТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ЩЕЛОЧНЫХ КАТАЛИЗАТОРОВ, НАНЕСЕННЫХ НА УГЛЕРОДНЫЕ НОСИТЕЛИ

Коскин А.П., Семиколенов В.А.

Институт катализа им. Г.К. Борескова СО РАН, Новосибирск

E-mail: semkoln@catalysis.nsk.su

Твердые основные катализаторы моложе своих кислотных антиподов, однако, уже достаточно широко используются в тонком органическом синтезе. Они могут ускорять самые разнообразные органические реакции и обладают рядом преимуществ по сравнению с гомогенными основными катализаторами. В химической промышленности применение твердых основных катализаторов пока невелико, но в последние десятилетия их все чаще начинают использовать как мягкие, активные и селективные катализаторы в малотоннажной химии. На их основе разрабатываются процессы изомеризации олефинов, алкилирования боковой цепи [1, 2]. Реализовано производство 5-этилиден-2-норборнена мощностью 2000 т/г изомеризацией 5-винил-2-норборнена на катализаторе «щелочной метал и его гидроксид на γ -окиси алюминия» [3]. Недавно суперосновный катализатор, полученный нанесением калия на мезопористый нитрид кремния, использован для изомеризации 2,3-диметилбутена-2 [4]. Это признаки того, что в ближайшем будущем значение твердых основных катализаторов в направленном синтезе и химической промышленности будет возрастать.

Объектом наших исследований являлись катализаторы, состоящие из щелочных металлов, нанесенных на поверхность углеродных носителей. Эти катализаторы наряду с основными центрами обладают развитой пористой структурой, благодаря которой может осуществляться транспорт реагентов. Данный раздел гетерогенного основного катализа изучен значительно меньше, и на данный момент известны единичные примеры катализаторов такого рода [5].

Цель нашей работы: разработать научные основы приготовления катализатора, состоящего из щелочного металла, нанесенного на поверхность пористого углеродного материала; изучить влияние структуры катализатора (строение углеродного носителя и распределение щелочного металла) на его каталитические свойства; определить круг органических реакций, протекание которых может ускорять данный катализатор.

Щелочные металлы наносили через паровую фазу, нагревая их вместе с прокаленным углеродным носителем в вакууме при температуре близкой к точке кипения металлов. Приготовленные образцы катализаторов отличались строением углеродного носителя (распределением пор по размерам и кристаллической структурой углеродного материала), количеством и типом нанесенного щелочного металла.

Строение катализаторов изучено методами низкотемпературной адсорбции азота, ЭПР спектроскопии, электронной микроскопии и РФА. Каталитическая активность

приготовленных образцов и ее зависимость от строения была изучена в ряде реакций, среди которых: изомеризация и гидрирование кратных связей, ароматизация циклогексеновых систем и алкилирование боковой цепи ароматических систем. Показано, что катализатор обладает исключительно высокой активностью в реакции изомеризации двойной связи (гексен-1, бутен-1, 3-карен, β -пинен). Например, в случае изомеризации гексена-1 при температуре 25 °С наблюдаемое соотношение продуктов практически совпадало с равновесным составом.

Также была изучена каталитическая активность окисленной формы катализатора. Данная модификация получена вынесением катализатора, приготовленного по общей схеме, на воздух. Это позволило использовать его в органических реакциях с участием кислородсодержащих субстратов (например, в альдольной конденсации). Активность такого катализатора, существенно отличается от активности катализатора, полученного простой пропиткой углеродного носителя раствором щелочи.

Высокая активность и селективность, а также возможность модификации пористой структуры носителя и типа основных центров делает катализаторы «щелочной металл – углеродный носитель» достаточно перспективными для ряда процессов.

Литература

1. Hattori H. // Chem. Rev., 1995, 95, p. 537
2. Ono Y., Baba T. // Catal. Today, 1997, 38. p. 321
3. Suzukamo G., Fukao M., Minobe M. // Chem. Lett., 1987, 4, p. 585
4. Kaskel S., Schlichte K. // J. Catal., 2001, 201, p. 270.
5. Англ. пат. 1008964 (1962)

N-(3,3-ДИМЕТИЛ-3,4-ДИГИДРОИЗОХИНОЛИЛ-1)-6'-АМИНОКАПРОНОВАЯ КИСЛОТА – НОВЫЙ НЕНАРКОТИЧЕСКИЙ АНТИДЕПРЕССАНТ

Вихарев Ю.Б., Аникина Л.В., Горбунов А.А., Шкляев Ю.В., Колла В.Э.

Институт технической химии УрО РАН, Пермь

E-mail, cheminst@mpm.ru

Задачей исследования являлась разработка ненаркотического анальгезирующего средства с высокой активностью, низкой токсичностью, растворимого в воде, что допускает и пероральное, и парентеральное применение.

Биоскрининг в Институте технической химии УрО РАН более 30 синтезированных 3,4-дигидроизохинолинов выявил соединение Г-104 – 3,3-диметил-(3,4-дигидроизохинолил-1)-6'-аминокапроновую кислоту.

Данное соединение легко растворимо в воде, что делает его пригодным для парентерального применения, особенно важного для анальгетиков как препаратов скорой помощи. Соединение малотоксично, его ЛД₅₀ при внутривенном способе введения составляет 317 мг/кг, а при внутрибрюшинном – 890 мг/кг.

ЕД₅₀ соединения по методу «уксусных корчей» равно 7,0 мг/кг, что значительно меньше, чем у анальгина, кеторолака и других НПВС и приближается к активности наркотических анальгетиков (0,5-2 мг/кг). Соединение также активнее анальгина на модели «горячей пластинки», что указывает на центральный характер анальгетического действия. Соединение не обладает противовоспалительной активностью на каррагениновом тесте и гастротоксичностью.

В целом по характеристикам это соединение превосходит все используемые аналоги, что позволило получить коллективу авторов Аникиной Л.В., Вихареву Ю.Б., Горбунову А.А. и Шкляеву Ю.В. Патент РФ на изобретение «Анальгезирующее средство» №2001131293/15(033305) от 19.11.2001.

Работа выполнена при поддержке гранта Президиума РАН «Фундаментальные науки – медицине»

ПОЛУЧЕНИЕ ЦИТРАЛЯ И МЕНТОЛА ИЗ α -ПИНЕНА

Максимчук Н.В., Симакова И.Л., Семиколенов В.А.

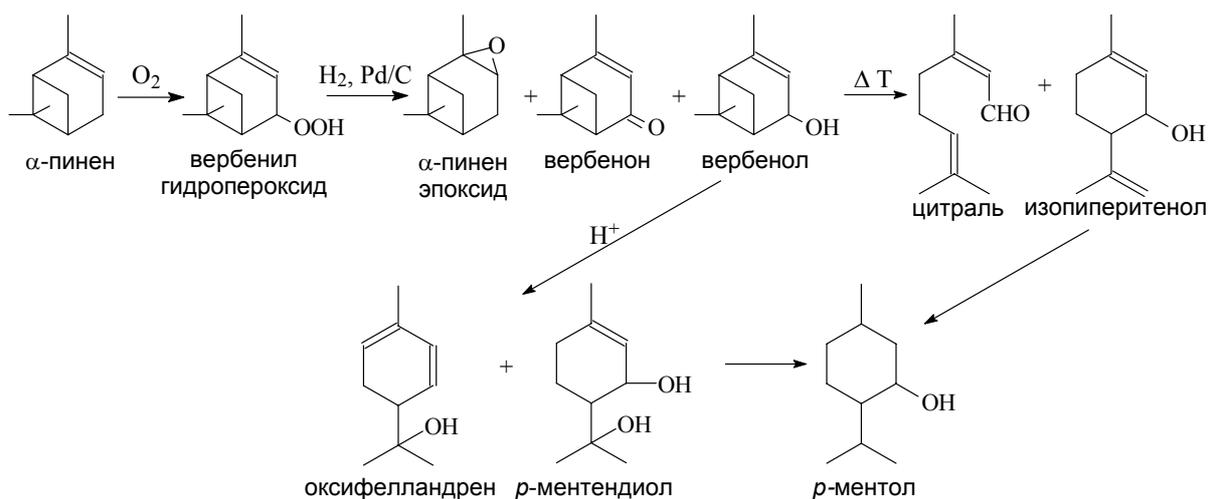
Институт катализа им. Г.К. Борескова СО РАН, Новосибирск

E-mail: semkoln@catalysis.nsk.su

α -Пинен, который является основным компонентом скипидара (многотоннажного побочного продукта в производстве канифоли и целлюлозы), представляет собой дешевое, экологически безопасное сырье для получения целого ряда ценных продуктов – лекарственных препаратов, витаминов, душистых веществ и антисептиков, пользующихся большим спросом в современном обществе. Одними из ценных душистых веществ, получаемых на основе α -пинена, являются цитраль и ментол.

Цитраль имеет характерный лимонный запах и находит широкое применение при составлении парфюмерных композиций и отдушек, в кондитерской промышленности, а также как антисептическое и противовоспалительное средство в медицине. Кроме того, цитраль применяют в синтезе ряда душистых соединений, таких как цитронеллол, гераниол, нерол, ионон, метилионон и др., а также в производстве витаминов А, В и К₁ [1-3]. Ментол, обладающий охлаждающим вкусом и характерным запахом мяты, потребляется в большом количестве в производстве гигиенических зубных средств, а также широко используется в пищевой и парфюмерно-косметической промышленности. В фармацевтической промышленности ментол используют для приготовления средств против насморка, снотворных средств и сердечных препаратов [3].

Цитраль и ментол могут быть получены по схеме, включающей окисление α -пинена молекулярным кислородом с образованием вербенилгидропероксида [4], его каталитическое гидрирование до вербенола с последующей дециклизацией, которая может осуществляться термически [5, 6] или с помощью катализаторов кислотного действия [5]. Особенность данной схемы заключается в том, что, с одной стороны, конечные продукты (цитраль, ментол) являются ценными веществами, а с другой стороны – промежуточные (вербенол, изопиперитенол), а также сопутствующие (α -пинен эпоксид, вербенон) продукты являются ключевыми соединениями в цепочках синтеза других ценных душистых веществ [5].



Цель настоящей работы состоит в установлении кинетических закономерностей основных стадий превращения α -пинена в цитраль и ментол, а именно окисления α -пинена молекулярным кислородом и последующей дециклизации образующегося вербенола.

Реакции окисления α -пинена и гидрирования вербенилгидропероксида проводили в автоклавах из нержавеющей стали. Реакции термической и кислотной изомеризации вербенола проводили в проточном реакторе и запаянных стеклянных ампулах. Анализ продуктов проводили методом ГЖХ (колонки 30м×0,2мм/ Silicone SE-30, 50м×0,5мм/Carbowax-20M). Идентификацию продуктов проводили методом хроматомасс-спектрометрии на приборе VG-7070 и методами 1H и ^{13}C ЯМР (Brucker DPX 250 спектрометр).

Найдены условия избирательного (без затрагивания двойной связи в молекуле α -пинена) гидрирования вербенилгидропероксида в растворе α -пинена с получением вербенола. Изучено влияние температуры реакции, давления кислорода и конверсии α -пинена на состав продуктов окисления α -пинена. Найдены порядки скорости реакции окисления α -пинена молекулярным кислородом по концентрации вербенилгидропероксида и давлению кислорода. Найдены оптимальные условия для получения вербенола и α -пиненэпоксида.

Исследовано влияние температуры реакции, времени контакта и эффективного давления в зоне реакции на состав продуктов пиролиза вербенола. Установлено, что скорость реакции изомеризации вербенола имеет первый порядок по его концентрации, как для парофазного, так и для жидкофазного процессов. Найдено, что образование изопиперитенола и изомеров цитраля в парофазном процессе, также как и образование

изопиперитенола и углеводов в жидкофазном режиме, протекает по параллельным маршрутам.

Для реакции кислотной изомеризации вербенола изучено влияние температуры реакции, природы кислоты и свойств растворителя на состав образующихся продуктов. Найден порядок реакции изомеризации вербенола по его концентрации. Показано, что образование оксифелландрена и углеводов протекает по параллельным маршрутам.

Исследованы кинетические закономерности каталитического гидрирования изопиперитенола в ментол.

Работа выполнена при поддержке гранта CRDF NO-008-X1.

Литература:

1. Братус И.Н. Химия душистых веществ. - М.: Агропромиздат, 1992.
2. Шнайман Л.О. Производство витаминов. – М.: Пищевая пром-сть, 1973.
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – М.: Медицина, 1988.
4. Moore R. N., Golumbic C., Fischer G. S.// J. Am. Chem. Soc. – 1956. - №78. - P.1173.
5. Нав И.Р.// Успехи химии. – 1968. – Т.37. – С.1815 – 1834.
6. Английский патент № 755667, опубл. 1960.

БИОТРАНСФОРМАЦИЯ β -СИТОСТЕРОЛА В ПРИСУТСТВИИ БИОКАТАЛИЗАТОРА *RHODOCOCCLUS RUBER* ИЭГМ 233 И ИНГИБИТОРОВ 9 α -ГИДРОКСИЛАЗЫ

Ноговицина Е.М., Гришко В.В.¹, Ившина И.Б., Толстиков А.Г.¹

Институт экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН, Пермь

¹*Институт технической химии УрО РАН, Пермь*

E-mail: info@ecology.psu.ru

Определены оптимальные условия в процессе биотрансформации β -ситостерола в присутствии бактериального катализатора *R. ruber* ИЭГМ 233, глюкозы и ингибиторов 9 α -гидроксилазы в целевой продукт (16,8 %) 17 β -гидроксиандрост-4-ен-3-он (тестостерон), широко востребуемый в фармацевтической практике.

Микробиологическая трансформация стеролов растительного и животного происхождения — ключевая стадия промышленного получения фармакологически активных производных андростана и прегнана [1]. Источником андростановых соединений является β -ситостерол, выделяемый из отходов деревообрабатывающих производств [2, 3]. Известно, что представители различных групп прокариотных организмов катализируют реакции деградации алифатической боковой цепи стеролов, окисления 3 β -гидроксильной группы в кетогруппу, изомеризации и дегидрогенизации

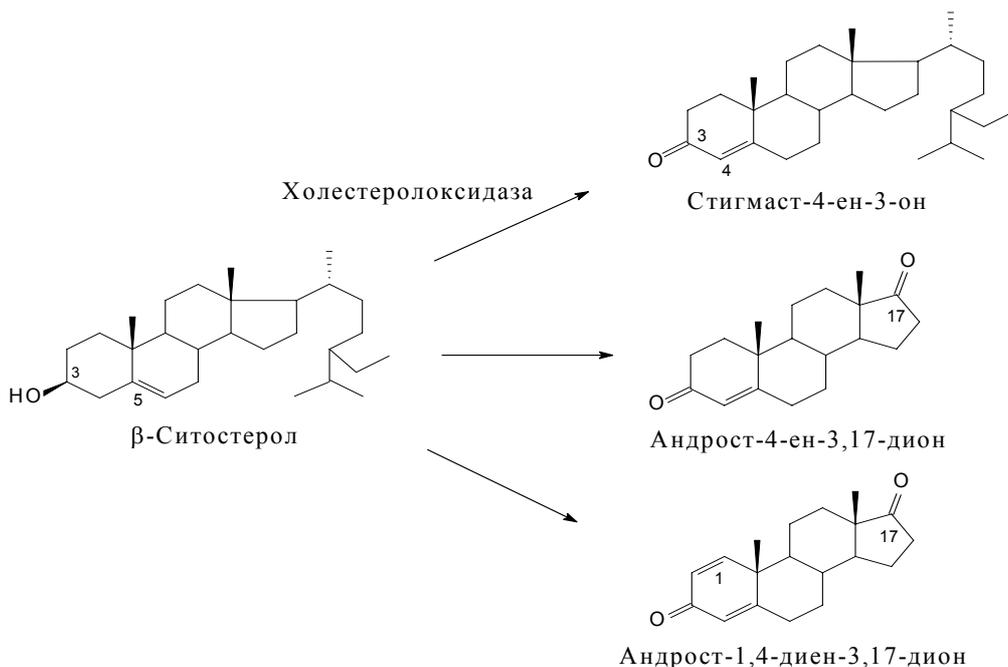


Рис. 1. Возможные пути биотрансформации β -ситостерола

(рис. 1) с образованием андрост-4-ен-3,17-диона и андроста-1,4-диен-3,17-диона — основных интермедиатов в синтезе биологически активных стероидов [2-5]. Вместе с тем среди актинобактерий описаны отдельные штаммы *Mycobacterium* spp., катализирующие одностадийное образование целевых стероидных гормонов (тестостерона) [6, 7]. Актинобактерии рода *Rhodococcus* sensu stricto, характеризующиеся выраженной активностью оксигеназ и способностью ассимилировать гидрофобные субстраты, имеют высокий биотехнологический потенциал и рассматриваются в качестве перспективных агентов для трансформации органических соединений [8, 9]. Однако, в настоящее время известны лишь единичные работы, касающиеся изучения возможностей использования родококков для биотрансформации β -ситостерола [10, 11].

Цель настоящего исследования — подбор оптимальных условий процесса биотрансформации β -ситостерола при ингибировании 9α -гидроксилазной активности *R. ruber* ИЭГМ 233.

По нашим данным, клетки *R. ruber* ИЭГМ 233 при росте в жидкой минеральной среде с β -ситостеролом в соокислительных условиях с *n*-гексадеканом проявляют высокую холестеролоксидазную активность и катализируют образование 82,4 % стигмат-4-ен-3-она. При использовании в качестве косубстрата глюкозы наблюдается максимальное накопление клеточной биомассы родококков на фоне значительной деструкции β -ситостерола. При этом содержание продуктов отщепления боковой цепи стерола в культуральной жидкости не превышает 2 %.

Поскольку ферментативные процессы отщепления боковой алифатической цепи β -ситостерола и распада тетрациклического углеродного остова стероидной молекулы происходят параллельно, для направленного синтеза андростановых производных целесообразно применение ингибиторов активности фермента 9α -гидроксилазы, инициирующего деструкцию циклического остова молекулы стеролов. В связи с этим, дальнейшие исследования по биотрансформации β -ситостерола с использованием *R. ruber* ИЭГМ 233 в соокислительных условиях с глюкозой нами проводились в присутствии ингибиторов 9α -гидроксилазы. По данным хромато-масс-спектрометрии, родококки при добавлении ингибиторов 2,2'-бипиридила и $\text{Co}(\text{NO}_3)_2$ трансформируют β -ситостерол с образованием 17β -гидроксиандрост-4-ен-3,17-диона (16,8 % и 8 %, соответственно) (рис. 2).

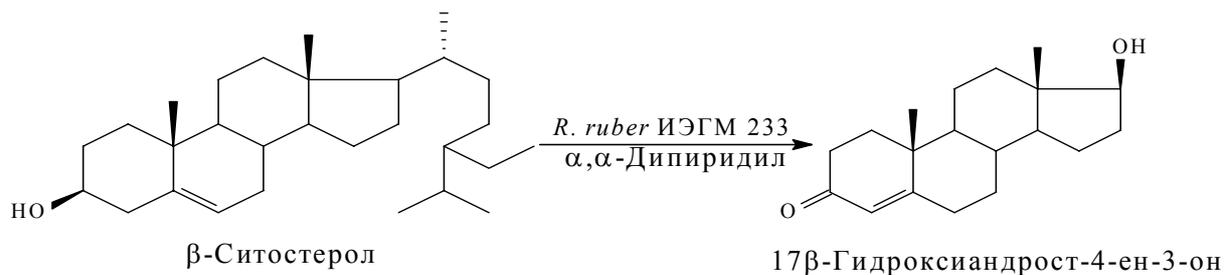


Рис. 2. Биотрансформация β -ситостерола *R. ruber* ИЭГМ 233 в присутствии глюкозы и ингибитора 2,2'-дипиридила

Экспериментальная часть

В работе использован штамм *R. ruber* ИЭГМ 233, полученный из Уральской профилированной коллекции алканотрофных микроорганизмов ИЭГМ [13, <http://www.ecology.psu.ru/iegmcol>].

Биотрансформация β -ситостерола культурой *R. ruber* ИЭГМ 233. Бактериальные клетки выращивали в жидкой минеральной среде «К» [13] на орбитальном шейкере (150 об/мин) при температуре 28 °С. В питательную среду дополнительно вносили 1 г/л дрожжевого экстракта, 1 мл/л раствор микроэлементов по Постгейту [14] и 10 г/л глюкозы. 500 мг/л β -ситостерола и 7 мг/л ингибиторов 9 α -гидроксилазы (2,2'-дипиридил или $\text{Co}(\text{NO}_3)_2$) растворяли в пропан-2-оле и добавляли в среду культивирования через 48 ч роста бактериальных клеток. В качестве посевного материала (5×10^5 кл/мл) использовали клетки родококков, предварительно выращенные на мясопептонном агаре и отобранные в экспоненциальной фазе роста. Все эксперименты проводили в трехкратной повторности.

Анализ продуктов биотрансформации β -ситостерола. Продукты микробного окисления исходного субстрата экстрагировали (3 x 50 мл) этилацетатом. Объединенные экстракты промывали насыщенным водным раствором NaCl, сушили над обезвоженным Na_2SO_4 , растворитель удаляли на ротормном испарителе. Образование продуктов бактериального окисления определяли методом тонкослойной хроматографии на Sigma-Aldrich TCX пластинах: в УФ-лучах и опрыскиванием H_2SO_4 (конц.) с последующим прогреванием при 95-100°С в течение 4-6 мин. Анализ продуктов биотрансформации β -ситостерола осуществляли методом хромато-масс спектрометрии с использованием системы Agilent 5973N. Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью компьютерной программы Microsoft Excel 2000.

Работа поддержана грантами программы Президиума РАН «Направленный синтез веществ с заданными свойствами и создание функциональных материалов на их основе» и Целевой программы междисциплинарных проектов, выполняемых в содружестве учеными УрО и СО РАН.

Литература

1. Fernandes P., Cruz A., Angelova B., Pinheiro H.M., Cabral J.M.S. // *Enzyme Microb. Technol.* 2003. V. 32. P. 688-705.
2. Mahato S.B., Majumdar I. // *Phytochemistry.* 1993. V. 34, № 4. P. 883-898.
3. Mahato S.B., Garai S. // *Steroids.* 1997. V. 62, № 4. P. 332-345.
4. Seidel L., Hoerhold C. // *J. Basic. Microbiol.* 1992. V. 32, № 1. P. 49-55.
5. Ambrus G., Ilkoy E., Jekkel A., Horvath G., Böcskei Z. // *Steroids.* 1995. V. 60, № 6. P. 621-625.
6. Liu W.H., Lo C.K. // *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* 1997. V. 19, № 4. P. 269-272.
7. Lo C.K., Pan C.P., Liu W.H. // *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* 2002. V. 28, № 5. P. 280-283.
8. Ившина И.Б. Бактерии рода *Rhodococcus*: биоразнообразие, детекция, иммунодиагностика/Дисс.... докт. биол. наук. Пермь, 1997. 97 с.
9. Warhurst A.M., Fewson A.C. // *Crit. Rev. Biotechnol.* 1994. V. 14, № 1. P. 29-73.
10. Murohisa T., Iida M. // *J. Ferment. Bioeng.* 1993. V. 75, № 3. P. 174-180.
11. MacLachlan J., Wotherspoon A.T.L., Ansell R.O., Brooks, C.J.W. // *J. Ster. Biochem. Mol. Biolog.* 2000. V. 72, № 5. P. 169-195.
12. Вдовина Н.В., Бухар М.И., Кощеенко К.А. // *Прикл. биохимия и микробиология.* 1982. Т. 18, № 3. С. 293-301.
13. Каталог штаммов региональной профилированной коллекции алканотрофных микроорганизмов/Под ред. И.Б. Ившиной. М.: Наука, 1994. 163 с.
14. Романенко В.И., Кузнецов С.И. Экология микроорганизмов пресных водоемов. Лабораторное руководство. Л.: Наука, 1974. 194 с.

ПОЛУЧЕНИЕ КАТАЛИЗАТОРОВ В БЛОК-СОПОЛИМЕРНЫХ МИЦЕЛЛАХ ПОЛИЭТИЛЕНОКСИД-ПОЛИВИНИЛПИРИДИНА

Жиров В.Н., Бронштейн Л.М., Сидоров С.Н., Валецкий П.М., Сульман Э.М.¹,
Матвеева В.Г.¹

Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова, Москва

¹*Тверской государственный технический университет, Тверь*

E-mail: vzhiv@mail.ru

Проблема достижения высокой селективности и активности при одновременном обеспечении технологичности каталитических систем в органических реакциях является особенно актуальной, поскольку позволяет снизить затраты, улучшить качество важных химических веществ. Решение этой проблемы может быть обеспечено за счет создания новых катализаторов. Полимеры, содержащие комплексы или наночастицы металлов, могут использоваться в качестве катализаторов во многих органических реакциях, сочетая достоинства гомогенных (селективность, активность) и гетерогенных (легкость отделения и возможность модификации) катализаторов. В зависимости от типа полимерной матрицы и характеристик комплексов или наночастиц металлов можно варьировать каталитические свойства таких систем.

В данной работе исследовано получение платиновых и палладиевых наночастиц стабилизированных триблок-сополимером поли(4винилпиридин)-полиэтиленоксид-поли(4винилпиридин) (ТБ). Для получения наночастиц использовали метод синтеза наночастиц в мицеллах. Методами динамического светорассеяния и рентгеновской дифракции была изучена мицеллизация используемого блок-сополимера. При введении металлсодержащего прекурсора (H_2PtCl_6 , K_2PdCl_4 и др.) происходила его иммобилизация в ядро мицеллы за счет взаимодействия с пиридиновыми звеньями, причем весь металл входил в ядро мицеллы. После введения прекурсора металла- H_2PtCl_6 происходило увеличение размеров мицелл. Несмотря на то, что при этом рН раствора меньше критического рН мицеллообразования, разрушения мицелл не происходит, происходит лишь их увеличение. Предполагается, что при введении кислоты происходит протонизация пиридиновых звеньев и взаимодействие ионов $PtCl^{2-}$ с протонированными пиридиновыми звеньями. Эти ионы способны взаимодействовать с пиридиновыми звеньями разных молекул, и таким образом происходит сшивка ядра

мицеллы. После восстановления металла размер мицелл принимает исходные значения. Это связано с тем, что при восстановлении рН раствора меняется с кислого на щелочной, что приводит к сжатию мицелл.

Также в работе исследовано влияние рН раствора и вида восстановителя (быстрый и медленный) на размер частиц и их фазовое состояние. Кислые среды являются более предпочтительными средами для используемых блок-сополимеров, в этих средах происходит разбухание мицелл, и формирование наночастиц идет в более крупных полостях. Щелочные среды плохие растворители, и в этих средах происходит обратные явления. Мицеллы сжимаются и размер полостей-нанореакторов уменьшается. Действительно, в щелочных растворах, по данным просвечивающей микроскопии образуются более мелкие частицы. Однако также уменьшается и размер кристаллитов, и даже изменяется фазовое состояние получаемых наночастиц.

При использовании комбинации восстановителей (сперва быстрый (NaBH_4) затем медленный (N_2H_4)) происходит сперва зарождение частиц, а затем их медленный рост, в результате частица получаются более крупные, и появляется кристаллическая фаза.

Полученные наночастицы платины были исследованы в катализе прямого окисления L-сорбозы и селективном гидрировании нерола доцитронелола, а палладия в реакции селективного гидрирования дегидролиналоола. Полученные катализаторы показали хорошие свойства в процессах прямого окисления L-сорбозы кислородом воздуха и селективного гидрирования дегидролиналоола.

Работа выполнена при поддержке грантов РФФИ 01-03-32937 и NATO SfP 974173.

ИЗУЧЕНИЕ КАТАЛИТИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ ИЗОМЕРИЗАЦИИ И ГИДРИРОВАНИЯ МЕТИЛОВЫХ ЭФИРОВ ЖИРНЫХ КИСЛОТ НА МЕТАЛЛАХ ПЛАТИНОВОЙ ГРУППЫ

Делий И.В., Максимчук Н.В., Семиколенов В.А.

Институт катализа им. Г.К. Борескова СО РАН, Новосибирск

E-mail: semkoln@catalysis.nsk.su

Гидрирование растительных масел и метиловых эфиров жирных кислот является одним из важнейших каталитических процессов, применяемых в нефтехимической и пищевой промышленности для модификации физических свойств масел и увеличения их стабильности по отношению к реакциям окисления и разложения. Свойства гидрированных масел определяются составом жирных кислот, содержанием ди-, мононенасыщенных и насыщенных кислот, а также соотношением *цис*- и *транс*-изомеров олеиновой кислоты, строго контролируемым стандартами качества производимых жиров [1, 2].

В процессе каталитического гидрирования жирных кислот возможно протекание следующих реакций:

- гидрирование двойной связи различных ненасыщенных молекул;
- позиционная изомеризация двойной связи по цепи молекулы жирной кислоты;
- *цис-транс* изомеризация двойной связи.

Скорость каталитических реакций и селективность образования целевого продукта зависят от природы активного металла катализатора. В качестве промышленных катализаторов широко используют нанесенные системы на основе никеля [3, 4], меди [5], благородных металлов [6-8]. Катализаторы на основе платиновых металлов превосходят никелевые системы в активности и селективности, если процесс ведется при низкой температуре и строгом контроле текстуры катализатора и давления водорода.

Таким образом, изучение каталитических реакций гидрирования и изомеризации двойной связи растительных масел на металлах платиновой группы, а также исследование влияния природы металла на соотношение скоростей гидрирования и изомеризации жирных кислот являются актуальными проблемами. Цель настоящей

работы – изучение кинетических закономерностей образования *цис*- и *транс*-изомеров метилового эфира олеиновой кислоты в условиях реакций каталитического гидрирования метиловых эфиров линолеиновой и олеиновой кислот на металлах платиновой группы.

Реакция каталитического гидрирования метилового эфира *цис*-,*цис*- 9-,12-линолеиновой кислоты была изучена на катализаторе Pd/MgO в интервале температур 30÷50 °С и давлений водорода 1÷10 атм. Для определения состава продуктов реакции использовали методы ГЖХ, ¹³С ЯМР и ИК спектроскопии. Исследование состояния активного металла проводили методом ПЭМ высокого разрешения.

Показано, что скорость реакции гидрирования метил линолеата имеет нулевой порядок по концентрации субстрата. До конверсии метил линолеата 90-95 % продуктом реакции является смесь *цис*- и *транс*- изомеров метил олеата, а метил стеарат практически отсутствует в реакционной смеси. По данным ¹³С ЯМР спектроскопии гидрирование *цис*-,*цис*- 9-,12-метил линолеата приводит к образованию 9- и 12-метил олеата в соотношении 1:1. После полного превращения метил линолеата происходят быстрая *цис-транс* изомеризация метил олеата и образование метил стеарата.

Отношение содержания *цис/транс* метил олеата резко возрастает от 2,1 до 3,5 при увеличении давления водорода от 1 до 2 атм, и затем это отношение постепенно увеличивается до 4,5 при повышении давления водорода до 10 атм. По-видимому, в молекуле адсорбированного метил линолеата одновременно с гидрированием одной двойной связи происходит изомеризация второй.

При увеличении температуры реакции от 30 до 50 °С отношение содержания *цис* и *транс* метил олеата уменьшается от 4.0 до 3.0. Очевидно, это связано с уменьшением концентрации гидридных форм на поверхности катализатора, что приводит к возрастанию вклада реакции изомеризации адсорбированного метил линолеата.

Предложен механизм гидрирования метил линолеата с образованием *цис*- и *транс*-изомеров метил олеата.

Изучены кинетические закономерности формирования *цис*- и *транс*-изомеров метил олеата при гидрировании метилового эфира олеиновой кислоты на катализаторах на основе металлов Pd, Pt, Rh, Ir в интервале температур 20-100 °С и давлений водорода 1-10 атм. Определено, что скорость реакции гидрирования метилового эфира *цис*-, 9-олеата имеет нулевой порядок по концентрации субстрата и равный 0,5 порядок реакции по давлению водорода. Значение наблюдаемой энергии активации реакции в

исследуемых условиях реакции составляет 48,4 кДж/моль, что согласуется с литературными данными [4].

Предложен механизм гидрирования метил олеата с образованием *цис*- и *транс*-изомеров метил олеата и метил стеарата.

Работа выполнена при поддержке гранта CRDF NO-008-X1.

Литература

1. A.E. Thomas, *J. Am. Oil Chem. Soc.* 58 (1981) 237.
2. K.C. Hayes, *Asia Pacific J. Clin. Nutr.* 11 (2002) S394.
3. D. Jovanovic, Z. Cupic, M. Stankovic, L. Rozic, B. Markovic, *J. Mol. Catal. A: Chemical* 159 (2000) 353.
4. F.M. Bautista, J.M. Campelo, A. Garcia, R. Guardeno, D. Luna, J.M. Marinas, *J. Mol. Catal. A: Chemical* 104 (1996) 229.
5. N. Ravasio, F. Zaccheria, M. Gargano, S. Recchia, A. Fusi, N. Poli, R. Psaro, *Appl. Catal. A: General* 233 (2002) 1.
6. N. Hsu, L.L. Diosady, W.F. Graydon, L.J. Rubin, *J. Am. Oil Chem. Soc.* 63 (1986) 1036.
7. P.N. Rylander, *J. Am. Oil Chem. Soc.* 47 (1970) 482.
8. L. Caceres, L.L. Diosady, W.F. Graydon, L.J. Rubin, *J. Am. Oil Chem. Soc.* 62 (1985) 906.

ВЛИЯНИЕ СОКА КОРНЯ ЛОПУХА ПРОИЗВОДСТВА ФИРМЫ ООО «БИОЛИТ» НА РАЗВИТИЕ РЕАКЦИИ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ЗАМЕДЛЕННОГО ТИПА

Арбузов А.Г., Перевозчикова Т.В., Боев Р.С., Буркова В.Н.

Институт химии нефти СО РАН, Томск

E-mail: Biolit111@ipc.tsc.ru

Работа выполнена в соответствии с методическими рекомендациями, одобренными Фармакологическим государственным комитетом Министерства Здравоохранения Российской Федерации [1, 2].

Лопух большой (*Arctium lappa* L.) – травянистое двухлетнее растение высотой до 100-150 см, семейства сложноцветных (*Compositae*). Широко распространен в средней климатической зоне Европейской части, на Кавказе, в Средней Азии и Сибири. Для медицинских целей заготавливают корни растения [3].

Корни лопуха содержат гликозид арктиин, слизи, эфирное масло, жирное масло, состоящее из пальмитиновой и стеариновой кислот, а также ситостерин и стигмастерин, кофейную и хлорогеновую кислоты, инулин, сахара, дубильные и горькие вещества, минеральные соли, витамины, в частности аскорбиновую кислоту [3, 4].

Установлено противоопухолевое действие спиртового экстракта корня лопуха при экспериментальных злокачественных опухолях на животных [7]. Полученный из корней препарат показал в опытах на животных благоприятное влияние на кроветворение и антиоксическое действие при отравлении бензолом [4]. Томскими фармакологами доказана противоязвенная и антигипоксическая активность извлечений из лопуха войлочного [5, 6].

Нами проведены исследования влияния сока майского корня лопуха большого производства ООО «Биолит» (г. Томск) на развитие реакции гиперчувствительности замедленного типа.

Экспериментальная часть

Эксперименты проводили на 40 белых беспородных мышах-самцах массой 18-22 г. В эксперименте использовали стандартный (товарный) образец сока корня

лопуха большого, сконцентрированного в вакууме при температуре менее 55 °С до содержания сухого остатка около 50 %, ТУ 9169-037-20680882-03. Исследуемый препарат вводили животным через зонд в желудок ежедневно в течение 10 дней в дозе 10 мл/кг в объеме 0,2 мл на мышь массой 20 г. Контрольным животным вводили внутривентрикулярно соответствующий объем воды очищенной. Распределение животных по группам и условия эксперимента представлены в таблице № 1.

Для оценки противоаллергического действия препарата и его влияния на клеточный иммунный ответ использовали реакцию гиперчувствительности замедленного типа. Индукция гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) путем введения аллергена в сочетании с исследуемым препаратом может вызывать аллергические реакции и/или выявлять аллергенные свойства составляющих веществ, входящих в исследуемый препарат [1, 2].

Животных сенсибилизировали однократно путем подкожного введения 1×10^7 эритроцитов барана в объеме 0,1 мл. Одновременно с сенсибилизирующей или разрешающей дозами внутривентрикулярно вводили экстракт корня лопуха в дозе 10 мл/кг в объеме 0,2 мл на мышь массой 20 г. Для выявления сенсибилизации на 5-е сутки мышам в подушечку задней лапы вводили 1×10^8 эритроцитов барана в объеме 20 мкл. В контралатеральную лапу вводили такое же количество физиологического раствора. Реакцию ГЗТ оценивали, взвешивая массу стоп задних конечностей через 24 часа после разрешающей дозы антигена, индекс реакции (ИР) вычисляли:

$$\text{ИР} = ((\text{О}-\text{К})/\text{К}) * 100\%$$

В качестве контроля № 1 использовали животных, на которых воспроизводили реакцию ГЗТ без введения исследуемого препарата. Контроль № 2 – несенсибилизированные мыши, которым вводили разрешающую дозу антигена.

Для оценки влияния сока корня лопуха на процесс образования клонированных антигенспецифических Т-лимфоцитов мышам вводили исследуемый препарат одновременно с сенсибилизирующей дозой эритроцитов барана (опыт № 1). Результаты эксперимента представлены в таблице № 2.

Для определения влияния сока корня лопуха на способность лимфоцитов при встрече с антигеном продуцировать лимфокины исследуемый препарат вводили животным одновременно с разрешающей дозой эритроцитов барана (опыт № 2). Результаты этого исследования сведены в таблицу № 3.

У животных группы контроль № 1 индекс реакции составил 23,77 %, у мышей групп опыт № 1 – 10,48 % и опыт № 2 – 14,20 %, что в 2,3 и 1,7 раза, соответственно, меньше, чем в контрольной группе (таблицы № 2 и № 3).

Заключение

Таким образом, в результате проведенного исследования установлено, что сок корня лопуха производства фирмы ООО «Биолит» обладает антиаллергическими и противовоспалительными свойствами. Препарат тормозит образование клона специфических Т-лимфоцитов, а также Т-лимфоцитов – эффекторов, влияя на способность этих лимфоцитов продуцировать при встрече с антигеном провоспалительные цитокины.

Таблица № 1

Условия эксперимента

Группы	Количество животных	Условия эксперимента
Контроль 1	10	В течение 10 дней вводили внутривенно воду очищенную, на 10 день сенсibilизация, затем на 5 день разрешение, через 24 часа анализ аллергической реакции.
Контроль 2	10	В течение 10 дней вводили внутривенно воду очищенную, на 5 день разрешение, через 24 часа анализ аллергической реакции.
Опыт 1	10	В течение 10 дней вводили внутривенно сок корня лопуха, на 10 день сенсibilизация, затем на 5 день разрешение, через 24 часа анализ аллергической реакции.
Опыт 2	10	В течение 10 дней вводили внутривенно сок корня лопуха, на 5 день разрешение, через 24 часа анализ аллергической реакции.

Таблица № 2

Влияние сока корня лопуха на развитие реакции гиперчувствительности замедленного типа

(M ± m)

Группы	Масса опытной лапки (мг)	Масса контрольной лапки (мг)	Индекс реакции %
Опыт 1	152,8 ± 5,9	138,2 ± 5,4	10,48 ± 0,84 ^{1,2}
Контроль 1	172,7 ± 6,0	139,5 ± 4,4	23,77 ± 1,07 ²
Контроль 2	147,3 ± 5,3	139,7 ± 4,3	5,44 ± 1,21 ¹

Примечание: P ≤ 0,05

1 - по отношению к контролю № 1;

2 - по отношению к контролю № 2.

Влияние сока корня лопуха на развитие реакции гиперчувствительности замедленного типа
(M ± m)

Группы	Масса опытной лапки, (мг)	Масса контрольной лапки, (мг)	Индекс реакции, %
Опыт 2	159,4 ± 4,9	139,7 ± 4,4	14,20 ± 0,73 ^{1,2}
Контроль 1	172,7 ± 6,0	139,5 ± 4,4	23,77 ± 1,07 ²
Контроль 2	147,3 ± 5,3	139,7 ± 4,3	5,44 ± 1,21 ¹

Примечание: P ≤ 0,05

1 - по отношению к контролю № 1;

2 - по отношению к контролю № 2.

Литература

1. Ведомости Фармакологического комитета – 1999. – № 1. – С. 31.
2. Ведомости Фармакологического комитета – 1999. – № 2. – С. 15.
3. Соколов С.Я. Фитотерапия и фитофармакология: Руководство для врачей. М.: Медицинское информационное агентство, 2000. 976 с.
4. Минаева В.Г. Лекарственные растения Сибири. Новосибирск: Наука. Сиб. отделение, 1991. – 431 с.
5. Канакина Т.А. Противоязвенная активность извлечений из лопуха войлочного: Автореф. дис. канд. биол. наук. НИИ фармакологии ТНЦ СО РАМН. г. Томск, 1997. – 22 с.
6. Жданов В.Н. Влияние извлечений из лопуха войлочного на токсические эффекты этанола и гипоксию: Автореф. дис. канд. биол. наук. НИИ фармакологии ТНЦ СО РАМН. г. Томск, 1999. – 20 с.
7. Foldeak S., Dombradi G.A. Tumogrowth inhibiting substances of plant origin. 1. Isolation of the active principle of *Arctium lappa* // Acta phis. Et chem. – 1964. – N 10. – P. 3-4.

РЕАЛЬНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ УКРЕПЛЕНИЯ ОБЩЕЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ОРГАНИЗМА ДЕТЕЙ В УСЛОВИЯХ ЭКОЛОГИЧЕСКОГО НЕБЛАГОПОЛУЧИЯ

Соцкова В.А.

ММУ “Городская поликлиника № 1”, Стерлитамак

E-mail: loboda@str.ru

Загрязнение окружающей среды выбросами промышленных предприятий, содержащих чужеродные для организма химические соединения, ведёт к снижению резистентности организма, росту заболеваемости и смертности, поскольку адаптационные механизмы, выработанные эволюционным процессом, часто оказываются не способными обеспечить гомеостаз организма в загрязнённой среде.

Особенно важно выявить влияние загрязнения окружающей среды на иммунобиологическую реактивность детей, так как в этот период развития организма закладывается фундамент здоровья человека [2].

Так, плотность выбросов загрязняющих веществ на 1 га территории г. Стерлитамака в 2002 году является самой высокой среди городов и составляет, в пересчёте на 1 жителя, 0,363 т. По данным постов наблюдений БашГМЦ в г. Стерлитамаке, в 2002 году уровень загрязнения воздуха характеризуется как очень высокий (диоксид азота, хлористый водород, окиси азота, аммиак).

Рост показателей заболеваемости детского населения свидетельствует о необходимости поиска новых путей их оздоровления [3].

Целью нашего исследования является определение влияния техногенной нагрузки на биохимические и иммунологические показатели различной клеточной локализации детского организма в условиях города с развитой химической промышленностью, характеризующие состояние этих процессов в сыворотке и моче, и оценка эффективности применения чайного напитка “Солнышко”, созданного на основе лекарственных сборов фирмой “Травы Башкирии”. Состав фитосбора “Солнышко” - плоды укропа, шиповника, цветы ромашки, тысячелистника, трава зверобоя, эхинацея, душица, листья крапивы, корневища и корни солодки. Доказано, что данный фитосбор

обладает антиоксидантной активностью, в то же время не снижает генерацию активных форм кислорода клетками крови. [1].

Чайный напиток “Солнышко” дети принимали в течении 3-х месяцев (февраль, март, апрель), в виде 2 % водного настоя по 150-200 мл в день.

Обследованы дети школы-интерната (80 чел.) 7-10 летнего возраста, имеющие одинаковые условия проживания, питания и режима, I-II групп здоровья г. Стерлитамака, контрольную группу составили дети пос. Шахтау (30 чел.) в 10 км от города, в более благоприятной экологической обстановкой, с режимом питания, идентичны городскому.

Определены активность лизосомальных (β -галактозидаза), микросомальных (ацетилэстераза), митохондриальных (малатдегидрогеназа), антиоксидантных ферментов (каталаза), проведено определение средних молекул в сыворотке крови, показателей клеточного (Т-лимфоциты общие, хелперы, супрессоры) и гуморального иммунитета (Ig A,G,M).

Результаты исследований показали достоверные изменения между основной и контрольной группой по следующим показателям: ацетилэстеразе ($p < 0,001$), малатдегидрогеназе ($p < 0,001$), каталазе ($p < 0,001$), малоновому диальдегиду ($p < 0,001$), β -галактозидазе ($p < 0,01$), Ig G ($p < 0,05$), Т-лимфоцитам общим ($p < 0,05$), Т-хелперам ($p < 0,01$).

Выявленные изменения в биохимических и иммунологических критериях дают возможность предположить предпатологическое состояние напряженности адаптационных механизмов, усиление интенсивности перекисного окисления липидов, так как вероятнее всего происходит нарушение окислительных процессов, связанных с увеличением проницаемости мембран, снижению общей резистентности организма [4].

В результате оздоровительных мероприятий отмечается достоверное снижение активности β -галактозидазы, ацетилэстеразы, малатдегидрогеназы ($p < 0,001$), малонового диальдегида и каталазы ($p < 0,01$), т.е. произошла стабилизация свободнорадикального окисления липидов в биологических мембранах, уменьшилась дисферментемия важнейших детоксицирующих систем клетки. Отмечена умеренная активация гуморального и клеточного звена иммунитета: IgA $>0,001$, IgM $>0,05$, Т-общие $>0,001$, т-хелперы $>0,001$.

Таким образом, проведённые исследования свидетельствуют, что водный настой чайного напитка “Солнышко” способствует поддержанию биохимического и иммунологического гомеостаза, уменьшению синдрома дезадаптации, поддержанию

антиоксидантного статуса, вероятно, за счёт, адаптогенного воздействия на регулирующие структуры органов.

Относительно низкая стоимость и доступность растительного сырья, возможность использования сбора в виде пищевых добавок обосновывают перспективность широкого его применения в оздоровительных и профилактических целях.

Литература

1. Азнабаева Ю.Г., Каспранский Р.Р., Фахрутдинов Р.Р. Антиоксидантные свойства чайных напитков фирмы “Травы Башкирии”. //Эфферентная терапия.- 2001.-том7 № 2-С. 52-56.
2. Буштуева К.А., Случанко И.С. Методы и критерии оценки состояния здоровья населения в связи с загрязнением окружающей среды.-М., 1979.-С. 21-22.
3. Садыков Ф.Г., Латыпова Л.Ф., Ширяева Г.П., Галимова Р.Г. Комплексная реабилитация детей, живущих в крупном промышленном городе.// Здоровоохранение Башкортостана. –1996. № 2.-С 14-15.
4. Хайтов Р.М., Пенегин Б.В., Истамов Х.И. Экологическая иммунология. -М. ВНИРО-1995.-С. 41-48.

НОВЫЕ ТВЕРДОФАЗНЫЕ МАТЕРИАЛЫ ЛЕЧЕБНОЙ КОСМЕТИКИ С ДЕКОРАТИВНЫМИ СВОЙСТВАМИ

Григорьева Т.Ф., Ворсина И.А., Ляхов Н.З.

Институт химии твердого тела и механохимии СО РАН, Новосибирск

E-mail: grig@solid.nsk.su

Особенностью лечебных косметических средств является наличие в них биологически активных веществ (БАВ). Так, «фруктовые», или гидроксикислоты, гликолевая, лимонная, яблочная и другие используются в качестве эксфолиантов, уторые утоньшают роговой слой кожи и, как стимуляторы клеток, ускоряют процесс их деления. Высшие карбоновые кислоты входят в состав массажных пудр; кислоты ароматического ряда и борная – в пудры антисептического и дезинфицирующего действия; аминокусусная и гиалуроновая – в препараты для сухой, увядающей кожи; аскорбиновая и аминокусусная – принимают участие в синтезе коллагена. Положительное лечебное воздействие БАВ на кожу сопряжено с раздражающим кислотным действием, поэтому вполне понятны ограничения по концентрации БАВ и жесткие требования к гомогенности их распределения.

Для жидкофазных материалов в настоящее время легко может быть достигнуто молекулярное распределение активных веществ в инертном носителе, однако, ограничения по их концентрации в препаратах остаются.

Для твердофазной лечебной косметики получить распределение на молекулярном уровне, как в случае жидкофазной, стандартными приемами практически невозможно.

Механохимические методы синтеза дают возможность получать совершенно новые материалы для лечебной косметики – механокомпозиты с нанометрическим размером частиц и высокой степенью гомогенности. В механокомпозитах анионы органических кислот химически связаны с инертным носителем, что позволяет значительно увеличить их концентрацию и, следовательно, усилить положительное действие БАВ на кожу. Механокомпозит – фактически соль органической кислоты, где в роли катиона выступает носитель – слоистый силикат. Такие материалы лечебной косметики не должны иметь отрицательного действия на кожу [1-3].

На основе механохимического синтеза разработана серия рецептур лечебных пудр и технология их производства [4]. Все рецептуры прошли экспериментально-

клиническую апробацию в Московском Институте красоты, получено разрешение Госкомсанэпиднадзора на их промышленное внедрение.

Типы пудр:

1. Питательные, для ухода за сухой и увядающей кожей лица и шеи, содержат комплекс аминокислот, гиалуроновую, линолевую и линоленовую кислоты, витамины группы В и сорбит.
2. Массажная, для лечебного массажа воротниковой зоны, шеи и лица, обладает ярко выраженным скользящим действием, легко и равномерно наносится на кожу, не имеет раздражающего и аллергизирующего действия.
3. Дезодорирующая, содержит комплекс высокоактивных антисептических, дезинфицирующих и антиперспирантных веществ: соли алюминия, бензойную и борную кислоты и др., эффективно используется на участках тела с повышенным потоотделением, благодаря дезинфицирующим и противовоспалительным свойствам предохраняет от грибковых заболеваний стопы и ладони, защищает кожу от действия жары и влаги.
4. Себостатическая, для ухода за жирной кожей лица и тела, склонной к появлению угревой сыпи, содержит дезинфицирующие, подсушивающие и вяжущие вещества: салициловую, борную, бензойную кислоты, оксид цинка и др.
5. Тонизирующие, с комплексом гидроксикислот и аскорбиновой кислотой, предупреждают развитие сухости кожи, усиливают белковый и жировой обмен, увеличивают регенерационные способности эпидермиса.

Наличие в составе лечебных пудр окрашивающих составляющих (твердофазные пигменты, как правило, оксиды различных металлов) делает возможным использование лечебных пудр для дневного макияжа с дополнительным профилактическим и лечебным эффектом. В таких пудрах частицы пигмента разделены слоями носителя, что препятствуют их вторичному агрегированию и позволяет достичь весьма высокой степени измельчения. Последнее, что очень важно, позволяет снизить расход пигмента для достижения такого же окрашивающего эффекта, как и при обычной технологии.

В заключение отметим следующее. Механохимический подход к созданию не только материалов твердофазной лечебной косметики, но и любых лекарственных препаратов, позволяет получать совершенно новые разнообразные материалы для медицины – высокоомогенные наноразмерные механокомпози́ты – быстрым

экологически чистым и ресурсосберегающим способом с более высоким содержанием биологически активных веществ.

Литература

1. Григорьева Т.Ф., Ворсина И.А., Барина А.П., Болдырев В.В. *Неорганические материалы*, 1996, т. 32, № 2, с. 214-220.
2. Григорьева Т. Ф., Ворсина И.А., Барина А.П., Болдырев В.В. *ДАН*, 1995, т.341, № 1, с. 66-68.
3. Grigorieva T.F., Vorsina I.A., Barinova A.P., Boldyrev V.V. *J. Mater. Synth. and Proc.*, 1996, v. 4, No 5, p. 299-305.
4. Григорьева Т. Ф., Зайцева Н.А. Способ получения средств декоративной косметики. А.с. № 1754102, приоритет от 29.06.89 г.

Соединения (5-7) получены при взаимодействии ряда первичных ароматических аминов с 3-(1-адамантил)- (3), 3-(2-нафтил)- (4) -3-хлор-2-пропеналями, синтезированными в свою очередь из доступных ацетиладамантана (1), ацетилнафталина (2) по реакции Вильсмайера-Хаака [1,2]. Восстановительным аминированием ацетиладамантана (1) формиатом аммония по реакции Лейкарта был получен 1-(1-адамантил)этиламин (8), N-алкилирование которого 2-нитропентахлорбутадиеном приводило к трихлорнитро-диендиамину (9) [3]. Строение полученных соединений (5-7,9) установлено методами ИК, ЯМР ¹H спектроскопии и масс-спектрометрии.

Изучение противоопухолевой активности синтезированных производных адамантана и нафталина выполнено в Национальном институте рака США в отношении 9 видов рака на различных культурах клеток: лейкемия, меланома, рак легкого, толстой кишки, центральной нервной системы, яичника, почки, простаты, молочной железы.

Наибольшую активность по результатам первичного скрининга *in-vitro* из производных адамантана проявил диендиамин (9), из производных нафталина – иминоенамин (6) (в отношении лейкемии), а из всего числа испытанных веществ – нафтил-иминоенамин (7), который подавлял развитие лейкемии, рака толстой кишки и рака молочной железы в концентрации 10⁻⁶, 7·10⁻⁶ и 10⁻⁶ моль/л, соответственно. Менее активным в отношении всех 9 видов рака оказался адамантил-иминоенамин (5), содержащий *n*-карбэтоксифенильные фрагменты в молекуле. Интересно отметить, что среди испытанных производных нафтил-иминоенаминов, соединение (6) с *n*-карбэтоксифенильными группами также обладает наименьшей цитостатической активностью, хотя его активность выше, чем у аналогичного (5) производного адамантана.

Работа выполнена при финансовой поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (грант X 00-045).

Литература

1. Вашкевич Е.В., Козлов Н.Г., Поткин В.И. // ЖОрХ. 2000. Т. 36. Вып. 7. С. 1030-1033.
2. Вашкевич Е.В., Поткин В.И., Козлов Н.Г., Скаковский Е.Д. // ЖОрХ. 2003. Т. 39. Вып. 11. С. 1657-1662.
3. Вашкевич Е.В., Козлов Н.Г., Поткин В.И. // ЖОрХ. 1999. Т. 35. Вып. 12. С. 1809-1812.

ОПТИМИЗАЦИЯ СПОСОБА ПОЛУЧЕНИЯ МОНОАММОНИЙНОЙ СОЛИ ГЛИЦИРРИЗИНОВОЙ КИСЛОТЫ (ГЛИЦИРАМА) ИЗ КОРНЕЙ СОЛОДКИ УРАЛЬСКОЙ (GLYCYRRHIZA URALENSIS FISHER)

Кондратенко Р.М., Михайлова Л.Р.¹, Столярова О.В.¹, Балтина Л.А.¹,
Толстикова Г.А.²

Башкирский государственный медицинский университет, Уфа

¹*Институт органической химии Уфимского научного центра РАН, Уфа*

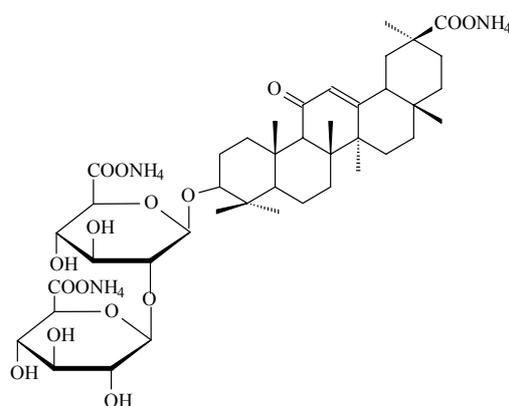
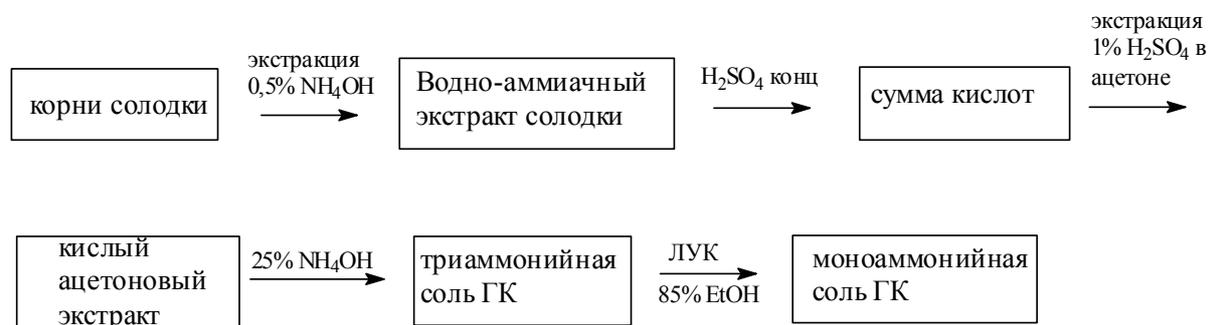
²*Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН,
Новосибирск*

E-mail: baltina@anrb.ru

Глицирризиновая кислота (ГК) – основной гликозид экстракта корней солодки уральской (*Glycyrrhiza uralensis* Fisher) и ее соли известны как противовоспалительные, противоязвенные и антиаллергические агенты с комплексом ценных для медицины свойств [1]. Из солей ГК наибольшую известность получила моноаммонийная соль ГК (1), являющаяся основой противовоспалительного и антиаллергического препарата глицирам, способного заменить преднизолон в лечении бронхиальной астмы, особенно у детей [2]. В Японии моноаммонийная соль ГК в комплексе с аминокислотами (препарат SNMC) более 20 лет успешно применяется внутривенно для лечения вирусных гепатитов В и С и цирроза печени [3, 4]. ГК и ее моноаммонийная соль обладают анти-ВИЧ активностью и пригодны для терапии СПИДа [5, 6]. Глицирам входит в первую группу веществ – ингибиторов репродукции вируса Марбург [7]. Моноаммонийная соль ГК применяется в виде подсластителя (в 300 раз слаще сахара) и пищевой добавки для улучшения вкуса [2].

Способы получения ГК и ее практически важных солей из корней солодки совершенствуются на протяжении десятков лет. В настоящее время актуальной проблемой является разработка методов выделения чистой ГК и ее моноаммонийной соли из солодки уральской, произрастающей в Сибири, в связи с тем, что основные запасы солодкового корня находятся в Казахстане и Туркмении.

Нами была проведена оптимизация способа получения моноаммонийной соли (2) из сибирских видов корней солодки уральской (содержание ГК 4-6 %), по следующей схеме:



Измельченные корни солодки экстрагировали дважды 0,5 % раствором NH_4OH , осаждали сумму кислот концентрированной H_2SO_4 ($\text{pH} = 1-2$). Полученный осадок экстрагировали 1 % раствором H_2SO_4 в ацетоне и к экстракту прибавляли 25 % NH_4OH ($\text{pH} = 7-8$) с получением триаммонийной соли ГК, которую обрабатывали ледяной уксусной кислотой (ЛУК). Полученную моноаммонийную соль ГК (1) перекристаллизовывали дважды из 85 % EtOH . Содержание основного вещества в полученных образцах моноаммонийной соли ГК (1) соответствует требованиям ВФС.

Предложен способ получения ГК и ее моноаммонийной соли (1) из промышленного сухого экстракта солодкового корня с содержанием ГК 20 ± 2 %, включающий стадии экстракции ГК кислым ацетоном (ацетон+серная кислота) при $20 - 22$ °С, концентрирования ацетоновой вытяжки и высаживания гликозида в виде трикалийевой соли 10 % раствором KOH в MeOH с последующим превращением в монокалийевую соль путём перекристаллизации из ЛУК и перекристаллизации монокалийевой соли из водного EtOH . После обработки монокалийевой соли ГК 1 % водным раствором H_2SO_4 при 100 °С и хлороформом при $20-22$ °С получали ГК с содержанием 90 ± 2 % по данным ВЭЖХ (выход 45-48 %). При добавлении 25 % NH_4OH к ацетоновому раствору ГК получена триаммонийная соль ГК, которая при обработке

ЛУК и последующей перекристаллизацией из 85 % EtOH была превращена в моноаммонийную соль (1) с содержанием основного вещества 95.2 ± 1.5 % по данным ВЭЖХ (рис.1) (выход 67 %).

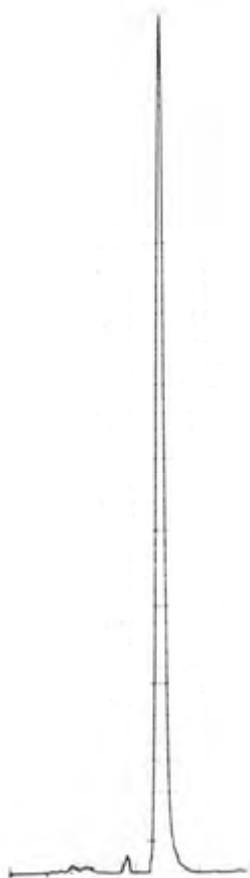


Рис. 1. Хроматограмма моноаммонийной соли глицирризиновой кислоты (глицирама). Колонка μ -Bondapak C18 (3,9 мм×30 см); подвижная фаза: MeOH-H₂O-CH₃COOH=65:30:5 (v %); скорость потока – 1,0 мл/мин; детектор – УФ (λ 254 нм). Содержание основного вещества 95.2 ± 1.5 %

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента РФ № НШ-1488.2003.3.

Литература

1. Толстикова Г.А., Балтина Л.А., Шульц Э.Э., Покровский А.Г. Биоорган. химия, 1997, т. 23, № 9, 691-709.
2. Соколов С.Я., Замотаев И.П. Справочник по лекарственным растениям. Москва: Медицина, 1988. 463 с.
3. Sato J., Goto W., Yamamura J. et al., Antiviral Res., 1996, v. 30, 171-177.
4. Iino S., Tango T., Matsushima T. et al., Hepatology Res., 2001, v. 19, 31-40.
5. Плясунова О.А., Егоричева И.Н., Федюк Н.В. и др., Вопросы вирусол., 1992, № 5-6, 235-238.
6. De Clerq E., Med. Research Rev., 2000, v. 20, N 5, 323-349.
7. Покровский А.Г., Беланов Е.Ф., Волков Г.Н. и др., Докл. АН, 1995, т.344, № 5, 709-711.

НАПРАВЛЕННЫЙ СИНТЕЗ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ФТОРСОДЕРЖАЩИХ КОНДЕНСИРОВАННЫХ АЗАГЕТЕРОЦИКЛОВ

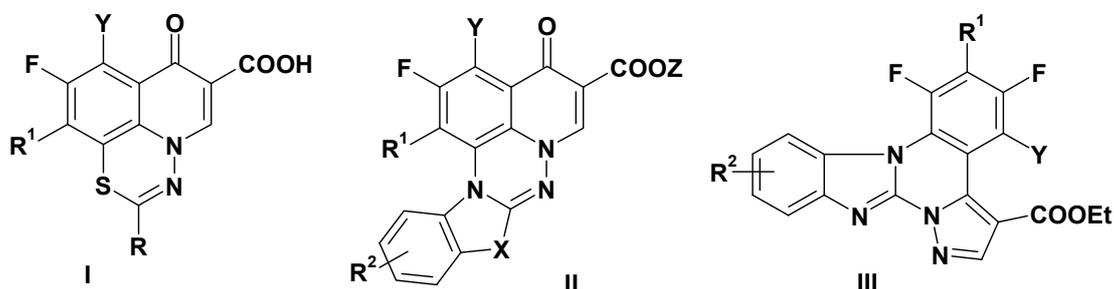
Носова Э.В., Липунова Г.Н., Чарушин В.Н.

Уральский государственный технический университет, Екатеринбург

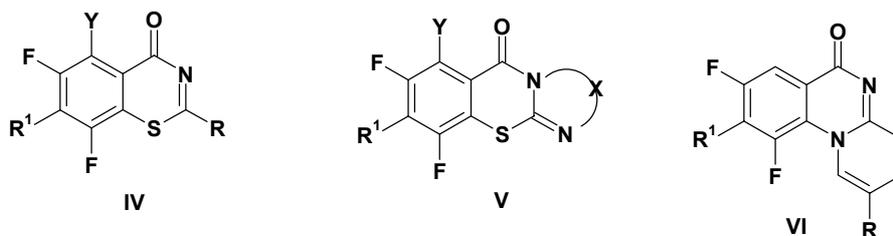
E-mail: ndvd@unets.ru

Конденсированные фторсодержащие гетероциклы, такие как три- и тетрациклические фторхинолоны зарекомендовали себя как важный класс антибактериальных средств.

Нами разработаны методы синтеза новых три- и пентациклических фторхинолонов (I, II), а также бензимидазо[1,2-*a*]пиразоло[1,5-*c*]хиназолинов (III), основанные на внутримолекулярных циклизациях 3-гидразинопроводных 2-полифторбензоилакрилатов. Ряд соединений (I-III) проявляет противоопухолевую активность, а среди триазианохинолинов (I) выявлены производные с туберкулостатической и антибактериальной активностью.



Среди производных [1,3]бензотиазинона (IV), имидазо[2,1-*b*]бензотиазинона (V) и пиридо[1,2-*a*]хиназолинона (VI), синтезированных взаимодействием полифторбензоилхлоридов с бифункциональными нуклеофилами, выявлены соединения с туберкулостатической активностью.



Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проекты № 03-03-32254 и № 04-03-96107-Урал).

ТАНТАЛОВЫЕ РЕНТГЕНОКОНТРАСТНЫЕ СРЕДСТВА

Зуев М.Г., Ларионов Л.П.¹

Институт химии твердого тела УрО РАН, Екатеринбург

¹*Уральская государственная медицинская академия*

E-mail: zuev@ihim.uran.ru

Разработано новое рентгеноконтрастное средство на основе ортотантата лантана (ОТЛ) и изучены его рентгенодиагностические свойства в эксперименте на животных. В процессе эксперимента не удалось определить ЛД₅₀ у животных на введение им взвеси ОТЛ. На основании полученных результатов можно сказать об отсутствии у ОТЛ острой токсичности, меснораздражающего, сенсibiliзирующего, мутагенного действия, влияния на общее состояние животных, показатели их периферической крови, биохимический состав крови и морфо-функциональное состояние органов. Проведенные фармакокинетические исследования показали, что ОТЛ не обнаруживается в крови, печени, сердце, почках, мочи животных, а содержится только в фекалиях.

При рентгенологических исследованиях необходимо, чтобы применяемые контрастные средства имели границы К-поглощения рентгеновского излучения выше, чем у бария или йода. Таким образом, существует необходимость в получении новых контрастных агентов для рентгеноконтрастных композиций. Тантал имеет границу К-поглощения ~ 67 кэВ и является приемлемым контрастным агентом во многих случаях диагностирования с использованием рентгеновского излучения большой мощности. Редкоземельные элементы (РЗЭ) от Y, La до Lu имеют К-скачки поглощения в интервале 17 – 63 кэВ [1]. Следовательно, соединения тантала и РЗЭ могут быть перспективными рентгеноконтрастными веществами (РКВ).

Соединение LaTaO₄ получали прокаливанием на воздухе смеси оксидов La₂O₃ и Ta₂O₅ при температуре 1300-1400 °С в течение 20-30 ч [1, 2]. ОТЛ - кристаллы белого цвета. Температура плавления 1930 °С. ОТЛ обладает высокой химической стойкостью в разбавленных кислотах HCl, HNO₃, H₂SO₄, H₃PO₄ и NaOH, практически не растворимо в горячей воде.

На рис. 1 показаны экспериментальные зависимости ослабления (μ) излучения от напряжения (U) на рентгеновской трубке с вольфрамовым анодом для металлического тантала, сульфата бария (СБ) и ОТЛ. Поверхностная плотность порошков этих веществ следующая: Ta – 3.04, BaSO₄ – 2.36, LaTaO₄ – 1.44 моль/см², что соответствует 55 мг/см². Хорошо видно, что при U ≥ 50 кВ и алюминиевом фильтре-фантоме толщиной 22 мм, ОТЛ сильнее ослабляет рентгеновское излучение (несмотря на

меньшую поверхностную плотность), чем тантал и СБ. Поглощение ортотанталатом лантана излучения почти во всем используемом в рентгеновской диагностике диапазоне энергий квантов обеспечивается тем, что в его состав входят элементы Та и La, К-скачки поглощения которых лежат в разных участках этого диапазона. Лантан имеет К-скачок при 39, а тантал – при 67.4 кэВ. Это иллюстрируется на рис. 2, где показана зависимость коэффициента ослабления для LaTaO_4 от энергии квантов.

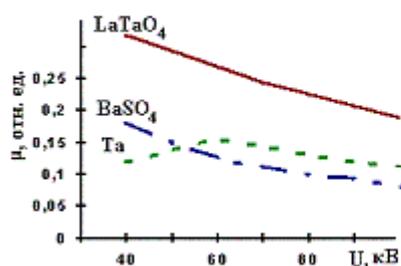


Рис. 1

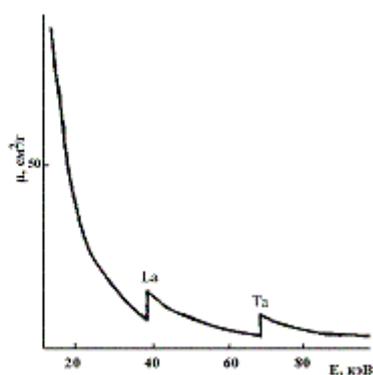


Рис. 2

Были проведены исследования на лабораторных животных (мыши, крысы, морские свинки, кролики, собаки) по определению острой и хронической токсичности, безопасности ОТЛ в применении и его рентгеноконтрастность *in vivo*, согласно требованиям Фармакологического комитета МЗ РФ. Общая продолжительность эксперимента составила 180 сут.

В процессе проведения эксперимента нам не удалось определить LD_{50} у опытных животных на введение им взвеси ОТЛ. В соответствии с полученными результатами можно сказать об отсутствии у ОТЛ острой токсичности. В ходе хронического опыта мы не обнаружили наличие меснораздражающего, сенсibiliзирующего, мутагенного действия ОТЛ и его влияния на общее состояние подопытных животных, показатели их периферической крови, биохимический состав крови и морфо-функциональное состояние органов животных. Соответственно, ОТЛ не обладает и хронической токсичностью. Отсутствие токсического действия ОТЛ можно объяснить тем, что он обладает высокой инертностью к биологическим средам организма. По-видимому, это обусловлено прочностью химических связей в LaTaO_4 . Эти данные свидетельствуют о безопасности ОТЛ и возможности его применения без риска развития побочных эффектов.

Наши исследования показали высокие контрастные свойства ОТЛ *in vitro* и *in vivo*. *In vitro*, по сравнению с СБ и йодолиполом, ОТЛ обладает более выраженной способностью поглощать излучение. Это свойство ОТЛ в полной мере проявилось и в

эксперименте *in vivo*: при сравнительном контрастировании желудочно-кишечного тракта крыс 25 % взвесью ОТЛ и СБ более четкими и контрастными получились снимки животных, получивших взвесь ОТЛ.

При проведении бронхографии у собак мы получили четкое изображение стенок трахеи, главных, долевого, сегментарных бронхов. При этом использовали минимальные количества ОТЛ (1,5-2,5 г). Применение порошка ОТЛ дает возможность судить не только о проходимости бронхов, но и о состоянии слизистой бронхиального дерева. Возможность изучения состояния рельефа слизистой оболочки связана со способностью воздушно-порошковой смеси, получаемой при инсуффляции, более интенсивно осажаться на выпуклых частях рельефа слизистой трахеи и крупных бронхов. Оценка состояния слизистой невозможна при использовании масляных и водорастворимых йодсодержащих РКВ, обладающих недостаточной разрешающей способностью в связи с тем, что при стекании по стенкам бронхов жидкое РКВ образует пленку, толщина которой зависит от его вязкости. Она нивелирует тонкие детали рельефа слизистой оболочки. С увеличением вязкости препарата неровности рельефа все больше сглаживаются, поэтому на бронхограммах, выполненных с йодсодержащими контрастными средствами, бронхи обычно представляются мономорфными, без детализации рельефа слизистой оболочки. Также можно отметить, что элиминация порошкообразного ОТЛ после бронхографического исследования достигается очень быстро: в среднем в течение 24 ч. Ввиду небольшого объема введенного порошка этот процесс происходит безболезненно и не доставляет особого беспокойства опытным животным [3]. Существуют две фазы выведения порошка из бронхиального дерева: 1-я – быстрое выведение из крупных бронхов с задержкой в мелких; 2-я – освобождение от порошка дистальных отделов бронхиального дерева. Во время проведения бронхографии, а также после нее мы не наблюдали ухудшения состояния и развития побочных эффектов у подопытных животных.

Итак, вещество ОТЛ не является токсичным по отношению к организму опытных животных. Не вызывает характерных для йодсодержащих рентгеноконтрастных средств побочных эффектов. Имеет более выраженную, чем последние, а также СБ, способность поглощать рентгеновские лучи и получать более четкое и полное изображение трахеобронхиального дерева. Быстро выводится из организма, не вызывая дискомфорта у опытных животных. Не обладает острой токсичностью, местнораздражающим, кожно-резорбтивным, сенсibiliзирующим, мутагенным

действием, не оказывает отрицательного действия на общее состояние и массу животных, функциональные показатели важнейших систем организма, показатели периферической крови и биохимические показатели плазмы крови. Не требует дополнительного дорогостоящего оборудования для проведения бронхографии.

Для эффективного рентгенологического исследования ряда органов, например, проток желчного пузыря, предложена новая форма рентгеноконтрастного средства, которая представляет собой текучий слабовязкий гель трехмерной структуры, позволяющей, с одной стороны, удерживать суспендированные частицы РКВ в массе, а, с другой стороны, свободно течь при приложении внешнего напряжения. Для получения геля, обладающего тиксотропными свойствами, использовали природный полисахарид с кислотными функциональными группами, т.е. выделенный из природного сырья полимер, не подвергшийся химической модификации, которая могла бы привести к изменению функциональных групп полимера.

Проведенные фармакокинетические исследования ОТЛ показали, что РКВ не обнаруживается в крови, печени, сердце, почках, мочи лабораторных животных, а содержится только в фекалиях.

Таким образом, исследования свидетельствуют о целесообразности дальнейшего изучения ОТЛ как рентгеноконтрастного средства, проведения клинических испытаний и внедрения в медицинскую практику.

Литература

1. М.Г. Зуев, Л.П. Ларионов. Танталовые рентгеноконтрастные вещества. Екатеринбург: УрО РАН. 2002. 155 с.
2. М.Г. Зуев, Л.П. Ларионов. Соединения РЗЭ с простыми и сложными анионами переходных металлов V группы. Синтез. Состав. Строение. Свойства. Екатеринбург: УрО РАН. 1999. 282 с.
3. М.А. Бальберт. Разработка рентгеноконтрастного средства на основе ортотанталата лантана и изучение его рентгенодиагностических свойств. Автореферат диссер...канд. мед. наук. Екатеринбург. УрГМА. 1998.

СИНТЕЗ ОКСОГАЛЛАТА И ТАРТРАТА ВИСМУТА (III) ВЫСОКОЙ ЧИСТОТЫ

Логутенко О.А., Евсеенко В.И., Юхин Ю.М.

Институт химии твердого тела и механохимии СО РАН, Новосибирск

E-mail: ologutenko@solid.nsc.ru

Методами рентгенофазового анализа, термогравиметрии, электронной микроскопии, ИК-спектроскопии и химического анализа исследованы моногидрат оксогаллата состава $C_2H_2(OH)_3COOBiO \cdot H_2O$ и тригидрат тартратагидротартрата висмута (III) состава $[Bi(C_4H_4O_6)(C_4H_5O_6)] \cdot 3H_2O$. Показана целесообразность синтеза этих соединений высокой чистоты по реакции твердый тригидрат нитрат оксогидроксовисмута (III) – раствор галловой или винной кислоты.

Соединения висмута (III) с винной кислотой и ее солями, а также с галловой кислотой широко используются в медицине для лечения различных заболеваний. Требования, которые предъявляются к данным материалам – это, в первую очередь, высокая чистота. В связи с этим актуальной задачей является разработка методов синтеза оксогаллата и тартрата висмута повышенной чистоты.

Синтез оксогаллата и тартрата висмута (III) проводят их осаждением из нитратных растворов [1, 2]. Однако, проведенные исследования свидетельствуют о том, что этот способ не позволяет получать соединения высокой чистоты из-за осаждения основных примесных металлов совместно с висмутом. Так, при переработке металла марки Ви 1, содержащем 1,2 % свинца, полученные в результате осаждения из нитратных растворов моногидрат оксогаллата и тригидрат тартратагидротартрата висмута (III) содержат 0,55 % и 0,20 % свинца, соответственно, что свидетельствует о неэффективной очистке висмута от основных примесных металлов на стадии его осаждения. Вследствие этого при синтезе оксогаллата и тартрата висмута высокой чистоты необходимо использовать металл марки Ви 00 ($\geq 99,98$ % Bi), либо проводить предварительную очистку висмута от примесных металлов. Показано [3], что осаждение висмута из нитратных растворов в виде тригидрата нитрата оксогидроксовисмута (III) состава $[Bi_6O_5(OH)_3](NO_3)_5 \cdot 3H_2O$ позволяет эффективно очищать его от примесных металлов. С целью получения оксогаллата и тартрата висмута высокой чистоты исследовано взаимодействие тригидрата нитрата оксогидроксовисмута (III) с растворами галловой и винной кислот.

Исследования по взаимодействию тригидрата нитрата оксогидроксовисмута (III) с водными растворами галловой кислоты при 70 и 90 °С показали, что процесс обмена нитрат-ионов на галлат-ионы характеризуется низкой скоростью и не зависит от концентрации галловой кислоты в растворе. Так, при мольном отношении галловой кислоты и тригидрата нитрата оксогидроксовисмута (III), равном 1,1 практически полный обмен нитрат-ионов на галлат-ионы имеет место через 18 часов (70 °С) и через 10 часов (90 °С). Содержание (%) галлат-ионов – 39,3, Вi – 49,6, что соответствует соединению состава $C_2H_2(OH)_3COOViO \cdot H_2O$.

Исследования по взаимодействию тригидрата нитрата оксогидроксовисмута (III) с водными растворами винной кислоты при 60 и 20 °С показали, что при повышенной температуре замещение нитрат-ионов тартрат- и гидротартрат-ионами в соединении идет медленнее. В связи с этим было изучено влияние рН среды и времени перемешивания на реакцию между тригидратом нитратом оксогидроксовисмута (III) и винной кислотой при $n=2,1$ и $t=60$ °С. Показано, что в этих условиях равновесие в системе устанавливается через 3 часа, и дальнейшее увеличение времени перемешивания не оказывает заметного влияния на состав продуктов реакции, которые представляют собой смесь тригидрата нитрата оксогидроксовисмута (III) и тригидрата тартратагидротартрата висмута (III). Увеличение концентрации кислоты в растворе приводит к полному замещению нитрат-ионов тартрат- и гидротартрат-ионами. Однако при этом имеет место рост концентрации висмута в растворе и снижение выхода висмута в конечный продукт. При температуре процесса 20 °С и молярном соотношении тартрат- и гидротартрат-ионов к висмуту, равном 2,1, равновесие в системе устанавливается за 1 час, и при этом имеет место полное замещение нитрат-ионов на тартрат- и гидротартрат-ионы. Таким образом, синтез тригидрата тартратагидротартрата висмута (III) целесообразно осуществлять при мольном соотношении тартрат-ионов к висмуту, равном 2,1, концентрации ионов водорода в растворе 0,2-0,6 моль/л и температуре процесса 20 ± 3 °С.

Литература

1. Ю.М. Юхин, О.А. Логутенко, В.И. Евсеенко, Т.А. Удалова. Синтез оксогаллата висмута (III) осаждением из нитратных растворов // Химия в интересах устойчивого развития. 9 (2000). С. 307-312.
2. О.А. Логутенко, В.И. Евсеенко, Ю.М. Юхин, Л.И. Афолина. Осаждение тартратов висмута (III) из нитратных растворов // Журн. прикл. химии. 2003. Т.76. Вып.1. С.3-8.
3. Юхин Ю.М., Михайлов Ю.И. Химия висмутовых соединений и материалов. Новосибирск: Издательство СО РАН. 2001. 360 с.

СИНТЕЗЫ 1,2,4-ТРИХЛОРТРИФТОРБЕНЗОЛА, 2,4,5-ТРИХЛОР-3,6-ДИФТОРФЕНОЛА И -ТИОФЕНОЛА – БАЗОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ ДЛЯ СОЗДАНИЯ НОВЫХ ФТОРСОДЕРЖАЩИХ ПЕСТИЦИДОВ

Платонов В.Е., Максимов А.М., Никульшин П.В.

Новосибирский институт органической химии имени Н.Н. Ворожцова, Новосибирск

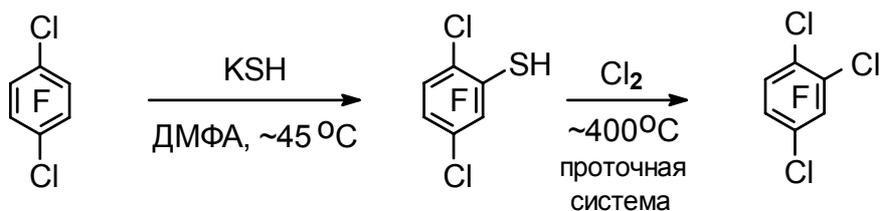
E-mail: platonov@nioch.nsc.ru

1,2,4-Трихлортрифторбензол синтезирован сопирилизом 2,5-дихлор-3,4,6-трифтортиофенола с хлором в проточной системе. Аналогичное превращение проведено с изомерной смесью дихлортрифтортиофенолов, полученной в реакции KSH с технической смесью дихлортетрафторбензолов. 2,4,5-Трихлор-3,6-дифторфенол и –тиофенол получены взаимодействием 1,2,4-трихлортрифторбензола с КОН или KSH.

Хлорароматические соединения составляют многочисленный класс пестицидов. Среди этой группы важное место занимают производные хлорфенолов и –тиофенолов [1]. 2,4,5-Трихлорфенол и –тиофенол являются промежуточными продуктами для получения ряда пестицидов (2,4,5-трихлорфеноляты натрия, меди, цинка, а также 2,4,5-Т, 2,4,5-ТП, 2,4,5-ТМ, тетрасул и др.) [1, 2].

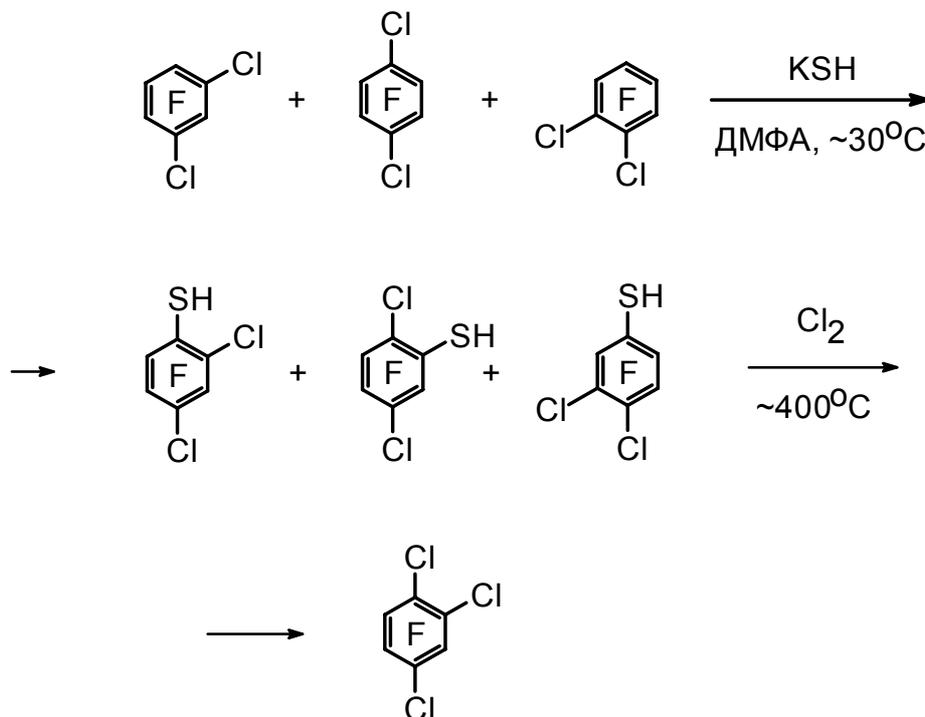
Известно, что фторсодержащие сельскохозяйственные химикаты часто проявляют существенно большую активность, чем не содержащие фтора вещества того же назначения [3, 4] В этой связи введение двух атомов фтора в кольцо 2,4,5-трихлорфенола и -тиофенола вместо атомов водорода могло бы также оказать влияние на биологическую активность соответствующих пестицидов. Однако, 2,4,5-трихлор-3,6-дифторфенол и -тиофенол являются неизвестными соединениями. Нами разработаны методы синтеза этих продуктов с целью изучения возможностей создания на их основе новых фторсодержащих пестицидов. Исходным соединением для синтеза 2,4,5-трихлор-3,6-дифторфенола и –тиофенола явился 1,2,4-трихлортрифторбензол.

Последний был синтезирован, исходя из 1,4-дихлортетрафторбензола, по следующей схеме:

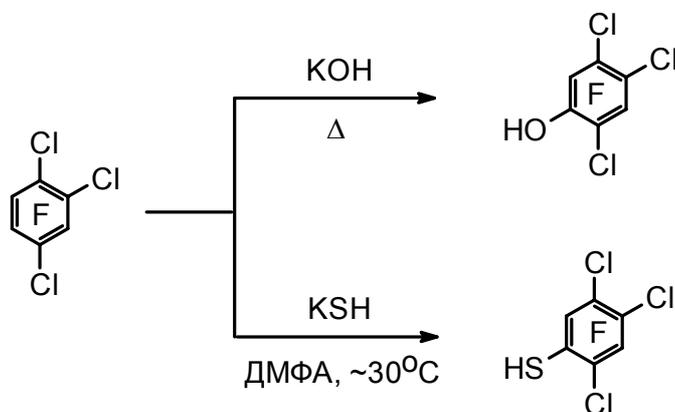


Для создания более удобного в практическом отношении метода получения 1,2,4-трихлортрифторбензола нами в качестве исходного сырья использована техническая смесь изомерных дихлортетрафторбензолов. Она была подвергнута аналогичным

превращениям. При действии на нее KSH получена смесь соответствующих меркаптопроизводных, хлорирование которой приводит в результате замены меркаптогруппы в изомерах на атом хлора к образованию 1,2,4-трихлортрифторбензола.



Данный метод делает 1,2,4-трихлортрифторбензол доступным соединением. Реакцией этого соединения с KOH получен 2,4,5-трихлор-3,6-дифторфенол, а с KSH – 2,4,5-трихлор-3,6-дифтортиофенол.



Обсуждаются результаты реакций 2,4,5-трихлор-3,6-дифторфенола и -тиофенола с хлоруксусной кислотой.

Работа выполнена при финансовой поддержке Президиума Российской академии наук (ИП № 9.3.2).

Литература

1. Н.Н. Мельников, Б.Я. Либман, Р.М. Кечер, ЖВХО им. Д.И. Менделеева, 1985, т. 30, № 3, с. 268.
2. Н.Н. Мельников. Химия и технология пестицидов. М., Химия, 1974.
3. Н. Исикава, Ё. Кобаяси. Фтор. Химия и применение. М., Мир, 1982, с. 220-226.
4. Соединения фтора. Синтез и применение. Ред. Н. Исикава, М., Мир, 1990, с.372-392.

МЕХАНОХИМИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ РЕНТГЕНОКОНТРАСТНЫХ ВЕЩЕСТВ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Молчанов В.В., Зуев М.Г.¹, Богданов С.В.

Институт катализа СО РАН им. Г.К. Борескова, Новосибирск

¹*Институт химии твердого тела УрО РАН, Новосибирск*

E-mail: molchanov@catalysis.nsk.su

Проведено изучение превращений фазового состава в системах $Y_2O_3-Ta_2O_5$ и $La_2O_3-Ta_2O_5$ при механохимической активации и последующей термообработке. В системе $Y_2O_3-Ta_2O_5$ взаимодействие компонентов с образованием фазы Y_3TaO_4 наблюдается уже при механохимической активации. Нагревание активированных смесей приводит к образованию ортотанталатов иттрия и лантана.

Новый метод приготовления танталатов иттрия и лантана имеет ряд преимуществ по сравнению с известными методами. Температура и время полного взаимодействия компонентов, а также потребление энергии существенно меньше, чем при традиционном керамическом методе. Разработан новый удобный способ синтеза танталатов РЗЭ для использования их в качестве диагностических рентгеноконтрастных субстанций.

Танталаты редкоземельных элементов (РЗЭ) и твердые растворы на их основе могут применяться в качестве рентгеноконтрастных веществ (РКВ) для диагностики заболеваний [1]. В указанной работе описаны РКВ на основе $(Y, La)TaO_4$. Важно получать ортотанталаты иттрия и лантана без примесей других фаз. Наличие в конечном продукте примесей исходных оксидов $(Y, La)_2O_3$ нежелательно, т.к. это может повысить токсичность РКВ. Кроме того, смесь фаз танталатов РЗЭ может дать не контролируемый гранулометрический состав порошков, что приведет к погрешностям в диагностике.

Известные методы керамической технологии синтеза танталатов обладают двумя существенными недостатками: необходимостью применения высоких температур и большим временем синтеза. Все это приводит к существенному расходу энергии и удорожанию материалов. Оба недостатка связаны с низкой реакционной способностью исходных компонентов реакции и малыми их скоростями диффузии. Поэтому повышение реакционной способности могло бы способствовать снижению потребляемой при синтезе энергии. Одним из наиболее эффективных методов повышения реакционной способности является механохимическая активация (МХА), которая, как правило, увеличивает также скорость диффузии.

Уже на стадии МХА происходит взаимодействие оксидов иттрия и тантала. На дифрактограмме образца после механической активации наблюдаются максимумы, позволяющие идентифицировать полученную фазу как Y_3TaO_7 (рис. 1).

На термограмме образца механически активированной смеси $Y_2O_3-Ta_2O_5$ наблюдаются экзоэффекты с температурами максимумов 1110, 1180 и 1260 К (рис. 2). Рентгенофазовый анализ образцов, прокаленных при этих температурах позволил установить, что при 1110 К происходит кристаллизация фазы Y_3TaO_7 и образование твердого раствора Ta_2O_5 в этой фазе, что приводит к уменьшению параметра кристаллической решетки. При температуре 1180 К происходит распад твердого раствора и образование фазы $YTaO_4$. Параметр кристаллической решетки оставшейся фазы Y_3TaO_7 увеличивается и становится близким к табличному значению. При 1260 К, по-видимому, происходит взаимодействие не прореагировавших ранее, либо образовавшихся при распаде твердого раствора оксидов иттрия и тантала с окончательным формированием фазы $YTaO_4$.

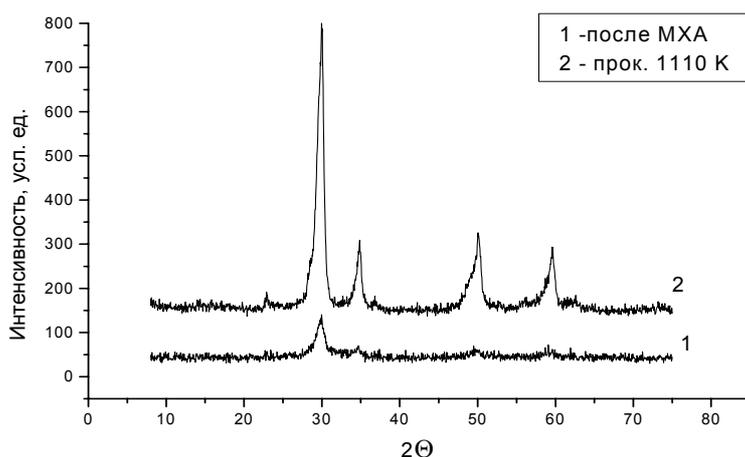


Рис. 1. Дифрактограммы образца $Y_2O_3-Ta_2O_5$ после МХА (1) и прокаливания при 1110 К (2)

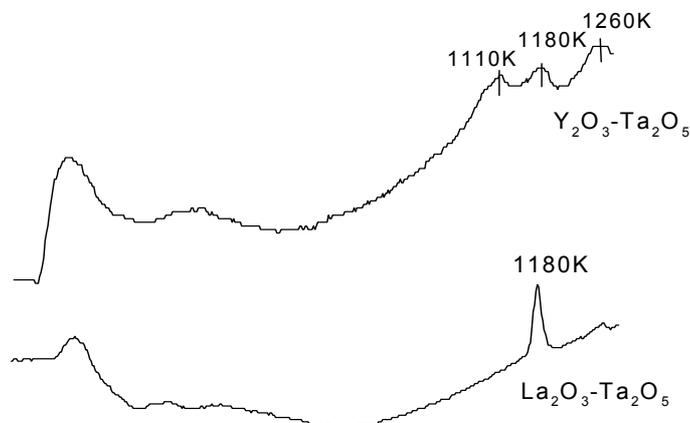


Рис. 2. Термограммы механически активированных образцов систем $Y_2O_3-Ta_2O_5$ и $La_2O_3-Ta_2O_5$

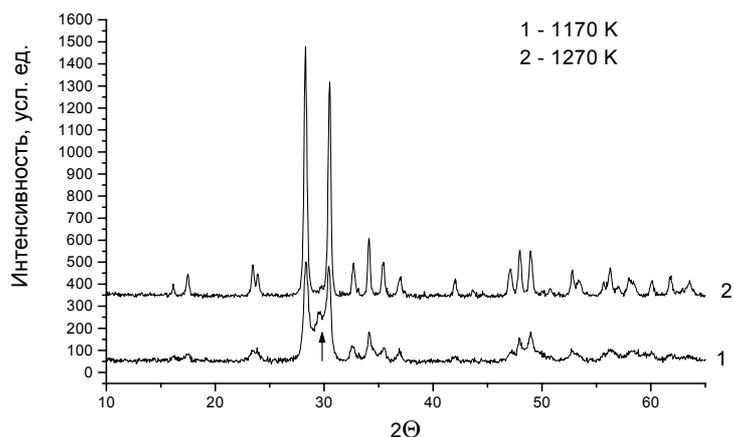


Рис. 3. Дифрактограммы механически активированного образца $Y_2O_3-Ta_2O_5$ после прокаливания при 1190 К (1) и 1270 К (2), ↑ - рефлекс, относящийся к фазе Y_3TaO_7

На термограмме образца механически активированной смеси $La_2O_3-Ta_2O_5$ наблюдается только один экзоэффект с температурой максимума 1180 К. Образцы механически активированной смеси прокаливались при температурах 1100, 1180 и 1270 К в течение 2 часов и изучались методом рентгенофазового анализа.

После механической активации смеси $La_2O_3-Ta_2O_5$ на дифрактограмме образца присутствуют максимумы, которые соответствуют фазе $\delta-Ta_2O_5$. Максимумов, относящихся к оксиду лантана, не наблюдается. Этот факт может свидетельствовать об аморфизации оксида лантана в результате МХА.

Нагревание образцов до температур ниже 1180 К не приводит к каким-либо заметным изменениям вида дифрактограмм. Это довольно необычный факт, поскольку следовало бы ожидать, по крайней мере, кристаллизации аморфной фазы оксида лантана. При температуре 1180 К происходит образование фазы орторомбического танталата лантана $LaTaO_4$. Наблюдаемый набор дифракционных максимумов не позволяет отнести их к какой-либо фазе из базы данных PC-PDF. Идентификация фазы была произведена путем сравнения экспериментальной дифрактограммы с теоретической.

Таким образом, найден эффективный метод синтеза танталатов РЗЭ как РКВ для диагностики заболеваний полостных органов. Преимуществами нового метода являются:

- снижение температуры синтеза с 1300 до 1000 °С;
- уменьшение времени синтеза от 30-70 час до 3 час;
- снижение потребления энергии;
- получение оптимального распределения частиц по размерам;

– отсутствие необходимости классификации по размерам и измельчения крупной фракции.

Два последних вывода важны при использовании танталатов в качестве РКВ для диагностики заболеваний.

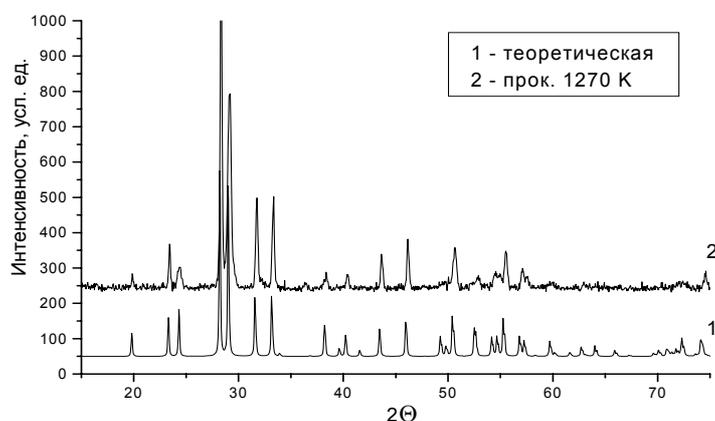


Рис. 4. Диффрактограммы образца $\text{La}_2\text{O}_3\text{-Ta}_2\text{O}_5$ после МХА и прокаливания при 1270 К (2) в сравнении с теоретической диффрактограммой LaTaO_4 (1)

Меньшее потребление энергии подтверждается следующим приблизительным расчетом. Расчет сделан на 1 кг танталатов при активации в планетарной мельнице АПФ и потреблении печью для прокаливания 3 кВт·час.

Известный метод	Новый метод
прокаливание	МХА 11 кВт*0,5 ч/0,5 кг=11 кВт•ч
3 кВт*30-70 ч=90-210 кВт•ч	прокаливание 3 кВт*3 ч=9 кВт•ч
	Итого: 20 кВт•ч

Этот расчет показывает, что энергозатраты при использовании нового метода в 5-10 раз меньше. Реально же эти значения должны различаться еще существенней, поскольку при расчете не учитывались значительные затраты энергии на измельчение через каждые 5-10 ч при керамическом методе, а также более высокие расходы энергии для достижения более высоких температур.

Авторы выражают благодарность Минпромнауки РФ за финансовую поддержку (грант НШ-2120.2003.3).

Литература

1. М.Г. Зуев, Л.П. Ларионов. Танталовые рентгеноконтрастные вещества. 2002. Екатеринбург: УрО РАН. 155 с.

**ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОМЕЖУТОЧНЫХ СОЕДИНЕНИЙ, ОБРАЗУЮЩИХСЯ
ПРИ ПОЛУЧЕНИИ ОСОБО ЧИСТОГО ФОРСТЕРИТА, МЕТОДАМИ
¹H-, ¹³C-ЯМР, ²⁹Si-ИК-СПЕКТРОСКОПИИ**

Стрельникова И.Е., Шмелев Л.В., Гринберг Е.Е., Беляков А.В.¹, Торопов Н.И.¹,
Иванов С.В., Рахлин В.И.², Воронков М.Г.²

ФГУП «ВНИИ химических реактивов и особо чистых химических веществ», Москва

¹*Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, Москва*

²*Иркутский институт химии СО РАН, Иркутск*

E-mail: ireon@mail.ru

Особо чистый силикат магния Mg_2SiO_4 ($2MgO \cdot SiO_2$) является одним из наиболее перспективных материалов, используемых в современной квантово-оптической технике. Основной проблемой для получения высококачественных кристаллов и других изделий из него является применение исходных продуктов, как правило, тонкодисперсных порошков стехиометрического состава. Представлены результаты исследования процесса получения прекурсоров для получения ультрадисперсных порошков форстерита ($2MgO \cdot SiO_2$) по «золь-гель-алкоксидной» технологии с использованием в качестве прекурсора смешанного этилцел-лозольвата, содержащего связь Mg-O-Si. Данный метод является удобным для дозированного введения в целевой продукт легирующих добавок, оказывающих влияние на его оптические свойства. Этот метод открывает новые возможности для получения аналогичных прекурсоров, содержащих связи $El_1 - O - El_2$.

Исследован синтез промежуточных соединений для производства оптической керамики из форстерита по «золь-гель-алкоксидной» технологии, основанный на взаимодействии металлического магния со спиртовыми растворами особо чистого тетраэтоксисилана (ТЭОС) в присутствии кислот Льюиса (например, хлористого алюминия или других хлоридов) как катализаторов, ускоряющих растворение магния. Исследованы взаимодействия, возможные в простых бинарных системах, таких как: «этилцеллозольв-катализатор»; «этилцеллозольв-магний»; «этилцеллозольв-ТЭОС». Методами ИК- и ЯМР-спектроскопии доказано образование промежуточного смешанного целлозольвата магния и кремния $Mg_xSi(OCH_2CH_2OCH_2CH_3)_n$, $n=4 \div 5$, $x \leq 2$, содержащего связь Si-O-Mg.

Экспериментальные данные можно интерпретировать в пользу образования смешанного целлозолявата кремния и магния, химические сдвиги целлозоляватных групп в котором совпадают. Из теоретического расчета на брутто-формулу $Mg_2Si(OR)_8$ следовало ожидать около 60 % превращения этилцеллозолява, однако, ни в одном из проведенных экспериментов оно не превышало 30 % от исходного количества, то есть в формулу реально образующегося смешанного целлозолявата входят около 4-х алкоксидных групп. Окружение атома кремния в смешанном целлозолявате исследовали методом ЯМР ^{29}Si . В спектре ЯМР ^{29}Si продуктов реакции при соотношении «магний:ТЭОС»=2:1 наблюдались две группы сигналов с соотношением интегральных интенсивностей 3:1. Первая, в области $-82,3$ м.д., состояла из трех сигналов $-82,20$ м.д., $-82,31$ м.д., $-82,45$ м.д. (химические сдвиги приведены в δ -шкале от ТМС) и вторая – уширенный сигнал около $-80,40$ м.д. Химические сдвиги указанных сигналов близки к химическому сдвигу ТЭОС в этилцеллозоляве ($-81,97$ м.д.) и являются характерными для окружения атома кремния четырьмя атомами кислорода. Наблюдаемая неэквивалентность атомов кремния свидетельствует об олигомерном строении смешанного целлозолявата, причем наличие двух групп сигналов указывает на присутствие двух различных продуктов, отличающихся степенью олигомеризации.

Эти результаты очень хорошо коррелируют с соотношением интегральных интенсивностей «целлозоляват:этоксигруппа этанола», равным 1,2; 1,1; 1,0, соответственно, т.е. число входящих целлозоляватных групп соответствует соединению $Mg_2Si(OCH_2CH_2OCH_2CH_3)_{4-5}$.

Рассмотрены различные способы гидролиза растворов, содержащих этилцеллозоляват. Показано, что в случае «капельного» гидролиза при практически любых условиях перемешивания из концентрированных образуются крупные агломераты с размером частиц 500 и более мкм. При использовании разбавленных растворов возможно получение частиц размером 30-50 мкм. Рентгено-фазовый анализ показал наличие в порошках форстерита в количестве более, чем 99,9 %, и отсутствие посторонних фаз, в частности, стеатита ($MgO \cdot SiO_2$), являющегося одной из наиболее нежелательных примесей, лимитирующих качество кристаллов при выращивании. Содержание примесей металлов в полученных порошках составляет $n \cdot (10^{-5} - 10^{-6})$ % масс. Представляет особый интерес, что содержание примесей металлов в конечном продукте – форстерите меньше, чем их содержание в исходных веществах, в особенности магнии. Это является подтверждением правильности выбора смешанного целлозолявата в качестве прекурсора для гидролиза.

ВОЗМОЖНОСТИ КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ ПРИ СПЕКТРОСКОПИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ НЕОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Юрьева Э.И.

Институт химии твердого тела УрО РАН, Новосибирск

E-mail: yuryeva@ihim.uran.ru

Представлены результаты применения созданных автором прикладных программ, позволяющих вычислять на базе существующих квантово-химических программных комплексов такие данные, как вероятность заполнения позиции локализации примесного атома, параметры межатомного связывания и электронно-ядерных сверхтонких взаимодействий. Разработанные методики тестировались на ядрах ^{57}Fe , ^{63}Cu . Объектами исследования служили ортованадат железа, допированная атомами железа иттрий-бариевая керамика и другие высокотемпературные сверхпроводники, недопированные оксинитрид и карбид кремния, результаты их допирования примесными атомами (2, 3)*p*- и 3*d*-элементов. Показано, что рассчитанные характеристики позволяют моделировать межатомные взаимодействия в неорганических соединениях на основе переходных 3*d*-металлов. Предложено использовать разработанные методики для изучения хелатных комплексов металлов с фторорганическими лигандами.

Современное состояние квантовой химии позволяет из всего многообразия схем синтеза новых сложных химических соединений выделять такие схемы, которые с наибольшей вероятностью могут привести к созданию новых объектов с заранее заданными свойствами. Сопоставление результатов исследований вновь синтезированных объектов, проведенных как экспериментальными спектроскопическими методами, так и методами теоретического моделирования, оценивает степень достоверности квантово-химических расчетов.

Автором разработана и успешно апробирована методика [1] расчетов параметров сверхтонких электронно-ядерных взаимодействий (СТВ) при исследованиях неорганических соединений такими спектроскопическими методами, как методы ядерного гамма-резонанса (ЯГР), ядерного магнитного резонанса (ЯМР), ядерного квадрупольного резонанса (ЯКР), электронного парамагнитного резонанса (ЭПР), рентгеновской фотоэлектронной спектроскопии (РФЭС). Разработанные методики позволяют на микроскопическом уровне промоделировать взаимодействие ядерных спинов с суммарной и спиновой плотностью электронов, определяемой характером межатомного связывания в исследуемом материале. Таким образом, ядро, участвующее в явлении спектроскопического резонанса, может являться своего рода зондом и последовательно отражать те изменения, которые накапливаются в синтезируемом

объекте. Экспериментально полученные результаты, являющиеся суперпозицией многих факторов, как правило, нуждаются в выделении главных действующих компонентов, отвечающих за те или иные эффекты. Использование методов квантовой химии в расчетах значений экспериментально наблюдаемых величин с определенной долей вероятности могут способствовать решению данных проблем.

В течение длительного периода (более 10 лет) в Институте химии твердого тела УрО РАН разрабатывается комплекс программ-приложений для ЭВМ, позволяющий при состыковках с существующими квантово-химическими программами расчета электронной структуры кластеров [2] рассчитывать следующие параметры электронно-ядерных сверхтонких взаимодействий и параметров химической связи: 1) параметр квадрупольного расщепления спектров ЯГР; 2) изомерный сдвиг спектров ЯГР; 3) Ферми-контактное сверхтонкое магнитное поле; 4) компоненты тензора спин-дипольного магнитного поля; 5) эффективные заряды атомов; 6) характеристики связи - степень ковалентности и ионности межатомного взаимодействия; 7) суммарная ковалентность атома; 8) суммарная валентность атома, степень металличности образуемых связей; 9) парциальные вклады в ковалентное межатомное связывание; 10) приведенная энергия связи, позволяющая определять вероятность заполнения позиций атомами примеси; 11) локализованные магнитные моменты на атомах переходных 3d-металлов.

Разработанные методики тестировались на ядрах ^{57}Fe , ^{63}Cu [3]. Объектами исследования служили ортованадат железа FeVO_4 [4], допированная атомами железа иттрий-бариевая керамика $\text{YBa}_2(\text{Cu}_{1-x}\text{Fe}_x)_3\text{O}_{7-\delta}$ [5] и другие высокотемпературные сверхпроводники [6], оксидурид германия [7], недопированные оксинитрид кремния $\text{Si}_2\text{N}_2\text{O}$ [8] и кубический карбид кремния 3C-SiC [9], результаты их допирования примесными атомами (2, 3)p- и 3d-элементов [10, 11]. Применение разработанных методик показало, что рассчитанные характеристики позволяют моделировать межатомные взаимодействия в неорганических соединениях на основе переходных 3d-металлов. Предложено использовать разработанные методики для изучения хелатных комплексов металлов с фторорганическими лигандами.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента Российской Федерации для поддержки ведущих научных школ (№. НШ-829.2003.3).

Литература

1. Юрьева Э.И., Жуков В.П., Губанов В.П. Электронная структура и параметры спектров ЯГР примесных атомов железа в ВТСП $YBa_2(Cu_{1-x}Fe_x)3O_{7-y}$ по результатам расчетов Х α -методом ДВ // Препринт. Свердловск: УрО АН СССР, 1991, 72 с.
2. Averill F.V., Ellis D.E. An efficient numerical multicenter basis set for molecular orbital calculations: Applications to $FeCl_4$ // J. Chem. Phys. 1977. V.59. P.6412 – 6418.
3. Юрьева Э.И., Жуков В.П. Неэмпирические расчеты электронной структуры и частот ЯКР ^{63}Cu в оксидных соединениях меди // Физика металлов и металловедение, 1992, № 8, с, 47-54.
4. Юрьева Э.И., Жуков В.П., Губанов В.А. Расчет сверхтонких магнитных полей на ядрах ^{57}Fe в ортованадате железа методом ССП Х α -ДВ // Журн.струк.химии, 1991, т.32, № 1, с. 163-166.
5. Zhukov V.P., Medvedeva N.I., Gubanov V.A. The hyperfine interactions in high-Tc superconductors: experiment and calculations // Phys.Status Solidi (a), 1994, v.146, p. 557-586.
6. Юрьева Э.И., Губанов В.А. Химическая связь и структурное упорядочение атомов в таллиевом оксидукупрате $Tl_2Ba_2CaCu_2O_8$ // Сверхпроводимость: физика, химия, техника, 1994, т.7, N 3, с.436-447.
7. Юрьева Э.И., Губанов В.А. Атомное упорядочение в $CuGeO_3$ в условиях спин-пайерлсовского перехода: расчеты частот ЯКР ^{63}Cu // Журнал структурной химии, 1997, т.38, N 1, с.43-50.
8. Юрьева Э.И., Ивановский А.Л. Химическая связь и электронное строение орторомбических О'-сиалона и оксинитрида кремния с примесями замещения (С,Al,Ga,Be,Mg) // Журнал структурной химии, 2000, т.41, № 4, с.688-696.
9. E.I.Yuryeva, A.L.Ivanovskii . Investigation of interatomic bonding in 3C-SiC:M by nonempirical quantum chemistry methods // International Journal of Quantum Chemistry. 2004. Vol. 96, N 2. P. 136-141.
10. Юрьева Э.И., Ивановский А.Л. Электронное строение примесей 3d-металлов в оксинитриде кремния // Журнал структурной химии, 2001, т. 42, № 2, С. 203-209.
11. Э.И.Юрьева, А.Л.Ивановский Влияние примесей Ti,V,Ni на электронную структуру и химическую связь в кубическом карбиде кремния // Журнал структурной химии, 2002, т.43, № 2, с. 220 – 225.

ОЦЕНКА ДАВЛЕНИЯ НАСЫЩЕННЫХ ПАРОВ ВЕЩЕСТВ ПО ИХ МОЛЕКУЛЯРНЫМ КОНСТАНТАМ

Гринберг Е.Е., Рябцева М.В.

ФГУП «ВНИИ химических реактивов и особо чистых химических веществ», Москва

E-mail: ireon@mail.ru

Одной из важнейших характеристик веществ является давление насыщенного пара. Неоднократно предпринимались попытки связать этот параметр со структурой вещества и рассчитать его чисто теоретически. Уравнения, выведенные с помощью методов статистической механики и связывающие давление насыщенного пара со строением молекул, дают приемлемую ошибку только в случае простых одноатомных веществ. Неприменимость этих моделей к большинству сложных соединений объясняется тем, что они не учитывают поляризационные и индукционные силы в межмолекулярном взаимодействии. В связи с отсутствием адекватной модели фазового перехода «твердое-пар» предлагается корреляционный способ определения давления насыщенного пара над соединениями мышьяка, сурьмы и висмута.

Следует отметить, что данный метод применим и для фазового перехода «жидкость-пар» для близких по свойствам базовых элементов.

В качестве характеристики соединения было выбрано произведение молекулярной массы и молекулярного радиуса $M \cdot R$.

В табл.1-3 приведены зависимости рассчитанных давлений насыщенного пара соединений мышьяка, сурьмы и висмута от величины $M \cdot R$ при различных температурах. Эффективные радиусы молекул были рассчитаны по методике, предложенной Шенноном [1].

Было выявлено, что примеси металлов в мышьяке являются труднолетучими. Коэффициенты разделения «твердое-пар» при сублимации для большинства примесей достаточно высоки – на уровне $10^2 - 10^3$, что объясняется низкой летучестью металлов и их арсенидов. Однако, для ряда примесей, в частности для сурьмы и висмута, были обнаружены аномально низкие (менее чем в 100 раз), по сравнению со справочными данными, значения коэффициентов разделения. Было сделано предположение о переносе сурьмы и висмута в виде молекул типа As_xSb_y и As_nBi_m . Для этих молекул были рассчитаны парциальные давления насыщенных паров (табл. 2).

Исходя из полученных данных, были рассчитаны коэффициенты разделения на основе характеристических параметров – произведения молекулярной массы на молекулярный размер ($M \cdot R$) для систем: $As_4 - As_3Sb$ $\alpha=11,7$; $As_4 - AsBi$ $\alpha=1,3$; $As_4 - As_2Bi$ $\alpha=35,3$; $As_4 - As_3Bi$ $\alpha > 600$.

Таблица 1

Значения молекулярных констант некоторых соединений мышьяка, сурьмы и висмута.

Вещество	$R_{эф.}, \text{Å}$	$M, \text{г/моль}$	$M \cdot R \cdot 10^{-2}, \text{нм} \cdot \text{г/моль}$
As_4	2,42	299,7	0,73
As_2S_3	3,57	246,0	0,88
Sb_2O_3	3,73	291,5	1,09
Sb_4	2,82	487,0	1,37
Bi_2	3,02	418,0	1,26
As_3Sb	2,62	346,5	0,91
As_3Bi	2,72	433,8	1,18
$AsBi$	2,72	283,9	0,77
As_2Bi	2,72	358,8	0,98

Аналогичные результаты были получены для элементоорганических эфиров мышьяка, фосфора, германия и кремния. Некоторое отклонение зависимостей давления насыщенных паров для эфиров фосфористой кислоты от общих закономерностей объясняется их склонностью к частичной ассоциации.

Таблица 2

Рассчитанные значения логарифмов давления насыщенных паров соединений.

Вещество	$\lg P$ (мм рт. ст.)					
	$T=700K$	$T=750K$	$T=800K$	$T=850K$	$T=900K$	$T=950K$
As_4	0,86	1,52	2,08	2,58	3,03	3,43
As_2S_3	1,10	1,51	1,87	2,19	2,47	2,73
Sb_2O_3	-2,61	-1,62	-0,75	0,00	0,64	1,21
Sb_4	-3,97	-2,97	-2,26	-1,54	-0,91	-0,35
Bi_2	-3,00	-2,00	-1,60	-1,15	-0,90	-0,35
As_3Sb	-0,21	0,48	1,02	1,52	1,94	2,34
As_3Bi	-2,49	-1,58	-0,98	-0,39	0,08	0,59
$AsBi$	0,93	1,51	2,02	2,47	2,86	3,22
As_2Bi	-0,78	-0,04	0,52	1,04	1,47	1,91

Таблица 3

Рассчитанные давления насыщенных паров соединений.

Т, К	Р, мм рт. ст.				
	As ₃ Sb	As ₃ Bi	AsBi	As ₂ Bi	As ₄
700	0,61	0,00	8,42	0,17	7,27
750	3,00	0,03	32,1	0,92	33,4
800	10,5	0,11	105	3,32	121
850	32,8	0,41	295	10,9	377
900	86,1	1,20	731	29,6	1070
950	220	3,91	1650	80,4	2660

Для веществ и систем, в которых межмолекулярное взаимодействие незначительно, например, для определения давления насыщенных паров гомологов элементоорганических соединений – элементоорганических эфиров, включая изомеры, их зависимости от параметра $M \cdot R$ довольно хорошо укладываются на прямую линию[2]. Уменьшение угла наклона этих прямых с ростом температуры согласуется с общей теорией фазовых переходов, так как увеличение температуры уменьшает влияние факторов, зависящих от молекулярной массы и радиуса молекулы.

На основании полученных результатов был сделан вывод о возможности использования корреляционных способов расчета коэффициентов разделения в системах на основе многоатомных молекул с образованием паровой фазы.

Эти данные могут быть использованы на практике для оценки эффективности очистки дистилляционными, ректификационными и сублимационными методами веществ, образующих сложные молекулы, константы которых могут быть рассчитаны на основе табличных данных. Также подобный подход оказывается весьма плодотворен для объяснения отклонения реальных коэффициентов разделения в системах от ожидаемых, что является важным для расчета аппаратуры, применяемой для глубокой очистки химических соединений.

Литература

1. Shannon R.D. Revised Effective ionic Radii and Systematic Studies of Interatomic Distances in Halides and Chalcogenides // Acta Cryst. 1976. A32. p.751-767.
2. Донцов А.П., Сергеев С.С., Гринберг Е.Е. Давление насыщенного пара гомологов элементоорганических соединений // Высокочистые вещества, 1993, № 3, с.115-118.

ХИМИКО – ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПОЛУЧЕНИЯ И ИСПОЛЬЗОВАНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ПРОДУКТОВ ПТИЦЕФАБРИК

Молохова Е.И., Анфалова Л.Г., Трясцын Н.А., Решетников В.И., Пулина Н.А.

ГОУ ВПО «Пермская фармацевтическая государственная академия» МЗ РФ

E-mail: oillarionov.mail.ru

Для обеспечения высокого уровня продуктивности и сохранности в птицеводстве действует комплексная система санитарно – гигиенического и ветеринарного контроля. Эта система включает в себя профилактику, лечение, дезинфекцию, дератизацию с использованием широкого перечня лекарственных препаратов.

На примере ОАО «Птицефабрика Пермская» - крупного производителя бройлеров изучены группы препаратов. Установлено, что из общего числа используемых препаратов химиотерапевтические составляют – 31 %, биологические – 20 %, антисептические – 19 %, дезинфицирующие – 20 %, моющие – 10 %.

Из химиотерапевтических на всех этапах производства широко применяются антибиотики группы фторхинолонов (энрофлон – производства НПФ «ВИК» Россия, киноэкс – «Сева» Франция), группы тетрациклинов 8 % (биовит производства Украины, окситетрациклин – Китай). Наиболее распространены порошки. Они вводятся в смеси с кормами, в виде водных растворов. Ряд антибиотиков представлен в виде масляных эмульсий, при изготовлении водных растворов которых образуется нестабильная гетерогенная система, что вызывает нарушение дозирования.

Проводились экспериментальные исследования по изучению качества воды, используемой для приготовления растворов антибиотиков.

Интенсивные курсы антибиотикотерапии делают необходимым восстановление кишечного микробиоценоза птицы пробиотиками. Так, например, используемый зарубежный препарат Иммунобак представляет густую хлопьевидную массу, которую сложно дозировать. Актуально внедрение в производство современных биопрепаратов, представляющих собой мелкодисперсные порошки, которые можно однородно дозировать.

Поставлена экспериментальная оценка технологической возможности получения препаратов из отходов переработки кур и яичной скорлупы. Сформулированы основные требования к исходному материалу (железистые желудки, кутикула слизистой желудка, яичная скорлупа). Разработаны рекомендации по технологической схеме и стандартизации ферментного препарата - пепсина, порошка из яичной скорлупы - источника кальция. Определены основные пути совершенствования: расширение использования препаратов, разработка стабильных гетерогенных систем антибиотиков, получение из отходов производства биологически активных веществ.

Адреса участников

Аникина Лада Владимировна

Институт технической химии УрО РАН, Пермь
ул. Ленина, 13а
614990 Пермь

Россия

Тел.: (3422) 39 63 82

Факс: (3422)126237

E-mail: 3an@bc.permonline.ru

Анненков Вадим Владимирович

Иркутский институт химии
им. А.Е. Фаворского СО РАН
ул. Фаворского, 1
664033 Иркутск

Россия

Тел.: (3952) 42 65 11

E-mail: annenkov@irioch.irk.ru

Байкалова Людмила Валентиновна

Иркутский институт химии
им. А.Е. Фаворского
ул. Фаворского, 1
664033 Иркутск

Россия

Тел.: (3952) 45 55 85 (362)

Факс: (3952) 41 93 46

E-mail: ludabaik@irioch.irk.ru

Балтина Лидия Ашрафовна

Институт органической химии
Уфимского научного центра РАН
просп. Октября, 71
450054 Уфа

Россия

Тел.: (3472) 35 52 88

Факс: (3472) 35 60 66

E-mail: baltina@anrb.ru

Бачурихин Александр Леонидович

Институт органической химии
им. Н.Д. Зелинского РАН
Ленинский просп., 47
119991, ГСП-1, Москва

Россия

Тел.: (095) 121 79 31

Факс: (095) 135 88 08

E-mail: Shao-kahn@yandex.ru

Бердникова Полина Вениаминовна

Институт катализа им. Г.К. Борескова СО РАН
просп. Акад. Лаврентьева, 5
630090 Новосибирск

Россия

Тел.: (3832) 34 33 56

Факс: (3832) 34 30 56

E-mail: polina@catalysis.nsk.su

Бубнов Юрий Николаевич

Институт элементоорганических соединений
им. А.Н. Несмеянова РАН
ул. Вавилова, 28
119991 Москва

Россия

Тел.: (095)135 61 66

Факс: (095) 135 50 85

E-mail: dir@ineos.ac.ru

Бузник Вячеслав Михайлович

Институт катализа им. Г.К. Борескова СО РАН
просп. Акад. Лаврентьева, 5
630090 Новосибирск

Россия

Тел.: (3832) 30 49 83

E-mail: bouznik@ngs.ru

Вдовина Галина Петровна

ЗАО «Медисорб»
ул. Гальперина, 6
614113 Пермь

Россия

E-mail: medisorb@nm.ru, atamanperm@mail.ru

Вихарев Юрий Борисович

Институт технической химии УрО РАН
ул. Ленина, 13
614990 Пермь

Россия

Тел.: (3422) 12 62 37, 12 80 40

Факс: (3422) 12 62 37

E-mail: cheminst@mpm.ru

Вихарева Елена Владимировна

Пермская государственная
фармацевтическая академия
ул. Ленина, 48
614990 Пермь

Россия

Тел.: (3422) 48 62 34

E-mail: migeo@perm.raid.ru

Внутских Жанна Анатольевна

Институт технической химии УрО РАН
ул. Ленина, 13
614990 Пермь

Россия

Тел.: (3422) 12 44 34

Факс: (3422) 12 62 37

E-mail: cheminst@mpm.ru

Воронцов Александр Валерьевич
Институт катализа им Г.К. Борескова СО РАН
Просп. Акад. Лаврентьева, 5
630090 Новосибирск
Россия
Тел.: (3832) 33 16 17
Факс: (3832) 33 16 17
E-mail: voronts@catalysis.nsk.su

Глушков Владимир Александрович
Институт технической химии УрО РАН
ул. Ленина, 13
614000 Пермь
Россия
Тел.: (3422) 39 63 01
Факс: (3422) 12 62 37
E-mail: cheminst@mpm.ru

Гришко Виктория Викторовна
Институт технической химии УрО РАН
ул. Ленина, 13
614600 Пермь
Россия
Тел.: (3422) 44 67 14
Факс: (3422) 12 62 37
E-mail: grishko@ecology.psu.ru

Делий Ирина Валерьевна
Институт катализа им. Г.К. Борескова СО РАН
просп. Акад. Лаврентьева, 5
630090 Новосибирск
Россия
Тел.: +7 3832 34 12 22
Факс: +7 3832 34 30 56
E-mail: div@gorodok.net

Душкин Александр Валерьевич
Институт химии твердого тела СО РАН
ул. Кутателадзе, 18
630128 Новосибирск
Россия
Тел.: (3832) 32 11 37
Факс: (3832) 32 28 47
E-mail: dushkin@solid.nsc.ru

Жижина Елена Георгиевна
Институт катализа им. Г.К. Борескова СО РАН
просп. Акад. Лаврентьева, 5
630090 Новосибирск
Россия
Тел.: (3832) 34 10 63
Факс: (3832) 34 30 56
E-mail: zhzh@catalysis.nsk.su

Жиров Василий Николаевич
Институт элементоорганических соединений им.
А.Н. Несмеянова РАН
ул. Вавилова, 28
119991 Москва
Россия
Тел.: (095) 135 93 00
Факс: (095)135 50 85
E-mail: vzhiv@mail.ru

Зуев Михаил Георгиевич
Институт химии твердого тела УрО РАН
ул. Первомайская, 91
620219 Екатеринбург
Россия
Тел.: (3432) 49 34 92
E-mail: zuev@ihim.uran.ru

Ившина Ирина Борисовна
Институт экологии и генетики микроорганизмов
УрО РАН
ул. Голева, 13
614081 Пермь
Россия
Тел.: 3422 44 67 14
Факс: 3422 44 67 11
E-mail: ivshina@ecology.psu.ru

Кейко Наталия Афанасьевна
Иркутский институт химии
им. А.Е. Фаворского СО РАН
ул. Фаворского, 1
664033 Иркутск
Россия
Тел.: (3952) 51 14 29
Факс: (3952) 41 93 46
E-mail: keiko@irioch.irk.ru

Коваленко Галина Артемьевна
Институт катализа СО РАН
просп. Акад. Лаврентьева, 5
630090 Новосибирск
Россия
Тел.: +7 3832 39 73 59
Факс: +7 383 2 34 30 56
E-mail: galina@catalysis.nsk.su

Королев Кирилл Георгиевич
Институт химии твердого тела
и механохимии СО РАН
ул. Кутателадзе, 18
630128 Новосибирск
Россия
Тел.: 8 3832 39 18 49
E-mail: issc@solid.nsc.ru

Коскин Антон Павлович
Институт катализа им. Г.К. Борескова СО РАН
просп. Акад. Лаврентьева, 5
630090 Новосибирск
Россия
Тел.: (3832) 34 12 22
Факс: (3832) 34 30 56
E-mail: semkoln@catalysis.nsk.su

Кудрявцев П.Г.
ООО НПП «Тривектр»
Пермь
Россия
Тел.: 8 (3422) 34 15 29
E-mail: www.trivektr.ru, trivektr@inbox.ru

Кузнецов Борис Николаевич
Институт химии и химической
технологии СО РАН
Академгородок
660036 Красноярск
Россия
Тел.: (3912) 49 48 94
Факс: (3912) 43 93 42
E-mail: bnk@icct.ru, inm@icct.ru

Ланцова Ирина Ивановна
Забайкальский государственный
педагогический университет
им. Н.Г. Чернышевского
кафедра химии
ул. Бабушкина, 129
Чита 672045
Россия
E-mail: lantsova@pochta.ru

Ларионов Леонид Петрович
Уральская государственная
медицинская академия
Екатеринбург
E-mail: zuev@ihim.uran.ru

Логутенко Ольга Алексеевна
Институт химии твердого тела
и механохимии СО РАН
ул. Кутателадзе, 18
630128 Новосибирск
Россия
Тел.: (3832) 36 38 39
E-mail: ologutenko@solid.nsc.ru

Максимчук Наталия Владимировна
Институт катализа им. Г.К. Борескова СО РАН
просп. Акад. Лаврентьева, 5
630090 Новосибирск
Россия
Тел.: +7-3832-341222
Факс: +7-3832-343056
E-mail: mnv@mail.cis.ru

Мальчиков Геннадий Данилович
Самарский государственный аэрокосмический
университет им. С.П. Королева
Московское шоссе, 34а
443086 Самара
Россия
Тел.: (8462) 35 18 06
Факс: (8462) 34 87 56
E-mail: chem@ssau.ru

Матвеева В.Г.
Тверской государственный технический
университет
наб. А. Никитина, 22
170026 Тверь
Россия
Тел.: (0822) 44 93 17
Факс: (0822) 44 93 17
E-mail: sulman@online.tver.ru

Медведева Алевтина Сергеевна
Иркутский институт химии
ул. Фаворского, 1
664033 Иркутск
Россия
Тел.: 8 3952 42 60 85
Факс: 8 3952 41 93 46
E-mail: amedved@irioch.irk.ru

Мозжелин М.Е.
Институт химии нефти СО РАН
Академический пр., 3
634021 Томск
Россия
Факс: (382 2) 25 84 57
E-mail: Biolit111@ipc.tsc.ru

Молохова Елена Игоревна
Пермская государственная
фармацевтическая академия
ул. Ленина, 48
614000 Пермь
Россия
Тел.: (3422) 48 19 66
Факс: (3422) 12 94 76
E-mail: pfa@degacom.ru

Молчанов Виктор Викторович
Институт катализа им. Г.К. Борескова СО РАН
просп. Акад. Лаврентьева, 5
630090 Новосибирск
Россия
Тел.: (3832) 34 45 53, 34 49 01
Факс: (3832) 34 30 56
E-mail: molchanov@catalysis.nsk.su

Морозова Людмила Васильевна
Иркутский институт химии
им. А.Е. Фаворского СО РАН
ул. Фаворского, 1
664033 Иркутск
Россия
Тел.: (3952) 42 24 09
Факс: (3952) 41 93 46
E-mail: morozova@irioch.irk.ru

Некрасов Денис Денисович
Пермский государственный университет
ул. Букирева, 15
614990 Пермь
Россия
Тел.: (3422) 39 68 62
Факс: (3422) 12 62 37
E-mail: cheminst@mpm.ru

Ноговицина Екатерина Михайловна

Институт экологии и генетики
микроорганизмов УРО РАН
ул. Голева, 13
614081 Пермь

Россия

Тел.: (3422) 44 67 14

Факс: (3422) 44 67 11

E-mail: grishko@ecology.psu.ru

Носков Александр Степанович

Институт катализа им. Г.К. Борескова СО РАН
просп. Акад. Лаврентьева, 5
630090 Новосибирск
Россия

Тел.: (383 2) 34 18 78

Факс: (383 2) 34 18 78

E-mail: Noskov@catalysis.nsk.su

Носова Эмилия Владимировна

Уральский государственный
технический университет
кафедра органической химии
ул. Мира, 19
620002 Екатеринбург

Россия

Тел.: (343) 375 45 01

Факс: (343) 374 04 58

E-mail: ndvd@unets.u

Остроухова Людмила Андреевна

Иркутский институт химии СО РАН
им. А.Е. Фаворского
ул. Фаворского, 1
664033 Иркутск
Россия

Тел.: (3952)51-14-27

Факс: (3952)51-14-27

E-mail: babkin@irioch.irk.ru

Пай Зинаида Петровна

Институт катализа им. Г.К. Борескова СО РАН
просп. Акад. Лаврентьева, 5
630090 Новосибирск

Россия

Тел.: (3832) 39 72 64

Факс: (3832) 34 30 56

E-mail: zpai@catalysis.nsk.su

Панкратов Владимир Алексеевич

Московский государственный
университет прикладной биотехнологии
ул. Талалихина, 33
109316 Москва

Россия

Тел.: (095) 277 07 72

Факс: (095) 278 54 84

E-mail: vital93@bk.ru

Панцуркин Владимир Иванович

Пермская государственная фармацевтическая
академия

ул. Ленина, 48

6144990 Пермь

Россия

Тел.: (3422) 48 42 65

Факс: (3422)12 94 76

E-mail: perm@pfa.ru

Пименова Елена Валентиновна

Пермская государственная сельскохозяйственная
академия

Комсомольский просп., 49-32

614039 Пермь

Россия

Тел.: (342 2) 44 19 08

E-mail: psaa.ci@perm-edu.ru

Платонов Вячеслав Евдокимович

Новосибирский институт органической
химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН
просп. Акад. Лаврентьева, 9
630090 Новосибирск

Россия

Тел.: (383 2) 34 44 37

Факс: (383 2) 34 47 52

E-mail: platonov@nioch.nsc.ru

Райкова Светлана Владимировна

Саратовский государственный
медицинский университет
ул. Б. Казачья, 112
410012 Саратов

Россия

Тел.: (8452) 73 56 47

E-mail: laska094@mail.ru

Сапегина Наталья Викторовна

Институт катализа им. Г.К. Борескова
просп. Акад. Лаврентьева, 5
630090 Новосибирск

Россия

Тел.: (3832) 39 72 64

E-mail: natas@catalysis.nsk.su

Селиванова Наталья Вячеславна

Институт катализа им. Г.К. Борескова
просп. Акад. Лаврентьева, 5
630090 Новосибирск

Россия

Тел.: (3832) 39 72 64

E-mail: natas@catalysis.nsk.su

Симонова Марина Владимировна

Институт катализа им. Г.К. Борескова СО РАН
просп. Акад. Лаврентьева, 5
630090 Новосибирск

Россия

Тел.: (3832) 34 10 63

Факс: (3832) 34 30 56

E-mail: zhzh@catalysis.nsk.su

Соцкова Валентина Александровна
Муниципальное медицинское учреждение
"Городская поликлиника № 1"
ул. Халтурина, 103
453124, Стерлитамак, Башкортостан
Россия
Тел.: (3473) 25 19 61
Факс: (3473) 25 71 00
E-mail: loboda@str.ru

Старцева Людмила Яковлевна
Институт катализа им. Г.К. Борескова СО РАН
просп. Акад. Лаврентьева, 5
630090 Новосибирск
Россия
Тел.: (383 2) 30 62 97
Факс: (383 2) 30 62 97
E-mail: star@catalysis.nsk.su

Стрельников Владимир Николаевич
Институт технической химии УрО РАН
ул. Ленина, 13а
614990 Пермь
Россия
Тел.: (3422) 12 62 37
Факс: (3422) 12 62 37
E-mail: cheminst@mpm.ru

Стрельникова Инна Евгеньевна
ФГУП «ВНИИ химических реактивов
и особо чистых химических веществ»
Богородский вал, 3
107076 Москва
Россия
Тел.: (095) 963 75 57
Факс: (095) 963 74 83
E-mail: ireon@mail.ru

Сульман Эсфирь Михайловна
Тверской государственный технический
университет
наб. А. Никитина, 22
170026 Тверь
Россия
Тел.: (0822) 44 93 17
Факс: (0822) 44 93 17
E-mail: sulman@online.tver.ru

Сухов Борис Геннадьевич
Иркутский институт химии
им. А.Е. Фаворского СО РАН
ул. Фаворского, 1
664033 Иркутск
Россия
Тел.: (395) 51 14 30
Факс: (395) 42 59 31
E-mail: sukhov@irioch.irk.ru

Тихонов Игорь Петрович
Российский фонд фундаментальных
исследований
Ленинский просп., 32а,
119991 Москва, В-334, ГСП-1
Россия
Тел.: (095)938 55 38
E-mail: tikhonov@rfbr.ru

Толстикова Александр Генрихович
Президиум РАН
Ленинский просп., 32а,
119991 Москва, В-334, ГСП-1
Россия
E-mail: tagtolst@presidium.ras.ru

Хлебникова Татьяна Борисовна
Институт катализа им. Г.К. Борескова СО РАН
просп. Акад. Лаврентьева, 5
630090 Новосибирск
Россия
Тел.: (3832) 33 75 27
Факс: (3832) 34 30 56
E-mail: khleb@catalysis.nsk.su

Чарушин Валерий Николаевич
Президиум УрО РАН
ул. Первомайская, 91
620219 Екатеринбург
Россия
Тел.: (343) 374 51 91
Факс: (343) 374 51 91
E-mail: charushin@prm.uran.ru

Чекрышкин Юрий Сергеевич
Институт технической химии УрО РАН
ул. Ленина, 13
614990 Пермь
Россия
Тел.: (3422) 12 44 34
Факс: (3422) 12 62 37
E-mail: cheminst@mpm.ru

Чернова Галина Викторовна
Институт технической химии УрО РАН
Ленина, 13 а
614990 Пермь
Россия
Тел.: (3422) 12 62 37
Факс: (3422) 12 62 37
E-mail: cheminst@mpm.ru

Шкляев Юрий Владимирович
Институт технической химии УрО РАН
ул. Ленина, 13 а
614990 Пермь
Россия
Тел.: (3422) 12 44 34
Факс: (3422) 12 62 37
E-mail: cheminst@mpm.ru

Юнусов Марат Сабирович

Институт органической химии УНЦ РАН
просп. Октября, 71
450054 Уфа

Россия, Башкортостан

Тел.: (3472) 35 58 83

Факс: (3472) 35 60 66

E-mail: msyunusov@anrb.ru

Юрьева Эльмира Ибрагимовна

Институт химии твердого тела УрО РАН
ул. Первомайская, 91
620219 Екатеринбург

Россия

Тел.: 343 349 33 87

Факс: 343 374 44 95

E-mail: yuryeva@ihim.uran.ru

Юхин Юрий Михайлович

Институт химии твердого тела
и механохимии СО РАН

ул. Кутателадзе, 18
630128 Новосибирск

Россия

Тел.: (3832) 36 38 39

Факс: (3832) 32 28 47

E-mail: Yukhin@solid.nsc.ru

Содержание

ПЛЕНАРНЫЕ ДОКЛАДЫ	3
ПД-2 Юнусов М.С., Джахангиров Ф.Н., Муринов Ю.И., Толстик Г.А., Толстикова Т.Г., Цырлина Е.М., Юнусова С.Г., Зарудий Ф.А., Басченко Н.Ж., Хисамутдинова Р.Ю. АНТИАРИТМИКИ – СОЗДАНИЕ И ВНЕДРЕНИЕ В МЕДИЦИНСКУЮ ПРАКТИКУ	5
ПД-3 Толстик А.Г. КОНЬЮГАТЫ ГЛИКОЛИПИДНОГО ТИПА КАК ОСНОВА ДЛЯ СОЗДАНИЯ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ	7
ПД-4 Кейко Н.А., Вдовина Г.П., Коростелева Л.К., Одегова Т.Ф., Степанова Л.Г. ИССЛЕДОВАНИЯ В ОБЛАСТИ РАЗРАБОТКИ ОТЕЧЕСТВЕННОГО АНТИСЕПТИКА – ДИБУТИРИНА	8
ПД-5 Трофимов Б.А., Гусарова Н.К., Сухов Б.Г., Малышева С.Ф. НАПРАВЛЕННЫЙ СИНТЕЗ ФОСФИНОВ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ НА ОСНОВЕ ЭЛЕМЕНТНОГО ФОСФОРА: ДИЗАЙН НОВЫХ ПЕРСПЕКТИВНЫХ ЛИГАНДОВ ДЛЯ МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСНЫХ КАТАЛИЗАТОРОВ	12
ПД-6 Чарушин В.Н., Чупахин О.Н. ФТОРСОДЕРЖАЩИЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ: СИНТЕЗ И ПРИМЕНЕНИЕ	17
ПД-7 Шкляев Ю.В. НОВЫЕ ПУТИ ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИИ АРЕНОВ – ПОДХОД К СИНТЕЗУ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ИЗОХИНОЛИНА, ИНДОЛИНОВ, СПИРАНОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ	18
ПД-8 Пай З.П. КАТАЛИТИЧЕСКОЕ ОКИСЛЕНИЕ ОРГАНИЧЕСКИХ СУБСТРАТОВ ПЕРОКСИДОМ ВОДОРОДА В ДВУХФАЗНЫХ РАСТВОРАХ	19
КРУГЛЫЙ СТОЛ	
«ПРОДВИЖЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ПРАКТИЧЕСКИЕ РАЗРАБОТКИ»	
ПД-9 Бузник В.М. ХИМИЯ И МАЛЫЙ ВЫСОКОТЕХНОЛОГИЧНЫЙ БИЗНЕС	24
КСД-5 Бузник В.М., Цветников А.К. ПРОИЗВОДСТВО И ПРИМЕНЕНИЕ УЛЬТРАДИСПЕРСНОГО ПОЛИТЕТРАФТОРЭТИЛЕНА	25
КСД-6 Кудрявцев П.Г. ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ РАЗВИТИЯ ХИМИКО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В РАМКАХ МАЛОГО ИННОВАЦИОННОГО ПРЕДПРИЯТИЯ	27

УСТНЫЕ ДОКЛАДЫ	29
СЕКЦИЯ I «СИНТЕЗ БИОАКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ И МЕДПРЕПАРАТОВ»	31
УД-I-1 Жижина Е.Г., Одяков В.Ф., Матвеев К.И. ОКИСЛЕНИЕ 2,3,6-ТРИМЕТИЛФЕНОЛА И 2-МЕТИЛ-1-НАФТОЛА В СООТВЕТСТВУЮЩИЕ ПАРА-ХИНОНЫ КИСЛОРОДОМ В ПРИСУТСТВИИ Mo-V-ФОСФОРНЫХ ГЕТЕРОПОЛИКИСЛОТ - КЛЮЧЕВЫЕ СТАДИИ СИНТЕЗА ВИТАМИНОВ <i>E</i> И <i>K</i>	31
УД-I-2 Внутских Ж.А., Ельчищева Н.В., Чекрышкин Ю.С., Сыропятов Б.Я., Одегова Т.Ф., Шкляев Ю.В., Толстиков А.Г. СИНТЕЗ И ПРОТИВОМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ МОНО- И БИКВАТЕРНИЗОВАННЫХ ДИПИРИДИЛЭТАНОВ И ДИПИРИДИЛЭТИЛЕНОВ	35
УД-I-3 Симакова И.Л., Семиколенов В.А. ИЗОМЕРИЗАЦИЯ 3-КАРЕНА В ПРИСУТСТВИИ КАТАЛИЗАТОРА Na/C	36
УД-I-4 Хлебникова Т.Б., Сивкова Е.В., Конев В.Н., Пай З.П., Толстиков А.Г. СИНТЕЗ НОВЫХ ХИРАЛЬНЫХ ЛИГАНДОВ ДЛЯ КАТАЛИЗАТОРОВ АСИММЕТРИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ	39
УД-I-5 Кершенгольц Б.М., Ремигайло П.А., Кершенгольц Е.Б. БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ДОБАВКИ И БИОФАРМПРЕПАРАТЫ ИЗ ПРИРОДНОГО СЫРЬЯ СЕВЕРО-ВОСТОКА РОССИИ: ОСОБЕННОСТИ СОСТАВА, НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ, ДОСТИЖЕНИЯ, ПЕРСПЕКТИВЫ	42
УД-I-6 Коваленко Г.А., Перминова Л.В., Сухинин С.В., Комова О.В., Рудина Н.А. ГЕТЕРОГЕННЫЕ БИОКАТАЛИЗАТОРЫ И РЕАКТОРЫ ДЛЯ БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ	47
УД-I-7 Шагун В.А., Шевченко С.Г., Смирнов В.И., Фролов Ю.Л. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ПОЛИГИДРАТИРОВАННОЙ Hg(II) С ВИТАМИНОМ B_{12} (МЕТИЛКОБАЛАМИНОМ)	50
УД-I-8 Батырбеков Е.О., Искаков Р.М., Болдырев Д.Ю., Ю В.К., Пралиев К.Д., Жубанов Б.А. РАЗРАБОТКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ В ВИДЕ ПОЛИМЕРНЫХ ЛЕЧЕБНЫХ ПЛЕНОК	54
УД-I-9 Медведева А.С., Сафронова Л.П., Шахтшнейдер Т.П., Болдырев В.В.¹ ПИРОКСИКАМ - ВЫСОКОЭФФЕКТИВНЫЙ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ, БОЛЕУТОЛЯЮЩИЙ, ЖАРОПОНИЖАЮЩИЙ ПРЕПАРАТ: ОРИГИНАЛЬНАЯ ДВУСТАДИЙНАЯ ТЕХНОЛОГИЯ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ И РАЗРАБОТКА НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ С ПОВЫШЕННОЙ БИОДОСТУПНОСТЬЮ	58
УД-I-10 Панцуркин В.И., Алексеева И.В., Малкова Т.Л., Чащина С.В., Одегова Т.Ф. РАЗРАБОТКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ОСНОВЕ АНИЛОКАИНА	61
УД-I-11 Байкалова Л.В., Станкевич В.К., Баринев В.А., Бабаниязов Х.Х., Бабаниязова З.Х., Трофимов Б.А. АЦИЗОЛ, КОБАЗОЛ И ИХ АНАЛОГИ - НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВНЫЕ МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА	63

УД-I-12 Юхин Ю.М., Даминова Т.В., Афонина Л.И., Бохонов Б.Б., Логутенко О.А., Апарнев А.И., Удалова Т.А., Евсеенко В.И. ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ НА ОСНОВЕ СОЕДИНЕНИЙ ВИСМУТА	67
УД-I-13 Шагун В.А., Смирнов В.И., Шевченко С.Г., Фролов Ю.Л. МОЛЕКУЛЯРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ И НАПРАВЛЕННЫЙ СИНТЕЗ ПРЕПАРАТОВ ОБЛАДАЮЩИХ ЭФФЕКТИВНЫМИ СВОЙСТВАМИ ДЕМЕТИЛИРОВАНИЯ И ДЕТОКСИКАЦИИ МОНОМЕТИЛОВОГО КАТИОНА РТУТИ В ВОДНОЙ СРЕДЕ И ЛИПИДНЫХ РАСТВОРАХ.....	71
УД-I-14 Некрасов Д.Д. СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ 2-АМИНО-1,3-ОКСАЗИН-4-ОНОВ С ПРАКТИЧЕСКИ ПОЛЕЗНЫМИ СВОЙСТВАМИ ДЛЯ МЕДИЦИНЫ	75
СЕКЦИЯ II «ФИТОХИМИЯ»	78
УД-II-1 Панцуркин В.И. ВОЗМОЖНОСТИ РАЗВИТИЯ ФАРМИНДУСТРИИ НА ЗАПАДНОМ УРАЛЕ	78
УД-II-2 Кузнецов Б.Н., Тарабанько В.Е., Кузнецова С.А., Данилов В.Г., Левданский В.А. ПОЛУЧЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ПИЩЕВЫХ И ДРУГИХ ЦЕННЫХ ХИМИЧЕСКИХ ПРОДУКТОВ ПРИ КОМПЛЕКСНОЙ ПЕРЕРАБОТКЕ БИОМАССЫ БЕРЕЗЫ	81
УД-II-3 Бабкин В.А., Остроухова Л.А., Малков Ю.А., Иванова С.З., Иванова Н.В., Медведева Е.Н., Фёдорова Т.Е. ПРОМЫШЛЕННОЕ ПРОИЗВОДСТВО МЕДИЦИНСКИХ ПРЕПАРАТОВ И БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ДОБАВОК ИЗ ДРЕВЕСИНЫ И КОРЫ ЛИСТВЕННИЦЫ	85
УД-II-4 Балтина Л.А., Кондратенко Р.М., Балтина Л.А., мл., Басченко Н.Ж., Фридман С.М., Плясунова О.А., Покровский А.Г., Толстикова Г.А. ПОИСК НОВЫХ ПРОТИВОВИРУСНЫХ АГЕНТОВ И ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ СРЕДИ ПРОИЗВОДНЫХ ГЛИЦИРРИЗИНОВОЙ КИСЛОТЫ	89
УД-II-5 Александрова Г.П., Грищенко Л.А., Медведева С.А., Четверикова Т.Д.¹, Красникова И.М.¹, Коновалова Ж.А.², Дубровина В.И.², Фадеева Т.В.³, Сухов Б.Г., Трофимов Б.А. НАНОБИОКОМПОЗИТЫ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ НА ОСНОВЕ АРАБИНОГАЛАКТАНА	93
УД-II-6 Арбузов А.Г., Боев Р.С., Буркова В.Н. РАНОЗАЖИВЛЯЮЩИЕ СВОЙСТВА СОКА ИЗ ЛИСТЬЕВ ЛОПУХА БОЛЬШОГО	96
УД-II-7 Аснин Л.Д., Чекрышкин Ю.С. ПРОБЛЕМЫ ПОВЫШЕНИЯ СОРТНОСТИ ОЛЕИНОВОЙ КИСЛОТЫ	100
УД-II-8 Но Б.И., Шишкин Е.В., Васильев П.М.¹, Васильев В.А., Шишкин В.Е. АДАМАНТИЛСОДЕРЖАЩИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ИМИДОВЫХ КИСЛОТ, ОБЛАДАЮЩИЕ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ	102
УД-II-9 Молчанов В.В., Гойдин В.В., Буянов Р.А., Ткачев А.В. ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МЕХАНИЧЕСКОЙ АКТИВАЦИИ ДЛЯ СИНТЕЗА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ	104

УД-II-10 Ломовский О.И., Королев К.Г. МЕХАНОХИМИЯ КАРБОКСИЛ- И ГИДРОКСИЛЗАМЕЩЕННЫХ АЛИ- И ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ И ЕЕ ТЕХНОЛОГИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ...	108
УД-II-11 Душкин А.В., Болдырев В.В. МЕХАНОХИМИЧЕСКИЙ ПУТЬ ПОЛУЧЕНИЯ ТВЕРДЫХ ДИСПЕРСНЫХ СИСТЕМ КАК ОСНОВЫ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ	110
УД-II-12 Мозжелин М.Е. ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА «ЭСОБЕЛ» ПРОИЗВОДСТВА ООО «БИОЛИТ» НА ТЕЧЕНИЕ ОСТРЫХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ	111
УД-II-13 Пралиев К.Д., Ю В.К., Исакова Т.К., Фомичева Е.Е., Ахметова Г.С., Нагимова А.Д. АЗАЦИКЛАНЫ КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ.....	115
УД-II-14 Авсеенко Н.Д., Ланцова И.И., Коновалова Н.А. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕСТНОГО МИНЕРАЛЬНОГО СЫРЬЯ В ХИМТЕХНОЛОГИИ МОЮЩИХ СРЕДСТВ	118
УД-II-15 Ившина И.Б., Рычкова М.И., Вихарева Е.В., Чекрышкина Л.А., Мишенина И.И., Солонинина А.В. БИОДЕСТРУКЦИЯ НЕПРИГОДНЫХ К МЕДИЦИНСКОМУ ИСПОЛЬЗОВАНИЮ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ АКТИНОБАКТЕРИЯМИ РОДА <i>Rhodococcus sensu stricto</i>	119
УД-II-16 Панкратов В.А., Коноплев А.В., Янковский С.А. НОВЫЕ ОРГАНИЧЕСКИЕ ИНГРЕДИЕНТЫ МОЮЩИХ И ДЕЗИНФИЦИРУЮЩИХ СРЕДСТВ	123
УД-II-17 Суханов А.В., Пикерский И.Э, Распутин И.М. НОВЫЙ ПОДХОД ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ТРАДИЦИОННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ХЕЛИКОБАКТЕРНОЙ ИНФЕКЦИИ	126
УД-II-18 Трофимов Б.А., Морозова Л.В., Михалева А.И., Татарина И.В. СУЛЬФУРИЗАЦИЯ ПОЛИ-n-БУТИЛВИНИЛОВОГО ЭФИРА— ПУТЬ К НОВЫМ ПОЛИМЕРАМ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ	130
УД-II-19 Михайлова Е.А., Лобойко А.Я., Найда Н.В., Панасенко В.А. ТЕХНОЛОГИЯ ХИМИЧЕСКИ ОСАЖДЕННОГО КАРБОНАТА КАЛЬЦИЯ С ВЫСОКИМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ КАЧЕСТВА.....	133
Секция III. СООБЩЕНИЯ	137
СЕМИНАР МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ «ХИМИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНЫ»	
СО-1 Анненков В.В., Даниловцева Е.Н., Филина Е.А., Трофимов Б.А. НОВЫЕ ФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫЕ ПОКРЫТИЯ ДЛЯ ИММУННОГО И ГЕНЕТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА	139
СО-2 Глушков В.А., Толстиков А.Г. СИНТЕЗ N-АЛЛИЛФЛУОКСЕТИНА И N,N-ДИАЛЛИЛНОРФЛУОКСЕТИНА	141

СО-3

Арбузов А.Г., С.Г. Боев, В.Н. Буркова

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЙ АКТИВНОСТИ
ЭКСТРАКТОВ ТРАВЫ СОЛЯНКИ ХОЛМОВОЙ, ВЫРАЩЕННОЙ В ГОРНОМ АЛТАЕ
И НОВОСИБИРСКОЙ ОБЛАСТИ, СОБРАННОЙ В РАЗЛИЧНЫЕ ФАЗЫ ЗРЕЛОСТИ 145

СО-4

**Бачурихин А.Л., Голосман Е.З., Мортиков Е.С., Нечуговский А.И.,
Мамаева И.А.**

СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ N-МОНОМЕТИЛАНИЛИНА 149

СО-5

Воробьева О.В., Анисенко О.В., Кунижев С.М., Ищенко В.М.

НОВЫЕ МАТРИЦЫ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ БИОКАТАЛИТИЧЕСКИХ
КОМПЛЕКСОВ 150

СО-6

Ворсина И.А., Григорьева Т.Ф., Тарасова В.А., Ляхов Н.З.

МЕХАНОКОМПОЗИТЫ С ЯНТАРНОЙ КИСЛОТОЙ ДЛЯ МЕДИЦИНЫ 152

СО-7

Гришко В.В., Ившина И.Б., Толстикова А.Г.

КИНЕТИЧЕСКОЕ РАЗДЕЛЕНИЕ РАЦЕМИЧЕСКОГО АЦЕТАТА ПАНТОЛАКТОНА
С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЦЕЛЫХ КЛЕТОК РОДОКОККОВ 155

СО-8

Аникина Л.В., Вихарев Ю.Б., Колла В.Э., Шкляев Ю.В.

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ФЕНАНТРИДИНА НА
ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЖИВОТНЫХ 159

СО-9

Симонова М.В., Жижина Е.Г., Русских В.В., Матвеев К.И.

ПОЛУЧЕНИЕ КАТАЛИЗАТОРА ДЕЛИГНИФИКАЦИИ ДРЕВЕСИНЫ -
СМЕСИ 9,10-АНТРАХИНОНА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ В ПРИСУТСТВИИ
Mo-V-ФОСФОРНЫХ ГЕТЕРОПОЛИКИСЛОТ 160

СО-10

Бердникова П.В., Пай З.П., Кустова Г.Н., Толстикова А.Г.

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА ПЕРОКСОПОЛИОКСОВОЛЬФРАМАТОВ -
КАТАЛИЗАТОРОВ ОКИСЛЕНИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ 164

СО-11

**Сапегина Ю.В., Селиванова Н.В., Роор О.Н., Хлебникова Т.Б., Пай З.П.,
Толстикова А.Г.**

КАТАЛИТИЧЕСКОЕ ЭПОКСИДИРОВАНИЕ ОЛЕФИНОВЫХ
СОЕДИНЕНИЙ В ДВУХФАЗНЫХ РАСТВОРАХ 167

СО-12

Шишкин В. Е., Ю. М. Юхно, А. С. Уфимцев, Е. М. Листротенко

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ЗАМЕЩЕННЫХ
1,3,2-ОКСАЗАФОСФОР-3-ИНОВ 170

СО-13

Коскин А.П., Семиколенов В.А.

ИЗУЧЕНИЕ СТРУКТУРЫ И КАТАЛИТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ЩЕЛОЧНЫХ
КАТАЛИЗАТОРОВ, НАНЕСЕННЫХ НА УГЛЕРОДНЫЕ НОСИТЕЛИ 172

11.30 СО-14

**Вихарев Ю.Б., Аникина Л.В., Горбунов А.А., Шкляев Ю.В.,
Колла В.Э.**

N-(3,3-ДИМЕТИЛ-3,4-ДИГИДРОИЗОХИНОЛИЛ-1)-6'-АМИНОКАПРОНОВАЯ
КИСЛОТА – НОВЫЙ НЕНАРКОТИЧЕСКИЙ АНТИДЕПРЕССАНТ 174

СО-15

Максимчук Н.В., Симакова И.Л., Семиколенов В.А.

ПОЛУЧЕНИЕ ЦИТРАЛЯ И МЕНТОЛА ИЗ α -ПИНЕНА
Институт катализа им. Г.К. Борескова СО РАН, Новосибирск 175

СО-16

Ноговицина Е.М., Гришко В.В., Ившина И.Б., Толстиков А.Г.

БИОТРАНСФОРМАЦИЯ β -СИТОСТЕРОЛА КУЛЬТУРОЙ RHODOSPIRILLUM
RUBER ИЭГМ 233 В ПРИСУТСТВИИ ИНГИБИТОРОВ 9α -ГИДРОКСИЛАЗЫ 178

СО-17

**Жиров В.Н., Бронштейн Л.М., Сидоров С.Н., Валецкий П.М.,
Сульман Э.М., Матвеева В.Г.**

ПОЛУЧЕНИЕ КАТАЛИЗАТОРОВ В БЛОК-СОПОЛИМЕРНЫХ МИЦЕЛЛАХ
ПОЛИЭТИЛЕНОКСИД-ПОЛИВИНИЛ ПИРИДИНА 182

СО-18

Делий И.В., Максимчук Н.В., Семиколенов В.А.

ИЗУЧЕНИЕ КАТАЛИТИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ ИЗОМЕРИЗАЦИИ И
ГИДРИРОВАНИЯ МЕТИЛОВЫХ ЭФИРОВ ЖИРНЫХ КИСЛОТ НА МЕТАЛЛАХ
ПЛАТИНОВОЙ ГРУППЫ 184

СО-19

Арбузов А.Г., Т.В. Перевозчикова, Р.С. Боев, В.Н. Буркова

ВЛИЯНИЕ СОКА КОРНЯ ЛОПУХА ПРОИЗВОДСТВА ФИРМЫ ООО
«БИОЛИТ» НА РАЗВИТИЕ РЕАКЦИИ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ
ЗАМЕДЛЕННОГО ТИПА 187

СО-20

Соцкова В.А.

РЕАЛЬНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ УКРЕПЛЕНИЯ ОБЩЕЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ
ОРГАНИЗМА ДЕТЕЙ В УСЛОВИЯХ ЭКОЛОГИЧЕСКОГО НЕБЛАГОПОЛУЧИЯ 191

СО-21

Григорьева Т.Ф., Ворсина И.А., Ляхов Н.З.

НОВЫЕ ТВЕРДОФАЗНЫЕ МАТЕРИАЛЫ ЛЕЧЕБНОЙ КОСМЕТИКИ
С ДЕКОРАТИВНЫМИ СВОЙСТВАМИ 194

СО-22

Козлов Н.Г., Поткин В.И., Вашкевич Е.В.

СИНТЕЗ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ АДАМАНТАНА И
НАФТАЛИНА, ОБЛАДАЮЩИХ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТЬЮ 197

СО-23

**Кондратенко Р.М., Михайлова Л.Р.¹, Столярова О.В.¹,
Балтина Л.А.¹, Толстиков Г.А.²**

ОПТИМИЗАЦИЯ СПОСОБА ПОЛУЧЕНИЯ МОНОАММОНИЙНОЙ СОЛИ
ГЛИЦИРРИЗИНОВОЙ КИСЛОТЫ (ГЛИЦИРАМА) ИЗ КОРНЕЙ СОЛОДКИ
УРАЛЬСКОЙ (GLYCYRRHIZA URALENSIS FISHER) 199

СО-24 <u>Носова Э.В.,</u> Липунова Г.Н., Чарушин В.Н. НАПРАВЛЕННЫЙ СИНТЕЗ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ФТОРСОДЕРЖАЩИХ КОНДЕНСИРОВАННЫХ АЗАГЕТЕРОЦИКЛОВ	202
СО-25 <u>Зуев М.Г.,</u> Ларионов Л.П. ТАНТАЛОВЫЕ РЕНТГЕНОКОНТРАСТНЫЕ СРЕДСТВА	203
СО-26 <u>Логутенко О.А.,</u> Евсеенко В.И., Юхин Ю.М. СИНТЕЗ ОКОГАЛЛАТА И ТАРТРАТА ВИСМУТА (III) ВЫСОКОЙ ЧИСТОТЫ	207
СО-27 <u>Платонов В.Е.,</u> Максимов А.М., Никульшин П.В. СИНТЕЗЫ 1,2,4-ТРИХЛОРТРИФТОРБЕНЗОЛА, 2,4,5-ТРИХЛОР-3,6- ДИФТОРФЕНОЛА И -ТИОФЕНОЛА - БАЗОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ ДЛЯ СОЗДАНИЯ НОВЫХ ФТОРСОДЕРЖАЩИХ ПЕСТИЦИДОВ	209
СО-28 <u>Молчанов В.В.,</u> Зуев М.Г., Богданов С.В. МЕХАНОХИМИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ РЕНТГЕНОКОНТРАСТНЫХ ВЕЩЕСТВ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ	211
СО-29 <u>Стрельникова И.Е.,</u> Шмелев Л.В., Гринберг Е.Е., Беляков А.В.¹ <u>Торопов Н.И.,</u> Иванов С.В., Рахлин В.И.², Воронков М.Г.² ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОМЕЖУТОЧНЫХ СОЕДИНЕНИЙ, ОБРАЗУЮЩИХСЯ ПРИ ПОЛУЧЕНИИ ОСОБО ЧИСТОГО ФОРСТЕРИТА, МЕТОДАМИ ¹ H-, ¹³ C-ЯМР, ²⁹ Si-ИК-СПЕКТРОСКОПИИ	215
СО-30 <u>Юрьева Э.И.</u> ВОЗМОЖНОСТИ КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ ПРИ СПЕКТРОСКОПИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ НЕОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ	217
СО-31 <u>Гринберг Е.Е.,</u> Рябцева М.В. ОЦЕНКА ДАВЛЕНИЯ НАСЫЩЕННЫХ ПАРОВ ВЕЩЕСТВ ПО ИХ МОЛЕКУЛЯРНЫМ КОНСТАНТАМ	220
СО-32 <u>Молохова Е.И.,</u> Анфалова Л.Г., Трясцын Н.А., Решетников В.И., Пулина Н.А. ХИМИКО – ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПОЛУЧЕНИЯ И ИСПОЛЬЗОВАНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ПРОДУКТОВ ПТИЦЕФАБРИК	223
СПИСОК УЧАСТНИКОВ	225
СОДЕРЖАНИЕ	231

II Конференция
**Фундаментальная наука в интересах развития химической и
химико-фармацевтической промышленности**

Сборник тезисов докладов

Редакционная коллегия: [чл.-корр. РАН А.Г. Толстиков](#)
[д.т.н. В.Н. Стрельников](#)
[д.т.н. З.П. Пай](#)

Составитель: [Л.Я. Старцева](#)
Технический редактор: [Е.Б. Беликова](#)
Компьютерная обработка: [Ю.В. Климова](#)
Выпуск компакт диска: [А.А. Спиридонов](#)

Подписано в печать 05.11.2004

Формат 60x84/8

Печ. л. 30,0

Тираж 80
